

承認内容の要旨

一般名： グリメピリド
販売名： アマリール
アマリール 1mg 錠、同 3mg 錠
承認取得者名： ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社
承認日： 平成 11 年 9 月 22 日

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。)

調査報告書

平成11年4月26日
新医薬品第一調査会

調 査 品 目	一 般 名	グリメピリド
	販 売 名	アマリール、アマリール1mg錠、同3mg錠
製造・輸入承認を 申請した会社名		ヘキストジャパン株式会社 (現：ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社)
調査の概要 ＜調査品目の概要＞ グリメピリドは、ドイツヘキスト社において合成されたスルホニルウレア系の経口血糖降下剤であり、その化学名は、1-4-2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl]phenylsulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)ureaである。今回、「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）」を効能・効果とする薬剤として、1錠中にグリメピリド1mg又は3mgを含有する錠剤の製造承認申請がヘキストジャパン(株)からなされ、ヘキスト・マリオン・ルセル(株)に引き継がれたものである。 ＜規格及び試験方法＞ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する調査会審議では、1) 原薬の規格設定の根拠としたロットのうちに、他のロットよりも品質が劣ったと考えられるロットが含まれているが、このロットを含めた結果に基づいて規格を設定することの妥当性についてコメントすること、2) グリメピリド標準品の規格に化学構造をより厳密に確認できる試験項目を追加することなどの点についてコメントを求めた。これらに対する回答も含めて検討した結果、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。 ＜安定性＞ 原薬については、ポリエチレン袋又はポリエチレン瓶中に保存して行われた長期保存試験（室温、36箇月）及び加速試験（40℃、75％RH、6箇月）において、いずれの測定項目においても変化は認められず安定であった。また、製剤については、褐色ガラス瓶又はPTP包装中に保存して行われた長期保存試験（室温、36箇月）及びPTP包装中に保存して行われた加速試験（40℃、75％RH、6箇月）のいずれにおいても、スルホンアミド体がわずかに増加し、含量がわずかに低下した他は、いずれの測定項目においても変化は認められず安定であった。以上の結果から、原薬は、気密容器中で室温におい		

て保存するとき、また、製剤は、褐色ガラス瓶又はPTP包装中に入れて室温に保存するとき、いずれも長期間は品質を保証できるものと判断された。

<一般毒性>

急性毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて経口投与で行われ、マウス及びラットのLD₅₀値は10,000mg/kg以上、イヌでは2,000mg/kg以上であった。反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて経口投与により1、6及び12ヵ月間で行われた。ラットでは1ヵ月間投与試験で血糖値の低下を認めたが、6ヵ月間投与試験では本薬の薬理作用に基づく血糖値の低下に対する反動と考えられる血糖値の上昇が認められ、さらに膵ランゲルハンス島β細胞の脱顆粒を認めた。調査会では本薬投与群の血糖値低下に対する反動と考える根拠について説明を求めたところ、本薬の標的器官である膵臓に対する長期間の刺激により膵島β細胞の分泌顆粒が減少し、インスリン分泌能の低下が生じ、十分なインスリンの分泌がなかったため、その反応が過度に現れた結果として血糖値の上昇が認められたものと考えるとの回答が得られた。イヌでは逆に各試験ともに血糖値の低下が認められ、このラット及びイヌの違いは、血糖降下作用の持続時間がラットで2～3時間に対し、イヌでは24時間以上と非常に長く、投与24時間後の採血時点では、血糖降下作用が持続していると推察されたとの回答が得られ、これを了承した。また、調査会ではイヌの12ヵ月間投与試験において白内障が認められたため、発生機序について説明を求めたところ、各種in vitro、in vivo試験の結果から、本薬による白内障の発生機序は明らかではないが、本薬が直接作用し白内障を引き起こす可能性は低いことが示唆されたとの回答が得られた。これを了承したが、注意喚起のために添付文書の使用上の注意に記載させた。抗原性試験では陰性の結果が得られた。変異原性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られた。ラット及びマウスを用いたがん原性試験が実施され、ラットではがん原性は認められず、マウスで膵島細胞の過形成あるいは腺腫の増加が認められたが、これは長期間の刺激により生じた変化と推察された。

