

ト. 臨床試験

総括

実施した臨床試験の概略を以下に述べる。また、臨床試験の一覧を表ト-2に示した。

〔第Ⅰ相試験〕

健常成人男子を対象として、本薬0.25mg、0.5mg及び1mgを朝食直前に単回投与したときの安全性、薬理作用及び薬物動態を検討した。また、1mgを空腹時に単回投与したときの安全性及び薬理作用を検討した。

その結果、

- ①軽度かつ一過性の頭痛、眠気及び空腹感が認められたが、低血糖様症状として判断された症状はなかった。その他安全性に関する観察項目において異常は認められなかった。
- ②朝食直前投与において、血中グルコース濃度は用量依存的に低下した。
- ③空腹時投与において、血中グルコース濃度はプラセボに比べ有意に低下したが、血清中インスリン濃度には有意な差は認められなかった。

本薬1mg単回投与時に、有意な血糖降下作用を認めたため、1mgを超える投与量は健常人において低血糖発現の危険性が高いと判断し、1mgを超える投与量での検討は患者を対象とすることとした。

したがって、本薬0.5mg/日及び1mg/日の7日間連続投与試験は、インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者を対象として行った。

その結果、

- ①副作用は認められず、その他安全性に関する観察項目において異常は認められなかった。
- ②本薬において良好な血糖コントロールが得られた。

以上の成績から、健常人においては本薬0.25～1mg単回投与、NIDDM患者においては本薬0.5mg/日及び1mg/日の7日間連続投与での忍容性は良好であった。

〔前期第Ⅱ相試験〕

スルホニルウレア (SU)剤にて治療中の軽・中等症NIDDM患者53例に対して、本薬の0.25～2mg/日を用量漸増法(安全性を確認するため)を用いて3ヵ月間投与し、投与開始用量の検討並びに安全性、有効性を検討した。

その結果、

- ①前治療薬との比較における血糖コントロール度の主治医判定において、本薬が『やや優れる』以上18.9%、『同等』60.3%、『劣る』18.9%、『不明』1.9%という成績を得、前治療と同等の血糖コントロールを示した。
- ②他剤との用量同等性を推定すると、本薬の0.43mgはグリベンクラミドの1.25mgもしくはグリクラジドの40mgに相当すると考えられた。

- ③副作用は2例に認められ、発現率は3.8%であった。臨床検査において血清カルシウムの上昇を1例に認めた。低血糖発現例は認めなかった。
- ④最終投与量の分布をみると、2mg/日投与例が37.7% (20/53例) と最も多かった。

以上の成績から、本薬の投与開始用量は0.5mg/日もしくは1mg/日が妥当と判断され、他のSU剤との等価用量を計算すると、グリベンクラミドの1.25mg/日もしくはグリクラジド40mg/日に対して本薬の0.43mg/日が相当するという結果が得られた。

一方、最高用量としては2mg/日では不十分と考えられた。

〔後期第Ⅱ相試験〕

本薬の最少有効用量を検討するために、食事療法のみで入院治療中のNIDDM患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験を行い、プラセボ錠、本薬 0.25mg錠あるいは 0.5mg錠を1日1回14日間投与した。

その結果、

- ①本薬の0.5mg/日投与によって、プラセボ群と比較して空腹時血糖(FPG)、食後2時間血糖(PPG)、血糖の日内変動及び主治医判定において有意な改善を認めたが、本薬の0.25mg/日投与においては、FPG及びPPGに有意な改善は認められなかった。
- ②副作用は0.5mg投与群で4例、プラセボ群で1例が認められた。

以上の成績から、食事療法入院加療中の患者に対する本薬の最少有効用量は0.5mg/日であることがわかった。

また、食事療法もしくは既存のSU剤 (グリクラジドの40~160mg/日ないしはグリベンクラミドの2.5~10mg/日) で治療中の外来NIDDM患者を対象として、本薬0.5mg~6mg/日を用量漸増法により6ヵ月間投与して、前治療と同程度の血糖コントロールを達成し得る至適用量検索試験を行い、本薬の臨床用量幅を検討した。

その結果、

- ①試験前及び後の血糖コントロール度に対する主治医判定を比較すると、改善105例(32.9%)、不変158例(49.5%)、悪化56例(17.6%)であり、本薬によって血糖コントロール度は改善した。
- ②本薬の最終用量別例数の内訳は、4mg/日が78例と最も多く、続いて3mg/日：65例、2mg/日：63例、1mg/日：62例、0.5mg/日：46例、6mg/日：10例、1.5mg/日及び5mg/日：4例並びに0.25mg/日：1例であり、全症例の81.7%が1~4mg/日の範囲に含まれていた。
- ③副作用は9.6%(34/355例)に発現し、そのうち低血糖と判定されたものは4例(1.1%)であった。
- ④既存のSU剤の高用量投与でもコントロール不十分な症例に対しては本薬の4mg/日ではコントロール困難な場合があることが認められ、6mg/日まで増量した。

以上の成績から、本薬は通常1~4mg/日で血糖コントロール可能で、本薬1mg/日とグリクラジドの80mg/日ないしはグリベンクラミドの2.5mg/日は等価用量と考えられた。また、既存のSU剤の高用量投与でもコントロール不十分な症例の場合は、6mg/日まで増量可能であるとの結論に達した。

〔第Ⅲ相試験〕

食事療法もしくは既存のSU剤（グリベンクラミド2.5～10mg/日）による治療で、血糖コントロールが不十分（FPGが140 mg/dL以上もしくはHbA_{1c}が7.0%以上）なNIDDM患者を対象とした6カ月間投与の二重盲検比較試験において、本薬1～6mg/日とグリクラジド40～160mg/日を用量漸増法により比較した。

その結果、

- ①改善率（主治医判定で軽度改善以上）は、本薬47%、グリクラジド45%と有意な差はなく、同等性の検討の結果、両群の改善率の差の90%信頼区間は-5.7%～9.6%であり、±10%以内に収まっていた。また、 $\Delta=10\%$ としたDunnnett - Gent検定も有意であった。これより、全般改善度を軽度改善以上で区分した場合の両薬剤の同等性は示された。
- ②全般改善度、概括安全度及び有用度のいずれにおいても薬剤間に有意差は見られなかった。
- ③前治療別にみた解析では、グリベンクラミド6.25mg/日以上を投与していたにもかかわらずコントロール不十分な前治療群（HbA_{1c}：8.9±1.3%、FPG：188.9±42.2mg/dL）において、HbA_{1c}、FPG、PPG、全般改善度及び有用度の項目で、本薬はグリクラジドより有意に優れた成績を示した。それ以外の前治療群では有意差は見られなかった。
- ④副作用発現頻度は、本薬6.5%（15 / 230例）、グリクラジド7.0%（16 / 229例）であり、低血糖発現頻度は、本薬4.8%（11 / 230例）、グリクラジド2.6%（6 / 229例）であった。
- ⑤本薬の血糖降下作用とインスリン分泌促進作用に乖離がみられた。

以上の成績から、本薬はグリクラジドと同等の有効性及び安全性を示し、NIDDM患者に対して有効な新しいSU剤であることが示された。しかし、1994年6月の第2回調査会において、本試験のエンドポイントが主治医の主観的評価であること、また登録された症例の半数以上が患者選択基準より血糖コントロールの悪い症例であったことに疑義が示され、追加臨床試験（後述）の実施が指示された。

〔臨床薬理試験〕

副作用を検討するために、糖代謝能の正常な健常人9例において、本薬1mgとグリベンクラミド2.5mg及びプラセボとの血糖降下作用並びにインスリン分泌促進作用を比較検討した。その結果、本薬の血糖降下作用はグリベンクラミドと有意差を認めなかったが、インスリン分泌能はグリベンクラミドより弱いことが示唆された。

そこで、インスリン分泌能の全くないインスリン依存型糖尿病(IDDM)患者5例を対象とした正常血糖インスリンランプ法による試験を行い、副作用の作用部位を検討した。

その結果、本薬非投与時と比較して本薬注入によって末梢組織（主に筋肉、脂肪）における糖取り込みは非注入時7.54mg/kg・分、注入時8.06mg/kg・分となり（ $p=0.20$ ）、本薬が糖取り込みを促進させることが示唆された。

〔長期投与試験〕

至適用量検索試験終了後、引き続き6ヵ月以上の投与継続が可能なNIDDM患者65例を症例登録し、本薬の1年以上の投与における安全性及び有効性の検討を行った。

その結果、副作用発現率は6.2% (4/65例) であったが重篤なものはなく、長期投与においても安全性に問題はないと思われた。また、有用度判定において有用とされたものは62.5% (35/56例) であった。

〔追加臨床試験〕

1994年6月27日の第2回調査会の指示に従い、本薬の特徴を検証するために以下の2つの追加臨床試験を行った。

1) 追加臨床試験1 (プラセボを対照とした二重盲検比較試験)

食事療法による治療で、血糖コントロールが不十分(最近12週以内の安定型HbA_{1c}が安定 [±0.5%以内の変動] しており、HbA_{1c}≥7.0%)なNIDDM患者を対象とした12週間投与の二重盲検比較試験において、本薬1~4mg/日と食事療法 (プラセボ) を用量漸増法により比較した。

その結果、

- ① 血液中の空腹時インスリン、朝食後2時間インスリン、朝食後2時間C-ペプチドにおいて、グリメピリド群がプラセボ群に比べ高値を示し有意差が認められたが、空腹時C-ペプチドは両群において有意差は認められず、本薬の柔和な降作用が示唆された。
- ② 最終投与量の分布は、本薬投与群 (H群) で1.0mg投与例は67.6%(25/37例)を占め、さらに2.0mg以下の投与例では94.6%(35/37例)であった。
- ③ 全般改善度は、H群で67.6% (25/37例)、プラセボ投与群 (P群) で7.5% (3/40例)の改善率であり、H群に有意な改善効果が認められた。概括安全度については、H群で78.4% (24/37例)、P群で80.0% (32/40例)の安全率で両群に有意な差は認められず、本薬の高い安全性が確認された。
- ④ 臨床検査値異常も含めた副作用は、H群で10例(27.0%)、P群で8例(20.0%)に発現したが、有意差は認められなかった。低血糖の発現が疑われた症例は、H群で2例のみであった。臨床検査値の試験前後値の比較では、両群において有意な変動が認められた項目もあったが、いずれも正常範囲内の変動であった。

2) 追加臨床試験2 (グリクラジドを対照とした二重盲検比較試験)

既存のSU剤の高用量 (グリベンクラミド≥7.5mg/日) による治療で、血糖コントロールが不十分(最近12週以内の安定型HbA_{1c}が安定 [±0.5%以内の変動] しており、HbA_{1c}≥8.0%)なNIDDM患者を対象とした28週間投与の二重盲検比較試験において、本薬4~6mg/日とグリクラジド160mg/日を用量漸増法により比較した。

その結果、

- ① 改善率は、本薬投与群 (H群) で7.6%、グリクラジド投与群 (GC群) で7.7%であった。コントローラー委員会薬効評価システムによる同等性の検討では、両群は同等であった。改善度に対する順序カテゴリーを用いたWilcoxon検定では、両群の順序カテゴリー

における分布には有意な差異が認められ、悪化例が GC 群に多かった。

- ② 血糖コントロールに関する指標では、HbA_{1c}、FPG、空腹時インスリンの3項目でGC群に比しH群が、有意に低値であった。しかし、このときのPPG、朝食後2時間インスリン及びC-ペプチドには両群間で差異は認められず、本薬のマイルド(柔和)なインスリン分泌作用が示唆された。
- ③ 血清脂質への影響をみると、GC群において総コレステロールが有意に低下した。
- ④ 有害事象は、H群で66例(142件)、GC群で65例(153件)発生し、有害事象発生率はそれぞれ41.8%、45.8%であった。副作用についてはH群で31例(62件)、GC群で27例(58件)発生し、副作用発生率はそれぞれ19.6%、19.0%であった。有害事象の発生率及び副作用の発生率は群間に有意な差異は認められなかった。また、臨床検査の前後差比較では、両群において有意な差異が認められたが、いずれも正常範囲内の変動であった。観察された項目のうち、他のSU剤で報告されていない項目はなかった。

〔国外での使用状況〕

本薬は表ト-1にみられるような主要国をはじめ、世界66カ国において既に承認・上市されており、1995年以来150万人を越えるNIDDM患者に投与されているが、本薬に特異的な副作用の報告は見られていない。

海外における本薬の市販後調査報告によると、代表的な副作用としては、低血糖、吐き気、皮疹、肝機能異常、頭痛、眠気、下痢等であるが、これらはいずれも他のSU剤でも報告されているものであり、発生頻度も同程度である。

なお、投与開始用量はいずれの国でも1mg/日、維持用量は1~4mg/日であり、本邦と同じである。一方、投与方法はいずれの国でも1日1回投与であり、本邦の1日1~2回と異なっている。本邦では患者の安全性に配慮して1日1~2回としたが、海外の状況を考慮すると、1日1回投与時の有効性、安全性にも問題はないと考えられる。

表ト-1 海外におけるグリメピリドの許可・上市時期

国名	許可日	上市日	維持用量	最高推奨用量
米国	1995年11月30日	1996年4月1日	1日1回1~4mg	8mg/日
ドイツ	1996年10月18日	1996年11月25日	1日1回 1~4mg	6mg/日
フランス	1996年11月14日	1997年9月8日		
イギリス	1996年11月9日	1997年8月1日		
イタリア	1996年11月22日	1997年5月15日		
スイス	1995年6月22日	1996年3月15日		
ノルウェー	1997年1月10日	1997年1月10日		
スウェーデン	1995年8月30日	1995年10月2日		
オランダ	1995年6月20日	1996年4月1日		

表ト-2 臨床試験一覧表

試験区分	試験の種類	対象	投与症例数(例)	用法・用量(mg/日)	投与期間	代表施設名* 及び実施施設数()	治験期間
第Ⅰ相試験	朝食直前投与試験	健康人	プラセボ 本薬 9 18	0.25, 0.5, 1	1日	□□□ (1)	19□□年□月
	空腹時投与試験	健康人	8	プラセボ 本薬	1日	□□□ (1)	19□□年□月～□月
	患者での連投試験	NIDDM	9	0.5, 1	7日	□□□ (1)	19□□年□月～□月
前期第Ⅱ相試験	オープン (3カ月)	NIDDM	53	0.25～2	25～141日	□□□ (9)	19□□年□月～□月
	二重盲検(2週)	NIDDM	プラセボ 本薬 32 63	0.25, 0.5	1～16日	□□□ (24)	19□□年□月～ 19□□年□月
後期 第Ⅱ相試験	用量探索試験	NIDDM	363	0.25～6	1～232日	□□□ (57)	19□□年□月～ 19□□年□月
	第Ⅲ相比較試験	NIDDM	本薬 グリクラジド 239 233	0.5～7 40～200	11～212日	□□□ (82)	19□□年□月～ 19□□年□月
臨床薬理試験	単盲検(単回) クロスオーバー	健康人	9	プラセボ 本薬 グリベンクラミド	1日	□□□ (1)	19□□年□月～□月
	オープン(単回)	IDDM	5	3～6μg/分(i.v.)	1日	□□□ (1)	19□□年□月～ 19□□年□月
長期投与試験	オープン(48週)	NIDDM	65	0.5～6	205～477日	□□□ (57)	19□□年□月～ 19□□年□月
追加臨床試験1	二重盲検(12週)	NIDDM	プラセボ 本薬 42 38	1～4	28～120日	□□□ (22)	19□□年□月～ 19□□年□月
	二重盲検(28週)	NIDDM	本薬 グリクラジド 169 150	1～6 80～160	16～274日	□□□ (104)	19□□年□月～ 19□□年□月

*: 論文執筆者ないしは代表世話人の所属機関名

1. 臨床試験成績

1. 第Ⅰ相試験

(1) 健常人における朝食直前単回投与試験

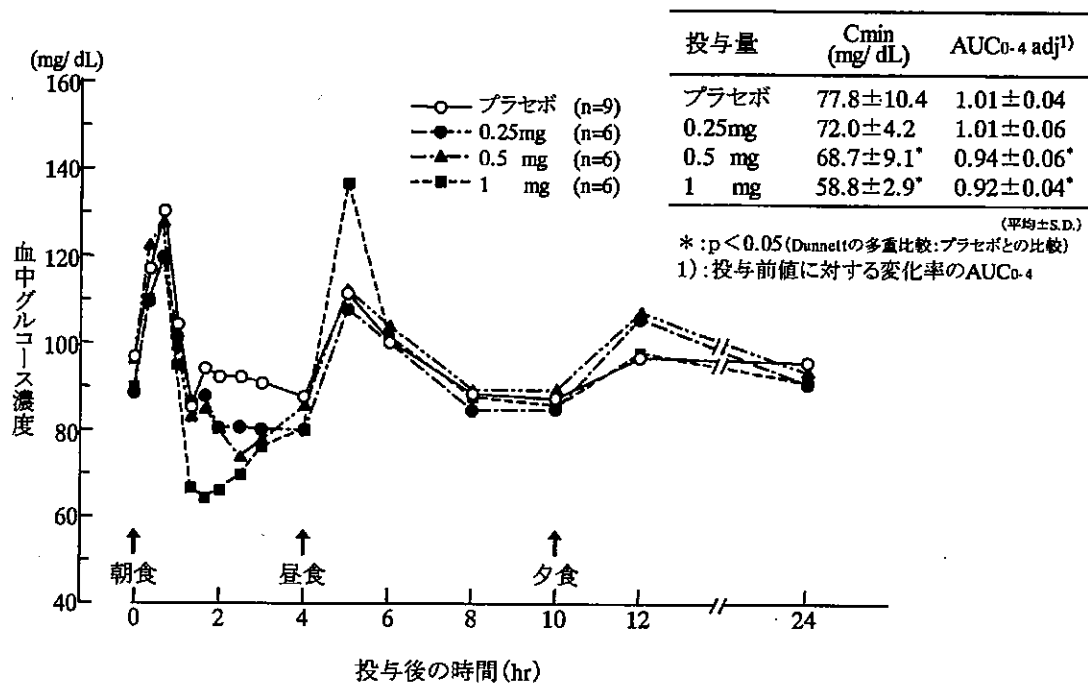
試験方法及び成績の概略を表ト-3に示す。

本試験開始時において、国外の第Ⅰ相試験で0.005~1.75 mg までの安全性が確認されていたことから、本試験の投与量を0.25, 0.5及び1mgと設定した。また、低血糖に対する安全性を考慮し、朝食直前に投与した。

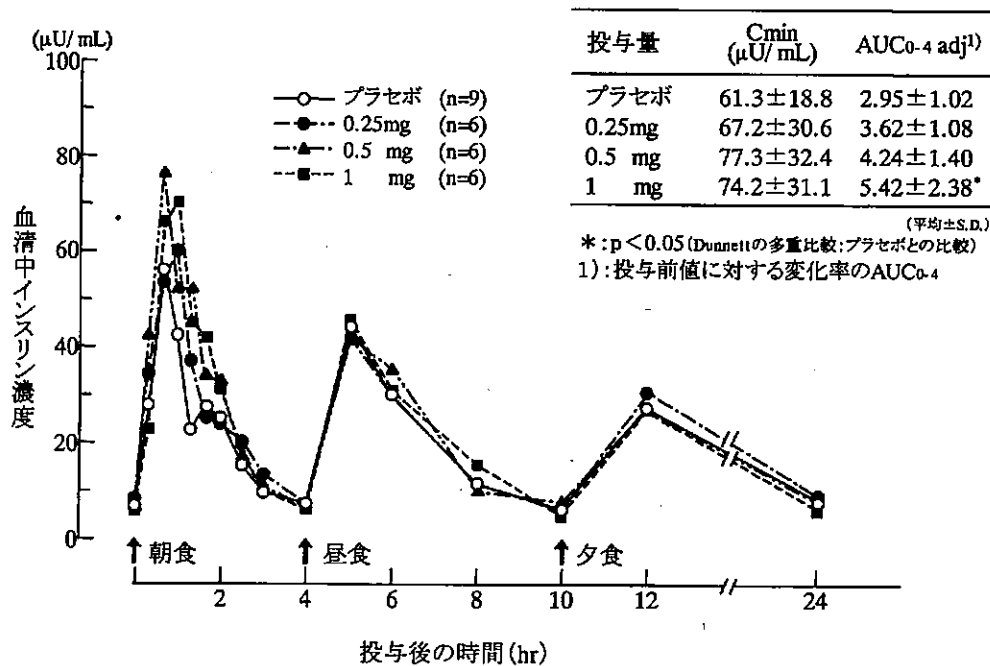
表ト-3 朝食直前単回投与試験の方法及び成績

項目	内容
治験の目的	健常人におけるグリメピリド朝食直前単回経口投与時の安全性、薬理作用及び薬物動態の検討
試験の種類	プラセボを対照とした単盲検
対象	試験開始前に実施したスクリーニング検査の結果、適格と判断された健常成人男子 (20~45歳)
例数	27例 : 0.25mg, 0.5mg及び1mg各6例, プラセボ9例
使用薬剤	0.25mg錠, 0.5mg錠, 1mg錠, プラセボ錠
用法・用量	朝食直前に実薬又はプラセボ錠1錠を単回経口投与
検査・観察項目	1.自覚症状 2.血圧, 脈拍数, 体温, 心電図 3.臨床検査(血液学的検査, 血液生化学検査及び尿検査) 4.血中グルコース, インスリン, C-ペプチド, 3-ヒドロキシ酪酸, グルカゴン, ビルビン酸及び乳酸濃度, 尿中C-ペプチド排泄量 5.血清中未変化体及び代謝物濃度, 尿中代謝物濃度
検査・観察時期	投与前から投与後24時間
治験総括医師	□□□□
実施施設	□□□□
治験期間	19□□年□月
治験成績	<p>1. 本薬投与18例中7例において、軽度かつ一過性の頭痛, 眠気及び空腹感が認められ, プラセボ投与9例中3例においても同様な症状が認められた (表ト-4)。</p> <p>2. 血圧, 脈拍数, 体温, 心電図及び臨床検査において, 本薬に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。</p> <p>3. 朝食後の血中グルコース濃度のC_{min}は用量依存的に低下した。また, 投与前値に対する変化率のAUC_{0-4}は, プラセボ投与時と比べ0.5mg及び1mg投与時で, 有意に減少した(図ト-1)。</p> <p>4. 血清中インスリン及びC-ペプチド濃度のC_{max}には用量間で有意な差は認められなかった。しかし, 投与前値に対する変化率のAUC_{0-4}は, プラセボ投与時に比べ1 mg投与時で有意に増加した(インスリンについて図ト-2)。</p> <p>5. 血中3-ヒドロキシ酪酸, グルカゴン, ビルビン酸及び乳酸濃度には本薬投与による有意な変動は認められなかった。</p> <p>(薬物動態については『への項244頁』参照)</p>

安全性に関する検査観察項目において異常所見は認められず、忍容性は良好であった。



図ト-1 グリメピリド朝食直前単回経口投与時の血中グルコース濃度推移 (平均)



図ト-2 グリメピリド朝食直前単回経口投与時の血清中インスリン濃度推移 (平均)

表ト-4 朝食直前単回投与試験における自覚症状

投与量	被験者番号	症状	程度	投与後発現時間	持続時間	処置	本薬との関連性
0.25mg	14	眠気	軽度	1時間40分	20分	なし	なし
	16	頭重感	軽度	10時間	5時間	なし	なし
0.5mg	21	眠気	軽度	2時間	2時間	なし	なし
	25	眠気	軽度	2時間	30分	なし	なし
	23	頭痛	軽度	10時間	5時間	なし	なし
1mg	31	眠気	軽度	1時間20分	20分	なし	なし
	39	空腹感	軽度	2時間30分	30分	なし	なし
プラセボ	26	眠気	軽度	1時間20分	1時間30分	なし	なし
			軽度	5時間	3時間	なし	なし
			軽度	12時間	3時間	なし	なし
	37	空腹感	軽度	1時間20分	1時間40分	なし	なし
22	口の渇き	軽度	2時間	30分	なし	なし	

〔自覚症状の本薬との関連性の判断根拠〕

眠気及び空腹感については、その発現は投与量に依存的ではなく、プラセボ群においても同様に見られていること、また頭重感及び頭痛については、その症状が発現した投与後10時間以降では、血糖値は正常であり、血清中薬物濃度は定量限界以下であることから、本薬との関連性はないと判断した。

(2) 健常人における空腹時単回投与試験

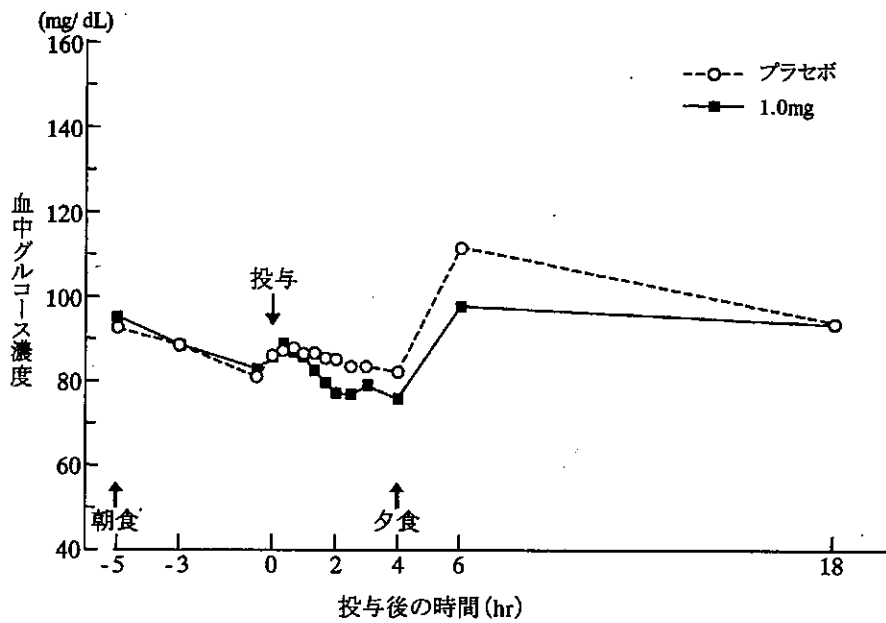
試験方法及び成績の概略を表ト-5に示す。

朝食直前単回投与試験において、本薬の1mgまで忍容性は良好であったこと、また、血中グルコース濃度はプラセボ投与時と比べ1mg投与時で有意に低下したことから、空腹時投与による本試験の投与量として1mgを設定した。

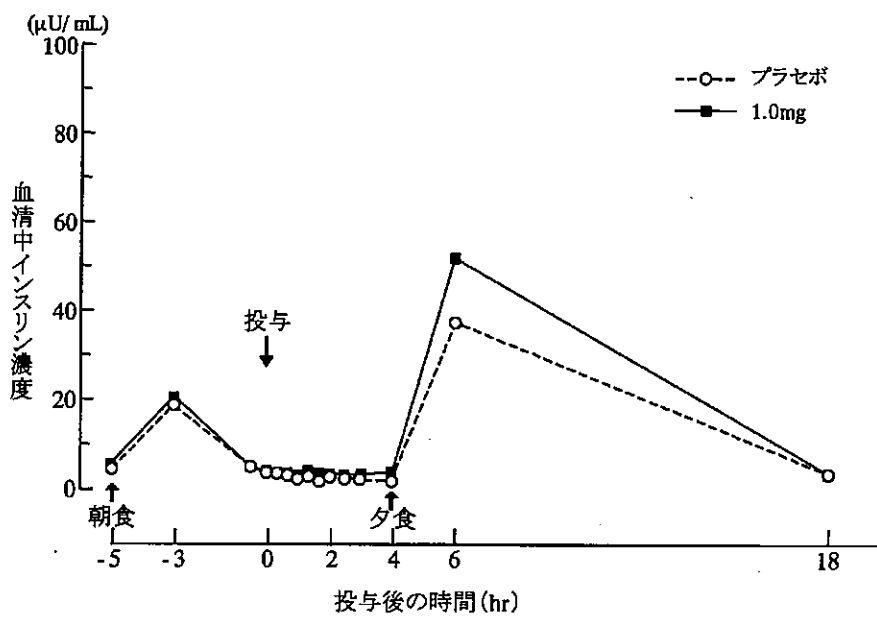
表ト-5 空腹時単回投与試験の方法及び成績

項目	内容
治験の目的	健常人におけるグリメピリド1mg単回経口投与後の空腹状態での安全性及び薬理作用の検討
試験の種類	プラセボを対照とした単盲検クロスオーバー法
対象	朝食直前単回投与試験に参加し実薬投与を受けた被験者で、試験開始前に実施したスクリーニング検査の結果、適格と判断された健常成人男子 (20~45歳)
例数	8例
使用薬剤	1mg錠, プラセボ錠
用法・用量	朝食摂取5時間後に実薬又はプラセボ錠1錠を単回経口投与とし、投与後4時間は絶食状態とする。休業期間は1週間とする。
検査・観察項目	1.自覚症状 2.血圧, 脈拍数, 体温, 心電図 3.臨床検査(血液学的検査, 血液生化学検査及び尿検査) 4.血中グルコース, インスリン, C-ペプチド, 3-ヒドロキシ酪酸濃度, 尿中C-ペプチド排泄量
検査・観察時期	各期, 朝食摂取前から投与後18時間
治験総括医師	□□□□
実施施設	□□□□
治験期間	19□□年□月~□月
治験成績	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本薬投与後4例において、軽度かつ一過性の頭痛, 眠気及び空腹感が、またプラセボ投与後1例で空腹感が認められた(表ト-6)。 2. 血圧, 脈拍数, 体温, 心電図及び臨床検査において、本薬に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。 3. 血中グルコース濃度は、プラセボ投与時と比べ本薬の1mg投与により、有意に低下した【濃度推移の分散分析: $p < 0.05$】(図ト-3)。 4. 本薬1mg投与時の血清中インスリン(図ト-4)及びC-ペプチド濃度推移には、プラセボ投与時と比べ有意な差は認められなかった。

以上の成績から、本薬1mgは空腹状態において血中グルコース濃度をプラセボ投与時と比べ有意に低下させたが、低血糖様症状を認めることなく忍容性は良好であった。



図ト-3 グリメピリド1mg空腹時単回経口投与における血中グルコース濃度推移 (平均, n=8)



図ト-4 グリメピリド1mg空腹時単回経口投与における血清中インスリン濃度推移 (平均, n=8)

表ト-6 空腹時単回投与試験における自覚症状

投与薬剤	被験者番号	症状	程度	投与後発現時間	持続時間	処置	本薬との関連性
グリメピリド	1	空腹感	軽度	1時間20分	1時間30分	なし	なし
	5	空腹感	軽度	1時間	1時間	なし	なし
	8	空腹感	軽度	40分	20分	なし	なし
		頭痛 眠気	軽度 軽度	1時間 1時間20分	40分 1時間30分	なし なし	小さい なし
	7	頭痛	軽度	1時間	4時間	なし	小さい
プラセボ	7	空腹感	軽度	40分	40分	なし	なし

〔自覚症状の本薬との関連性の判断根拠〕

空腹感及び眠気については、本治験における投与が朝食後5時間以上経過した空腹状態で行われたこと、また発現がⅠ期に偏っていることから、本剤との関連性はないと判断された。頭痛については、投与後1時間から発現しており、特に本薬との関連性を否定する要因がなかったことから、関連性は否定できず、小さいとした。

〔第Ⅰ相臨床試験において認められた頭痛の因果関係の見直しについて〕

第Ⅱ相以降の臨床試験において、安全性評価対象例760例中、薬剤との因果関係が否定できない頭痛が5例で認められたことを踏まえて、第Ⅰ相臨床試験において「本薬との関連性なし」と判断した頭痛について、治験担当医師が再度因果関係について見直した。

治験担当医師の見解は、以下のとおりであった。一般的に経口糖尿病薬で見られる頭痛は、血糖降下作用によるものと考えられている。しかしながら、本治験においては頭痛が発現した投与後10時間以降の血糖値は正常範囲内であり、本剤の血糖降下作用が頭痛を引き起こしたとは考えにくい。また頭痛は第Ⅰ相臨床試験の試験環境と日常の生活環境とが大きく異なることから、しばしば発現する症状の1つである。

これらのことから、「第Ⅰ相臨床試験で認められた頭痛と本剤との間に因果関係があるとは考えられない。」とのことであった。

(3) NIDDM患者における7日間連続投与試験

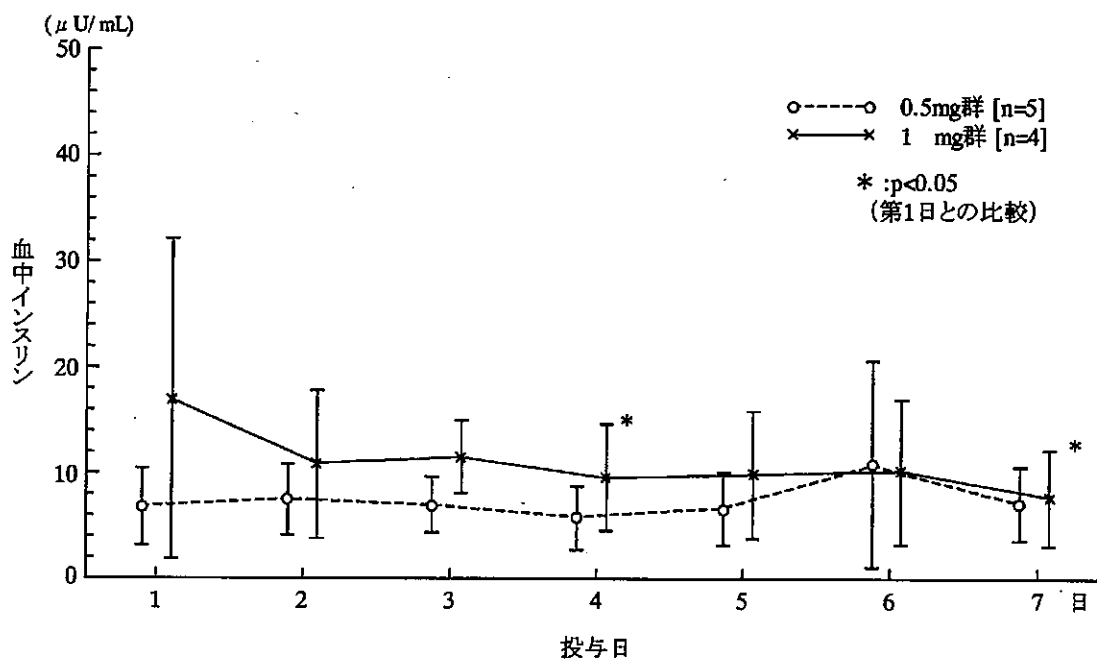
健常人を対象とした単回投与試験において、本薬1mg投与時に有意な血糖降下作用を認めため、倫理性及び安全性(低血糖発現の危険性)の面から連続投与試験はNIDDM患者で行うこととした。

用量設定の根拠としては、健常人男子を対象とした単回経口投与試験において0.25mg、0.5mg及び1mg錠が投与され、0.5mg及び1mg群でプラセボ群と比べ有意な血糖降下作用が認められたため、血糖降下作用の発現が考えられる0.5mgと1mgの2用量を選択した。

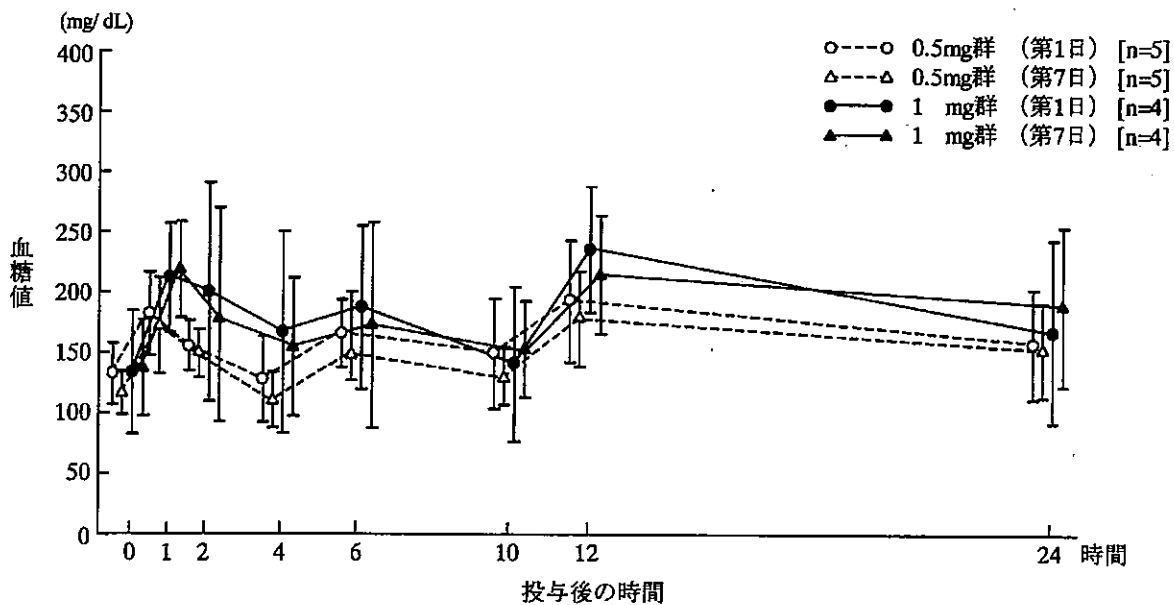
試験方法及び成績の概略を表ト-7に、また治験中に発現した自覚症状を表ト-8に示す。

表ト-7 7日間連続投与第Ⅰ相試験の方法及び成績

項目	内容
治験の目的	軽・中等症のインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者における本薬連続投与時の薬物動態、安全性について検討する。
試験の種類	オープン試験法(用量固定)
対象	グリベンクラミドにて治療中の軽・中等症のNIDDM患者(入院)
例数	9例(0.5mg:5例, 1mg:4例)
使用薬剤	0.5mg錠, 1mg錠
用法・用量	0.5mgもしくは1mg錠を1日1回1錠朝食前に7日間経口投与する。
検査・観察項目	1.血糖, インスリン, β -ヒドロキシ酪酸, グリメピリド及び代謝物濃度 2.血圧, 脈拍, 体温, 心電図, 臨床検査, 3.自覚症状, 尿検査
検査・観察時期	検査項目 1.及び2.: 第1日及び第7日, 3.:毎日
治験総括医師	□□□□
実施施設	□□□□
治験期間	19□□年□月~□月
治験成績	① 本薬の1mg/日の7日間連続投与によって、基礎(空腹時)インスリン値の低下を認めた(図ト-5)。 ② 第1日と第7日の血糖の日内変動に、有意な変化は見られず、良好な血糖コントロールが得られた(図ト-6)。 ③ 副作用及び臨床検査値の異常変動及び低血糖症状は認められなかった。(薬物動態については、「への項249頁」を参照)



図ト-5 7日間連続投与時の基礎(空腹時)インスリン値の推移(平均±S.D.)



図ト-6 第1日及び第7日の血糖値の日内変動(平均±S.D.)

表ト-8 自覚症状の一覧

被験者番号	症 状	発現日	程 度	経 過
104 (1.0mg 投与)	疲労感	第2日	軽い	翌日に消失
	胃のもたれ	第7日9時	軽い	同日14時に消失
109 (0.5mg 投与)	咳	第3日	軽い	翌日に消失

第 I 相試験のまとめ

健常人における本薬0.25~1mgの朝食直前単回投与及び1mgの空腹状態での単回投与, NIDDM患者における0.5mg/日及び1mg/日7日間連続投与において, 忍容性は良好であった。

これより, 更に多数の患者及び長期の投与における安全性・有効性を検討する第 II 相試験へ移行することを妥当と判断した。

2. 前期第II相試験

試験方法の概略を表ト-9に示す。

表ト-9 前期第II相試験の方法

項目	内容
試験の目的	インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者を対象とし、投与開始量の検討並びに有効性及び安全性の検討を行う。
試験の種類	オープン試験法(用量漸増法)
対象	NIDDM患者で、重篤な糖尿病性合併症を伴わない症例 1. 前治療：グリベンクラミド5mg/日以下ないしはグリクラジド120mg/日以下 2. 40歳以上69歳以下の外来患者
例数	グリベンクラミド前治療群：32例 グリクラジド前治療群：32例
使用薬剤	0.25mg錠, 0.5mg錠, 1mg錠
用法・用量	治療期間は12週間で、最高用量は2mg/日とし、本薬を1日1回を服用する。 血糖コントロールが不十分な場合には、忍容性が良好であれば以下のステップで増量する。 グリベンクラミド 2.5mg以下、もしくはグリクラジドによる前治療群 0.25mg/日 → 0.5mg/日 → 1mg/日 → 1.5mg/日 グリベンクラミド 3.75mg以上による前治療群 1mg/日 → 1.5mg/日 → 2mg/日
検査・観察項目	①血糖コントロール(FPG, フルクトサミン, HbA _{1c}) ②自覚症状 ③血圧 ④服薬状況 ⑤血清脂質 ⑥体重 ⑦身長 ⑧臨床検査 ⑨尿検査 ⑩心電図
検査・観察時期	FPG, ②~④：2週毎, フルクトサミン, HbA _{1c} , ⑤, ⑥：4週毎, ⑦~⑩：試験の前後
評価項目	血糖コントロール度, 用量同等性, 自覚症状改善度, 安全度, 有用度
試験総括医師	□□□□
実施施設	□□□□ 他9施設
試験期間	19□□年□月~19□□年□月

1) 用法・用量の設定根拠

- ① 第I相試験において0.25mgから1mgまでの安全性を確認したこと。
- ② ドイツヘキスト社における第II相試験において、本薬の2~3mg/日がグリベンクラミド15mg/日に相当するという成績を得たこと。
その他毒性及び薬理試験成績等を考慮の上、中央委員会にて決定した。

2) 血糖コントロール度の判定基準

試験実施計画書中には血糖コントロール状態の評価方法として、「FPG, フルクトサミン, HbA_{1c}, などの値を前治療と比較して、血糖コントロール状態を評価する」と規定し、前治療との比較を行う旨を強調した。

一方、血糖コントロール度の評価基準の具体的設定について中央委員会において検討を重ねたが、「血糖コントロールの評価指標としてはHbA_{1c} (もしくはHbA_{1c})が優れているが、これは過去1~3ヵ月間の長期的な血糖コントロール状態を反映しているため、試験等で治療法を変更した

場合など、血糖が変動している際の評価に用いるには注意を要する。この様な時には、その時点でのFPG等の値も考慮する必要がある」との意見が強かった。しかし、HbA_{1c}とFPGの2変量を加味した評価基準の設定は極めて困難との結論に達し、判定基準は設けずに主治医の評価を尊重することとした。

試験成績

- ① 前治療との比較における血糖コントロール度の主治医判定において、本薬が『やや優れる』以上18.9%、『同等』60.3%、『劣る』18.9%、『不明』1.9%という成績を得、前治療薬と同等の血糖コントロールを示した。
- ② 他剤との用量同等性を算術的に推定すると、グリベンクラミドの1.25mgもしくはグリクラジドの40mgに対して、本薬の0.43mgが相当すると考えられた。
- ③ 副作用は53例中2例に認められ、発生率は3.8%であった。臨床検査において血清カルシウムの上昇を1例に認めた。低血糖発現例は認めなかった。
- ④ 最終投与量の分布をみると、2mg/日投与例が最も多く、37.7%(20/53例)次いで0.5mg/日と1mg/日が各々17.0%(9/53例)であった。

以上の成績から、本薬の投与開始量としては0.5mg/日もしくは1mg/日が妥当と推定された。また、本薬0.25~2mg/日の投与で安全性が確認されたが、最高用量としては2mg/日では不十分と考えられた。

3) 症例の内訳

症例の内訳を表ト-10に示す。なお、有効性、安全性及び有用性のいずれについても、この症例数にて評価した。

表ト-10 前期第II相試験症例の内訳

群	投与開始用量	総症例数 53 例	
		前治療	例数
H	本薬 1mg/日	グリベンクラミド \geq 3.75mg	24 例
L	本薬 0.25mg/日	グリベンクラミド \leq 2.5mg	16 例
C	本薬 0.25mg/日	グリクラジド \leq 120mg	13 例

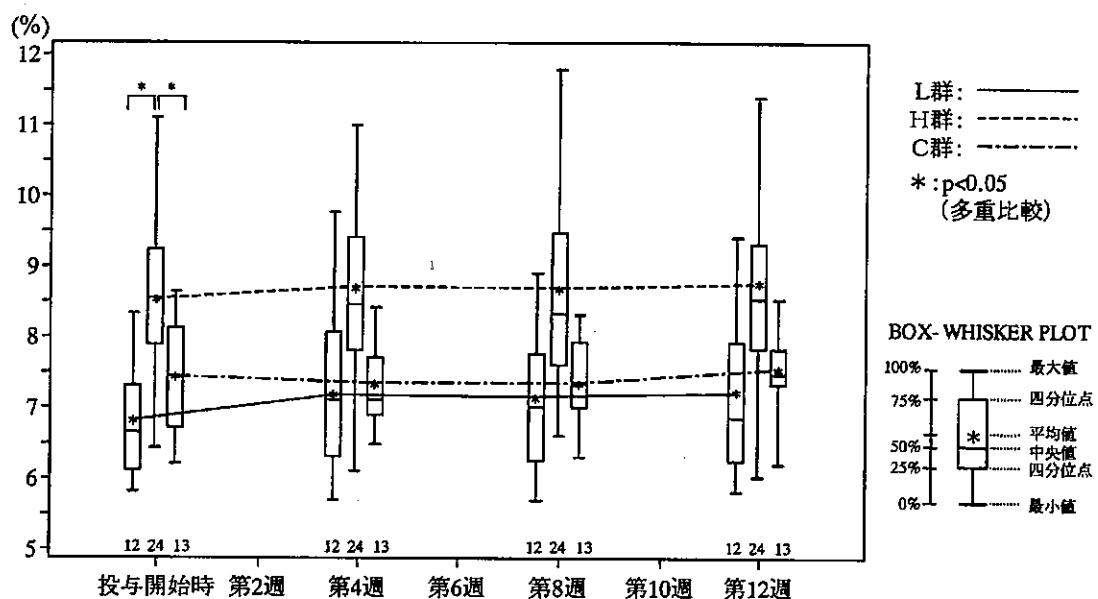
4) 血糖コントロール状態

本薬投与開始時と比較した終了時の血糖コントロール状態を、本薬の最終用量別に表ト-11に示す。全例でみると、79.2%の症例が試験前と同等以上のコントロール状態であった。用量別の『同等』以上の累積比率をみると、ほぼ直線的に増加していることから、最高用量としては2mgは不十分と考えられた。

HbA_{1c}の経時変化を図ト-7に示す。投与開始時と比較して、有意な変化は見られなかった。

表ト-11 血糖コントロール状態 (用量別)

最終投与量		評価基準					合計 (%)	コントロール率 (%) [同等以上]	累積コントロール率 (%)
		優れる (%)	やや優れる (%)	同等 (%)	劣る (%)	不明 (%)			
0.25mg	例数 (%)	0	0	6 (85.7)	1 (14.3)	0	7 (100)	6 / 7 (85.7)	6 / 53 (11.3)
0.5mg	例数 (%)	0	1 (11.1)	5 (55.6)	3 (33.3)	0	9 (100)	6 / 9 (66.7)	12 / 53 (22.6)
1mg	例数 (%)	0	1 (11.1)	7 (77.8)	0	1 (11.1)	9 (100)	8 / 9 (88.9)	20 / 53 (37.7)
1.5mg	例数 (%)	0	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (12.5)	0	8 (100)	7 / 8 (87.5)	27 / 53 (50.9)
2mg	例数 (%)	1 (5.0)	4 (20.0)	10 (50.0)	5 (25.0)	0	20 (100)	15 / 20 (75.0)	42 / 53 (79.2)
合計	例数 (%)	1 (1.9)	9 (17.0)	32 (60.3)	10 (18.9)	1 (1.9)	53 (100)	42 / 53 (79.2)	42 / 53 (79.2)



図ト-7 HbA_{1c}の経時変化

5) 概括安全度

全53例中, 48例 (90.6%) については『問題なし』と判定され, 『やや問題あり』もしくは『非常に問題あり』と判定された症例はそれぞれ4例 (7.5%), 1例 (1.9%)であった (表ト-12)。

表ト-12 概括安全度 (用量別)

用量		評価基準	全く問題なし (%)	やや問題あり (%)	問題あり (%)	非常に問題あり (%)	不明 (%)	合計 (%)
0.25mg	例数 (%)		6 (85.7)	1 (14.3)	0	0	0	7 (100)
0.5mg	例数 (%)		8 (88.9)	1 (11.1)	0	0	0	9 (100)
1mg	例数 (%)		8 (88.9)	0	0	1 (11.1)	0	9 (100)
1.5mg	例数 (%)		8 (100)	0	0	0	0	8 (100)
2mg	例数 (%)		18 (90.0)	2 (10.0)	0	0	0	20 (100)
合計	例数 (%)		48 (90.6)	4 (7.5)	0	1 (1.9)	0	53 (100)

6) 中止, 副作用及び臨床検査値異常

① 中止症例

中止症例は3例あり, その内訳は副作用発現によるもの1例, 効果不十分によるもの1例及び併発症によるもの1例であった。中止症例の詳細を表ト-13に示す。

② 副作用症例

主治医により, 副作用が発現したと判定された症例は2例であった。なお, 低血糖もしくは低血糖によると思われる症状は認められなかった。副作用の詳細を表ト-14に示す。

③ 臨床検査値の異常変動

主治医により薬剤との因果関係ありと判定された, 血清カルシウムの上昇が1件認められた。よって, 以降の臨床試験では全て血清カルシウムと無機リンを測定項目に加えることとした。臨床検査値の異常変動を表ト-15に示す。

表ト-13 中止症例一覧

症例番号	性・年齢	罹病期間	前治療薬	本薬投与量	中止内容						
			併用薬	併用薬	脱落・中止理由			備考：副作用発現			
05 08	女・59	7.4年	グリパシド 120mg	7/22 8/15 (0w)→(4w) 0.25 1.0 mg mg	脱落・中止理由 平成元年8月27日起床時より回転性めまい、嘔気、嘔吐あり3日間で自然軽快した。試験薬剤との関連性は不明。			備考：副作用発現			転帰 投与中 投与後 - 消失
				アロ-74-1T	中止理由 併発症、偶発性の発現・悪化 詳細 患者の申し出より医師が中止を決定した。 処置・経過 完全に中止 健在の確認 健在	めまい 嘔気 8/27 嘔吐	中等度	不明	中止	なし	
05 04	女・47	5年	グリパシド 5.0mg	8/8 10/16 (0w)→(10w) 1.0 2.0 mg mg	脱落・中止理由 中止理由 薬剤効果が不十分 詳細 本剤開始前治療では FPG 160~170mg/dL であったが本剤開始後 10 週間経過し 2.0mg/日と最大量に増加しても FPG が 200mg/dL のままであったため。 処置・経過 他剤に切り替えた (グリパシド 5.0mg) 健在の確認 健在						
			アダラト 4T メバカ 3T	アダラト 4T メバカ 3T							
08 01	女・53	18年	グリパシド 1.25mg	7/18 8/18 (0w)→(4w) 0.25 1.0 mg mg	脱落・中止理由 中止理由 併発症・偶発症の発現・悪化 詳細 心室性不整脈をコントロールできなかったために、治療薬と抗不整脈剤との併用で誤解を招くため。また、患者自身の食事療法が守られていないこともあり中止とした。 処置・経過 完全に中止、以後2週間の休薬期間を置いた。ダオニール 2.5mg に切り替えた。 健在の確認 健在			治療中発現した併発症・偶発症 心室性期外収縮に対してメキシチール、リスモダン等の抗不整脈剤を使用しているが、これらの内服薬の飲み忘れで不整脈の出現が生じた。 今回使用の治療薬との関連は考えにくい。			
			アチナル 3T リスピン 3T ワラン 3T カゴト 3C	アチナル 3T リスピン 3T ワラン 3T							

表ト-14 副作用症例一覧

症例番号	性・年齢	罹病期間	前治療薬	本薬投与量	副作用内容							
			併用薬	併用薬	副作用							
01 05	女・63	S60に糖尿病と診断される	グリクラジド 40mg	7/4 10/3 (0w)→(4w) 0.25 0.25 mg mg	副作用							治療中発現した併発症・偶発症
			テノミン 1T ペリシット 3T	テノミン 1T ペリシット 3T	下痢 7/18 腹鳴 7/18	軽度 軽度	濃い 濃い	継続 継続	なし なし	消失 不変	- 消失	服薬 2 週後 下痢すると訴えあり 服薬 4 週後 便はゆるく1日2度トイレへいく 服薬 6 週後 下痢は消失したが腹鳴り(グル音)が続くと投与終了後本薬からグリクラジドへ戻したところ腹鳴りは消失した。
05 08	女・59	7.4年	グリクラジド 120mg	7/22 8/15 (0w)→(4w) 0.25 1.0 mg mg	副作用							治療中発現した併発症・偶発症
			テノミン 1T	テノミン 1T	めまい 嘔気 8/27 嘔吐	中等度	不明	中止	なし	-	消失	平成元年8月27日起床時より回転性めまい、嘔気、嘔吐あり3日間で自然軽快した。試験薬剤との関連性は不明。 中止理由 併発症、偶発性の発現・悪化 詳細 患者の申出より医師が中止を決定した。 処置・経過 完全に中止 健在の確認・健在

表ト-15 臨床検査値の異常変動例

症例No.	性・年齢	診断名合併症	前治療薬	本薬投与量	併用薬剤	臨床検査値異常の内容 (_ : 異常値)				備考 (主治医コメント)	
						検査項目	前	後	追跡		本剤との関係
01 05	女・63歳	NIDDM 高血圧症 高脂血症	グリクラジド 40mg	7/4 10/3 (0w) → (12w) 0.25mg 0.25mg	テノミン 50mg ペリシット 750mg	γ-GTP	7/4 87	10/3 112	10/17 115	なし	γ-GTP は関係なし
						Ca	4.5	6.0	5.0	あり	Ca は関係有りと思われる(下痢、腹鳴りと関係あるかも?)

