

衛研発第3740号
平成15年11月13日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] 原体：ミチグリニドカルシウム水和物「SFL」

製剤：グルファスト錠 5mg, 同 10mg

[一般名] ミチグリニドカルシウム水和物

[申請年月日] 平成 14 年 12 月 24 日

[申請者] 原体：塩野フィネス株式会社

製剤：キッセイ薬品工業株式会社

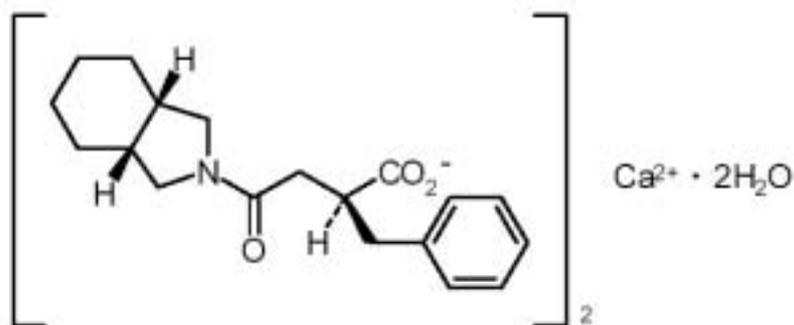
[申請区分] 新有効成分含有医薬品 (1)

[化学構造式]

分子式

$C_{38}H_{48}CaN_2O_6 \cdot 2H_2O$

構造式



本質

(日本名)

(+)-ビス[(2*S*, 3*a*, 7*a*-シス)- α -ベンジルヘキサヒドロ- γ -オキソ-2-イソインドリン酪酸] 一カルシウム 二水和物

(英名)

(+)-Monocalcium bis[(2*S*, 3*a*, 7*a*-*cis*)- α -benzylhexahydro- γ -oxo-2-isindolinebutyrate] dihydrate

[特記事項]

なし

[審査担当部]

審査第一部

審査結果

平成 15 年 11 月 13 日作成

[販 売 名]	原体：ミチグリニドカルシウム水和物「SFL」 製剤：グルファスト錠 5mg，同 10mg
[一 般 名]	ミチグリニドカルシウム水和物
[申請年月日]	平成 14 年 12 月 24 日
[申 請 者]	原体：塩野フィネス株式会社 製剤：キッセイ薬品工業株式会社

[審査結果]

有効性について

食事療法により十分な効果が得られていない 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（無作為化二重盲検並行群間比較試験、1 日 3 回毎食直前に 12 週間投与）において、主要評価項目である HbA_{1c} の変化量（最終評価時の HbA_{1c}－治験薬投与前の HbA_{1c}）は、本薬 10mg 群 $-0.44 \pm 0.75\%$ （平均値±SD）、ボグリボース 0.2mg 群 $-0.11 \pm 0.64\%$ 、プラセボ群 $+0.21 \pm 0.66\%$ であり、本薬及びボグリボースのプラセボに対する優越性が確認された（共に $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。さらに本薬は、ボグリボースに比して有意に HbA_{1c} を改善した（ $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。また、食後血糖 2 時間値変化量においても、本薬群（ -50.1 ± 43.5 mg/dL、平均値±SD）はボグリボース群（ -5.1 ± 38.1 mg/dL）及びプラセボ群（ $+9.9 \pm 45.1$ mg/dL）に対して有意な差を認めた（共に $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。以上から、本薬 10mg は軽症の 2 型糖尿病患者に対して有効であることが示唆された。

安全性について

第Ⅲ相臨床試験において、臨床症状における有害事象発現率に投与群間で有意差は認められなかった。また、本薬群に重篤な有害事象が 2 例（急性心筋梗塞、大腸ポリープ（大腸癌を含む））及びボグリボース群に 1 例（右下腹部痛）認められたが、このうち急性心筋梗塞のみが因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

副作用の発現率は投与群間で有意差は認められなかった。

低血糖に関しては、本薬投与群、ボグリボース群及びプラセボ群においてそれぞれ 2.0%（2/102 例）、5.5%（6/110 例）及び 2.9%（3/102 例）であった。低血糖症状はすべて軽症であり、また発現率は各群間に有意差を認めなかった（本薬 vs. プラセボ $p = 0.650$ 、本薬 vs. ボグリボース $p = 0.182$ 、ボグリボース vs. プラセボ $p = 0.364$ ； χ^2 検定）。

また特に、低血糖、 α -GI 剤から切り替えた場合及び長期間服薬した場合、肝機能障害（類薬で黄疸を伴う重篤な肝機能障害が認められている）、腎機能障害合併患者（半減期の延長が認められている）における安全性について市販後の調査により情報を収集することとした。

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目を下記の効能・効果及び用法・用量について承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

2 型糖尿病における食後血糖推移の改善（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合に限る）

【用法・用量】

通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本薬は、従来のスルホニル尿素系とは異なるインスリン分泌促進剤の開発を目的としてデザイン、開発された、新規のベンジルコハク酸を骨格とする化合物である。

本薬は、
と
から得られる
工程等を経てカルシウム塩とし、
から再結晶して製造される。開発の
過程で精製法の変更も含めて製法が
回変更されており、申請製法により製造された原薬は後期
第Ⅱ相以降の臨床試験で使用されている。製法により類縁物質のプロファイルには若干の差が認められ、申請製法による原薬では、
分解物である類縁物質 A ((2S)-2-ベンジルコハク酸) 並びに副生成物である類縁物質 D (
) の 2 種がわずかに検出された。類縁物質 A 及び D については動物試験等により安全性が検討され、特段の毒性は指摘されなかった(二項参照)。本薬の構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、¹H 及び ¹³C-核磁気共鳴スペクトル (NMR)、質量スペクトル、X 線結晶構造解析等により確認された。

物理化学的性質として、性状、各種溶媒及び pH 緩衝液に対する溶解性、吸湿性、熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形、異性体、旋光性、類縁物質、強制分解物等について検討された。本薬はメタノールまたはエタノール (99.5) に溶けやすく、水に溶けにくく、また緩衝液中では、酸性 (pH4 以下) では極めて溶けにくく、中性からアルカリ性では溶解度が上昇した。解離定数 (pKa) は
(カルボキシル基の解離に基づく) であり、1-オクタノール/水系の分配では、酸性領域では有機層に、中性からアルカリ性では水層に分配しやすかった。結晶形は、粉末 X 線回折及び固体 ¹³C-NMR で判別可能な 2 種類 (
、
) が確認されており、申請製法においては
型の
みが生成することが確認された。両結晶形について、日局崩壊試験第 1 及び第 2 液に対する溶解度に差は認められず、また熱、圧力及び粉碎による転移は認められず、
型結晶をなりゆき室温で 3 年間保存しても結晶形の変化は認められなかった。強制分解物としては、固体状態での加熱で類縁物質 A 及び E (
) が、加湿により類縁物質 A の生成が確認され、水溶液状態では類縁物質 A が、酸化状態では未知の数種類の分解生成物が検出された。

原薬の規格及び試験方法として、申請時には性状 (色及び形状、溶解性)、確認試験 (カルシウム塩の定性反応、IR)、旋光度、純度試験 (重金属、類縁物質)、水分及び定量法 (高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法) が設定されている。

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤により構成され、
により調製される。

製剤の規格及び試験方法として、申請時には性状 (色及び形状)、確認試験 (HPLC/UV ダイオードアレイ)、純度試験 (類縁物質)、含量均一性試験、溶出試験及び定量法 (HPLC 法) が設定されている。

医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) は、10mg 錠に割線があることについて理由を尋ね、また分割時の質量偏差を示すよう求めた。申請者は本薬では症状により適宜減量を可としていることから分割投与を考慮して割線を施しており、10mg 錠のみを採用する医療機関への便宜を図ったものと説明した。分割後の質量に問題となる偏差を認めなかったことから審査センターは回答を了承した。

以上より、審査センターは原薬及び製剤について必要な検討がなされ、また規格及び試験方法は適切に設定されていると判断した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬の安定性試験として、原薬を二重のポリ袋に入れたものをファイバードラムに入れたものについて長期保存試験（25℃、60%RH、30 カ月 [継続中]）及び加速試験（40℃、75%RH、6 カ月）が、シャーレに入れたものについて苛酷試験（温度（60℃、3 カ月、遮光）、湿度（25℃、90%RH、3 カ月、遮光）、光（総照度 125 万 lux・hr、総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²以上）が実施されている。長期保存試験の 30 カ月時点及び加速試験においては、わずかに水分の減少を認めたほかには類縁物質等いずれの測定項目にも経時変化は認められなかった。苛酷試験においては、温度条件下で類縁物質 A 及び E のわずかな増加（ 及び %）が、湿度条件下では類縁物質 A のわずかな増加（ %）及び含量の低下（ %）が、光照射条件下では類縁物質 A のわずかな増加（ %）が認められたほかは、変化は認められなかった。

申請者は、原薬が長期保存試験の 30 カ月までの成績及び加速試験においてほとんど経時変化を示さなかったことから、リテスト期間として 3 年を設定するとしている。審査センターは、リテスト期間の設定を妥当と判断した。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続中である。

製剤の安定性試験として、5mg 及び 10mg 錠について PTP 包装し紙箱に入れたもの及びポリ瓶に入れたものについて、長期保存試験（25℃、60%RH、30 カ月 [継続中]）及び加速試験（40℃、75%RH、6 カ月）が、シャーレに入れたものについて苛酷試験（温度（60℃、3 カ月、遮光）、湿度（25℃、90%RH、3 カ月、遮光）、光（総照度 125 万 lux・hr、総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²以上）が実施されている。長期保存試験では、30 カ月の時点で、PTP 包装品で類縁物質 A のわずかな増加（5mg 錠及び 10mg 錠で %及び % [3 ロットの最大値]）、錠剤質量のわずかな増加及び錠剤硬度のわずかな低下が認められ、ポリ瓶品では類縁物質 A のわずかな増加（5mg 錠で %及び 10mg 錠で % [3 ロットの最大値]）及び錠剤硬度のわずかな低下が認められた他はいずれの測定項目にも変化は認められなかった。加速試験では、PTP 包装品で類縁物質 A、C、E 及び総量の増加、錠剤質量のわずかな増加並びに錠剤硬度のわずかな低下が認められた他はいずれの測定項目にも変化は認められなかった。加速試験のポリ瓶品でも類縁物質 A、C、E 及び総量の増加、錠剤質量のわずかな増加並びに錠剤硬度のわずかな低下が認められた他はいずれの測定項目にも変化は認められなかった。苛酷試験では、温度条件下では性状の変化（微褐色に変色）、類縁物質 A 及び C の増加並びに含量の低下が認められ、湿度条件下では類縁物質 A のわずかな増加が認められ、光照射条件下では類縁物質 A 及び E のわずかな増加が認められた。

申請者は、安定性試験において類縁物質 A、C 及び E の増加が認められていることから、長期保存試験において増加が認められた類縁物質 A の生成量について、要因（含量、ロット、包装形態）ごとに統計解析による評価を実施した。その結果、類縁物質 A は保存期間に比例して増加し、回帰直線の片側 95%信頼限界は少なくとも カ月では規格値未満であり、36 カ月における類縁物質 A の推定生成量の上限は ～ %であった。この結果に基づき、申請者は製剤の貯法及び有効期間を、室温下で密閉容器に保存するとき 3 年間としている。審査センターは有効期間の設定は妥当と判断したが、包装形態の評価として気密容器とすることが適当ではないかと尋ねたところ、申請者より、製剤の貯法を「気密容器」に変更するとの回答が得られたのでこれを了承した。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続中である。

ニ. 毒性に関する資料

1. 提出された資料の概要

単回投与毒性試験のうちマウス静脈内単回投与試験及びラット静脈内単回投与試験、遺伝毒性試験のうちマウスリンフォーマ試験及びラットの肝細胞を用いた不定期DNA合成 (UDS) 試験では本薬のナトリウム塩で、抗原性試験では本薬及び本薬のナトリウム塩の両方で、その他の試験では本薬が使用されている。なお、提出された資料では、投与量または処置濃度は本薬に換算されており、血漿中濃度は本薬のフリー体で表記している。

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌで行われている。マウス単回投与試験は経口及び静脈内投与で実施され、それぞれ概略の致死量は雌雄とも2234mg/kg超、670 mg/kgと判断された。静脈内投与では447mg/kg以上の群で投与後3～5時間まで間代性痙攣、横臥、自発運動減少及び虚脱が認められている。

ラット単回投与試験は経口及び静脈内投与で実施され、経口投与でのProbit 法によるLD₅₀値は雄で5980mg/kg、雌で3860mg/kgと推定され、概略の致死量は雄で4800mg/kg、雌で3200mg/kg未満と判断された。一般状態では、全投薬群で投与後にうずくまり、呼吸異常が認められ、投与当日に4800及び6400mg/kg群の雄各1例、雌の多数例で呼吸困難を呈し死亡した。2日目にも同様の所見が観察され、6400 mg/kg群の雄ならびに3200及び4800 mg/kg群の雌で、3日目に3200mg/kg群の雌1例が死亡している。雄に比べ雌で強い毒性症状が認められたが、これは血漿中未変化体濃度の差によるものと推察されている。静脈内投与試験での概略の致死量は雌雄とも447mg/kgと判断されている。投与直後から自発運動減少が認められ、死亡例の雄では間代性痙攣及び赤色鼻汁が認められ、670mg/kg群ではこれらの症状に加え流涎及び横臥または虚脱が認められている。

イヌ単回投与毒性試験では雄ビーグル犬を用い、経口投与により実施されている。死亡の発現は認められず、概略の致死量は2000mg/kg超と判断されている。

反復投与毒性試験はイヌとラットで行われている。

イヌ2週間投与試験では600、250及び100mg/kg/日の経口投与で、黒緑色便や、灰白色便、軟便及び粘液便等の異常便が投与全群で観察されている。投与全群で投与直前値と比べて血糖の低値が認められている。異常便を毒性所見と判断しなかったため毒性発現量が求められていない。

イヌ1か月間投与試験及び1か月間回復性試験は600、250及び100mg/kg/日の経口投与で行われている。投与全群で黒緑色便、灰白色便、粘液便及び下痢便が、600mg/kg/日群では嘔吐物に褐色凝塊の混入及び血便も観察されている。投与全群の雌雄で血糖の低値、雌でカリウムの低値、600mg/kg/日群雄の尿でpHの低値傾向が認められた。剖検では胆嚢粘膜に沈殿物を混じた粘稠液の付着、病理組織学的検査で、対照群を含む雌雄で胆嚢粘膜に粘液様物質の固着が認められ、一部では肝臓の胆管内に黄褐色物質が、さらに十二指腸のファーター乳頭の胆管内に黄褐色物質が認められている。しかし認められたこれら所見については、投与量との関連が認められないことから、本薬投与による影響でないと判断されている。無毒性量は100 mg/kg/日以上で黒緑色便が認められたことから、100 mg/kg/日未満と判断されている。

イヌ6 月間投与試験はゼラチンカプセルに充填し500、120、30mg/kg/日の用量で行っているが死亡動物は認められていない。一般状態で、120mg/kg/日以上群に黒緑色便が認められ500mg/kg/日群では潜血強陽性が確認されている。また、500mg/kg/日群の雄1例で痙攣様発作が

観察されている。血液生化学検査では、500mg/kg/日群の雌を除く全群の雌雄で血糖の低値が、500mg/kg/日群の雄でアルカリホスファターゼ及び中性脂肪の高値が認められている。臓器重量は、500mg/kg/日群の雌雄で甲状腺重量が、雄で肝臓重量の高値が認められているが、病理組織学的検査で変化は認められていない。無毒性量は120mg/kg/日以上で黒緑色便が認められたことから、30mg/kg/日と判断されている。