<生殖・発生毒性>

生殖・発生毒性試験は、ラットとウサギ（器官形成期投与）を用いて混餌又は経口投与により行われた。高用量群で母体の低血糖に起因すると思われる眼球と四肢の異常、胎児死亡率・死産率の上昇、離乳率の低下が認められたため、使用上の注意に記載して注意を喚起するとともに、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本薬を投与禁忌とした。次世代の発生に対する無毒性量は、ラット交配前、妊娠中及び授乳期投与試験で20ppm（2mg/kg）、ラット及びウサギの器官形成期投与試験でそれぞれ1mg/kg未満及び0.0067mg/kg、ラット周産期及び授乳期投与試験で1mg/kgであった。

<薬理>

本薬の健常動物における血糖降下作用はウサギ (10, 30 μ g/kg)、ラット (50, 100, 500 μ g/kg)、及びイヌ (60, 120 μ g/kg) において検討され、ほぼグリベンクラミドと同様の作用を持つことが示された。また、糖尿病モデル動物での作用はSTZ軽症糖尿病ラット (NIDDMモデル) 及びSTZ重症糖尿病ラット (IDDMモデル) に反復経口投与することにより検討され、前者においては本薬0.5mg/kg反復投与によっても耐糖能を有意に改善した。一方、後者においては本薬は有意な血糖低下作用を示さなかった。

本薬はラット還流膵臓において0.05-0.5 μ mol/Lでインスリン分泌を直接増加させ、その作用はグリベンクラミドと同等であった。また、本薬10nmol/Lでラットインスリンノーマ由来細胞株RINm5Fにおいて、ATP依存性Kチャネルを抑制した。また、ラット膵臓 β 細胞腫の培養細胞において、本薬はグリベンクラミド(IC₅₀=16nmol/L)より親和性は低いが、スルホニルウレア剤レセプターへの結合性を示すことが示された(81nmol/L)。一方、本薬のイヌでの血糖降下作用はグリベンクラミドとほぼ同等であったが、血漿インスリンレベルへの影響では、グリベンクラミドよりかなり弱かった。同様に、グリクラジドと比較した場合においても、同じ血糖降下作用を現す用量を用いた場合、インスリン増加作用は本薬(30, 60 μ g/kg)の方がグリクラジド(1.2, 4 mg/kg)よりかなり弱かった。これらの結果は本薬の作用においてはインスリン放出を介さない部分が大きいことを示している。そこで、本薬の膵外作用について、単離肝細胞での糖新生に対する影響が検討され、50 μ mol/L程度以上の濃度で全ての糖前駆物質(乳酸、ピルビン酸、グリセロール、アラニン、フルクトース)からのグルコース新生を抑制することが示された。また、fructose-2,6-bisphosphate 産生促進作用を示し、解糖系の促進と糖新生系の抑制を行い、肝臓からの糖放出を抑制しているとされた。しかし、この作用濃度は臨床での血中濃度と比較し100倍以上であった。一方、ラットでのインスリン作用の改善を有することが正常ラットに0.1mg/kgを2週間反復投与した後にインスリンクランプ法で検討することにより示された。同様の作用がSTZ糖尿病ラットでも認められた。また、同様の試験において、本薬の急性投与では肝への糖取り込みを促進しないが、反復投与では促進し、インスリン作用の増強作用を有することが示された。インスリン抵抗性の改善作用を有することがインスリン抵抗性糖尿病モデルであるKK-Ayマウスで示された。

調査会では、STZ重症糖尿病ラット (IDDMモデル) において本薬の膵外作用による血糖低下が認められなかった理由についてコメントを求めたところ、1) 本モデル動物では血中インスリンレベルが著しく低いことによると思われる、2) 本薬の膵外作用はインスリン存在下の条件で有効に現れる、3) 本モデル動物でもインスリンクランプ条件下では本薬によるグルコース取り込み増加が認められた、及び4) インスリン欠乏状態で血糖低下が現れない機構については不明、との回答が出され、その回答を了承した。また、本薬のアンカップリング作用についてコメントを求めたところ、本薬を含むスル