7) 考察

① 血糖コントロール度の評価に際して主治医が重視していた項目

1994年1月に行われた第1回調査会の指示により、主治医評価がどのような項目を重視していたかを、後追的に解析した。

正準分析によると、主治医は本治療における血糖コントロール状態の評価に当たって、 HbA_{1c} の変化度(HbA_{1c} 12週時- HbA_{1c} 開始時)を重視していたが、FPGの変化度も考慮していたことが分かった。しかし、それらを用いた判定基準を設定するまでには至らなかった。以下にその詳細を示す。

a) 主要パラメータの選定と解析方法

治療実施計画書上はFPG、フルクトサミン、 HbA_1 、(HbA_{1c})を重視するとしているが、これ以外に考えられる指標として罹病期間、肥満度等も加えて主治医評価との関係を解析することとした。しかし、フルクトサミン、肥満度、 HbA_1 は前後のデータが揃っていない症例が少なかったため、十分に解析できなかった。

したがって、血糖コントロール状態に対する主治医評価で分類した群を構成し、FPG及び HbA_{1c} 、罹病期間を応答変数とした正準分析を行い、主治医評価の差異に寄与する変数を探索した。

b) 正準分析の結果

第1正準変量の寄与率は89.6%であり、主治医評価の変動はほとんど説明可能と考えられる。

主治医評価に最も関連の深いのは HbA_{1c} の変化度(HbA_{1c} 12週時- HbA_{1c} 開始時)であったが、FPGの変化度も相当に関連していることがわかった。一方、罹病期間はほとんど関連していないといえる。

主治医の評価には HbA_{1c} とFPGの2変数が強く関与しており、それらの相互作用まで加味すると、後追いと言えども何らかの基準を作るのには本治療での情報が少なすぎた。

② 最高用量の検討

本治験の対象は、「グリベンクラミド5mg/日以下ないしはグリクラジド120mg/日以下で治療中で、血糖の比較的安定している患者」である。グリベンクラミドが10mg/日まで、またグリクラジドが160mg/日まで投与可能であることを考慮すると、本薬が臨床の場に供された際に対象となる患者を全て含んでいるとは言いがたく、比較的軽症な例を対象としていると考えられる。

一方、そのような症例を対象とした本治験において、

a. 最終投与量で見ると、2mg/日投与例が最も多く、全症例の37.7% (20/53例)を占めていた。

b. 表ト-11より累積コントロール率を見ると2mg/日まで直線的に増加している。

このような場合一般的に、2mg/日を最高用量として断定することはできず、さらに高用量での有効性・安全性を検討すべきであるとの結論に至った。

前期第Ⅱ相のまとめ

軽・中等症のNIDDM患者に本薬0.25~2mg/日を投与したところ、既存のSU剤と同等の血糖コントロールを示し、安全性も問題はなかった。また、本薬の投与開始用量としては、0.5mg/日もしくは1mg/日が妥当と推定された。

これより、更に多数の患者及び長期の投与における有効性及び安全性を検討する後期第Ⅱ相試験へ移行することを妥当と判断した。

3. 後期第II相試験

(1) プラセボを対照とした二重盲検比較試験

食事療法のみで入院加療中の軽症NIDDM患者を対象とした本試験において、本薬の0.5mg/日以下の有効性を検討した。

試験方法の概略を表ト-17に示す。

表ト-17 プラセボを対照とした二重盲検比較試験の方法 (その1)

項目	内容
試験の目的	軽症NIDDM入院患者に対する投与開始量並びに有効性・安全性を検討する。
試験の種類	二重盲検法(用量固定, 群間比較)
対象疾患 選択基準 除外基準	<p>1. 選択基準：下記の条件を満たすインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者</p> <p>(1) 入院中もしくは3週間の入院が可能な症例</p> <p>(2) 年齢は20歳以上70歳未満で、性別は問わない。</p> <p>(3) 血糖コントロール状態が安定している症例で、試験開始前の空腹時血糖が150mg/dL~220mg/dLの症例</p> <p>(4) 経口糖尿病治療薬やインスリンなどによる薬物治療を受けたことのない症例、もしくは試験開始前3ヵ月以上これらの薬剤が投与されていない症例</p> <p>2. 除外基準：次の項目に該当する症例は本試験の対象としない</p> <p>(1) 経口血糖降下剤に対する二次無効例</p> <p>(2) インスリン投与を受けている症例</p> <p>(3) インスリン依存型糖尿病(IDDM)の症例</p> <p>(4) 重篤な糖尿病性合併症を伴う症例</p> <p>(5) SU剤と相互作用を持つ薬剤を服用中の症例</p> <p>(6) 重症ケトosis, 糖尿病性昏睡又は前昏睡の症例</p> <p>(7) 重篤な心、腎、肝、血液疾患もしくは脳・神経障害を有する症例</p> <p>(8) 重症感染症、手術前後もしくは重篤な外傷のある症例</p> <p>(9) 薬物等に対するアレルギー体質の症例</p> <p>(10) その他、本試験を実施するのに不相当と考えられる症例</p>
症例数	プラセボ群(P群), 0.25mg群(L群), 0.5mg群(H群)それぞれ30例以上
使用薬剤	0.25mg錠, 0.5mg錠, プラセボ錠
用法・用量 及び 投与期間	<p>(1) 観察期：初めの1週間とし、食事療法を行う。</p> <p>(2) 治療期：続く2週間とし、食事療法とともに試験薬を1錠、毎日朝食直前に経口投与する。</p>
検査・観察項目	<p>a. 食事摂取の状況 b. 服薬状況 c. 血圧 d. 自他覚症状 e. 空腹時血糖</p> <p>f. 朝食後2時間血糖 g. 血糖の日内変動 h. 蓄尿による定量測定 i. 血清脂質</p> <p>j. 体重 k. HbA_{1c} l. 血液学的検査 m. 血液生化学的検査 n. 心電図 o. 眼底所見</p>
検査・観察時期	<p>a.~d.: 毎日 e.f.: 隔日 g.h.: 一週毎 i.~m.: 試験前後 n.: 試験開始前</p> <p>o.: 必要に応じて</p>

表ト-17 プラセボを対照とした二重盲検比較試験の方法 (その2)

項目	内容
評価方法(項目)及び評価基準	① 有効性： 空腹時血糖並びに血糖の日内変動を考慮した上で、投与薬剤の有効性を治験担当医師が評価し、その根拠と共に調査用紙に記載する。 ② 安全性： 副作用、合併症の推移、偶発症の発現及び臨床検査成績を考慮し、安全性を下記の4段階で評価する。 1. 全く問題がない(全く副作用なし) 2. やや問題がある(軽度の副作用はあるが、特別な処置を必要とせずに継続投与が可能) 3. 問題がある(治験薬の減量又は何らかの対症療法が必要) 4. 非常に問題がある(治験薬の中止が必要であった、又は治験薬を中止すべきであった) ③ 有用性： 有効性、自他覚症状の推移及び概括安全度を総合的に評価する。
検定方法	① 検定法： Wilcoxon検定、分割表 χ^2 検定、Student t検定、分散分析、Dunnnettの多重比較、Kruskal-Wallis(K-W検定) ② 有意水準： 両側5%
治験総括医師	□□□□
コントローラー	□□□□
代表施設名及び施設数	□□□□他 合計25施設
治験期間	19□□年□月～19□□年□月

プラセボを対照として選定した理由は以下のとおりである。

- a. 本薬の最少有効用量の検討を行うため。
- b. 食事療法及び入院効果との比較を行うため。

用法・用量設定の根拠は、ドイツヘキスト社における検討の結果、最小反应用量が0.6mgであったこと、並びに前期第Ⅱ相臨床試験で投与開始用量として0.5mgもしくは1mgが妥当となったことから、0.5mgとその半用量である0.25mgの2用量を設定した。

試験成績

- ① 本薬の0.5mg/日投与によって、プラセボ投与例と比較してFPG、PPG、血糖の日内変動、主治医判定において有意差を認めた。
- ② 本薬の0.25mg/日投与においては、プラセボ投与例に比して主治医判定と血糖の日内変動では有意差を認めたが、FPGやPPGでは有意差を認めなかった。
- ③ 副作用は、0.5mg群で4例、プラセボ群で1例を認めた。

以上の成績から、食事療法入院加療中の患者に対する最少有効用量は0.5mg/日であることがわかった。

1) 症例の内訳

不採用症例の内訳を表ト-18に示す。全95例中、下記の完全除外の1例を除く94例を有効性、安全性、有用性の解析対象とした。

表ト-18 完全除外症例とその理由

患者番号	理由
125-2 (L群)	治験を開始するに当たり、治験薬を開封したところ、12錠しか入っておらず、治験実施に必要な14錠より不足していたため、1錠投与した後に中止した。

2) 患者背景

解析対象となった94例の患者背景を表ト-19に示す。投与群間の患者背景に有意な偏りは認められなかった。

なお、本試験は電話登録による最小化法を用いた割付けを行った。

表ト-19 患者の背景

項目		H群例数(%)	L群例数(%)	P群例数(%)	χ^2 検定	2群間のU検定
全体		31	31	32	-	-
性別	男	19 (61)	14 (45)	20 (63)	N.S.	N.S.
	女	12 (39)	17 (55)	12 (38)		
年齢(歳)	30~39	2 (6)	4 (13)	2 (6)	N.S.	N.S.
	40~49	6 (19)	3 (10)	11 (34)		
	50~59	19 (61)	14 (45)	13 (41)		
	60~69	4 (13)	9 (29)	6 (19)		
	70~	0 (0)	1 (3)	0 (0)		
罹病期間(年)	0~5	20 (65)	19 (61)	21 (66)	N.S.	N.S.
	6~10	6 (19)	5 (16)	5 (16)		
	11~15	1 (3)	3 (10)	4 (13)		
	16~20	2 (6)	4 (13)	2 (6)		
	21~	2 (6)	0 (0)	0 (0)		
糖尿病性素因	無	20 (65)	17 (55)	14 (44)	N.S.	N.S.
	有	10 (32)	11 (35)	16 (50)		
	不明	1 (3)	3 (10)	2 (6)		
合併症	無	16 (52)	14 (45)	18 (56)	N.S.	N.S.
	有	15 (48)	17 (55)	14 (44)		
併用薬	無	28 (90)	29 (94)	30 (94)	N.S.	N.S.
	有	3 (10)	2 (6)	2 (6)		
食事療法指示カロリー(kcal)	1000~	4 (13)	7 (23)	2 (6)	N.S.	N.S.
	1300~	7 (23)	5 (16)	9 (28)		
	1600~	16 (52)	14 (45)	16 (50)		
	不明	4 (13)	5 (16)	5 (16)		

N.S.: 有意差なし

コントローラー委員会 薬効評価システムによる

3) 有効性 (全般改善度)

有効性の解析は、コントローラー委員会薬効評価システム (脚注参照) により行った。その結果を表ト-20に示す。

表ト-20 有効性

群及び症例数	著効	有効	やや有効	無効	2群間のU-検定
H群 31例	14	7	8	2	H群:P群 ***
L群 31例	7	12	6	6	H群:L群 N.S.
P群 32例	2	10	8	12	L群:P群 *

(コントローラー委員会薬効評価システムによる) N.S.: 有意差なし, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

2群間のU-検定によると、H群はP群に比べ高度に有意 ($p < 0.001$) に優れており、L群もP群に比して有意 ($p < 0.05$) に優れていたが、H群とL群の間には有意差は認められなかった。

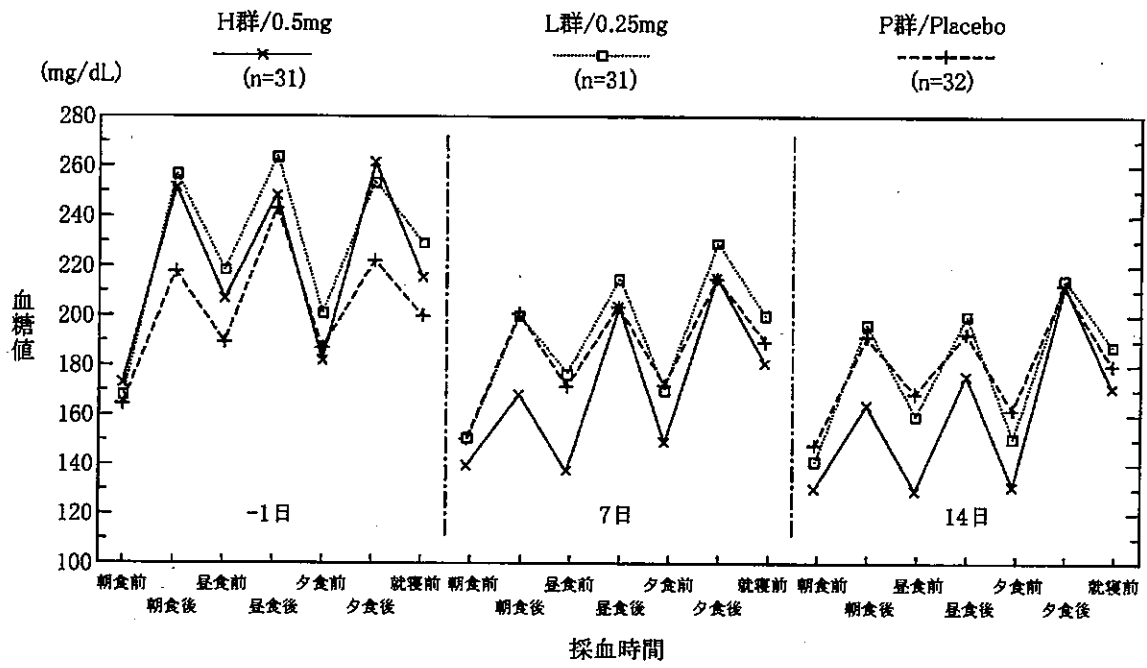
FPG, PPG及び血糖日内変動の曲線下の面積 (AUC) の変化度を、P群と比較すると、L群ではFPGやPPGに有意差を認めず、AUCのみ有意に低下していたが、H群ではいずれにおいても有意 ($p < 0.01$) な低下を示した。

FPG, PPG及び血糖日内変動の曲線下面積(AUC)の試験期間 (-7日~14日) 中のデータの基礎統計量を投与薬剤群別に表ト-21~23に示した。表中破線で囲まれた-7日, -1日, 7日, 14日は必修測定時点である。また、血糖の日内変動の推移を図ト-9に示す。

注:

「コントローラー委員会薬効評価システム」とは、コントローラー委員会によって制作されたコンピューターによるデータ解析プログラムであり、臨床試験における統計的検討を行うための解析システムである。薬効評価システムと命名されているが、ある薬剤の治験を計画する際に判定項目やその評価基準を設定するのに使用されるシステムではなく、あくまで回収された治験データを解析計画に従って第三者機関として Key open に先立って統計的に解析し、解析結果の正当性を保証するというシステムである^{1)~3)}。

- 1) 臨床評価 3巻1号99~, 1975
- 2) 臨床評価 4巻3号549~, 1976
- 3) 臨床評価 16巻1号3~, 1988



図ト-9 血糖の日内変動の推移 (平均値)

表ト-21 後期第Ⅱ相/プラセボを対照とした二重盲検比較試験

プラセボ群

項目名	-7日	-6日	-5日	-4日	-3日	-2日	-1日	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日	
FPG [mg/dL]	症例数	32	16	24	12	27	12	31	29	13	28	10	29	12	32	13	14	29	14	28	10	32
	平均	178.6	173.8	173.3	169.7	162.1	160.8	165.1	161.7	150.6	151.6	145.9	152.3	139.8	150.5	142.5	154.1	149.6	134.9	148.2	150.7	146.9
	標準偏差	30.27	38.18	33.24	35.82	30.62	32.65	34.12	35.63	58.87	37.59	40.88	42.17	30.22	32.34	36.32	70.97	40.05	50.19	41.05	55.03	36.54
	最大値	249	290	247	252	228	230	253	277	330	250	218	294	215	245	219	382	259	263	263	257	251
	最小値	125	138	124	123	120	128	102	102	106	103	94	108	113	107	103	100	99	103	103	103	105
PPG [mg/dL]	症例数	29	8	18	5	20	6	29	24	6	25	6	24	7	32	8	6	26	6	24	6	32
	平均	241.2	247.3	235.2	220.4	219.9	206.3	218.0	210.0	186.2	198.6	216.2	205.0	202.7	202.7	178.6	201.8	191.0	203.0	195.5	222.5	190.5
	標準偏差	44.16	68.15	63.36	52.15	60.18	57.54	71.86	64.35	51.59	69.56	42.35	98.71	53.70	76.12	46.74	89.95	94.13	73.05	81.95	121.73	83.64
	最大値	326	359	336	293	336	302	451	350	266	333	263	559	309	438	242	371	537	331	438	459	473
	最小値	145	158	107	168	136	152	123	109	115	76	151	113	154	102	119	130	70	134	93	143	77
AUC [mg/dL/hr]	症例数	28					31							32								32
	平均	436.7					404.3							369.9								354.4
	標準偏差	80.72					125.6							116.9								128.6
	最大値	673.7					889							789.7								867.7
	最小値	303.0					209.7							242.7								228.0

FPG: 朝食前空腹時血糖

PPG: 朝食後2時間時血糖

AUC: 血糖の日内変動曲線下の面積

表ト-22 後期第Ⅱ相/プラセボを対照とした二重盲検比較試験

0.25mg/日 群

項目名	-7日	-6日	-5日	-4日	-3日	-2日	-1日	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日	
FPG [mg/dL]	症例数	30	8	27	9	24	8	31	28	11	30	11	29	9	31	8	10	28	9	25	10	31
	平均	187.6	165.4	180.5	159.6	176.2	157.3	170.8	173.2	154.5	162.0	144.4	153.3	138.9	150.7	130.5	126.5	142.4	125.4	144.4	130.9	140.2
	標準偏差	27.95	16.12	34.68	16.81	34.53	21.89	31.07	37.60	22.70	37.84	28.38	33.75	16.60	32.34	16.73	19.61	30.58	18.30	31.68	16.97	27.64
	最大値	259	188	245	189	252	194	232	244	188	247	201	243	170	236	153	153	237	158	224	150	228
	最小値	149	153	124	133	129	135	112	107	117	90	103	94	118	97	107	101	105	106	93	97	97
PPG [mg/dL]	症例数	30	5	21	5	19	6	30	24	5	24	4	25	2	30	3	6	23	6	20	4	30
	平均	282.5	247.2	255.7	248.6	259.7	202.7	257.2	217.6	244.8	200.3	206.5	198.8	203.0	200.1	197.0	173.0	182.7	196.2	183.1	195.0	196.1
	標準偏差	58.54	61.92	58.13	18.12	52.59	59.23	63.42	60.02	49.09	58.13	38.52	58.19	21.21	63.82	25.24	49.9	52.43	63.27	72.40	57.45	60.28
	最大値	386	324	356	275	370	277	390	337	320	330	256	312	218	327	225	263	290	283	367	280	345
	最小値	176	160	94	229	166	137	127	123	198	89	174	119	188	110	176	130	111	137	101	156	112
AUC [mg/dL/hr]	症例数	30					30							30								30
	平均	496.4					452.5							378.9								352.3
	標準偏差	90.69					91.85							84.05								74.02
	最大値	685.3					668.7							562.3								522.7
	最小値	341.0					288.3							271.7								239.0

FPG: 朝食前空腹時血糖

PPG: 朝食後2時間時血糖

AUC: 血糖の日内変動曲線下の面積

表ト-23 後期第II相/プラセボを対照とした二重盲検比較試験

0.5mg/日 群

項目名	-7日	-6日	-5日	-4日	-3日	-2日	-1日	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日	
FPG [mg/dL]	症例数	31	11	26	9	29	9	31	27	10	28	9	28	9	30	10	9	28	9	28	8	31
	平均	192.0	178.4	188.6	192.3	170.3	172.2	173.2	166.7	143.9	151.8	141.0	141.8	134.0	141.0	138.7	125.2	135.5	124.9	129.3	115.5	129.2
	標準偏差	32.99	36.98	36.61	61.39	26.66	28.09	30.88	25.45	30.26	29.14	33.05	27.45	37.55	23.03	18.29	17.34	26.83	14.59	23.87	20.42	21.86
	最大値	284	244	261	327	226	231	256	216	196	221	206	195	201	200	175	154	195	147	186	140	181
	最小値	136	117	139	138	125	134	126	126	102	104	111	93	80	107	118	102	86	105	81	82	96
PPG [mg/dL]	症例数	30	6	19	5	22	6	31	24	7	25	6	26	6	31	5	6	24	7	25	6	31
	平均	285.1	277.0	269.6	252.0	245.1	242.2	251.8	200.3	170.1	192.7	169.2	175.1	167.0	169.5	148.4	137.7	172.0	141.0	167.1	127.5	163.7
	標準偏差	77.85	68.20	63.94	43.97	62.06	96.62	62.15	51.74	67.96	60.93	69.85	51.70	74.02	59.95	50.15	47.86	60.20	56.88	61.95	47.34	55.33
	最大値	471	367	407	304	368	395	386	283	269	295	242	289	239	294	205	186	282	233	298	204	280
	最小値	98	186	198	187	88	102	138	98	110	85	77	86	77	73	91	57	66	80	69	71	90
AUC [mg/dL/hr]	症例数	30	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
	平均	486.1	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3	442.3
	標準偏差	110.7	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84	89.84
	最大値	728.0	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3	657.3
	最小値	250.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0	272.0

FPG: 朝食前空腹時血糖

PPG: 朝食後2時間時血糖

AUC: 血糖の日内変動曲線下の面積

4) 概括安全度

コントローラー委員会薬効評価システムによって安全度の評価を行った。

その結果を表ト-24に示す。2群間のU-検定によると、いずれの群間にも有意差は認められなかった。

表ト-24 概括安全度の評価

群及び症例数	全く問題がない	やや問題がある	問題がある	非常に問題がある	2群間のU-検定
H群 31例	26	5	0	0	H群:P群 N.S.
L群 31例	29	2	0	0	H群:L群 N.S.
P群 32例	30	2	0	0	L群:P群 N.S.

(コントローラー委員会薬効評価システムによる)

N.S.: 有意差なし

5) 有用度

有用度の解析も、表ト-25に示すようにコントローラー委員会薬効評価システムによって行った。2群間のU-検定によると、H群はP群に比べ有意($p<0.01$)に優れており、L群もP群に比べ有意($p<0.05$)に優れていたが、H群とL群間に有意差は認められなかった。

表ト-25 有用度の評価

群及び症例数	有用	やや有用	無用	禁使用	2群間のU-検定
H群 31例	21	6	4	0	H群:P群 **
L群 31例	17	8	6	0	H群:L群 N.S.
P群 32例	9	11	12	0	L群:P群 *

(コントローラー委員会薬効評価システムによる) N.S.: 有意差なし, *: $p<0.05$ **: $p<0.01$

6) 副作用

観察された自覚症状の内、主治医が副作用と判定したものは、H群で5件(4例)、P群では1件(1例)であり、L群には副作用を認めなかった。その内訳を表ト-26に示す。

表ト-26 副作用症例の一覧

群	患者番号	症状	(1) 発現日 (2) 消失日	(1) 程度 (2) 処置 (3) 治療	(1) 投与中 (2) 終了後	因果関係
H 群	133	口唇乾燥	(1) 90-12-06 (2) 90-12-21	(1) 軽度 (2) 継続 (3) なし	(1) 不変 (2) 消失	関連なしとはいえない
	141	頭痛	(1) 90-12-11 (2) 90-12-14	(1) 軽度 (2) 継続 (3) なし	(1) 消失	関連あり
		口唇乾燥	(1) 90-12-11 (2) 90-12-25	(1) 軽度 (2) 継続 (3) なし	(1) 不変 (2) 消失	関連なしとはいえない
	1231	口 渴	(1) 90-07-11 (2) 90-07-26	(1) 軽度 (2) 継続 (3) なし	(1) 不変 (2) 消失	関連なしとはいえない
	2211	顔面紅潮	(1) 90-06-13 (2) 90-06-15	(1) 軽度 (2) 継続 (3) なし	(1) 消失	関連なしとはいえない
P 群	1551	便秘	(1) 90-08-08 (2) 90-08-21	(1) 中等度 (2) 継続 (3) あり	(1) 不変 (2) 消失	関連なしとはいえない

観察開始日と治験終了時14日に臨床検査を行った。この内、主治医が異常変動と判定したものは、H群4例、L群8例、P群2例であった。その内訳を表ト-27に示す。

なお、尿検査(尿量、尿糖、尿蛋白、尿pH、尿ケトン体及び尿中C-ペプチド)については、薬効評価項目として定量的に測定したが、有意な変化は何ら認めなかった。

表ト-27 臨床検査値異常変動の一覧

異常項目	H群	L群	P群
赤血球数減少	1	1	
白血球数減少	1	1	
好酸球増多	2		
好塩基球増多		1	
リンパ球増多		1	
ヘモグロビン減少	1	1	
ヘマトクリット減少	1	1	
総蛋白減少	1		
GPT上昇		3	1
一過性肝機能障害 (GPT上昇, γ -GTP上昇)			1
Al-p上昇		1	
総ビリルビン上昇	1		
尿素窒素上昇		2	
尿酸上昇		1	
発現件数	8	13	2
発現例数	4	8	2
症例数	31	31	32

7) 有効性, 安全性, 有用性の判定基準について

本治験の目的は, 薬物治療を受けていない (新患の) 入院患者を対象として血糖を細かく追跡することによって, FPGもしくはPPG, 血糖AUC (血糖の日内変動曲線下面積) におけるグリメピリドの用量反応関係を検討し, 本薬の投与開始用量 (最少有効用量) を推定することである。このような前提で治験を実施したが, 具体的な判定基準は設定しなかった。しかし, 第1回調査会の指示に従い, 主治医評価 (全般改善度) がどのような基準でなされていたかを, 正準分析によって後追的に解析した。

① 主要パラメータの選定

治験実施計画書上は, FPG, PPG及びAUCを重視するとしているが, この外に考えられる指標として, HbA_{1c}, 肥満度, 罹病期間も加えて応答変数とし, 主治医の全般改善度判定で分類した群を構成して正準分析を行った。

② 正準分析の結果

第1正準変量の寄与率は71.2%であり, 主治医評価の変動はほとんど説明可能と考えられる。正準係数から, 主治医判定に最も関連の深いのはFPGとPPGの変化度であること, AUCとHbA_{1c}の関連度はさほどでもないということがわかった。

以上のことから, 短期の血糖コントロール状態の判定にはFPGやPPGの変化が重視されていることがわかった。しかし, それらを用いた判定基準を設定するには本治験での情報が少なすぎた。

(2) 至適用量検索試験

前期第Ⅱ相試験の結果を受けて、更に広範な症例を対象とした本試験において、0.5mg/日以上
の至適用量の検討を行った。試験方法の概略を表ト-29に示す。

表ト-29 至適用量検索試験の方法 (その1)

項目	内容
試験の目的	NIDDM 患者に対する至適臨床用量の検索及び有効性、安全性を検討する。
試験の種類	オープン試験法(用量漸増法)
対象疾患 及び 選択基準	①外来通院中のインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者 ②年齢は20歳以上70歳未満で、性別は問わない。 ③ 血糖コントロール状態が安定しており、試験開始前2ヵ月以内の測定値が a. 空腹時血糖120mg/dL以上 かつ、 b. HbA _{1c} 6%以上もしくはHbA _{1c} 8%以上の症例
除外基準	次の項目に該当する症例は本試験の対象としない。 1. インスリン投与を受けている症例 2. 重篤な糖尿病性合併症を伴う症例 3. 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の症例 4. インスリン依存型糖尿病(IDDM)の症例 5. 重篤な心、腎、肝、血液疾患もしくは脳・神経障害を有する症例 6. 重症感染症、手術前後もしくは重篤な外傷のある症例 7. 妊婦、授乳期の婦人もしくは妊娠する可能性のある症例 8. 薬物等に対するアレルギー体質の症例 9. その他、本試験を実施するのに不適当と考えられる症例
症例数	グリベンクラミド前治療群 : 120例以上 グリクラジド前治療群 : 80例以上 食事療法のみ前治療群 : 40例以上
使用薬剤	0.5mg錠, 1mg錠
用法・用量 及び 投与期間	① 用法・用量 a. 食事療法のみ、グリクラジド80mg/日以下もしくはグリベンクラミド2.5mg/日以下による前治療例に対しては、本薬の0.5mg/日 → 1mg/日 → 2mg/日 → 3mg/日を適宜増減 b. グリクラジド120mg/日以上もしくはグリベンクラミド3.75~5mg/日による前治療例に対しては、本薬の1mg/日 → 2mg/日 → 3mg/日 → 4mg/日を適宜増減 c. グリベンクラミド6.25mg/日以上による前治療例に対しては、本薬の2mg/日 → 3mg/日 → 4mg/日を適宜増減 投与回数、1日用量2mgまでは朝1回とし、3mg/日の時は朝2mg、夕1mg、また4mg/日の時は朝2mg、夕2mgをいずれも食前又は食後(ただし、同一患者では投与方法を一定とする)の1日2回投与とする。 ② 投与期間は24週間
検査・観察項目	a. 服薬状況 b. 自他覚症状 c. 空腹時血糖 d. HbA _{1c} e. 体重 f. 血圧 g. 朝食後2時間血糖 h. 尿定性試験 i. 血清脂質 j. 血液学的検査 k. 血液生化学的検査 l. 心電図 m. 眼底所見
検査・観察時期	a.~f.: 毎来院時 g.~k.: 0, 12, 24週時 l.: 試験の前後 m.: 必要に応じて

表ト-29 至適用量検索試験の方法 (その2)

項目	内容
評価方法(項目)及び評価基準	① 有効性(血糖コントロール): 血糖並びにHbA _{1c} などの推移を考慮した上で、治験担当医師が試験開始時と試験終了時にそのときの血糖コントロール状態を評価する。 ② 安全性: 副作用、合併症の推移、偶発症の発現及び臨床検査成績を考慮し、安全性を下記の4段階で評価する。 1. 全く問題がない(全く副作用なし) 2. やや問題がある(軽度の副作用はあるが、特別な処置を必要とせずに継続投与が可能) 3. 問題がある(治験薬の減量又は何らかの対症療法が必要) 4. 非常に問題がある(治験薬の中止が必要であった又は治験薬を中止すべきであった) ③ 有用性: 血糖コントロール度、自覚症状の推移及び概括安全度を総合的に評価する。
治験総括医師	□□□□
試験管理委員	□□□□
代表施設名及び施設数	□□□□他 合計59施設
治験期間	19□□年□月～19□□年□月

1) 試験の種類をオープン試験とした理由

- a. 糖尿病における薬物治療は、低用量からの漸増法が原則であること。
- b. 用量幅を設定したが、本試験の主旨から判断すると、かなり自由に用量を増減させる可能性があること。
- c. 血糖コントロールは、一度乱れると元に戻るのにかなりの時間を要するので、主治医は現治療法に関する情報を正確に知っておく必要があること。

などから、中央委員会において、本薬の臨床用量幅が明確になっていない現状での盲検化は好ましくないと判断され、非盲検とすることとした。

2) 用法・用量設定の根拠

- a. 前期第Ⅱ相試験において、投与開始量として0.5mg ないしは1mg が選ばれたこと。また、2mg/日までの安全性が確認されたこと。
 - b. ドイツを始めとするEC諸国において実施されていた第Ⅲ相二重盲検比較試験で、グリベンクラミドの15mg/日までに対して本薬の8mg/日までの用量を設定していたこと。
- などの理由から、目安として0.5～4mg/日という用量を設定した。

しかし、1990年12月に行われた中間検討会において、既存のSU剤でコントロール不十分な症例に対しては、本薬の4mg/日ではコントロール困難な場合があることが認められたので、「最高6mg/日まで増量可能」と変更した。

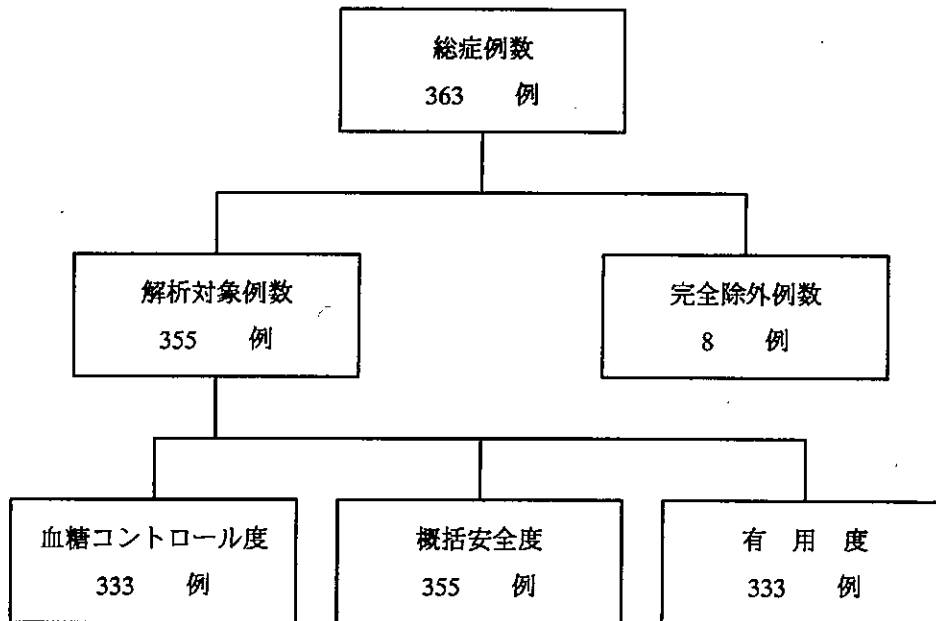
試験成績

- ① 試験前及び後の血糖コントロール度に対する主治医判定を比較すると、改善105例(32.9%)、不変158例(49.5%)、悪化56例(17.6%)であり、本薬によって血糖コントロール度は改善した。
- ② 本薬の最終用量別症例数の内訳は、4mg/日が78例と最も多く、続いて3mg/日: 65例、2mg/日: 63例、1mg/日: 62例、0.5mg/日: 46例、6mg/日: 10例、1.5mg/日及び5mg/日: 4例並びに0.25mg/日: 1例であり、全症例の81.7%が1~4mg/日の範囲に含まれていた。
- ③ 副作用は9.6%(34/355例)に発現し、そのうち低血糖と判定されたものは4例(1.1%)であった。
- ④ 既存の薬剤でコントロール不十分な症例に対しては、本薬の4mg/日ではコントロール困難な場合があることが認められ、6mg/日まで増量した。

以上の成績から、本薬は通常1~4mg/日で血糖コントロール可能であるが、既存の薬剤でコントロール不十分な症例の場合は、6mg/日まで増量可能であるとの結論に達した。

3) 症例の内訳

症例の内訳を図ト-11に示す。また、検討症例の内訳を表ト-30に示す。



図ト-11 症例の内訳

表ト-30 症例検討会における検討症例の内訳

項目		規定	検討内容	症例数	採否		
選択基準	除外基準	投与方法	併用薬		血糖コントロール度	概括安全度	有用度
年齢		70歳以上		16	○	○	○
血糖値, HbA _{1c}		血糖値が120mg/dL未満 HbA _{1c} が6%未満	HbA _{1c} が6%以上で血糖値が120mg/dL以下 HbA _{1c} が6%以下で血糖値が120mg/dL以下	31	○	○	○
併用薬		インスリンが投与されていた症例	併用又は本薬投与直前にはインスリンが使用されていなかった	5	×	○	×
合併症		重篤な糖尿病性合併症を伴う症例	重篤な合併症のため完全除外	5*	×	×	×
		重篤な心、腎、肝、血液疾患を有する症例	投与期間中蛋白尿が++~+++であった	1	×	○	×
初期用量		初期投与量違反症例		1	×	○	×
投与期間		24週未満の症例	22週未満の症例 22週以上, 24週未満の症例	36 1	○ ×	○ ○	○ ×
薬効評価に影響を与える薬		SU剤の併用	全試験期間を通じて併用していたため完全除外 1週間だけ併用症例	12 3*	○ ×	○ ×	○ ×
服薬不良		服薬不良の期間が4週間以上の症例	服薬不良の期間が8週間以上の症例 服薬不良の期間が8週間未満の症例	5 3	×	○	○ ○
来院間隔不規則		4週間間隔で来院していない症例	8週間を越えて(8週は含まず)来院していない症例 4週間以上8週間以下の症例	11 7	×	○	○ ○
評価項目		投与開始日, 終了日に空腹時血糖値, HbA _{1c} が測定されていない症例	投与開始日前後2週間に測定されており, 終了日以後3週間以内に測定されている症例 上記の基準以外	46 1	○ ×	○ ○	○ ×

○:採用, ×:不採用, * :完全除外症例

4) 患者背景

解析対象となった355例の患者背景を表ト-31に示す。

表ト-31 患者背景

患者特性	カテゴリー	食事療法	GB ≤ 2.5	GC ≤ 80	GB ≤ 5.0	GC ≥ 120	GB ≥ 6.25	計	有意差検定
計		58	64	61	58	32	82	355	
性別	男	35	28	30	26	16	32	167	N.S.
	女	23	36	31	32	16	50	188	
年齢 (歳)	~ 29	2	0	1	0	0	1	4	N.S.
	30 ~ 39	2	2	0	2	1	1	8	
	40 ~ 49	15	4	7	7	4	9	46	
	50 ~ 59	18	20	20	14	9	30	111	
	60 ~ 69	16	32	29	27	14	38	156	
70 ~	5	6	4	8	4	3	30		
身長 (cm)	~ 149	11	12	6	13	9	21	72	N.S.
	150 ~ 159	16	29	33	23	11	35	147	
	160 ~ 169	23	20	17	17	11	22	110	
	170 ~ 179	8	3	5	5	1	4	26	
	180 ~ 189	0	0	0	0	0	0	0	
190 ~	0	0	0	0	0	0	0		
罹病期間 (年)	~ 5	30	21	17	10	10	13	101	**
	6 ~ 10	14	30	21	13	7	22	107	
	11 ~ 15	10	7	14	18	6	23	78	
	16 ~ 20	4	1	4	14	6	14	43	
	21 ~	0	5	5	3	3	10	26	
※ 空腹時 血糖値 (mg/dL)	~ 119	0 (.000)	4 (.073)	9 (.173)	5 (.093)	0 (.000)	2 (.028)	20	**
	120 ~ 139	7 (.130)	7 (.127)	13 (.250)	5 (.093)	2 (.069)	6 (.085)	40	
	140 ~ 179	24 (.444)	33 (.600)	22 (.423)	29 (.537)	14 (.483)	25 (.352)	147	
	180 ~ 219	15 (.278)	10 (.182)	7 (.135)	11 (.204)	10 (.345)	23 (.324)	76	
	220 ~	8 (.148)	1 (.018)	1 (.019)	4 (.074)	3 (.103)	15 (.211)	32	
※ HbA _{1c} (%)	~ 5.9	0 (.000)	0 (.00)	3 (.052)	0 (.000)	0 (.000)	0 (.000)	3	**
	6.0 ~ 6.9	9 (.164)	17 (.288)	16 (.276)	5 (.091)	5 (.167)	4 (.053)	56	
	7.0 ~ 8.9	24 (.436)	29 (.492)	29 (.500)	31 (.564)	14 (.467)	28 (.368)	155	
	9.0 ~ 10.9	18 (.327)	13 (.220)	7 (.121)	15 (.273)	8 (.267)	28 (.368)	89	
	11.0 ~	4 (.073)	0 (.000)	3 (.052)	4 (.073)	3 (.100)	16 (.211)	30	

※数値は投与前に測定された値の平均値である。

各頻度下の括弧内の数字は群内の構成比率である。

有意差検定は χ^2 検定で行った。有意水準 +: $p < 0.10$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, N.S.: 有意差なし

GB: グリベンクラミド, GC: グリクラジドを示す。

≤2.5: 2.5mg/日以下, ≤80: 80mg/日以下, ≤5: 5mg/日以下,

≥120: 120mg/日以上, ≥6.25: 6.25mg/日以上, の意味。

5) 血糖コントロール状態

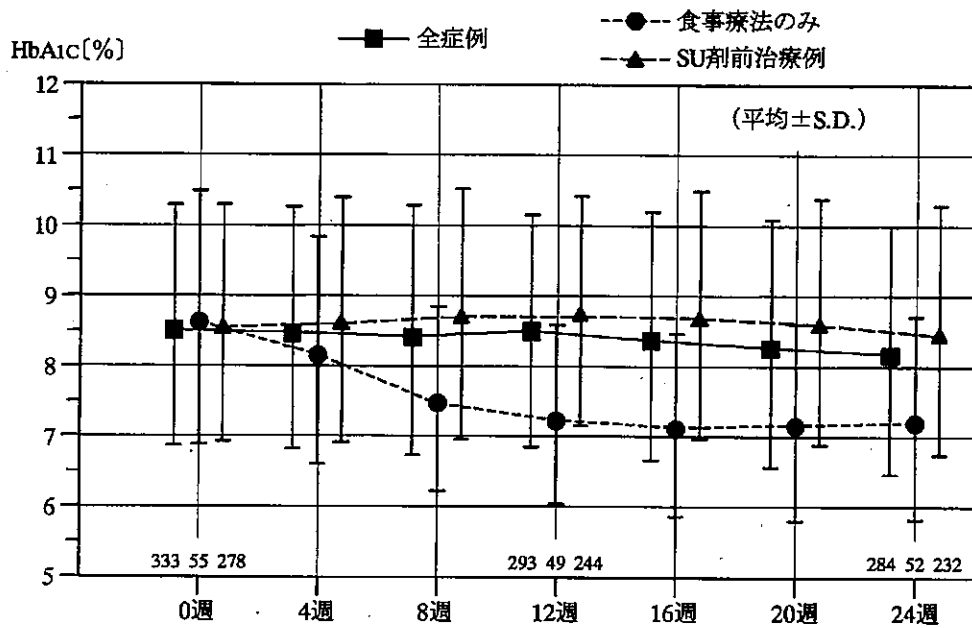
投与終了時のHbA_{1c}、FPGなどから絶対的な血糖コントロール状態を、本薬の最終用量別に評価したものを表ト-32に示す。また、HbA_{1c}及びFPGの推移図を図ト-12-1と図ト-12-2に示した。

表ト-32 治験終了時の血糖コントロール度 (用量別)

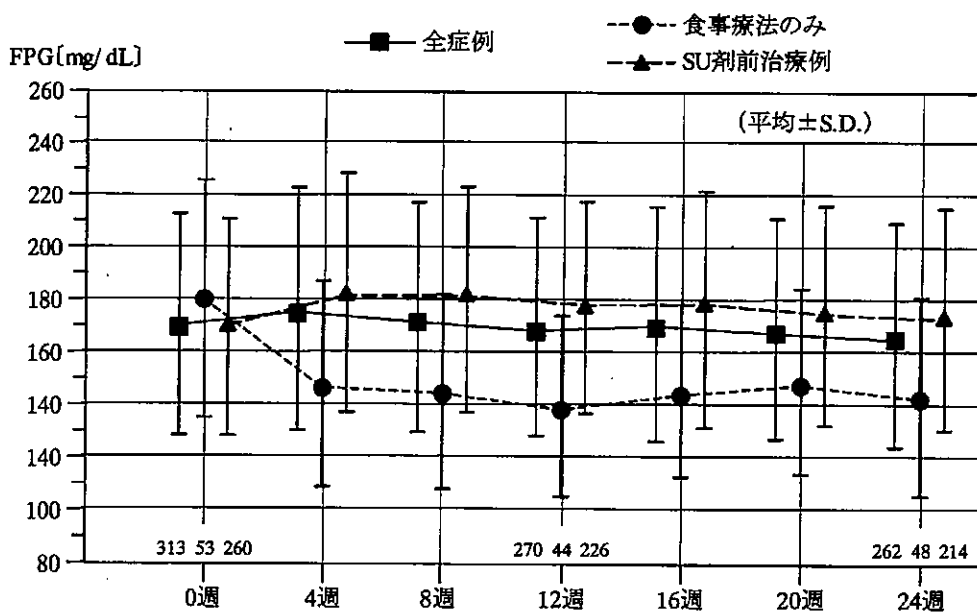
評価基準 最終用量		極めて 良好	良好	やや 良好	やや 不良	不良	判定 不能	不明	合計	やや良好 以上の率	累積比率 (やや良好 以上)
0.25mg	例数 (%)	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1/1 (100)	1/333 (0.3)
0.5mg	例数 (%)	12 (26.1)	15 (32.6)	7 (15.2)	3 (6.5)	4 (8.7)	5 (10.9)	0	46 (100)	34/46 (73.9)	35/333 (10.5)
1mg	例数 (%)	8 (12.9)	21 (33.9)	15 (24.2)	12 (19.4)	5 (8.0)	1 (1.6)	0	62 (100)	44/62 (71.0)	79/333 (23.7)
1.5mg	例数 (%)	0	1 (25)	1 (25)	0	2 (50)	0	0	4 (100)	2/4 (50)	81/333 (24.3)
2mg	例数 (%)	6 (9.5)	16 (25.4)	11 (17.5)	14 (22.2)	12 (19)	4 (6.4)	0	63 (100)	33/63 (52.4)	114/333 (34.2)
3mg	例数 (%)	2 (3.1)	5 (7.7)	9 (13.8)	30 (46.2)	18 (27.7)	1 (1.5)	0	65 (100)	16/65 (24.6)	130/333 (39.0)
4mg	例数 (%)	0	1 (1.3)	11 (14.1)	26 (33.3)	38 (48.7)	2 (2.6)	0	78 (100)	12/78 (15.4)	142/333 (42.6)
5mg	例数 (%)	0	0	0	0	4 (100)	0	0	4 (100)	0/4 (0)	142/333 (42.6)
6mg	例数 (%)	0	0	1 (10)	2 (20)	7 (70)	0	0	10 (100)	1/10 (10)	143/333 (42.9)
合計	例数 (%)	29 (8.7)	59 (17.7)	55 (16.5)	87 (26.1)	90 (27.0)	13 (3.9)	0	333 (100)	143/333 (42.9)	

用量別のやや良好以上の率をみると、用量の増加に伴って低下していることがわかる。これは用量漸増法によく見られる現象であるが、効果の見られない症例は高用量群に偏り、効果の見られた症例は低用量群に留まる傾向があるためと考えられる。

また、累積比率でみると0.5mg/日以下の比率は10.5%と、1mg/日以下の比率(23.7%)の半分以下であることから、投与開始用量としては1mg/日が妥当と考えられた。





図ト-12-1 HbA_{1c}の推移






















図ト-12-2 FPG (空腹時血糖) の推移



次に、治験前後の血糖コントロール度の比較を表ト-33に示す。

血糖コントロール度の前後の比較においては、32.9% ( 例)が改善を示し、49.5% (無印例)が不変、17.6% ( 例)が悪化を示した。

この成績から、前治療と同程度以上の血糖コントロールが本薬によって達成されたことがわかる。

表ト-33 血糖コントロール度の治療前後の比較

治療前 \ 治療後	極めて良好	良好	やや良好	やや不良	不良	合計
極めて良好	3					3
良好		23				45
やや良好			19			51
やや不良			17	48		109
不良					65	111
合計	29	58	55	87	90	319

 改善例  悪化例

前治療別に本薬の用量分布を見ると(表ト-34)、全体の95.8%が4mg/日以下の投与であった。一方、中間検討会の決定に基づいて、5~6mg/日に増量した症例が14例あったが、そのうちの11例(78.6%)は、グリベンクラミドの6.25~10mg/日による治療を受けていた症例であった。

表ト-34 前治療別の最終投与量分布

前治療 \ 本薬投与量 (mg)	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	合計
食事療法	0	25	19	0	6	3	1	0	1	55
GB ≤ 2.5	1	6	16	2	19	10	5	0	0	59
GC ≤ 80	0	15	17	2	9	11	3	0	1	58
GB ≤ 5.0	0	0	7	0	12	21	15	0	0	55
GC ≥ 120	0	0	2	0	6	9	12	1	0	30
GB ≥ 6.25	0	0	1	0	11	11	42	3	8	76
合計	1 (0.3%)	46 (13.8%)	62 (18.6%)	4 (1.2%)	63 (18.9%)	65 (19.5%)	78 (23.4%)	4 (1.2%)	10 (3.0%)	333

GB: グリベンクラミド, GC: グリクラジドを示す
 ≤2.5: 2.5mg/日以下, ≤80: 80mg/日以下, ≤5.0: 3.75mg~5mg/日
 ≥120: 120mg/日以上, ≥6.25: 6.25mg/日以上を表す

6) 概括安全度

安全度評価対象例355例の内、312例(87.9%)は『全く問題なし』と判定された。『問題あり』もしくは『非常に問題あり』と判定された症例は、それぞれ3例(0.8%)、6例(1.7%)であった。

用量別の概括安全度を表ト-35に示す。

表ト-35 概括安全度 (用量別)

最終用量		評価基準	全く問題なし	やや問題あり	問題あり	非常に問題あり	判定不能	不明	合計
0.25mg	例数 (%)		0	0	0	0	1 (100)	0	1 (100)
0.5mg	例数 (%)		42 (80.8)	3 (5.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	4 (7.7)	0	52 (100)
1mg	例数 (%)		62 (93.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	2 (3.1)	0	66 (100)
1.5mg	例数 (%)		4 (100)	0	0	0	0	0	4 (100)
2mg	例数 (%)		52 (78.8)	7 (10.6)	0	4 (6.1)	3 (4.5)	0	66 (100)
3mg	例数 (%)		65 (94.2)	3 (4.4)	1 (1.4)	0	0	0	69 (100)
4mg	例数 (%)		74 (89.2)	6 (7.2)	0	0	3 (3.6)	0	83 (100)
5mg	例数 (%)		4 (100)	0	0	0	0	0	4 (100)
6mg	例数 (%)		9 (90)	1 (10)	0	0	0	0	10 (100)
合計	例数 (%)		312 (87.9)	21 (5.9)	3 (0.8)	6 (1.7)	13 (3.7)	0	355

7) 副作用

副作用は34例(9.6%)に認められた。副作用別の頻度を表ト-36に示す。このうち低血糖が発現したものは、4例(1.1%)であった。副作用等による中止・脱落症例は認められなかった。

8) 6mgまで増量可能とした根拠

最終的に本薬5ないし6mg/日の投与を受けた例は、各々4例、10例の計14例であった。このうち、概括安全度や副作用に問題のある例はなく、低血糖の発現もみられなかったことから、本薬6mg/日までの忍容性は良好であり、6mg/日まで増量可能との結論に達した。

表卜-36 副作用一覧表 (発現件数) (発現例数=34例)

副作用	重症度			発現時投与量(mg/日)							計
	軽度	中等度	重症	≤0.5	1	2	3	4	5~6	不明*	
口渇	1					1					1
空腹感	3	1				3	1				4
冷汗	2	1		1	1	1					3
動悸		1				1					1
振戦	1			1							1
頭痛	1	2			2	1					3
低血糖	2	2			2		1	1			4
肝機能障害	1	1			1		1				2
LDH上昇			1					1			1
食欲不振	2	1			1	1	1				3
嘔気	3	2		1	1		1			2	5
むかつき		1				1					1
嘔吐		2				1	1				2
胸やけ	1					1					1
腹部ゴロゴロ感	1					1					1
腹部膨満感	1				1						1
腹痛	1	1				1				1	2
胃不快感	1	1					1	1			2
下痢	1	1	1		1	1				1	3
腹部腫脹	1			1							1
軟便	1			1							1
微熱	1				1						1
発疹		1		1							1
全身のかゆみ		1		1							1
心窩部痛	1			1							1
倦怠(感)		1			1						1
全身倦怠	1					1					1
顔面浮腫	1						1				1
手足のこわばり	1									1	1
めまい		1				1					1
ふらつき(感)		1		1							1
臭覚障害		1			1						1
耳がつんとする感じ		1		1							1
ほてり		1		1							1
合計(件数)	29	25	2	11	13	16	8	3	0	5	56

*: 徐々に発現しているために発現時投与量を特定できない。

9) 臨床検査値の異常変動

主治医により、薬剤との因果関係が否定しきれなかった臨床検査値の異常変動は42件(30例)であった。その内訳を表ト-37に示す。

表ト-37 臨床検査値異常変動一覧表

項目	件数	項目	件数
赤血球数の増多	2	LDHの上昇	2
赤血球数の減少	1	BUNの上昇	4
白血球数の増多	1	クレアチニンの上昇	1
白血球数の減少	1	尿酸の上昇	2
ヘモグロビンの減少	1	尿酸の低下	2
ヘマトクリット値減少	1	血清カリウムの上昇	3
総蛋白の上昇	1	血清カルシウムの上昇	1
GOTの上昇	1	血清無機リンの低下	2
GPTの上昇	4	IgEの上昇	1
Al-pの上昇	4	電解質異常	3
γ -GTPの上昇	3	肝機能異常(GOT, GPT, LDHの上昇)	1
		発現件数	42件
		発現例数	30例

10) 有用度

血糖コントロール度, 概括安全度及び副作用等を加味した有用度を表ト-38に示す。全例でみると, 有用と評価されたものは106例(31.8%)であった。前治療別に有用度を比較すると, 最も成績の良いのは食事療法群で以下GC \leq 80群, GB \leq 2.5群, GB \leq 5.0群, GC \geq 120群及びGB \geq 6.25群の順であった。

表ト-38 有用度の評価

	有用	やや有用	無用	禁使用	判定不能	有意差検定
食事療法	38	11	4	0	2	**
GB \leq 2.5	16	20	18	0	5	(**)
GC \leq 80	23	20	12	0	3	[**]
GB \leq 5.0	12	22	18	1	2	
GC \geq 120	9	10	8	0	3	
GB \geq 6.25	8	37	22	2	7	
合計	106 (31.8%)	120 (36.0%)	82 (24.6%)	3 (0.9%)	22 (6.6%)	333 (100%)