イヌ26週間投与試験及び8週間回復性試験では1%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に懸濁し強制経口投与で行っている。投与量は、559mg/kg/日を最高用量とし、55.9及び5.59mg/kg/日を設定している。投与期間中に55.9mg/kg/日群の1例が痙攣様発作及び自発運動減少等が認められ屠殺され、生存例では、5.59mg/kg/日群で低血糖に関連すると推察される痙攣様発作、ふらつき及び震顫等が、55.9mg/kg/日以上群では水様または白色便が、559mg/kg/日群では流涎及び嘔吐が観察されている。投与26週目に実施した本薬投与後の経時的血糖値測定では、55.9mg/kg/日以上群の雌雄で投与前値でも対照群よりも低値で、投与後わずかな低下が認められたが、すみやかに投与前値まで回復している。一方、5.59mg/kg/日群の雌雄は、投与後0.5～2時間に著明に低下したが、その後すみやかに投与前値まで回復していた。臓器重量では5.59及び559mg/kg/日の雌で甲状腺の高値及び脾臓の低値が認められたが、病理組織学的には変化は認められなかった。トキシコキネティクスでは、雌雄ともほぼ投与量に応じたCmax及びAUC_{0-24hr}の上昇が認められたが、明らかな性差あるいは投与回数の増加に応じた変動は認められていない。無毒性量は55.9mg/kg/日で一般状態の悪化による屠殺例が認められたことから、5.59mg/kg/日と判断されている。

イヌ1年間投与試験では1000mg/kg/日を最高用量とし、500、100及び10mg/kg/日をゼラチンカプセルに充填し経口投与を行っている。最高用量群で一般状態の悪化により2例を屠殺し、投与17日目より投与量を750 mg/kg/日に変更し試験を継続している。さらに500 mg/kg/日群の雌雄各1例、750mg/kg/日群の雄1例が死亡、500mg/kg/日群の雄1例、750mg/kg/日群の雄1例及び雌2例が一般状態の悪化が理由で屠殺されている。一般状態として、500及び750mg/kg/日群の死亡例及び屠殺例において痙攣様発作、震顫及び自発運動減少が観察されている。10mg/kg/日群の雌及び100mg/kg/日以上群の雌雄で血糖の低値または低値傾向が認められている。剖検及び病理組織学的検査で、死亡例、屠殺例及び生存例とも特記すべき所見は認められていない。トキシコキネティクスでは、500mg/kg/日群まではほぼ投与量に応じたCmax及びAUC_{0-24hr}の上昇、Tmaxの延長傾向が認められたが、12カ月目の750mg/kg/日群のCmax及びAUC_{0-24hr}では頭打ち傾向が認められた。無毒性量は500 mg/kg/日以上で死亡または屠殺例が認められたことから、100 mg/kg/日と判断されている。

ラット3カ月間反復投与試験及び1カ月間回復性試験では1500mg/kg/日を最高用量とし、500、100及び10mg/kg/日を設定し、1%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に懸濁し胃ゾンデを用い強制経口投与している。一般状態は、500mg/kg/日以上群で被毛汚染が認められたが、その他異常はなかった。血液学的検査で、1500 mg/kg/日群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球色素量及び濃度が低値、雄で網状赤血球数が高値及びフィブリノーゲン量が低値、雌で平均赤血球容積が低値を示した。血液生化学検査では、1500 mg/kg/日群の雄及び500 mg/kg/日以上群の雌でアルブミンの高値、1500mg/kg/日群の雄でA/G及びアルカリホスファターゼの高値ならびに中性脂肪の低値、雌で総蛋白の高値が認められている。100mg/kg/日以上群の雄で総コレステロールの高値、500mg/kg/日以上群の雄で無機リンの高値、雌で遊離脂

肪酸の高値、1500mg/kg/日群の雌でカリウムの低値が認められている。尿検査で、100mg/kg/日以上の群の雄で潜血が認められ、病理組織学的に100mg/kg/日以上の群では尿細管への出血が、500mg/kg/日以上の群では尿細管の好塩基性変化が認められていることから、潜血は尿細管障害に由来すると考えられた。剖検で、投与全群の雄及び500mg/kg/日群の雌で肝臓の小葉構造明瞭化または黄色調化が観察され、1500 mg/kg/日群の雄で腎表面に赤色斑が認められ、臓器重量では、500 mg/kg/日以上の雌雄の肝臓及び腎臓重量が高値、雄の膵臓重量が高値、1500mg/kg/日群の雌の膵臓重量が高値を示した。病理組織学的検査では、1500mg/kg/日群の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞に微細顆粒状変化が、雄で肝細胞質の凝集及び肝細胞の腫大が、投与全群雌雄の脂肪染色では肝臓の小葉周辺性に肝細胞の脂肪変性が認められている。500 mg/kg/日以上の雄で腎臓の尿細管に中等度の好塩基性変化が、100mg/kg/日以上の雄及び1500 mg/kg/日群の雌で尿細管内への出血が認められた。電子顕微鏡検査では、1500 mg/kg/日群の雄で腎臓のボーマン嚢内に赤血球が認められた。無毒性量は100mg/kg/日以上で尿潜血及び尿細管内への出血が認められたことから、10mg/kg/日と判断されている。

ラット6 カ月間投与試験は1000mg/kg/日を最高用量とし、200, 30, 5及び1mg/kg/日を1%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に懸濁して胃ゾンデで強制経口投与している。一般状態で1000mg/kg/日群の投与12週目より特定の動物で痙攣様発作が散見されている。血液学的検査で、200mg/kg/日以上の雌雄がヘモグロビン量の低値、200mg/kg/日以上の雌及び1000mg/kg/日群の雄がヘマトクリット値の低値、1000mg/kg/日群の雌雄で赤血球数の低値が認められ、1000mg/kg/日群の雄で血小板数の高値及びプロトロンビン時間の延長が認められた。血液生化学検査は、1000mg/kg/日群の雄でクレアチンホスホキナーゼ、リン脂質、総コレステロール及び α -グロブリン分画の高値、雌でコリンエステラーゼ及び β -グロブリン分画の低値が認められた。剖検では、5及び200mg/kg/日以上の雄で肝臓に小葉構造明瞭化が、臓器重量では、30mg/kg/日以上の雄及び200mg/kg/日以上の雌で肝臓重量の高値が、200mg/kg/日以上の雌及び1000mg/kg/日群の雄で腎臓及び膵臓重量の高値が認められている。病理組織学的検査で、200mg/kg/日以上の雄及び1000 mg/kg/日群の雌で肝臓の小葉中心性肝細胞に微細顆粒状変化が、200mg/kg/日以上の雌雄で肝臓の小葉周辺性に中等度の肝細胞の脂肪変性が、1000 mg/kg/日群の雌雄で小葉中心性に多核肝細胞が観察された。また、200mg/kg/日以上の雄で腎臓の尿細管に中等度の好塩基性変化が、1000mg/kg/日群の雌雄で慢性腎症が、雄で中等度の尿細管の拡張及び尿細管内に蛋白様物質が認められた。さらに、200mg/kg/日群の雄及び1000mg/kg/日群の雌雄で副腎の皮質細胞内への脂質蓄積の増加が認められている。薬物代謝酵素では、1000mg/kg/日群の雄でチトクロームP450 含量の高値が認められた。電子顕微鏡検査では、1000mg/kg/日群の雄で肝細胞質内に脂肪滴増加及び小葉中心部肝細胞に滑面小胞体の増生、雌で多核肝細胞が認められた。無毒性量は200mg/kg/日以上で小葉周辺性肝細胞の脂肪変性及び尿細管の好塩基性変化が認められたことから30mg/kg/日と判断されている。

ラット26 週間投与試験及び8 週間回復性試験は、1117 mg/kg/日を最高用量とし、111.7 及び11.17mg/kg/日を設定し、投与回数は1日2回（2回目投与は1回目投与の8時間後）とし、1回あたりの投与量は55.9, 5.59 及び0.559mg/kg としている。投与期間中に1117mg/kg/日群の雄6例及び雌1例が死亡または一般状態の悪化のため屠殺している。血液学的検査で、111.7mg/kg/日以上の雄でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、1117mg/kg/日群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値が認められた。血液生化学検査で、

1117mg/kg/日群の雄及び11.17mg/kg/日以上以上の雌で血糖の低値が認められた。1117mg/kg/日群の雌雄で総コレステロール、中性脂肪、リン脂質及びアルカリホスファターゼの高値が認められている。血中ホルモン濃度測定では、111.7mg/kg/日以上以上の雌雄でチロキシンの軽度な高値が、1117 mg/kg/日群での雌で甲状腺刺激ホルモンの軽度な高値が認められた。尿検査では、1117 mg/kg/日群の雌雄で尿量の高値が認められた。剖検では、1117mg/kg/日群の死亡及び屠殺例において特記すべき所見は認められなかった。生存例では、11.17mg/kg/日以上以上の雌及び111.7 mg/kg/日以上以上の雄で腺胃部に隆起ヒダが認められた。臓器重量では、111.7 mg/kg/日以上以上の雄及び1117mg/kg/日群の雌で肝臓及び甲状腺重量の高値が、1117 mg/kg/日群の雌雄で腎臓及び副腎重量の高値が、雌で膵臓重量の高値及び卵巣重量の低値が認められ、病理組織学的検査では、111.7mg/kg/日以上以上の雄及び1117mg/kg/日群の雌で肝臓の小葉中心性肝細胞の腫大が、1117mg/kg/日群の雌雄で小葉中心性肝細胞の壊死が認められた。1117mg/kg/日群の雌雄で甲状腺の濾胞上皮細胞の腫大が認められ、111.7 mg/kg/日以上以上の群の雄で慢性腎症が、111.7mg/kg/日以上以上の群の雄及び1117mg/kg/日群の雌で腎臓に過形成を伴う尿細管上皮の脱落及び皮質尿細管の拡張が、111.7mg/kg/日以上以上の雌で尿細管の拡張が、雄で好酸性小体の出現が認められた。111.7mg/kg/日以上以上の群の雄で副腎の束状帯細胞の空胞変性が、111.7mg/kg/日以上以上の雄及び1117mg/kg/日群の雌で束状帯細胞の腫大が認められた。1117mg/kg/日群の雌で卵巣の間質細胞の過形成及び黄体の減少が認められた。111.7mg/kg/日以上以上の雌及び1117mg/kg/日群の雄で腺胃に糜爛が認められた。11.17mg/kg/日以上以上の雄及び1117mg/kg/日群の雌で肺泡に泡沫細胞の集簇が認められた。11.17mg/kg/日以上以上の雌雄で膵臓のランゲルハンス島細胞に好酸性顆粒の増加及び β 細胞の腫大が認められた。副腎束状帯細胞の空胞変性及び腫大ならびに腺胃の糜爛は、長期低血糖に由来するストレス性の変化と考えられた。トキシコキネティクスでは、雌雄ともほぼ投与量の増加に応じたCmax及びAUC_{0-24hr}の上昇が認められた。Cmax及びAUC_{0-24hr}とも雄より雌の方が高い傾向が認められたが、投与回数増加に応じた変動は認められなかった。回復性試験では、1117mg/kg/日群の雌雄で腎臓に皮質尿細管の拡張が、雄で慢性腎症が認められたが、111.7mg/kg/日以下の群では特記すべき所見は認められず、回復性が確認された。無毒性量は111.7mg/kg/日以上で過形成を伴う尿細管上皮の脱落、尿細管の拡張及び好酸性小体の出現が認められたことから、11.17mg/kg/日と判断されている。

ラットにおけるトキシコキネティクス比較試験は投与回数を1日1回あるいは2回に分割し、経口投与時の血漿中薬物濃度を測定、投与回数の違いによる本薬の全身暴露量を比較検討している。投与量は、1日1回投与群は1, 10, 100 及び1000mg/kg、1日2回投与群は0.5, 5, 50 及び500mg/kg (2回目投与は1回目投与の8時間後) を1日間投与している。1日1回投与群と1日2回投与群のAUC_{0-24hr}は、同程度で、1日1回投与群のTmaxは、ほとんどの群で投与後0.5時間であり、1日2回投与群のTmaxにおいても、全群で2回目投与後0.5時間であった。Cmax及びAUC_{0-24hr}ともに雄より雌の方が高い傾向が認められている。

ラット2週間投与における薬物代謝酵素誘導検討試験は、2週間経口投与後、肝臓のチトクロームP450 (CYP) 及びUDP-グルクロン酸転移酵素 (UDPGT) 活性を測定し、本薬の薬物代謝酵素誘導について検討されている。投与量と投与回数は1日2回 (2回目投与は1回目投与の8時間後) とし、1回あたり558.5及び4.468 mg/kg を投与している。CYP 4A1活性は、1117 mg/kg/日群の雌雄で軽度な高値が認められたが、ラットはCYP 4A1活性の誘導について霊長類より感受性が高いこと、さらに、変動は高用量群のみで認められたことから、ラットの高用量投与に特異的な

反応と判断されている。UDPGT 活性は、1117 mg/kg/日群の雌雄で軽度な高値が認められ、ラット26 週間投与試験の甲状腺で認められた濾胞上皮細胞の腫大はUDPGT 活性の誘導に伴う二次的变化と推察されている。

生殖発生毒性試験としてラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験(Seg. I)が、1500 mg/kg/日を最高用量とし、500, 150 及び50mg/kg/日で行われている。雌雄とも死亡は認められず一般状態で、1500mg/kg/日群の雄及び500mg/kg/日以上雌で被毛汚染が認められたのみだった。臓器重量では、1500mg/kg/日群で精巣重量の高値が認められたが、親動物の生殖機能及び胎児に対して影響は認められず、親動物に対する一般毒性学的無毒性量は150mg/kg/日、親動物の生殖機能及び胎児に対する無毒性量は1500mg/kg/日超と判断されている。

ラットの周産期及び授乳期投与試験(Seg. III)としては1000mg/kg/日を最高用量とし、300, 100 及び30mg/kg/日で行われている。周産期の母動物は、300～30mg/kg/日群で妊娠22～23日に各群1～2例、1000mg/kg/日群で妊娠20～23日に15例が死亡し、無毒性量が最低用量の30mg/kg/日未満と判断されたため、追加試験(1)として30mg/kg/日を最高用量とし、10及び3mg/kg/日で行われた。しかし、30及び3mg/kg/日群の各1例の母動物で分娩異常(妊娠24日までに分娩を開始しなかった)が認められ、さらに母動物の摂餌量が、最低用量3mg/kg/日でも哺育期間中で低値が認められ無毒性量を3mg/kg/日未満と判断され、そのため再度用量を減じ追加試験(2)を3mg/kg/日を最高用量とし、1 及び0.1mg/kg/日で行っている。3及び1mg/kg/日投与で母動物死亡、分娩異常、産後処理不良または初期哺育行動不良が認められ、妊娠期間の延長も認められた。出生児(F1)に対する影響は、出生率及び生存児数の低値、死産児率の高値傾向が認められている。これら出生児に対する影響は、母動物による産後処理不良または初期哺育行動不良が関与したものと推察され、母動物及び出生児(F1)に対する無毒性量は0.1mg/kg/日と判断されている。

ラットでの周産期母動物死亡に関する機序検討試験として無毒性量と判定した0.1mg/kg/日を最低用量とし、1, 3, 10, 30, 100, 300 及び1000mg/kg/日を投与し、妊娠21日での投与後3～4時間の血液生化学検査及びホルモン濃度測定を実施している。母動物死亡が1000mg/kg/日群で妊娠19日に2例、うち1例では死亡前に攣縮が認められている。血液生化学検査では、1 mg/kg/日以上の群で血糖の低値が認められ、1000 mg/kg/日群では、24, 26 あるいは28mg/dL という過度の低血糖値を示す母動物が認められた。血中ホルモン濃度測定で、プロスタグランジンE₂、プロスタグランジンF_{2α}及びエストラジオール17βの変化は認められなかった。しかし、1 mg/kg/日以上の群でオキシトシンの低値、1000 mg/kg/日群でプロゲステロンの高値が認められ、オキシトシンとプロゲステロンの変化が分娩を遅延させ、妊娠期間を延長させた可能性も考えられたが、先に実施した周産期及び授乳期投与試験及び2 回の同追加試験での用量においては妊娠期間に対する影響は認められていない。しかし、1 mg/kg/日以上の群では共通して妊娠末期の母動物の低血糖が認められており、過度の低血糖値を示す個体も認められたことから、各試験で1 mg/kg/日以上の群に認められた周産期での母動物死亡は、本薬の薬理学的作用である血糖降下作用による可能性が推察される。