ホニルウレア剤は $100\mu\text{mol/L}$ の高濃度で僅かにアンカップリング作用を示したが、臨床での血中濃度は $0.1\text{--}1\mu\text{mol/L}$ であり、また、単離肝細胞ではアルブミン存在下で $100\text{--}500\mu\text{mol/L}$ でTCA 回路の活性化が認められたが、99%以上がアルブミンに結合しており、フリー体はより少ないと思われることから、生体内で上記機構が働いているとは思われない、との回答が出され了承した。また、臨床での血中濃度の100倍以上で示された、糖新生抑制作用やケトン体産生促進作用、及び CO_2 産生促進作用が本薬作用機序として認められないことを指摘したところ、本薬の腓外作用発現機構から削除された。また、インスリン抵抗性細胞において、インスリンの作用が現れていることについてコメントを求めたところ、1) 20時間の培養中にインスリン抵抗性を軽減している、2) インスリンとの併用によりインスリンの作用は増強される、3) インスリン抵抗性細胞のインスリン反応性は V_{max} が65% 低下し、 ED_{50} が2.6 倍上昇しているが、非反応性では無いことから、インスリンによりグルコース輸送能はわずかながら高まるとの回答を得て、了承した。

一般薬理試験においては、臨床での血中濃度と比較して100倍以上の $100\mu\text{mol/L}$ で回腸の収縮が抑制された以外、特記する作用は認められなかった。

<吸収・分布・代謝・排泄>

本薬をラットに静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は2相性の減少を示し、 ^{14}C グリメピリドを経口投与したときの組織中放射能濃度は肝、腎を除いて血液中濃度よりも低かった。本薬はイヌ、ウサギ及びヒト血漿又は血清タンパクと高い結合率(>99%)を示し、結合タンパクは主にアルブミンであった。本薬を経口投与したときの主たる排泄経路はラット、イヌでは糞中排泄であり、ウサギでは尿中排泄であった。

健常成人を対象に $0.25\text{--}1\text{mg}$ の朝食前単回経口投与では、未変化体の血清中濃度は $T_{\text{max}}\ 0.72\text{--}1.33$ 時間で C_{max} に達し、その後 $T_{1/2}\ 0.98\text{--}1.98$ 時間で低下した。なお、血清中代謝物濃度は未変化体に比べて低濃度で推移した。本薬のバイオアベイラビリティは約100%と推定されており、消化管からの吸収は良好であると考えられた。主な排泄経路は尿及び糞であった。空腹時投与及び食後投与時の薬物動態学的パラメーターの比較から、本薬の体内動態には食事の影響はないと考えられた。

インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)患者に対する1日1回反復経口投与試験を行った結果、蓄積性はないと考えられた。一方NIDDMかつ腎機能低下患者(外国人)に本薬を単回経口投与すると、未変化体の全身クリアランスは腎機能正常患者より高い値を示し、代謝物の尿中回収率は腎機能低下に伴い減少した。したがって、本薬の体内動態は腎機能低下により影響を受けるものと考えられた。

調査会では腸肝循環される本体が未変化体のみかあるいは代謝物も含まれるかについて説明を求めたところ、代謝物である水酸化体(M1)及びカルボン酸(M2)が主に腸肝循環されるとの回答を得たので、これを了承した。また腎機能低下患者における血中濃度推

移を代謝物を含めて示すことを求めると共に、腎機能低下患者の肝における本薬の体内動態の変化について説明を求めた。これに対して申請者から未変化体とともに代謝物M1、M2の血清中濃度推移が示された。また腎機能低下患者における体内動態の変化は本薬の肝の代謝活性が変化したことによるのではなく、未変化体については、本薬の血清タンパク結合率の変化に伴う分布容積及び肝クリアランスの増加に起因し、代謝物については腎クリアランスの減少に起因するとの回答を得たので、これを了承した。

<臨床>

第Ⅰ相試験は、健常成人男性において0.25、0.5、1mgの単回投与試験が各6例とプラセボ9例で行われた。本薬の食直前の投与により朝食後の血糖値は用量依存的に低下した。血中インスリンやCペプチド濃度は、プラセボに対して有意に増加したが、用量間で差はなかった。NIDDM患者で0.5mg(n=5)及び1mg(n=4)の7日間の連続投与試験では、第1日目と第7日目で、血糖の低下度に差はなく、7日目に空腹時インスリン濃度が低下した。

前期第Ⅱ相試験は、グリベンクラミド5mg/日以下あるいはグリクラジド120mg/日以下で治療中のNIDDM患者53例に、本薬を0.25mgから2mg/日まで漸増投与して行われた。79.2%の症例が前薬と同等以上の血糖コントロールであり、血糖コントロールが同等以上の比率が用量に従い増加することより、最高用量2mg/日では不十分であった。

後期第Ⅱ相試験は、入院中のNIDDM患者に本薬0.25mg(n=31)、0.5mg(n=31)、あるいはプラセボ(n=32)を朝食前に2週間投与して行われた。血糖降下の効果は、0.25mg群と0.5mg群で有意差はなかったが、血糖日内変動の曲線下面積では0.5mg群で0.25mg群に比して有意に低下していた。