有意差検定は χ^2 検定, 累積 χ^2 検定()内, Kruskal-Wallis検定[]内で示した。

+: p<0.10, *: p<0.05, **: p<0.01

11) 血糖コントロール度判定とHbA_{1c}, FPGの関連性

本治験での評価方法は, FPG及びHbA_{1c}の値を考慮して, 投与開始時(0週)にその時点における血糖コントロール状態を総合的に判定し, 同様に投与終了時(24週)にもその時点の判定を行っている。したがって, 投与開始時の判定と投与終了時の判定は独立であり, 前後の変化度は評価されていないので, 各血糖コントロール度はその時点における絶対的な評価だといえる。

ただし, FPGとHbA_{1c}の具体的な判定基準については設定していなかったが, 第1回調査会の指示に従い, 主治医が血糖コントロール判定に際して何を重視していたかを後追的に解析した。

その結果, 主治医による血糖コントロールの評価は, 治験実施計画書に記載したようにFPGとHbA_{1c}を考慮して判定しており, 特にHbA_{1c}を重視していることがわかった。

以下にその詳細を述べる。

① 主要パラメータの選択と解析方法

治験実施計画書上は, FPGおよびHbA_{1c}を重視するとしているが, この他に考えられる指標としてPPG, フルクトサミン, 肥満度, 罹病期間等も含めて主治医評価との関係を解析することとした。しかし, PPG, フルクトサミンは前後のデータ

が完備している症例が少なかったため、正準分析には加えなかった。したがって、血糖コントロール度に対する主治医の評価カテゴリーより群を構成し、FPG、HbA_{1c}、肥満度及び罹病期間を応答変数とした正準分析を行った。

② 正準分析の結果

第1正準変量の寄与率は、96.0%であり、主治医評価の変動はほとんど説明可能と考えられる。正準係数から、主治医評価に最も関連の深いのは、HbA_{1c}値であったが、FPGの値も相当に関連していることがわかった。一方、肥満度および罹病期間はほとんど関連していないと考えられる。

後期第Ⅱ相のまとめ

- ① 入院食事療法中のNIDDM患者を対象にした、プラセボとの二重盲検試験において、本薬の最少有効用量を検討し、0.5mg/日が相当することがわかった。
- ② 一方、外来通院中のNIDDM患者を対象とした用量検索試験において、通常は本薬の1~4mg/日で血糖コントロール可能であるが、既存の薬剤ではコントロール不十分の場合は、6mgまで増量可能であるとの結論に達した。
- ③ 両試験において、本薬の0.25~6mg/日の安全性を検討したが、問題となる所見は認めなかった。

これらの成績から、本薬の有効性及び安全性を検証するために第Ⅲ相試験へ移行することは妥当と判断した。

4. 第Ⅲ相比較試験

グリクラジドを対照とした二重盲検比較試験を実施したが、第2回調査会において、本試験のエンドポイントが主治医の主観的評価であること、また登録された症例の半数以上が患者選択基準より血糖コントロールの悪い症例であったことから、本薬の有効性、安全性を示し得る検証的な試験として評価し難いと判断され、追加臨床試験の実施が指示された(349頁参照)。試験方法の概略を表ト-40に示す。

表ト-40 二重盲検比較試験の方法 (その1)

項目	内容
試験の目的	インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)における本薬の有効性並びに安全性を血糖コントロール度、低血糖の有無及び効果不十分による投与中止の有無などを指標に、グリクラジドを対照とした多施設二重盲検群間比較法を用いて検討する。
試験の種類	多施設二重盲検群間比較法
対象疾患及び選択基準	<p>1. 選択基準：下記の条件を満たすNIDDM患者</p> <p>a. 外来通院中で、年齢20～79歳、性別は問わない。</p> <p>b. <u>グリクラジドを除くSU剤又は食事療法のみにて治療中で、血糖が安定しており次の条件を満たす患者</u> <u>試験開始日(0週)以前12週間以内の最近の2時点の値が、</u> <u>①空腹時血糖値 140～180mg/dL かつ ②HbA_{1c} 7.0～9.9%</u></p> <p>c. 本試験への参加について、同意の能力を有する患者</p>
除外基準	<p>2. 除外基準：次のいずれかに該当する患者は対象から除外する</p> <p>a. 過去3か月以内にグリクラジドの投与を受けている患者</p> <p>b. 過去3か月以内に本薬の投与を受けている患者</p> <p>c. 過去6か月以内にインスリン製剤の投与を受けている患者</p> <p>d. 過去6か月以内にピグアナイド剤を併用している患者</p> <p>e. 重篤な糖尿病性合併症を有する患者</p> <p>f. インスリン依存型糖尿病(IDDM)の患者</p> <p>g. 重篤な心、腎、肝、血液疾患などの合併症を有する患者</p> <p>h. 妊婦、授乳期の婦人もしくは妊娠する可能性のある患者</p> <p>i. 薬物等に対するアレルギー体質の患者</p> <p>j. その他、試験担当医師が本試験に不適当と考えられる症例</p>
症例数	グリメピリド投与群：225例 グリクラジド投与群：225例
使用薬剤	グリメピリド：1mg錠, 2mg錠, 3mg錠, グリクラジド：40mg錠及び各々のプラセボ錠
用法・用量及び投与期間	<p>1. 投与量： グリメピリドとして1～6mg/日、もしくはグリクラジドとして40～160mg/日とする。</p> <p>a. 食事療法のみ又は前治療薬がグリベンクラミド2.5mg/日以下もしくはこれに相当する他のSU剤の患者に対しては、1日用量として、基本包装(本薬1mgもしくはグリクラジド40mg相当)1包から投与を開始する。</p> <p>b. 前治療薬がグリベンクラミド3.75～5mg/日もしくはこれに相当する他のSU剤の患者に対しては、1日用量として、基本包装2包から投与を開始する。</p> <p>c. 前治療薬がグリベンクラミド6.25mg/日以上もしくはこれに相当する他のSU剤の患者に対しては、1日用量として、基本包装3包から投与を開始する。</p> <p>なお、基本包装は4包まで増量可能であるが、更に用量を増やす場合にはA包装(本薬5mgもしくはグリクラジド160mg相当)ないしはB包装(本薬6mgもしくはグリクラジド160mg)に変更する。</p> <p>2. 投与方法： 基本包装を用いる場合は、1日1～2回、A又はB包装を用いる場合は1日2回(朝・夕)の分割投与とし、食前又は食後に経口投与する。</p> <p>3. 投与期間： 24週間とする。</p>

* b.: 変更あり, 320頁参照

表ト-40 二重盲検比較試験の方法 (その2)

項目	内容
検査・観察項目	a. 患者背景 b. 服薬状況 c. 血糖(空腹時) d. HbA _{1c} e. 朝食後2時間血糖, 血中C-ペプチド, 血中インスリン, 血清脂質 f. 尿検査(尿糖, 尿ケトン体, 尿蛋白, 尿中NAG), g. 臨床検査 h. 体重, 臨床症状, 随伴症状, 低血糖 i. 心電図 j. 眼底所見
検査・観察時期	a.: 治験開始時 b.c.d.f.h.: 4週毎 e.g.: 12週毎 i.: 治験開始前後 j.: 必要に応じて
評価方法(項目)及び評価基準	<p>1. 項目別評価</p> <p>a. 血糖コントロール度: 空腹時血糖, 朝食後2時間血糖及びHbA_{1c}のコントロール度を治療開始日と12週後, 24週後(終了日)の時点でそれぞれ評価する。</p> <p>b. 総合改善度: 0週を基準にした空腹時血糖値, 朝食後2時間血糖値, HbA_{1c}及び体重の推移や変化度と血糖コントロール度を考慮した上で評価する。</p> <p>c. 臨床症状改善度: 症状がある場合は治験開始前と12週後, 24週後(終了日)でそれぞれ比較し評価する。</p> <p>d. 効果不十分による中止: 『治験薬投与後12週以降で, HbA_{1c}が1カ月以上, 連続2測点以上で11%を超えた場合』は効果不十分と判定し, 投与を中止することができる。投与を中止した場合は, 症例記録用紙に記入する。</p> <p>e. 低血糖の有無: 治験期間中に発生した随伴症状などから, 治験担当医師が低血糖の発生を疑った場合には, 治験薬の減量, 中止並びに患者への処置などを行い, その程度, 発現日, 処置の内容, 転帰を症例記録用紙に記入するとともに, 低血糖の有無を判定する。</p> <p>2. 総合評価</p> <p>a. 全般改善度: 総合血糖改善度, 臨床症状改善度及び効果不十分による投与中止の有無などを考慮した上で, 下記5段階で評価する。 1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化</p> <p>b. 概括安全度: 低血糖の有無, 副作用の発現及び臨床検査成績を考慮し, 安全性を下記の4段階で評価する。 1. 全く問題がない 2. やや問題がある 3. 問題がある 4. 非常に問題がある</p> <p>c. 有用度: 全般改善度及び概括安全度を総合的に評価し, 下記の5段階で評価する。 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用性なし 5. 好ましくない</p> <p>3. 中央委員会判定</p> <p>総合評価に関しては, 主治医の判定を尊重するが, 個々の症例の判定の統一化を計るため治験担当医師と協議の上, 中央委員会において検討する。</p>
検定方法	<p>1. 検定法 : Wilcoxon検定, 分割表χ^2検定, Student t検定, 分散分析, Dunnettの多重比較, コントローラー委員会薬効評価システム</p> <p>2. 同等性検定 : 改善率を用いて, Dunnett - Gentの方法により行う</p> <p>3. 有意水準 : 両側5%</p>
治験総括医師	□□□□
コントローラー	□□□□
代表施設名及び施設数	コントローラー他 合計82施設
治験期間	19□□年□月～19□□年□月

第2回調査会からの指示に従い、各主治医判定間の関係や有用度に対する判定基準の設定の経緯について以下に述べる。

1) 各判定間の関係

本試験における評価は、大きく項目別評価と総合評価に分かれている。項目別評価には、血糖コントロール度、総合血糖改善度及び臨床症状改善度が含まれている。血糖コントロール度はさらに、空腹時血糖、朝食後2時間血糖並びにHbA_{1c}に分類されている。

評価の手順はおおむね以下のように計画した。

① 項目別評価

- a. 治験開始時、12週時及び24週時(終了時)の各時点で、空腹時血糖(FPG)、朝食後2時間血糖(PPG)、HbA_{1c}に対する血糖コントロール度を判定する。
- b. 上記の各血糖コントロール度における治験開始日を基準とした変化度及び体重の推移を考慮して12週時及び24週時の総合血糖改善度を判定する。
- c. 更に、治験開始時に臨床症状を有する症例に対しては、各々の症状における治験開始時を基準とした変化度を考慮して、総合的な臨床症状を12週時及び24週時に判定する。

② 総合評価

- d. 総合血糖改善度(b.)、臨床症状改善度(c.)及び効果不十分による投与中止の有無などを考慮して、総合的な全般改善度を判定する。
- e. 低血糖の有無、副作用の発現及び臨床検査成績を考慮して、臨床的な概括安全度を判定する。
- f. 最後に全般改善度(d.)および概括安全度(e.)を総合的に考慮して、有用度を判定する。

これらの手順に従うことによって、主治医の判定を均一化しようとしたが、具体的な判定基準については設けなかった。

2) 有用度判定の基準設定

主治医の有用度判定の基準が明確ではなかったため、1992年10月30日に行われた中央委員会において、解析・集計における有用度の記述は表ト-41のようにすることとした。この決定に従って、有用度の再判定を各担当医師に依頼した(平成4年11月26日付で治験変更届書提出)。

表ト-41 解析・集計における有用度の記述

症例記録上の記述	解析・集計上の記述
1. 極めて有用	前治療状態に比して極めて優れる
2. 有用	前治療状態に比して優れる
3. やや有用	前治療状態に比してやや優れる
4. 有用性なし	前治療状態と同等
5. 好ましくない	前治療状態に比して劣る

また、同中央委員会において中間症例検討会を行い、202例について治験薬投与開始前の空腹時血糖値とHbA_{1c}の分布を基に、患者選択基準(1.b.)との合致性を検討した。

その結果、約60%の症例が選択基準よりも血糖コントロールの悪い症例であることがわかった。この違反の重要性について取り急ぎ討議したが、治験担当医師が本薬による治療効果を期待した結果と推察されたこと、また本試験が二重盲検であるためこの影響は両薬剤間に均等に現れると考えられること、更に Intend to Treat の考えに従うことなどを考慮して可能な限り症例を採用することとした。

そのため、中央委員会における対象患者選択基準を、『試験開始日を含む3時点の内、2時点のHbA_{1c}が7.0%以上もしくは空腹時血糖が140mg/dL以上で安定していると思われる症例』と定めた。この結果として、既存の治療において血糖コントロールが不十分な症例が対象となったといえる。

なお、(1.b.) の患者選択基準に合致する183例における全般改善度の解析結果を、参考までに表ト-50(331頁)に示した。

更に、キーコードの開封に先立って行われた、1992年11月28日の中央委員会において、データ解析に関する以下の2点が決定された。

- ① 前治療の種類別解析は、次の3群に分けて行う。
 - a. 食事療法のみ前治療 (Diet群)
 - b. グリベンクラミド5mg/日以下もしくはグリクラジドを除くその他のSU剤 (GB \leq 5mg群)
 - c. グリベンクラミド6.25mg/日以上 (GB \geq 6.25mg群)
- ② 本試験の対象が、血糖コントロール不十分例であることを考慮すると、前治療状態から少しでも改善させることが目的となるので、同等性の検討で基準となる改善率としては、全般改善度における『軽度改善』以上を採用する。

なお、これに伴って有用率は、有用度における『やや有用(前治療状態に比してやや優れる)』以上とする。

試験成績

- ① 改善率は本薬47%、グリクラジド45%と有意な差はなく、同等性の推定の結果両群の改善率の差の90%信頼区間は-5.7%~9.6%であり、 $\pm 10\%$ 以内に収まっていた。また、 $\Delta=10\%$ としたDunnett - Gent検定でも有意であった。これより、全般改善度を軽度改善以上で区分した場合の両薬剤の同等性が示された。
- ② 全般改善度、概括安全度及び有用度のいずれにおいても薬剤間に有意差は見られなかった。
- ③ 前治療別にみた解析では、グリベンクラミド6.25mg/日以上を投与してもコントロール不十分な症例の多い前治療群(HbA_{1c} : 8.9 \pm 1.3%, FPG : 188.9 \pm 42.2mg/dL)において、HbA_{1c}, FPG, PPG, 全般改善度及び有用度の項目で、本薬はグリクラジドより有意に優れた成績を示した。それ以外の前治療群では有意差は見られなかった。
- ④ 副作用発現頻度は、本薬6.5%(15 / 230例)、グリクラジド7.0%(16 / 229例)であり、低血糖発現頻度は、本薬4.8%(11 / 230例)、グリクラジド2.6%(6 / 229例)であった。
- ⑤ 本薬の血糖降下作用とインスリン分泌促進作用に乖離が見られた。

以上のことから、本薬はグリクラジドと同等の有効性及び安全性を示し、特に既存のSU剤の高用量投与でもコントロール不十分なNIDDM患者に対しても有用な新しいSU剤であることが明らかとなった。

3) 対照薬選定の根拠

グリクラジドを対照薬として選定した根拠を以下に示した。

① 有用性の確立した薬剤である。

グリクラジドは1984年に上市されたが、本邦において使用されているSU剤の中では最新の薬剤であり、第Ⅲ相ではグリベンクラミドとの二重盲検試験によりその有用性を科学的に証明している。

また使用状況においても、経口血糖降下剤の市場の約1/4を占めていることから、知名度、安全性並びに有効性の面において対照薬となりうると考えた。

② 化学構造や作用機序が類似している。

本薬は、化学構造上からグリベンクラミドに最も類似しているが、グリクラジドも第2世代のSU剤として分類されており、グリベンクラミドと同類のSU剤である。

また、グリクラジドは血小板機能への作用があると報告されており²⁾、本薬にも同様の作用が見られることから³⁾、作用機序的にはグリクラジドと類似していると考えられた。

4) 例数設定の根拠

対照薬の有効率を50%、本薬の有効率を50%～55%と仮定し、同等性の基準を $\Delta=10\%$ として、有意水準片側5%でDunnett - Gentの同等性検定を行う場合、検出力80%を確保するように設計した。本薬の有効率が50, 51, 52, 52.5, 53, 54及び55%のときの必要例数はそれぞれ384, 318, 267, 246, 228, 196及び171例と推定された。

これらの結果から、1群225例、合計450例で本試験を実施することとした。

5) 用法・用量設定の根拠

後期第Ⅱ相で行われた至適用量検索試験において、「本薬は通常1～4mg/日で血糖コントロールが可能であるが、既存の薬剤でコントロール不十分な症例の場合は、6mg/日までに増量可能である」という成績を得た。これをふまえて、通常用量として基本包装（本薬1mgもしくはグリクラジド40mgを含有）の1～4包を使用することとし、既存の薬剤でコントロール不十分な症例用としてA包装（本薬5mgもしくはグリクラジド160mgを含有）並びにB包装（本薬6mgもしくはグリクラジド160mgを含有）を準備した。

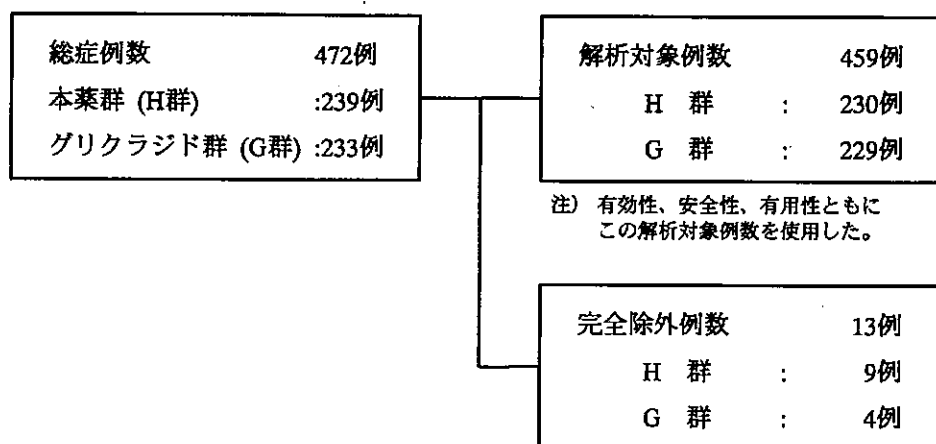
投与方法としては、基本包装を用いる場合は1日1～2回、A又はB包装を用いる場合は1日2回（朝夕）の分割投与とし、グリクラジドの投与方法に合わせて食前又は食後に投与することとした。

6) 症例の内訳

症例数の内訳を図ト-13に、また完全除外の内訳を表ト-42に示す。

本試験には、本薬投与群（H群）239例、グリクラジド投与群（G群）233例が組み込まれ、13例が完全除外となった。したがってH群230例、G群229例が有効性、安全性、有用性の解析対象となった。

また、総合評価のうちに判定不能を含む症例の内訳を表ト-43に示す。ただし、これらの判定不能症例は、解析時の分母の数に含めた。



図ト-13 症例の内訳

-
- 1) 馬場茂明他 : 臨床評価, 11, 51, 1983
 - 2) 坪井俊紀他 : 血液と脈管, 12, 211, 1981
 - 3) 重栖幹夫他 : 日本薬理学会第62回総会抄録集, 328, 1989

表ト-42 完全除外例の内訳

薬剤	症例番号	除外理由	主治医評価		
			全般改善度	概括安全度	有用度
H群	42-5	他の治療薬(CS-045)からの切り換え	軽度改善	やや問題がある	やや有用
	43-6	重篤な血液疾患(悪性リンパ腫)	不変	全く問題がない	有用性なし
	62-1	初回以降来院せず(健在は電話にて確認)	判定不能	判定不能	判定不能
	62-2	試験開始日より前12週間以内の空腹時血糖値, HbA _{1c} 値が不安定	不変	全く問題がない	有用性なし
	66-3	重篤な肝疾患(原発性肝癌, 慢性C型肝炎)	悪化	やや問題がある	有用性なし
	70-1	試験開始日より前12週間以内の空腹時血糖値, HbA _{1c} 値が不安定	判定不能	判定不能	判定不能
	87-5	試験開始時に空腹時血糖値, HbA _{1c} 値が選択基準に合致しないため医師判断により中止	判定不能	判定不能	判定不能
	100-4	重篤な糖尿病性腎症(BUN 31.5mg/dL, クレアチニン 2.3mg/dL)	中等度改善	やや問題がある	有用
	101-4	試験開始日より前12週間以内の空腹時血糖値, HbA _{1c} 値が不安定	軽度改善	やや問題がある	やや有用
	5-5	試験開始日より前12週間以内の空腹時血糖値, HbA _{1c} 値が不安定	悪化	全く問題がない	有用性なし
G群	9-1	試験開始時に空腹時血糖値, HbA _{1c} 値が選択基準に合致しないため医師判断により中止	判定不能	判定不能	判定不能
	11-5	試験開始日までにメルピリン(ピグアアイト剤)を使用	中等度改善	全く問題がない	有用
	106-2	試験開始日より前12週間以内の空腹時血糖値, HbA _{1c} 値が不安定	中等度改善	全く問題がない	有用

表ト-43 判定不能症例の内訳 (本薬投与例) (その1)

症例 一覧表 通し番号	割付番号	主治医判定			
		全般 改善度*	概括 安全度	有用度	主治医コメント**
5	2組3番	判定不能	判定不能	判定不能	12週までのデータでは判定不能(12週で副作用のため中止)
20	7組6番	判定不能	全く問題がない	判定不能	足潰瘍が8週で出現し入院インスリン治療に切り替えるため、8週で中断し、潰瘍の血糖への影響も考えられるので判定不能である
39	16組1番	判定不能	やや問題がある	判定不能	9週で患者の申し出で中止したため、治療期間が短いので判定不能とした
57	23組1番	判定不能 (中等度 改善)	やや問題がある	有用	「患者の申し出」で12週未満(9週)で中止したため***
63	25組5番	判定不能(軽 度改善)	全く問題がない	やや有用	服薬状況不良(11.6週までのデータ採用) 症例であるため***
79	31組6番	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能(8週で患者判断で中止)
90	37組6番	判定不能	全く問題がない	判定不能	判定不能(8週で患者の希望により中止)
99	43組2番	判定不能 (悪化)	やや問題がある	好ましくない	除外基準(過去3ヵ月以内に本薬の投与を受けている症例)に該当***
103	45組4番	判定不能 (軽度改善)	やや問題がある	やや有用	試験中に入院(20日)しており、主治医も判定を疑問視しているため***
105	46組1番	判定不能	問題がある	有用性なし	患者の申し出により、10日間の投与で中止したため判定不能
110	47組6番	判定不能	問題がある	有用性なし	判定不能(3週で副作用発現により中止)
119	52組3番	判定不能	判定不能	判定不能	脱落例(判定不能・4週で患者希望により中止)
154	64組6番	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能(4週以降家事、仕事多忙により患者来院せず)
179	75組5番	判定不能	全く問題がない	判定不能	判定不能(8週で患者の申し出により中止したため)
181	77組2番	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能(4週で結腸癌が判明し、投与中止)
187	80組2番	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能(4週以降仕事多忙により患者来院せず)
191	81組5番	判定不能	やや問題がある	判定不能	副作用により5週で投与中止したため、評価は判定不能
213	91組5番	判定不能	やや問題がある	有用性なし	低血糖の発現により2週で中止したため判定不能
224	98組5番	判定不能 (悪化)	やや問題がある	好ましくない	「その他の理由」で12週未満(8週)で中止しているため***
225	98組6番	判定不能 (不変)	全く問題がない	有用性なし	「来院せず」で12週未満(4.7週)で中止しているため***
239	107組6番	判定不能 (不変)	問題がある	有用性なし	随伴症状が発現し12週未満(8週)で中止しているため***
判定不能合格例数		21例	6例	11例	

* : () は主治医判定

** : () は補足説明

*** : 中央委員会において判定不能とした理由

表ト-43 判定不能症例の内訳(本薬投与例) (その2)

症例 一覧表 通し番号	割付 番号	主治医判定			
		全般 改善度*	概括 安全度	有用度	主治医コメント**
5	2組4番	判定不能	問題が ある	好ましく ない	判定不能(12週で副作用発現により投与中止)
48	20組4番	判定不能	判定不能	判定不能	癌により判定不能(胃癌が16週で発見され入院し、投与中止)
60	25組4番	判定不能 (軽度改善)	全く問題 がない	やや有用	服薬状況不良症例(8.5週までのデータ採用)であるため***
64	27組2番	判定不能	やや問題 がある	判定不能	短期投与のため判定不能
76	31組3番	判定不能 (悪化)	問題が ある	好ましく ない	随伴症状により12週未満(11.0週)で投与中止しているため***
85	35組1番	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能(4週で副作用の発現により投与中止)
146	63組3番	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能(薬を1回しか飲んでいない為)
154	66組4番	判定不能	やや問題 がある	判定不能	投与期間が短かったため判定不能(4週で副作用により投与 中止)
162	69組1番	判定不能	判定不能	判定不能	脱落のため判定不能(2週で患者判断で投与中止)
192	88組4番	判定不能	判定不能	判定不能	評価不能(投与開始日(0週)以降患者来院せず)
200	91組3番	判定不能	問題が ある	有用性な し	副作用により、1週で投与中止のため判定不能
208	95組1番	判定不能	全く問題 がない	判定不能	投与が短期間のため判定不能(8週でインスリン投与に切り替 え、投与中止)
215	97組3番	判定不能 (中等度 改善)	やや問題 がある	有用	「その他の理由」により12週未満(10.4週)で中止している ため***
216	98組1番	判定不能 (悪化)	非常に問 題がある	好ましく ない	随伴症状により12週未満(10.9週)で中止しているため***
226	103組3番	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能(4週で入院のため投与中止)
判定不能合格例数		15例	6例	9例	

* : () は主治医判定

**:()は補足説明

***: 中央委員会において判定不能とした

7) 患者背景

患者背景の一覧を表ト-44に示す。年齢, 身長及びHbA_{1c}の項目で偏り(p<0.10)が見られたが, 薬効評価への影響は認めず, 両群の比較は可能であった。

表ト-44 患者背景 (その1)

項 目		H 群	G 群	検 定	
		230例	229例	χ^2	Wilcoxon
性 別	男	125	108	p=0.148	-
	女	105	121		
前治療	Diet群	46	49	p=0.907	-
	GB \leq 5mg群	138	133		
	GB \geq 6.25mg群	46	47		
年 齢 (歳)	~39	6	6	p=0.375	p=0.098
	40~49	42	29		
	50~59	61	54		
	60~69	86	103		
	70~79	35	36		
	80~	0	1		
	Mean \pm S.D.	58.9 \pm 9.9	60.7 \pm 9.7		
身 長(cm)	~150未満	39	44	p=0.210	p=0.060
	150~160 "	86	102		
	160~170 "	80	66		
	170~	25	17		
	Mean \pm S.D.	158.0 \pm 8.6	156.6 \pm 8.2		
糖尿病の 家族歴	なし	125	127	p=0.870	-
	あり	72	73		
	不明	33	29		
罹病期間 (ヵ月)	~ 59	60	57	p=0.947	p=0.645
	60 ~ 119	55	53		
	120 ~	111	116		
	不明	4	3		
	Mean \pm S.D.	128.9 \pm 93.7	131.2 \pm 87.6		

表ト-44 患者背景 (その2)

項 目		H 群	G 群	検 定	
		230例	229例	χ^2	Wilcoxon
空腹時 血糖値 (mg/dL)	~ 139	30	26	p=0.645	p=0.784
	140 ~ 159	47	61		
	160 ~ 179	59	49		
	180 ~ 199	38	38		
	200 ~	54	54		
	不明	2	1		
Mean±S.D.		180.2±45.1	177.3±39.4	—	
朝食後 2時間 血糖値 (mg/dL)	~ 120	1	0	p=0.537	p=0.219
	121 ~ 200	19	23		
	201 ~ 280	68	70		
	281 ~ 360	74	73		
	361 ~	33	22		
	不明	35	41		
Mean±S.D.		293.8±77.3	281.0±64.5	—	
HbA _{1c} (%)	~ 6.9	16	16	p=0.299	p=0.099
	7.0 ~ 7.9	50	66		
	8.0 ~ 8.9	78	71		
	9.0 ~ 9.9	47	51		
	10.0 ~	36	22		
	不明	3	3		
Mean±S.D.		8.6±1.3	8.5±1.1	—	
指示カロリー (kcal/日)	1000 ~ 1299	30	25	p=0.582	p=0.871
	1300 ~ 1599	91	100		
	1600 ~	108	104		
	不明	1	0		
	Mean±S.D.	1530.7±193.4	1524.5±184.9		
肥満度 (B.M.I.)	~ 19.9	34	32	p=0.386	p=0.626
	20.0 ~ 24.9	141	149		
	25.0 ~	50	47		
	不明	5	1		
	Mean±S.D.	23.1±3.3	22.9±2.8		

更に、解析上重要な層別因子である前治療について、H群とG群を合せた全例における患者背景を表ト-45に示す。グリベンクラミド6.25mg/日以上による前治療(GB \geq 6.25mg群)では、他の群と比較して罹病期間が有意に長く、HbA_{1c}も有意に高値を示し、また、空腹時血糖値、朝食後2時間血糖値においても高い傾向にある。これらのことからGB \geq 6.25mg群はグリベンクラミド6.25mg/日以上の治療にもかかわらず血糖コントロールの悪い、既存の薬剤ではコントロール不十分なNIDDM患者が多く含まれると考えられる。

表ト-45 前治療群別患者背景因子

項目		Diet群	GB \leq 5mg群	GB \geq 6.25mg群
罹病期間 (カ月)	例数	95	266	91
	Mean \pm S.D.	83.8 \pm 76.3	135.1 \pm 88.9	163.7 \pm 91.0
	Diet群	—	—	—
	GB \leq 5mg群	**	—	—
GB \geq 6.25mg群	**	*	—	
空腹時 血糖値 (mg/dL)	例数	94	269	93
	Mean \pm S.D.	176.6 \pm 38.4	176.0 \pm 43.3	188.9 \pm 42.2
	Diet群	—	—	—
	GB \leq 5mg群	N.S.	—	—
GB \geq 6.25mg群	N.S.	*	—	
朝食後 2時間 血糖値 (mg/dL)	例数	72	234	77
	Mean \pm S.D.	266.8 \pm 75.2	287.2 \pm 71.3	307.8 \pm 63.3
	Diet群	—	—	—
	GB \leq 5mg群	N.S.	—	—
GB \geq 6.25mg群	**	N.S.	—	
HbA _{1c} (%)	例数	93	267	93
	Mean \pm S.D.	8.4 \pm 1.1	8.5 \pm 1.2	8.9 \pm 1.3
	Diet群	—	—	—
	GB \leq 5mg群	N.S.	—	—
GB \geq 6.25mg群	**	**	—	

注): 検定は多重比較検定による N.S.: 有意差なし, *: p<0.05 **: p<0.01

8) 血糖コントロール度及び総合血糖改善度

治験開始日(0週), 12週時, 及び24週時(終了日)の空腹時血糖, 朝食後2時間血糖並びにHbA_{1c}の各々に対する血糖コントロール度の成績を表ト-46に示す。評価週毎の両薬剤群の分布を比較したが, いずれの血糖パラメータにおいても有意差は認めなかった。また, これらの血糖コントロール度の治験開始日からの変化度を総合的に判定した総合血糖改善度の成績を表ト-47に示す。12週及び24週での両薬剤群の分布を比較したが, 有意差は認めなかった。

表ト-46 血糖コントロール度の経時頻度

空腹時血糖

評価週	薬剤名	極めて 良好	良好	やや 良好	やや 不良	不良	不明 脱落	合計	群の均一性の検定	
									検定統計量 (自由度)	p値
0週	H群	6	20	34	81	88	1	230	χ^2 検定	5.245 (5) 0.387
	G群	1	16	37	84	91	0	229	Kruskal-Wallis	0.461 (1) 0.497
12週	H群	17	37	35	59	68	14	230	χ^2 検定	2.097 (5) 0.836
	G群	12	38	4	69	65	11	229	Kruskal-Wallis	0.074 (1) 0.785
24週	H群	17	31	41	62	57	22	230	χ^2 検定	2.760 (5) 0.737
	G群	13	43	38	58	55	22	229	Kruskal-Wallis	0.243 (1) 0.622

朝食後2時間血糖

評価週	薬剤名	極めて 良好	良好	やや 良好	やや 不良	不良	不明 脱落	合計	群の均一性の検定	
									検定統計量	(自由度) p値
0週	H 群	2	8	16	52	116	36	230	χ^2 検定	3.074 (5) 0.689
	G 群	3	9	14	65	100	38	229	Kruskal-Wallis	1.618 (1) 0.203
12週	H 群	7	19	22	47	80	55	230	χ^2 検定	4.532 (5) 0.476
	G 群	6	12	30	57	77	47	229	Kruskal-Wallis	0.019 (1) 0.891
24週	H 群	6	10	28	53	70	63	230	χ^2 検定	4.208 (5) 0.520
	G 群	7	17	30	39	74	62	229	Kruskal-Wallis	0.146 (1) 0.702

HbA_{1c}

評価週	薬剤名	極めて 良好	良好	やや 良好	やや 不良	不良	不明 脱落	合計	群の均一性の検定	
									検定統計量	(自由度) p値
0週	H 群	1	17	39	88	84	1	230	χ^2 検定	3.807 (5) 0.578
	G 群	2	20	49	87	71	0	229	Kruskal-Wallis	2.514 (1) 0.113
12週	H 群	11	32	37	74	60	16	230	χ^2 検定	2.918 (5) 0.713
	G 群	9	37	42	66	65	10	229	Kruskal-Wallis	0.009 (1) 0.924
24週	H 群	18	33	41	64	53	21	230	χ^2 検定	1.819 (5) 0.874
	G 群	18	41	43	54	51	22	229	Kruskal-Wallis	0.670 (1) 0.413

表ト-47 総合血糖改善度の経時頻度

評価週	薬剤名	極めて 良好	良好	やや 良好	やや 不良	不良	不明 脱落	合計	群の均一性の検定	
									検定統計量	(自由度) p値
12週	H 群	15	36	38	83	43	15	230	χ^2 検定	1.270 (5) 0.938
	G 群	17	31	40	84	46	11	229	Kruskal-Wallis	0.091 (1) 0.762
24週	H 群	20	34	48	64	43	21	230	χ^2 検定	1.777 (5) 0.879
	G 群	26	32	43	69	37	22	229	Kruskal-Wallis	0.298 (1) 0.585

9) 全般改善度

全般改善度の成績を表ト-48に示す。コントローラー委員会薬効評価システムによる解析では、両群に有意差は認められなかった。また、軽度改善以上を改善としたときの改善率はH群で47%、G群で45%となり、これを指標とした同等性の検討では、改善率の差の90%信頼区間は-5.7%~9.6%、 $\Delta=10\%$ としたときのDunnnett - Gent検定では $p<0.05$ で有意となり、両薬剤の同等性が示された(表ト-49)。

表ト-48 全般改善度(全症例)

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	Wilcoxon 検定	改善率(軽度改善以上, 判定不能例を含む)	
									改善率	χ^2 検定
H 群	21	32	55	69	32	21	230	p=0.809	47%	p=0.740
G 群	24	40	39	72	39	15	229		45%	

コントローラー委員会薬効評価システムによる

表ト-49 同等性の評価 (区分：軽度改善)

薬剤	有効	無効	推定・検定
本 薬	108 (47%)	122 (53%)	改善率の差の90%信頼区間 (-5.7%, 9.6%) Dunnnett - Gentの検定($\Delta=10\%$) p=0.010
グリクラジド	103 (45%)	126 (55%)	

注): 判定不能は分母に加えた。

また、参考までに、治験計画時の患者選択基準1.b. (318頁 表ト-40)に該当する症例での全般改善度の成績を表ト-50に示す。

表ト-50 全般改善度 (選択基準(1.b.)に該当する症例のみ)

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	Wilcoxon 検定	改善率(軽度改善以上, 判定不能例を含む)	
									改善率	χ^2 検定
H 群	6	9	23	23	17	7	85	p=0.342	44.7%	p=0.979
G 群	10	15	19	35	12	7	98		44.9%	

一方、『中等度改善』以上を改善とした場合の同等性の検討を行うと、
 両薬剤の改善率の差の90%信頼区間： -11.6%~1.8%
 Dunnnett - Gent($\Delta=10\%$)の検定結果： p=0.209
 という結果であった。詳細を表ト-51に示す。

表ト-51 同等性の評価 (区分：中等度改善)

薬剤	有効	無効	推定・検定
本 薬	53 (23%)	177 (77%)	改善率の差の90%信頼区間 (-11.6%, 1.8%) Dunnett - Gentの検定($\Delta=10\%$) p=0.209
グリクラジド	64 (28%)	165 (72%)	

注)：判定不能は分母に加えた。

以上のように、区分によって同等性の評価に食い違いを生じた。

10) 主治医評価の解析

第1回調査会の指示に従い、全般改善度と各種パラメータとの関係について、後追的に正準分析を実施した。

① 主要パラメータの選定

全般改善度に関係していると考えられる。FPG, PPG, HbA_{1c}, 肥満度, 罹病期間, 効果不十分による脱落の有無, ならびに臨床症状改善度を指標として選定したが, PPGについては治験前後のデータが揃っていない症例が少なかったため, 正準分析には加えなかった。

② 正準分析の結果

第1正準変量の寄与率は93.3%であり, 全般改善度の変動はほとんど説明可能と考えられる。正準係数より, 全般改善度の判定に最も関係の深いのは, HbA_{1c}の変化度 (HbA_{1c} 24週時 - 開始時) であり, 続いてHbA_{1c}の24週時の値 (最終値), さらにFPGの変化度となっていた。その他のパラメータについてはほとんど関係していないと考えられた。

11) 概括安全度, 有用度

概括安全度の成績を表ト-53に, 有用度の成績を表ト-54に示した。いずれの検定においても両群間に有意差は認められなかった。

表ト-53 概括安全度

薬剤群	全く問題がない	やや問題がある	問題がある	非常に問題がある	判定不能	合計	Wilcoxon検定	非安全率(安全とはいえない, 判定不能例を含む)	
								非安全率	χ^2 検定
H 群	194	23	7	0	6	230	p=0.673	13%	p=0.791
G 群	196	22	3	2	6	229		12%	

コントローラー委員会薬効評価システムによる

表ト-54 有用度

薬剤群	極めて優れる	優れる	やや優れる	同等	劣る	判定不能	合計	Wilcoxon検定	有用率(やや優れる以上, 判定不能例を含む)	
									有用率	χ^2 検定
H 群	22	37	55	73	32	11	230	p=0.846	50%	p=0.743
G 群	24	47	38	79	32	9	229		48%	

コントローラー委員会薬効評価システムによる

- * : 極めて優れる ; 「前治療状態に比して極めて優れる」
- 優れる ; 「前治療状態に比して優れる」
- やや優れる ; 「前治療状態に比してやや優れる」
- 同等 ; 「前治療状態と同等」
- 劣る ; 「前治療状態と比して劣る」

12) 層別解析

全般改善度及び有用度について, 前治療別に解析した。その成績を各々表ト-55及び56に示した。

H群は全般改善度においても有用度においても, GB \geq 6.25mg群でG群より有意に優れる成績を示したが, その他の前治療群では両群間に有意差は認めなかった。

表ト-55 前治療別全般改善度

Diet群(食事療法のみによる前治療)

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	Wilcoxon検定	改善率(軽度改善以上, 判定不能例を含む)	
									改善率	χ^2 検定
H群	14	14	12	2	1	3	46	p=0.635	87%	p=1.000
G群	15	18	9	2	1	4	49		86%	

GB \leq 5mg群(グリベンクラミド5mg/日以下もしくはその他のSU剤による前治療)

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	Wilcoxon検定	改善率(軽度改善以上, 判定不能例を含む)	
									改善率	χ^2 検定
H群	6	9	29	56	24	14	138	p=0.320	32%	p=0.390
G群	7	18	25	52	22	9	133		38%	

GB \geq 6.25mg群(グリベンクラミド6.25mg/日以上による前治療)

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	Wilcoxon検定	改善率(軽度改善以上, 判定不能例を含む)	
									改善率	χ^2 検定
H群	1	9	14	11	7	4	46	p=0.006	52%	p=0.008
G群	2	4	5	18	16	2	47		23%	

(コントローラー委員会薬効評価システムによる)

表ト-56 前治療別有用度

Diet群

薬剤群	極めて優れる	優れる	やや優れる	同等	劣る	判定不能	合計	Wilcoxon検定	有用率(やや優れる以上, 判定不能例を含む)	
									有用率	χ^2 検定
H群	15	14	12	3	1	1	46	p=0.783	89%	p=1.000
G群	13	22	9	3	0	2	49		90%	

GB \leq 5mg群

薬剤群	極めて優れる	優れる	やや優れる	同等	劣る	判定不能	合計	Wilcoxon検定	有用率(やや優れる以上, 判定不能例を含む)	
									有用率	χ^2 検定
H群	6	12	32	57	24	7	138	p=0.239	36%	p=0.539
G群	8	20	26	54	19	6	133		41%	

GB \geq 6.25mg 群

薬剤群	極めて優れる	優れる	やや優れる	同等	劣る	判定不能	合計	Wilcoxon 検定	有用率(やや優れる以上, 判定不能例を含む)	
									有用率	χ^2 検定
H 群	1	11	11	13	7	3	46	p=0.026	50%	p=0.014
G 群	3	5	3	22	13	1	47		23%	

(コントローラー委員会薬効評価システムによる)

- : 極めて優れる ; 「前治療状態に比して極めて優れる」
- 優れる ; 「前治療状態に比して優れる」
- やや優れる ; 「前治療状態に比してやや優れる」
- 同等 ; 「前治療状態と同等」
- 劣る ; 「前治療状態と比して劣る」

13) 血糖コントロール度

血糖コントロールの指標であるHbA_{1c}, 空腹時血糖及び朝食後2時間血糖, 更には膵臓からのインスリン分泌の指標である血中インスリンとC-ペプチドについて, 試験開始時と終了時の値を比較した。

全例を対象とした成績を表ト-57に, また層別解析で有意差の見られたGB \geq 6.25mg群を対象とした成績を表ト-58に示す。

表ト-57 血糖コントロール観察項目 (全例)

項目	薬剤群 (例数)	試験開始時 Mean \pm S.D.	試験終了時 Mean \pm S.D.	前後差 (後-前) Mean \pm S.D.	検定	
					群内 paired-t	群間 Wilcoxon
HbA _{1c} (%)	H (225)	8.6 \pm 1.3	8.3 \pm 1.5	-0.3 \pm 1.2	p<0.001	p=0.879
	G (220)	8.4 \pm 1.1	8.1 \pm 1.5	-0.3 \pm 1.2	p<0.001	
空腹時血糖 (mg/dL)	H (223)	179.5 \pm 45.0	169.4 \pm 44.7	-10.1 \pm 46.1	p=0.001	p=0.681
	G (225)	176.5 \pm 37.1	166.5 \pm 49.3	-10.0 \pm 48.4	p=0.002	
朝食後2時間血糖 (mg/dL)	H (153)	298.8 \pm 80.8	274.2 \pm 71.1	-24.6 \pm 73.1	p<0.001	p=0.234
	G (154)	282.9 \pm 65.1	269.1 \pm 80.7	-13.7 \pm 68.7	p=0.014	
空腹時 C-ペプチド (ng/mL)	H (192)	2.6 \pm 1.3	2.8 \pm 1.4	0.2 \pm 1.0	p=0.005	p=0.302
	G (196)	2.5 \pm 1.2	2.6 \pm 1.4	0.1 \pm 1.3	p=0.181	
朝食後2時間 C-ペプチド (ng/mL)	H (166)	5.6 \pm 2.6	6.3 \pm 3.1	0.7 \pm 2.3	p<0.001	p=0.513
	G (169)	5.5 \pm 2.5	6.1 \pm 2.9	0.5 \pm 2.1	p=0.002	
空腹時インスリン (μ U/mL)	H (181)	9.5 \pm 7.1	9.3 \pm 8.5	-0.1 \pm 5.8	p=0.761	p=0.723
	G (177)	8.8 \pm 7.4	8.5 \pm 6.6	-0.3 \pm 7.3	p=0.602	
朝食後2時間インスリン (μ U/mL)	H (153)	23.4 \pm 19.5	25.0 \pm 18.8	1.6 \pm 15.7	p=0.205	p=0.454
	G (156)	21.4 \pm 13.9	22.3 \pm 16.2	0.8 \pm 13.3	p=0.439	

全例の成績では、いずれの項目においても両群間に有意な差は見られなかった。GB \geq 6.25mg群の成績では、HbA_{1c}、空腹時血糖並びに食後2時間血糖においてH群がG群より有意に低値を示し、全般改善度の成績と一致していた。しかし、同時に測定している血中インスリン及びC-ペプチドの値には両群間に差がないことから、本薬が有意な血糖降下作用を示すにも係らず、インスリン分泌促進作用(膵作用)がマイルド(柔和)であることがわかる。

表ト-58 血糖コントロール観察項目 (GB \geq 6.25mg群)

項目	薬剤群 (例数)	試験開始時 Mean \pm S.D.	試験終了時 Mean \pm S.D.	前後差 (後-前) Mean \pm S.D.	検 定	
					群 内 paired-t	群 間 Wilcoxon
HbA _{1c} (%)	H (45)	9.1 \pm 1.3	8.8 \pm 1.2	-0.3 \pm 1.2	p=0.075	p=0.003
	G (47)	8.8 \pm 1.2	9.1 \pm 1.4	0.3 \pm 1.1	p=0.075	
空腹時血糖 (mg/dL)	H (45)	192.8 \pm 43.5	181.9 \pm 52.9	-11.0 \pm 55.2	p=0.190	p=0.013
	G (47)	184.6 \pm 41.3	195.1 \pm 48.3	10.6 \pm 46.9	p=0.130	
朝食後2時間 血糖 (mg/dL)	H (32)	318.4 \pm 66.5	294.6 \pm 63.0	-23.8 \pm 71.7	p=0.070	p=0.026
	G (33)	297.2 \pm 65.6	309.9 \pm 81.7	12.7 \pm 75.1	p=0.337	
空腹時 C-ペプチド (ng/mL)	H (41)	2.7 \pm 1.3	2.7 \pm 1.0	0.1 \pm 0.9	p=0.528	p=0.577
	G (45)	2.4 \pm 1.1	2.4 \pm 1.0	0.0 \pm 0.8	p=0.890	
朝食後2時間 C-ペプチド (ng/mL)	H (32)	5.1 \pm 2.0	5.8 \pm 2.4	0.7 \pm 1.5	p=0.020	p=0.161
	G (38)	5.1 \pm 2.4	5.2 \pm 2.6	0.1 \pm 1.6	p=0.691	
空腹時 インスリン (μ U/mL)	H (38)	10.6 \pm 8.5	9.6 \pm 8.9	-1.0 \pm 5.0	p=0.208	p=0.558
	G (39)	8.7 \pm 5.0	8.2 \pm 7.0	-0.4 \pm 4.6	p=0.558	
朝食後2時間 インスリン (μ U/mL)	H (28)	18.5 \pm 12.3	19.4 \pm 11.4	0.9 \pm 8.4	p=0.592	p=0.074
	G (35)	19.2 \pm 12.5	16.5 \pm 11.3	-2.7 \pm 10.0	p=0.122	

このような血糖降下作用とインスリン分泌作用の乖離は、第I相試験(263~271頁)、臨床薬理試験(353頁)及び国外での臨床試験(447~450頁)においても観察されている。

14) 用量の分布

本薬及びグリクラジドの最終投与量の分布を表ト-59に示す。全例でみると、本薬4mg/日以下の症例は173例(75.2%)、グリクラジド120mg/日以下の症例は、148例(64.6%)であった。一方、H群が有意に優れていたGB \geq 6.25mg群において、本薬の5~6mg/日投与例は30例(65.2%)であったが、グリクラジドの160mg/日投与例は41例(87.2%)であった。この結果から、GB \geq 6.25mg群におけるG群の成績は、グリクラジドの用量不足によるものではないと考えられた。

したがって、GB \geq 6.25mg群における本薬とグリクラジドの有意差は、本薬の血糖降下作用がグリクラジドの持つ最大血糖降下作用を上回ることを示唆している。

表ト-59 最終用量の分布

H群(グリメピリド)における最終投与量の分布

前治療群 最終投与量 (mg/日)	全例 (例)	Diet群 (例)	GB \leq 5mg群 (例)	GB \geq 6.25mg群 (例)
0.5	1	0	1	0
1	57	35	22	0
2	56	6	49	1
3	31	2	20	9
4	28	3	19	6
5	32	0	14	18
6	24	0	12	12
7	1	0	1	0
合計	230	46	138	46

G群(グリクラジド)における最終投与量の分布

前治療群 最終投与量 (mg/日)	全例 (例)	Diet群 (例)	GB \leq 5mg群 (例)	GB \geq 6.25mg群 (例)
40	64	36	28	0
80	60	11	47	2
120	24	1	19	4
160	80	1	38	41
200	1	0	1	0
合計	229	49	133	47

15) 副作用及び臨床検査値異常

治験期間中に観察された有害事象のうち、主治医が薬剤との因果関係を否定しきれなかったものを副作用とし、その詳細を表ト-60に示す。

副作用はH群で15例(6.5%)、G群で16例(7.0%)に認められたが、両群間に有意差はなかった。投与期間中に、主治医が低血糖の発現を疑った症例は、H群で11例(4.8%)、G群で6例(2.6%)であった。

主治医により、薬剤との因果関係が否定しきれなかった臨床検査値異常変動の内訳を表ト-61に示す。

表ト-60 副作用の内訳

薬 剤			薬 剤		
総症例数	H 群	G 群	総症例数	H 群	G 群
項 目	230	229	項 目	230	229
嘔 気	1	0	多 尿	0	2
悪 心	1	0	手足のしびれ	1	0
口 渴	1	0	皮 疹	0	1
肝障害	0	2	気分不良	1	0
胸部不快感	0	1	全身倦怠感	1	2
眼刺激(症状)	0	1	胃不快感	3	1
下 痢	0	1	心窩部不快感	1	0
紅 斑	1	0	心窩部痛	2	0
発 疹	0	1	(心窩部の疼痛)		
顔面湿疹	1	0	不眠(症)	0	1
胃もたれ感	0	1	便 秘	1	0
空腹感	1	1	めまい	0	1
食欲不振	0	1	上半身の不快感	0	1
心室性不整脈	0	1	眼周囲そう痒感	1	0
頭 痛	1	0	前胸部発疹とそう痒感	1	0
そう痒感	0	1	低血糖	11	6
			H 群	G 群	
発現件数			19 (30)	20 (26)	
発現例数			15 (26)	16 (21)	
発 現 率			6.5% (11.3%)	7.0% (9.2%)	
χ^2 検定			p=0.843 (p=0.451)		

()は低血糖を含む

表ト-61 臨床検査値異常変動の内訳

項 目	H 群 (件 数)	G 群 (件 数)
白血球数減少	1	0
赤血球数減少	0	1
血小板数減少	0	1
総蛋白減少	1	1
GOT上昇	4	2
GPT上昇	4	6
LDH上昇	7	4
Al-p上昇	4	2
γ-GTP上昇	5	6
総ビリルビン上昇	1	0
BUN上昇	2	2
尿酸上昇	0	1
血清ナトリウム上昇	1	0
血清ナトリウム減少	1	0
血清カリウム上昇	1	2
血清カリウム減少	1	0
血清クロール上昇	1	0
血清カルシウム上昇	1	1
発現件数	35件	29件
発現例数	18例	19例

20) 追加臨床試験実施に関する調査会の指示

以上のように本治験の妥当性に関する考察を行ったが、第2回調査会において、以下の指示事項が示された。

提出された第Ⅲ相比較試験成績は、下記に示す理由により、本剤の有効性、安全性を示し得る検証的な試験成績として評価し難い。

- ① 具体的・客観的な評価基準が試験計画に定められておらず、個々の症例が主治医の主観により評価されていること。
- ② 登録された症例の約 6 割が試験計画書に規定された患者基準を満たしていないこと。

エンドポイントを明確にし、本剤の臨床上の特徴を明らかにし得る適切なデザインを設定し、試験計画書を遵守した臨床試験を実施した上で、既存の SU 剤との間での本剤の臨床上の特徴を明らかにすること。