器官形成期投与試験(Seg. II)はラットとウサギで行われている。ラットは1000mg/kg/日を最高用量とし、300, 100 及び30mg/kg/日を設定し、母動物の死亡が1000mg/kg/日群の1例で妊娠23日に認められたが、母動物の分娩及び哺育に対する影響は認められていない。催奇形性作用及び胎児への致死作用は認めず、母動物、胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも300mg/kg/日

と判断されている。

ウサギにおける試験は80mg/kg/日を最高用量で20及び5mg/kg/日を設定している。投与による親動物の死亡は認められていない。しかし80mg/kg/日群で3例、20mg/kg/日群で1例の流産が認められたが、予備試験や背景値より本薬投与による影響と判断していない。胎児に対する影響は、80mg/kg/日群で早期死亡胚率の高値、それに伴って着床後死亡率の高値が認められている。着床後死亡率の高値が20mg/kg/日群でも認められたが、1例の母動物ですべてが早期死亡胚であり、原因は投与期間中に認められた極度の摂餌不振に基づく二次的な変化と考えられた。摂餌量の低値は80mg/kg/日群では認められず、20 mg/kg/日群の1例の極度な摂餌不振は偶発的な変化と考えられた。母動物及び胎児に対する無毒性量は20mg/kg/日と判断された。

妊娠ラット及びウサギにおける血漿中薬物濃度測定を行い全身暴露量を検討している。ラットでの投与量は1000mg/kg/日を最高用量とし300, 100, 30及び1mg/kg/日で、妊娠7, 17 及び20日目に、ウサギでの投与量は80 mg/kg/日を最高用量とし、20及び5 mg/kg/日で、妊娠6 及び18日目に測定している。ラット、ウサギとも、投与量に応じたCmax及びAUCの上昇が認められたが、投与回数の増加に応じた変動は認められていない。

遺伝毒性として細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットの肝細胞を用いた不定期DNA合成 (UDS) 試験、マウスを用いた小核試験が行われている。

細菌を用いる復帰突然変異試験としてネズミチフス菌TA100, TA98, TA1535, TA1537 及び大腸菌WP2uvrA を用い、代謝活性化系存在下及び非存在下でプレインキュベーション法により、5000µg/プレート を最高用量とし、2500, 1250, 625, 313 及び156µg/プレートで実施され、遺伝子突然変異誘発性はないと判断されている。

マウスリンフォーマ試験は代謝活性化系存在下及び非存在下でマイクロウェル法により実施されている。用量は、試験(1)で代謝活性化系非存在下は349 ~3128µg/mL、代謝活性化系存在下は175~2094µg/mL を設定したが、2094µg/mL で著しい細胞毒性がみられたため、解析から除いている。試験(2)では、代謝活性化系非存在下は349 ~3128µg/mL、代謝活性化系存在下は175 ~2094µg/mL を設定し、872 ~2094µg/mL で突然変異頻度を解析している。試験(1)における代謝活性化系非存在下では2793µg/mL 以上、代謝活性化系存在下では1047µg/mL 以上の濃度で突然変異頻度の増加が認められたが、試験(2)における代謝活性化系非存在下では突然変異頻度の増加は認められず、再現性はみられなかった。しかし代謝活性化系存在下では1396µg/mL 以上の濃度で突然変異頻度の増加がみられ、再現性が認められた。本試験の代謝活性化系存在下において1047µg/mL 以上の高濃度では遺伝子突然変異誘発性を示すと判断されている。

チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株 (CHL/IU 細胞) を用いて代謝活性化系非存在下では1000µg/mL を最高用量とし500, 250, 125 及び62.5µg/mL で、代謝活性化系存在下及び非存在下の短時間処理法では50%細胞増殖抑制濃度が5000µg/mL 以上であることから、5000µg/mL を最高用量とし、2500, 1250, 625及び312.5µg/mL の5用量で実施されている。いずれの実験条件下においても、染色体異常誘発性はないと判断されている。

肝細胞を用いる不定期DNA合成 (UDS) 試験はラット初代培養肝細胞を用いて、オートラジオグラフ法により実施し、試験(1)で26 ~3523 µg/mL の8 用量についてUDS誘発を計測、1676µg/mL 以上の用量で著しい細胞毒性が認められたことから、試験(2)では13 ~1676 µg/mL

の8用量を設定し、26～838 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の6用量についてUDS誘発を計測している。最高用量の1676 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では著しい細胞毒性が認められたことから解析から除外しているが、不定期DNA合成を誘発する作用はないと判断されている。

マウスを用いた小核試験は500,1000及び2000 mg/kg を単回経口投与、24時間後に骨髓塗抹標本を作製し、同時に同濃度で血漿中薬物濃度を測定している。小核を有する多染性赤血球の出現頻度に増加は認められず、投与量の増加に応じた $C_{0.5\text{hr}}$ 及び $AUC_{0-6\text{hr}}$ の上昇が認められた。染色体異常誘発作用または紡錘体形成阻害作用はないと判断されている。

がん原性試験はマウスとラットで行われている。

雌雄CD-1 (ICR)系マウスに6週齢より最高用量を800 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ とし、270及び90 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ で104週間の混餌投与で実施された。死亡率で、投与の影響は認められなかったが、800 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌雄で体重、雌で摂餌量の低値が認められている。病理組織学的検査では、投与に起因したと思われる腫瘍発生の増加及び特記すべき非腫瘍性病変は認められていない。トキシコキネティクスの結果では、午後4時及び午後10時での血漿中薬物濃度は投与量に応じて上昇したが、性差は認められなかった。マウスにおいてがん原性を示さないものと判断されている。

ラットがん原性試験はCD (SD) BR系ラットを用い雄は104週間、雌は100週間（対照群2の生存率が26%となった100週で剖検を実施）混餌投与で最高用量650 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ とし、220及び70 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ で行われている。剖検では、650 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌で、黄体消失の増加が認められたが、加齢に伴って増加するラット特異的な変化であり、増殖性の病変ではなく臨床上問題はないと考えている、ラットに対してがん原性を示さないものと判断されている。

ラット多重がんモデルを用いた中期検索試験が行われている。実験法は6週齢の雄F344/DuCrj(Fischer)系ラットに発がん物質の*N*-ニトロソジエチルアミン(DEN)100 mg/kg を単回腹腔内投与、その2日目より*N*-メチル-*N*-ニトロソウレア(MNU) 20 mg/kg を3日間隔で計4回腹腔内投与、さらに開始3週目より*N*-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミン(DHPN)0.1%水溶液を2週間飲水として自由に摂取させ（以下、この3種発癌物質の投与をDMD処置と表記）、開始5週目より20週目まで本剤1%を最高用量とし、以下0.5及び0.25%の混餌投与をしている。臓器重量で、DMD処置後の各本剤投与群、DMD無処置の本剤投与群において肝臓及び腎臓の高値が認められたが、病理組織学的検査で特記すべき所見の差異は認められなかった。肝臓における胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST-P)陽性細胞巢の定量的解析では、陽性対照では単位面積あたりのGST-P陽性細胞巢の個数及び面積で高値を示したが、他の群では特記すべき変動は認められず、ラット多重がんモデルを用いた中期検索試験で、がん原性を示す結果は得られていない。

依存性試験は、一般薬理試験において中枢神経系への影響は認められなかったことから、実施されていない。

抗原性試験としてマウスにおける異種受身皮膚アナフィラキシー反応(PCA)試験が実施されているが、本剤ナトリウム塩及び本剤投与ラット血清に対する陽性反応は認められず、マウスに対してアレルギー誘発原性を示さないものと判断されている。

モルモットにおける能動性全身アナフィラキシー反応(ASA)試験、同種受身皮膚アナフィラキ

シー反応(PCA)試験、能動性皮膚反応(ACA)試験、間接赤血球凝集反応(PHA)試験及びSchultz-Dale 反応(SD)試験で、いずれもモルモットに対してアレルギー誘発原性を示さないものと判断されている。

類縁物質A及びDの毒性試験としてラット4週間投与試験と遺伝毒性試験が行われている。類縁物質Aは %及びDは % () を添加した本薬300mg/kg 及び1000mg/kg/日を4週間強制経口投与している。尿検査で、類縁物質添加の300mg/kg/日群及び無添加の1000mg/kg/日群の各雌1例で、潜血が認められた以外は、両群間に差はないものと判断されている。類縁物質A及びDを添加した本薬と無添加本薬は毒性学的に同等であると考えられ、類縁物質A及びDは規格値において、新たな毒性の発現及び増強を示さないものと判断されている。

細菌を用いる復帰突然変異試験でも類縁物質A及びDは製剤の規格値において、遺伝子突然変異誘発性を示さないものと判断されている。

哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験ではチャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株(CHL/IU 細胞)を用い、1300µg/mL を最高用量とし、650 及び325µg/mL で行っている。代謝活性化系存在下及び非存在下の短時間処理法では5000µg/mL を最高用量とし、2500 及び1250 µg/mL で実施された。代謝活性化系非存在下の連続処理法において、1300µg/mL の濃度で染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に増加が認められ、比較のため同時に行った本薬の325、650 及び1300µg/mLでも、同様に1300 µg/mLの濃度で染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に増加が認められている。類縁物質A及びDを添加した本薬が有する染色体異常誘発性の強さは、本薬単独と同程度であると判断され、染色体異常誘発性は、本薬自身に基づくものと考えられ、類縁物質A及びDは製剤の規格値において、染色体異常誘発性を示さないものと判断されている。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは本薬投与と痙攣様発作の関連について説明を求めたところ、申請者は以下のよう

に回答した。
ラット6カ月間投与試験での1000mg/kg/日、イヌ6カ月間投与試験での500mg/kg/日、イヌ26週間投与試験での5.59及び55.9mg/kg/日及びイヌ1年間投与試験での500及び750mg/kg/日投与量の少数動物例において痙攣様発作が認められている。しかし、いずれの動物でも病理組織学的には痙攣様発作に関連した所見は認められていない。本薬の薬理学的作用は血糖降下作用であり、反復投与では過度の低血糖が繰り返し誘発されていると考えられる。一般に、重篤な低血糖では痙攣、意識障害等が発現し、スルホニルウレア剤(SU剤)の反復投与試験においても同様な所見が認められている。したがって、本症状の発現機作も本薬の薬理学的作用に起因する低血糖によるものと推察される。イヌ26週間投与試験では低及び中用量で痙攣様発作が認められたが、高用量の559mg/kg/日では認められずトキシコキネティクスの成績及び投与量との関連性は認められていない。しかし、投与後の経時的な血糖値の変動は高用量投与よりもむしろ低及び中用量で低値を示していることから、本症状が低血糖による可能性が強く示唆された。さらに、本試験では薬物投与から約2時間後に給餌され痙攣様発作は投与後1時間以内に発現していることから、痙攣様発作は本薬の空腹時投与における空腹時低血糖によるものと推察される。なお、イヌ26週間投与

試験では他のイヌの反復投与試験と比較して低用量から痙攣様発作が認められたが、低用量群の投与30分後血糖値の個体別値において13, 17, 21 及び22 mg/dLという過度の低血糖を呈した例が認められていることから、低血糖発現における個体差ならびに低血糖に対する感受性の差も本症の発症に関連していると推察された。本薬は速効型食後血糖降下剤として食直前投与で2型糖尿病に適用されるため、臨床において本実験で認められた痙攣、意識障害等を有する低血糖が発現する可能性は低いものと考えられる。臨床試験における低血糖症状に関連した副作用発現頻度は2.0%と低値であった。

審査センターは本薬の用法が食直前投与の速効型血糖降下剤であることを鑑み、動物で発現した低血糖状態による痙攣等がヒトでおこる可能性は低いと考えられる。しかし、投与後の不摂食では過度の低血糖がおこる可能性があり十分説明するなどの注意が必要であると考ええる。

審査センターは本剤投与と腎尿細管障害について詳細な考察を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ラット反復投与試験の、3カ月間投与試験での100mg/kg/日以上、6カ月間投与試験の200mg/kg/日以上及び26週間投与試験の111.7mg/kg/日以上雄で尿潜血、尿細管の好塩基性変化、尿細管内への出血、尿細管の拡張及び過形成を伴う尿細管上皮の脱落等を認め、これらの変化は尿細管障害及びその再生性の一連の変化と考えられ、本薬投与に起因すると推察している。ただし、ラット6カ月間投与試験またはラット26週間投与試験で認められた尿細管の好塩基性変化、拡張及び過形成を伴う尿細管上皮の脱落はラットの雄では自然発生性にも認められ、軽度な変化は対照群にも認められていることから、ラットで自然発生性に発現する慢性腎症との関連が推察された。さらにイヌの反復投与試験では腎臓に異常所見が認められていないことや、ラット反復投与試験で10mg/kg/日以下では増悪する変化が認められていないことから、ラットに特異的な現象であると考ええる。

審査センターは、ラット雄の高用量で認められるが対照群でも散見されることや、イヌでは認められないこと、さらに発現した所見がラット特有の加齢性による慢性腎症の増悪に関連しているなど、本症状はラット雄に特異的であると思われることより本薬がヒトで同様な所見が生じる可能性は低いと考えられ、回答を了承した。

審査センターは投与に起因した肝病変についての説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ラットの反復投与試験において、肝臓の小葉中心性肝細胞に微細顆粒状変化及び小葉周辺性肝細胞に脂肪変性が認められた。肝細胞の微細顆粒状変化は一般には滑面小胞体の増生であるとされ、薬物代謝酵素誘導に伴う変化と考えられている。ラット6カ月間投与試験の最高用量での電子顕微鏡検査では滑面小胞体の増生が観察され、肝臓中のチトクロームP450含量の高値が認められている。また、ラット2週間投与による薬物代謝酵素誘導検討試験では肝臓中のUDP-グルクロン酸転移酵素活性の軽度な上昇が認められている。また、ラット26週間投与試験で認められたチロキシン及び甲状腺刺激ホルモンの軽度な上昇、肝臓及び甲状腺重量の高値、小葉中心性肝細胞の腫大及び甲状腺濾胞上皮細胞の腫大に関しても、肝臓における薬物代謝酵素誘導に伴う変化及び甲状腺におけるその二次的変化と考えられた。一方、イヌでは薬物代謝酵素誘導を示唆する変化は認められていないことから、ラットの高用量投与に特異的な変化と考えられた。肝細胞の脂肪

変性は中性脂肪の蓄積であることが多く、遊離脂肪酸の供給の増加、あるいは肝細胞内での中性脂肪の合成及び放出の異常という中性脂肪サイクルのバランスの変化で起こるとされている。本薬の薬理学的作用は血糖降下作用であり、ラットの反復投与試験の高用量では血糖値の変動とともに血中の中性脂肪、遊離脂肪酸、リン脂質及び総コレステロールの変動も認められることから、ラットで認められた肝細胞の脂肪変性は肝臓における糖代謝及び脂質代謝のバランスの変化によるものと推察される。この変化は、回復性試験において回復性が示されている。また、糖尿病用剤トログリタゾンの臨床使用において重篤な肝機能障害が報告されているが、本薬の毒性試験結果から肝臓の副作用は予測されなかった。