至適用量探索試験は、食事療法のみ、あるいはグリベンクラミドかグリクラジドで治療中のNIDDM患者(n=363)に、本薬0.5 - 4.0mg/日を24週間投与して行われた。333例で血糖コントロール度の主治医判定が行われ、改善32.9%、不変49.5%、悪化17.6%であり、投与量は81.7%が1.0-4.0mg/日であった。副作用として4例(1.1%)に低血糖が認められた。

第Ⅲ相比較試験は、グリクラジド40 - 160mg/日を対照薬として、本薬1 - 6mg/日を24週間投与した。対象は、グリクラジドを除くスルホニルウレア剤又は食事療法で、空腹時血糖値140~180mg/dL、HbA_{1c} 7.0 - 9.9%のNIDDM患者472例であった。有効性が解析された本薬投与群230例での改善率は47%、グリクラジド投与群229例の改善率は45%であり、両薬剤の同等性が証明されたとされた。副作用は本薬で6.5%、グリクラジド群で7.0%であり、低血糖発現頻度はそれぞれ4.8%と2.6%であった。

長期投与試験は、HbA_{1c} 7.0%以下のNIDDM患者65例に本薬を6mg/日まで投与して、1年間にわたり行われた。56例で有効性の解析が行われ、HbA_{1c} は6カ月後、12カ月後に有意に低下した。副作用は4例に認められたが、重篤なものはなかった。

調査会では、全試験における有効性の判定がどのような客観的根拠によっているかを質した。申請者からは、今回の判定基準は主治医がHbA_{1c} 及び空腹時血糖をもとに総合

的に判定しているとの回答があり、後付けで正準分析がなされた。その結果、前期第Ⅱ相試験や至適用量検索試験ではHbA_{1c}が、後期第Ⅱ相試験では空腹時あるいは食後血糖値が重視されていた。第Ⅲ相比較試験では、HbA_{1c}の変化度とHbA_{1c}の最終値が重視されていたとの回答が提出され、本回答を了承した。

また、調査会では第Ⅲ相比較試験について、治験開始後に主治医の有用度判定基準が定められ、選択基準を空腹時血糖値140mg/dL以上、HbA_{1c} 7.0以上と変更し、さらに、同等性の検討には全般改善度の改善率に軽度改善以上を採用すると変更した理由を尋ねた。中間検討で約60%の症例が選択基準より血糖コントロールが悪い症例であったため、改善率を軽度改善以上に変更したとの回答がなされた。調査会では、具体的・客観的評価基準が試験計画書に定められていないこと、登録された症例の約60%が選択基準を満たしていないことから、再度適切な臨床試験を行うよう指示した。

その結果、申請者は新たに、食事療法のみで治療中のNIDDM患者80例に、本薬あるいはプラセボを投与した追加臨床試験1と、高用量のスルホニルウレア剤投与中で血糖コントロールの悪いNIDDM患者319例に本薬あるいはグリクラジドを二重盲検で投与した追加臨床試験2を行った。今回は、改善度をHbA_{1c}で規定し、2%以上低下を著明改善、1~2%低下を改善、0.9~0.6%低下を軽度改善と定めた。追加臨床試験1では、改善以上の改善率はプラセボ投与群で7.5%、本薬群で67.6%であった(p<0.0001)。HbA_{1c}は本薬群で8.26から6.94%に低下し、プラセボ群では8.24から8.40%に上昇した。追加臨床試験2では、HbA_{1c} 8.0%以上の患者での改善以上の改善率は本薬投与群で7.6%、グリクラジド群で7.7%であった。調査会では、追加臨床試験2における有効性が極めて低いことについて議論がなされ、今回の対象症例は平均HbA_{1c} 9.7%、空腹時血糖値210mg/dL程度と極めて血糖コントロールの悪い重症例であることより了承された。さらに、本薬の糖尿病治療における位置づけについて議論がなされた。本薬には、動物実験でインスリン抵抗性改善作用がみられるが、ヒトでは必ずしも認められていないこと、現時点では他の血糖降下薬との併用は安全性が確かめられていないので、食事・運動療法のみで血糖コントロールの十分ないいわゆる軽症糖尿病患者への投与が適応となることで一致した。

<結論>

以上のような審議の結果、本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。