本指示事項に従い、本治験の成績を参考にして追加臨床試験 1 及び 2 を計画・実施し、改めて本剤の臨床上の特徴を明らかにすることとした (367～426 頁)。

5. 臨床薬理試験

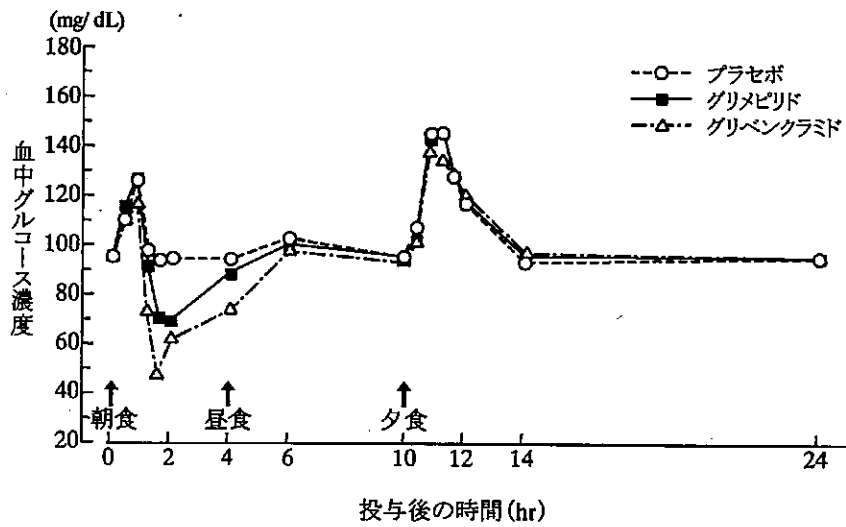
(1) 健常人における血糖降下作用の検討

試験方法及び成績の概略を表ト-63に示す。

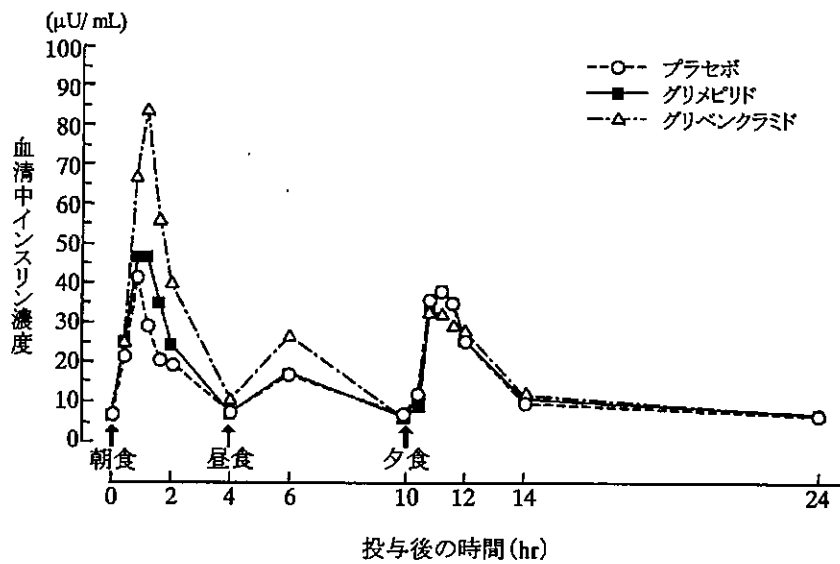
投与量は、前期第Ⅱ試験の成績から、本薬1mgがグリベンクラミド2.5mgに相当すると推定されたこと、また、健常人において本薬1mgまでの安全性が確認されたことから、本薬1mg及び対照薬としてグリベンクラミド2.5mgを設定した。

表ト-63 健常人における臨床薬理試験の方法及び成績

項目	内容
治験の目的	健常人におけるグリメピリド朝食直前単回経口投与時の血糖降下作用の検討
試験の種類	3剤3期3群のラテン方格配置によるクロスオーバー法
対象	試験開始前に実施した検査の結果、適格と判断された健常成人男子(20~45歳)
例数	9例
使用薬剤	本薬1mg錠、グリベンクラミド2.5mg錠及びそれぞれのプラセボ錠
用法・用量	10時間以上絶食後の朝食直前に単回経口投与する。 休薬期間は1週間とする。
検査・観察項目	1.自覚症状 2.血圧、脈拍数、体温、心電図 3.臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査) 4.血中グルコース、インスリン及びC-ペプチド濃度 5.血清中薬物濃度
検査・観察時期	各期、投与前から投与後24時間
治験総括医師	□□□□
実施施設	□□□□
治験期間	19□□年□月~□月
治験成績	<ol style="list-style-type: none"> 朝食後の血中グルコース濃度は、プラセボ投与時と比べ、本薬及びグリベンクラミド投与時において有意に低下した(図ト-16)。 朝食後の血清中インスリン濃度のC_{max}は、プラセボ投与時と比べグリベンクラミド投与時は有意に高かったが、本薬投与時では有意差は認められなかった。しかし、朝食後4時間までのAUCは両薬剤投与時ともプラセボ投与時と比べ有意に増加した(図ト-17)。 夕食後の血中グルコース及び血清中インスリン濃度には、それぞれの薬剤の影響は認められなかった(図ト-16, 17)。 1例で、すべての期の投与6時間後から頭痛を訴え、更に本薬及びグリベンクラミド投与時では、投与10時間後に軟便、吐き気及び食思不振などを訴えた。いずれの症状も処置することなく翌日までには消失した。その他、安全性に関して異常所見は認められなかった。



図ト-16 血中グルコース濃度推移 (平均, n=9)



図ト-17 血清中インスリン濃度推移 (平均, n=9)

(2) IDDM患者における糖取込み作用の検討

試験方法及び成績の概略を表ト-64に示す。

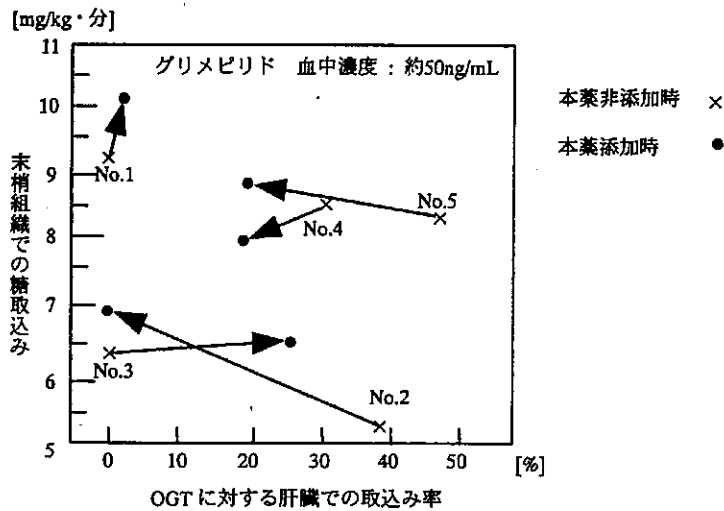
対象をIDDM (インスリン依存型糖尿病)患者とした理由は、本試験の目的上患者自身の内因性インスリン分泌が全くなく、人工膵島の適用となる症例を必要としたためである。

表ト-64 IDDM患者における糖取込み作用の検討 (その1)

項目	内容
試験の目的	本薬単回投与時の肝臓及び末梢組織(筋・脂肪)における糖取り込みに対する作用を、正常血糖クランプと経口ブドウ糖負荷試験の併用により検討する。
試験の種類	非盲検クロスオーバー比較試験
対象	入院加療中のインスリン依存型糖尿病(IDDM)患者で、 1) 年齢は20歳～64歳、性別は問わない。 2) 本試験への参加について同意の能力を有する者。
例数	6例
使用薬剤	1バイアル当り1mg のグリメピリドを含有する凍結乾燥注射剤 (1バイアル当たり4mLの注射用水で溶解)
用法・用量	1) 投与量 : 3.1 μ g/分を持続静脈注入する。ただし症例の体重により適宜補正する。 解説: 通常グリメピリド1mg を経口投与すると、その最高血中濃度は50～200ng/mLを示す。本薬のクリアランス値(MCR)を31mL/分とすると本薬の血中濃度を100ng/mLに保つ注入量は、3.1 μ g/分となる。 2) 調整方法 : 使用時に1バイアル当り4mLの注射用水で溶解(0.25mg/mL)し、適宜希釈する。 3) 投与方法(グリメピリド先行群の場合) : 患者の静脈から一定量のインスリンを持続注入し、高インスリン血症にした状態(Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp手技)で、人工膵臓を用いて血糖を正常域に保つようブドウ糖及び溶解・調整した本薬を注入し、血糖が安定したところで経口的にブドウ糖を負荷する。
検査・観察項目	a. 患者背景, b. クランプ手技(ブドウ糖注入量), c. 血糖値, インスリン濃度, 薬物濃度, d. HbA _{1c} , e. 心電図, f. 空腹時血糖, 血圧, g. 臨床症状, 随伴症状, h. 臨床検査
検査・観察時期	a. d. e.: 第一回クランプ前日, b.: 休業期間(3～7日)をおいて2回行う, c.: クランプ手技中, f. h.: 第一回クランプの前日及び第2回クランプの翌日, g.: 治験期間中毎日
評価方法	1.組織別糖代謝量 末梢組織: 経口ブドウ糖負荷(OGI)前のクランプ手技におけるブドウ糖注入量(GIR)を測定する。 肝臓 : OGI 後のGIR 減少率を測定する事により、組織別糖代謝量が計測できる。 2.グリメピリドの糖代謝に及ぼす作用 同一患者内で、本薬を添加した場合と無添加の場合の2回のクランプ手技を行い、糖代謝量を比較する。

表ト-64 IDDM患者における糖取込み作用の検討 (その2)

項目	内容
治験総括医師	□□□□
実施施設	□□□□
治験期間	19□□年□月 ~ 19□□年 □月
治験成績	<p>1. 本薬の注入速度を6.0μg/分まで上昇させたが、患者の血中濃度は約50ng/mLであり、目標の100ng/mLには達しなかった。</p> <p>2. 本薬注入によってブドウ糖注入量(GIR)は、非注入時7.54mg/kg・分、注入時8.06mg/kg・分であった (p=0.20)。</p> <p>3. 一方、肝臓での糖取込みは本薬の添加にもかかわらず減少した(23.24 → 13.46%)。</p> <p>4. クランプ手技中の血中インスリン値及び血糖値に変動は見られなかった。</p> <p>以上の成績から、本薬の投与によってGIRが増加したのは末梢組織(筋・脂肪)での糖取込みが増加したためと考えられ、本薬が降糖作用を有することが判明した(図ト-18)。</p>



図ト-18 糖取込みに対する作用

臨床薬理試験のまとめ

本薬の血糖降下作用とインスリン分泌促進作用の間に乖離が見られたことから、本薬に降糖作用があることが示唆された。

その作用としては、末梢組織における糖取込みの促進(インスリン作用の増強)があることが判明した。

6. 長期投与試験

至適用量検索試験終了時に血糖コントロールが良好で安全性に問題がなく、更に6ヵ月の継続投与が可能な症例を登録し、本薬の長期投与(至適用量検索試験と併せて1年以上)時の安全性並びに有効性を検討した。

長期投与試験の方法の概略を表ト-65に示す。

表ト-65 長期投与試験 (その1)

項目	内容
治験の目的	NIDDM患者における本薬の長期投与による安全性並びに有効性を検討する。
試験の種類	オープン試験法
対象疾患 及び 選択基準	<p>1. 対象疾患 : インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM)</p> <p>2. 選択基準 :</p> <p>至適用量検索試験で、良好な血糖コントロール並びに忍容性を示した症例のうち以下の条件を満たす症例を登録し、投与を継続する。</p> <p>① 長期投与試験移行前の測定値(至適用量検索試験終了時)がHbA_{1c}7%以下もしくはHbA_{1c}9%以下を満たす症例</p> <p>② 長期投与試験移行前2ヵ月間の本薬の投与量が不変の症例</p> <p>③ 外来通院中で、食事療法もしくは薬物療法により治療中の症例 年齢は原則として20歳以上70歳未満、性別は問わない。</p>
除外基準	<p>3. 除外基準 :</p> <p>症例の選択に際し、次の項目に該当する症例は本試験の対象としない。</p> <p>① インスリン投与を受けている症例</p> <p>② 重篤な糖尿病性合併症を伴う症例</p> <p>③ 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の症例</p> <p>④ インスリン依存型糖尿病 (IDDM) の症例</p> <p>⑤ 重篤な心、腎、肝、血液疾患もしくは脳・神経障害を有する症例</p> <p>⑥ 重症感染症、手術前後もしくは重篤な外傷のある症例</p> <p>⑦ 妊婦、授乳期の婦人もしくは妊娠する可能性のある症例</p> <p>⑧ 薬物等に対するアレルギー体質の症例</p> <p>⑨ その他、本試験を実施するのに不適当と考えられる症例</p>
症例数	解析対象例として50例以上
使用薬剤	0.5mg錠、 1mg錠
用法・用量 及び 投与期間	<p>1. 投与方法 : 至適用量検索試験の終了時の用量で、引き続き本薬の投与を行う。可能な限り「Excellent」のコントロールを達成するよう用量を適宜増減する。1日用量は忍容性が良好であれば4mg/日を越えてもよいものとし、投薬は食前もしくは食後、投与回数は1回 ~ 2回/日とする。ただし1日用量は8mgを越えないものとする。</p> <p>2. 投与期間 : 1年以上(至適用量検索試験の期間と併せて)</p>
検査・観察項目	a. 服薬状況 b. 自覚症状 c. 空腹時血糖 d. HbA _{1c} e. 体重 f. 血圧 g. 朝食後2時間血糖 h. 尿検査 i. 血清脂質 j. 血液学的検査 k. 血液生化学的検査 l. 心電図 m. 眼底所見

表ト-65 長期投与試験 (その2)

項目	内容
検査・観察時期	a ~ f : 毎来院時 g ~ k : 3ヵ月毎 l : 治験の前後 m : 必要に応じて
評価方法	<p>a. 有効性 (血糖コントロール) : 血糖値並びにHbA_{1c}などの推移を考慮した上で、治験担当医師が血糖のコントロール状況により、試験終了時に下記の3段階で判定する。</p> <p>1. コントロール良好 2. コントロールほぼ良好 3. コントロール不良</p> <p>b. 安全性 (概括安全度) : 副作用、合併症の推移、偶発症の発現及び臨床検査成績を考慮し、安全性を評価する。</p> <p>1. 全く問題がない (全く副作用なし)</p> <p>2. やや問題がある (軽度の副作用はあるが、特別な処置を必要とせずに継続投与が可能)</p> <p>3. 問題がある (治験薬の減量又は何らかの対症療法が必要)</p> <p>4. 非常に問題がある (治験薬の中止が必要であった、又は治験等を中止すべきであった)</p> <p>c. 有用性 : 血糖コントロール、有効性、自・他覚症候の推移及び概括安全度を総合的に評価する。</p> <p>1. 有用 2. やや有用 3. 無用 4. 禁使用</p>
治験総括医師	□□□□
試験管理委員	□□□□
代表施設名及び施設数	□□□□他 合計59施設
治験期間	19□□年□月 ~ 19□□年□月

用法・用量設定の根拠は、以下の理由により設定した。

- ① 前期第Ⅱ相試験の結果、本薬の投与開始用量として0.5mg/日もしくは1mg/日が妥当と推定されたこと。また、2mg/日までの投与で安全性が確認されていること。
- ② ドイツを始めとするEC諸国において実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において本薬の8mg/日まで使用され、安全性に問題のないこと。

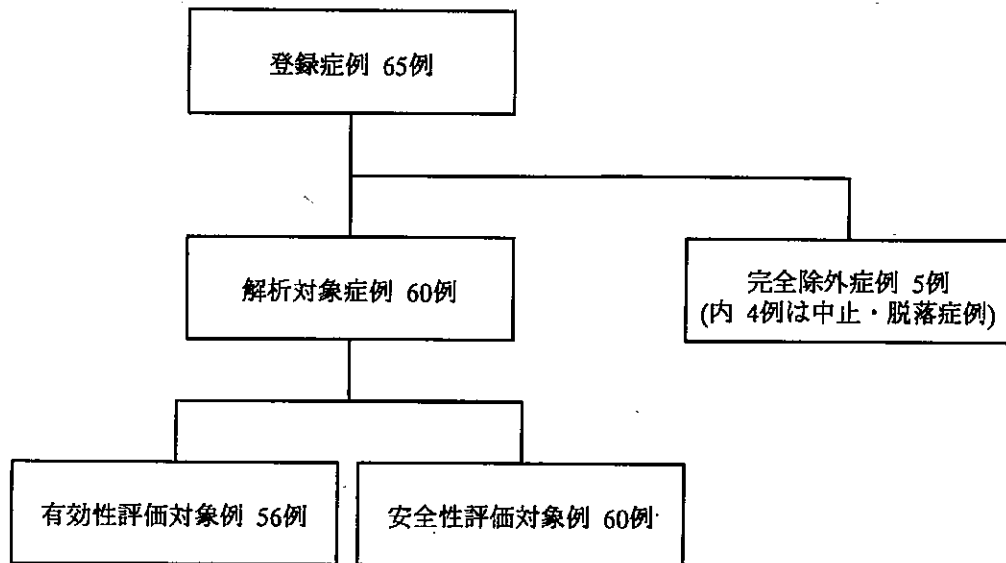
試験成績

- ① 副作用は3例(4.6%)9件に認められ、臨床検査値異常変動は2例4件に見られたが、重篤なものはなく、安全性に問題はなかった。
- ② 主治医判定で「有用」と判定されたものは62.5%であった。

以上の成績から、本薬の長期投与における安全性及び有効性が確認された。

1) 症例の内訳

症例の内訳を図ト-19に示す。登録された症例は65例で解析対象症例60例、完全除外症例5例であった。なお、副作用・臨床検査値異常変動の集計は65例を対象とした。



図ト-19 症例の内訳

2) 患者背景

対象患者背景因子を表ト-66に示す。

表ト-66 患者背景

項 目			
総 症 例 数		65	
解 析 対 象 例		60	
性 別	男	33	
	女	27	
年 齢 (歳)	~29	1	
	30~39	1	
	40~49	10	
	50~59	18	
	60~69	26	
	70~	4	
身 長 (cm)	<150	6	
	150~159	31	
	160~169	20	
	170≦	3	
罹 病 期 間	6年未満	25	
	6年~10年	21	
	11年~15年	10	
	16年~20年	1	
	21年以上	3	
糖 尿 病 性 家 族 歴	父	な し	47
		あ り	3
		不 明	10
	母	な し	44
		あ り	5
		不 明	11
兄弟・姉妹	な し	44	
	あ り	11	
	不 明	5	
既 往 歴	な し	38	
	あ り	22	

項 目			
主 訴	な し	45	
	あ り	15	
糖 尿 病 性 合 併 症	神 経 症	な し	45
		対 称 性	10
		多 発 性	1
	網 膜 症	限 局 性	1
		不 明	3
な し		35	
単 純 性		20	
腎 症	前 増 殖 性	2	
	増 殖 性	2	
	不 明	1	
	な し	48	
	軽 度	8	
	中 等 度	3	
そ の 他	高 度	1	
	不 明	0	
そ の 他		な し	58
そ の 他		あ り	2
そ の 他 の 合 併 症		な し	20
そ の 他		あ り	40
治 験 開 始 前 の 治 療	食 事 療 法 の み		20
	グリベンクラミド	2.5mg 以下	14
		グリクラジド	80mg 以下
	グリベンクラミド	3.75~5mg	4
		グリクラジド	120mg 以上
	グリベンクラミド		6.25mg 以上

3) 中止・脱落症例

中止・脱落症例4例の内訳を表ト-67に示した。各症例は、追跡調査を行い、健在の確認を行ったが、22番の症例は転勤のため確認できなかった。ただし、全例完全除外の症例であった。

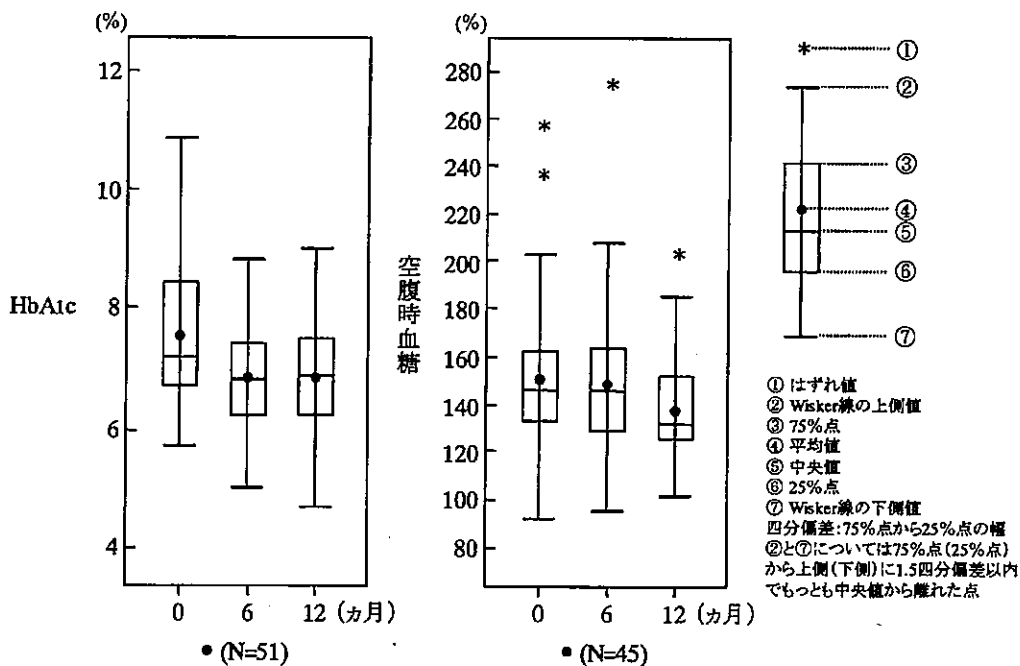
表ト-67 中止・脱落症例

登録番号	性及び年齢(歳)	中止・脱落時期	投与量	理由	健在の確認	採否	
中止	4	男・69	27週	0.5mg	手術により主治医判断で中止。	健在	完全除外
脱落	19	女・63	36週	1mg	患者都合。	健在	完全除外
	22	男・53	34週	4mg	転勤のため、来院せず。	不明 (転勤のため)	完全除外
	33	男・63	25週	2mg	患者都合。	健在	完全除外

4) 血糖コントロール (HbA_{1c}、空腹時血糖) の推移

HbA_{1c}及び空腹時血糖の推移を図ト-20に示した。

HbA_{1c}は、試験開始時(0ヵ月)に比べ長期投与試験登録時(6ヵ月)は有意に低下したが、それ以降の6ヵ月は、HbA_{1c}及び空腹時血糖とも安定した推移であった。



図ト-20 HbA_{1c}及び空腹時血糖の推移

5) 副作用

副作用一覧を表ト-68に示した。副作用は、65例中4例(6.2%)9件に認められた。いずれの副作用も重篤なものはなく、副作用により中止された症例はなかった。

表ト-68 副作用一覧表

登録番号	性・年齢(歳)	症状	程度	発現時期	因果関係	経過及びコメント	概括安全度
13	女・47	冷汗	軽度	25週	関連なしとはいえない	1月28日と4月4日の2回夕食前に右上肢のふるえと冷汗出現。サイダー服用後4~5分で消失。	やや問題がある
		冷汗	軽度	34週	関連なしとはいえない		
23	男・65	下痢	軽度	7週	関連なしとはいえない	本薬2mg朝1回の内服、数日後より下痢、軟便が出現。用量を朝1mg1回に減量したところ、症状は消失した。1mg×2回朝・夕分2投与中も時に同症状が出現し、患者の自己判断で服用が中断されることもあった。服用を中止すると症状は軽快傾向を認めた。	問題がある
		軟便	軽度	7週	関連なしとはいえない		
		下痢	中等度	32週	関連なしとはいえない		
		軟便	中等度	32週	関連なしとはいえない		
65	女・57	手足のしびれ	軽度	38週	関連なしとはいえない	本症状は糖尿病性神経障害の可能性はあるが、本薬剤との関係は明確ではなく本剤投与中に生じてきており、因果関係を「関連なしとは言えない」と判定した。	やや問題がある
4※	男・69	高BUN血症	中等度	23週	関連なしとはいえない	2/17 採血分より S-Cre, S-BUN, S-UA 増悪しているが(例:S-Cre・1.5 → 2.3 → 2.0) 10/25 にDIP 施行しており本剤との因果関係は不明だが関連なしとは言えない。むしろ造影剤による薬剤性肝障害の可能性が高いと推測される。	完全除外
		高Cre血症	中等度	23週	関連なしとはいえない		

※：手術のため28週にて中止

DIP：点滴静注腎盂撮影法

6) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動例の一覧を表ト-69に示した。65例中3例(4.6%)6件に異常変動が見られたが、特に問題となる変動とは考えられなかった。

表ト-69 臨床検査値異常変動

登録 番号	性・ 年齢 (歳)	検査項目	検査値の推移					因果関係	コメント
			開始時 (0カ月)	(6カ月)	終了時 (12カ月)	中止時	追跡		
38	男・ 59	赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	425	458	381	—	431	あり	赤血球数, Hb, Htの軽度低下は終了後正常化しており他の薬剤に変更はなし。因果関係はありと考える
		Hb (g/dL)	15.3	16.3	13.1	—	15.1	あり	
		Ht (%)	44.2	47.3	38.0	—	44.5	あり	
47	男・ 65	好酸球 (%)	—	16 (38週)	15.8	—	—	不明	白血球は正常範囲だが好酸球の%が高い。原因不明であるが治験開始時の測定がなく本剤との因果関係は不明。
4※	男・ 69	GPT (U)	26	34 (26週)	—	—	20	不明	GPT軽度上昇は測定誤差範囲と考える。 Ca値が低下傾向にあるが、腎機能障害に伴った変動かと思われる。 腎機能障害が関連あるかどうか造影剤の影響もあり不明。
		Ca (mg/dL)	8.8	8.5 (26週)	—	8.0 (27週)	—	不明	

注): アンダーラインは異常値を示す,

※: 完全除外症例 (手術のため28週にて中止)

7) 血糖コントロール度

血糖コントロール度を指標に、最終用量別改善度を表ト-70に示した。

全般改善度が、『コントロール良好』と判定されたものは53.6%(30/56例)であった。

累積改善率は、4mg/日以下で51.8%(29/56例)と、ほぼ上限53.6%(30/56例)に達していた。なお、最高投与量は6mg/日であり、7mg/日以上を投与された例はなかった。

表ト-70 用量別改善度

評価基準 最終用量		コント ロール 良好	コント ロール ほぼ良好	コント ロール 不良	判定不能	合計	改善率(% (コントロール 良好)	累積改善率 (%)
0.5mg	例数 (%)	10 (83.4)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	12 (100)	10/12 (83.3)	10/56 (17.9)
1mg	例数 (%)	8 (61.5)	5 (38.5)	0	0	13 (100)	8/13 (61.5)	18/56 (32.1)
1.5mg	例数 (%)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3 (100)	2/3 (66.7)	20/56 (35.7)
2mg	例数 (%)	7 (53.8)	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	13 (100)	7/13 (53.8)	27/56 (48.2)
3mg	例数 (%)	0	4 (80.0)	1 (20.0)	0	5 (100)	0/5 (0.0)	27/56 (48.2)
4mg	例数 (%)	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	0	7 (100)	2/7 (28.6)	29/56 (51.8)
5mg	例数 (%)	0	0	1 (100.0)	0	1 (100)	0/1 (0.0)	29/56 (51.8)
6mg	例数 (%)	1 (50)	0	1 (50.0)	0	2 (100)	1/2 (50.0)	30/56 (53.6)
合計	例数 (%)	30 (53.6)	18 (32.1)	7 (12.5)	1 (1.8)	56 (100)	30/56 (53.6)	30/56 (53.6)

8) 概括安全度

最終用量別概括安全度を表ト-71に示した。

『全く問題がない』と判定されたものは93.3%(56/60例)であった。

表ト-71 用量別概括安全度

評価基準 最終用量		全く 問題がない	やや 問題がある	問題ある	非常に 問題ある	判定不能	合計
0.5mg	例数 (%)	13 (100.0)	0	0	0	0	13
1mg	例数 (%)	13 (100.0)	0	0	0	0	13
1.5mg	例数 (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	3
2mg	例数 (%)	14 (87.4)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	16
3mg	例数 (%)	4 (80.0)	1 (20.0)	0	0	0	5
4mg	例数 (%)	7 (100.0)	0	0	0	0	7
5mg	例数 (%)	1 (100.0)	0	0	0	0	1
6mg	例数 (%)	2 (100.0)	0	0	0	0	2
合計	例数 (%)	56 (93.3)	3 (5.0)	1 (1.7)	0	0	60

9) 有用度

最終用量別有用度を表ト-72に示した。

『有用』と判定されたものは、62.5%(35/56例)であった。

表ト-72 用量別有用度

評価基準 最終用量		有用	やや有用	無用	禁使用	判定不能	合計
0.5mg	例数 (%)	12 (100.0)	0	0	0	0	12
1mg	例数 (%)	10 (76.9)	3 (23.1)	0	0	0	13
1.5mg	例数 (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	3
2mg	例数 (%)	8 (61.5)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	13
3mg	例数 (%)	1 (20.0)	4 (80.0)	0	0	0	5
4mg	例数 (%)	1 (14.3)	6 (85.7)	0	0	0	7
5mg	例数 (%)	0	0	1 (100.0)	0	0	1
6mg	例数 (%)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	2
合計	例数 (%)	35 (62.5)	18 (32.1)	2 (3.6)	0	1 (1.8)	56

7. 追加臨床試験

第2回調査会において、既存のSU剤との間での本剤の臨床上的特徴を明らかにするための追加臨床試験の実施が指示された(349頁)。

この指示に従って、本薬に対する第Ⅰ相から第Ⅲ相臨床治験及び様々な基礎試験や動物実験にて既に得られている知見である「本薬のマイルド(柔和)なインスリン分泌促進作用と、既存のSU剤と比較して同等以上の血糖降下作用を示す」と言う臨床上的特徴を再確認するため、2つの追加臨床試験を計画・実行した。追加臨床試験1ではプラセボ(食事療法、以下Pと略す)を対照に、本薬の経口糖尿病薬としての基本的作用である血糖降下作用とこれに伴う各種パラメータの変化を評価し、本薬がSU剤の使用開始レベルのNIDDM患者に対して有効で安全な治療薬であることの確認を行った。また、追加臨床試験2ではグリクラジド(以下GCと略す)を対照に、本薬の血糖降下作用やその他のパラメータにおける臨床上的特徴を明らかにし、併せて有効性と安全性の確認を行った。

1) エンドポイント及び評価基準の設定

先の第Ⅲ相二重盲検比較試験J-301では主治医がFPG, PPG, HbA_{1c}の血糖コントロールパラメータの変動及び臨床症状等を総合的に評価し、改善度を判定していた。今回の追加臨床試験では、具体的、客観的な評価を実施するために以下のエンドポイントを設定した。

プライマリー・エンドポイントを、血糖コントロール指標として臨床的に最も信頼されているHbA_{1c}の変化度に基づいた改善度と設定した。さらに、改善度に対する主治医判定の統一化を図るため、表ト-73の判定基準を作成し、これに従って改善度を判定することとした。したがって、解析対象となった全症例がこの判定基準に則って評価されている。

また、セカンダリー・エンドポイントをHbA_{1c}, FPG, 及びPPGの変化度の平均値の差による評価とし、それらの血糖コントロール・パラメータの臨床的に同等と見なされる平均値の範囲を表ト-74のように設定した。

表ト-73 HbA_{1c}の変化度を指標とした改善度

改善度評価	HbA _{1c} の変化
著明改善	≤ -2.0[%]
改善	-1.9 ~ -1.0[%]
軽度改善	-0.9 ~ -0.6[%]
不変	-0.5 ~ +0.5[%]
悪化	≥ +0.6[%]

表ト-74 臨床的に同等とみなされる血糖パラメータの範囲

パラメータ	母平均値の差
HbA _{1c}	0.5[%] 以内
FPG	10[mg/dL] 以内
PPG	20[mg/dL] 以内

2) 患者選択基準遵守の確認

規定した患者選択基準を遵守し、治験実施計画書に沿った試験を実施する手段として、第三者機関（ベルシステム24）による電話登録法を採用した。具体的な確認手順を以下に示す。

- ① 治験担当医師は選択基準に合致した患者に治験の説明を行い、同意が得られたならば所定の登録用紙に必要事項を記入の上、グリメピリド登録センターに FAX もしくは郵送する。
- ② 登録センターは、送付された登録用紙により患者選択基準との合致性を確認し、患者データベースに仮登録の上、治験担当医師に仮登録通知書を送付する。
- ③ 仮登録後 12 週以内の 2 回の HbA_{1c} 測定値が基準に合致していれば、登録センターは改めて治験担当医師に本登録通知書にて使用する治験薬剤番号を通知し、治験薬の投与が開始される。

以上の手順中、選択基準からの逸脱が判明した時点で登録センターはその旨を治験担当医師に通知することにより、逸脱例が治験に組込まれることを防止した。

尚、仮登録後 12 週以内の 2 回の HbA_{1c} も（株）SRL により、新測定法にて統一的に測定され、その値を用いて患者のスクリーニングが行われた。

その結果、本登録に至った全症例は治験実施計画書に規定された患者選択基準を満たしている。

3) 追加臨床試験デザインの設定

① 追加臨床試験 1（プラセボ/食事療法を対照とした二重盲検比較試験）

i) 対象患者及び対照薬の設定

対象患者：SU 剤の使用開始レベルである食事療法でコントロール不十分な NIDDM 患者
対 照 薬：プラセボ（効果不十分な食事療法との比較のため）

ii) 計画作成の経緯

追加臨床試験 1 の概略を厚生省担当官に提出した（1994 年 7 月 19 日）。

既に提出した概略に以下の変更が生じたため、改めて治験実施計画書を厚生省に提出した（治験届：1994 年 12 月 26 日）。

- a. エンドポイントである糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）の測定法が、日本糖尿病学会の指導で新測定法に統一されるため⁴⁾、観察期より新測定で HbA_{1c} を測定することとした。
- b. プライマリー・エンドポイントを空腹時血糖（FPG）から HbA_{1c} に変更した。

4) 島健二, 他：グリコヘモグロビンの標準化に関する委員会の中間報告, 糖尿病, 37 : 233-243, 1994

5) 島健二, 他：グリコヘモグロビンの標準化に関する委員会の中間報告, 糖尿病, 37 : 855-864, 1994

② 追加臨床試験 2 (グリクラジドを対照とした二重盲検比較試験)

i) 対象患者及び対照薬の設定

対象患者: 既存の SU 剤との位置付けを検証するため, GB の 7.5~10mg でコントロール不十分な NIDDM 患者(既存の SU 剤の単独治療では治療上の有効性を示していない患者)

対 照 薬: グリクラジド (GB と並んで最も頻繁に使用されているため)

ii) 追加臨床試験 2 計画作成の経緯

追加臨床試験 2 の概略を厚生省担当官に提出した (1994 年 7 月 19 日)。

既に提出した概略に以下の変更が生じたため, 改めて治験実施計画書を厚生省に提出した (治験届: 1994 年 12 月 26 日)。

- a. エンドポイントである糖化ヘモグロビン (HbA_{1c}) の測定法が, 日本糖尿病学会の指導で新測定に統一されるため, 観察期より新測定で HbA_{1c} を測定することとした。
- b. HbA_{1c} の性質を考慮し, 投与期間を 4 週間延長して 28 週間とした。

(1) 追加臨床試験 1

食事療法を対照とした二重盲検比較試験を行った。試験方法の概略を表ト-75に示す。

表ト-75 追加臨床試験1の方法 (その1)

項目	内容
治験の目的	インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者に対するグリメピリドの有効性ならびに安全性を、食事療法のみで治療中のNIDDM患者を対象とし、HbA _{1c} の低下度を主な指標に、食事療法のみを対照とする二重盲検法により検討する。
試験の種類	多施設共同二重盲検並行群間比較試験
対象疾患 及び 選択基準	1. 選択基準 : 次の条件をすべて満たすNIDDM患者を対象として選択する。 a. 食事療法を施行しているにもかかわらず、最近12週以内のHbA _{1c} が安定(±0.5%以内の変動)しており、HbA _{1c} ≥ 7.0%の患者。 b. 食事療法のみにより治療中で、最近24週以内にインスリン製剤、SU剤及びその他の経口糖尿病薬などの投与を受けたことのない患者。 c. 年齢満20歳以上79歳以下。 d. 外来通院中の患者。 e. 性別 : 不問 f. 本治験への参加について、同意の能力を有する患者。
除外基準	2. 除外基準 : 患者の選択に際し、次のいずれかに該当する患者は対象から除外する。 a. インスリン依存性糖尿病患者 b. 併用禁止薬を服用している患者 c. 妊婦ないしは妊娠する可能性のある患者、及び授乳中の患者。 d. 重篤な糖尿病性合併症を有する患者。 e. 重篤な心、腎、肝、血液疾患などの合併症を有する患者。 f. 過度のアルコール摂取患者。 g. 薬物などに対するアレルギー体質の患者。 h. その他、治験担当医師が本治験に不適当と判断した患者。
症例数	グリメピリド投与群 : 40例 プラセボ投与群 : 40例
登録方法	<割付けセンターへの電話登録制> 患者選択基準に合致すると思われる症例を、所定の用紙にてグリメピリド登録センターへFaxもしくは郵送にて仮登録した。更に、原則として仮登録後4週と8週の時点でHbA _{1c} の測定を行い、これらの値が基準値に合致した場合は本登録となり、登録センターより治験担当医師に使用薬剤番号を指示した。
使用薬剤	グリメピリド : 1mg錠及びそのプラセボ錠
用法・用量 及び 投与期間	1. 投与量 : 治験薬の1錠より投与を開始し、可能な限り治験開始時のHbA _{1c} と比較して1.0%以上の低下になるよう投与量を調節する。但し1日4錠まで投与可能とする。 2. 投与方法 : 1日1~2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。服薬時期は治験期間を通じて患者毎に一定とし、来院時も可能な限りそれを維持する。 3. 投与期間 : 12週間とする。

表ト-75 追加臨床試験1の方法 (その2)

併用薬・併用療法	<p>1.併用禁止薬 血糖値に影響を与えるインスリン製剤, SU 剤などの経口糖尿病薬, アカルボースなどの消化・吸収阻害剤, コレステラミンなどの陰イオン交換樹脂または他の治験薬の併用は禁止する。</p> <p>2.併用療法 治験期間を通じてそれまでの食事療法を維持し, 指示カロリーも一定とする。運動療法を行なっている患者は, 治験期間を通じて継続させること。ただし, 治験期間中に新たに運動を開始したり, 運動量を変化させたりしないこと。</p> <p>3.その他の併用薬 a.従来から使用している合併症治療薬の投与は継続して差し支えないが, 原則としてその用法・用量は変更しないこと。また, それらの薬剤名, 用法・用量を症例記録用紙に記入すること。 b.治験期間中は可能な限り新たな併用薬の使用を避けること。やむを得ず使用した場合は, 症例記録用紙にその薬剤名, 用法・用量, 投与時期及び使用理由を記入する。</p> <p>4.薬物相互作用に対する注意 グリメピリドはSU 剤に属するので, 従来よりSU 剤の作用に影響を与えるといわれている以下の薬剤を服用している場合, もしくは併用させる場合には十分注意すること。 a.効果を増強する可能性のある薬剤 ピラゾロン系消炎剤(フェニルブタゾンなど), プロベネシド, クマリン系薬剤, サリチル酸剤(アスピリンなど), β-遮断剤(プロプラノロールなど), モノアミン酸化酵素阻害剤, サルファ剤など b.効果を減弱する可能性のある薬剤 エピネフィリン, 副腎皮質ホルモン, 甲状腺ホルモン, 卵胞ホルモン, 利尿剤(チアジド系, クロルタリドン, エタクリン酸, アセタゾラミド, フロセミドなど), ピラジナミド, イソニアジド, ニコチン酸など</p>									
	検査・観察項目 及び時期	観察・検査項目	観察期			治験期(12週間)				
		~-12週	-8週	-4週	0週	4週	8週	12週 (中止時)		
患者仮登録		●								
観察期採血			●	●						
採用通知										
患者背景		●			●					
服薬状況						●	●	●		
自・他覚症状					●	●	●	●		
FPG,HbA _{1c} ,体重,血圧					●	●	●	●		
PPG					●			●		
血中インスリン					●			●		
血中Cペプチド					●			●		
血清脂質					●			●		
血液学的検査					●			●		
血液生化学的検査					●			●		
理学検査	●						○			
有害事象	←									→
評価										●
●:必須項目 □:登録センターより通知 ○:異常がある場合には検査する。										

表ト-75 追加臨床試験1の方法 (その3)

項目	内容
評価方法(項目)及び評価基準	<p>1.有効性の評価 HbA_{1c}による改善度 (Primary Endpoint) 0週(治験開始時)のHbA_{1c}と12週(治験終了時もしくは中止時)のHbA_{1c}の値を比較し、その低下度をもって改善度とする。 改善度を下記の5段階で評価し、症例記録用紙に記載する。 X= [治験終了時(12週もしくは中止時)のHbA_{1c}] , Y= [治験開始時(0週)のHbA_{1c}] Z=X-Yとするとき、</p> <p>著明改善 : Z ≤ -2.0% 改善 : Z = -1.9 ~ -1.0% 軽度改善 : Z = -0.9 ~ -0.6% 不変 : Z = -0.5 ~ +0.5% 悪化 : Z ≥ +0.6%</p> <p>2.安全性の評価 治験終了時に、低血糖や副作用の発現及び臨床検査成績を考慮して、臨床的な安全性を下記の4段階で評価し、評価及びその理由を症例記録用紙に記載する。 1:全く問題がない 2:やや問題がある 3:問題がある 4:非常に問題がある</p> <p>3.有用性の評価 治験薬の有効性、安全性、前治療状態との比較及び患者のコンプライアンスなどを総合的に考慮して、臨床的な有用性を下記の4段階で評価し、症例記録に記録する。 1.極めて有用(今後も本薬をぜひ使いたい) 2.有用(今後も本薬を使ってみよう) 3.有用性なし(今後は本薬を使わない) 4.禁使用(治療薬としてふさわしくない)</p> <p>4.中央委員会判定 総合評価に関しては、主治医の判定を尊重するが、個々の症例の判定の統一化を計るため治験担当医師と協議の上、中央委員会において検討する。</p>
検定方法	<p>1.検定法 : χ^2検定 Wilcoxon検定 2.有意水準 : 両側5%</p>
治験総括医師	□□□□
コントローラー	□□□□
代表施設名及び施設数	□□□□他 合計22施設
治験期間	19□□年□月~19□□年□月

今回行われた追加臨床試験1は、調査会の指示事項に従って、以下の三点に特に留意して計画・実施された。

- ① エンドポイントは、血糖コントロール指標として臨床的に最も信頼されている HbA_{1c} の変化度に基づいた改善度を設定した。さらに、改善度に対する主治医判定の統一化を図るため、表ト-76の判定基準を作成し、これに従って改善度を判定することとした。

表ト-76 HbA_{1c}の変化度を指標とした改善度

改善度評価	HbA _{1c} の変化
著明改善	≤ -2.0[%]
改善	-1.9 ~ -1.0[%]
軽度改善	-0.9 ~ -0.6[%]
不変	-0.5 ~ +0.5[%]
悪化	≥ +0.6[%]

- ② SU 剤の使用開始レベルである患者層に対して治療可能であることを証明するために、対象患者として、『食事療法でコントロール不十分な NIDDM 患者』を選択した。
また、対照薬として、『プラセボ（効果不十分な食事療法との比較のため）』を選択した。
- ③ 第三者機関によるグリメピリド登録センターを設置し、患者の選択基準への合致性を保証するために、電話登録法による患者背景因子の確認を行った。さらに、観察期の HbA_{1c} も（株）SRL により、新測定法にて統一的に測定された値を用いてスクリーニングされ、選択基準を満たした場合のみ本登録症例として登録され、登録センターより投与する治験薬剤番号が担当医師に通知された。

以下に成績の概略を述べる。

試験成績

- ① グリメピリド群（H 群）38 例、プラセボ群（P 群）42 例が組み込まれた。その内、H 群 37 例、P 群 40 例が解析対象とされ、3 例が解析除外となった。
- ② 患者背景の重要な項目である血糖コントロール（HbA_{1c}, FPG, PPG）及び BMI に偏りは認められず、比較可能なことが確認された。
- ③ HbA_{1c} について、H 群は 8.26% から 6.94% に低下し、P 群で 8.24% から 8.40% に上昇していた。H 群は P 群に比べ、有意な血糖改善が認められた。FPG 及び PPG についても、H 群が有意に低下していた。空腹時インスリン、朝食後 2 時間インスリン、朝食後 2 時間 C-ペプチドにおいて、H 群が P 群に比べ上昇し有意差が認められたが、空腹時 C-ペプチドは、両群において有意差は認められなかった。
- ④ 血液中の空腹時インスリン、朝食後 2 時間インスリン、朝食後 2 時間 C-ペプチドにおいて、グリメピリド群がプラセボ群に比べ高値を示し有意差が認められたが、空腹時 C-ペプチドは両群において有意差は認められず、本薬の柔和な降糖作用が示唆された。
- ⑤ 最終投与量の分布は、H 群で 1.0mg 投与例は 67.6% (25/37 例) を占め、さらに 2.0mg 以下の投与例では 94.6% (35/37 例) であった。
- ⑥ 全般改善度において、H 群で 67.6%、P 群で 7.5% の改善率であり、H 群に有意な改善効果が認められた。概括安全度については、H 群で 78.4%、P 群で 80.0% の安全率で両群に有意な差は認められず、本薬の高い安全性が確認された。
- ⑦ 臨床検査値異常も含めた副作用は、H 群で 10 例 (27.0%)、P 群で 8 例 (20.0%) に発現したが、有意差は認められなかった。低血糖の発現が疑われた症例は、H 群で 2 例のみであった。臨床検査値の試験前後値の比較では、両群において有意な変動が認められた項目もあったが、いずれも正常範囲内の変動であった。

1) 対照薬選定の根拠

薬物療法の適応が検討されはじめる「食事療法では十分な血糖コントロールが得られない」NIDDM 患者において、薬物としての臨床的効果を確認するため、有効成分を含まないプラセボを対照薬として選択した。

2) 例数設定の根拠

本薬の改善率及びプラセボ（食事療法）の改善率を以下のように推定した。

① 本薬の改善率

先の二重盲検比較試験において、本薬を投与され、本試験の対象（食事療法のみで治療中で、観察期のHbA_{1c}≥7.0%かつ変動が±0.5%以内）となる症例について改善率を推定した。対象となる症例数は25例、そのうち本試験の評価基準において改善以上と評価された症例は14例であった。改善率の点推定値は56.0%、信頼係数80%の信頼区間は[41.3, 69.9]であった。

② プラセボの改善率

先の二重盲検比較試験におけるHbA_{1c}の（12週-0週）の標準偏差の点推定値は1.02、信頼係数80%の信頼区間は[0.96%, 1.25%]と推定された。プラセボを投与した場合のHbA_{1c}の（12週-0週）の分布が、平均0の正規分布に従うと仮定すると、改善率はHbA_{1c}の（12週-0週）が-1.0%以下となる確率で推定できる。この確率は標準偏差の点推定値を用いた場合16.4%であり、区間推定値に対しては14.7%~21.7%であった。

以上の成績より、本薬の改善率を50%、プラセボの改善率を15%と設定し、以下の条件で必要症例数を算出した。その結果1群36例となったが、余裕を見込んで、1群40例を目標例数とした。

- a. 解析項目 HbA_{1c}の改善率
- b. 検定仮説 帰無仮説：本薬の改善率とプラセボの改善率は等しい
対立仮説：本薬の改善率とプラセボの改善率は異なる
- c. 検定方法 2群の改善率の比較における χ^2 検定
- d. 有意水準 両側5%
- e. 検出力 90%

3) 用法・用量設定の根拠

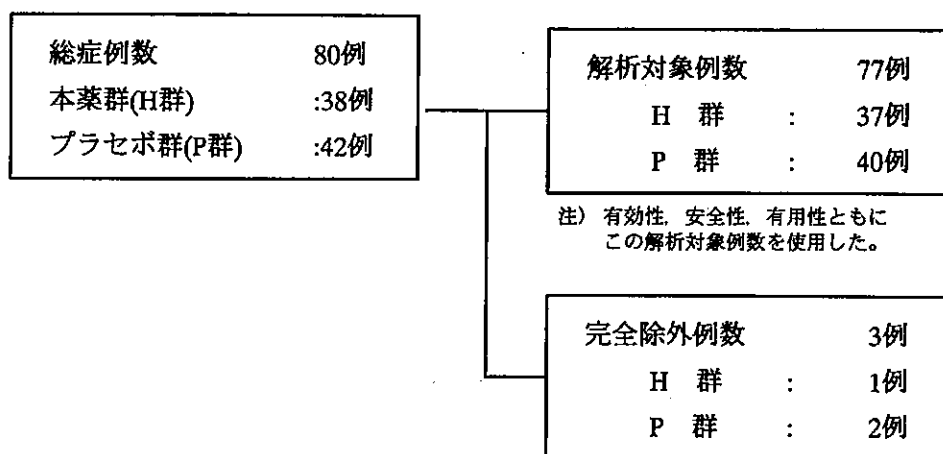
後期第Ⅱ相試験の結果から食事療法中のNIDDM患者に対して、本薬の1~4mg/日で血糖コントロール可能であることが明らかになった。これをふまえて、通常用量として1mg錠より投与を開始し、症状に応じて4錠まで増量可能とした。投与方法としては、1日1~2回、朝または朝夕、食前もしくは食後に経口投与することとした。

4) 症例の内訳

症例数の内訳を図ト-21に、また完全除外の内訳を表ト-77に示す。

本試験には、本薬投与群(H群)38例、プラセボ投与群(P群)42例が組み込まれ、3例が完全除外となった。したがってH群37例、P群40例が有効性、安全性、有用性の解析対象となった。

また、総合評価のうちに判定不能を含む症例の内訳を表ト-78に示す。ただし、これらの判定不能症例は、解析時の分母の数に含めた。



図ト-21 症例の内訳

表ト-77 完全除外例の内訳

薬剤	症例番号	理由
H群	21-4	治験薬の投与前に同意を撤回したため
P群	14-2	併用禁止薬を投与前に投与していたため
	32-1	腭頭部癌患者であることが治験中に判明し、NIDDMでない判断されたため

表ト-78 判定不能症例の内訳

薬剤	症例番号	改善度	概括安全度	前治療との比較	有用度	理由
H群	21-1	不変	判定不能	前治療に比べて同程度	有用性なし	投与終了時の臨床検査値が溶血検体で評価できないため
	27-4	判定不能	問題がある	前治療に比べて劣る	有用性なし	有害事象の発現により、4.1週の投与で中止したため
P群	14-4	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	投与期間(12週間)を越えて投与し、投与開始時及び12週時に採血をしていないため
	29-4	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	0~4週、8~12週が服薬不良であるため

5) 患者背景

患者背景の一覧を表ト-79 に示す。比較可能性の評価における重要な項目である HbA_{1c}、FPG、PPG 及び BMI について両群に偏りは認められなかった。その他の項目としては、身長、体重及び罹病期間の平均において偏りが認められたが、薬効評価への影響は認めず、両群の比較は可能であった。

表ト-79 患者背景 (その1) * : 比較可能性における主要な背景因子

項目	H 群	P 群	検 定	
			χ ² 検定	Wilcoxon検定
解析対象例数	37	40	—	—
性別	男性	22	p=0.4637	—
	女性	15		
年齢 (歳)	~39	3	p=0.1640	p=0.8552
	40~49	5		
	50~59	9		
	60~69	16		
	70~79	4		
	Mean±S.D.	57.7±11.2	57.7±11.1	—
身長 (cm)	~150未満	5	p=0.5175	p=0.1448
	150~160未満	15		
	160~170未満	12		
	170~	5		
	Mean±S.D.	158.9±8.9	161.6±8.5	—
糖尿病家族歴	なし	20	p=0.2890	—
	あり	10		
	不明	7		
罹病期間 (月)	0~60未満	13	p=0.2863	p=0.3603
	60~120未満	10		
	120~	14		
	Mean±S.D.	101.84±70.19	77.15±53.07	—
体重 (kg)	~40未満	0	p=0.2963	p=0.1472
	40~50未満	7		
	50~60未満	13		
	60~70未満	11		
	70~80未満	5		
	80~	1		
Mean±S.D.	59.26±9.38	62.66±10.59	—	p=0.1988
* 肥満度 (BMI) (kg/m ²)	~20.0未満	6	p=0.4711	p=0.3230
	20.0~25.0未満	22		
	25.0~	9		
	Mean±S.D.	23.52±3.67	23.92±3.14	—
* HbA _{1c} (%)	~6.9	3	p=0.9008	p=0.6662
	7.0~7.9	15		
	8.0~8.9	8		
	9.0~9.9	9		
	10.0~	2		
	欠測	0		
Mean±S.D.	8.25±1.03	8.22±1.26	—	p=0.5922
* 空腹時血糖 (FPG) (mg/dL)	~139	4	p=0.8495	p=0.8726
	140~159	6		
	160~179	5		
	180~199	7		
	200~	14		
	欠測	1		
Mean±S.D.	186.4±36.2	188.6±34.6	—	p=0.8155
* 朝食後2時間 血糖 (PPG) (mg/dL)	~199	1	p=0.3912	p=0.4958
	200~279	11		
	280~359	19		
	360~	5		
	欠測	1		
Mean±S.D.	304.9±68.9	290.5±68.7	—	p=0.5199

表ト-79 患者背景 (その2)

項目		H 群	P 群	検 定	
				χ^2 検定	Wilcoxon検定
解析対象例数		37	40	-	-
既往歴の有無	なし	28	28	p=0.5764	-
	あり	9	12		
高血圧症	なし	23	27	p=0.6238	-
	あり	14	13		
高脂血症	なし	25	29	p=0.6366	-
	あり	12	11		
虚血性心疾患	なし	35	39	p=0.5104	-
	あり	2	1		
その他の合併症	なし	22	28	p=0.3328	-
	あり	15	12		
食事療法の 指示加り- (Kcal)	~1000未満	0	0	p=0.5075	p=0.8501
	1000~1300未満	3	1		
	1300~1600未満	10	13		
	1600~	24	26		
	Mean±S.D.	1577.8±188.2	1582.5±153.7	-	p=0.9416
食事療法の 継続期間 (月)	0~ 35	16	19	p=0.8876	p=0.6700
	36~ 71	8	8		
	72~107	5	5		
	108~143	3	5		
	144~	5	3	-	p=0.6029
Mean±S.D.	63.11±58.76	55.13±51.23	-	p=0.6029	
運動療法の有無	なし	20	19	p=0.5655	-
	あり	17	21		
運動療法の 継続期間 (月)	なし	20	19	p=0.3697	p=0.4660
	0~ 35	9	10		
	36~ 71	6	5		
	72~107	0	3		
	108~143	0	2	-	p=0.6276
144~	2	1	-	p=0.6276	
Mean±S.D.	46.76±58.11	49.90±46.33	-	p=0.6276	