審査センターは血糖降下作用と肝臓での所見を再度整理し、ヒトに対する安全性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬は速効性・短時間作用型インスリン分泌促進剤で、承認申請時の効能・効果は「2型糖尿病における食後血糖推移の改善」であり、同様の作用機序及び効能・効果を有するナテグリニド及び作用機序は異なるが類似した効能を有する α -GI剤（ボグリボース及びアカルボース）が類薬として挙げられる。ナテグリニドの毒性試験結果において、ラット13週間投与試験の1000mg/kgでALTの上昇が、イヌ13週間投与試験の300mg/kgでALT、AST及びビリルビンの上昇、全身の黄色化、肝細胞索の萎縮、毛細胆管の胆汁栓の形成が認められており、臨床適用時の血中薬物濃度と比べてCmaxで約27～38倍、AUCで約57～136倍程度高い血中濃度においてのみ生じる変化と考察している。臨床使用における肝臓に関する副作用発現率は0.1～5%未満とあまり高くないが、平成12年9月27日付の医薬品・医療用具等安全性情報162号により、添付文書に重大な副作用として重篤な肝機能障害及び黄疸が追加された。

ボグリボースの毒性試験結果において、ラット90日間投与試験の100 mg/kgでALT、 γ -GTP及びLDHの上昇がみられたが、病理組織学的な変化は認められず、また、その他の試験においても肝臓の変化はみられていない（B.A.R. Lina et al., 薬理と治療 1991, 19: 181-208）。臨床使用における肝臓に関する副作用発現率は0.1～5%未満とあまり高くないが、重篤な肝機能障害が報告され、平成15年8月12日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、「使用上の注意」が改訂された。

本薬の毒性試験結果では、比較的低い用量から小葉周辺性肝細胞の脂肪変性及び小葉中心性肝細胞の微細顆粒状変化が観察され、1000mg/kg以上では小葉中心性に多核肝細胞の出現あるいは肝細胞の壊死が認められている。小葉周辺性肝細胞の脂肪変性及び小葉中心性肝細胞の微細顆粒状変化に関しては、小葉周辺性肝細胞の脂肪変性は本薬の薬理作用による血糖低下に伴う肝臓での糖代謝及び脂質代謝のバランスの変化によるものと推察され、小葉中心性肝細胞の微細顆粒状変化は肝臓における薬物代謝酵素誘導に伴う変化と考えられるが、いずれも軽度の変化であり、回復性も良好であった。また、ラットがん原性試験の肝臓では、最高用量の650mg/kgで加齢に伴って増加する嚢胞状変性が増加した以外に所見はみられず、脂肪変性及び微細顆粒状変化あるいはこれに関連する変化も認められなかった。1000mg/kg以上でみられた変化はいずれも障害性変化と考えられるが、イヌの試験では高用量でも肝臓に変化は認められておらず、また、臨床適用時の血中濃度と比べてAUCで約500倍程度高い血中濃度における変化であることから、ラットの

高用量でのみ発現する変化と考えられた。

本薬の二重盲検比較試験の肝臓に関する臨床検査値異常変動発現率を比較対照薬であるボグリボースと比較すると、 γ -GTP及び総ビリルビンの異常変動は本薬の方がやや高い発現率であったが、AST及びALTの異常変動はボグリボースの方がやや高い発現率であり、さらにボグリボースにおいては、AST、ALT及び γ -GTPの異常変動に伴う中止例が1例に認められた。

非臨床試験結果から臨床での安全性を100%予測することは困難であるが、本薬と類薬の非臨床試験における肝臓の所見、臨床における肝臓の所見及び臨床1日最大投与量を総合すると、本薬の肝臓に対するヒトでの安全性は少なくとも類薬と同等であるものと推察される。

審査センターは提出された毒性試験の結果からは既承認薬と比べ肝臓に対する新たな毒性発現の可能性を見いだすことは出来なかった。

審査センターはイヌでの投与における便の異常について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

イヌの単回、反復投与試験において投与期間の初期に一過性の血便または黒緑色便が観察され、糞潜血の陽性反応も確認されている。これは消化管からの出血を反映した所見と考えられたが、剖検及び病理組織学的検査において消化管に異常は認められなかった。したがって、本薬は消化管に対して何らかの障害作用を有すると思われるが、その作用は軽度であると考えられた。

審査センターは黒緑便の発症理由について不明な点はあるが、投与初期の一過性のみ発現し、用量相関性が認められないこと、病理組織学的に器質の変化を伴っていないこと、26週の強制経口投与では認められないこと、さらにラットでは同様の異常が認められないことなどから、ヒトにおいて同様な変化が生じる可能性は低いと考える。

審査センターは生殖発生毒性試験の結果よりヒトに対する安全性を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

生殖発生毒性試験においてラットの器官形成期投与試験では1000mg/kg/日で胎児体重の低値及び化骨遅延が認められ、胎児及び出生児に対する無毒性量は300mg/kg/日であり、胎児発生に対する無毒性量と臨床用量との比較では、少なくとも投与量で600倍、AUCで500倍の安全域が確保されている。また、ウサギでの器官形成期投与試験では80mg/kg/日で早期死亡胚率の高値と少数例に流産が認められたことから無毒性量は20mg/kg/日であったが、臨床用量との比較において投与量では40倍、AUCでは34倍であった。一方、ラットでの周産期及び授乳期投与試験において1mg/kg/日以上で周産期に集中した母動物死亡が認められ、母動物死亡の機作検討試験の結果、死亡が発現した1000mg/kg/日群の2例のうち1例では死亡前に痙攣様発作が認められ、投与後3～4時間での血糖値(57.7 ± 26.6 mg/dL)の個体別値で24、26あるいは28 mg/dLという過度の低血糖が認められている。周産期及び授乳期投与において認められた妊娠末期での母動物死亡の原因は過度の低血糖によるものと推察された。同様にラット生殖発生毒性試験における妊娠後期の母動物死亡は他のインスリンアナログでも認められており、血糖降下作用が過剰に発現したことによるものと推察されている。以上のように、母動物の死亡時期が周産期に限定されていることを考慮すると、ヒトに対する安全性を考慮し妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与禁忌とすべきであると考えられる。

審査センターは生殖発生毒性試験で認められた変化は、過度の血糖低下により発現する所見であり、既存の同効薬と質的に差異を認めなかった。胎盤移行濃度は母獣血漿濃度と同等であり、さらに量は少ないものの乳汁移行性も確認されていることより申請者の対応は妥当と考え、回答を了承した。

審査センターはマウスリンフォーマ試験において遺伝子突然変異誘発性が認められたことについて、ヒトへの外挿性を含めて考察することを求めたところ、申請者は以下のように回答した。

遺伝毒性試験において、マウスリンフォーマ試験の代謝活性化系存在下での1047 $\mu\text{g/mL}$ 以上の高濃度で陽性所見が認められた。また、類縁物質A及びD添加本薬のCHL/IU細胞を用いた染色体異常試験の連続処理法において、本薬の1300 $\mu\text{g/mL}$ で陽性であり、高濃度のみで染色体異常誘発性が認められた。本薬の臨床での用法・用量（10 mgを1日3回食直前に服用）におけるCmaxは約1391 ng/mL（へ項参照）であり、これら陽性反応を呈した濃度は約750 ～940倍と極めて高濃度である。さらに、マウスにおける小核試験では最高用量2000mg/kg(C_{0.5hr}:326 $\mu\text{g/mL}$)まで、また、ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験では3523 $\mu\text{g/mL}$ の濃度まで検討した結果、陰性であった。したがって、マウスリンフォーマ試験及びCHL/IU細胞を用いた染色体異常試験で認められた陽性反応は、DNA損傷性に起因するのではなく、生体内において遺伝毒性を示す可能性はないと判断された。また、ラット及びマウスを用いたがん原性試験においても本薬にがん原性は認められなかった。

審査センターは申請者の回答を了承した。

提出された毒性試験の結果からは、血糖降下作用による影響以外に新たな毒性は見いだせなかった。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

ATP感受性K⁺イオンチャネル(K_{ATP})及び心臓の活動電位に対する影響については本薬のナトリウム塩で、その他については本薬のカルシウム塩で試験が実施されている。なお、資料中の濃度の記載は、ナトリウム塩についてはそのまま、カルシウム塩については*in vitro*試験ではフリー体に換算、*in vivo*試験では投与量そのままに記載されている。申請者は、本薬のカルシウム塩とナトリウム塩は塩部分の相違のみであり、どちらも*in vitro*試験で使用した緩衝液中に溶解している状態では同じ形で存在しているため、薬理活性に両者の間で差は生じていないとしている。

(1) 効力を裏付ける試験

① 正常動物における作用

絶食下のラットに本薬（0.3～3.0 mg/kg）及びナテグリニド（25～100 mg/kg）を経口投与することにより、血漿中グルコース濃度は投与0.25及び0.5時間後から対照群（104.1及び105.7 mg/dL）と比較して有意に低下し（本薬3 mg/kg：83.8(0.25 hr)及び63.6 mg/dL(0.5 hr)）、その低下作用は本薬0.3 mg/kg及びナテグリニド25 mg/kg投与では速やかに回復し、さらに高用量群では2～3時間後に対照群レベルまで回復した。グリベンクラミド（0.3～3.0 mg/kg）投与によ

る血漿中グルコース濃度は、3.0 mg/kg で投与 2 時間後から低下し (79.0 mg/dL)、投与 3~5 時間後にかけて最も低い値を示した (68.0、67.6 mg/dL)。なお、ボグリボース (0.03~0.3 mg/kg) では対照群と比較して差が認められなかった。絶食下の正常イヌにおいても、同様の作用が認められた。これらのことから、本薬はグリベンクラミドより速効性で短時間血糖を低下させることが示唆された。

絶食下のラットに本薬 (0.3~3.0 mg/kg) 及びナテグリニド (25~100 mg/kg) を経口投与し、その直後に 2 g/kg のグルコース溶液を経口投与したところ、血漿中グルコース濃度は、グルコース負荷 0.25 もしくは 0.5 時間後から対照群 (144.5 及び 154.5 mg/dL) と比較して有意に低値を示した (本薬 : 120.9~99.9 mg/dL(0.5 hr)、ナテグリニド : 127.8~98.5 mg/dL(0.5 hr))。本薬の作用は負荷 3 時間後まで認められ、ナテグリニドでは 1 時間作用が持続した。絶食下ラットに本薬 (0.3~3.0 mg/kg) 及びナテグリニド (25~100 mg/kg) を経口投与した直後に 2.5 g/kg のスクロース溶液を経口投与したときにも、同様の作用が認められた。以上から、本薬はナテグリニドと同様に速効性の血糖降下作用を示し、糖負荷後の高血糖を抑制した。その作用はグリベンクラミドに比べて速効性・短時間作用型であった。

② 病態モデル動物における血糖上昇抑制作用及びインスリン分泌への作用

ストレプトゾトシン (STZ、50 mg/kg) を 1 日齢ラットに腹腔内投与することにより誘発された軽度 2 型糖尿病モデルラットにおいて、12 週齢時に本薬及びボグリボースを経口投与した直後に 15 kcal/kg の液体飼料を経口投与した (meal 負荷、meal 負荷 1 時間後における対照群の血漿中グルコース濃度 : 232.7±8.1 mg/dL)。本薬 1.0 及び 3.0 mg/kg は meal 負荷後の血漿中グルコース濃度上昇を有意に抑制し (117.9 及び 95.7 mg/dL(3 hr))、その作用は負荷 0.5~5 時間後まで持続した。しかし、負荷 5 時間後における本薬 1.0 及び 3.0 mg/kg の血漿中グルコース濃度は対照群 (123.2 mg/dL) と比較して 12~16 mg/dL 低値を示した。また、ボグリボースの上昇抑制作用は 0.3 mg/kg で負荷 0.5~1 時間後に対照群 (191.5 及び 232.7 mg/dL) と比べて有意に低値を示したが (164.7 及び 185.1 mg/dL)、負荷 2 時間以降には明らかな作用は認められなかった。本薬は対照群と比較して有意な血糖 AUC_{0-5hr} (負荷 5 時間後までの血漿中グルコース濃度-時間曲線下面積) の低下作用を示したが (本薬 3 mg/kg : 598.1 mg·hr/dL、対照群 : 800.1 mg/dL·hr)、ボグリボース投与群では有意な作用は認められなかった。本薬投与群は用量依存的に血漿中インスリン濃度を上昇させ、3.0 mg/kg 投与群では meal 負荷 0.5 及び 1 時間後の血漿中インスリン濃度が対照群 (1.65 及び 1.58 ng/mL) に比べて有意に高値であった (3.58 及び 2.86 ng/mL)。以上から、本薬は軽度 2 型糖尿病モデル動物において、meal 負荷後の血糖上昇を抑制し、本薬による作用はインスリン分泌促進を介することが示唆された。

なお、参考資料として、生後 1 日齢ラットに STZ を腹腔内投与することにより誘発された軽度 2 型糖尿病モデルラットにおいて、meal 負荷 1 時間後の対照群における血漿中グルコース濃度の平均値は 261.7±11.0 mg/dL であった。ナテグリニドは meal 負荷 0.5~1 時間まで血漿中グルコース濃度の上昇を有意に抑制したが、それ以降は作用を示さなかった。また、ナテグリニドでは血糖 AUC_{0-5hr} の明確な作用は認められなかった。

ニコチンアミド (STZ により惹起される膵β細胞への障害を軽減させる目的、230 mg/kg) を腹腔内投与した 15 分後に 10 週齢ラットに STZ を静脈内投与することにより誘発された中等度 2

型糖尿病モデルラットにおいて、被験薬を経口投与した直後に meal 負荷した。本薬 1.0 mg/kg 投与群では負荷 0.5 時間後から 2 時間後まで、3.0 mg/kg 投与群では負荷 0.5 時間及び 1 時間後に、有意な血漿中グルコース濃度上昇が抑制された（負荷 0.5 時間後：対照群では 221.9 mg/dL、本薬 1.0 mg/kg 群では 179.6 mg/dL、3.0 mg/kg では 179.6 mg/dL、負荷 2 時間後：対照群では 159.8 mg/dL、本薬 1.0 mg/kg 群では 126.7 mg/dL、3.0 mg/kg では 129.0 mg/dL）、それ以降正常ラット群の血漿中グルコース濃度より低値を示さなかった。ボグリボース 0.1 及び 0.3 mg/kg 投与群では負荷 0.5 及び 1 時間後に、ナテグリニド 25 mg/kg 投与群では負荷 1 時間後に、50 及び 100 mg/kg 投与群では負荷 0.5 及び 1 時間後に血漿中グルコース濃度上昇が有意に抑制された。本薬 1.0 及び 3.0 mg/kg 投与群では対照群と比較して血糖 AUC_{0-5hr} が有意に低下したが、ボグリボース投与群では有意な低下作用が認められなかった。また、本薬 1.0 mg/kg 投与群では負荷 0.5 及び 1 時間後に、3.0 mg/kg 投与群では 0.5~2 時間後まで、対照群に比べて有意な血漿中インスリン濃度の上昇がみられ、ボグリボース投与群では有意な差は認められなかった。ナテグリニド 100 mg/kg 投与群では meal 負荷 1, 2 及び 5 時間後に有意なインスリン濃度の上昇が認められた。以上のことから、本薬は中等度 2 型糖尿病モデルラットにおいて、投与後早期からインスリン分泌を亢進させることにより、meal 負荷後の血糖値上昇を抑制することが示唆された。

インスリン分泌不全自然発症非肥満 2 型糖尿病ラットである Goto-Kakizaki (GK) ラットに本薬を経口投与し、直後に meal 負荷を行った時、対照群の血漿中グルコース濃度は meal 負荷前から負荷 5 時間後まで正常ラット群に対して有意な高値を示した。本薬投与群の血漿中グルコース濃度は、3.0 mg/kg 投与群では負荷 1 時間後から、また 0.3 及び 1.0 mg/kg 投与群では負荷 2 時間後から、対照群と比較して有意に低値を示した。本薬 0.3~3.0 mg/kg 投与群では対照群と比較して有意な血糖 AUC_{0-5hr} 低下作用が認められた。対照群の血漿中インスリン濃度は、meal 負荷後の上昇が少なく、負荷 0.25 時間後の値は正常ラット群に比し有意に低かった。本薬投与群での血漿中インスリン濃度は、対照群と比べて高値を示す傾向にあったが有意な差はなかった。以上から、本薬は自然発症糖尿病モデルラットにおいて食後過血糖を抑制する可能性が示唆されたが、有意なインスリン分泌促進作用がみられなかったことから、meal 負荷 0.5 時間後までの血糖上昇抑制作用は STZ モデルラットにおける作用に比し弱かった。