6) 全般改善度

全般改善度 (HbA_{1c}による改善度) の成績を表ト-80 に示す。「改善」以上の改善率は H 群 67.6%, P 群 7.5% であった。改善率は, H 群の方が P 群に比べ有意に優れていた (χ^2 検定 $p < 0.0001$)。また, 「判定不能」を除いた Wilcoxon 検定においても H 群が有意に優れていた ($p < 0.0001$)。信頼係数 95% における改善率の差の信頼区間は, [42.9%, 77.2%] であり, H 群が P 群に比べ有意に優れていることが示された。

表ト-80 全般改善度(HbA_{1c}による改善度)

薬剤	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	Wilcoxon検定 (判定不能例は除く)	改善率* (判定不能例を含む)		改善率の差の 信頼区間 (信頼係数95%)
									改善率	χ^2 検定	
H群	6	19	7	4	0	1	37	p<0.0001	67.6%	p<0.0001	[42.9%,77.2%]
P群	1	2	2	23	10	2	40		7.5%		

*: 「改善」以上の例数の比率

7) 概括安全度, 有用度

概括安全度の成績を表ト-81 に, 有用度の成績を表ト-82 に示した。

安全率は, いずれの検定においても両群間に有意差は認められなかった。有用率は H 群 86.5%, P 群 10.0% であり, H 群が P 群に比べ有意に優れていた (χ^2 検定 $p < 0.0001$)。「判定不能」を除いた Wilcoxon 検定においても, H 群が有意に優れていた ($p < 0.0001$)。信頼係数 95% における有用率の差の信頼区間は, [62.1%, 90.9%] であり, H 群が P 群に比べ有意に優れていることが示された。

表ト-81 概括安全度

薬剤	全く問題がない	やや問題がある	問題がある	非常に問題がある	判定不能	合計	Wilcoxon検定 (判定不能例は除く)	安全率* (判定不能例を含む)	
								安全率	χ^2 検定
H群	29	7	1	0	0	37	p=0.3421	78.4%	p=0.8609
P群	32	5	0	0	3	40		80.0%	

*: 「全く問題がない」の例数の比率

表ト-82 有用度

薬剤	極めて有用	有用	有用性なし	禁使用	判定不能	合計	Wilcoxon検定 (判定不能例は除く)	有用率* (判定不能例を含む)		有用率の差の 信頼区間 (信頼係数95%)
								有用率	χ^2 検定	
H群	12	20	5	0	0	37	p<0.0001	86.5%	p<0.0001	[62.1%,90.9%]
P群	0	4	32	2	2	40		10.0%		

*: 「有用」以上の例数の比率

8) 薬効評価項目 (副次的解析項目)

① 血糖コントロール

血糖コントロールに関する測定項目の統計量を表ト-83に示した。HbA_{1c}, FPG, PPGについて、終了時と0週との差 (最終時の変化度) に関する群間比較を行ったところ、いずれの項目においてもH群がP群に比べ有意に低下していた。

空腹時インスリン、朝食後2時間インスリン及び朝食後2時間C-ペプチドは、H群がP群に比べ有意に上昇していたが、空腹時C-ペプチドは、両群で有意な差は認められなかった (Wilcoxon検定p=0.0606)。

表ト-83 血糖コントロール指標の前後比較

項目	薬剤	例数	0週 Mean±S.D.	終了 Mean±S.D.	終了-0週 Mean±S.D.	Wilcoxon 検定
HbA _{1c} (%)	H群	36	8.26±1.04	6.94±0.86	-1.32±0.75	p<0.0001
	P群	38	8.24±1.26	8.40±1.31	0.15±0.75	
空腹時血糖 (mg/dL)	H群	35	186.0±36.7	146.6±33.1	-39.4±29.0	p<0.0001
	P群	38	188.3±35.0	187.7±42.8	-0.7±36.0	
朝食後2時間血糖 (mg/dL)	H群	33	311.3±68.1	234.1±62.2	-77.2±66.9	p<0.0001
	P群	36	294.8±67.7	293.5±64.4	-1.3±56.9	
空腹時C-ペプチド (ng/mL)	H群	35	2.12±0.89	2.49±1.35	0.37±1.02	p=0.0606
	P群	36	2.10±0.84	2.02±0.83	-0.08±0.72	
朝食後2時間 C-ペプチド (ng/mL)	H群	33	5.08±1.88	6.47±2.48	1.39±2.52	p=0.0044
	P群	36	4.85±1.83	4.63±1.67	-0.22±1.49	
空腹時インスリン (μU/mL)	H群	34	7.34±3.56	9.19±7.78	1.84±6.02	p=0.0007
	P群	35	7.82±2.94	7.10±3.24	-0.71±2.23	
朝食後2時間インスリン (μU/mL)	H群	31	22.61±11.99	30.45±21.46	7.84±18.29	p=0.0173
	P群	34	21.22±10.70	21.64±11.61	0.42±4.80	

② 血清脂質

血清脂質の統計量を表ト-84に示した。終了時と0週との差に関する群間比較を行ったところ、いずれの血清脂質の変化においても、両群に有意な差は認められなかった。

表ト-84 血清脂質の前後比較

項目	薬剤	例数	0週 Mean±S.D.	終了 Mean±S.D.	終了-0週 Mean±S.D.	Wilcoxon検定
総コレステロール (mg/dL)	H群	35	216.4±37.8	221.2±44.8	4.9±27.9	p=0.6932
	P群	37	208.5±36.5	209.2±41.0	0.6±22.4	
HDLコレステロール (mg/dL)	H群	34	52.68±14.34	52.63±14.67	-0.05±5.87	p=0.9495
	P群	37	55.18±19.76	55.15±18.87	-0.04±6.80	
トリグリセリド (mg/dL)	H群	35	128.8±68.1	131.0±55.7	2.2±45.1	p=0.5964
	P群	37	116.3±75.4	128.5±115.9	12.2±90.6	

③ 体重及び肥満度 (BMI)

体重及びBMIの統計量を表ト-85に示した。体重及びBMIについて、P群に比べH群で有意な増加が認められた (Wilcoxon検定 $p < 0.001$)。

表ト-85 体重及びBMIの前後比較

項目	薬剤	例数	0週 Mean±S.D.	終了 Mean±S.D.	終了-0週 Mean±S.D.
体重 (kg)	H群	35	59.74±9.40	60.59±9.30	0.85±1.31
	P群	36	61.12±9.65	60.71±9.99	-0.42±1.47
BMI (kg/m ²)	H群	35	23.71±3.68	24.05±3.62	0.33±0.54
	P群	36	23.51±2.75	23.34±2.80	-0.17±0.56

9) 用量の分布

最終投与量の分布を表ト-86に示した。最終投与量が1錠の投与例数は、H群で25例(67.6%)、P群で20例(50.0%)であった。

表ト-86 最終投与量の分布

最終投与錠数 (錠/日)	H群 例数(頻度%)	P群 例数(頻度%)
1錠	25(67.6)	20(50.0)
2錠	10(27.0)	9(22.5)
3錠	1(2.7)	10(25.0)
4錠	1(2.7)	1(2.5)

10) 副作用及び臨床検査値異常

薬剤との因果関係の有無にかかわらず、試験期間中に見られた有害事象を表ト-87に示した。発現例数はH群で13例(35.1%)、P群で15例(37.5%)であり、両群の発現率に有意差はなかった(Fisher's Exact検定 $p=1.0000$)。さらに、臨床検査値異常変動も含め、薬剤との因果関係が否定しきれなかった副作用の項目を表ト-88に示した。発現例数はH群で10例(27.0%)、P群で8例(20.0%)で、両群の発現率に有意差は認められなかった(Fisher's Exact検定 $p=0.5918$)。また、観察された項目の中で、他のSU剤で報告されていないものはなかった。重篤な有害事象として報告された症例を表ト-89に示した。H群に早期胃癌の発見が1例、P群に閉塞性黄疸(後に膵頭部癌と判明)が1例認められたが、2例とも薬剤による因果関係は主治医により否定された。

投与期間中に低血糖の発現を疑った症例について表ト-90に示した。H群で2例(4件)のみに観察された。その内訳は、処置を必要とせずに消失したものが1例、糖質補給で消失したものが1例であった。

各臨床検査値の前後変動を表ト-91に示した。前後変動の群間比較を行ったところ、GOT, LDH, 尿酸, Na及びClにおいて有意差が認められ、いずれもH群において上昇していた。しかし、その変化はいずれも正常範囲内のものであった。

0週と終了時の群内比較を行ったところ、H群ではA/G比, GOT, LDH, Al-p, 尿酸, Na, Cl, P群では総ビリルビン, 尿酸に有意な変動が認められたが、いずれの変動も正常範囲内での推移であった。

表ト-87 有害事象の一覧

項目		H群	P群	
対象症例数		37	40	
臨床検査値の異常変動	赤血球数増加	1	1	
	白血球数減少	0	1	
	白血球数増多	0	1	
	ヘモグロビン低値	0	2	
	ヘマトクリット高値	1	0	
	Al-p上昇	0	1	
	BUN上昇	2	0	
	A/G比低下	0	1	
	LDH上昇	1	1	
	肝機能異常	0	2	
	GOT上昇	1	3	
	GPT上昇	2	3	
	γ-GTP上昇	3	5	
	トリグリセライド上昇	0	4	
	高カリウム血症	1	2	
	総コレステロール値上昇	0	1	
	Cl低下	0	1	
	Ca低下	0	1	
	血中Pの低下	0	1	
	自・他覚症状	嘔気	1	0
口渇		0	1	
心室性期外収縮		1	0	
下痢		0	1	
じんま疹		0	1	
頭痛		1	0	
体重減少		0	1	
下肢のしびれ		1	0	
両上肢のしびれ		1	0	
ふるえ		1	0	
全身倦怠感		0	2	
胃部不快感		0	1	
脱力感		1	0	
早期胃癌		1	0	
眼底所見 (出血軟性白斑)		1	0	
発現件数		21	38	
発現例数		13	15	
発現率		35.1%	37.5%	
Fisher's Exact検定		p=1.0000		

表ト-88 副作用一覧

項目		H群	P群
対象症例数		37	40
臨床検査値の異常変動	赤血球数増加	1	1
	白血球数減少	0	1
	ヘモグロビン低値	0	1
	Al-p上昇	0	1
	A/G比低下	0	1
	LDH上昇	1	1
	肝機能異常	0	2
	GOT上昇	1	2
	GPT上昇	2	2
	γ-GTP上昇	3	4
	トリグリセライド上昇	0	3
	高カリウム血症	1	2
	総コレステロール値上昇	0	1
	Cl低下	0	1
	Ca低下	0	1
自・他覚症状	頭痛	1	0
	下肢のしびれ	1	0
	両上肢のしびれ	1	0
	ふるえ	1	0
	脱力感	1	0
	眼底所見（出血軟性白斑）	1	0
発現件数		15	24
発現例数		10	8
発現率		27.0%	20.0%
Fisher's Exact検定		p=0.5918	

表ト-89 重篤な有害事象の一覧

薬剤	症例番号 性・年齢	合併症	併用薬	内容	程度	発現日 (週数)	処置	転帰		因果関係	中止 脱落 (週数)	コメント
								投与中	終了後			
H群	14-3 男・70	高血圧症 脳動脈硬化症 慢性胃炎	セロケン アルダクトンA レニネース コメリアン タガメット	早期胃癌	軽度	4.0	手術	不変	消失	関連なし	有 (9.1)	投与開始後約4週で癌を発病させると考えられない。
I群	32-1 男・56	無	無	閉塞性黄疸 (手術施行時 脾頭部癌判明)	高度	6.3	入院 PTCD後 手術	不変	軽快	関連なし	有 (6.1)	閉塞性黄疸は12月9日に手術。脾頭部癌と確認した。従って「リビド」投与による副作用とは考えない。脾頭部癌は治療薬の服薬期間が6週間のことから考えて治療薬との因果関係はないと考える。

表ト-90 低血糖の発現を疑った症例

薬剤	症例番号 性・年齢	合併症	併用薬	内容	程度	発現日 (週数)	投与量 (mg/日)	投薬の 処置	対症療法	転帰		中止・脱落	因果関係
										投与中	終了後		
H群	23-4 女・57	高血圧症 心身症	デパス ペルジピンLA	ふるえ	軽度	0~4.0	1	継続	無	消失	-	無	関連なしとはいえない
				脱力感	軽度	6.4	1	継続	糖質の補給	消失	-	無	多分関連あり
				脱力感	軽度	10.3	1	継続	糖質の補給	消失	-	無	多分関連あり
				脱力感	軽度	11.0	1	継続	糖質の補給	消失	-	無	多分関連あり

表ト-91 臨床検査値の前後変動

項目	薬剤	例数	0週	終了	終了-0週	有意性検定	
			Mean±S.D.	Mean±S.D.	Mean±S.D.	群内前後比較 符号付順位検定	前後差の群間比較 Wilcoxon検定
白血球数 (mm ³)	H群	35	5431.4±1306.0	5271.4±1189.6	-160.0±982.3	p=0.5974	p=0.7309
	P群	37	5356.8±1268.3	5464.9±1893.1	108.1±1412.5	p=0.8223	
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	H群	35	480.7±45.1	482.2±41.3	1.5±21.0	p=0.5935	p=0.3159
	P群	37	492.1±55.0	488.2±49.0	-3.8±20.1	p=0.3330	
ヘモグロビン量 (g/dL)	H群	35	14.53±1.21	14.36±1.11	-0.16±0.52	p=0.0513	p=0.6115
	P群	37	14.74±1.60	14.55±1.65	-0.19±0.69	p=0.1350	
ヘマトクリット値 (%)	H群	35	45.0±3.8	45.7±3.5	0.7±2.9	p=0.2437	p=0.2622
	P群	37	46.3±4.8	46.3±4.0	-0.1±2.5	p=0.7407	
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	H群	35	22.98±6.27	23.74±5.87	0.76±2.25	p=0.1618	p=0.4043
	P群	37	23.35±5.96	23.77±6.17	0.41±3.82	p=0.7996	
総蛋白 (g/dL)	H群	33	7.27±0.47	7.28±0.49	0.00±0.39	p=0.9244	p=0.9664
	P群	36	7.14±0.49	7.14±0.36	-0.01±0.39	p=0.7593	
A/G比	H群	33	1.64±0.20	1.59±0.19	-0.05±0.09	p=0.0061	p=0.8596
	P群	36	1.69±0.19	1.65±0.20	-0.04±0.13	p=0.0543	
GOT (IU/L)	H群	33	24.1±10.0	27.6±13.8	3.5±8.4	p=0.0172	p=0.0458
	P群	35	26.5±10.1	27.0±11.6	0.5±11.0	p=0.8934	
GPT (IU/L)	H群	35	26.8±13.9	29.4±15.9	2.6±12.6	p=0.1195	p=0.3815
	P群	36	29.1±12.8	32.0±25.2	2.9±19.8	p=0.7664	
LDH (IU/L)	H群	33	331.8±76.8	350.2±82.6	18.4±39.6	p=0.0118	p=0.0448
	P群	35	333.6±63.8	330.0±59.3	-3.5±35.3	p=0.8224	
Al-p (IU/L)	H群	33	183.03±48.07	172.70±44.26	-10.33±21.05	p=0.0065	p=0.0835
	P群	35	185.09±40.82	184.80±45.59	-0.29±22.52	p=0.9002	
γ-GTP (IU/L)	H群	35	64.7±57.1	63.0±56.2	-1.7±49.1	p=0.3725	p=0.2717
	P群	36	64.1±102.5	62.1±84.2	-1.9±46.4	p=0.3284	
総ビリルビン (mg/dL)	H群	33	0.56±0.27	0.51±0.27	-0.05±0.17	p=0.1070	p=0.3825
	P群	36	0.72±0.38	0.62±0.34	-0.10±0.22	p=0.0032	
BUN (mg/dL)	H群	35	16.36±3.20	15.78±3.29	-0.58±2.68	p=0.1722	p=0.1296
	P群	37	15.00±3.25	15.32±2.79	0.32±3.06	p=0.2603	
クレアチニン (mg/dL)	H群	35	0.84±0.15	0.84±0.14	-0.01±0.10	p=0.9793	p=0.6734
	P群	37	0.81±0.15	0.82±0.15	0.01±0.11	p=0.5347	
尿酸 (mg/dL)	H群	35	4.24±0.99	4.58±1.09	0.34±0.61	p=0.0020	p=0.0004
	P群	37	4.16±0.95	4.06±0.90	-0.11±0.55	p=0.0495	
Na (mEq/L)	H群	35	138.26±2.32	139.66±2.30	1.40±2.37	p=0.0010	p=0.0018
	P群	37	139.35±1.81	139.16±1.89	-0.19±1.63	p=0.4970	
K (mEq/L)	H群	33	4.28±0.36	4.32±0.45	0.05±0.34	p=0.4507	p=0.9376
	P群	36	4.32±0.49	4.36±0.40	0.04±0.38	p=0.5517	
Cl (mEq/L)	H群	35	99.86±2.82	101.03±2.44	1.17±2.54	p=0.0066	p=0.0048
	P群	37	100.57±2.39	100.16±2.01	-0.41±1.92	p=0.2955	
Ca (mg/dL)	H群	33	9.22±0.28	9.19±0.30	-0.02±0.33	p=0.3825	p=0.5304
	P群	36	9.13±0.31	9.11±0.30	-0.01±0.35	p=0.8763	
P (mg/dL)	H群	33	3.19±0.47	3.26±0.48	0.07±0.29	p=0.4076	p=0.9904
	P群	36	3.14±0.45	3.16±0.45	0.03±0.37	p=0.4589	

(2) 追加臨床試験2

グリクラジドを対照とした二重盲検比較試験を行った。試験方法の概略を表ト-92に示す。

表ト-92 追加臨床試験2の方法 (その1)

項目	内容
治験の目的	インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者に対するグリメピリドの有効性ならびに安全性を、既存のSU剤の高用量投与により治療中のNIDDM患者を対象とし、糖化ヘモグロビン(HbA _{1c})の変化度を主な指標に、Gliclazideを対照とする二重盲検法により検討する。
試験の種類	多施設共同二重盲検並行群間比較試験
対象疾患及び選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 選択基準：次の条件をすべて満たすNIDDM患者を対象として選択する。 <ol style="list-style-type: none"> a. Glibenclamide 7.5mg/日以上の投与を受けているにもかかわらず、最近12週以内の測定値が、安定型HbA_{1c} \geq 8.0% であり、前治療期のHbA_{1c}が安定(\pm0.5%以内の変動)している患者。 b. 最近24週以内にGlibenclamide以外の経口糖尿病薬もしくはインスリン製剤などの投与を受けたことのない患者。 c. 年齢満20歳以上79歳以下で、外来通院中の患者。 d. 性別：不問 e. 本治験への参加について、同意の能力を有する患者。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 2. 除外基準：次のいずれかに該当する患者は対象から除外する。 <ol style="list-style-type: none"> a. インスリン依存型糖尿病患者。 b. 併用禁止薬を服用している患者。 c. 妊婦ないしは妊娠する可能性のある患者、および授乳中の患者。 d. 重篤な糖尿病性合併症を有する患者。 e. 重篤な心、腎、肝、血液疾患などの合併症を有する患者。 f. 過度のアルコール摂取患者。 g. 薬物などに対するアレルギー体質の患者。 h. その他、治験担当医師が本治験に不適当と判断した患者。
症例数	グリメピリド投与群：158例 グリクラジド投与群：142例
登録方法	<割付けセンターへの電話登録制> 患者選択基準に合致すると思われる症例を、所定の用紙にてグリメピリド登録センターへFaxもしくは郵送にて仮登録した。更に、原則として仮登録後4週と8週の時点でHbA _{1c} の測定を行い、これらの値が基準値に合致した場合は本登録となり、登録センターより治験担当医師に使用薬剤番号を指示した。
使用薬剤	グリメピリド：1mg錠, 3mg錠, Gliclazide 40mg錠, 及び各々のプラセボ錠
用法・用量及び投与期間	<p>A包装 (グリメピリド 1mgもしくはGliclazide 40mgに相当) B包装 (グリメピリド 6mgもしくはGliclazide 160mgに相当)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 投与量： 投与量 (1日最高A包装の4包もしくはB包装の1包まで投与可能) A包装の4包より投与を開始し、忍容性が良好であれば、可能な限り治験開始時のHbA_{1c}と比較して1%以上の低下、もしくはHbA_{1c}値として7.0%以下になるよう投与量を調節する。但し、増量は16週までに行うこと。 2. 投与方法： 1日1~2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。但し、B包装の場合は、1日2回朝夕投与とする。 3. 投与期間： 28週間とする。

表ト-92 追加臨床試験2の方法 (その2)

項目	内容																																																																																																																																																																																																													
併用薬・併用療法	<p>1.併用禁止薬 血糖値に影響を与えるインスリン製剤、SU剤などの経口糖尿病薬、アカルボースなどの消化・吸収阻害剤、コレステラミンなどの陰イオン交換樹脂または他の治験薬の併用は禁止する。</p> <p>2.併用療法 治験期間を通じてそれまでの食事療法を維持し、指示カロリーも一定とする。運動療法を行なっている患者は、治験期間を通じて継続させること。ただし、治験期間中に新たに運動を開始したり、運動量を変化させたりしないこと。</p> <p>3.その他の併用薬 a.従来から使用している合併症治療薬の投与は継続して差し支えないが、原則としてその用法・用量は変更しないこと。また、それらの薬剤名、用法・用量を症例記録用紙に記入すること。 b.治験期間中は可能な限り新たな併用薬の使用を避けること。やむを得ず使用した場合は、症例記録用紙にその薬剤名、用法・用量、投与時期及び使用理由を記入する。</p> <p>4.薬物相互作用に対する注意 グリメピリドはSU剤に属するので、従来よりSU剤の作用に影響を与えるといわれている以下の薬剤を服用している場合、もしくは併用させる場合には十分注意すること。 a.効果を増強する可能性のある薬剤 ピラゾロン系消炎剤（フェニルブタゾンなど）、プロベネシド、クマリン系薬剤、サリチル酸剤（アスピリンなど）、β-遮断剤（プロプラノロールなど）、モノアミン酸化酵素阻害剤、サルファ剤など b.効果を減弱する可能性のある薬剤 エピネフィリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、卵胞ホルモン、利尿剤（チアジド系、クロルタリドン、エタクリン酸、アセタゾラミド、フロセミドなど）、ピラジナミド、イソニアジド、ニコチン酸など</p>																																																																																																																																																																																																													
	検査・観察項目及び時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th>観察・検査項</th> <th>-12週</th> <th>-8週</th> <th>-4週</th> <th>0週</th> <th>4週</th> <th>8週</th> <th>12週</th> <th>16週</th> <th>20週</th> <th>24週</th> <th>28週 (中止時)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者仮登録</td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>登録用HbA_{1c}測定</td> <td></td> <td>●</td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>採用通知</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>□</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>患者背景</td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>服薬状況</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>自・他覚症候</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>FPG,HbA_{1c}</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>血圧・体重</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>PPG</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>血中インリン 血中C-^α-^βト</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>血清脂質</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>血液生化学的検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>心電図・眼底検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="8" style="text-align:center">←—————→</td> <td></td> </tr> <tr> <td>総合評価</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>●</td> </tr> </tbody> </table>	観察・検査項	-12週	-8週	-4週	0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週 (中止時)	患者仮登録	●											登録用HbA _{1c} 測定		●	●									採用通知				□								患者背景	●			●								服薬状況					●	●	●	●	●	●	●	自・他覚症候				●	●	●	●	●	●	●	●	FPG,HbA _{1c}				●	●	●	●	●	●	●	●	血圧・体重				●	●	●	●	●	●	●	●	PPG				●							●	血中インリン 血中C- ^α - ^β ト				●							●	血清脂質				●							●	血液学的検査				●							●	血液生化学的検査				●							●	心電図・眼底検査				●							○	有害事象				←—————→									総合評価										
観察・検査項		-12週	-8週	-4週	0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週 (中止時)																																																																																																																																																																																																		
患者仮登録		●																																																																																																																																																																																																												
登録用HbA _{1c} 測定			●	●																																																																																																																																																																																																										
採用通知					□																																																																																																																																																																																																									
患者背景		●			●																																																																																																																																																																																																									
服薬状況						●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																																																																																																		
自・他覚症候					●	●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																																																																																																		
FPG,HbA _{1c}					●	●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																																																																																																		
血圧・体重					●	●	●	●	●	●	●	●																																																																																																																																																																																																		
PPG					●							●																																																																																																																																																																																																		
血中インリン 血中C- ^α - ^β ト					●							●																																																																																																																																																																																																		
血清脂質					●							●																																																																																																																																																																																																		
血液学的検査					●							●																																																																																																																																																																																																		
血液生化学的検査					●							●																																																																																																																																																																																																		
心電図・眼底検査				●							○																																																																																																																																																																																																			
有害事象				←—————→																																																																																																																																																																																																										
総合評価											●																																																																																																																																																																																																			
<p>●：必須項目 □：登録センターより通知 ○：異常がある場合には検査する。</p>																																																																																																																																																																																																														

表ト-92 追加臨床試験2の方法 (その3)

項目	内容																
<p>評価方法(項目)及び評価基準</p>	<p>1. 評価項目</p> <p>a. 薬効評価項目：</p> <p>①下記の項目については0週（治験開始時）及び4週毎に測定する。 空腹時血糖(FPG), HbA_{1c}</p> <p>②下記の項目については0週（治験開始時）, 28週（終了時もしくは中止時）に測定する。 朝食後2時間血糖(PPG), 血中インスリン（空腹時及び食後2時間）, 血中C-ペプチド（空腹時及び食後2時間）, 血清脂質（総コレステロール, HDLコレステロール, トリグリセリド）</p> <p>b. 安全性評価項目：下記の検査項目については0週（治験開始時）, 28週（終了時もしくは中止時）に測定する。何らかの理由により治験を中止する場合には, その時点で測定を行なう。なお, 治験開始時と治験終了時もしくは中止時の検査値を比較して異常変動の有無を判定し, 異常変動を認めた場合には追跡調査を行う。</p> <p>①血液学的検査 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数</p> <p>②血液生化学的検査 総蛋白, A/G比, GOT, GPT, LDH, Al-P, γ-GTP, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, Ca, P</p> <p>c. 理学検査：体重, 血圧については0週(治験開始時)及び4週毎に測定する。 心電図及び眼底所見は, 治験開始時に実施する（治験前6ヵ月以内の成績でも可）。 何らかの異常が観察された場合には治験終了時（中止時）にも検査する。</p> <p>2. 評価基準</p> <p>a. 有効性の評価（28週-0週）：</p> <p>①HbA_{1c}による改善度（Primary Endpoint） 0週（治験開始時）のHbA_{1c}と28週（治験終了時もしくは中止時）のHbA_{1c}の値を比較し, その低下度をもって改善度とする。改善度を下記の5段階で評価する。</p> <table border="0"> <tr> <td>1. 著明改善：～-2.0%</td> <td>2. 改善：-1.9%～-1.0%</td> </tr> <tr> <td>3. 軽度改善：-0.9%～-0.6%</td> <td>4. 不変：-0.5%～+0.5%</td> </tr> <tr> <td>5. 悪化：+0.6%～</td> <td></td> </tr> </table> <p>②測定値による評価（Secondary Endpoint） HbA_{1c}, FPG及びPPGにおける治験開始時から終了時の変化度（終了時-開始時）の平均値の差について, 測定値を用いた評価を行う。このとき, 臨床的に同等とみなされる範囲を以下のように定める。</p> <table border="0"> <tr> <td>FPG</td> <td>: 両群の母平均値の差が10mg/dL 以内。</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td> <td>: 両群の母平均値の差が0.5%以内。</td> </tr> <tr> <td>PPG</td> <td>: 両群の母平均値の差が20mg/dL 以内。</td> </tr> </table> <p>なお, パラメータの重要度はHbA_{1c}, FPG, PPGの順とする。</p> <p>b. 安全性の評価：治験終了時に, 低血糖や副作用の発現及び臨床検査成績を考慮して, 概括安全度を下記の4段階で評価する。</p> <table border="0"> <tr> <td>1. 全く問題がない</td> <td>2. やや問題がある</td> <td>3. 問題がある</td> <td>4. 非常に問題がある</td> </tr> </table> <p>尚, 概括安全率としては「全く問題がない」と評価された症例の割合を用いる。</p>	1. 著明改善：～-2.0%	2. 改善：-1.9%～-1.0%	3. 軽度改善：-0.9%～-0.6%	4. 不変：-0.5%～+0.5%	5. 悪化：+0.6%～		FPG	: 両群の母平均値の差が10mg/dL 以内。	HbA _{1c}	: 両群の母平均値の差が0.5%以内。	PPG	: 両群の母平均値の差が20mg/dL 以内。	1. 全く問題がない	2. やや問題がある	3. 問題がある	4. 非常に問題がある
1. 著明改善：～-2.0%	2. 改善：-1.9%～-1.0%																
3. 軽度改善：-0.9%～-0.6%	4. 不変：-0.5%～+0.5%																
5. 悪化：+0.6%～																	
FPG	: 両群の母平均値の差が10mg/dL 以内。																
HbA _{1c}	: 両群の母平均値の差が0.5%以内。																
PPG	: 両群の母平均値の差が20mg/dL 以内。																
1. 全く問題がない	2. やや問題がある	3. 問題がある	4. 非常に問題がある														

表ト-92 追加臨床試験2の方法 (その4)

項目	内容
評価方法(項目)及び評価基準	<p>c. 有用性の評価:</p> <p>①前治療状態との比較 治験終了時に、改善度、主要測定パラメータの動き、低血糖や副作用の発現及び臨床検査成績などを前治療と比較して下記の3段階で総合的に評価する</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 前治療状態に比べて優れる 2. 治療状態に比べて同程度 3. 前治療状態に比べて劣る <p>尚、前治療状態に比べて優れる率としては「前治療状態に比べて優れる」と評価された症例の割合を用いる。</p> <p>②有用度 治験薬の有効性、安全性、前治療状態との比較及び患者のコンプライアンスなどを総合的に考慮して、臨床的な有用性を下記の4段階で評価記録する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 極めて有用 (今後も本薬をぜひ使いたい) 2. 有用 (今後も本薬を使ってみたい) 3. 有用性なし (今後は本薬を使わない) 4. 禁使用 (治療薬としてふさわしくない)
検定方法	<ol style="list-style-type: none"> 1.検定法 : χ^2検定, Wilcoxon検定, Student t 検定, 分散分析, Dunnettの多重比較, コントローラー委員会薬効評価システム 2.同等性検定 : 改善率を用いて, Dunnett - Gentの方法 (片側5%) により行う 3.有意水準 : 両側5%
治験総括医師	□□□□
コントローラー	□□□□
代表施設名及び施設数	□□□□他 合計104施設
治験期間	19□□年□月～19□□年□月

第2回調査会の指示事項に従い、以下の3点に特に留意して追加臨床試験2が計画・実施された。

- ① エンドポイントは、血糖コントロール指標として臨床的に最も信頼されている HbA_{1c} の変化度に基づいた改善度を設定した。さらに、改善度に対する主治医判定の統一化を図るため、表ト-93 の判定基準を作成し、これに従って改善度を判定することとした。

表ト-93 HbA_{1c} の変化度を指標とした改善度

改善度評価	HbA _{1c} の変化
著明改善	≤ -2.0[%]
改善	-1.9 ~ -1.0[%]
軽度改善	-0.9 ~ -0.6[%]
不変	-0.5 ~ +0.5[%]
悪化	≥ +0.6[%]

- ② 他の SU 剤との位置づけを検証するため、既存の SU 剤で最大の効力を必要とする患者層に対して治療可能であることを証明するために、対象患者として、『グリベンクラミド(以下 GB と略す) の 7.5~10mg でコントロール不十分な NIDDM 患者 (既存の SU 剤の単独治療では治療上の有効性を示していない患者)』を選択した。

また、対照薬として、GB と並んで最も頻繁に使用されているグリクラジド（以下 GC と略す）を選択した。

- ③ 第三者機関によるグリメピリド登録センターを設置し、患者の選択基準への合致性を保証するために、電話登録法による患者背景因子の確認を行った。さらに、観察期の HbA_{1c} も(株)SRLにより、新測定法にて統一的に測定された値を用いてスクリーニングされ、選択基準を満たした場合のみ本登録症例として登録され、登録センターより投与する治験薬剤番号が担当医師に通知された。

以下に成績の概略を述べる。

試験成績

- ① 本試験には、グリメピリド群(H 群)169 例、グリクラジド群(GC 群)150 例が組み込まれ、そのうち H 群 158 例、GC 群 142 例が解析対象となり、19 例が完全除外となった。
- ② 解析対象の患者背景については、PPG の連続値としての解析における Wilcoxon 検定のみ群間に偏りが認められたが、両群の成績は PPG の偏りを調整しなくても比較検討可能であると判断した。
- ③ 改善率は、H 群で 7.6%、GC 群で 7.7%であった。コントローラー委員会薬効評価システムによる同等性の検討では、両群は同等であった。改善度に対する順序カテゴリーを用いた Wilcoxon 検定では、両群の順序カテゴリーにおける分布には有意な差異が認められ、悪化例が GC 群に多かった。
- ④ 血糖コントロールに関する指標では、HbA_{1c}、FPG、空腹時インスリンの 3 項目で GC 群に比し H 群が、有意に低値であった。しかし、このときの PPG、朝食後 2 時間インスリン及び C-ペプチドには両群間で差異は認められず、本薬の柔和なインスリン分泌作用が示唆された。
- ⑤ 血清脂質への影響をみると、GC 群において総コレステロールが有意に低下した。
- ⑥ 有害事象は、H 群で 66 例(142 件)、GC 群で 65 例(153 件)発生し、有害事象発生率はそれぞれ 41.8%、45.8%であった。副作用については H 群で 31 例(62 件)、GC 群で 27 例(58 件)発生し、副作用発生率はそれぞれ 19.6%、19.0%であった。有害事象の発生率及び副作用の発生率は群間に有意な差異は認められなかった。また、臨床検査の前後差比較では、両群において有意な差異が認められたが、いずれも正常範囲内の変動であった。観察された項目のうち、他の SU 剤で報告されていない項目はなかった。
- ⑦ 改善率の推定と治験成績の差異については、患者特性の差異と、HbA_{1c} の測定法の違いによる影響が推察された。

1) 対照薬選定の根拠

グリクラジドを対照薬として選定した根拠を以下に示した。

- ① グリクラジドは1984年に上市されたが、本邦において使用されているSU剤の中では最新の薬剤であり、第Ⅲ相では本薬との二重盲検試験によりその有用性を科学的に証明している⁶⁾。

また使用状況においても、経口血糖降下剤の市場の約1/4を占めていることから、知名度、安全性並びに有効性の面において対照薬となりうると考えた。

- ② 化学構造や作用機序が類似している。

本薬は、化学構造上からグリベンクラミドに最も類似しているが、グリクラジドもSU剤として分類されており、グリベンクラミドと同類のSU剤である。

また、グリクラジドは血小板機能への作用があると報告されており⁷⁾、本薬にも同様の作用が見られることから⁸⁾、作用機序的にはグリクラジドと類似していると考えられた。

2) 例数設定の根拠

本薬の改善率及びグリクラジドの改善率を以下のように推定した。

- ① 本薬の改善率

先の二重盲検比較試験J-301において、本薬を投与され、本治験の対象（グリベンクラミド7.5mg以上投与にもかかわらず、 $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ かつ変動が $\pm 0.5\%$ 以内）となる症例について改善率を推定した。対象となる症例数は23例、そのうち本治験の評価基準において改善以上と評価された症例は9例であった。改善率の点推定値は39.1%、信頼係数80%の信頼区間は[29.1%, 50.1%]であった。

- ② グリクラジドの改善率

同様に先の二重盲検比較試験において、グリクラジドを投与され、本治験の対象となる症例は21例であり、そのうち本治験の評価基準において改善以上と評価された症例は5例であった。改善率の点推定値は23.8%、信頼係数80%の信頼区間は[15.1%, 35.0%]であった。

以上の成績より、本薬の改善率を30%、プラセボの改善率を25%と設定し、以下の条件で必要症例数を算出した。その結果1群152例となったが、余裕を見込んで1群160例を目標例数とした。

6) 馬場茂明他：臨床評価, 11, 51, 1983

7) 坪井俊紀他：血液と脈管, 12, 211, 1981

8) 重栖幹夫他：日本薬理学会第62回総会抄録集, 328, 1989

- a. 解析項目 HbA_{1c} の改善率
- b. 検定仮説
 - 帰無仮説：本薬の改善率は GC の改善率より 10%以上劣る
 - 対立仮説：本薬の改善率は GC の改善率より 10%以上劣ることはない
- c. 検定方法 Dunnett-Gent の同等性の検定
- d. 有意水準 片側 5%
- e. 検出力 90%

3) 用法・用量設定の根拠

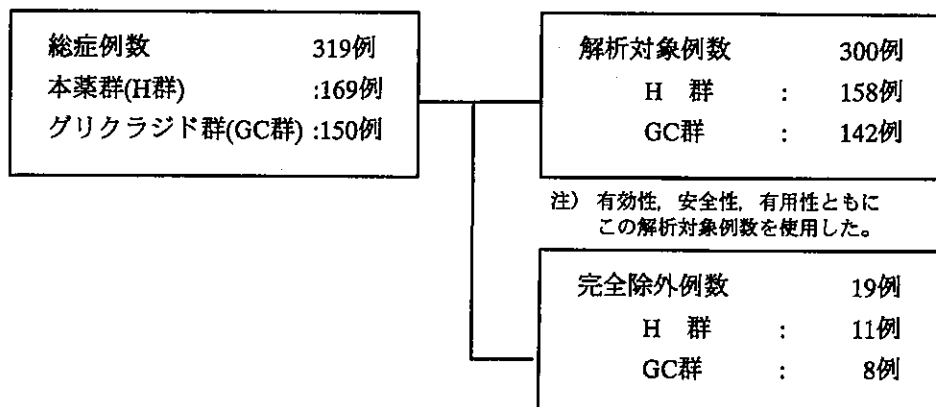
先のグリクラジドを対照とした二重盲検比較試験成績J-301より、重症のNIDDM患者群の投与量の分布は、本薬では4～6mg/日、グリクラジドでは160 mg/日の症例が7割以上を占めていた。これをふまえて、通常用量としてA包装(本薬4mgもしくはグリクラジド160mg相当)より投与を開始し、症状に応じて適宜増減する。減量の場合は、本薬の3mgもしくはグリクラジドの120mgに、A包装の4包から増量する場合はB包装(本薬6mgもしくはグリクラジド160mg相当)を用い、用量の調節は原則として投与開始後16週までとすることとした。投与方法としては、1日1～2回、朝または朝夕、食前又は食後に投与することとした。

4) 症例の内訳

症例数の内訳を図ト-22に、また完全除外の内訳を表ト-94に示す。

本試験には、本薬投与群(H群)169例、グリクラジド投与群(GC群)150例が組み込まれ、19例が完全除外となった。したがってH群158例、GC群142例が有効性、安全性、有用性の解析対象となった。

また、総合評価のうちに判定不能を含む症例の内訳を表ト-95に示す。ただし、これらの判定不能症例は、解析時の分母の数に含めた。



図ト-22 症例の内訳

表ト-94 完全除外例の内訳

薬剤	症例番号	除外理由	詳細
H 群	24組1番	治験薬の未投与	患者の要望による同意の撤回。
	36組4番	治験薬の未投与	患者の要望による同意の撤回。
	56組3番	治験薬の未投与	患者の要望による同意の撤回。
	81組1番	治験薬の未投与	患者の要望による同意の撤回。
	10組1番	治験薬の未投与	ボグリボースの副作用と思われる腹痛感により、ボグリボース投与中止を患者が希望したため、主治医が治験薬の投与を行わなかった。
	1組3番	併用禁止薬の使用	併用禁止薬であるアカルボースが治験薬の投与開始4週間まで投与されていた。
	29組4番	併用禁止薬の使用	併用禁止薬であるアカルボースの併用。
	33組3番	併用禁止薬の使用	投与開始時に治験薬と切り替えるべき前治験薬（オイグルコン）を7週間継続併用した。
	34組2番	用法・用量変更禁止薬の用法変更	ボグリボースを治験薬投与開始時に中止した。
	20組3番	本登録前の治験薬投与	観察期間に治験薬を投与した。
	32組1番	契約例数の超過	契約例数を超えたと判断され、投与を中止した。
	4組4番	治験薬の未投与	本登録時に、突発性難聴を訴え、スズロイド投与が必要となったため、主治医が治験薬の投与を行わなかった。
	25組1番	治験薬の未投与	投与前観察中に急性気管支炎を発症し、血糖コントロール不良となったため、主治医が治験薬の投与を行わなかった。
	93組4番	治験薬の未投与	治験開始時に下肢浮腫を認められたため、主治医が治験薬の投与を行わなかった。
88組1番	治験薬の未投与	患者が仕事多忙のため来院せず。	
GC 群	130組1番	治験薬の未投与	家事多忙、仕事多忙により、受診が不規則のため。
	50組2番	併用禁止薬の使用	併用禁止薬であるアカルボースの使用。
	34組3番	用法・用量変更禁止薬の用法変更	ボグリボースを治験薬投与開始時に中止した。
	31組4番	本登録前の治験薬投与	観察期間に治験薬を投与した。

表ト-95 判定不能症例の内訳

No.	群名	症例番号	改善度		概活安全度		前治療との比較		有用度	
			判定	根拠	判定	根拠	判定	根拠	判定	根拠
1	H群	11-1	判定不能	投与期間が8週と短いため	判定不能	全く問題がない	判定不能	改善度判定と同様	判定不能	改善度判定と同様
2	H群	17-1	不変		判定不能	終了時前後の臨床検査未実施及びその後転院したため	判定不能	終了時前後の臨床検査未実施及びその後転院したため	判定不能	終了時前後の臨床検査未実施及びその後転院したため
3	H群	64-2	判定不能	治療期間が短期間であったため(17.1週)	判定不能	終了時前後の臨床検査未実施のため	判定不能	治療期間が短期間であったため	判定不能	治療期間が短期間であったため
4	H群	93-2	判定不能	投与開始時のHbA1c次測のため	判定不能	全く問題がない	判定不能	改善度を判定不能としたため	判定不能	改善度を判定不能としたため
5	H群	107-2	不変		判定不能	治療前後の臨床検査未実施のため	判定不能	治療前後の臨床検査未実施のため	判定不能	治療前後の臨床検査未実施のため
1	GC群	19-2	判定不能	投与期間短期間だったため(11.1週)	判定不能	やや問題がある	判定不能	投与期間短期間だったため	有用性なし	
2	GC群	42-3	判定不能	服薬期間が3週と短く、また服薬状況も「時々忘れる」であったため	判定不能	全く問題がない	判定不能	改善度を判定不能としたため	判定不能	改善度を判定不能としたため
3	GC群	43-1	判定不能	B包装への増量後の服薬期間が4週と短く、服薬状況も「時々忘れる」であったため	判定不能	全く問題がない	判定不能	改善度を判定不能としたため	判定不能	改善度を判定不能としたため
4	GC群	67-1	判定不能	投与期間が短いため(11.7週)	判定不能	問題がある	前治療に比べて劣る	前治療に比べて劣る	有用性なし	
5	GC群	73-4	判定不能	治療薬投与中に入院・インスリン治療を行い、治療薬の継続投与が不可能であったため	判定不能	全く問題がない	判定不能	前治療期には下痢、腎盂腎炎等はなく比較ができない	判定不能	改善度が判定不能のため
6	GC群	80-1	悪化		判定不能	中止時前後の臨床検査未実施のため	前治療に比べて劣る	前治療に比べて劣る	有用性なし	
7	GC群	95-1	判定不能	24, 28週時のHbA1c次測のため	判定不能	全く問題がない	前治療に比べて劣る	前治療に比べて劣る	有用性なし	
8	GC群	101-1	判定不能	投与開始時のHbA1c次測かつ投与期間が1.1週と短いため	判定不能	やや問題がある	判定不能	改善度を判定不能としたため	判定不能	改善度を判定不能としたため
9	GC群	111-4	判定不能	服薬期間が短いため(9.1週)	判定不能	全く問題がない	判定不能	服薬期間が短いため	判定不能	服薬期間が短いため

*: 症例検討会後再評価された。

5) 患者背景

患者背景の一覧を表ト-96に示す。糖尿病家族歴、罹病期間、高脂血症及びPPGの項目で偏り(p<0.15)が見られたが、薬効評価への影響は認めず、両群の比較は可能であった。

表ト-96 患者背景 (その1)

項目	カテゴリ	H群	GC群	計	頻度		連続値
解析対象例数		158	142	300	χ^2 検定	Wilcoxon検定	Wilcoxon検定
性別	男性	70 (44.3%)	67 (47.2%)	137	p=0.6172	—	—
	女性	88 (55.7%)	75 (52.8%)	163			
年齢 (歳)	~39	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2	p=0.2306	p=0.5049	—
	40~49	15 (9.5%)	21 (14.8%)	36			
	50~59	58 (36.7%)	37 (26.1%)	95			
	60~69	61 (38.6%)	55 (38.7%)	116			
	70~79	23 (14.6%)	28 (19.7%)	51			
	80~	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0			
Mean±S.D.		60.0±8.5	60.2±9.6	60.1±9.0	—	—	p=0.6468
身長 (cm)	~150未満	32 (20.3%)	24 (16.9%)	56	p=0.5485	p=0.1643	—
	150~160未満	69 (43.7%)	56 (39.4%)	125			
	160~170未満	48 (30.4%)	50 (35.2%)	98			
	170~	9 (5.7%)	12 (8.5%)	21			
	Mean±S.D.		156.7±8.1	157.8±8.9			
体重 (kg)	~40未満	3 (1.9%)	2 (1.4%)	5	p=0.7093	p=0.9822	—
	40~50未満	38 (24.1%)	30 (21.1%)	68			
	50~60未満	56 (35.4%)	59 (41.5%)	115			
	60~70未満	39 (24.7%)	27 (19.0%)	66			
	70~80未満	14 (8.9%)	16 (11.3%)	30			
	80~	6 (3.8%)	4 (2.8%)	10			
	欠測	2 (1.3%)	4 (2.8%)	6			
Mean±S.D.		57.03±10.75	57.47±10.90	57.23±10.80	—	—	p=0.6313
糖尿病家族歴	なし	94 (59.5%)	70 (49.3%)	164	p=0.0583	—	—
	あり	55 (34.8%)	54 (38.0%)	109			
	不明	9 (5.7%)	18 (12.7%)	27			
既往歴の有無	なし	116 (73.4%)	96 (67.6%)	212	p=0.2696	—	—
	あり	42 (26.6%)	46 (32.4%)	88			
罹病期間 (月)	0~60未満	14 (8.9%)	14 (9.9%)	28	p=0.1471	p=0.3707	—
	60~120未満	45 (28.5%)	32 (22.5%)	77			
	120~	95 (60.1%)	96 (67.6%)	191			
	不明	4 (2.5%)	0 (0.0%)	4			
	Mean±S.D.		146.30±71.16	155.73±80.17			
その他の合併症の有無(高血圧症)	なし	100 (63.3%)	92 (64.8%)	192	p=0.7873	—	—
	あり	58 (36.7%)	50 (35.2%)	108			
その他の合併症の有無(高脂血症)	なし	85 (53.8%)	91 (64.1%)	176	p=0.0708	—	—
	あり	73 (46.2%)	51 (35.9%)	124			
その他の合併症の有無(虚血性心疾患)	なし	145 (91.8%)	136 (95.8%)	281	p=0.1553	—	—
その他の合併症の有無(その他)	なし	110 (69.6%)	94 (66.2%)	204	p=0.5257	—	—
	あり	48 (30.4%)	48 (33.8%)	96			
食事療法の指示加り(Kcal)	~1000未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	p=0.7727	p=0.5898	—
	1000~1300未満	27 (17.1%)	20 (14.1%)	47			
	1300~1600未満	65 (41.1%)	60 (42.3%)	125			
	1600~	66 (41.8%)	62 (43.7%)	128			
	Mean±S.D.		1490.6±180.4	1515.8±202.5			

表ト-96 患者背景 (その2)

項目	カテゴリ	H群		GC群		計	頻度		連続値
		人数	割合	人数	割合		χ^2 検定	Wilcoxon検定	
解析対象例数		158		142		300			
食事療法の 継続期間 (月)	0~35	21	(13.3%)	22	(15.5%)	43	p=0.9119	p=0.9209	—
	36~71	36	(22.8%)	32	(22.5%)	68			
	72~107	30	(19.0%)	23	(16.2%)	53			
	108~143	30	(19.0%)	23	(16.2%)	53			
	144~	38	(24.1%)	40	(28.2%)	78			
	不明	3	(1.9%)	2	(1.4%)	5			
Mean±S.D.		102.15±67.79		104.29±69.44		103.17±68.47	—	—	p=0.7961
運動療法の 有無	なし	110	(69.6%)	102	(71.8%)	212	p=0.6745	—	—
	あり	48	(30.4%)	40	(28.2%)	88			
運動療法の 継続期間 (月)	なし	110	(69.6%)	102	(71.8%)	212	p=0.9559	p=0.7285	—
	0~35	8	(5.1%)	8	(5.6%)	16			
	36~71	18	(11.4%)	11	(7.7%)	29			
	72~107	7	(4.4%)	5	(3.5%)	12			
	108~143	5	(3.8%)	7	(4.9%)	13			
	144~	9	(5.1%)	8	(5.6%)	16			
Mean±S.D.		91.66±78.01		95.49±76.48		93.40±76.89	—	—	p=0.6962
HbA1c (%)	~6.9	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	p=0.6583	p=0.5381	—
	7.0~7.9	6	(3.8%)	6	(4.2%)	12			
	8.0~8.9	47	(29.7%)	34	(23.9%)	81			
	9.0~9.9	45	(28.5%)	47	(33.1%)	92			
	10.0~	59	(37.3%)	55	(38.7%)	114			
	欠測	1	(0.6%)	0	(0.0%)	1			
Mean±S.D.		9.66±1.28		9.74±1.29		9.70±1.28	—	—	p=0.5407
FPG (mg/dL)	~139	15	(9.5%)	9	(6.3%)	24	p=0.8329	p=0.9265	—
	140~159	12	(7.6%)	14	(9.9%)	26			
	160~179	18	(11.4%)	16	(11.3%)	34			
	180~199	17	(10.8%)	20	(14.1%)	37			
	200~	90	(57.0%)	78	(54.9%)	168			
	欠測	6	(3.8%)	5	(3.5%)	11			
Mean±S.D.		210.9±57.5		212.1±54.7		211.5±56.1	—	—	p=0.8896
PPG (mg/dL)	~199	4	(2.5%)	2	(1.4%)	6	p=0.7127	p=0.2620	—
	200~279	23	(14.6%)	15	(10.6%)	38			
	280~359	58	(36.7%)	55	(38.7%)	113			
	360~	56	(35.4%)	57	(40.1%)	113			
	欠測	17	(10.8%)	13	(9.2%)	30			
	Mean±S.D.		338.0±72.2		353.9±72.8				
肥満度 (BMI) (kg/m ²)	~20.0未満	30	(19.0%)	29	(20.4%)	59	p=0.7399	p=0.9853	—
	20.0~25.0未満	90	(57.0%)	75	(52.8%)	165			
	25.0~	36	(22.8%)	34	(23.9%)	70			
	欠測	2	(1.3%)	4	(2.8%)	6			
Mean±S.D.		23.16±3.75		22.97±3.37		23.07±3.57	—	—	p=0.8863

6) 有効性

① 主要評価項目による評価

a. 改善率による同等性の検定

改善率に関する同等性の評価を表ト-97 に示した。同等性の基準 Δ を10%としたDunnett-Gentの同等性検定を主解析とし、(H群の改善率 - GC群の改善率)の信頼係数90%の信頼区間を算出して同等性を評価する方法を、副解析とした。改善率は、H群、GC群それぞれ7.6%及び7.7%であった。Dunnett-Gentの方法による同等性検定については、有意であった($p < 0.001$)が、 $\Delta = 10\%$ に対して改善率が7.6%と7.7%であったため、Dunnett-Gentの同等性検定の適用は、適切ではないと判断した。したがって、信頼区間により同等性を検討した。その結果、信頼係数90%の信頼区間は、[-5.2%, 4.9%]であり、H群の改善率はGC群の改善率に比べて5.2%以上劣ることはなく、両群の改善率は同等であると考えられた。

b. 改善度に対する優位性の検定

改善度に対する順序カテゴリーを用いたWilcoxon検定の結果を表ト-98に示す。両群の順序カテゴリーにおける分布には有意な差異($p = 0.0269$)が認められ、不変例と悪化例の分布が両側で異なっており、悪化例がGC群で多かった。

② 副次的評価項目による評価

HbA_{1c}、FPG及びPPGの測定値の投与開始時、投与終了時ならびに前後差(終了時 - 開始時)を表ト-99に示す。

前後差の平均をみると、H群がそれぞれ0.27%, 6.3mg/dL, 3.3mg/dL、グリクラジド群がそれぞれ0.56%, 19.6mg/dL, 13.7mg/dLであった。これらの平均値の薬剤間の差の信頼区間(信頼係数90%)は、HbA_{1c} : [-0.48%, -0.09%], FPG : [-24.2 mg/dL, -2.3 mg/dL]及びPPG : [-25.8 mg/dL, 5.2 mg/dL]であった。本薬はグリクラジドに比較して、HbA_{1c}で-0.09%, FPGで-2.3 mg/dL, PPGで5.2 mg/dL以上は劣ることはなく、各項目の同等性の基準、HbA_{1c} : 0.5%, FPG : 10 mg/dL, PPG : 20 mg/dLを超えていない。したがって、両群の各項目における前後差の平均値は同等であった。一方、優位性を検証するための信頼係数95%の信頼区間は、HbA_{1c} : [-0.52%, -0.05%], FPG : [-26.3 mg/dL, -0.2 mg/dL]及びPPG : [-28.8 mg/dL, 8.2 mg/dL]であった。HbA_{1c}及びFPGについては、信頼区間の上限値がいずれも0以下であり、H群が低い値を示した。