反復投与による影響について、STZ を 1 日齢ラットに腹腔内投与することにより誘発された軽度 2 型糖尿病モデルラットにおいて、7 週齢時より本薬 (1, 3 mg/kg) あるいはグリベンクラミド (1, 3 mg/kg) を 1 日 2 回週 6 日、4 週間反復経口投与した。なお、反復投与開始前、開始後 2、4 及び 6 週目に meal 負荷している。血糖 AUC_{0-5hr} について、グリベンクラミド投与群では投与 2 週目以降に対照群と差が認められなくなったが、本薬 1 mg/kg 投与群では有意に低下した。グリベンクラミド及び本薬の 3 mg/kg 投与群とも、減弱した作用は 2 週間の休薬により回復した。

本薬は病態モデル動物においてナテグリニドより食後過血糖を抑制し、その作用はボグリボースと異なり食事内容の影響を受けにくいことが示唆された。また、反復投与によりグリベンクラミドに比較して、作用の減弱が起こりにくいことが示唆された。

臨床試験との関連性について、ラットでの本薬の薬効用量は 1.0 mg/kg であり、単回投与後の最高血漿中濃度 (C_{max}) は 841 ng/mL であった (へ項参照)。ヒトでの有効投与量である 10 及び

20 mgを健康成人に投与した際のCmaxはそれぞれ1390.7及び2903.2 ng/mLであり、ラットでの結果と比較して大きな差はなかった。2型糖尿病患者において、10 mg投与により15分後には血漿中インスリン濃度が上昇し、血糖AUC_{0-3hr}はプラセボ投与群の44039 mg・min/dLに対して本薬投与群では39059 mg・min/dLとなり、約10%低下した。2型糖尿病モデル動物においても本薬の1 mg/kg投与群では30分後に血漿中インスリン濃度が上昇し、対照群に対して血糖AUC_{0-5hr}を約10～20%低下させた。以上より、本薬の作用に種差は認められず、ラットでの試験成績はヒトにおける薬効を裏付けることが示唆された。

(2) 作用機序

① インスリン分泌促進作用

ハムスターの膵β細胞由来 HIT-T15 細胞において、本薬、グリベンクラミド、ナテグリニド及びレパグリニドは、インスリン分泌を促進すること (EC₅₀ 値 : 2.0×10⁻⁸, 1.0×10⁻⁹, 1.9×10⁻⁶, 2.3×10⁻⁹ mol/L) 及び細胞外への ⁸⁶Rb⁺流出量を低下させること (IC₅₀ 値 : 3.5×10⁻⁸, 2.9×10⁻⁹, 3.7×10⁻⁷, 6.6×10⁻⁹ mol/L) が示唆された。これらの作用はグリベンクラミドが最も強く、ついでレパグリニド、本薬、ナテグリニドの順であった。

本薬、グリベンクラミド、グリクラジド、ナテグリニド及びレパグリニドは、HIT-T15 細胞膜画分におけるスルホニルウレア (SU) 受容体への [³H]-グリベンクラミドの結合を阻害し (IC₅₀ 値 : 1.3×10⁻⁷, 1.0×10⁻⁹, 5.0×10⁻⁶, 1.4×10⁻⁶ 及び 1.7×10⁻⁸ mol/L)、結合能はグリベンクラミドが最も強く、ついでレパグリニド、本薬、ナテグリニド及びグリクラジドの順であった。

HIT-T15 細胞において、本薬、グリベンクラミド及び高濃度グルコース溶液による培養液中インスリン濃度上昇をカルシウムチャネル阻害剤であるニトレンジピピンが抑制したことから、本薬によるインスリン分泌促進作用は、電位依存性カルシウムチャネルが開口し、細胞内へ Ca²⁺が流入することによるものであることが示唆された。

② 臓器特異性

高親和性結合部位への刺激により発生する電流は SU 受容体と K⁺イオンチャネル(Kir)6.2 により形成される K_{ATP} チャネル由来であり、一方、低親和性結合部位への刺激により発生する電流は Kir6.2 固有の電流であるとされている。

ラットまたはマウスの各臓器の SU 受容体 (膵臓β細胞タイプ : SUR1、心筋タイプ : SUR2A または血管平滑筋タイプ : SUR2B) をマウスの内向き整流性 Kir6.2 と共発現させたアフリカツメガエルの卵母細胞において、本薬の Na 塩は SUR1/Kir6.2K_{ATP} 電流 (インサイド・アウトパッチクランプ法) を 2 相性に低下させ (IC₅₀ 値 : 3.8×10⁻⁹ 及び 4.1×10⁻³ mol/L)、SUR1/Kir6.2 により構成された K_{ATP} チャネル電流を阻害することが示唆された。その作用選択性について、心筋タイプの SUR2A/Kir6.2 K_{ATP} 電流 (3.2×10⁻⁶ 及び 2.5×10⁻³ mol/L) 及び血管平滑筋タイプの SUR2B/Kir6.2 K_{ATP} 電流 (4.6×10⁻⁶ 及び 2.9×10⁻³ mol/L) への作用の約 1000 倍であり、心筋あるいは血管平滑筋に存在する K_{ATP} チャネル電流への影響は弱いことが示唆された。

その他、参考資料としてラット心筋ミクロソーム画分における [³H]-グリベンクラミドの結合に対して、本薬及びグリベンクラミドは阻害作用を有することが示唆された (IC₅₀ 値 : 2.4×10⁻⁵ 及び 1.1×10⁻⁸ mol/L)。ハムスター膵β細胞由来 HIT-T15 細胞における IC₅₀ 値と比較して、心筋に

における両薬物の結合能は 1/185 及び 1/11 となり、本薬の心筋 SU 受容体に対する親和性は膵β細胞の SU 受容体と比べて弱く、グリベンクラミドと比較して本薬の組織選択性は高いとされた。

膵β細胞からのインスリン分泌の作用機序として、糖輸送担体 (GLUT2) を介してβ細胞に取り込まれたグルコースは、グルコキナーゼによりリン酸化され、グルコース-6-リン酸 (G-6-P) となり、グルコース代謝を受けて ATP を産生する。この ATP あるいは ATP/ADP 濃度比の上昇がシグナルとなり K_{ATP} チャンネルが閉じ、膜の電位依存性カルシウムチャンネルの開口、細胞内への Ca^{2+} イオン流入、インスリンの開口分泌に至るとされている。本薬は K_{ATP} チャンネルの SU 受容体に結合して K_{ATP} チャンネルを閉鎖し、電位依存性カルシウムチャンネルの開口を介するインスリン分泌機構の活性化を引き起こすことが示唆された。

(3) 鏡像異性体及び代謝物の薬理作用

HIT-T15 細胞において、本薬 (EC_{50} 値: 2.2×10^{-8} mol/L) に比べ、鏡像異性体 (1.8×10^{-6} mol/L) のインスリン分泌活性は 1/82 であった。また、代謝物である 4 種のヒドロキシ体 (KADM-239, KADM-240, KADM-242, KADM-265) では本薬の 1/9~1/77 であった (1.0×10^{-6} , 1.9×10^{-7} , 8.9×10^{-7} , 1.7×10^{-6} mol/L)。 [^{14}C] 本薬をヒトに経口投与後 0.5 時間におけるヒドロキシ体 (KADM-239) の血漿中存在比率は、2.0%と少なく、ヒトでの薬理作用への関与は少ないものと考えられた。

(4) 一般薬理作用

2 型糖尿病患者での投与量 10 及び 20 mg は、体重を 60kg として換算すると、それぞれ 0.17~0.33 mg/kg となり、一般薬理試験での評価用量は臨床用量に比し十分な高用量であった。 *in vitro* 試験での評価用量についても、インスリン分泌促進作用 (EC_{50} 値: 2.0×10^{-8} mol/L) に比し十分な高濃度まで薬物が使用された。

本薬 (30~100 mg/kg) をマウスに経口投与することにより、腸管内輸送能が亢進した。なお、一般症状で下痢等の症状は観察されていない。その他、特記すべき事項は認められていない。

その他、糖尿病合併症の一つとして虚血性心疾患等が知られていることから、本薬の心臓に対する影響についてイヌ、ラット、モルモット及び HERG チャンネル発現細胞等により実施された。

本薬 (3~100 mg/kg または 1.0×10^{-6} ~ 2.0×10^{-4} mol/L) により QT 延長及び不整脈を惹起する可能性は認められなかった。ラット心臓のランゲンドルフ標本における虚血再灌流心臓に対して本薬 (2×10^{-8} ~ 2×10^{-6} mol/L) は影響を及ぼさなかった。虚血再灌流後に、虚血により収縮力が低下した部位で徐々に収縮力が回復する現象が報告されている。イヌにおける予備試験では、本薬 0.03 mg/kg の経口投与により虚血心筋局所の収縮力回復を遅らせたが、より高用量による試験 (本試験) 及び静脈内投与試験 (3 mg/kg) で同様の作用が認められなかったことから、本薬は虚血再灌流後の収縮力回復に対しては影響を及ぼさないものとされた。

なお、モルモット単離心筋細胞において、本薬 10^{-4} mol/L により Ca^{2+} イオンチャンネル及び外向き K^{+} イオンチャンネル電流が低 Ca 条件下 ($1\sim 3 \mu$ mol/L) で抑制されたとの報告がある。また、麻酔下イヌにおいて、本薬 (0.03 mg/kg/day) の 7 日間経口投与により、虚血心筋の収縮力回復が抑制された。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは、以下の点について申請者に照会し、回答を求めた。

(1) SU 受容体への結合能及び K_{ATP} チャネルの種差について

審査センターは、HIT-T15 細胞膜画分で本薬の SU 受容体への結合能について検討しているが、HIT-T15 細胞による結果からヒトによる結合能を予測することの妥当性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

HIT-T15 細胞の SUR1 に対する親和性の強さは、グリベンクラミド>レパグリニド>本薬>ナテグリニド=グリクラジド>トルブタミドの順であった（上述）。ヒトにおいても、レパグリニドの結果には試験間で乖離があるものの、グリベンクラミド (0.7, 7.1 nmol/L) >レパグリニド (1.9, 1600 nmol/L) >本薬 (ND, 280 nmol/L) >ナテグリニド (679, 8000 nmol/L) >トルブタミド (26000, 140000 nmol/L) の順となり (Maria A. et al., Diabetes 2002, 51: 2789-2795、Sunaga Y. et al., Eur. J. Pharmacol. 2001, 431: 119-125)、HIT-T15 細胞での結果とほぼ同じであった。以上より、HIT-T15 細胞膜画分を使用して本薬の SUR1 への結合能を確認することでヒトの膵β細胞の SUR1 への結合能を予測できるとした。

審査センターは、試験により IC_{50} 値に乖離が認められていることから、同程度であると結論付けることはできないと考えているが、効力順序が同じであったことについて回答を了承した。

審査センターは、 K_{ATP} チャネルに対する本薬の感受性には大きな種差が認められないとするこの妥当性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

膵β細胞の K_{ATP} チャネルは、SUR1 と Kir6.2 の複合体として存在している。本薬や SU 剤及びナテグリニドのようなフェニルアラニン誘導体の作用点は K_{ATP} チャネルの SUR1 である。HIT-T15 細胞における放射性 Rb イオンの細胞外放出は K_{ATP} チャネル活性を反映しており、本薬の EC_{50} (IC_{50}) 値は 35 nmol/L であった。また、 K_{ATP} チャネルが発現している各種哺乳動物細胞系における K_{ATP} チャネル電流に対する本薬の阻害作用について報告されており、 IC_{50} 値はマウスで 20 nmol/L、ハムスターで 22 nmol/L 及びヒトで 100 nmol/L とほぼ類似している。一方、アフリカツメガエルの卵母細胞上にラット SUR1 及びマウス Kir6.2 を共発現させた系での本薬の K_{ATP} チャネル電流阻害作用の IC_{50} 値は 3.8 nmol/L となり、ヒト K_{ATP} チャネルに対する阻害濃度に比べ、約 1/25 の濃度で抑制作用が認められた。ヒトへの臨床用量 (10~20 mg) 投与後の C_{max} での本薬の血漿中非結合型濃度 (141.1~303.7 nmol/L) とも乖離していた。したがって、アフリカツメガエル卵母細胞発現系による試験は HIT-T15 細胞で得られた本薬の K_{ATP} チャネル阻害作用の機序を解析するための試験としている。以上より、 K_{ATP} チャネルに対する本薬の感受性には、哺乳類では大きな差はないと考えられ、HIT-T15 細胞で得られた K_{ATP} チャネル阻害作用の結果をヒトに外挿することは可能であると考えた。

審査センターは回答を了承した。

(2) 病態モデル動物の妥当性について

審査センターは、病態モデル動物を軽度、中等度あるいは重度 2 型糖尿病モデル動物としたことの根拠について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

病態モデル動物では、特に糖尿病の重症度を分類する基準はないが、ヒトの糖尿病診断基準を参考にして分類した。

軽度 2 型糖尿病モデルの空腹時血糖は 111.2 mg/dL であり、正常ラット群 (106.3 mg/dL) と有意な差は認められなかったが、meal 負荷後の血糖値は 232.7 mg/dL であり正常ラット群に比較して高値であった。本モデルはヒトでの食後インスリン分泌のみが低下している病態を想定している。また、中等度 2 型糖尿病モデルの空腹時血糖は 132.5 mg/dL であり正常ラット群 (98.8 mg/dL) と比べて高値であり、meal 負荷後の血糖値も 252.6 mg/dL と高値を示した。本モデルはヒトでの食後インスリン分泌不全に加えて、空腹時のインスリン分泌も低下している病態を想定している。さらに重度 2 型糖尿病モデルの空腹時及び meal 負荷後の血糖値が各々 196.7 及び 423.0 mg/dL であり、中等度モデルに比べて悪化していた (正常ラット群 : 93.2 mg/dL)。本モデルはヒトでの食後インスリン分泌及び空腹時インスリン分泌不全がより一層進行している病態を想定している。

以上より、複雑なヒトの病態の程度を十分に反映した分類とは言えないものの、本薬の薬理学的な特徴を解析するために病態を 3 種類に分類した。

審査センターは、ヒトの病態を十分に反映した分類とは言えないと回答されており、動物における重症度分類については申請者独自の考え方であり妥当性が明確であるとは思われないが、病態モデル動物としては広く認知されており、本薬の有効性を判断することは可能であることから回答を了承した。

審査センターは、新生児 STZ ラットにおける反復投与時の作用について、臨床使用時には 1 日 3 回であるが、本試験では 1 日 2 回投与とされていることから、投与回数等の妥当性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本試験は、臨床用法である食直前投与とあわせて制限給餌で実施された。病態モデル動物に本薬を 1 日 2 回朝夕経口投与し、その直後から一定時間 (1 時間) 餌を与える方法については、投与回数が臨床での 1 日 3 回より 1 回少ないものの、用法はほぼ臨床と類似しており本試験は妥当と考える。

審査センターは、臨床における服用方法を反映しているとは言い難い面もあると考えているが、本薬が短時間作用型の薬物であることを考慮した時、本薬による有効性は確認できるとして本回答を了承した。

(3) 反復投与による影響について

審査センターは、本薬を長期間服用 (繰り返し投与) した場合や類薬を長期間服用した後に本薬を投与した場合に、本薬の反応性が悪くなる可能性について考察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