以上より、HbA_{1c}及びFPGについては、H群が有意に優れ、PPGは両群で同等であった。

表ト-97 改善率による同等性の検定

[コントローラー委員会薬効評価システムによる]

薬剤	改善	非改善	合計	判定不能	合計	検定 (判定不能を含む)
H群	12 (7.6%) ^{*1}	143 (90.5%) ^{*1}	155	3	158	改善率の差 -0.2% ^{*2} 90% 95% 信頼区間下限= -5.2% 上限= 4.9% 5.9%
GC群	11 (7.7%) ^{*1}	123 (86.6%) ^{*1}	134	8	142	Dunnett-Geni(Δ=10%) 統計量= 3.157 p値= 0.0008

*1：判定不能を含む症例数を分母にして算出した。

*2：正確には(7.59 - 7.74 = -0.15)である。

表ト-98 改善度に対する優位性の検定

[コントローラー委員会薬効評価システムによる]

薬剤	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	合計	判定不能	合計	Wilcoxon検定 ^{*1}
H群	1 (0.6%)	11 (7.1%)	9 (5.8%)	83 (53.5%)	51 (32.9%)	155	3	158	p=0.0269
GC群	2 (1.5%)	9 (6.7%)	9 (6.7%)	47 (35.1%)	67 (50.0%)	134	8	142	

*1：判定不能は検定から除いた

表ト-99 HbA_{1c}, FPG及びPPGに関する前後差(終了時 - 開始時)の平均値の群間差の信頼区間

項目	群	(症例数)	投与開始時	投与終了時	前後差	前後差の平均値の群間の差の信頼区間 (H群-GC群)		
			平均±標準偏差	平均±標準偏差	平均±標準偏差	信頼係数	下限	上限
HbA _{1c} (%)	H群	(155例)	9.66±1.28	9.93±1.43	0.27±0.96	90%	-0.48	-0.09
	GC群	(134例)	9.72±1.28	10.27±1.55	0.56±1.09	95%	-0.52	-0.05
FPG (mg/dL)	H群	(148例)	210.8±56.6	217.1±67.5	6.3±56.6	90%	-24.2	-2.3
	GC群	(127例)	212.3±54.2	231.9±57.8	19.6±52.3	95%	-26.3	-0.2
PPG (mg/dL)	H群	(124例)	338.8±68.6	342.1±76.8	3.3±70.3	90%	-25.8	5.2
	GC群	(99例)	353.5±71.0	367.2±80.0	13.7±69.0	95%	-28.8	8.2

7) 安全性, 有用性

安全性の成績を表ト-100に, 前治療との比較の成績を表ト-101に, 有用度の成績を表ト-102に示した。いずれの検定においても両群間に有意差は認められなかった。

表ト-100 安全性

[コントローラー委員会薬効評価システムによる]

薬剤	安全	非安全	合計	安全率	χ ² 検定	信頼区間 ¹⁾		安全率の差の信頼区間 ¹⁾	
						下限	上限	下限	上限
H群	127	31	158	80.4%	χ ² =0.018 df=1 p=0.8944 p=1.000 ²⁾	74.2%	86.6%	-9.6%	8.3%
GC群	115	27	142	81.0%		74.5%	87.4%		

*1:信頼係数は95% *2:Yatesの補正を行った場合のp値

薬剤	全く問題がない	やや問題がある	問題がある	非常に問題がある	合計	判定不能	合計	Wilcoxon検定 ³⁾
H群	127 (81.9%)	26 (16.8%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	155	3	158	p=0.9304
GC群	115 (81.6%)	24 (17.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	141	1	142	

*3:判定不能は検定から除いた

表ト-101 前治療との比較

[コントローラー委員会薬効評価システムによる]

薬剤	前治療状態に比べて優れている	前治療状態に比べて同程度	前治療状態に比べて劣る	合計	判定不能	合計	Wilcoxon検定 ¹⁾
H群	24 (15.7%)	87 (56.9%)	42 (27.4%)	153	5	158	p=0.0595
GC群	20 (14.7%)	61 (44.9%)	55 (40.4%)	136	6	142	

*1:判定不能は検定から除いた

表ト-102 有用度

[コントローラー委員会薬効評価システムによる]

薬剤	有用	非有用	合計	有用率	χ ² 検定	信頼区間 ¹⁾		有用率の差の信頼区間 ¹⁾	
						下限	上限	下限	上限
H群	50	108	158	31.6%	χ ² =2.641 df=1 p=0.1042 p=0.135 ²⁾	24.4%	38.9%	-1.6%	18.4%
GC群	33	109	142	23.2%		16.3%	30.2%		

*1:信頼係数は95% *2:Yatesの補正を行った場合のp値

薬剤	極めて有用	有用	有用性なし	禁使用	合計	判定不能	合計	Wilcoxon検定 ³⁾
H群	3 (2.0%)	47 (30.7%)	103 (67.3%)	0 (0.0%)	153	5	158	p=0.1093
GC群	4 (2.9%)	29 (21.2%)	103 (75.2%)	1 (0.7%)	137	5	142	

*3:判定不能は検定から除いた

8) 血中C-ペプチド, 血中インスリン, 体重, BMI

血中C-ペプチド, 血中インスリン, 体重, BMIの各項目について, 試験開始時と終了時の値を比較した成績を表ト-103に示す。各項目については, 両群とも低下傾向にあったが, 空腹時インスリン値に関してはH群の低下の程度が有意に大きかった (p=0.0299)。

表ト-103 血中C-ペプチド, 血中インスリン, 体重, BMIに関する前後差(終了時 - 開始時)の平均値の群間差の信頼区間

項目	群 (症例数)	投与開始時	投与終了時	前後差	有意性検定 前後差の群間比較 Wilcoxon検定
		平均±標準偏差 中央値	平均±標準偏差 中央値	平均±標準偏差 中央値	
血中C-ペプチド (空腹時) (ng/mL)	H群 (127例)	2.41±1.16 2.1	2.35±1.15 2.0	-0.06±0.88 0.0	p=0.3121
	GC群 (110例)	2.22±1.14 1.9	2.26±1.15 2.0	0.04±0.71 0.0	
血中C-ペプチド (朝食後2時間) (ng/mL)	H群 (121例)	4.72±2.02 4.5	4.43±1.82 4.2	-0.28±1.80 -0.1	p=0.9511
	GC群 (100例)	4.39±1.96 3.9	4.17±1.93 3.7	-0.22±1.62 0.0	
血中インスリン (空腹時) (μ U/mL)	H群 (125例)	8.63±4.25 7.7	8.10±4.22 7.1	-0.53±2.56 -0.5	p=0.0299
	GC群 (104例)	9.75±14.48 7.2	9.29±8.62 7.4	-0.46±7.38 0.0	
血中インスリン (朝食後2時間) (μ U/mL)	H群 (112例)	20.16±12.90 16.0	17.82±11.73 14.0	-2.34±10.65 -1.0	p=0.9105
	GC群 (97例)	19.14±18.21 15.0	17.51±13.15 14.0	-1.62±9.49 -1.1	
体重 (kg)	H群 (151例)	56.78±10.45 55.00	56.51±10.41 55.00	-0.27±1.28 0.00	p=0.6087
	GC群 (127例)	57.71±10.84 56.00	57.31±10.80 55.50	-0.41±1.59 0.00	
BMI (kg/m ²)	H群 (151例)	23.08±3.61 22.8	22.97±3.57 22.8	-0.11±0.53 0.0	p=0.6534
	GC群 (127例)	23.01±3.34 23.0	22.85±3.33 22.6	-0.16±0.65 0.0	

また, 本薬は群内で有意に空腹時血中インスリン値を低下させ, グリクラジドと比較した群間に有意差があった。以上の結果より, 本薬のマイルド(柔和)なインスリン分泌作用が示唆された。

9) 脂質

脂質(総コレステロール, HDL コレステロール及び, トリグリセリド)の各項目について, 投与開始時と終了時の値を比較した成績を表ト-104 に示す。総コレステロールは, GC 群のほうがH 群より有意な低下を示した($p=0.0234$)。HDL コレステロール及びトリグリセリドは各々両群間に有意な差異は認められなかった。

表ト-104 脂質に関する前後差(終了時 - 開始時)の平均値の群間差の信頼区間

項目	群 (症例数)	投与開始時	投与終了時	前後差	有意性検定
		平均±標準偏差 中央値	平均±標準偏差 中央値	平均±標準偏差 中央値	前後差の群間比較 Wilcoxon検定
総コレステロール (mg/dL)	H群 (134例)	222.0±36.4 219.00	219.5±37.7 217.00	-2.5±26.7 -3.00	p=0.0234
	GC群 (112例)	223.4±39.3 218.00	212.2±36.9 210.00	-11.2±31.6 -10.00	
HDLコレステロール (mg/dL)	H群 (132例)	54.60±15.45 52.20	52.54±15.79 50.45	-2.07±7.42 -2.00	p=0.4139
	GC群 (110例)	55.56±16.53 52.70	52.60±16.20 50.35	-2.96±8.03 -2.85	
トリグリセリド (mg/dL)	H群 (134例)	146.1±90.3 123.00	145.9±93.1 115.50	-0.3±67.7 -5.00	p=0.6685
	GC群 (112例)	126.6±78.4 103.50	131.0±109.6 97.00	4.4±68.6 -0.50	

10) 投与量の分布

本薬及びグリクラジドの最終投与量の分布を表ト-105 に示す。最終投与量が規定された最高投与量に達していたのは, H 群 (6mg/日)が 146 例 (92.4%), GC 群(160 mg/日)が 141 例 (99.3%) であった。開始時に規定用量 (H 群:4mg, GC 群:160mg) 外であったのは, H 群において 7 例(4.4%), GC 群においては 2 例(1.4%)であった。H 群で, 最終時に 2mg/日であった 1 例(0.6%)は, 投与開始時から最終まで同用量であり, 3mg/日であった 3 例は, 4mg/日で開始し, 途中患者の経過を見て減量された。GC 群において, 最終投与量が 80mg/日であった 1 例(0.7%)は, 投与開始時から最終まで同用量であった。投与量が規定用量外であったいずれの症例も, その投与量は許容範囲内(H 群:1~6mg, GC 群:40~160mg 以下)であった。

表ト-105 投与量の分布

H群

投与パターン (mg)								例数	%	累積例数	累積%
4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週					
4	4							1	0.6	1	0.6
4	6							1	0.6	2	1.3
4	6	6						1	0.6	3	1.9
4	4	4	4					1	0.6	4	2.5
4	4	4	6					2	1.3	6	3.8
4	4	6	6					4	2.5	10	6.3
4	6	6	6					2	1.3	12	7.6
4	4	6	6	6				3	1.9	15	9.5
4	6	6	6	6				1	0.6	16	10.1
4	4	4	6	6	6			4	2.5	20	12.7
4	4	6	6	6	6	6		5	3.2	25	15.8
4	6	6	6	6	6	6		3	1.9	28	17.7
2	2	2	2	2	2	2	2	1	0.6	29	18.4
4	3	3	3	3	3	3	3	1	0.6	30	19.0
4	4	4	3	3	3	3	3	2	1.3	32	20.3
4	4	4	4	4	4	4	4	6	3.8	38	24.1
2	2	2	4	6	6	6	6	1	0.6	39	24.7
4	4	4	4	6	6	6	6	16	10.1	55	34.8
1	4	4	6	6	6	6	6	1	0.6	56	35.4
3	4	4	6	6	6	6	6	1	0.6	57	36.1
4	4	4	6	6	6	6	6	34	21.5	91	57.6
3	3	6	6	6	6	6	6	1	0.6	92	58.2
4	4	6	6	6	6	6	6	46	29.1	138	87.3
4	6	6	6	6	6	6	6	18	11.4	156	98.7
6	6	6	6	6	6	6	6	2	1.3	158	100.0

GC群

投与パターン (mg)								例数	%	累積例数	累積%
4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週					
160								2	1.4	2	1.4
160	160							2	1.4	4	2.8
160	160	160						5	3.5	9	6.3
160	160	160	160					7	4.9	16	11.3
160	160	160	160	160				8	5.6	24	16.9
160	160	160	160	160	160			6	4.2	30	21.1
80	80	80	80	80	80	80		1	0.7	31	21.8
160	160	120	160	160	160	160	160	1	0.7	32	22.5
80	80	160	160	160	160	160	160	1	0.7	33	23.2
160	160	160	160	160	160	160	160	109	76.8	142	100.0

注) 投与パターンについて来院のなかった週は、その次の来院週と同じ投与量が投与されていたものとして扱った。

11) 副作用

治験期間中に観察された有害事象のうち、主治医が薬剤との因果関係を否定しきれなかったものを副作用とし、その詳細を表ト-106に示す。副作用はH群で31例に62件(19.6%), GC群で27例に58件(19.0%発生)したが、群間に有意な差異は認められなかった。

臨床検査の前後差に基づく Wilcoxon 検定の結果を表ト-107に示す。赤血球数, GOT, Al-p, 総ビリルビン及び Na に群間で有意な差異が認められた。これらの項目の前後差の平均値は, H群及びGC群それぞれ, 赤血球数($\times 10^4/\text{mm}^3$)が-2.1及び-5.3, GOT(IU/L)が0.5及び-2.1, Al-p(IU/L)が3.59及び16.13, 総ビリルビン(mg/dL)が-0.01及び0.04, Na(mEq/L)が0.07及び-0.78であった。しかし、これらはいずれも基準範囲内の変動であり臨床問題となるものではなかった。

重篤な有害事象は総数23例の報告が出され、その内訳は、H群5例、GC群12例及び割り付け前の報告6例であった。薬剤が割り付けられた症例の重篤な有害事象一覧を表ト-108に示す。そのうち、高血糖により入院した患者は、H群で2例、GC群で3例であった。GC群の120-3は主治医により、薬剤との因果関係が「関連なしとはいえない」と判定されたが、その他はいずれも薬剤との因果関係は否定されていた。

投与期間中に副作用として低血糖様症状が発現した症例は、H群で1例(0.6%)であった。GC群では低血糖様症状の発現は認められなかった。また、低血糖様症状の発現率に有意な差異は認められなかった(表ト-109)。H群で発現した低血糖様症状は、軽度で何ら処置を必要としなかった。

表ト-106 副作用の内訳

項目	H群	GC群	Fisher's Exact検定
白血球増多	0 (0.0%)	2 (1.4%)	P=0.2232
白血球減少	2 (1.3%)	2 (1.4%)	P=1.0000
赤血球減少	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
ヘモグロビン上昇	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
ヘモグロビン減少	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
ヘマトクリット減少	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
血小板上昇	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
血小板数減少	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
Al-P上昇	1 (0.6%)	5 (3.5%)	P=0.1045
A/G低下	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
GOT上昇	5 (3.2%)	3 (2.1%)	P=0.7261
GPT上昇	4 (2.5%)	3 (2.1%)	P=1.0000
γ-GTP上昇	6 (3.8%)	8 (5.6%)	P=0.5857
BUN上昇	0 (0.0%)	3 (2.1%)	P=0.1049
クレアチニン上昇	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
LDH上昇	7 (4.4%)	3 (2.1%)	P=0.3426
総コレステロール上昇	2 (1.3%)	0 (0.0%)	P=0.4998
トリグリセライド上昇	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
血清たんぱく濃度低下	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
総蛋白上昇	2 (1.3%)	0 (0.0%)	P=0.4998
尿酸上昇	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
血清クローール低下	2 (1.3%)	1 (0.7%)	P=1.0000
ナトリウム低下	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
低カルシウム血症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
カリウム上昇	2 (1.3%)	2 (1.4%)	P=1.0000
K低下	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
頭痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
脱毛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
眠気	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
指先の感覚低下	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
手のしびれ感	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
手指疼痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
手掌の疼痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
手背の疼痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
下肢の浮腫	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
空腹感	0 (0.0%)	2 (1.4%)	P=0.2232
動悸	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
食前の下肢振戦	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
口渇	2 (1.3%)	0 (0.0%)	P=0.4998
低血糖	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
心電図所見の悪化	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
肝機能障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
尿が臭い	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
冷汗	1 (0.6%)	1 (0.7%)	P=1.0000
胸やけ	1 (0.6%)	1 (0.7%)	P=1.0000
胃部不快感	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
便秘	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
排ガスが多い	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
お腹がはる	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
下痢	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
めまい	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
ふらつき感	2 (1.3%)	1 (0.7%)	P=1.0000
フラ-とする	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
全身倦怠感	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
全身性蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
皮膚乾燥感	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
顔面及び陰囊部結節性紅斑	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
発疹	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
眼底所見悪化	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
単純性網膜炎の増悪	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
胃ポリ-プと併存あるII様病変	0 (0.0%)	1 (0.7%)	P=0.4733
発現例数 (発現率)	31 (19.6%)	27 (19.0%)	P=1.0000
発現件数	62	58	120
対象例数	158	142	300

表ト-107 臨床検査値の前後差に基づく群間比較 (1)

項目	群 (症例数)	投与開始時	投与終了時	前後差	有意性検定	
		平均±標準偏差 中央値	平均±標準偏差 中央値	平均±標準偏差 中央値	群内前後比較 符号付順位検定	群間比較 Wilcoxon検定
白血球数 (/mm ³)	H群 (132例)	5765.9±1903.6 5550.0	5558.3±1601.7 5350.0	-207.6±1429.1 -100.0	p=0.0557	p=0.1348
	GC群 (115例)	5847.8±1687.2 5500.0	5993.9±1880.0 5700.0	146.1±1536.5 100.0	p=0.6448	
赤血球数 (×10 ⁶ /mm ³)	H群 (132例)	489.5±54.3 488.5	487.4±45.6 489.0	-2.1±36.1 0.0	p=0.6979	p=0.0457
	GC群 (115例)	487.4±49.0 486.0	482.1±55.0 484.0	-5.3±31.4 -7.0	p=0.0265	
ヘモグロビン量 (g/dL)	H群 (132例)	14.56±1.55 14.50	14.32±1.34 14.40	-0.24±1.09 -0.10	p=0.0368	p=0.0526
	GC群 (115例)	14.54±1.67 14.50	14.20±1.73 14.20	-0.34±0.87 -0.30	p<0.0001	
ヘマトクリット値 (%)	H群 (132例)	45.9±5.0 45.55	45.5±3.9 45.20	-0.4±4.1 -0.10	p=0.5683	p=0.4746
	GC群 (115例)	45.5±4.4 45.80	45.1±5.0 44.90	-0.4±3.8 -0.80	p=0.1997	
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	H群 (132例)	22.82±6.11 22.30	22.94±5.66 22.70	0.12±4.23 -0.30	p=0.5271	p=0.0587
	GC群 (115例)	22.23±5.65 21.50	22.79±6.43 21.50	0.56±3.22 0.50	p=0.0462	
総蛋白 (g/dL)	H群 (130例)	7.19±0.43 7.20	7.17±0.47 7.10	-0.02±0.38 0.00	p=0.7008	p=0.1544
	GC群 (112例)	7.23±0.49 7.20	7.11±0.56 7.10	-0.12±0.52 -0.10	p=0.0362	
A/G比	H群 (129例)	1.64±0.40 1.60	1.60±0.40 1.60	-0.04±0.13 0.00	p<0.0001	p=0.5750
	GC群 (108例)	1.57±0.25 1.60	1.52±0.25 1.50	-0.05±0.14 0.00	p<0.0001	
GOT (IU/L)	H群 (134例)	24.0±11.6 21.0	24.4±14.5 20.0	0.5±9.3 0.0	p=0.9219	p=0.0012
	GC群 (116例)	27.2±15.8 24.0	25.1±18.0 21.0	-2.1±18.0 -2.0	p<0.0001	
GPT (IU/L)	H群 (137例)	24.5±13.4 20.0	25.1±16.1 21.0	0.6±9.7 0.0	p=0.7741	p=0.1220
	GC群 (121例)	27.3±16.4 22.0	26.7±21.8 21.0	-0.6±20.2 -2.0	p=0.0669	
LDH (IU/L)	H群 (133例)	363.7±83.4 356.0	373.5±85.5 376.0	9.8±71.6 13.0	p=0.0097	p=0.0637
	GC群 (112例)	377.0±97.6 370.0	372.7±83.8 365.5	-4.3±76.8 4.5	p=0.8601	
A I - p (IU/L)	H群 (132例)	181.50±49.41 180.00	185.09±54.85 178.00	3.59±24.02 1.50	p=0.2087	p=0.0043
	GC群 (113例)	197.88±73.46 184.00	214.01±84.13 195.00	16.13±37.89 12.00	p<0.0001	
γ-GTP (IU/L)	H群 (137例)	43.2±39.9 28.0	44.9±43.1 30.0	1.7±19.8 1.0	p=0.1950	p=0.6141
	GC群 (120例)	51.9±59.0 30.0	58.1±65.3 32.0	6.2±34.6 1.0	p=0.0887	
総ビリルビン (mg/dL)	H群 (128例)	0.46±0.18 0.40	0.46±0.20 0.40	-0.01±0.17 0.00	p=0.4022	p=0.0246
	GC群 (112例)	0.52±0.27 0.50	0.56±0.27 0.50	0.04±0.22 0.00	p=0.1364	
BUN (mg/dL)	H群 (137例)	17.01±5.34 16.30	17.09±4.38 16.50	0.08±3.93 0.30	p=0.4959	p=0.1940
	GC群 (122例)	16.27±4.00 16.15	17.08±4.02 16.00	0.80±4.04 0.60	p=0.0377	

表ト-107 臨床検査値の前後差に基づく群間比較 (2)

項目	群 (症例数)	投与開始時	投与終了時	前後差	有意性検定	
		平均±標準偏差 中央値	平均±標準偏差 中央値	平均±標準偏差 中央値	群内前後比較 符号付順位検定	群間比較 Wilcoxon検定
クレアチニン (mg/dL)	H群 (137例)	0.83±0.22 0.80	0.82±0.20 0.80	-0.01±0.11 0.00	p=0.2300	p=0.0735
	GC群 (122例)	0.84±0.20 0.80	0.86±0.22 0.80	0.02±0.12 0.00	p=0.0159	
尿酸 (mg/dL)	H群 (137例)	4.05±1.10 4.00	4.05±1.10 4.00	0.00±0.61 0.00	p=0.9717	p=0.5689
	GC群 (121例)	4.02±1.32 4.00	3.98±1.23 3.90	-0.04±0.63 0.00	p=0.3306	
Na (mEq/L)	H群 (136例)	138.24±2.50 138.00	138.31±2.56 138.00	0.07±2.70 0.00	p=0.8208	p=0.0183
	GC群 (119例)	138.25±2.57 138.00	137.47±2.36 138.00	-0.78±2.28 -1.00	p=0.0002	
K (mEq/L)	H群 (133例)	4.66±1.05 4.40	4.57±0.77 4.40	-0.08±0.86 0.00	p=0.4845	p=0.9842
	GC群 (113例)	4.47±0.57 4.40	4.41±0.57 4.30	-0.06±0.52 0.00	p=0.4197	
Cl (mEq/L)	H群 (136例)	99.65±2.76 100.00	99.26±3.01 99.00	-0.40±2.63 -0.50	p=0.0766	p=0.1444
	GC群 (119例)	99.87±2.75 100.00	99.00±2.41 99.00	-0.87±2.55 -1.00	p=0.0007	
Ca (mg/dL)	H群 (131例)	9.15±0.33 9.10	9.17±0.36 9.20	0.02±0.36 0.00	p=0.4333	p=0.9133
	GC群 (111例)	9.08±0.37 9.10	9.10±0.40 9.10	0.03±0.43 0.00	p=0.3995	
P (mg/dL)	H群 (130例)	3.31±0.51 3.30	3.41±0.48 3.40	0.10±0.44 0.10	p=0.0104	p=0.1913
	GC群 (110例)	3.21±0.45 3.20	3.27±0.44 3.25	0.06±0.46 0.00	p=0.6550	

表ト-108 薬剤が割付けられた症例での重篤な有害事象一覧

H 群							
No.	症例番号	性	年齢	分類	有害事象	転帰	因果関係
1	11-1	男	56	入院	高血糖 (尿閉)	消失	関連なし
2	44-3	女	77	入院	高血糖	軽快	関連なし
3	43-4	男	53	入院	嘔吐, 下痢	消失	関連なし
4	87-1	女	55	入院	腰部打撲	不変	関連なし
5	1-3	女	66	入院	(右大腿骨頸部骨折) 動悸及び心電図 の虚血性変化疑い	—	関連なし

* 投与終了後入院

GC群							
No.	症例番号	性	年齢	分類	有害事象	転帰	因果関係
1	27-3	男	76	入院	高血糖 (糖尿病コントロール不良)	消失	関連なし
2	94-1	男	66	入院	高血糖 (糖尿病ケトosis)	消失	関連なし
3	112-2	女	50	入院	高血糖(血糖値上昇)	消失	関連なし
4	73-4	男	66	入院 死亡	腎盂炎 敗血症	死亡	関連なし
5	42-3	女	72	入院	発熱, 嘔吐(腎盂腎炎)	消失	関連なし
6	34-1	女	69	入院	肺炎	不変	関連なし
7	124-2	男	54	入院	肺結核	消失	関連なし
8	50-2	女	69	入院	甲状腺腫瘍	不変	関連なし
9	59-3	女	62	入院	急性大腸炎	消失	関連なし
10	73-2	男	60	入院	白内障手術	消失	関連なし
11	90-2	男	67	入院	脳梗塞	消失	関連なし
12	120-3	女	55	入院	(左不全麻痺, 構音障害) 胃ポリープ(グループV)	軽快	関連なしとはいえない

表ト-109 低血糖様症状の発生頻度

項目	H 群	GC群	Fisher's Exact検定
低血糖	1 (0.6%)	0 (0.0%)	P=1.0000
対象症例数	158	142	300

副作用, 臨床検査値異常, 低血糖様症状に関する安全性については, H群 GC群で有意な差異は認められず, 両剤ともに安全な薬剤であることが確認された。

(3) 本薬の臨床上的特徴

1) 追加臨床試験2における薬効発現の有無

追加臨床試験2では、エンドポイントである改善率が本薬及びGCともに7%台で統計的に同等という成績であった。改善率が7%台という低値を示したことより、エンドポイントの設定の妥当性や対象患者に対して本薬およびGCが血糖降下作用等の薬効を発現していない可能性などが危惧される。この点について以下に考察を述べる。

2) 治験実施計画書で定めたエンドポイントの妥当性について

今回の追加試験の目的は、指示事項の指示である「既存のSU剤との間での本剤の臨床上的特徴を明らかにすること」に回答するためであった。先に行われた二重盲検比較試験J-301は、患者選択と改善度の評価方法に問題があったが、得られたデータよりGB高用量の前治療を受けているNIDDM患者層において、血糖降下作用でGCに優る可能性が示唆された。そこで、追加臨床試験2の治験計画においては、本薬及びGCの改善率を以下のように推定した。

① 本薬の改善率

二重盲検比較試験J-301において、本薬を投与され、本治験の対象と同条件である症例（GB 7.5mg以上投与にもかかわらず、 $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ かつ変動が $\pm 0.5\%$ 以内）について改善率（ HbA_{1c} が前値に比して1.0%以上の低下を示した症例の比率）を推定した。対象となった症例数は23例、そのうち本治験の評価基準において改善以上と評価された症例は9例であった。改善率の点推定値は39.1%、信頼係数80%の信頼区間は[29.1%, 50.1%]であった。

② GCの改善率

同様にJ-301において、GCを投与され、本治験の対象と同条件であった症例は21例で、そのうち本治験の評価基準において改善以上と評価された症例は5例であった。これより改善率の点推定値は23.8%、信頼係数80%の信頼区間は[15.1%, 35.0%]であった。

以上の推定より本薬の改善率を30%、GCの改善率を25%と設定すると、1群150例程度で本薬が同等以上の改善率を示せることがわかった。そこで、本治験では治験実施計画書のエンドポイントを次のように設定した。

有効性に対する主評価項目； HbA_{1c} の前後差による改善度とし、以下の解析を行う。

- a. 改善率において本薬がGCと同等またはそれ以上であることをDunnnett-Gentの方法により検定する。同等の基準（ Δ ）は、10%とし、検定の有意水準は片側5%とする。

- b. 2薬剤の改善率の差に関する信頼係数90%及び95%の両側信頼区間を求める。
- c. 判定不能を除いたうえで、Wilcoxon検定により薬剤群間を比較する。検定は両側検定とし、その有意水準は5%とする。

有効性に対する副次的評価項目；

HbA_{1c}及びFPG, PPGの各々に関して、投与終了時と0週との実測値の差について、2薬剤間の母平均の差の信頼係数90%及び95%の両側信頼区間を求め、同等性の推論を行う。

成績としては両薬の同等性は統計的に検証されたが、結果として、エンドポイントである改善率が7%と当初の見込みを大きく下回った。この成績より同等性を主張するには改善率が低いという問題が考えられ、今回の対象患者層に対しては本薬、GCともに十分な治療上の有効性を示せなかったと考える。

しかし、同じく治験実施計画書の中で主要評価項目として設定したWilcoxon検定による薬剤群間比較や、副次的評価項目であるHbA_{1c}やFPG等のパラメータの群間比較成績より、本薬の特徴的プロフィールは記述可能と考えている。また、現在の糖尿病治療において最も信頼性の高いパラメータであるHbA_{1c}を評価パラメータとして選択し、その変化度をもって薬効を評価しようとしたエンドポイントの設定は妥当であったと考える。

3) 追加臨床試験2における対象の選択

通常診療の場で臨床医がSU剤間の薬剤切り替えを考慮するような症例の特性は、自己インスリン分泌能がまだ維持されていると考えられ、インスリン抵抗性の発現がそれほど疑われない（高度の肥満を伴わない症例や高用量のSU剤治療が行なわれていない場合など）ことである。このような症例はほとんどのSU剤に反応する（インスリン分泌促進が容易に起こる）ので、投与量を調節することによって、血糖コントロール度の比較において臨床的・統計的に対照薬との間に有意差を見出すことは難しい。その実例を表ト-110に示す。

これらの治験は、SU剤の一般的な治療症例を対象として国内・外で行われた臨床試験の成績である。投与量が広い範囲で調節可能なので、いずれの臨床試験においても血糖コントロール指標であるHbA_{1c}値やFBS値に有意差は見られていない。したがって、SU剤の一般的な治療症例を対象にしたのでは、改善率の同等性は言えたとしても特徴の差異は見出せないと考えた。そこで、既存のSU剤の最高用量が投与可能な患者群を対象とすることとした。

表ト-110 比較試験成績

国名	試験番号	試験デザイン	対象	比較	成績
日本	J-301	二重盲検 24週間投与 GC対照	外来患者 食事, GB で治療中	H: 1~6 mg(230例) GC:40~160mg(229例)	HbA _{1c} [%] H:8.6→8.3 GC:8.4→8.1
米国	US-302 ⁹⁾	二重盲検 52週間投与 GB対照	外来患者 食事, GB で治療中	H:1~16mg(261例) GB:1.25~20mg(259例)	HbA _{1c} [%] H:8.45→8.24 GB:8.50→8.28
日本	グリラジド の二重盲検 比較試験 ⁶⁾	二重盲検 24週間投与 GB対照	外来患者 食事, 経口 剤で治療中	GC:40~160mg(143例) GB:2.5~10mg(128例)	FBS(mg/dL) GC:190.43→147.54 GB:194.55→149.46 (HbA _{1c} は測定していない)

4) 追加臨床試験2の対象における薬効発現

結果として、追加臨床試験2の改善率はH群で7.6%、GC群で7.7%と統計的に同等であったが低値を示した。しかし、プラセボを対照とした追加臨床試験1 (J-305) では67.6%の改善率を示しており、糖尿病薬としての有効性は確認されている。治療を目的とすると7%台の改善率では不十分と言わざるを得ないが、追加臨床試験2の目的は調査会指示事項に回答するために、本薬の位置づけを明確にすることであった。したがって、対象患者の選択もその目的が達成できるように行われている。追加臨床試験2に組込まれた対象患者の主要な背景因子を表ト-111に示す。

表ト-111 追加臨床試験2の対象患者の背景

背景因子	平均±標準偏差	
	グリメピリド群	Gliclazide群
解析対象例数	158例	142例
罹病期間	12.2±5.93年	13.0±6.68年
食事療法の継続期間	8.5±5.65年	8.7±5.78年
HbA _{1c}	9.66±1.28 [%]	9.74±1.29 [%]
FPG	210.8±56.6 [mg/dL]	212.3±54.2 [mg/dL]
PPG	338.0±72.2 [mg/dL]	353.9±72.8 [mg/dL]

今回対象となった症例は、GBの7.5mg/日もしくは10.0mg/日の高用量投与を少なくとも6カ月から12カ月間受けており、最近12週間のHbA_{1c}値が8.0[%]以上で、変動が±0.5[%]以内であるNIDDM患者を選択している。

これらのNIDDM患者は12年から13年前に糖尿病と診断され、以来HbA_{1c}値7.0[%]未満もしくは-1.0[%]以上の低下を目指して長い治療の変遷を経た結果、HbA_{1c}値が8~11[%]台でFPGが200[mg/dL]を越えているような症例と言える。したがって、この患者群は血糖コントロール状態は満足できるものではないが、GB高用量での血糖降下作用と糖尿病の病態が平衡状態にあるということがわかる。

9) Dills. D.G. et al. : Horm.Hetab.Res. 28 : 426-429,1996

このような治療環境にある患者群に対して、HbA_{1c} 値において 1.0[%]以上の低下を示した症例が 7%出現したということは、本薬、GC ともに今回の対象患者群に対する血糖降下作用は発現していたと言える。以下にその詳細を述べる。

① プラセボ投与では HbA_{1c} が上昇していく症例であった

表ト-111 に示すように、本治験の対象患者における治験開始時の FPG の平均は、健常成人の食後血糖値 (140~200[mg/dL]) を上回る高血糖状態を示していた。一方、この時の血中インスリンの平均は H 群 8.63±4.25[μU/mL], GC 群 9.75±14.48[μU/mL]と、健常人の基礎インスリン値 (5~10[μU/mL]) 程度でしかなかった。この状態が GB の 7.5~10mg という高用量の投与下であったことを考慮すると、今回の対象にプラセボを投与すると血中インスリン値は更に低下し、血糖値は上昇し始める。

参考として、米国で行われたプラセボを対照とした比較試験の成績を表ト-112 に示す。US-201 及び US-205 の対象患者は、外来にて既存の SU 剤の投与を受けている NIDDM 患者である。このような症例に 14 週間プラセボを投与したところ、いずれの治験においてもプラセボ投与群で HbA_{1c} 値に 2.0[%]程度の有意な上昇を認めた。これらの症例は追加臨床試験 2 の対象と比較すれば、まだ自己インスリン分泌能はそれほど障害を受けていない症例であるが、それでもプラセボ投与では 14 週間で急激な HbA_{1c} の上昇を示している。

表ト-112 プラセボとの比較試験成績

国名	試験番号	試験デザイン	対象	比較	成績
米国	US-201 ¹⁰⁾	二重盲検 14 週間投与 固定用量	外来 SU 剤 既治療 3 週間休薬	H:1mg(78 例) 4mg(76 例) 8mg(76 例) P:プラセボ (74 例)	HbA _{1c} [%] 1mg 7.8→8.0 4mg 7.7→7.7 8mg 7.8→7.5 プラセボ 7.8→9.5
米国	US-205 ¹¹⁾	二重盲検 14 週間投与 固定用量	外来 SU 剤 既治療 3 週間休薬	H: 8mg(88 例) 16mg(83 例) P:プラセボ (79 例) 1 日 1 回投与 H: 8mg(81 例) 16mg(85 例) 1 日 2 分割	HbA _{1c} [%] 8mg 7.9→7.45 16mg 8.0→7.40 プラセボ 7.7→9.65 ----- HbA _{1c} [%] 8mg 8.00→7.60 16mg 8.05→7.35

本薬やグリクラジドの薬効が全く発揮されていなかったならば、追加臨床試験 2 の対象の HbA_{1c} 値は表ト-112 のプラセボ群のように、急激に上昇し始めたと考えられる。

10) Goldberg R.B. et al. : Diabetes Care 19 : 849-856,1996

11) Rosenstock J. et al. : Diabetes Care 19 : 1194-1199,1996

したがって、追加臨床試験 2 のような対象と治験デザインにおいて、偶然的に HbA_{1c} 値が前値より 1.0[%]以上低下した症例が 23 例 (H 群: 12 例, GC 群: 11 例) 出現し、かつ 28 週間投与後の HbA_{1c} 変化度の平均が H 群で 0.27[%], GC 群で 0.56[%]程度で止っていた可能性は極めて低い。

② 改善率 7% 台, HbA_{1c}, FPG 等の平均変化度は薬効の現れであった

追加臨床試験 2 の対象患者に対する治療上の有効性という面では、改善率が 7% 台という成績は、本薬並びに GC 共に単独投与では臨床上十分な治療効果を期待できる対象とは言い難い。

しかし、上述したように本試験の対象患者の特性を考慮すると、H 群及び GC 群共に 7% 前後の改善例が存在したこと並びに 28 週間投与後の HbA_{1c} 変化度の平均が H 群で 0.27[%], GC 群で 0.56[%]程度で止っていたことは、今回の対象患者に対しても両薬の血糖降下作用が発現していたことを示しており、本薬と GC の血糖降下作用を比較することは意味のあることと考える。また、全般改善度における「軽度改善例」並びに「不変例」においても、治験薬の薬効が発揮されていたものと考えられ、全般改善度の比較 (Wilcoxon 検定) にも意味があると言える。

以上述べたように、追加臨床試験 2 において本薬及び GC 共に改善率が 7% 台と低値を示したが、治療上の有用性に対するサロゲート・パラメータである血糖降下作用は両剤で発現しており、追加臨床試験 2 の結果は評価可能であると考ええる。

5) 追加臨床試験 1, 2 に見る本薬の特徴

既存の経口糖尿病薬を使い始める「食事療法でコントロール不十分な NIDDM 患者」に対して本薬を投与した追加臨床試験 1 では、プラセボ群に比較して有意に高い改善率を示した。この試験で注目すべき点は、投与終了時の H 群の HbA_{1c} が、平均値で 6.94[%]を示しており、DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial)^{12) ~ 14)}等の大規模長期臨床試験で提唱されている糖尿病患者の HbA_{1c} 目標値 7.0[%]以下を達成している点である。この報告では、HbA_{1c} で 7.0[%]以下を保てば、糖尿病性合併症の発生率が極めて低いことが示されている。本薬が経口糖尿病薬としての有効性を有しており、また、今回のような患者に対する第一選択薬として十分に治療目標を達成し得る血糖降下作用を有することが示されている。

12) DCCT Research Group: N. Engl. J. Med. 329: 977-986, 1993
13) DCCT Research Group: Diabetes 44: 968-983, 1995
14) DCCT Research Group: Diabetes 45: 1289-1298, 1996

次に、追加臨床試験2における各血糖パラメーターの変化度を見てみると、HbA_{1c}においてGC群がH群に比して有意な上昇(p=0.0084)を示し、FPGにおいてもGC群が有意な上昇(p=0.0129)を示した。治験実施計画書において、HbA_{1c}の±0.50[%]以内の変動を「臨床的に同等とみなされる血糖パラメータの範囲」を表す(表ト-74)と定義した点からもGC群における前値からのHbA_{1c}の変化度0.56±1.09[%]は、臨床的に無視し得ないものである。したがって、投与前値を基準としたGC群の血糖パラメータ変化度は、統計的にも臨床的にもH群より有意に大きな変化であり、また、悪化例の発現率の差(H群:32.9%,GC群:50.0%)及び不変例の発現率の差(H群:52.5%,GC群:33.1%)から見ても、相対的な血糖降下作用の関係は本薬がGCより強いと言える(改善度に対するWilcoxon検定:p=0.027)。しかし、この時の空腹時インスリンの変化度を見ると、H群-0.53±2.56[μU/mL]、GC群-0.46±7.38[μU/mL]の低下を認め、H群がGC群に比して有意な低下(p=0.029)を示し、インスリン分泌促進能に関しては本薬がGCより弱いと位置づけられる。

インスリンは体内で血糖を低下させる唯一のホルモンであり、血中インスリン値が上昇すると、その程度に応じて血糖値が低下していく。また、伊賀ら¹⁵⁾の報告にあるように、SU剤の血糖降下作用の強さはそのインスリン分泌促進作用の強さに比例することが知られている。上述のように、本薬のインスリン分泌作用はGCより弱く、本来であれば本薬の血糖降下作用はGCより弱いという結果が出るのが順当である。しかし、HbA_{1c}の変化度においてGC群がH群に比して有意な上昇(p=0.0084)を、また、FPGの変化度においてもGC群が有意な上昇(p=0.0129)を示し、インスリン分泌促進作用の劣る本薬において血糖降下作用は強いという結果を得た。このように、本薬では血糖降下作用とインスリン分泌促進作用に乖離が見られた。この現象は既存のSU剤と異なり、本薬の特徴を示すものである。

6) 本薬と既存のSU剤の位置づけ

上述のように、追加臨床試験1及び2の成績で示された本薬の血糖降下作用は、少なくとも既存のSU剤と同程度以上であった。更に、その血糖降下作用に比して、本薬の柔和なインスリン分泌促進作用が観察された。この関係は既存のSU剤と異なる特徴である。

そこで、本薬と既存薬との位置づけについて考察する。

① 血糖降下作用から見た本薬の投与対象患者

追加臨床試験1に見られるように、本薬は経口糖尿病薬の第一選択薬として十分な血糖降下作用を示し、終了時のHbA_{1c}平均値は6.94[%]を示した。

15) 伊賀 立二, 他: 薬物動態, 7: 233-241, 1992

参考までに、食事療法のみではコントロール不十分な NIDDM 患者に対する本薬の血糖降下作用をプラセボと比較した国内外の試験成績を表ト-113 に示す。いずれの試験においても H 群はプラセボ群に比して有意な血糖降下作用を示し、特に US-202 では本試験と同様に終了時の HbA_{1c} 中央値が 6.7[%]と、治療目標の 7.0[%]以下を達成している。

表ト-113 プラセボとの比較試験成績

国名	試験番号	試験デザイン	対象	比較	成績
日本	追加臨床試験 1 J-305	二重盲検 12週間投与 用量漸増	外来新患 HbA _{1c} : 7.0[%]以上	H:1~4mg(36例) P:プラセボ(38例)	HbA _{1c} [%] H: 8.3→6.94 P: 8.2→8.40
日本	J-203	二重盲検 14日間投与 固定用量	入院患者 FPG: 150-220	H:0.25mg(31例) 0.5mg(31例) P:プラセボ(32例)	血糖 AUC H: 0.25mg=P H: 0.5mg<P
米国	US-202	二重盲検 22週間投与 用量漸増	外来新患	H:1~8mg(123例) P:プラセボ(126例)	HbA _{1c} [%] H: <u>9.1→6.7</u> P: 8.9→7.9
米国	US-201	二重盲検 14週間投与 固定用量	外来 SU 剤 既治療 3週間休薬	H:1mg(78例) 4mg(76例) 8mg(76例) P:プラセボ(74例)	HbA _{1c} [%] 1mg 7.8→8.0 4mg 7.7→7.7 8mg 7.8→7.5 プラセボ 7.8→9.5
米国	US-205	二重盲検 14週間投与 固定用量	外来 SU 剤 既治療 3週間休薬	H: 8mg(88例) 16mg(83例) P:プラセボ(79例) 1日1回投与 H: 8mg(81例) 16mg(85例) 1日2分割	HbA _{1c} [%] 8mg 7.9→7.45 16mg 8.0→7.40 プラセボ 7.7→9.65 ----- HbA _{1c} [%] 8mg 8.00→7.60 16mg 8.05→7.35

また、米国にて実施された、US-201 と US-205 は SU 剤で治療中の患者を対象にしたプラセボ対照試験であるが、本薬の血糖降下作用は用量依存的に発現し、8mg/日ではほぼ最大効力に達すると報告されている。

以上のように、国内外の試験成績は追加臨床試験 1 の成績を裏付けており、本薬が食事療法ではコントロール不十分な NIDDM 患者に対して十分な血糖降下作用を示し、またその作用は用量依存的であることがわかった。

一方、追加臨床試験 2 の対象となった GB 高用量投与中の NIDDM 患者群は、改善率が 7%でしかなかったことから、治療対象という意味での患者層には含まれないと考えられる。しかし、SU 剤二次無効例を対象としてインスリンとの併用効果を見た、以下のような臨床試験が米国で行われている。

この米国試験に見られるように、SU 剤二次無効例における本薬とインスリンとの併用療法で 94%の症例 (67/72 例) が目標値に達したことは、本薬と既存の治療法の併用による新たな可能性が示されている。米国ではこれらの事実に基づいて、SU 剤としては唯一本薬だけが FDA によってインスリン製剤との併用が認められている。

(1) 肥満を伴うSU剤二次無効NIDDM患者でのグリメピリドとインスリンの併用効果^{16) 17)} (US-305)

肥満を伴うSU剤二次無効NIDDM患者を対象に、インスリン単独投与群(73例)とインスリンとグリメピリドの併用群：8mg/日群(72例)を26週間投与の二重盲検試験において比較した。その結果、治験終了時のインスリン投与量において、単独群(77.9単位)と併用群(48.5単位)の間に有意な差が見られた。HbA_{1c}は単独群で9.9→7.7[%]、併用群で9.7→7.6[%]、FPGは単独群で260→137[mg/dL]、併用群で250→137[mg/dL]と両群ともに有意な低下を示した。治療目標であるFPG：100～120[mg/dL]に達した症例は、単独群：81%、併用群：94%であった。

このように大量のインスリン注射を必要とするNIDDM患者に対して、本薬併用によりインスリン投与量の減少が達成できたことは、インスリン作用を本薬特有の機序で増強していることを示しており、既存のSU剤の治療対象範囲を越えてNIDDM患者の治療に寄与できる可能性が示されている。

② 中間層のNIDDM患者に対する本薬の位置づけ

通常の治療対象患者という面では、既存のSU剤でコントロール可能なNIDDM患者群が想定される。

本薬のプラセボに対する有効性は、追加臨床試験1(J-305)で検証されている。また、追加臨床試験2(J-306)において、改善度のWilcoxon検定による群間比較で本薬がGCに有意に優れる成績を示し、治験終了時のHbA_{1c}値とFPG値の群間比較においても本薬群がGC群より有意に低値を示したことより、本薬の血糖降下作用はGCと同等もしくはそれ以上であるという成績が示された。両剤ともに临床上の最高用量が投与されていたので、J-306の対象患者よりは軽症と考えられる通常使用のNIDDM患者群でも、投与量を調節することによって理論的にはGCと同等もしくはそれ以上の血糖コントロール状態を達成することができる。

既存のSU剤としては、今一つの代表薬剤であるGBがある。既存のSU剤で治療中のNIDDM患者を対象とし、GBと薬効を比較した第Ⅲ相二重盲検試験が欧州と北米で行われている。その結果、既存のSU剤にて治療中のNIDDM患者群に対して、GBと同等の治療効果が確認されている。以下にその詳細を示す。

a. 欧州での二重盲検試験(MN-301)

GBで治療中のNIDDM患者1044例を対象に、GBとの治療上の同等性を検証した二重盲検試験成績が公表されている¹⁸⁾。

16) Rosenstock J. : Therapeutic strategies for managing NIDDM, McGraw-Hill : 26-32, 1997

17) Langtry H.D. et al. : Drugs 55, 4 : 563-584, 1998

18) Draeger K.E. : Horm. Metab. Res., 28 (1996), 419-425

- 対象患者：年齢40～80歳のNIDDM患者で、少なくとも2ヵ月以上GBの投与を受けており、試験前の少なくとも2点の空腹時血糖値(FBG)が250mg/dL以下の症例。但し、SU剤無効例や過去12ヵ月以内にインスリン治療を受けたことのある患者、肝・腎障害もしくは消化器不全を持つ患者は除外した。
 - 試験デザイン：選択基準に合致した患者は、本薬もしくはGB群に無作為に割り付けられ、12ヵ月間の二重盲検試験が行われた。試験は、2ヵ月間の増量期間とそれに続く10ヵ月間の治療期間より成る。本薬の1mgもしくはGBの2.5mgより投与を開始し、FBGが150mg/dL以下になるように用量を調節する。増量ステップは、本薬で1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 15, 20mg, GBで2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20mgである。
 - 評価項目：主要評価項目は、HbA_{1c}値の前値からの変化度の平均と、終了時の平均FBG値である。副次的評価項目は、患者内でのFBG, 食後血糖値, HbA_{1c}, インスリン, C-ペプチド, 血清脂質などの変化である。
 - 試験成績：試験終了時の平均HbA_{1c}値および平均FBG値は、本薬群で8.4%および174mg/dL, GB群で8.3%および168mg/dLで、両群の間に統計的、臨床的有意差はなかった。空腹時インスリン値とC-ペプチド値は本薬群が有意に低かった（低下度の中央値に対する群間差：インスリン-0.92μU/mL [p=0.04], C-ペプチド-0.14ng/mL [p=0.03]）。両群ともに忍容性は良好であった。このように、本薬(1-8mg)はGB(2.5-20mg)と同等の血糖コントロール度を示した。
- b. 北米での二重盲検試験 (US-302)

既存のSU剤で治療中のNIDDM患者577例を対象に、GBとの治療上の同等性を検証した二重盲検試験成績も公表されている⁹⁾。

- 対象患者：既存のSU剤で治療中の年齢30～80歳のNIDDM患者で、肥満度が90%～150%、試験前の空腹時血糖値(FPG)が200mg/dL以下の症例。但し、SU剤無効例や肝・腎疾患を持つ患者は除外した。
- 試験デザイン：選択基準に合致した患者は、SU剤の投与を中止し、プラセボによる4週間のWash Outを行う。その後、本薬もしくはGB群に無作為に割り付けられ、12ヵ月間の二重盲検試験が行われた。試験は、12週間の増量期間とそれに続く40週間の治療期間より成る。本薬の1mgもしくはGBの1.25mgより投与を開始し、FPGが90mg/dLから150mg/dLの範囲になるように用量を調節する。増量ステップは、本薬で1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16mg, GBで1.25, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20mgである。
- 評価項目：主要評価項目は、終了時の平均HbA_{1c}値と平均FBG値である。副次的評価項目は、インスリン, C-ペプチドなどの検査値である。
- 試験成績：主要評価項目である試験終了時のHbA_{1c}値に関して、本薬群で8.24±1.51[%], GB群で8.28±1.48[%]と、両群間に有意差は認めなかった。また、試験終了時のFPG値の平均低下度は、本薬群で49±54[mg/dL], GB群で44±60[mg/dL]で、両群とも前値に比して有意な低下(p<0.001)を認めたが、その程度に有意な群間差はなかった。副次的

評価項目である空腹時インスリン値の増加度は本薬群で 3.9 ± 9.35 [μ U/mL], GB群で 3.7 ± 7.64 [μ U/mL]であり, 開始時の値からの増加度はいずれも有意であった。また, C-ペプチドの増加度は, 本薬群で 0.04 ± 0.39 [pmol/mL], GB群で 0.08 ± 0.33 [pmol/mL]であり, 開始時の値からの増加度はGB群でのみ有意であった。両群共に忍容性は良好であった。このように, 本薬(1-16mg)はGB(1.25-20mg)と同等の血糖コントロール度を示した。

欧州試験(MN-301)ではWash outをおかずに投与1年後のHbA_{1c}やFBGの値を群間比較しているし, 北米試験(US-302)では4週間のWash outをおいた後に1年後のHbA_{1c}やFPGの低下度を群間比較している。これらの成績が示すように, 血糖コントロールの最終値においても, 前値からの低下度においても本薬はGBと同等の成績を示しており, 中間の患者層での本薬の有効性が明らかにされていると考える。

以上のことより, 本薬は中間層のNIDDM患者に対してもGC等の既存のSU剤と同等以上の血糖降下作用を示しているので, 本薬の投与が検討される対象としては少なくとも既存のSU剤と同様の患者層と考えられる。

③ 本薬のインスリン分泌促進作用の位置づけ

本薬のマイルド(柔和)なインスリン分泌作用は, 健常人を用いた海外での第I相試験で既に認められていた。その確認のために基礎試験が行われ, 本薬のSU剤レセプターとの結合サブユニットはGBと異なっており, その結合親和性も弱いことが*in vitro*の成績で示されている¹⁹⁾。また, 動物による*in vivo*試験でも本薬のインスリン分泌作用がGBやGCより弱いことが示されている²⁰⁾。

そこで, 本薬のマイルド(柔和)なインスリン分泌作用を臨床で確認するため, 本邦で第I相試験を兼ねた健常人を用いた臨床薬理試験が行われた(表ト-114)。

i) 空腹時単回投与時の血糖降下作用の検討^{ト-2)}

糖代謝並びにインスリン分泌能の正常な健常成人8名を対象に, 朝食後5時間の空腹状態で, 本薬1mg及びプラセボをクロスオーバー法により投与し, 血糖降下作用とインスリン分泌の関係を検討した。その結果

- a. 服薬後の血糖C_{min}値は, プラセボ投与時と比べ, 本薬投与時において有意に低下した。
- b. 服薬後4時間の血中インスリンのAUC₀₋₄には, 両薬剤間で有意な差は

19) Kramer, W. et al. : Biochim. Biophys. Acta. 1191:278-290,1994

20) 199頁

認めなかった。

ii) 朝食直前単回投与時の血糖降下作用の検討^{ト-9)}

糖代謝並びにインスリン分泌能の正常な健常成人9名を対象に、本薬1mg, GB2.5mg 及びプラセボをクロスオーバー法により朝食直前に服薬し、血糖降下作用とインスリン分泌の関係を検討した。その結果

- a. 朝食後の血糖 Cmin 値は、プラセボ投与時と比べ、本薬及び GB 投与時において有意に低下した。
- b. 朝食後の血中インスリン濃度の Cmax は、プラセボ投与時と比較して GB 投与時は有意に高かったが、本薬投与時では有意差を認めなかった。
- c. 朝食後4時間までの血中インスリン濃度の AUC₀₋₄ は、本薬投与時に比べ GB 投与時で有意な増加を認めた。しかし、プラセボ投与時に比べ本薬及び GB 投与時とも有意に増加していた。

表ト-114 グリメピリドの本邦でのインスリン分泌促進作用の臨床薬理成績

試験デザイン	対象	例数	薬剤(mg)	血糖Cmin Mean [mg/dL]	インスリンCmax Mean [μU/mL]	インスリンAUC ₀₋₄
J-102 ^{a)} 単盲検 (単回, 交叉)	健常人 空腹	8	P	81.0	4.3	10.5
			H(1)	72.1**	5.4*	14.1
J-103 ^{b)} 単盲検 (単回, 交叉)	健常人 朝食時	9	P	86.7	41	75.1
			H(1)	64.3*	51.6	97.9*
			GB(2.5)	46.1**	86.6**	149.9**

Pとの比較*: p<0.05, **: p<0.01, Hとの比較 #: p<0.05, 交叉試験のため標準偏差は計算せず。

a) 空腹状態での投与 (従って、インスリンAUCは基礎分泌のレベルでの値)

b) 朝食前の投与 (従って、インスリンAUCは食後分泌のレベルでの値)

また、海外でも健常人を用いた同様の臨床薬理治験が行われており、同様の成績が示されている。

iii) 朝食直前単回投与時の血糖降下作用の検討 [A-101] (表ト-115)

糖代謝並びにインスリン分泌能の正常な健常成人12名を対象に、本薬1.75mg, GB1.75mg 及びプラセボをクロスオーバー法により朝食直前に服薬し、血糖降下作用とインスリン分泌の関係を検討した。その結果

- a. 朝食後の血糖値は、プラセボ投与時と比べ、本薬及びGB投与時において有意に低下した。
- b. 朝食後の血中インスリン濃度の Cmax は、プラセボ及び本薬投与時と比較して GB 投与時は有意に高かったが、本薬投与時ではプラセボ投与時と有意差を認めなかった。
- c. 朝食後10時間までの血中インスリン濃度の AUC₀₋₁₀ は、プラセボ投与時に比べ GB 投与時で有意に増加した。しかし、本薬投与時はプラセボ投与時に比べ有意差はなかった。

表ト-115 グリメピリドの海外でのインスリン分泌促進作用の臨床薬理成績

試験デザイン	対象	例数	薬剤(mg)	血糖Cmin Mean±S.D. [mmol/L]	インスリンCmax Mean±S.D. [mU/L]	インスリンAUC ₀₋₁₀ Mean±S.D. [mmol/mLxhrs]
単回, 交叉 A-101	健常人 朝食時	12	P	3.6±0.3	54.9±17.5	117.2±23.7
			H(1.75)	2.5±0.7	68.7±24.9	139.9±32.2
			GB(1.75)	1.9±0.5**	114.8±80.6*	176.0±76.0*

P との群間比較 *: p<0.05, **: p<0.01, H との群間比較 #: p<0.05

iv) NIDDM 患者に対する臨床治験でのインスリン分泌

上述のように、本薬の柔和なインスリン分泌作用が健常人での臨床薬理試験で認められたので、既存のSU剤を対照とした臨床治験においても血糖降下とインスリン及びC-ペプチド分泌の関係を追跡していた(表ト-116)。

追加臨床試験1の成績より、本薬がプラセボに比して有意に血糖を低下させることは確かだが、空腹時C-ペプチド値ではプラセボ群と有意差を認めていない。また、追加臨床試験2(J-306)では、GC群のHbA_{1c}がH群に比して有意な上昇を示しているが、空腹時インスリン値ではH群が有意に低下している。海外で行われたMN-301ではHbA_{1c}の低下度に差がなかったが、空腹時インスリン値とC-ペプチド値の変化度の中央値に対する群間比較において、GB群でH群に比して有意に増加している。また、US-302でもHbA_{1c}の低下度に差がなかったが、C-ペプチド値ではGB群でH群に比して有意に増加している。

以上の臨床薬理試験や臨床比較試験によって示されているように、本薬のインスリン分泌促進作用はプラセボと同等ないしは強いと考えられるが、GBやGCよりは弱いことがわかる。

表ト-116 NIDDM 患者に対する臨床試験でのインスリン分泌成績

国名	試験デザイン	対象	例数	薬剤 (mg)	HbA _{1c} [%]		F-インスリン[μU/mL] ²¹⁾		C-pep[ng/mL] ²²⁾	
					開始時 →終了時	群間 比較	開始時 →終了時	群間 比較	開始時 →終了時	群間 比較
日本	追加臨床試験1 二重盲検(12週) J-305	NIDDM	H:37	H (1-4)	8.26→6.94	**	7.34→9.19	**	2.12→2.49	NS
			P:40	P	8.24→8.40		7.82→7.10		2.10→2.02	
日本	追加臨床試験2 二重盲検(28週) J-306	NIDDM	H:158	H (1-6)	9.66→9.93	*	8.63→8.10	*	2.41→2.35	NS
			GC:142	GC (40-160)	9.72→10.27		9.75→9.29		2.22→2.26	
欧州	二重盲検(52週間) MN-301	NIDDM	H:524	H (1-8)	8.03→8.39	NS	██████████	#	██████████	#
			GB:520	GB (2.5-20)	7.80→8.32		██████████		██████████	
米国	二重盲検(52週間) US-302	NIDDM	H:289	H (1-16)	8.45→8.24	NS	12.7→16.6	NS	0.94→0.98	*
			GB:288	GB (1.25-20)	8.50→8.28		13.6→17.3		0.99→1.07	

平均値の差の群間比較 *: p<0.05, **: p<0.01 低下度の中央値の群間比較 #: p<0.05 ████████の部分は中央値表示

この現象は、本薬が既存のSU剤と異なり、インスリン分泌促進作用以外の何らかの作用を持っていることを示唆していると考えた。そこで、この機序を解明するために、様々な動物モデル実験²¹⁾や*in vitro*試験が行われ、筋肉²²⁾や脂肪組織²³⁾における糖輸送担体(GLUT4)の活性化が確認された。

④ NIDDM 患者の治療における本薬の位置づけ

NIDDM 患者の糖尿病発生・進展の一因は「持続的高血糖」であるが、追加臨床試験1の成績より本薬が食事療法でコントロール不十分なNIDDM患者に対して、DCCT等で示されたコントロール目標(HbA_{1c}で7.0[%]以下)を達成し、良好な血糖コントロール状態を示した。したがって、本薬はNIDDM患者に対する第一選択薬として適当であると位置づけられる。

また、糖尿病進展の他の一因は「インスリン分泌不全」である。患者の膵β細胞の機能は低下しているため、その機能を可能な限り温存することが糖尿病進展の防止となる。SU剤に対する二次無効例の発生率は、年間1.4%~5.6%程度と予測されているが²⁴⁾、二次無効発現の原因は、SU剤が長期に亘って膵β細胞に負荷をかけ、患者のインスリン分泌能の更なる低下~枯渇を誘導するためと考えられている。その意味から、NIDDM患者の治療に当たっては出来るだけ膵β細胞に負担をかけないことが望まし

21) Takada, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. 308:205-210,1996

22) Monica B. : Endocrinology 136(6) : 2547-2553, 1995

23) Muller G. et al.: Diabetes 42 : 1852-1867, 1993

24) Harrouwer A.D.B. : J.Diab Comp. Oct-Dec, 8 : 201-203, 1994

い。既存のSU剤は極めて有効な経口糖尿病薬であるが、他の経口剤やインスリン治療と比べ、機能の低下している膵β細胞に更なる負担を強いる点が弱点であり、血糖降下作用が同じであるならば、インスリン分泌促進作用は弱いほど患者にとっては望ましいと言える。

インスリン分泌促進作用が既存のSU剤より弱い本薬を第一選択薬として初期より投与することにより、患者の膵β細胞の負担を軽減することが期待され、このことより本薬は長期に亘って治療を受けるNIDDM患者にとってより望ましいSU剤と位置づけられる。さらに、必要以上のインスリン分泌による低血糖のリスク²⁵⁾や、問題視されている高インスリン血症による動脈硬化²⁶⁾を避け得る点でも期待できる。

SU剤でコントロールが困難になると通常はインスリン療法へ移行するが、インスリン注射には低血糖の頻度増加、治療費の増加、体重の増加、高インスリン血症による動脈硬化の増悪、インスリン抵抗性の漸増などのリスクがある。インスリン療法は最終・最強の治療手段ではあるが、投与量は少ないほどこれらのリスクが軽減される。この点において、米国の治験 (US-305)^{16), 27)}ではあるが、本薬との併用によりインスリン注射量の低減が示されていることは注目される。

以上のように、本薬は既存のSU剤に対する改善要望点である、「マイルド(柔和)なインスリン分泌促進作用を持ち、膵β細胞の負荷が少ないこと」を達成した薬剤である。更に、既存のSU剤と同等以上の血糖降下作用を示すので、食事療法・運動療法ではコントロールできないNIDDM患者に対する第一選択薬となり得るほか、他のSU剤からの切替えの可能性もある。したがって、更なる検討は必要であるが、本薬を第一選択薬として初期から使用することによって、自己インスリン分泌能の保持と糖尿病病態の遅延が可能であり、合併症の進展防止とインスリン治療への移行時期の延長が期待できる。

7) 本薬の安全性及び忍容性

国内外の臨床試験において本薬は4,400人を超えるNIDDM患者に投与され、その内1,533人は1年以上の長期投与例で安全性及び忍容性が検討された(表ト-117)。

25) Stout R.W. : Metabolism, 34 : 7-12, 1985

26) Stolar M.W. : Metabolism, 37 : 1-9, 1988

27) Langtry H.D. et al. : Drugs 55, 4 : 563-584, 1998

表ト-117 安全性検討に供された症例数

国名	総試験例数		長期投与試験例数		1年以上投与例数
	全例	グリメピリド	全例	グリメピリド	グリメピリド
日本/追加	377	195	300	158	0
米国	2,887	2,013	1,379	833	702
欧州	2,706	1,489	1,892	947	770
日本	983	718	65	65	61
合計	6,953	4,415	3,636	2,003	1,533

その結果、本薬の短期・長期投与時の忍容性は良好であり、副作用の種類や程度は既存のSU剤と同程度であった。また、1年以上の投与例において、本薬の効果の減弱は見られなかったと報告されている^{28) 29)}。

低血糖は、経口糖尿病薬投与時に見られる代表的な副作用である。低血糖様症状である眩暈、頭痛などを訴えた症例を含めても、日本での臨床試験において、低血糖発現率は約2.2%であった。

表ト-118 低血糖（様症状）の発現頻度の比較

国名	試験番号	試験デザイン	対象	比較	低血糖発現頻度
日本	追加臨床試験1 J-305	二重盲検 12週間投与 用量漸増	外来新患 HbA1c:7.0[%]以上	H:1~4mg (36例) P:プラセボ (38例)	H: 2例 (5.6%) P: 0例
日本	追加臨床試験2 J-306	二重盲検 28週間投与 GC対照	外来既治療 GB:7.5~10mg	H:4~6mg (155例) GC:160mg (134例)	H: 1例 (0.6%) GC: 0例
日本	J-301	二重盲検 24週間投与 GC対照	外来患者食事、 GBで治療中	H: 1~6mg (230例) GC:40~160mg (229例)	H: 11例 (4.8%) GC: 6例 (2.6%)
米国	US-302	二重盲検 52週間投与 GB対照	外来SU剤 既治療	H:1~16mg (289例) GB:1.25~20mg (288例)	H: 34例 (12%) GB: 48例 (17%)

低血糖（様症状）の定義が国や試験によって微妙に異なっているが、発生頻度は総体的に既存のSU剤と同程度と考えられる（表ト-118）。海外において、血糖値の確認が取れている低血糖発現症例（血糖値<60[mg/dL]）は、本薬に起因するもので0.9%~1.7%程度であった。

US-302の成績では、投与開始1ヵ月以内の低血糖の発現率がGBと比較して有意に低い（H群:5/289例, GB群:16/288例 | p=0.015）と言う結果を示しており、本薬の投与開始初期における低血糖発生のリスクが低いことが示唆されている。

28) Schneider J. et al. : Therapeutic strategies for managing NIDDM, McGraw-Hill : 33-44, 1997

29) Charles M. et al. : Therapeutic strategies for managing NIDDM, McGraw-Hill : 45-56, 1997

その他、食欲不振、下痢、発疹、光線過敏症、GOT・GPTの上昇等、既存のSU剤で認められている有害事象が散見されたが、いずれも重篤なものではなく、有害事象の項目や発現頻度は既存のSU剤と同程度であった。

また、本薬は1995年以来150万人を越える患者に投与されているが、本薬に特異的な副作用等の報告は見られていない。海外における本薬の市販後調査報告によると、代表的な副作用としては、低血糖、吐き気、皮疹、肝機能異常、頭痛、眠気、下痢等であるが、これらはいずれも他のSU剤でも共通して報告されているものであり、発生頻度も同程度である。

この他に、他のSU剤と比較した幾つかの臨床薬理試験が海外で行なわれている。

(1) 心・血管系への作用³⁰⁾

SU剤の膵β細胞からのインスリン分泌促進作用の機序として、ATP依存性K⁺チャンネルへの作用が知られている。このK⁺チャンネルは心筋や血管内皮細胞にも存在することから、SU剤の心・血管系への悪影響が懸念される。欧州において12人の非喫煙健常成人男子を対象に、左上腕部に血管拡張剤ジアゾキシドを0.25, 0.75, 2.25mg/分/dLずつ5分間投与し、これにGB 0.33μg/分/dLもしくはH 2.5μg/分/dLを添加したときの血流量と血管抵抗性の変化が検討された。その結果、GBはジアゾキシドの血管拡張作用を有意に阻害したが、Hでは有意な変化を認めなかった。これはGBが血管内皮細胞のK⁺チャンネルに作用しているが、Hは作用していないことを示唆しており、本薬の心・血管系への悪影響はないことが示された。

30) Bijlstra, P.J. et al. : Diabetologia 39 : 1083-1090, 1996

(2) 運動負荷下での血糖パラメータの変化³¹⁾

SU 剤治療を受けている患者では、運動負荷による血糖降下は常に低血糖の危険性を伴っている。欧州において、NIDDM 患者 167 例に H 3mg もしくは GB 10mg を投与し、エルゴメーターによる運動負荷の前後での血糖値、インスリン値、及び C-ペプチド値の変動を測定した。その結果、血糖値の変化は両群ともに同程度の有意な低下 (H 群: -30.6[mg/dL], GB 群: -27[mg/dL]) を示したが、GB 群ではインスリン (-16.8[pmol/L]) や C-ペプチド (+0.01[nmol/L]) の有意な低下を認めなかった。一方、H 群ではインスリン (-59.4[pmol/L]) 及び C-ペプチド (-0.31[nmol/L]) 共に有意な低下を認めた。

この成績より、SU 剤服用中に急激な運動を行なった際の低血糖発現のリスクは、GB に比べて本薬の方が低いことが期待される。

このように、本薬は膵β細胞への負荷が少ないことに加え、長期投与時の安全性や、運動負荷による低血糖リスクの低減、心・血管系への悪影響の減弱等が認められている。したがって、本薬は副作用や低血糖の頻度や程度を軽減し得る薬剤であることが期待される。

8) 結論

本薬に関する臨床上的特徴を以下に纏める。

① 追加臨床試験 1 の成績

食事療法でコントロール不十分な NIDDM 患者を対象にした追加臨床試験 1 において、本薬の 1~4mg/日とプラセボ (食事療法のみ) の血糖降下作用を比較した。その結果、本薬投与によってプラセボ群に比して有意に HbA_{1c} 値を低下させ、終了時の平均値で 6.94[%]を示し、DCCT 等で提唱されている治療目標値 7.0[%]以下を達成した。したがって、本薬は経口糖尿病薬としての有効性を有し、食事療法・運動療法のみではコントロール不良な NIDDM 患者に対する第一選択薬となり得る。

② 追加臨床試験 2 の成績

GB の 7.5~10mg/日投与にも関わらず、HbA_{1c} 値が 8.0[%]以上を示す NIDDM 患者を対象にした追加臨床試験 2 において、本薬と GC の血糖降下作用を比較した。

- i) 有効性に対する主評価項目では、いずれの薬剤の投与群においても改善 (HbA_{1c} 値で、前値に比較して 1.0[%]以上の低下) を示した症例の比率は 7%台で統計的には同等であったが、治療上の有効性と言う面では不十分

31) Massi-Benedetti M. et al. : Horm. Metab. Res. 28(9) : 451-5, 1996

な成績であった。しかし、全般改善度に対する Wilcoxon 検定では本薬が有意に優れていた。

また、このような症例にプラセボ効果が発現する可能性は極めて低く、両薬が7%台の改善率を示したことより、両薬剤ともに血糖降下作用は発現していたと考えられる。

ii) 投与終了時の本薬並びに GC の HbA_{1c} 変化度 (後-前) は、H 群: 0.27 ± 0.96 [%], GC 群: 0.56 ± 1.09 [%] で、GC 群の方が有意な上昇 ($p = 0.0084$) を示した。したがって、本薬の血糖降下作用は GC と比較して同等以上である。

iii) 空腹時のインスリン分泌促進作用を投与終了時の変化度で比較すると、H 群: -0.53 ± 2.56 [μ U/mL], GC 群: -0.46 ± 7.38 [μ U/mL] で、両群ともに血中インスリン値の低下を認めたが、その程度は本薬の方が有意 ($p=0.029$) であった。したがって、本薬のインスリン分泌促進作用は GC より弱い。

③ 対象患者の範囲

本薬は、GC 等の既存の SU 剤と同等以上の血糖降下作用を有しているため、本薬の投与が検討される対象としては既存の SU 剤と同様の患者層と考えられる。しかし、本薬の柔和なインスリン分泌促進能によって、患者の膵β細胞への負荷が軽減される可能性が示され、本薬を初期から使用することによって病態の進展防止とインスリン治療への移行時期の延長が期待できる。

④ 安全性

今回の追加臨床試験における本薬の低血糖の発現頻度は、既存の SU 剤と同程度であった。また、国内外の報告によると、本薬の短期・長期投与時の忍容性は良好であり、副作用の種類や程度は既存の SU 剤と同程度であった。

以上のように、本薬は、既存の SU 剤と同程度以上の血糖降下作用及びマイルド(柔和)なインスリン分泌促進作用を示すことが特徴である。したがって、本薬を第一選択薬として初期から使用すれば、膵β細胞の負担を軽減でき、病態の進展防止が期待できる他、インスリン治療への移行時期を遅らせ得る可能性が示された。

2. 臨床試験成績のまとめ

(1) 第Ⅱ相、第Ⅲ相試験及び追加臨床試験のまとめ

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における二重盲検比較試験、オープン臨床試験、長期投与試験などの臨床試験成績について、試験別及び背景因子別の全般改善度のまとめを表ト-121に示す。

これらの試験は各々に目的が異なっているため、試験デザインや対象患者群、主要評価指標等も異なっている。これらの試験の有効率を機械的に合算しても意味がないと考え、対象患者群別にまとめを行った。

1) 食事療法で治療中の患者を対象とした臨床試験のまとめ

食事療法で治療中の患者を対象とした二重盲検試験としては、後期第Ⅱ相比較試験及びJ-305がある。何れの試験もプラセボを対照薬としており、後期第Ⅱ相比較試験では本薬0.25mgと0.5mgの14日間固定用量投与を行い、本薬0.5mg/日が最少有効用量であることを示した。追加ト-1)では本薬1mgから開始して4mgまでの12週間漸増投与を行い、HbA_{1c}が本薬群で -1.32 ± 0.75 [mg/dL]の低下を示し、プラセボ群の 0.15 ± 0.75 [mg/dL]より有意に大きい($p < 0.0001$)低下度を示した。従って、本薬は食事療法で治療中の患者に対する第一選択薬として妥当であるといえる。

2) 既存のSU剤で治療中の患者を対象とした臨床試験のまとめ

既存のSU剤で治療中の患者を対象とした臨床試験としては、後期第Ⅱ相用量検索試験及び長期投与試験がある。後期第Ⅱ相用量検索試験では、本薬0.5mg、1mgもしくは2mgより投与を開始して6mgまでの24時間漸増投与を行った。その結果、全319例中本薬投与によって前治療と同程度以上の血糖コントロールを示した症例は263例(82.4%)で、81.7%(272/333例)の症例が本薬1mg~4mgの投与量であった。このとき、本薬1mg/日とグリクラジドの80mg/日ないしはグリベンクラミドの2.5mg/日は等価用量と考えられた。長期投与試験は後期第Ⅱ相用量検索試験の症例のうち、更に6ヵ月以上の継続投与(計12ヵ月以上)が可能であった65例の試験である。HbA_{1c}値は開始時 7.42 ± 1.20 [%]から終了時 6.75 ± 0.98 [%]に有意に($p < 0.05$)低下し、血糖降下作用の減弱は認められなかった。従って、既存のSU剤から本薬に切替えても同程度の血糖コントロールが可能と考えられる。

3) グリクラジドを対照とした二重盲検試験のまとめ

既存のSU剤で治療中の患者を対象とし、グリクラジドとの比較を行った二重盲検試験としては、J-301、J-306がある。J-301は本薬1~6mg(230例)ないしはグリクラジド40~160mg(229例)の24週間漸増投与を行った。その結果、HbA_{1c}値は本薬群で 8.6 ± 1.3 [%]→ 8.3 ± 1.5 [%]に低下(-0.3 ± 1.2 [%])し、グリクラジド群では 8.4 ± 1.1 [%]→ 8.1 ± 1.5 [%]に低下(-0.3 ± 1.2 [%])したが、両群のHbA_{1c}低下度に有意差はなかった。J-306はグリベンクラミド7.5mg/日以上で治療中の患者を対象に、本薬4~6mg(158例)ないしはグリクラジド160mg(142例)の28週間投与を行った。その結果、HbA_{1c}値は本薬群で 9.66 ± 1.28 [%]→ 9.93 ± 1.43 [%]に変化(0.27 ± 0.96 [%])し、グリクラジド群では 9.72 ± 1.28 [%]→ 10.27 ± 1.55 [%]に変化(0.56 ± 1.09 [%])し、両群のHbA_{1c}変化度に有意差($p < 0.05$)が見られた。また、HbA_{1c}の変化度を指標とした改善率において、両薬剤の同等性が示された。従って、本薬はグリクラジドと同等ないしそれ以上の血糖降下作用を有すると考えられる。

(2) 安全性のまとめ

試験別副作用の種類及び発現頻度を表ト-122に、また背景因子別・副作用の種類及び発現頻度を表ト-123に示す。本薬の総投与例数955例中、173例(18.1%)に285件(29.8%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。低血糖又は低血糖症状は39例(4.1%)に49件(5.1%)認められた。

1) 副作用 (自他覚症状)

自他覚症状の副作用として主なものは、嘔気7件(0.73%)、下痢6件(0.63%)、胃不快感6件(0.63%)などであった(表ト-122)。

背景因子別の副作用発現頻度を見ると、性別では男性で16.0%、女性で20.3%と女性の方が高い発現率を示した。女性だけにみられた症状の中で頻度の多いのは、嘔気7件、めまい6件、振戦3件、嘔吐3件及び食欲不振3件などであった。また年齢において、40歳未満の群で21.9%と高値を示した。用量別ではほとんど差異が見られない。一方、投与期間をみると、4週以下の群で37.2%と高値であることから、本薬の副作用は、本薬投与開始後の比較的早期に発現する傾向があると思われる(表ト-123)。

2) 副作用 (臨床検査値異常変動)

血液検査、理化学検査及び血液生化学検査の項目で、薬剤との因果関係が否定しきれない異常変動の発現頻度の最も高い項目は γ -GTP上昇17件(1.86%)であり、続いてLDH上昇17件(1.82%)、GPT上昇17件(1.79%)、GOT上昇11件(1.16%)、ALP上昇10件(1.06%)、BUN上昇8件(0.85%)、血清カリウム上昇7件(0.78%)、白血球減少6件(0.65%)などであった(表ト-122)。

背景因子別の副作用発現頻度を見ると、年齢において40~65歳未満で頻度が高く、続いて肥満度の20~24.9、その他の合併症「あり」、投与期間12~27週の項目で比較的頻度が高かった(表ト-123)。

3) 臨床検査値異常

試験別臨床検査値異常変動及び発現頻度(薬剤との因果関係が否定された異常変動を含む)を、表ト-124に示す。

尿検査については、前期第Ⅱ相試験を除いた他の試験では、pH、蛋白、糖、ケトン体について行ったが、治療経過における測定項目とし、臨床検査項目とはしなかった。したがって、異常変動判定を行っていないので表中には記載されていない。

血液検査及び血液生化学検査の項目のうち、異常変動発現頻度の最も高い項目は、 γ -GTP(4.8%)で、次いでLDH(4.7%)、GPT(4.6%)、GOT(3.8%)などであった。

4) その他の安全性

日本国内及び海外の臨床試験段階において、白内障に関する有害事象が12例報告されている(表ト-120)。そのうちの2例(表ト-120に記載されている症例番号□□□及び□□□)は、同一被験者における有害事象である。上記2例を含めた11例は本薬との因果関係が否定されており、残る1例については、本薬との因果関係はうすい(remotely)と判定されている。この1例(男性、

66歳)は、米国における第Ⅲ相二重盲検比較試験で、□□年□月□日より本薬の投与が開始され、□□年□月□日に初期段階の白内障が認められた。この白内障に対して特に治療をすることもなく、また本薬の投与量の変更もなく、治験は1年間実施された。なお、本有害事象の重症度は軽度と判定されている。これまでの日本国内及び海外での臨床試験で、本薬を1年以上の長期にわたって投与された被験者総数は1,533人以上であり、上記の1例(発症頻度：0.065%)のみが白内障として報告されている。

本薬は、1995年10月にスウェーデンで上市以来、アメリカ合衆国、ドイツ、イギリス、フランスなど世界66カ国ですでに臨床使用されており、約5億6千6百万錠が世界で販売されている(表ト-119)ことから、本薬を平均1年間服用している患者数は世界で約158万人(576,648,960錠/365日)と推定される。海外における市販後調査で白内障に関する有害事象の報告は現在までない。また、1年以上の長期臨床試験での白内障に関連する副作用は、1例発生しているが本薬との因果関係はうすいと判断されている。

これらのことから臨床において、本薬が白内障を発症させる可能性は低いと考えられる。一方、米国及びヨーロッパにおける本薬の添付文書の副作用欄には白内障に関する記載はないが、非臨床の安全性データの項に「イヌを用いた慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた *in vitro* 試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。」との記載があることから、海外の添付文書との整合性を図るため、上記の下線部分の記載を日本での添付文書(「使用上の注意」の「その他の注意」の項)に追記する。

表ト-119 世界中で販売された本薬の錠剤数

販売時期	販売された錠剤数
1995年下期	18,000
1996年上期	9,464,000
1996年下期	17,015,000
1997年上期	68,171,000
1997年下期	119,631,000
1998年上期	181,174,980
1998年下期	181,174,980 (推定)
合計	576,648,960

表ト-120 国内及び海外臨床試験における白内障の発現状況

通し 番号	症例番号	性別 ・ 年齢	合併症	併用薬	白内障			担当医のコメント
					発現時までの用 量、投与期間	因果関係	白内障による投与の 中止の有無	
1	□□□	女・52	不明	Remitec Norvasc Zocor	初回投与時に白内障の手術が行われた。	関連なし	無	本剤との因果関係はないと 考えられる。
2	□□□	男・66	不明	不明	□□年□月□日より治療が開始され、□□年□月□日に白内障が認められた。	関連がう すい	無	本剤との因果関係はうすいと 考えられる。
3	□□□	男・79	不明	Gallo sanol	治療開始前から白内障の手術が予定されていた。	関連なし	不明	本剤との因果関係は疑われて いない。
4	□□□	女・77	白内障(数年間)	不明	白内障の手術は治療開始前から予定されていた。	関連なし	無	特になし。
5	□□□	女・71	膝関節炎 白内障	Captopril Enalapril	白内障の手術は治療開始前から予定されていた。	関連なし	無	白内障と治療あるいは併用 薬との因果関係はない。
6	□□□	男・71	狭心症	Tenormin Istin	18ヵ月間投与した後、白内障治療のため入院した。家族に白内障の病歴あり。	関連なし	無	本剤との因果関係はない。
7	□□□	女・65	糖尿病性神経症	不明	約16ヵ月間投与した後、白内障治療のため入院した。	関連なし	無	本剤との因果関係はない。
8	□□□	男・70	白内障 高血圧	Bendrofluazone	6ヵ月間投与した後、白内障手術が行われた。	関連なし	無	本剤との因果関係はない。

9	□□□	男・71	狭心症 (91年6月に白 内障の手術を受 けている。)	Tenormin Emcor in the morning	不明。家族に白内 障の病歴あり。	関連なし	無	本剤との因果関係はない。
10	□□□	男・54	白内障	不明	本剤8 mgを1ヵ月 間投与した後、右 眼の白内障手術が 行われた。	関連なし	無	本剤との因果関係はない。
11	□□□ ^{注1)}	男・61	白内障	Sigmat Perdipine Ketans Diltiazem Temazepam Triamterene/ Hydrochloro- thiazide Paracetamol Beclometasone Ipratropium prednisolone	白内障の手術は治 験開始前から予定 されていた。 □□年□月□日よ り治療が開始さ れ、□□年□月□ 日に白内障手術の ため入院した。	関連なし	無	本剤との因果関係はない。
12	□□□	女・74	白内障			関連なし	無	本剤との因果関係はない。

注1) 開縫の結果、本症例は対照薬グリクラジド投与群であった。

表1-121 試験別・背景因子別全般改善度一覽表

試験の区分 代表施設名及び施設数 背景因子	前期第I相試験			プラセボ比較試験			後期第II相試験			第III相試験			長期投与試験			追加臨床試験1			追加臨床試験2		
	評価対象例数	同等以上例数	有効率(%)	評価対象例数	有効以上例数	有効率(%)	評価対象例数	有効以上例数	有効率(%)	評価対象例数	有効以上例数	有効率(%)	評価対象例数	良好以上例数	有効率(%)	評価対象例数	改善以上例数	有効率(%)	評価対象例数	改善以上例数	有効率(%)
性別	26	22	84.6	33	22	66.7	157	80	51.0	125	61	48.8	30	18	60.0	22	14	63.6	70	5	7.1
女性	27	20	74.1	29	18	62.1	176	63	35.8	105	47	44.8	26	12	46.2	15	11	73.3	88	7	8.0
年齢	2	1	50.0	6	6	100	12	6	50.0	6	1	16.7	2	1	50.0	3	1	33.3	1	0	0.0
40歳未満	38	29	76.3	49	31	63.3	226	91	40.3	156	76	48.7	41	22	53.7	24	17	70.8	107	7	6.5
40歳~65歳	13	12	92.3	7	3	42.9	95	46	48.4	68	31	45.6	13	7	53.8	10	7	70.0	50	5	10.0
65歳以上	53	42	79.2	0	0	-	333	143	42.9	230	108	47.0	56	30	53.6	37	25	67.6	158	12	7.6
外来	0	0	-	62	40	64.5	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
入院	0	0	-	62	40	64.5	55	45	81.8	46	40	87.0	20	12	60.0	37	25	67.6	0	0	-
前治療	49	38	77.6	0	0	-	202	85	42.1	138	44	31.9	34	17	50.0	0	0	-	0	0	-
治療	4	4	100	0	0	-	76	13	17.1	46	24	52.2	2	1	50.0	0	0	-	0	0	-
罹病期間	12	10	83.3	33	21	63.6	64	40	62.5	60	26	43.3	17	11	64.7	13	9	69.2	14	1	7.1
5年未満	14	10	71.4	13	10	76.9	96	45	46.9	55	23	41.8	22	11	50.0	10	7	70.0	45	4	8.9
5年~10年未満	27	22	81.5	16	9	56.3	172	58	33.7	111	57	51.4	17	8	47.1	14	9	64.3	95	7	7.4
10年以上	0	0	-	0	0	-	1	0	0.0	4	2	50.0	0	0	-	0	0	-	4	0	0.0
不明	15	12	80.0	33	21	63.6	126	61	48.4	99	48	48.5	25	15	60.0	37	25	67.6	158	12	7.6
なし	38	30	78.9	29	19	65.5	204	79	38.7	131	60	45.8	29	13	44.8	0	0	-	0	0	-
あり	0	0	-	0	0	-	3	3	100	0	0	-	2	2	100	0	0	-	0	0	-
不明	25	21	84.0	30	22	73.3	154	69	44.8	73	32	43.8	18	10	55.6	8	6	75.0	47	4	8.5
あり	28	21	75.0	32	18	56.3	179	74	41.3	157	76	48.4	38	20	52.6	29	19	65.5	111	8	7.2
~19.9	6	3	50.0	13	9	69.2	53	22	41.5	34	14	41.2	7	2	28.6	6	3	50.0	30	1	3.3
20.0~24.9	23	19	82.6	38	22	57.9	204	88	43.1	141	71	50.4	44	26	59.1	22	14	63.6	90	9	10.0
25.0~	9	7	77.8	11	9	81.8	60	27	45.0	50	23	46.0	5	2	40.0	9	8	88.9	36	2	5.6
不明	15	13	86.7	0	0	-	16	6	37.5	5	0	0.0	0	0	-	0	0	-	2	0	0.0
0.5mg以下	16	12	75.0	62	40	64.5	47	35	74.5	1	1	100	12	10	83.3	0	0	-	0	0	-
1.0mg~4.0mg	37	30	81.1	0	0	-	272	107	39.3	173	88	50.9	41	19	46.3	37	25	67.6	12	1	8.3
5.0mg以上	0	0	-	0	0	-	14	1	7.1	56	19	33.9	3	1	33.3	0	0	-	146	11	7.5
用法	1	0	0.0	62	40	64.5	8	0	0.0	6	0	0.0	0	0	-	1	0	0.0	0	0	-
用量	37	29	78.4	0	0	-	6	0	0.0	15	1	6.7	0	0	-	31	22	71.0	2	0	0.0
投与期間	15	13	86.7	0	0	-	319	143	44.8	209	107	51.2	0	0	-	5	3	60.0	41	2	4.9
4週<≦12週	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
12週<≦27週	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
27週<≦52週	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
52週<	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
計	53	42	79.2	62	40	64.5	333	143	42.9	230	108	47.0	56	30	53.6	37	25	67.6	158	12	7.6

表ト-122 試験別・副作用の種類別発現頻度一覽表 (その1)

試験の区分	前期第II相試験		ブラセボ比較試験		後期第II相試験		第III相試験		長期投与試験		追加臨床試験1		追加臨床試験2		総合計	頻度[%] (測定例数)
	□□□□ 他8施設	53	□□□□ 他24施設	62	□□□□ 他58施設	355	□□□□ 他81施設	230	□□□□ 他58施設	60	□□□□ 他21施設	37	□□□□ 他103施設	158		
代表施設名及び施設数	3	16	26	0	3	4	4	4	0	5	10	0	0	0	173	18.1
安全性評価対象例数	6	26	98	0	64	4	3	1	0	8	15	0	0	62	285	29.8
副作用発現例数	0	0	0	0	3	4	4	3	0	1	0	0	0	1	10	1.05
副作用発現件数	0	0	0	0	4	4	4	3	0	0	0	0	0	0	8	0.84
冷汗	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	8	0.84
空腹感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0.73
低血糖	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	3	0.31
頭痛	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0.31
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0.31
振戦	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0.31
手足のしびれ(感)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3	0.31
全身倦怠(感)	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0.21
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
倦怠(感)	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0.10
眩暈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
ふるえ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
脱力感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
発疹	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0.10
皮膚付属器障害	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0.21
皮膚	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0.21
そう痒(症)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
顔面湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
乏毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
めまい	1	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	6	0.63
中枢・末梢神経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.21
知覚減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
手指感覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
手足のこわばり	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0.10
嘔気	1	0	0	0	5	5	5	5	0	0	0	0	0	0	1	0.10
嘔吐	1	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	6	0.63
食欲不振	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.21
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
顔面紅潮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
むかつき	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0.10
視覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
聴覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10
その他の特殊感覚障害	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0.31
嗅覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10

表ト-122 試験別・副作用の種類別発現頻度一覧表(その2)

試験の区分 代表施設名及び施設数 安全性評価対象例数 副作用発現例数 副作用発現件数	前期第II相試験 □□□□他8施設		ブラセボ比較試験 □□□□他24施設		第II相試験 □□□□他58施設		長期投与試験 □□□□他58施設		追加臨床試験1 □□□□他21施設		追加臨床試験2 □□□□他103施設		総合計	頻度[%] (測定例数)
	53	62	355	64	230	60	37	158	955	18.1	29.8			
消化管障害	1	0	3	2	0	1	0	0	0	0	1	6	0.63	
胃不快感	0	0	2	1	3	0	0	0	0	0	1	6	0.63	
心胸部不快感	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	4	0.42	
腹痛	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0.31	
胸やけ	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	2	0.21	
軟便	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0.21	
口唇乾燥	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.21	
腹部腫脹	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10	
腹部膨満感	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10	
腹痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.10	
肝臓・胆管系障害	0	3	4	3	4	0	0	0	2	4	17	1.79 (949)		
GPT上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	1.86 (912)	
γ-GTP上昇	0	0	1	1	4	0	0	0	1	5	11	1.16 (949)		
GOT上昇	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	4	0.42		
肝機能障害	0	1	3	3	1	0	0	0	0	0	2	0.22 (899)		
ビリルビン値上昇	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0.11		
肝機能異常	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0.11		
(GOT,GPT,LDHの上昇)	0	0	2	4	7	0	0	0	1	17	1.82 (932)			
LDH上昇	0	1	4	3	4	0	0	0	0	10	1.06 (940)			
ALP上昇	0	0	1	1	1	0	0	0	1	7	0.78 (902)			
血清カリウムの上昇	0	1	1	1	1	0	0	0	0	5	0.52			
口渇	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	3	0.32 (934)		
血中尿酸上昇	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	3	0.38 (794)		
血清カルシウムの上昇	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	3	0.32		
電解質異常	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0.32 (930)		
血清総蛋白上昇	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0.22 (930)		
血清総蛋白低下	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0.21 (934)		
血中尿酸低下	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0.22 (902)		
血清ナトリウム低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.22 (893)		
血清クロール低下	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	0.28 (715)		
血清無機リンの低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.22		
血清コラーゲン上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.13 (786)		
AG比異常	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0.11 (946)		
血中クレアチニンの上昇	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0.11 (902)		
血清ナトリウム上昇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0.11 (902)		
血清カリウム低下	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0.11 (893)		
血清クロール上昇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0.13 (794)		
血清カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.11		
トリグリセライド上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.11		

表ト-122 試験別・副作用の種類の発現頻度一覧表 (その3)

試験の区分 代表施設名及び施設数	前期第Ⅱ相試験		後期第Ⅱ相試験		第Ⅲ相試験		長期投与試験		追加臨床試験		追加臨床試験2 追加臨床試験1 追加臨床試験2 追加臨床試験1 追加臨床試験2 追加臨床試験1	総合計	頻度[%] (測定例数)
	□□□□他 8施設	□□□□他 58施設	□□□□他 24施設	□□□□他 58施設	□□□□他 81施設	□□□□他 58施設	□□□□他 21施設	□□□□他 103施設					
安全性評価対象例数	53	355	62	230	60	158	955						
副作用発現例数	3	64	16	44	5	31	173						18.1
副作用発現件数	6	98	26	70	8	62	285						29.8
赤血球減少 ヘモグロビン値減少 ヘマトクリット値減少	0	1	2	0	1	0	4						0.43 (924)
赤血球数減少	0	1	2	0	1	0	4						0.43 (921)
赤血球数増多	0	1	2	0	1	0	4						0.43 (924)
血色素増加	0	0	0	0	0	0	3						0.32 (924)
白血球減少(症)	0	1	2	1	0	0	6						0.65 (922)
好酸球増多(症)	0	0	2	0	1	0	3						0.55 (545)
白血球増多(症)	0	1	0	0	0	0	1						0.11 (922)
好塩基球増多(症)	0	0	1	0	0	0	1						0.19 (539)
リンパ球増多(症)	0	0	1	0	0	0	1						0.19 (548)
IgE上昇	0	1	0	0	0	0	1						0.11
泌尿器系 障害	0	4	2	2	0	0	8						0.85 (947)
BUNの上昇	0	4	2	2	0	0	8						
四肢疼痛	0	0	0	0	0	0	3						0.31
顔面浮腫	0	1	0	0	0	0	1						0.10
微熱	0	1	0	0	0	0	1						0.10
倦怠(感)	0	0	0	1	0	0	1						0.10
ぼてり	0	1	0	0	0	0	1						0.10

表ト-123 背景因子別副作用の種別発現頻度一覧表 (その1)

背景因子	対象例数	副作用発現		副作用による中止		副作用の種類											
		例数	率 (%)	件数	例数	率 (%)	冷汗	空襲感	低血糖			振戦	手足のしびれ(痺)				
									頭痛	動悸	中止例						
性別																	
男	476	76	15.97	120	9	1.89	2	4	3	5(2)	1	0	0	1			
女	479	97	20.25	165	11	2.30	8(1)	4	5(1)	2	2	3(1)	0	2			
年齢																	
~ 40歳未満	32	7	21.88	8	1	3.13	0	0	0	1(1)	0	0	0	0			
40 ~ 65歳未満	660	116	17.58	201	14	2.12	6(1)	5	3	5(1)	1	3(1)	0	3			
65歳 ~	263	50	19.01	76	5	1.90	4	3	5(1)	1	2	0	0	0			
外来	893	157	17.58	259	20	2.24	10(1)	8	8(1)	6(2)	3	3(1)	0	3			
入院	62	16	25.81	26	0	0.00	0	0	0	1	0	0	0	0			
前治療																	
食事療法	223	45	20.18	76	3	1.35	3(1)	2	1	2(1)	0	2(1)	0	0			
インスリン ≤ 4.0mg/日 その他のSU薬、γグリ アミノ酸 ≥ 6.25mg/日	440	78	17.73	117	10	2.27	5	3	6(1)	4(1)	1	1	1	2			
γ グリ アミ ノ 酸 ≥ 6.25mg/日 ~ 5年未満	292	50	17.12	92	7	2.40	2	3	1	1	2	0	0	1			
~ 5年未満	219	36	16.44	66	6	2.74	3(1)	1	2(1)	3(1)	0	2(1)	0	0			
5年 ~ 10年未満	264	52	19.70	85	5	1.89	2	1	3	3(1)	1	0	0	3			
10年 ~	463	85	18.36	134	9	1.94	5	6	3	1	2	1	0	0			
不明	9	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0	0	0	0	0	0			
糖尿病性合併症																	
なし	506	93	18.38	163	12	2.37	5	6	3(1)	7(2)	2	1	1	3			
あり	443	80	18.06	122	8	1.81	5(1)	2	5	0	1	2(1)	0	0			
不明	6	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0	0	0	0	0	0			
その他																	
なし	371	64	17.25	99	9	2.43	2(1)	5	3	5(1)	1	2(1)	0	1			
あり	584	109	18.66	186	11	1.88	8	3	5(1)	2(1)	2	1	2	2			
肥満																	
~ 19.9	152	37	24.34	59	5	3.29	0	1	2	1(1)	0	0	0	0			
20.0 ~ 24.9	579	94	16.23	156	11	1.90	8(1)	5	4(1)	5(1)	1	3(1)	0	2			
25.0 ~	182	39	21.43	65	4	2.20	1	2	2	1	1	0	0	1			
不明	42	3	7.14	5	0	0.00	1	0	0	0	1	0	0	0			
用法																	
0.5mg以下	144	27	18.75	46	3	2.08	1	0	1	1	0	0	0	0			
1.0mg ~ 4.0mg	592	108	18.24	162	14	2.36	7(1)	7	6(1)	5(2)	1	3(1)	0	2			
5.0mg以上	219	38	17.35	77	3	1.37	2	1	1	1	2	0	0	1			
投与期間																	
≤ 4週	78	29	37.18	55	8	10.26	0	0	1(1)	2(1)	0	0	0	0			
4週 < ~ 12週	91	15	16.48	19	5	5.49	0	0	0	2(1)	0	0	0	0			
12週 < ~ 27週	611	102	16.69	162	6	0.98	8(1)	8	6	2	2	3(1)	0	1			
27週 < ~ 52週	175	27	15.43	49	1	0.57	2	0	1	1	1	0	0	2			
52週 <	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0	0	0	0	0	0			
計	955	173	18.12	285	20	2.09	10(1)	8	8(1)	7(2)	3	3(1)	0	3			

表ト-123 背景因子別副作用の種類別発現頻度一覧表 (その2)

要因		副作用の種類 () : 中止例										
		低血糖					皮膚付属器障害					
背景因子	全身倦怠(感)	発汗	倦怠(感)	眩暈	ふるえ	脱力感	発疹	そう痒(症)	紅斑	顔面湿疹	結節性紅斑	
性別	0	1	0	0	0	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
男	2	0	1	1	1	0	1(1)	1(1)	0	0	0	
女	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
年齢	2	1	0	0	1	1	2(2)	2(2)	1(1)	1(1)	0	
40 ~ 49歳未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
50 ~ 59歳未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
60 ~ 69歳	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1(1)	
外来	2	1	1	1	1	1	2(2)	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	
入院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
前	0	1	1	0	1	1	0	1(1)	0	0	0	
治療	1	0	0	1	0	0	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	0	
薬	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	
罹	0	0	0	0	0	0	1(1)	1(1)	0	0	0	
病	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
期	0	0	1	1	0	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	0	
間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
不明	2	1	1	0	1	1	1(1)	0	1(1)	1(1)	1(1)	
糖尿病	0	0	0	1	0	0	1(1)	2(2)	0	0	0	
合併	0	0	0	1	0	0	1(1)	0	0	0	0	
症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
その他	2	0	0	0	0	1	0	1(1)	0	1(1)	1(1)	
その他	0	1	1	1	1	0	2(2)	1(1)	1(1)	0	0	
あり	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
肥	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
満	2	1	1	1	0	0	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
20.0 ~ 24.9	0	0	0	0	0	0	0	1(1)	0	0	0	
25.0 ~	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
用法	0	0	1	0	0	0	1(1)	1(1)	0	0	0	
0.5mg以下	1	1	0	1	1	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
1.0mg~4.0mg	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5.0mg以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
用量	0	0	0	0	0	0	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
投与	0	0	0	0	0	0	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
4週 < ≤12週	0	1	0	0	0	1	1(1)	1(1)	0	0	0	
12週 < ≤27週	2	0	1	1	1	0	0	1(1)	0	1(1)	0	
27週 < ≤52週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
52週 <	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
計	2	1	1	1	1	1	2(2)	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	

表ト-123 背景因子別副作用の種類別発現頻度一覧表 (その3)

背景因子		副作用の種類 () : 中止例										
		皮膚付属器障害			中枢・末梢神経障害			口掛神経障害				
性別	年齢	皮膚乾燥	乏毛症	めまい	知覚減退	手指感覚異常	手足のこわばり	嘔気	嘔吐	食欲不振	便秘	悪心
男		1	1	0	1(1)	0	0	0	0	0	1	1
女		0	0	6(2)	1	1(1)	1	7(2)	3(1)	3(1)	1(1)	0
年	~ 40歳未満	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
年	40 ~ 65歳未満	1	1	4(1)	1(1)	1(1)	1	6(2)	3(1)	2(1)	1(1)	1
年齢	65歳 ~	0	0	2(1)	0	0	0	1	0	1	1	0
外来	外来	1	1	6(2)	2(1)	1(1)	1	7(2)	3(1)	3(1)	2(1)	1
入院	入院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前	食事療法	0	0	0	2(1)	0	0	0	0	0	0	1
治療	グリセリン $\leq 5.0\text{mg}/\text{日}$ その他のSU剤、 $\geq 10\text{mg}/\text{日}$	0	0	2(1)	0	0	1	5(1)	1	2(1)	1	0
薬	グリセリン $\geq 6.25\text{mg}/\text{日}$	1	1	4(1)	0	1(1)	0	2(1)	2(1)	1	1(1)	0
罹	~ 5年未満	0	0	2(1)	1(1)	0	0	1(1)	1(1)	0	0	0
病	5年 ~ 10年未満	0	0	2(1)	0	1(1)	1	2	1	0	1(1)	0
発	10年 ~	1	1	2	1	0	0	4(1)	1	3(1)	1	1
症	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病	なし	1	1	4(1)	2(1)	1(1)	1	2(1)	0	1(1)	1(1)	1
併	あり	0	0	2(1)	0	0	0	5(1)	3(1)	2	1	0
症	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	なし	1	0	1	0	0	0	2(1)	1	1(1)	1	0
あり	あり	0	1	5(2)	2(1)	1(1)	1	5(1)	2(1)	2	1(1)	1
肥	~ 19.9	0	1	1	0	1(1)	0	2(1)	1	1(1)	2(1)	0
満	20.0 ~ 24.9	1	0	3(1)	1(1)	0	1	4(1)	2(1)	1	0	1
度	25.0 ~	0	0	2(1)	1	0	0	1	0	1	0	0
(BMI)	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
用法	0.5mg以下	0	0	1(1)	0	0	1	2(1)	0	0	0	0
用量	1.0mg~4.0mg	1	0	3(1)	2(1)	0	0	5(1)	3(1)	3(1)	1	1
投	5.0mg以上	0	1	2	0	1(1)	0	0	0	0	1(1)	0
与	≤ 4 週	0	0	3(2)	1(1)	0	0	5(2)	2(1)	1	0	0
期	4週 < ≤ 12 週	0	0	0	1	1(1)	0	0	0	0	1(1)	0
間	12週 < ≤ 27 週	0	1	1	0	0	1	2	1	2(1)	1	1
	27週 < ≤ 52 週	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	52週 <	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計		1	1	6(2)	2(1)	1(1)	1	7(2)	3(1)	3(1)	2(1)	1

表ト-123 背景因子別副作用の種類別発現頻度一覽表 (その4)

背景因子	要因	副作用の種類 () : 中止例													
		自律神経障害				その他の特殊感				消化管障害					
		顔面潮紅	むかつき	犯覚障害	聴覚障害	聴覚障害	耳の障害	嗅覚障害	下痢	胃不快感	心窩部不快感	腹痛	胸やけ	軟便	
性別		0	0	2	0	0	0	0	2	1	1(1)	0	1	1	
年齢		1	1(1)	1	1(1)	1(1)	1(1)	4(1)	5	3	3	3	1	1	
年齢	40 ~ 65歳未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
年齢	40 ~ 65歳未満	1	1(1)	2	0	0	0	4(1)	6	1	2	2	0	1	
年齢	65歳 ~	0	0	1	1(1)	1(1)	1(1)	2	0	3(1)	1	2	1	1	
外来	外来	0	1(1)	3	1(1)	1(1)	1(1)	6(1)	6	4(1)	3	2	2	2	
入院	入院	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
前	食事療法	1	0	1	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	1(1)	1(1)	1(1)	4	4	0	1	1	1	2	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	2	0	0	0	1(1)	2	1(1)	2	1	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	1	1(1)	2	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	1(1)	1(1)	1(1)	3(1)	2	1(1)	1	0	0	1	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	1	0	0	0	2	4	1	2	2	1	1	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	1	0	3	1(1)	0	0	1(1)	1	2	2	1	1	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	1(1)	0	0	0	0	5	5	2(1)	1	1	2	2	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	1	0	0	0	0	0	0	3	0	2	1	1	1	
前	その他の薬剤、その併用	0	1(1)	3	1(1)	0	0	6(1)	3	4(1)	1	1	1	1	
前	その他の薬剤、その併用	1	0	0	0	0	0	1(1)	1	0	1	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	1(1)	2	0	0	0	4	3	1	2	2	2	2	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	1	1(1)	0	0	1	2	3(1)	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	1	0	0	1(1)	0	0	2	0	0	1	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	1(1)	1	0	1(1)	1(1)	3	5	4(1)	2	1	2	2	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	2	0	0	0	1(1)	1	0	0	1	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	1	1(1)	0	1(1)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	1	0	0	0	1(1)	1	0	1	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	0	0	0	3	4	1(1)	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	0	0	0	0	4	3	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	1	0	1	1(1)	3	5	4(1)	2	1	2	2	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	2	0	0	0	1(1)	1	0	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	1	1(1)	0	1(1)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	0	0	0	3	4	1(1)	2	1	1	1	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	
前	その他の薬剤、その併用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
前	その他の薬剤、その併用	1	1(1)	3	1(1)	1(1)	1(1)	6(1)	6	4(1)	3	2	2	2	
計		1	1(1)	3	1(1)	1(1)	1(1)	6(1)	6	4(1)	3	2	2	2	

表ト-123 背景因子別副作用の種類別発現頻度一覧表 (その5)