STZ によるインスリン分泌不全 2 型糖尿病モデルラットに本薬を 1 日 2 回 4 週間反復経口投与することにより、1 mg/kg 投与群では投与期間を通じて血糖降下作用が認められたが、3 mg/kg 投与群では反復投与 4 週間後に作用が減弱する傾向が認められた。グリベンクラミド 1 mg/kg 投与群では反復投与開始 2 週間後には著明な作用の減弱が認められた。類薬を長期間投与した後に本薬に対する反応性を検討した試験は実施していないが、SU 剤を長期間投与した後では SU 剤のインスリン分泌促進作用の持続が長いと膵 β 細胞機能が疲弊している可能性があり、本薬に対する反応性も同様に低下すると考えられる。一方、ナテグリニドは糖尿病モデルラットに対して 1 日 2 回 2 週間反復投与 (50 mg/kg) した場合でもその血糖降下作用は投与期間を通じて維持さ

れており、本薬も同様に作用の減弱は起こりにくいと考えられた。

以上より、本薬は速効性・短時間作用型のインスリン分泌促進作用を示すため、適切な投与量を選択した場合、長期間投与しても薬物に対する反応性が低下する可能性は少なく、より高用量を長期間した場合には作用の減弱は観察されたが、その程度は SU 剤に比較して少ないものと考ええる。

審査センターは、本薬の反復投与方法が 1 日 2 回であり、臨床使用時の用法である 1 日 3 回と違っていることから、一概に本薬により作用の減弱が起こりにくいとは言い切れないと考えるが、本薬が速効性・短時間作用型の薬物であることを考慮し回答を了承した。なお、臨床使用時の可能性と関連して、臨床現場における本薬の使用方法や位置付けについてはト項で考察する。

(4) 心血管系に影響を及ぼす可能性について

審査センターは、本薬の代謝物である KADM-240 のインスリン分泌作用について、本薬を 1 とした時の EC₅₀ 値の比が 9 であることから、心血管系に影響を及ぼす可能性がないか説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

標識された本薬をヒトに投与した場合、未変化体は投与 1 及び 4 時間後において、血漿中全体の放射能の各々 79.3 及び 62.8% を占めており、各代謝物の総計は未変化体より低濃度である。さらに、投与 1 及び 4 時間後の血漿中代謝物のうち KADM-239 (5β-ヒドロキシ体) 及びグルクロン酸抱合体以外の代謝物は、全体の 4.7~8.6% を占めるにすぎない。ヒトにおいて KADM-240 (4α-ヒドロキシ体) を直接定量した成績はないが、予想される血漿中濃度は未変化体に比較して低いため、インスリン分泌活性が未変化体に対して 9 倍弱い KADM-240 が心血管系に影響を及ぼす可能性は少ないものと考えられる。

審査センターは回答を了承した。

審査センターは、心臓に対する作用についてヒトの臨床用量と本薬の血中濃度から説明しているが、動物による試験における薬効用量も考慮して説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

2 型糖尿病患者での投与量 10 及び 20 mg は、体重 60kg として換算すると、それぞれ 0.17 及び 0.33 mg/kg となる。動物における経口投与での薬効用量は、0.3~1.0 mg/kg であり、心臓に対する試験では薬効用量の 100 倍である 100 mg/kg まで、静脈内投与では 3.0 mg/kg まで薬物が投与された。したがって、心臓に対する作用を評価する試験で用いられた評価用量はヒト及び動物に対して臨床用量及び薬効用量に比較して十分高用量であった。また、*in vitro* 試験での評価用量についてもインスリン分泌促進作用 (EC₅₀ 値 : 2.0×10⁻⁸ mol/L) に比較して十分な高濃度まで薬物が使用された。本薬はいずれの試験においても心臓機能に明らかな影響を与える結果を示さなかった。以上より、本薬の投与によりヒトにおいて心電図変化や不整脈が発生する可能性は低く、また虚血性心疾患等の心臓病を合併した 2 型糖尿病患者においても、虚血心筋に対して影響を及ぼさないと考える。

審査センターは、回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 吸収

雄ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 0.3、1 及び 3mg/kg を単回経口投与した時、血漿中放射能濃度は投与後 8~12 分に最高濃度(C_{\max})となり、その値はそれぞれ 0.451、1.582 及び 5.638 $\mu\text{g eq./mL}$ (本薬フリー体換算値、以下同様)であった。その後は二相性に減少し、投与後 2 時間以降におけるみかけの消失半減期 ($t_{1/2_{2-\text{hr}}}$) はそれぞれの用量で 2.9、2.6 及び 3.2 時間であった。また、血漿中濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) はそれぞれの用量において 0.656、1.90 及び 5.44 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ であった。一方、雌ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 1mg/kg を単回経口投与した時、最高血漿中濃度到達時間 (T_{\max}) は 8 分であり、 $t_{1/2_{2-\text{hr}}}$ は 3.3 時間と、雄ラットとほぼ同様であったが、 C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ はそれぞれ 2.634 $\mu\text{g eq./mL}$ 及び 5.03 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ と、雄ラットに比しそれぞれ約 2 及び 3 倍の高値を示した。

雄ラットに本薬0.3、1及び3mg/kgを単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後約0.2~0.3時間で C_{\max} となり、その値はそれぞれ191、841及び2196ng/mL (フリー体換算値、以下同様)であった。消失相における $t_{1/2}$ はそれぞれの用量で1.47、3.08及び1.79時間であった。また、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ はそれぞれの用量において176、630及び1563ng $\cdot\text{hr/mL}$ であった。一方、雌ラットに本薬1mg/kgを経口投与した時、 T_{\max} は0.1時間であり、消失相における $t_{1/2}$ は1.7時間と、雄ラットとほぼ同様であったが、 C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ はそれぞれ1966 ng/mL及び1745 ng $\cdot\text{hr/mL}$ と、雄ラットに比しそれぞれ約2及び3倍の値を示した。

雄イヌに本薬0.3、1及び3mg/kgを経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後約0.6~1.4時間で C_{\max} となり、その値はそれぞれ485,1213及び3006ng/mLであった。消失相における $t_{1/2}$ はそれぞれの用量で6.8、7.2及び7.6時間であった。また、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ はそれぞれの用量において1206、3565及び9042ng $\cdot\text{hr/mL}$ であった。一方、雌イヌに本薬1mg/kgを経口投与した時、 T_{\max} は0.8時間であり、 $t_{1/2}$ は6.4時間と、雄イヌとほぼ同様であったが、 C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ はそれぞれ2055ng/mL及び4770ng $\cdot\text{hr/mL}$ と、雄イヌに比しそれぞれ1.7及び1.3倍の値を示した。

雄ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬1mg/kgを単回静脈内投与した時、血漿中放射能濃度は投与後5分に C_{\max} に達し、その値は3.259 $\mu\text{g eq./mL}$ で、 $t_{1/2_{2-\text{hr}}}$ は2.6時間であった。また、血漿中放射能濃度から算出した全身クリアランス (CL_{tot}) 及び分布容積 (V_{dss}) はそれぞれ 6.95 mL/min/kg 及び0.680L/kgであった。一方、雌ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬1mg/kgを単回静脈内投与した時、血漿中放射能濃度は投与後 5分に C_{\max} に達し、その値は 3.505 $\mu\text{g eq./mL}$ で、 $t_{1/2_{2-\text{hr}}}$ は3.2時間であった。また、血漿中放射能濃度から算出した CL_{tot} 及び V_{dss} はそれぞれ3.25 mL/min/kg及び0.531L/kgと、雌の CL_{tot} は雄の約1/2の値であった。

雄ラットに本薬 1mg/kg を単回静脈内投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後 2 分に C_{\max} に達し、その値は 4206ng/mL で、 $t_{1/2}$ は 2.2 時間であった。また、血漿中未変化体濃度から算出した CL_{tot} 及び V_{dss} はそれぞれ 12.4 mL/min/kg 及び 0.629 L/kg であった。一方、雌ラットに本薬 1mg/kg を単回静脈内投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後 2 分に C_{\max} に達し、その値は 4262ng/mL で、 $t_{1/2}$ は 1.3 時間であった。また、血漿中未変化体濃度から算出した CL_{tot} 及び V_{dss} はそれぞれ 7.1mL/min/kg 及び 0.417L/kg と、雌の CL_{tot} は雄の約 0.6 倍の値であった。

雄イヌに本薬 1mg/kg を単回静脈内投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後 5 分に C_{\max} に達し、その値は 4661ng/mL で、 $t_{1/2}$ は 7.7 時間であった。また、血漿中未変化体濃度から算出した

CLtot 及び Vdss はそれぞれ 3.3mL/min/kg 及び 1.215L/kg であった。一方、雌イヌに本薬 1mg/kg を単回静脈内投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後 5 分に C_{max} に達し、その値は 5351ng/mL で、t_{1/2} は 6.5 時間であった。また、血漿中放射能濃度から算出した CLtot 及び Vdss はそれぞれ 2.7mL/min/kg 及び 0.858L/kg であった。

雄ラットに¹⁴C標識した本薬 1mg/kgを1日1回最大7日間反復経口投与した時、投与期間中の血漿中放射能濃度推移は投与回数1回、5回及び7回において、C_{max}が約0.4~0.5µg eq./mL、AUC_{0-24hr}が約1.5~1.6µg eq.・hr/mL、t_{1/2}6-24hrが約4~5時間とほぼ一定の動態を示し、反復投与の影響は認められなかった。

雄ラットの胃幽門部、十二指腸、空腸及び回腸を結紮してループを形成後、ループ内に¹⁴C標識した本薬1 mg/kg を投与し、ループ及びループ内の残存放射能を経時的に測定することによって消化管からの吸収部位が*in situ*にて検討されている。十二指腸及び空腸からの吸収率には差がなく、投与後 5分で投与放射能の約30%が、30分で約90%が、1時間で約95%が吸収された。また、回腸においても投与後 30分で投与放射能の約70%が吸収された。一方、胃からの吸収率は投与後 30分で投与放射能の約35%であった。これらの結果より、本薬の主たる吸収部位は小腸上部であることが示された。

雌雄ラットに¹⁴C標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与及び静脈内投与し、血漿中放射能濃度推移の AUC_{0-inf} の比から経口投与時の吸収率を算出すると、雄及び雌でそれぞれ 88 及び 108%であった。

雌雄ラットに本薬 1 mg/kg を単回経口投与及び静脈内投与し、血漿中未変化体濃度推移の AUC_{0-inf} の比から経口投与時の生物学的利用率を算出すると、雄及び雌でそれぞれ 52 及び 81%であった。

雌雄イヌに本薬 1 mg/kg を単回経口投与及び静脈内投与し、血漿中未変化体濃度推移の AUC_{0-inf} の比から経口投与時の生物学的利用率を算出すると、雄及び雌でそれぞれ 76 及び 82%であった。

(2) 分布

雄ラットに¹⁴C標識した本薬 1mg/kg を単回経口投与した時、ほとんどの臓器・組織中放射能濃度は投与後 15 分に最大を示した。最高濃度が血漿 (1.922 µg eq./mL) より高値を示した臓器・組織は、消化管を除いて肝臓 (5.629 µg eq./g) 及び腎臓 (2.929 µg eq./g) であった。各臓器・組織の放射能濃度は、投与後 24 時間では消化管を除くいずれの臓器・組織においても検出限界未満もしくは 0.01 µg eq./g 以下に低下した。なお、中枢神経系への分布は全時間を通じて少なかった。消化管では、胃には投与後 5 分に投与量の約 15%の放射能が分布し、小腸では投与後 1 時間に約 2%の分布が認められ、投与後 24 時間で残存している放射能はいずれも投与量の 0.01% 以下であった。

雄ラットに¹⁴C標識した本薬 2 mg/kg を単回経口投与し、0.25、4、24 及び 48 時間後の全身オートラジオグラムが検討されている。投与後 0.25 時間には肝臓、腎臓、膀胱、消化管及び血液で高濃度の放射能が認められたが、他の組織における放射能は低く、特に脳、脊髄及び眼球においては低かった。投与後 24 時間では、消化管、肝臓及び腎臓のみに、また投与後 48 時間では消化管のみに放射能が認められた。

妊娠 18 日目のラットに¹⁴C標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した時、ほとんどの母体組

織は投与後 15 分に最高濃度を示した。最高濃度が血漿 (2.771 $\mu\text{g eq./mL}$) より高値を示した臓器・組織は肝臓 (4.431 $\mu\text{g eq./g}$) 及び腎臓 (3.483 $\mu\text{g eq./g}$) であった。また、投与後 24 時間ではほとんどの母体組織において約 0.1 $\mu\text{g eq./g}$ 以下に低下した。羊水中放射能濃度は投与後の時間経過とともに上昇し 4 時間で最高濃度 (0.175 $\mu\text{g eq./mL}$) を示した。胎児組織では、採取したすべての臓器・組織が投与後 1 時間で最高濃度を示した。この時間において、胎児の血液中濃度 (1.152 $\mu\text{g eq./mL}$) は母体の血液中濃度 (0.927 $\mu\text{g eq./mL}$) とほぼ同程度であり、胎児全体へ分布した放射能は投与量の約 5% であった。投与後 24 時間では血液を除く多くの胎児組織での放射能濃度は 0.1 $\mu\text{g eq./g or mL}$ 以下に低下した。

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識した本薬 2 mg/kg を単回経口投与し、0.25、4、24 及び 48 時間後の全身オートラジオグラムが検討されている。投与後 0.25 時間には肝臓、腎臓、消化管、血液、膀胱、肺及び心筋層に高い放射能が認められたが、脳、脊髄及び眼球における放射能は低かった。胎児中の放射能は投与後初期には母動物とほぼ同程度であったが、消失は緩徐であり、投与後 48 時間でも放射能が認められた。

ラット、イヌ及びヒトの血液に ^{14}C 標識した本薬 50~5000ng/mL (フリー体換算値) を添加した時、ラット、イヌ及びヒトにおける放射能の血球移行率はそれぞれ 12.6~14.3、13.5~17.7 及び 9.6~17.6% (血液中对血漿中濃度比 (R_B 値) はそれぞれ 0.68~0.70、0.62~0.65 及び 0.61~0.67) であった。また、雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg を単回経口投与後、5、15 分、1 及び 4 時間における血球移行率はそれぞれ 1.3、1.4、5.4 及び 4.2% であった。

ラット、イヌ及びヒトの血漿に ^{14}C 標識した本薬 200~5000ng/mL (フリー体換算値) を添加した時の血漿中蛋白結合率が限外濾過法によって検討されている。ラット及びイヌにおける蛋白結合率はいずれも 90% 前後であり、性差は認められなかった。一方、ヒトにおいては約 97% の結合率を示した。

雌雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与し、5 分、1 及び 4 時間後における血漿中蛋白結合率が限外濾過法によって検討されている。雄ラットの血漿蛋白結合率は投与後 5 分で 90.3% を示した後、時間経過とともに減少し、投与後 4 時間では 77.4% であった。一方、雌ラットではいずれの時間においても 90% 前後の値が認められた。

ヒト血清アルブミン (HSA)、ヒト血清グロブリン (HG) 及びヒト α_1 -酸性糖蛋白 (AAG) の溶液に ^{14}C 標識した本薬 200~5000ng/mL (フリー体換算値) を添加し、蛋白結合率が限外濾過法によって検討されている。HSA、HG 及び AAG への結合率は、それぞれ 97.0~97.3%、6.1~10.0 及び 10.8~12.8% であった。

HSA 1mg/mL (15 $\mu\text{mol/L}$) に対する ^{14}C 標識した本薬 1.5 $\mu\text{mol/L}$ の蛋白結合率をワルファリン (サイト I 結合薬物)、ジアゼパム (サイト II 結合薬物) 及びジギトキシン (サイト III 結合薬物) の共存下で測定することにより、本薬の HSA 結合サイトが検討されている。HSA に対する ^{14}C 標識した本薬の蛋白非結合率は 35.9% であったが、ジアゼパム (15、75 及び 150 $\mu\text{mol/L}$) を添加すると、添加濃度に依存して非結合率は増加し、150 $\mu\text{mol/L}$ の添加時では 58.4% となった。一方、ワルファリン (15、75 及び 150 $\mu\text{mol/L}$) 及びジギトキシン (15、75 及び 150 $\mu\text{mol/L}$) の添加による影響は認められなかった。この結果より、本薬の HSA 分子上における結合サイトはサイト II であると推定された。また、HSA 1mg/mL (15 $\mu\text{mol/L}$) に ^{14}C 標識した本薬 0.15~50 $\mu\text{mol/L}$ (フリー体換算値) を添加した時の Scatchard 解析が検討されている。Scatchard プロットより本薬の HSA に対する結合サイトは 1 種類と判断され、結合定数 (K_a) 及び最大結合数 (n) はそれぞれ $1.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ 及び 1.60 と算出された。