背景因子		副作用の種類別											中止例
		消化管障害			肝臓・胆管系障害			その他					
		口唇乾燥	腹部腫脹	腹痛/膨満感	配当	GPT上昇	γ-GTP上昇	GOT上昇	肝臓能障害	ビリルビン値上昇	肝臓能異常	代謝・栄養障害	
性別	男	2	0	0	0	7	11	6	1	1	1	1	8
性別	女	0	1(1)	1	1	10	6	5	3	1	0	0	9
年齢	~ 40歳未満	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
年齢	40 ~ 65歳未満	2	1(1)	0	1	11	15	9	2	1	0	0	11
年齢	65歳 ~	0	0	1	0	5	2	2	2	0	1	1	6
外来入院	外来	0	1(1)	1	1	14	17	11	4	1	1	1	17
外来入院	入院	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
前治療	食事療法	2	0	0	0	8	6	3	0	1	0	0	4
前治療	7.5mg/日 ≤ 5.0mg/日, その後の50%増	0	1(1)	1	1	3	4	2	3	0	1	1	4
前治療	7.5mg/日 ≥ 6.25mg/日	0	0	0	0	6	7	6	1	1	0	0	9
前治療	~ 5年未満	1	1(1)	0	0	4	4	2	0	0	0	0	4
前治療	5年 ~ 10年未満	1	0	0	0	7	8	6	1	2	1	1	6
前治療	10年 ~	0	0	1	0	6	5	3	3	0	0	0	7
前治療	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前治療	なし	1	1(1)	0	0	12	13	8	1	1	0	0	8
併発症	あり	1	0	1	1	5	4	3	3	1	1	1	9
併発症	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
併発症	なし	2	0	0	0	4	5	2	0	0	0	0	3
併発症	あり	0	1(1)	1	1	13	12	9	4	2	1	1	14
肥満度	~ 19.9	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	4
肥満度	20.0 ~ 24.9	2	1(1)	0	0	10	10	5	0	1	0	0	6
肥満度	25.0 ~	0	0	1	1	5	5	5	4	1	1	1	5
肥満度	不明	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
用法	0.5mg以下	2	1(1)	1	1	4	0	0	0	1	0	0	0
用法	1.0mg ~ 4.0mg	0	0	1	0	7	9	4	3	0	1	0	8
用法	5.0mg以上	0	0	0	0	6	8	7	1	1	0	0	9
投与期間	≤ 4週	2	1(1)	1	0	3	0	0	0	1	0	0	0
投与期間	5 ~ 12週	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	1
投与期間	13 ~ 27週	0	0	0	0	9	11	8	3	1	1	1	11
投与期間	28 ~ 52週	0	0	0	0	4	4	3	1	0	0	0	5
投与期間	53週 ~	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計		2	2	1	1	17	17	11	4	2	1	1	17

表ト-123 背景因子別副作用の種類別発現頻度一覧表 (その6)

背景因子	副作用の種類別 () : 中止例										
	ALP上昇	血清カリウムの上昇	口乾	血中尿酸上昇	血清カルシウムの上昇	電解質異常	血清総蛋白上昇	血清総蛋白低下	血中尿酸低下	血清トリアム低下	血清クロール低下
性別	男	3(1)	2	1	0	3	1	0	2	1	2
性別	女	4	3(1)	2	3	0	2	2	0	1(1)	0
年齢	~ 40歳未満	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
年齢	40 ~ 65歳未満	6(1)	5(1)	3	2	3	1	2	1	2(1)	0
年齢	65歳 ~	1	0	0	0	0	2	0	1	0	2
外来	外来	7(1)	4(1)	2	3	3	3	1	2	2(1)	2
入院	入院	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
前	食事療法	2(1)	1	1	0	0	0	1	0	0	0
治療	その他(SUMI, ヲリザド)	3	2(1)	2	2	2	1	1	2	0	0
治療	ゾリザド ≥ 6.25mg/日	2	2	2	1	1	2	0	0	2(1)	2
罹	~ 5年未満	1(1)	0	0	1	0	0	0	1	0	0
罹	5年 ~ 10年未満	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0
罹	10年 ~	4	3(1)	2	1	3	3	2	1	1(1)	0
罹	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
糖尿病	なし	3(1)	4(1)	2	1	1	2	0	1	1(1)	2
糖尿病	あり	4	1	1	2	2	1	2	1	1	0
合併	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
症	不明	3	5(1)	1	2	2	2	1	1	1	0
その他	あり	4(1)	0	2	1	1	1	1	1	1(1)	0
onset	~ 19.9	2	2(1)	0	0	2	1	1	1	1(1)	0
onset	20.0 ~ 24.9	5(1)	2	2	1	1	1	1	1	1(1)	1
onset	25.0 ~	0	1	1	2	0	1	0	0	0	0
onset	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
用法	0.5mg以下	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0
用法	1.0mg ~ 4.0mg	5(1)	1(1)	2	2	3	1	0	2	0	0
用法	5.0mg以上	2	3	0	0	0	2	1	0	2(1)	2
投	≤ 4週	1(1)	1	1	0	0	0	1	0	0	0
投	4週 < ≤ 12週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投	12週 < ≤ 27週	6	3(1)	2	3	3	2	1	2	1(1)	0
投	27週 < ≤ 52週	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
投	52週 <	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
計		7(1)	5(1)	3	3	3	3	2	2	2(1)	2

表ト-123 背景因子別副作用の種類別発現頻度一覧表 (その7)

背 景 因 子	副 作 用 の 種 類 () : 中止例															
	代 謝 ・ 栄 養 障 害															
	血清無機リンの低下	血清コレステロール上昇	AG比異常	血清アラブミンの上昇	血清トリアシウムの上昇	血清カリウム低下	血清クローレル上昇	低カルシウム血症	トリグリセライド上昇	ヘモグロビン減少	赤血球障害	ヘマトクリット減少	ヘマトクリット増加			
性 別	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	2	2	2
年	1	1(1)	0	1(1)	0	1	0	0	1	1	0	1	1	2	2	2
~ 40歳未満	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
40 ~ 65歳未満	2	2(1)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	4	4	4
65歳 ~	0	0	1	1(1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外来	2	2(1)	1	1(1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
入院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
前 治	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2	2	2
投 薬	1	0	0	1(1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
注 意	1	2(1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
罹 病 期	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1
5年 ~ 10年未満	1	2(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10年 ~	1	0	1	1(1)	0	1	0	0	1	0	0	1	1	3	3	3
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病 性	1	2(1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
合 併 症	1	0	0	1(1)	1	1	1	1	1	1	0	0	0	2	2	2
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その 他	0	0	0	1(1)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3	3	3
あり	2	2(1)	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1
肥 満	0	1(1)	0	1(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
20.0 ~ 24.9	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2	2	2
25.0 ~	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
用法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5mg以下	2	0	0	1(1)	1	1	1	1	1	1	1	0	0	2	2	2
1.0mg~4.0mg	0	2(1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
5.0mg以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投 与 期 間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
≤4週	0	1(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4週 < ≤12週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12週 < ≤27週	2	1	0	1(1)	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1
27週 < ≤52週	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
52週 <	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	2	2(1)	1	1(1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	4	4

表ト-123 背景因子別副作用の種類別発現頻度一覧表 (その8)

背 景 因 子	副作用の種類別発現頻度 () : 中止例												
	赤血球障害					白血球障害					BUN上昇	一般全身障害 四肢疼痛	
	赤血球減少	赤血球数増多	血色素増加	白血球減少症	好酸球増多症	白血球増多症	好塩基球増多症	リンパ球増多症	IgE上昇				
性別	2	3(1)	1	2	2	0	0	0	1	0	0	7	0
年	2	0	0	4(1)	1	1(1)	1	1	0	1(1)	0	1	3
年齢	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
外来	4	2(1)	0	6(1)	2	1(1)	1	1	0	1(1)	4	4	3
入院	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	4	0	0
前	2	3(1)	1	4(1)	1	1(1)	0	0	0	1(1)	6	3	0
治療	2	0	0	2	2	0	1	1	1	0	2	0	0
薬	2	2(1)	0	2	3	0	1	1	1	0	3	0	0
罹	2	1	0	2(1)	0	1(1)	0	0	0	1(1)	5	0	0
病	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
期	1	1(1)	0	2	0	1(1)	0	0	0	0	0	0	0
間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
併	2	1(1)	1	4(1)	1	1(1)	0	1	1	1(1)	4	3	0
症	2	2	0	2	2	0	1	0	0	0	4	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肥	3	0	0	3(1)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
満	1	3(1)	1	3	3	1(1)	1	0	0	1(1)	5	3	0
度	2	1	0	4(1)	1	0	1	0	0	0	2	0	0
(BMI)	2	2(1)	1	1	1	1(1)	0	1	1	1(1)	5	3	0
用法	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
用量	2	0	0	2	2	1(1)	1	1	1	1(1)	2	0	0
投	2	3(1)	0	2(1)	1	0	0	0	0	0	5	0	0
与	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	3	0
間	2	1(1)	0	2	2	1(1)	1	1	1	1(1)	2	0	0
間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
間	1	2	0	3(1)	0	0	0	0	0	0	6	0	0
間	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3
間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	4	3(1)	1	6(1)	3	1(1)	1	1	1	1(1)	8	3	0

表ト-123 背景因子別副作用の種類別発現頻度一覧表 (その9)

背景因子		副作用の種類 () : 中止例			
		顔面浮腫	発熱	倦怠 (感)	ほてり
性別	男	0	0	0	0
性別	女	1(1)	1	1	1(1)
年齢	~ 40歳未満	0	0	0	0
年齢	40 ~ 65歳未満	1(1)	1	1	0
年齢	65歳 ~	0	0	0	1(1)
外来	外来	1(1)	1	1	1(1)
入院	入院	0	0	0	0
前	食事療法	0	1	0	0
治療	チロシドリン 550mg/日、 その他のSU剤、 その他のSU剤 ≥ 6.25mg/日	1(1)	0	1	1(1)
罹	糖尿病	0	0	0	0
罹	罹 ~ 5年未満	0	0	0	0
罹	罹 5年 ~ 10年未満	0	0	1	1(1)
罹	罹 10年 ~	1(1)	1	0	0
罹	罹 不明	0	0	0	0
罹	罹 なし	1(1)	0	1	1(1)
罹	罹 あり	0	1	0	0
罹	罹 不明	0	0	0	0
罹	罹 なし	1(1)	0	0	0
罹	罹 あり	0	1	1	1(1)
罹	罹 ~ 19.9	1(1)	0	0	0
罹	罹 ~ 24.9	0	1	0	0
罹	罹 ~ 25.0 ~	0	0	1	1(1)
罹	罹 不明	0	0	0	0
罹	罹 0.5mg以下	0	0	0	1(1)
罹	罹 1.0mg ~ 4.0mg	1(1)	1	1	0
罹	罹 5.0mg以上	0	0	0	0
罹	罹 ≤ 4週	0	0	1	1(1)
罹	罹 4週 < ~ 12週	0	0	0	0
罹	罹 12週 < ~ 27週	1(1)	1	0	0
罹	罹 27週 < ~ 52週	0	0	0	0
罹	罹 52週 <	0	0	0	0
罹	計	1(1)	1	1	1(1)

表1-124 試験別臨床検査値異常変動一覽表

試験の区分 代表施設名及び施設数 対象例数	前期第II相試験 53		プラセボ比較試験 62		後期第II相試験 555		第III相試験 230		長期投与試験 60		臨床試験1 37		臨床試験2 158		合計			
	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数	異常件数/前・後実施例数		
臨床検査値異常の種類	赤血球数	0 / 49 (0.0)	2 / 61 (3.3)	11 / 338 (3.3)	3 / 206 (1.5)	3 / 60 (5.0)	1 / 36 (2.8)	0 / 132 (0.0)	0 / 33 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 132 (0.0)	0 / 132 (0.0)	20 / 882 (2.3)	17 / 879 (1.9)			
	白血球数	0 / 49 (0.0)	3 / 61 (4.9)	5 / 336 (1.5)	5 / 206 (2.4)	0 / 60 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 132 (0.0)	0 / 132 (0.0)	5 / 498 (1.0)	5 / 498 (1.0)			
	好中球	1 / 32 (3.1)	0 / 53 (0.0)	2 / 200 (1.0)	- / -	2 / 45 (4.4)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 132 (0.0)	0 / 132 (0.0)	7 / 497 (1.4)	7 / 497 (1.4)			
	好塩基球	0 / 32 (0.0)	1 / 53 (1.9)	1 / 197 (0.5)	- / -	0 / 44 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 132 (0.0)	0 / 132 (0.0)	2 / 493 (0.4)	2 / 493 (0.4)			
	リンパ球	0 / 32 (0.0)	1 / 53 (1.9)	2 / 202 (1.0)	- / -	1 / 45 (2.2)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 132 (0.0)	0 / 132 (0.0)	4 / 499 (0.8)	4 / 499 (0.8)			
	単球	0 / 32 (0.0)	0 / 53 (0.0)	4 / 199 (2.0)	- / -	0 / 44 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 35 (0.0)	0 / 132 (0.0)	0 / 132 (0.0)	4 / 499 (0.8)	4 / 499 (0.8)			
	ヘマトクリット	0 / 49 (0.0)	2 / 61 (3.3)	6 / 338 (1.8)	4 / 206 (1.9)	1 / 60 (1.7)	1 / 35 (2.9)	1 / 35 (2.9)	1 / 35 (2.9)	1 / 35 (2.9)	1 / 35 (2.9)	1 / 133 (0.8)	1 / 133 (0.8)	14 / 882 (1.6)	14 / 882 (1.6)			
	血小板数	0 / 48 (0.0)	0 / 60 (0.0)	3 / 337 (0.9)	2 / 205 (1.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	23 / 877 (2.6)	23 / 877 (2.6)			
	血液検査	総蛋白	0 / 41 (0.0)	1 / 61 (1.6)	3 / 338 (0.9)	3 / 216 (1.4)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	2 / 131 (1.5)	9 / 880 (1.0)	6 / 745 (0.8)		
		A/G比	0 / 34 (0.0)	0 / 52 (0.0)	1 / 240 (0.4)	2 / 208 (1.0)	1 / 48 (2.1)	1 / 48 (2.1)	1 / 48 (2.1)	1 / 48 (2.1)	1 / 48 (2.1)	1 / 48 (2.1)	1 / 48 (2.1)	1 / 48 (2.1)	6 / 745 (0.8)	6 / 745 (0.8)		
		GOT	2 / 51 (3.9)	1 / 62 (1.6)	15 / 345 (4.3)	10 / 216 (4.6)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	34 / 901 (3.8)	34 / 901 (3.8)		
		GPT	2 / 51 (3.9)	4 / 62 (6.5)	19 / 345 (5.5)	11 / 216 (5.1)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	42 / 906 (4.6)	42 / 906 (4.6)		
ALP		1 / 51 (2.0)	2 / 61 (3.3)	16 / 339 (4.7)	5 / 216 (2.3)	1 / 60 (1.7)	1 / 60 (1.7)	1 / 60 (1.7)	1 / 60 (1.7)	1 / 60 (1.7)	1 / 60 (1.7)	1 / 60 (1.7)	1 / 60 (1.7)	26 / 893 (2.9)	26 / 893 (2.9)			
γ-GTP		3 / 47 (6.4)	1 / 60 (1.7)	14 / 318 (4.4)	13 / 216 (6.0)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	42 / 870 (4.8)	42 / 870 (4.8)			
LDH		2 / 48 (4.2)	1 / 60 (1.7)	9 / 336 (2.7)	18 / 215 (8.4)	3 / 60 (5.0)	3 / 60 (5.0)	3 / 60 (5.0)	3 / 60 (5.0)	3 / 60 (5.0)	3 / 60 (5.0)	3 / 60 (5.0)	3 / 60 (5.0)	42 / 887 (4.7)	42 / 887 (4.7)			
総ビリルビン		2 / 45 (4.4)	2 / 57 (3.5)	6 / 320 (1.9)	3 / 209 (1.4)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	1 / 57 (1.8)	15 / 849 (1.8)	15 / 849 (1.8)			
尿葉管集		2 / 51 (3.9)	2 / 62 (3.2)	15 / 343 (4.4)	10 / 216 (4.6)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	33 / 904 (3.7)	33 / 904 (3.7)			
クレアチニン		1 / 51 (2.0)	0 / 62 (0.0)	6 / 341 (1.8)	0 / 217 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	0 / 60 (0.0)	8 / 903 (0.9)	8 / 903 (0.9)			
尿酸		2 / 51 (3.9)	1 / 61 (1.6)	6 / 334 (1.8)	3 / 217 (1.4)	2 / 57 (3.5)	2 / 57 (3.5)	2 / 57 (3.5)	2 / 57 (3.5)	2 / 57 (3.5)	2 / 57 (3.5)	2 / 57 (3.5)	2 / 57 (3.5)	14 / 892 (1.6)	14 / 892 (1.6)			
Na		0 / 36 (0.0)	0 / 62 (0.0)	5 / 322 (1.6)	3 / 212 (1.4)	1 / 56 (1.8)	1 / 56 (1.8)	1 / 56 (1.8)	1 / 56 (1.8)	1 / 56 (1.8)	1 / 56 (1.8)	1 / 56 (1.8)	1 / 56 (1.8)	11 / 860 (1.3)	11 / 860 (1.3)			
K	0 / 36 (0.0)	0 / 62 (0.0)	16 / 322 (5.0)	10 / 212 (4.7)	2 / 54 (4.7)	2 / 54 (4.7)	2 / 54 (4.7)	2 / 54 (4.7)	2 / 54 (4.7)	2 / 54 (4.7)	2 / 54 (4.7)	2 / 54 (4.7)	31 / 855 (3.6)	31 / 855 (3.6)				
Cl	0 / 36 (0.0)	0 / 61 (0.0)	9 / 317 (2.8)	2 / 212 (0.9)	2 / 48 (4.2)	2 / 48 (4.2)	2 / 48 (4.2)	2 / 48 (4.2)	2 / 48 (4.2)	2 / 48 (4.2)	2 / 48 (4.2)	2 / 48 (4.2)	18 / 852 (2.1)	18 / 852 (2.1)				
Ca	1 / 23 (4.3)	0 / 48 (0.0)	7 / 262 (2.7)	4 / 207 (1.9)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	15 / 752 (2.0)	15 / 752 (2.0)				
P	- / -	0 / 40 (0.0)	6 / 227 (2.6)	0 / 205 (0.0)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	2 / 43 (4.7)	8 / 678 (0.9)	8 / 678 (0.9)				
尿検査	尿微量アルブミン	- / -	- / - (10.0)	6 / 60 (10.0)	- / -	1 / 17 (5.9)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	7 / 77 (9.1)	7 / 77 (9.1)			
	pH	0 / 26 (0.0)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	0 / 26 (0.0)	0 / 26 (0.0)			
	蛋白	3 / 49 (6.1)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	3 / 49 (6.1)	3 / 49 (6.1)			
	糖	7 / 49 (14.3)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	7 / 49 (14.3)	7 / 49 (14.3)			
	ケトン体	2 / 46 (4.3)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	2 / 46 (4.3)	2 / 46 (4.3)			
	ビリルビン	0 / 40 (0.0)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	0 / 40 (0.0)	0 / 40 (0.0)			
	ウロビリノーゲン	0 / 43 (0.0)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	0 / 43 (0.0)	0 / 43 (0.0)			
	赤血球沈澱	0 / 11 (0.0)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	0 / 11 (0.0)	0 / 11 (0.0)			
	白血球沈澱	0 / 11 (18.2)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	0 / 11 (18.2)	0 / 11 (18.2)			
	円柱沈澱	2 / 11 (18.2)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	2 / 11 (18.2)	2 / 11 (18.2)			
	心電図	- / -	0 / 28 (0.0)	0 / 219 (0.0)	- / -	0 / 38 (0.0)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 323 (0.3)	1 / 323 (0.3)			
	眼底所見	- / -	0 / 25 (0.0)	1 / 210 (0.5)	- / -	1 / 36 (2.8)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	1 / 6 (16.7)	6 / 325 (1.8)	6 / 325 (1.8)			
血小板凝集能	1 / 4 (25.0)	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	1 / 4 (25.0)	1 / 4 (25.0)				

(3) 高齢者についての検討

前期第Ⅱ相試験以降（追加臨床試験を含む）で、有効性、安全性及び有用性の評価対象となった症例を高齢者(65歳以上)と壮年者(65歳未満)の群に分けて比較検討した。

①最終投与量の分布

年齢別の用量を表ト-125に示す。

表ト-125 年齢別の用量 (有効性評価対象)

年齢層 用量	総計 例数(%)	40歳未満 例数(%)	40～65歳未満 例数(%)	65歳以上 例数(%)
0.5mg以下	138(14.9)	7(21.9)	94(14.7)	37(14.5)
1～4mg	572(61.6)	23(71.9)	391(61.0)	158(61.7)
5mg以上	219(23.6)	2(6.3)	156(24.3)	61(23.8)
計	929	32	641	256

以上のように、年齢別の用量の分布を見ると、40歳未満では0.5mg以下の投与例の比率が他の群の約2倍を示している。これは、NIDDMの発症時期が壮年期（40～50歳前後）であるため40歳未満では患者数が多くない上、罹病年数がそれほど長くなく、軽症の患者が比較的多いことに起因すると考えられる。一方40～65歳未満の群と65才以上の群の分布に大きな差異は見られなかった。

② 層別改善度

表ト-121に示した試験別改善度表で、65歳以上の症例数が比較的多いト-6) から追加ト-2) の年齢層別有効率を見ると、40～65歳未満の層と65歳以上の層で有効率に大差は見られず、高齢者で本薬の効果が変化することはないと考えられる。

③ 安全性

年齢別の副作用発現頻度をみると、高齢者においては19.1%(50/263例)であり、壮年者は17.6%(116/660例)であった(表ト-123)。

以上の結果から、高齢者においても壮年者と同様、良好な血糖コントロール度が得られ、特異な副作用も認められず、本薬は高齢者に対しても有用な薬剤であると考えた。

Ⅲ. 国外での使用状況及び臨床試験成績の要約

(1) 国外での使用状況

本薬は表ト-126 にみられるような主要国をはじめ、世界 66 カ国において既に承認・上市されており、1995 年以来 150 万人を越える患者に投与されている。

表ト-126 海外におけるグリメピリドの許可・上市時期

国名	許可日	上市日	維持用量	最高推奨用量
米国	1995年11月30日	1996年4月1日	1日1回1~4mg	8mg/日
ドイツ	1996年10月18日	1996年11月25日	1日1回 1~4mg	6mg/日
フランス	1996年11月14日	1997年9月8日		
イギリス	1996年11月9日	1997年8月1日		
イタリア	1996年11月22日	1997年5月15日		
スイス	1995年6月22日	1996年3月15日		
ノルウェー	1997年1月10日	1997年1月10日		
スウェーデン	1995年8月30日	1995年10月2日		
オランダ	1995年6月20日	1996年4月1日		

投与開始用量はいずれの国でも 1mg/日、維持用量は 1~4mg 日であり、本邦と同じであるが、投与方法はいずれの国でも 1日1回投与であり、本邦の1日1~2回と異なっている。本邦では患者の安全性に配慮して1日1~2回としたが、海外の状況を考慮すると、1日1回投与時の有効性、安全性にも問題ないと考えられる。

(2) 国外での臨床試験成績の要約

NIDDM患者を対象とした国外臨床試験のうち、①欧州でのグリベンクラミドを対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (MN-301)、②米国でのグリベンクラミドを対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (US-302)及び③米国でのインスリンとの併用による二重盲検比較試験 (US-305)の要約を表ト-127に示した。

1) 欧州での二重盲検試験 (MN-301)

GBで治療中のNIDDM患者1044例を対象に、GBとの治療上の同等性を検証した二重盲検試験成績が公表されている¹⁸⁾。

- 対象患者：年齢40~80歳のNIDDM患者で、少なくとも2ヵ月以上GBの投与を受けており、試験前の少なくとも2点の空腹時血糖値(FBG)が250mg/dL以下の症例。
- 試験デザイン：選択基準に合致した患者は、本薬もしくはGB群に無作為に割り付けられ、12ヵ月間の二重盲検試験が行われた。試験は、2ヵ月間の増量期間とそれに続く10ヵ月間の治療期間より成る。本薬の1mgもしくはGBの2.5mgより投与を

開始し、FBGが150mg/dL以下になるように用量を調節する。増量ステップは、本薬で1, 2, 3, 4, 6そして8mg、GBで2.5, 5, 7.5, 10, 15そして20mgである。

- 試験成績：試験終了時の平均HbA_{1c}値及び平均FBG値は、本薬群で8.4%及び174mg/dL、GB群で8.3%及び168mg/dLで、両群の間に統計的、臨床的有意差はなかった。空腹時インスリン値とC-ペプチド値は本薬群が有意に低かった（低下度の中央値に対する群間差：インスリン-0.92 μ U/mL[p=0.04]、C-ペプチド-0.14ng/mL[p=0.03]）。両群ともに忍容性は良好であった。このように、本薬(1-8mg)はGB(2.5-20mg)と同等の血糖コントロール度を示した。

2) 北米での二重盲検試験 (US-302)

既存のSU剤で治療中のNIDDM患者577例を対象に、GBとの治療上の同等性を検証した二重盲検試験成績も公表されている⁹⁾。

- 対象患者：既存のSU剤で治療中の年齢30～80歳のNIDDM患者で、肥満度が90%～150%、試験前の空腹時血糖値(FPG)が200mg/dL以下の症例。
- 試験デザイン：選択基準に合致した患者は、SU剤の投与を中止し、プラセボによる4週間のWash Outを行う。試験は、12週間の増量期間とそれに続く40週間の治療期間より成る。本薬の1mgもしくはGBの1.25mgより投与を開始し、FPGが90mg/dLから150mg/dLの範囲になる様用量を調節する。増量ステップは、本薬で1, 2, 3, 4, 6, 8, 12そして16mg、GBで1.25, 2.5, 5, 7.5, 10, 15そして20mgである。
- 試験成績：主要評価項目である試験終了時のHbA_{1c}値に関して、本薬群で8.24 \pm 1.51[%]、GB群で8.28 \pm 1.48[%]と、両群間に有意差は認めなかった。また、試験終了時のFPG値の平均低下度は、本薬群で49 \pm 54[mg/dL]、GB群で44 \pm 60[mg/dL]で、両群とも前値に比して有意な低下 ($p\leq 0.001$) を認めたが、その程度に有意な群間差はなかった。副次的評価項目である空腹時インスリン値の増加度は本薬群で3.9 \pm 9.35[μ U/mL]、GB群で3.7 \pm 7.64[μ U/mL]であり、開始時の値からの増加度はいずれも有意であった。また、C-ペプチドの増加度は、本薬群で0.04 \pm 0.39[pmol/mL]、GB群で0.08 \pm 0.33[pmol/mL]であり、開始時の値からの増加度はGB群でのみ有意であった。両群ともに忍容性は良好であった。このように、本薬 (1-16mg) はGB (1.25-20mg) と同等の血糖コントロール度を示した。

3) 肥満を伴う SU 剤二次無効 NIDDM 患者での本薬とインスリンの併用効果^{16), 17)} (US-305)

- 対象患者：肥満を伴う SU 剤二次無効 NIDDM 患者を対象とした。
- 試験デザイン：インスリン単独投与群 (73 例) とインスリンとグリメピリドの併用群：8mg1 日 2 回投与群 (72 例) を 26 週間投与の二重盲検試験において比較した。
- 試験成績：治験終了時のインスリン投与量において、単独群 (77.9 単位) と併用群 (48.5 単位) の間に有意な差が見られた。HbA_{1c} は単独群で 9.9→7.7[%]、併用群で 9.7→7.6[%]、FPG は単独群で 260→137[mg/dL]、併用群で 250→137[mg/dL] と両群ともに有意な低下を示した。治療目標である FPG：100～120[mg/dL] に達した症例は、単独群：81%、併用群：94%であった。

このように大量のインスリン注射を必要とする NIDDM 患者に対して、本薬併用によりインスリン投与量の減少が達成できたことは、インスリン作用を本薬特有の機序で増強していることを示しており、既存の SU 剤の治療対象範囲を越えて NIDDM 患者の治療に寄与できる可能性が示されている。

以上の成績から、本薬は強力な血糖降下作用を有するにも拘わらずインスリン分泌の促進はマイルド(柔和)であることが示された。

表1-127 外国での臨床試験成績の要約

試験番号	目的	実施機関	試験デザイン	例数	対象	投与方法	成績
MN301 ¹⁸⁾	グリベンクラミド(GB)にて治療中のNIDDM患者での治療上の同等性を検証する。	10カ国、49施設共同試験 1989年1月～1991年8月	GBを対照とした二重盲検群間比較試験	1044 (H群: 524, GB群: 520)	インスリン非依存型糖尿病	本薬: 1-4, 6, 8mgを1日1回投与 GB: 2.5, 5, 7.5, 10mgを1日1回投与 15, 20mgを1日2回投与	試験終了時の平均HbA _{1c} 値および平均FBG値は、本薬群で8.4%及び174mg/dL, GB群で8.3%及び168mg/dLで、両群の間に統計的、臨床的有意差はなかった。空腹時インスリン値とC-ペプチド値は本薬群が有意に低かった(低下度の中央値に対する群間差: インスリン: 0.92 μU/mL [p=0.04], C-ペプチド: 0.14 ng/mL [p=0.03])。両群ともに忍容性は良好であった。このように、本薬(1-8mg)はGB(2.5-20mg)と同等の血糖コントロール度を示した。
US302 ⁹⁾	グリベンクラミド(GB)にて治療中のNIDDM患者での治療上の同等性を検証する。	Wisconsin大学 他29施設共同試験 1992年1月～1993年10月	(GB)を対照とした二重盲検群間比較試験	577 (H群: 289, GB群: 288)	インスリン非依存型糖尿病	本薬: 1-12mgを1日1回投与, 16mgは1日2回投与 GB: 1.25-15mgを1日1回投与, 20mgを1日2回投与	主要評価項目である試験終了時のHbA _{1c} 値に関して、本薬群で8.24±1.51%、GB群で8.28±1.48%と、両群間に有意差は認めなかった。また、試験終了時のFBG値の平均低下度は、本薬群で49±54 [mg/dL], GB群で44±60 [mg/dL]で、両群とも前値に比して有意な低下 (p<0.001)を認めたが、その程度に有意な群間差はなかった。副次的評価項目である空腹時インスリン値の増加度は本薬群で3.9±9.35 [μU/mL], GB群で3.7±7.64 [μU/mL]であり、開始時の値からの増加度はいずれも有意であった。また、C-ペプチドの増加度は、本薬群で0.04±0.39 [pmol/mL], GB群で0.08±0.33 [pmol/mL]であり、開始時の値からの増加度はGB群でのみ有意であった。両群ともに忍容性は良好であった。このように、本薬(1-16mg)はGB(1.25-20mg)と同等の血糖コントロール度を示した。
US305 ¹⁶⁾	肥満を伴うSU剤二次無効NIDDM患者でのグリメピリドとインスリンとの併用効果の検討	Oregon Health Science 大学 1992年7月～1993年9月	インスリン単独投与を対照とした二重盲検群間比較試験	145 (H群: 72, P群: 73)	インスリン非依存型糖尿病 SU剤二次無効	本薬8mgを1日2回投与+インスリン インスリン単独	治療終了時のインスリン投与量において、単独群(77.9単位)と併用群(48.5単位)の間に有意な差が見られた。HbA _{1c} は単独群で9.9→7.7%、併用群で9.7→7.6%、FBGは単独群で260→137 [mg/dL]、併用群で250→137 [mg/dL]と両群ともに有意な低下を示した。治療目標であるFBG: 100～120 [mg/dL]に達した症例は、単独群: 81%、併用群: 94%であった。

IV. 効能・効果、用法・用量、「使用上の注意」(案)及びその設定根拠

(1) 効能・効果及びその設定根拠

1) 効能・効果

インスリン非依存型糖尿病
(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)

2) 効能・効果の設定根拠

第Ⅲ相比較試験において、食事療法のみもしくは既存のSU剤にて治療中でコントロール不十分($HbA_{1c} \geq 7\%$)なインスリン非依存型糖尿病患者による、グリクラジドを対照とした二重盲検試験を行った。

その結果、全例の主要評価項目においては本薬とグリクラジドとの間に有意差は認めなかった(表ト-128)。

表ト-128 第Ⅲ相比較試験成績

評価項目	投与群		検定
	本薬	グリクラジド	
全般改善度(改善率)	47%	45%	N.S.
概括安全度(安全率)	87%	88%	N.S.
有用度(有用率)	50%	48%	N.S.

N.S.: 有意差なし

また、改善率を指標とした同等性の検討において、両群の改善率の差は90%信頼区間は-5.7%~9.6%と±10%以内であり、 $\Delta=10\%$ としたDunnett-Gent検定も有意となったことから、全般改善度を軽度改善以上で区分した場合の両薬剤の同等性が示された。

また、第2回調査会の指示に従い実施した食事療法のみで治療中(安定型 $HbA_{1c} \geq 7\%$)の患者を用いた追加臨床試験1では、改善度及び有用度においてプラセボと比較して有意に高い値を示し、本薬が食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合の第一選択薬として有用であることがわかる(表ト-129)。

表ト-129 追加臨床試験1の成績

評価項目	投与群		検定
	本薬	プラセボ	
全般改善度(改善率)	67.6%	7.5%	$p < 0.0001$
概括安全度(安全率)	78.4%	80%	N.S.
有用度(有用率)	86.5%	10%	$p < 0.0001$

N.S.: 有意差なし

更に、グリベンクラミド7.5mg/日以上で治療中の患者を用いて、グリクラジドと比較検討した追加臨床試験2では、本薬の4~6mg/日がグリクラジドの最高投与量である160mg/日と同程度以上の改善度を示し、本薬が既存のSU剤と同程度の血糖降下作用を持つことが示された(表ト-130)。

表ト-130 追加臨床試験2 改善度に対する優位性の評価

薬剤群	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	小計	判定不能	合計	Wilcoxon 検定*1
本薬	1	11	9	83	51	155	3	158	Z=2.213
グリクラジド	2	9	9	47	67	134	8	142	p=0.0269

*1：判定不能は検定から除外した。

この結果から、1)に記載した効能・効果が妥当であると判断するに至った。なお、注意書きに関しては類薬（スルホニルウレア剤）に共通の注意を採用した。

(2) 用法・用量及びその設定根拠

1) 用法・用量

通常、成人にはグリメピリドとして1mg (1錠)より開始し、1日1~2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1~4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。

2) 用法・用量の設定根拠

① 用法について

通常 SU剤による治療を開始する場合は低用量を朝ないしは夕1回投与から開始し、増量にともなって適宜2回投与が行なわれている。本薬の治験においても第Ⅱ相試験以降では、1日1~2回の用法で試験を行った。また、第Ⅲ相比較試験では原則として3mg/日までは1回投与とした。

服用時期については、各施設の実情に合わせて食前または食後を選定したが、本薬は食事の影響を受けない(247頁)ことから、いずれかに制限する必要はないと考えた。

② 投与開始用量について

本薬の最少有効用量を検討するため、食事療法のみで入院治療中のNIDDM患者を対象にプラセボ錠、本薬0.25mg錠あるいは0.5mg錠を1日1回14日間投与した二重盲検比較試験（ト-5）において、本薬の最少有効用量は0.5mg/日であることが示された。

その後、食事療法もしくは既存のSU剤（グリクラジドの40～160mg/日ないしはグリベンクラミドの2.5～10mg/日）で治療中の外来NIDDM患者を対象として、0.5～6mg/日を用量漸増法により6カ月間投与し、前治療と同程度の血糖コントロールを達成する至適用量検索試験（ト-6）を実施した。その結果、全例の81.7%（272/333例）が本薬の1～4mg/日を服用しており、14.1%が0.25～0.5mg/日を、また4.2%が5～6mg/日を使用していた（表ト-131）。

表ト-131 至適用量検索試験/血糖コントロール度（終了時）

評価基準 最終用量		評価基準							合計	やや良好 以上の率	累積比率 (やや良好 以上)
		極めて 良好	良好	やや 良好	やや 不良	不良	判定 不能	不明			
0.25mg	例数 (%)	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1/1 (100)	1/333 (0.3)
0.5mg	例数 (%)	12 (26.1)	15 (32.6)	7 (15.2)	3 (6.5)	4 (8.7)	5 (10.9)	0	46 (100)	34/46 (73.9)	35/333 (10.5)
1mg	例数 (%)	8 (12.9)	21 (33.9)	15 (24.2)	12 (19.4)	5 (8.0)	1 (1.6)	0	62 (100)	44/62 (71.0)	79/333 (23.7)
1.5mg	例数 (%)	0	1 (25)	1 (25)	0	2 (50)	0	0	4 (100)	2/4 (50)	81/333 (24.3)
2mg	例数 (%)	6 (9.5)	16 (25.4)	11 (17.5)	14 (22.2)	12 (19)	4 (6.4)	0	63 (100)	33/63 (52.4)	114/333 (34.2)
3mg	例数 (%)	2 (3.1)	5 (7.7)	9 (13.8)	30 (46.2)	18 (27.7)	1 (1.5)	0	65 (100)	16/65 (24.6)	130/333 (39.0)
4mg	例数 (%)	0	1 (1.3)	11 (14.1)	26 (33.3)	38 (48.7)	2 (2.6)	0	78 (100)	12/78 (15.4)	142/333 (42.6)
5mg	例数 (%)	0	0	0	0	4 (100)	0	0	4 (100)	0/4 (0)	142/333 (42.6)
6mg	例数 (%)	0	0	1 (10)	2 (20)	7 (70)	0	0	10 (100)	1/10 (10)	143/333 (42.9)
合計	例数 (%)	29 (8.7)	59 (17.7)	55 (16.5)	87 (26.1)	90 (27.0)	13 (3.9)	0	333 (100)	143/333 (42.9)	

0.5mg/日までの累積比率は10.5%（35/333例）と低く、1mg/日までの累積比率23.7%（79/333例）の約半分にすぎなかった。このとき、概括安全度（309頁、表ト-35）でも0.5mg/日（80.8%）と1mg/日（93.9%）で差が見られない。

さらに、食事療法で治療中の患者を対象とし、本薬1～4mgを漸増法で12週間投与した追加臨床試験1（追加ト-1）においても、67.6%（25/37例）の症例で最終投与量が1mg/日であり、この時の改善率は64%（17/25例）であった（表ト-132）。

以上のことから、本薬の1mg/日が投与開始用量として妥当であると考えた。

表ト-132 追加臨床試験1における投与量の分布

本薬投与量	全例数 (構成比)	改善例 (構成比)
1mg/日	25 (67.6%)	16 (64%)
2mg/日	10 (27.0%)	7 (28%)
3mg/日	1 (2.7%)	1 (4%)
4mg/日	1 (2.7%)	1 (4%)
合計	37	25

③ 維持用量について

至適用量検索試験 (ト-6) において、全319例中本薬投与によって前治療と同程度以上の血糖コントロールを示した症例は263例 (82.4%) で、81.7% (272/333例) の症例が本薬1mg~4mgの投与量であった。また、本薬1mg/日とグリクラジドの80mg/日ないしはグリベンクラミドの2.5mg/日は等価用量と考えられた。

また、グリクラジドの40~160mg/日を対照とした二重盲検群間比較試験 (ト-7) において、本薬の1~6mg/日の有効性及び安全性について検討した。その結果、既存の治療 (食事療法もしくはグリベンクラミドの2.5~10mg/日) では血糖コントロールが不十分なNIDDM患者において、改善率は本薬47%、グリクラジド45%であり、改善率を指標として同等性が示された。

このときの食事療法前治療群 (Diet群) での両薬剤の投与量を見ると、本薬の最頻投与量は1mg/日 (35/46日) で全体の76%に達し、グリクラジドの最頻投与量は40mg/日 (36/49例) で全体の73%であった。グリベンクラミド前治療群での両薬剤の投与量を見ると、本薬の最頻投与量は2mg/日 (50/184例) で全体の27%を占め投与量の中央値は3mg/日であったが、グリクラジドの最頻投与量は160mg/日 (79/181例) で全体の43.6%に達し、投与量の中央値は120mg/日であった。これより、本薬の1mg/日はグリクラジドの40mg/日に相当すると考えられる (表ト-133)。

表ト-133 第Ⅲ相比較試験における投与量の分布

H群 (グリメピリド) における最終投与量の分布

最終投与量 (mg/日)	前治療群	全例 (例)	Diet群 (例)	GB \leq 5mg群 (例)	GB \geq 6.25mg群 (例)
0.5		1	0	1	0
1		57	35	22	0
2		56	6	49	1
3		31	2	20	9
4		28	3	19	6
5		32	0	14	18
6		24	0	12	12
7		1	0	1	0
合計		230	46	138	46

G群 (グリクラジド) における最終投与量の分布

最終投与量 (mg/日)	前治療群	全例 (例)	Diet群 (例)	GB \leq 5mg群 (例)	GB \geq 6.25mg群 (例)
40		64	36	28	0
80		60	11	47	2
120		24	1	19	4
160		80	1	38	41
200		1	0	1	0
合計		229	49	133	47

以上の成績より、本薬の維持用量としては1mg/日～4mg/日が妥当であると判断した。

④ 最高用量について

第Ⅱ相試験以降の臨床試験では本薬6mg/日を最高用量と定めたが、本薬6mg/日を越えて投与された症例は全929例中1例(7mg/日)であった。また、6mg/日までの本薬の安全性にも問題はなかった。

また、グリベンクラミド7.5mg/日以上で治療中の患者を用いて本薬の4～6mg/日とグリクラジドの最高投与量である160mg/日を比較検討した追加臨床試験2では、本薬がグリクラジドと同程度以上の血糖降下作用を持つことが示され、このときの安全性にも問題はなかった(表ト-97～100)。

以上の結果より、本薬の6mg/日は最高投与量として妥当であると判断した。

(3) 「使用上の注意」(案)及びその設定根拠

本薬の国内での基礎試験並びに臨床試験成績をもとに、類薬(スルホニルウレア剤)の使用上の注意、本薬の海外添付文書等を参考とし、薬発第606号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(平成9年)、薬安第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(平成9年)及び薬安第59号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(平成9年)による関連事項の指示に準拠して、表ト-134のように使用上の注意(案)を設定した。

表ト-134 使用上の注意 (案) (その1)

項目	内容	設定根拠
1. 警告	重篤かつ遅延性の低血糖症を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。	類薬(スルホニルウレア剤)に共通
2. 禁忌	1. 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病(若年型糖尿病、ブリティル型糖尿病等)の患者〔インスリンの適用である。〕 2. 重篤な肝又は腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕 4. 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「8. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 6. 本剤の成分又はスルホニアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者	類薬(スルホニルウレア剤)の禁忌を参考に設定
3. 慎重投与	(1) 肝又は腎機能障害のある患者 (2) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態 1) 肝又は腎機能障害 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 3) 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 4) 激しい筋肉運動 5) 過度のアルコール摂取者 6) 高齢者(「7. 高齢者への投与」の項参照) 7) 「5. 相互作用」の(1)に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用	類薬(スルホニルウレア剤)の使用上の注意を参考に設定
4. 重要な基本的注意	(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。 (2) 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。 (3) 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。 (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。 (5) 重篤かつ遅延性の低血糖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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。	類薬(スルホニルウレア剤)の使用上の注意を参考に設定

表ト-134 使用上の注意 (案) (その2)

項目	内容	設定根拠
5. 相互作用	<p>併用注意 (併用に注意すること) [薬剤名等：別表ト-1-1, 2参照]</p> <p>(1) 血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p>1) 臨床症状 血糖降下作用の増強による低血糖症状(脱力感, 高度の空腹感, 発汗, 動悸, 振戦, 頭痛, 知覚異常, 不安, 興奮, 神経過敏, 集中力低下, 精神障害, 意識障害, 痙攣等)が起こることがある。</p> <p>2) 措置方法 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。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し, α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース, ボグリボース)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。</p> <p>(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p>1) 臨床症状 血糖降下作用の減弱による高血糖症状(嘔気・嘔吐, 脱水, 呼気のアセトン臭等)が起こることがある。</p> <p>2) 措置方法 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。</p>	<p>類薬(スルホニルウレア剤)の使用上の注意及び本薬の海外添付文書等を参考に設定</p>
6. 副作用	<p>総症例955例中, 173例(18.1%)に285件(29.8%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。低血糖又は低血糖症状は39例(4.1%)に49件(5.1%)認められ, その他の副作用として主なものはγ-GTPの上昇17件(1.86%), LDH上昇17件(1.82%), GPT上昇17件(1.79%), GOT上昇11件(1.16%), ALP上昇10件(1.06%), BUN上昇8件(0.85%), 血清カリウム上昇7件(0.78%), 嘔気7件(0.73%), 白血球減少6件(0.65%), 下痢6件(0.63%), 胃不快感6件(0.63%)等であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖…低血糖(初期症状:脱力感, 高度の空腹感, 発汗等)があらわれることがある。なお, 徐々に進行する低血糖では精神障害, 意識障害等が主である場合があるので注意すること。また, 本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し, α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース, ボグリボース)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。</p> <p>2) 溶血性貧血, 再生不良性貧血, 無顆粒球症, 汎血球減少症…溶血性貧血, 再生不良性貧血, 無顆粒球症, 汎血球減少症があらわれることが他のスルホニルウレア系薬剤で報告されているので, 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。</p> <p>(2) その他の副作用 別表ト-1-3参照</p>	<p>臨床試験からの集計結果</p> <p>→臨床試験からの集計結果</p> <p>→類薬(スルホニルウレア剤)の使用上の注意を参考に設定</p> <p>→臨床試験からの集計結果及び類薬(スルホニルウレア剤)の使用上の注意を参考に設定</p>
7. 高齢者への投与	<p>高齢者では, 生理機能が低下していることが多く, 低血糖があらわれやすいので, 少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。</p>	<p>薬安第30号</p>
8. 妊婦, 産婦, 授乳婦への投与	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[スルホニルウレア系薬剤は胎盤を通過することが報告されており, 新生児の低血糖, 巨大児が認められている。また, 本剤の動物実験(ラット, ウサギ)で催奇形性作用が報告されている]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[他のスルホニルウレア系薬剤で母乳へ移行することが報告されている。]</p>	<p>本薬の動物実験結果及び類薬(スルホニルウレア剤)の使用上の注意を参考に設定</p>

表ト-134 使用上の注意 (案) (その3)

項目	内容	設定根拠
9. 小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない。	薬安第180号
10. 過量投与	徴候、症状：低血糖が起こることがある(「6. 副作用」の低血糖の項参照) 処置： ① 飲食が可能な場合：ブドウ糖(5～15g)又は10～30gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。 ② 意識障害がある場合：ブドウ糖液(50% 20mL)を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。 ③ その他：血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。	類薬(スルホニルウレア剤)の使用上の注意を参考に設定
11. 適用上の注意	薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。	日薬連発第249号
12. その他の注意	(1)スルホニルウレア系薬剤(トルブタミド1日1.5g)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。 (2)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。 (3)イヌを用いた慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた in vitro 試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。	類薬(スルホニルウレア剤)の使用上の注意を参考に設定 → 本薬の動物実験結果に基づく調査会からの指示

別表ト-1-1 血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等	作用機序
インスリン製剤 ヒトインスリン 等	血中インスリン増大
ビグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	肝臓での糖新生抑制, 腸管でのブドウ糖吸収抑制
インスリン抵抗性改善剤 トログリタゾン	インスリン作用増強
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	糖吸収抑制
プロベネシド	腎排泄抑制
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制
ピラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン	血中蛋白との結合抑制, 腎排泄抑制, 肝代謝抑制
サリチル酸剤 アスピリン サザピリン 等	血中蛋白との結合抑制, サリチル酸剤の血糖降下作用
プロピオン酸系消炎剤 ナプロキセン ロキソプロフェンナトリウム 等	血中蛋白との結合抑制[これらの消炎剤は蛋白結合率が高いので, 血中に本剤の遊離型が増加して血糖降下作用が増強するおそれがある]
アリアル酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム ナブメトン 等	
オキシカム系消炎剤 テノキシカム	
β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール ビンドロール 等	糖新生抑制, エピネフリンによる低血糖からの回復抑制, 低血糖に対する交感神経症状抑制
モノアミン酸化酵素阻害剤	インスリン分泌促進, 糖新生抑制
サルファ剤 スルファメチゾール スルファメトキサゾール スルファモノメトキシシ 等	血中蛋白との結合抑制, 肝代謝抑制, 腎排泄抑制
クロラムフェニコール	肝代謝抑制
テトラサイクリン系抗生物質 塩酸テトラサイクリン 塩酸ミノサイクリン 等	インスリン感受性促進
フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート 等	血中蛋白との結合抑制, 肝代謝抑制, 腎排泄抑制
グアネチジン	機序不明 組織カテコールアミン類枯渇の関与等が考えられる
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等	肝代謝抑制, 血中蛋白との結合抑制

別表ト-1-2 血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	作用機序
エピネフリン	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制, 肝臓での糖新生促進
副腎皮質ホルモン 酢酸コルチゾン ヒドロコルチゾン 等	肝臓での糖新生促進, 末梢組織でのインスリン感受性低下
甲状腺ホルモン レボチロキシシンナトリウム 乾燥甲状腺 等	腸管でのブドウ糖吸収亢進, グルカゴンの分泌促進, カテコラミンの作用増強, 肝臓での糖新生促進
卵胞ホルモン 安息香酸エストラジオール エストリオール 等	機序不明 コルチゾール分泌変化, 組織での糖利用変化, 成長ホルモンの過剰産生, 肝機能の変化等が考えられる。
利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド 等	インスリン分泌の抑制, 末梢でのインスリン感受性の低下
ピラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある
イソニアジド	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常
リファンピシン	肝代謝促進
ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン フルフェナジン 等	インスリン遊離抑制, 副腎からのエピネフリン遊離
フェントイン	インスリンの分泌阻害
酢酸ブセレリン	機序不明 酢酸ブセレリン投与により, 耐糖能が悪化したという報告がある

別表ト-1-3 その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満
血液		白血球減少, 貧血
肝臓		GOT上昇, GPT上昇, Al-p上昇, LDH上昇, γ -GTP上昇
腎臓		BUN上昇
消化器		嘔気, 嘔吐, 心窩部痛, 腹部膨満感, 下痢
過敏症	光線過敏症	発疹, そう痒感等
その他		めまい, 血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常

V. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	1-[4-[2-(3-エチル-4-メチル-2-オキソ-3-ピロリン-1-カルボキサミド)エチル]フェニルスルホニル]-3-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)ウレア
構造式	
効能・効果	インスリン非依存型糖尿病 (ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)
用法・用量	通常、成人にはグリメピリドとして1mg (1錠)より開始し、1日1~2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1~4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。
劇薬等の指定	劇薬 指定医薬品 要指示医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：アマリール 製剤：アマリール1mg錠 (1錠中にグリメピリド1mg含有) ：アマリール3mg錠 (1錠中にグリメピリド3mg含有)
毒性	<p>急性 : LD₅₀ (mg/kg) 経口 腹腔</p> <p>マウス♂ >10000 ≥2000</p> <p>♀ >10000 >2000</p> <p>ラット♂♀ >10000</p> <p>イヌ ♂ >2000</p> <p>亜急性 動物種 投与期間 投与経路 投与量 無毒性量 主な所見</p> <p>(mg/kg) (mg/kg)</p> <p>ラット 30日間 経口 1, 50, 2500 2500 血糖値低下</p> <p>イヌ 1ヵ月 経口 0.8, 16, 320 ♂ 320 血糖値低下</p> <p>♀ 16 血糖値低下</p> <p>慢性 動物種 投与期間 投与経路 投与量 無毒性量 主な所見</p> <p>ラット 6ヵ月 経口 1, 50, 2500 2500 血糖値低下</p> <p>膵臓ラ氏島β細胞の脱顆粒</p>

	<p>イヌ 6 ヶ月 経口 0.8, 16, 320 ♂ 320 血糖値低下 ♀ 16 血糖値低下 膵臓ラ氏島β 細胞の脱顆粒</p> <p>(ppm) (ppm)</p> <p>ラット 12 ヶ月 経口 20, 1000, 50000 ♂ 20 体重増加抑制 ♀ 1000 体重増加抑制</p> <p>(mg/kg) (mg/kg)</p> <p>イヌ 12 ヶ月 経口 0.8, 16, 320 ♂ 16 血糖値低下 ♀ 16 血糖値低下 膵臓ラ氏島β 細胞の脱顆粒 320mg/kg 群 の雌雄 1 例に 白内障</p>																																												
副作用	<table border="0"> <tr> <td colspan="2">副作用発現率 (臨床検査異常を除く)</td> <td colspan="2">臨床検査異常発現率</td> </tr> <tr> <td colspan="2">135/955 = 14.1%</td> <td colspan="2">150/955 = 15.7%</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>件数</td> <td>臨床検査異常の種類</td> <td>件数</td> </tr> <tr> <td>低血糖様症状</td> <td>49</td> <td>GPT 上昇</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>(冷汗)</td> <td>10)</td> <td>γ-GTP 上昇</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>(空腹感)</td> <td>8)</td> <td>LDH 上昇</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>(低血糖)</td> <td>7)</td> <td>GOT 上昇</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>(頭痛)</td> <td>7)</td> <td>Al-P 上昇</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>嘔気</td> <td>7</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃不快感</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	副作用発現率 (臨床検査異常を除く)		臨床検査異常発現率		135/955 = 14.1%		150/955 = 15.7%		副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	低血糖様症状	49	GPT 上昇	17	(冷汗)	10)	γ-GTP 上昇	17	(空腹感)	8)	LDH 上昇	17	(低血糖)	7)	GOT 上昇	11	(頭痛)	7)	Al-P 上昇	10	嘔気	7			下痢	6			胃不快感	6		
副作用発現率 (臨床検査異常を除く)		臨床検査異常発現率																																											
135/955 = 14.1%		150/955 = 15.7%																																											
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																																										
低血糖様症状	49	GPT 上昇	17																																										
(冷汗)	10)	γ-GTP 上昇	17																																										
(空腹感)	8)	LDH 上昇	17																																										
(低血糖)	7)	GOT 上昇	11																																										
(頭痛)	7)	Al-P 上昇	10																																										
嘔気	7																																												
下痢	6																																												
胃不快感	6																																												
会社	ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社 原体：輸入、製剤：製造																																												