(3) 代謝

雄ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 1mg/kg を経口投与した時、血漿においては、投与後 5 分では未変化体が 100%であったが、60 分後には未変化体は 65%に低下し、代謝物であるヒドロキシ体（主に 5β -ヒドロキシ体(KADM-239)及び 5α -ヒドロキシ体(KADM-242)）が 21%存在した。肝臓においては、投与後 5 分では未変化体が 74%であったが、経時的に減少し、60 分後では未変化体は 19%となり、ヒドロキシ体（主に KADM-239 及び KADM-242）は 42%存在した。腎臓においては、投与後 5 分では未変化体が 91%であったが、経時的に減少し、60 分後では未変化体は 21%となり、ヒドロキシ体（主に KADM-239 及び KADM-242）は 42%存在した。腓臓においては主に未変化体が検出された。

雌ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 1mg/kg を経口投与した時、血漿においては、投与後 5~60 分で主に未変化体が検出された。肝臓においては、投与後 5 分では未変化体が 88%であったが、経時的に減少し、60 分後では未変化体は 48%となり、ヒドロキシ体（主に KADM-239 及び KADM-242）は 20%存在した。腎臓においては、投与後 5 分では未変化体が 80%であったが、経時的に減少し、60 分後では未変化体は 47%となり、ヒドロキシ体（主に KADM-239 及び KADM-242）は 27%存在した。腓臓においては主に未変化体が検出された。代謝物であるグルクロン酸抱合体は雌雄ラットとも肝臓及び腎臓で検出されたが、肝臓では未変化体の約 $1/8\sim 1/20$ 、腎臓では約 $1/20$ 以下であった。

雄イヌに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 2.2mg/kg を経口投与した時、投与後 1 時間において、血漿中では未変化体が主であり、代謝物としてはグルクロン酸抱合体が認められたが、ヒドロキシ体は検出されなかった。

雌雄ラットの肝ミクロソームに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 $100\mu\text{mol/L}$ （フリー体換算値）を添加した時、代謝物であるヒドロキシ体の生成量は雄及び雌でそれぞれ9.7%及び1.7%であったが、グルクロン酸抱合体の生成量は雄及び雌でそれぞれ5.7%及び6.8%であった。ヒドロキシ体生成はNADPH依存的な反応であり、CYP阻害剤であるSKF-525Aの添加で生成が阻害された。また、雄ラットに特有な分子種であるCYP2C11及びCYP3A2に対する抗血清の添加によっても生成が阻害された。

ヒト肝ミクロソームに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 $20\mu\text{mol/L}$ （フリー体換算値）を添加した時、代謝物であるヒドロキシ体の生成は、NADPH 無添加条件下では認められず、SKF-525A（ 100 及び $500\mu\text{mol/L}$ ）の添加により濃度依存的に阻害された。また、ヒドロキシ体の生成は CYP1A2 阻害剤である α -ナフトフラボン（ $1\mu\text{mol/L}$ ）、CYP2A6 阻害剤であるクマリン（ $100\mu\text{mol/L}$ ）、CYP2C19 阻害剤である S-(+)-メフェニトイン（ $500\mu\text{mol/L}$ ）、CYP2D6 阻害剤である硫酸キニジン（ $1\mu\text{mol/L}$ ）、CYP2D6/2E1 阻害剤である塩酸メチルピラゾール（ $500\mu\text{mol/L}$ ）及び CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（ $1\mu\text{mol/L}$ ）の添加によって影響は認められなかったが、CYP2C9 阻害剤であるスルファフェナゾール（ 1 及び $10\mu\text{mol/L}$ ）の添加により濃度依存的に阻害された。

ヒト CYP2C9 発現系（CYP2C9*1, *2, *3）に $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 $20\mu\text{mol/L}$ （フリー体換算値）を添加した時、代謝物であるヒドロキシ体の生成は、CYP2C9*1（野生型）と比較して、CYP2C9*2 では低下し（比活性は 0.80）、CYP2C9*3 ではさらに低下した（比活性は 0.26）。一方、CYP2C9 遺伝子型が同定されている複数のシングルドナーヒト肝ミクロソームに $[^{14}\text{C}]$ 標識した本薬 $20\mu\text{mol/L}$ （フリー体換算値）を添加した時、CYP2C9*1/*1（野生型）ミクロソームでのヒドロキシ体生成活性値の範囲は $0.84\sim 1.92\text{nmol/mg protein/60min}$ であり、変異株である CYP2C9*2/*2、

CYP2C9*3/*3 及び CYP2C9*2/*3 ミクロソームでの活性値はそれぞれ 0.65、0.59 及び 1.05nmol/mg protein/60min であった。申請者は、CYP2C9 の変異型中で日本人において問題となる可能性のある CYP2C9*3 をホモ接合体またはヘテロ接合体で持つ人では、ヒドロキシ体生成活性は低下すると予測されるものの、代謝活性は保持されており、本薬の代謝に及ぼす影響は少ないと考察している。

ヒト UGT 発現系ミクロソームに¹⁴C標識した本薬 2 及び 20µmol/L (フリー体換算値) を添加した時、代謝物であるグルクロン酸抱合体は 1A3、1A7、1A9 及び 2B7 の 4 種の分子種で生成が認められたが、1A7 及び 2B7 による生成は 1A9 による生成の 1/40 未満であり、1A3 による生成の 1/5 未満であった。

妊娠 18 日目のラットに¹⁴C標識した本薬 1mg/kg を経口投与した時、投与後 1 及び 4 時間における胎児及び羊水中にはいずれも未変化体のみが検出された。

雌雄ラットに¹⁴C標識した本薬 2.2mg/kg を経口投与した時、投与後 48 時間までに排泄された尿中代謝物は、雄では 5α-ヒドロキシ体(KADM-242)が主であり、雌では 5β-ヒドロキシ体(KADM-239)及び 4β-ヒドロキシ体(KADM-265)であった。また、投与後 48 時間までに排泄された糞中主要代謝物は KADM-239、KADM-242、KADM-265 及び 3αβ-ヒドロキシ体(AD155)であり、グルクロン酸抱合体は検出されなかった。なお、未変化体と代謝物の累積排泄率は雄では糞中が多く (65.9%)、雌では尿中が多かった (63.1%)。

雄イヌに¹⁴C標識した本薬 2.2mg/kg を経口投与した時、投与後 24 時間までに排泄された尿中の主代謝物はグルクロン酸抱合体であったが、糞中では多くが未変化体であった。申請者は、胆汁中に排泄されたグルクロン酸抱合体が腸内細菌によって加水分解されたと考察している。一方、ヒドロキシ体の尿及び糞中への排泄は 5%未満であった。

胆管にカニューレを挿入した雌雄ラットに¹⁴C標識した本薬 2.2mg/kg を経口投与した時、投与後 24 時間までに排泄された胆汁中主要代謝物はグルクロン酸抱合体であった。尿及び糞中において検出された各ヒドロキシ体は胆汁中においても認められた。胆汁中に排泄された未変化体量及びグルクロン酸抱合体量に性差は認められなかったが、AD155 を除きヒドロキシ体の量は雌に比して雄で高く、特に KADM-242 及び KADM-239 は雄ラット胆汁中に多く認められた。

(4) 排泄

雌雄ラットに¹⁴C標識した本薬 1mg/kg を単回経口投与した時、投与後 168 時間までの尿及び糞中の放射能累積排泄率は、雄でそれぞれ投与量の 37.1 及び 62.5%であり、雌でそれぞれ投与量の 66.0 及び 33.1%であった。雌雄とも投与放射能の大部分は投与後 24 時間までに排泄された。

雄イヌに¹⁴C標識した本薬 2.2mg/kg を単回経口投与した時、投与後 168 時間までの尿及び糞中の放射能累積排泄率は、それぞれ投与量の 31.9 及び 61.0%であり、ケージ洗浄液の 4.3%と合わせて 97.2%であった。投与放射能の大部分は 24 時間以内に排泄された。

雄ラットに¹⁴C標識した本薬 1mg/kg を 1 日 1 回最高 7 日間反復経口投与した時、投与期間中の放射能排泄は投与回数 1 回、3 回、5 回及び 7 回において、24 時間後の尿中排泄率が 43.2~45.6%、糞中排泄率が 42.2~51.7%とほぼ一定の動態を示し、反復投与の影響は認められなかった。また、7 回投与後 24 時間までの尿糞中合計累積排泄率は 95.9%、168 時間までで 97.9%であり、投与放射能の大部分は 24 時間以内に排泄された。

胆管カニューレを挿入した雄ラットに¹⁴C標識した本薬 1mg/kg を単回経口投与した時、胆汁

中累積排泄率は投与後 4 時間で 46.9%、24 時間で 63.7%、48 時間で 64.5%であった。また、胆管カニューレを挿入した雌ラットに¹⁴C標識した本薬 1mg/kg を単回経口投与した時、胆汁中累積排泄率は投与後 4 時間で 55.5%、24 時間で 61.0%、48 時間で 61.1%であった。一方、¹⁴C標識した本薬 1mg/kg を経口投与した雄ラットから採取した胆汁を別の雄ラットの十二指腸内に投与した時、投与後 48 時間までに尿及び胆汁中にそれぞれ投与放射能の 24.7%及び 57.7%が排泄され、胆汁中に排泄された放射能の約 80%は腸管から再吸収された。また、¹⁴C標識した本薬 1mg/kg を経口投与した雌ラットから採取した胆汁を別の雌ラットの十二指腸内に投与した時、投与後 48 時間までに尿及び胆汁中にそれぞれ投与放射能の 20.5%及び 68.8%が排泄され、胆汁中に排泄された放射能の約 90%は腸管から再吸収された。

分娩後 10 日目のラットに¹⁴C標識した本薬 1mg/kg を単回経口投与した時、母動物の血漿中放射能濃度は投与後 0.6 時間で C_{max} (0.522 μ g eq./mL)となった後、24 時間では 0.064 μ g eq./mL に減少し、 AUC_{0-24hr} は 3.80 μ g eq.・hr/mL であった。一方、乳汁中放射能濃度は投与後 1.3 時間に C_{max} (0.075 μ g eq./mL) となった後、24 時間では 0.019 μ g eq./mL に減少し、 AUC_{0-24hr} は 0.804 μ g eq.・hr/mL であった。

(5) 薬物間相互作用

経口血糖降下剤との相互作用が報告されている薬剤の中で、その原因として蛋白結合が関与すると推定されている薬剤について、¹⁴C標識した本薬 (約 1 μ g/mL フリー体濃度) のヒト血清中非結合型分率に対する影響が検討されている。ワルファリン (6 μ g/mL)、ジアゼパム (0.3 μ g/mL)、ベザフィブラート (6 μ g/mL)、イブプロフェン (11 μ g/mL)、ケトプロフェン (5 μ g/mL) 及びフロセミド (2 μ g/mL) は¹⁴C標識した本薬の非結合型分率に影響を及ぼさなかったが、クロフィブリル酸 (150 μ g/mL)、スルファジメトキシシン (150 μ g/mL) 及びスルファメチゾール (70 μ g/mL) は¹⁴C標識した本薬の非結合型分率をそれぞれ約 1.8、1.7、1.2 倍増加させた。また、サリチル酸は¹⁴C標識した本薬の非結合型分率に対して、20 μ g/mL では影響を及ぼさなかったが、200 μ g/mL で 3.3 倍増加させた。一方、¹⁴C標識したワルファリン (1 μ g/mL) 及び¹⁴C標識したジアゼパム (0.3 μ g/mL) のヒト血清中非結合型分率 (それぞれ 1.9 及び 2.0%) に対して本薬 (2.5 μ g/mL) は影響を及ぼさなかった。

ヒト肝ミクロソームを用い、本薬のグルクロン酸抱合体生成に及ぼす併用薬 (主にグルクロン酸抱合を受ける薬剤) の影響が検討され、得られた結果より、1+併用薬の肝臓中最高非結合型濃度/ K_i を指標として併用による血漿中濃度上昇率が推定されている。その結果、高用量のサリチル酸 (アスピリンとして 1500mg) は併用により本薬の血漿中濃度を最大で 1.3 倍上昇する可能性が推定されたが、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、クロフィブリル酸、ベザフィブラート、プラバスタチン、グリベンクラミド、ボグリボース、エパルレスタット及びプロベネシドは併用しても影響がないものと推測されている。

ヒト肝ミクロソームを用い、本薬のヒドロキシ体生成に及ぼす併用薬の影響が検討され、併用予想薬の IC_{50} 値と推定最大肝臓中非結合型薬物濃度 (C_{maxLu}) から血漿中濃度上昇率 (C_{maxLu}/IC_{50}) が推定されている。その結果、エパルレスタット及びベザフィブラートとの併用による血漿中濃度上昇分が最大で非併用時の 1/6 程度であり、ニフェジピン、ジソピラミド、グリベンクラミド、ボグリボース、グリクラジド、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、

クラリスロマイシン及びプラバスタチンナトリウムでは併用で血漿中濃度が変動する可能性は低いと推定されている。

ヒト肝ミクロソームを用い、7-エトキシレゾルフィン (CYP1A2 基質)、クマリン (CYP2A6 基質)、トルブタミド (CYP2C9 基質)、S-メフェニトイン (CYP2C19 基質)、デキストロメトर्फエン (CYP2D6 基質)、クロルゾキサゾン (CYP2E1 基質) 及びニフェジピン (CYP3A4 基質) の代謝に及ぼす本薬 2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ の添加の影響が検討されており、いずれの CYP 基質の代謝に対しても明らかな阻害は認められなかった。

ヒト P 糖蛋白 (P-gp) 発現メンブランを用い、P-gp の ATPase 活性に対する本薬 1~100 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討されているが、本薬の添加による ATPase 活性の増加は認められなかった。

ヒト大腸癌由来細胞株 Caco-2 細胞を用い、P-gp を介した³H]ジゴキシンの膜輸送に対する本薬 30~300 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討されている。本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ の添加により膜透過は軽度抑制されたが、100 及び 300 $\mu\text{mol/L}$ では抑制は認められず、本薬はジゴキシンの輸送に影響を及ぼさないと結論された。

雌ラットに本薬 0.3、1 及び 3mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、肝ミクロソーム中の肝薬物代謝酵素活性への影響が検討されている。本薬の反復経口投与により、チトクローム b5、アニリン水酸化酵素、アミノピリン N-脱メチル化酵素、7-エトキシクマリン O-脱エチル化酵素及び p-ニトロフェノール UDP-グルクロン酸転移酵素の活性には影響は認められなかったが、チトクローム P450 活性に対しては、3mg/kg 投与群において 24%の減少が認められた。このチトクローム P450 の活性減少は、休薬によって完全に回復する可逆的な作用であった。また、反復投与終了後、各 CYP 分子種に特異的な酵素活性を測定した結果、検討されたエトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素 (CYP1A)、テストステロン 6 β -水酸化酵素 (CYP3A)、テストステロン 7 α -水酸化酵素 (CYP2A)、テストステロン 16 α -水酸化酵素 (CYP2B,2C)、テストステロン 16 β -水酸化酵素 (CYP2B)及びクロルゾキサゾン 6-水酸化酵素 (CYP2E1)の活性には影響が認められなかった。

(6) ヒトにおける薬物動態

日本人健康成人男性 24 例を対象に本薬 1、2.5、5 及び 10mg を空腹時に単回経口投与した試験 (KAD-101 試験、添付資料ト-1) において、血漿中未変化体濃度推移は、投与後 0.33~0.71 時間に C_{max} (それぞれの投与量で 102.5、173.3、273.2 及び 591.3ng/mL) に達した後消失し、t_{1/2} は 1.05~1.48 時間であった。各投与量における AUC_{0-24hr} はそれぞれ 107、230、450 及び 1046ng \cdot hr/mL であった。

同試験において、本薬5mgを食直前及び食後に投与し、血漿中未変化体濃度推移に及ぼす食事の影響が検討されている。食直前投与時と比較して食後投与時では、C_{max}は384.9ng/mLから143.5ng/mLに低下し、T_{max}は0.29時間から約2時間に遅延したが、AUC_{0-24hr}は食直前及び食後においてそれぞれ472ng \cdot hr/mL及び444ng \cdot hr/mLと明確な影響は認められなかった。この結果から、申請者は、食後投与時にも本薬の吸収量は変わらないものの、食事による胃内容排泄速度の低下等に起因して吸収速度が低下し、C_{max}の低下ならびにT_{max}の遅延が生じたと考察している。

日本人健康成人男性8例を対象に市販用製剤の5mg錠、10mg錠及び10mg錠2錠 (20mg) を空腹時に単回経口投与した試験 (KAD-107試験、添付資料ト-10) において、血漿中未変化体濃度

推移は、投与後0.23～0.28時間にC_{max}（それぞれの投与量で650.3、1390.7及び2903.2ng/mL）に達した後消失し、t_{1/2}は1.19～1.24時間であった。各投与量におけるAUC_{0-5hr}はそれぞれ636、1326及び2711ng・hr/mLと投与量に応じた増加を示したが、経口投与時の全身クリアランス（CL_{tot}/F）及び分布容積（V_{dss}/F）はそれぞれ1.66～1.80mL/min/kg及び0.14～0.15 L/kgと投与量間でほぼ一定であった。

日本人健康成人男性 5 例を対象に本薬 5mg を食直前に 7 日間反復経口投与（初日と 7 日目は朝食前 1 日 1 回、2～6 日目は朝、昼及び夕食直前に 1 日 3 回）した試験（KAD-102 試験、添付資料ト-2）において、血漿中未変化体濃度推移は、初日と 7 日目で C_{max}、T_{max}、t_{1/2} 及び AUC_{0-24hr} には明確な差は認められなかった。また、反復投与 7 日目の血漿を用いて本薬 の生体内光学異性化の検討を行った結果、血漿中に鏡像異性体は検出されなかった。

日本人健康成人男性 8 例を対象に市販用製剤の 10mg 錠を食直前に 7 日間反復経口投与（初日と 7 日目は朝食前 1 日 1 回、2～6 日目は朝、昼及び夕食直前に 1 日 3 回）した試験（KAD-107 試験、添付資料ト-10）において、血漿中未変化体濃度推移において初日と 7 日目で CL_{tot}/F、AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-5hr} に統計学的に有意な差が認められたが、C_{max} 及び V_{dss} には差が認められなかった。申請者は、初日と 7 日目で CL_{tot}/F、AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-5hr} の差は、約 10%程度であり、この 90%信頼区間も約±20%の範囲内にあることから、7 日間の反復投与においては本薬の体内動態はほとんど変化しないと判断している。

日本人健康成人男性 24 例を対象に本薬 1、2.5、5 及び 10mg を空腹時に単回経口投与した試験（KAD-101 試験、添付資料ト-1）において、投与後 24 時間までの累積尿中総排泄率は投与量の約 60～69%であり、この大部分が投与後 6 時間以内に排泄された。また尿中には未変化体とグルクロン酸抱合体が認められたが、量的にはグルクロン酸抱合体がほとんどであった。なお、食事摂取の影響は認められなかった。

日本人健康成人男性 8 例を対象に市販用製剤の 5mg 錠、10mg 錠及び 10mg 錠 2 錠（20mg）を空腹時に単回経口投与した試験（KAD-107 試験、添付資料ト-10）において、投与後 24 時間までの累積尿中総排泄率は投与量の約 54～74%であり、この大部分が投与後 6 時間以内に排泄された。また尿中には未変化体とグルクロン酸抱合体が認められたが、量的にはグルクロン酸抱合体がほとんどであった。未変化体の腎クリアランス（CL_r）は約 0.01mL/min/kg であった。

日本人健康成人男性 5 例を対象に本薬 5mg を食直前に 7 日間反復経口投与（初日と 7 日目は朝食前 1 日 1 回、2～6 日目は朝、昼及び夕食直前に 1 日 3 回）した試験（KAD-102 試験、添付資料ト-2）において、24 時間ごとに算出した累積尿中排泄率は 7 日目まで大きな変化はなく、ほぼ一定の値を示し、累積尿中総排泄率は 58～62%であった。尿中には未変化体とグルクロン酸抱合体が認められたが、量的にはグルクロン酸抱合体がほとんどであった。また、7 日間の反復投与によっても本薬の尿中排泄に遅延はみられず、最終投与後 24 時間以降に新たな排泄は認められなかった。反復投与 7 日目の尿を用いて生体内光学異性化の検討を行った結果、尿中に鏡像異性体は検出されなかった。

日本人健康成人男性 8 例を対象に市販用製剤の 10mg 錠を食直前に 7 日間反復経口投与（初日と 7 日目は朝食前 1 日 1 回、2～6 日目は朝、昼及び夕食直前に 1 日 3 回）した試験（KAD-107 試験、添付資料ト-10）において、24 時間ごとに算出した累積尿中排泄率は 7 日目まで大きな変化はなく、累積尿中総排泄率は 63～74%であった。尿中には未変化体とグルクロン酸抱合体が認められたが、量的にはグルクロン酸抱合体がほとんどであった。また、7 日間の反復投与によっ

ても本薬の尿中排泄に遅延はみられず、最終投与後 24 時間以降に新たな排泄は認められなかった。

日本人健康成人男性 10 例を対象に本薬 10mg を食前 30 分、食前 10 分、食前 5 分及び食直前に単回経口投与し、比較した試験 (KAD-106 試験、添付資料ト-14) において、血漿中未変化体濃度はいずれの投与時期でも投与後約 0.3~0.4 時間に最高となった後消失した。食直前投与時の C_{max} (1183.7ng/mL) は、食前 5~30 分投与時の C_{max} (919.8~1077.1ng/mL) に比してやや高値を示したが、投与時期間に統計学的な有意差は認められなかった。また、 AUC_{0-4hr} では投与時期間に統計学的な有意差が認められ、食前 5~30 分投与時の AUC_{0-4hr} (1014.7~1030.7ng·hr/mL) に対して食直前投与では 1120.5 ng·hr/mL とやや高値を示した。食前 0~10 分投与までの T_{max} は食直前投与 (0.26 時間) から食前 10 分投与 (0.38 時間) まで食事までの間隔に依存して延長する傾向が観察されたが、食前 10 分投与と食前 30 分投与では差がなかった。

日本人健康高齢男性 (65 歳以上) 10 例及び日本人健康非高齢男性 (20~35 歳) 10 例を対象に本薬 10mg を食直前に単回経口投与し、比較した試験 (KAD-103 試験、添付資料ト-11) において、血漿中未変化体濃度推移は、非高齢者では投与後 0.28 時間に C_{max} (1213.3ng/mL) に達した後消失し、 $t_{1/2}$ は 1.35 時間、 AUC_{0-5hr} は 1148.3ng·hr/mL であり、高齢者では投与後 0.38 時間に C_{max} (906.6ng/mL) に達した後消失し、 $t_{1/2}$ は 1.45 時間、 AUC_{0-5hr} は 1082.1ng·hr/mL であった。なお、被験者番号 G2* (非高齢者) の血漿中未変化体濃度推移は、他の被験者と異なり、投与後 4 時間まで 59.2~158.6ng/mL で推移し、投与後 5 時間ではさらに上昇して 365.7ng/mL となったが、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は他の被験者とほぼ同様であった。追加確認試験への同意が得られず、再現性については検証されていない。

同試験において、経口投与後 24 時間までの未変化体とグルクロン酸抱合体の合計累積尿中排泄率は高齢者及び非高齢者でそれぞれ 63.1 及び 67.0% であり、ほとんどが抱合体として排泄された。被験者番号 G1* (非高齢者) の累積尿中排泄率は、他の被験者と大きく異なり 5.6% と低値であったが、血漿中薬物動態は他の被験者とほぼ同様であった。この被験者については追加確認試験 (KAD-103-1 試験、添付資料ト-12) を実施したところ、投与後 24 時間までの未変化体とグルクロン酸抱合体の合計累積尿中排泄率は 77.7% であり、前回のような低値は認められなかったが、原因は特定できなかった。

日本人インスリン非依存型糖尿病患者 20 例を対象に本薬 10、20 及び 40mg を朝食前に単回経口投与した試験 (KAD-211 試験、添付資料ト-5) において、血漿中未変化体濃度はそれぞれの用量で 0.28、0.34 及び 0.25 時間で C_{max} (それぞれ 582.1、1090.4 及び 2299.0ng/mL) に達した後減少し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.27、1.35 及び 1.22 時間、測定可能であった時間までの AUC はそれぞれ 559、1125 及び 2365ng·hr/mL であった。

日本人インスリン非依存型糖尿病患者 4 例を対象に本薬 5mg を 1 日 3 回毎食前に 7 日間反復経口投与した試験 (KAD-201 試験、添付資料ト-3) において、血漿中未変化体濃度は投与後 0.38 時間で C_{max} (720.6ng/mL) に達した後、1.06 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-4hr} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 854.04 及び 916.96ng·hr/mL であった。

食事療法のみを受けている日本人 2 型糖尿病患者 10 例を対象に本薬 10mg を単回経口投与後、食事を負荷した試験 (KAD-221 試験、添付資料ト-16) において、血漿中未変化体濃度は投与後 0.25 時間で C_{max} (1154.03ng/mL) に達した後消失した (投与後 3 時間まで測定)。

日本人腎機能正常者 (クレアチンクリアランスが 91mL/min 以上) 8 例、腎機能低下者 (クレアチンクリアランスが 31~50mL/min で血液透析導入前の被験者) 7 例及び血液透析患者 (ク

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

クレアチンクリアランスが 30 mL/min 以下（1 日尿量 400mL 以上）8 例を対象に本薬 10mg を単回経口投与した試験（KAD-212 試験、添付資料ト-13）において、腎機能正常者、低下者及び血液透析患者（本薬投与前日のクレアチンクリアランス値はそれぞれ 113.75、37.01 及び 3.431mL/min）におけるクレアチンクリアランスと血漿中未変化体濃度から計算した各薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び CL_{tot}/F ）との間に有意な相関は認められなかったが、 $t_{1/2}$ はクレアチンクリアランスの低下に伴い延長した（それぞれ 1.48、3.22 及び 11.7 時間）。また、尿中のグルクロン酸抱合体排泄量とクレアチンクリアランス値には相関が認められ、クレアチンクリアランス低下に伴い尿中グルクロン酸抱合体排泄率が低下した。

外国人（ベルギー）健康成人男性 4 例を対象に $[^{14}C]$ 標識した本薬 11mg を単回経口投与した試験（PKH-21403-001-BEL 試験、添付資料ヘ-29）において、血液及び血漿中放射能濃度は投与後 0.25 時間に C_{max} （それぞれ 0.651 μ g eq./mL 及び 1.28 μ g eq./mL）に達した後消失し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.21 及び 5.49 時間、 AUC_{0-inf} はそれぞれ 1.06 及び 1.99 μ g eq.·hr/mL であった。血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の比は各時間を通じて 0.42～0.65 であった。また、血漿中未変化体濃度は投与後 0.25 時間で C_{max} (1.12 μ g/mL) に達した後消失し、 $t_{1/2}$ は 1.66 時間、 AUC_{0-inf} は 1.30 μ g·hr/mL であった。 C_{max} 及び AUC_{0-inf} において血漿中放射能に対する血漿中未変化体の比は、それぞれ 0.896 及び 0.660 であった。これより本薬は経口投与後、血漿中では主に未変化体として存在することが示された。一方、投与放射能の約 93%が尿中に、約 6%が糞中に排泄され、投与放射能の排泄は 1 週間以内に完了した。また、呼気中への排泄率は投与量の 0.078%であった。この結果から、本薬の吸収率は少なくとも 93%であることが示された。

同試験（添付資料ヘ-30）において、 $[^{14}C]$ 標識した本薬 11mg の経口投与後の未変化体及びグルクロン酸抱合体の尿中累積排泄率は、それぞれ投与量の約 1 及び 70%であり、糞中への未変化体排泄率は投与量の 0.2%であった（グルクロン酸抱合体は検出されていない）。

本薬の市販用製剤である 5mg 錠及び 10mg 錠間の生物学的同等性が、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づき、溶出試験により検討されており、生物学的同等性の基準を満たした。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは、臨床試験において、薬物間相互作用を示唆する事象がみられていないか確認を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の場合、薬物間相互作用で最も懸念されるのは、血糖降下作用の増強による低血糖症状の発現と考えられる。そこで本薬の臨床試験で低血糖症状を発現した 45 例における併用薬剤を頻度集計し、3 例以上併用されている品目について調査したが、ロキソプロフェン等、全症例（804 例）を対象とした頻度集計でも併用頻度が高い薬物であり、低血糖症状を発現した症例固有の併用薬剤は認められなかった。また、本薬の非臨床試験にて薬物間相互作用が懸念された薬剤であるクロフィブリル酸、サルファ剤またはサリチル酸を併用している症例は 47 例であり、該当症例における有害事象及び副作用発現率を全症例を対象とした結果と比較した。その結果、臨床症状（低血糖症状以外）の有害事象発現率が併用例でやや高いものの、副作用で見た場合はほぼ同様であり、さらに薬物間相互作用によって懸念される低血糖症状の発現率もほぼ一致していることから、これら薬剤を併用しても安全性に大きな懸念はないと考えられた。

審査センターは以上の回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

本申請における糖尿病の病型分類の記載は、申請資料概要及び回答中で試験の実施時期により「非インスリン依存型糖尿病（NIDDM）」、「2型糖尿病」の両者が使用されている。資料概要及び回答中の記載については、病型の表現をそのまま記載した。また、審査センターの見解については、1999年の日本糖尿病分類に従い2型糖尿病を基準とした。

1. 提出された臨床試験成績の概要

評価資料として、第Ⅰ相試験2試験（KAD-101、102）、第Ⅱ相試験4試験（KAD-201、202、211、204）、第Ⅲ相試験1試験（KAD-320）、長期投与試験1試験（KAD-311）、一般試験2試験（KAD-312、313）及び臨床薬理試験7試験（KAD-107、103、103-1、212、106、220、221）が提出された。

(1) 第Ⅰ相臨床試験

① 第Ⅰ相単回投与試験（治験実施計画書番号 KAD-101、評価資料ト-1）

日本人健康成人男性（30例）を対象に、本薬1、2.5、5及び10mgまたはプラセボの単回投与時の安全性及び臨床薬理学的作用について検討することを目的として、年月から年月までの間、非盲検法（5mg群については単盲検）による単回投与試験が実施された。また、5mg群については食事の影響についても検討がなされた（薬物動態に関してはへ項を参照のこと）。

安全性では副作用として頭痛、気分不良及び頭重感が各1例ずつ認められたが、いずれも軽度であり無処置のまま症状は消失した。また、すべての安全性に関する検査並びに観察項目において本薬投与に起因すると考えられる異常変動あるいは異常所見は認められなかった。臨床薬理効果は、1～10mgの範囲で用量依存的にインスリンの分泌促進（投与15分後）及び血糖降下作用（投与30分後）が認められそれぞれ投与1時間後、2時間後に投与前値に復した。また、食直前投与では食後早期（投与15分後）の血糖上昇が効果的に抑制されたが、食後投与では抑制されなかった。

② 第Ⅰ相反復投与試験（治験実施計画書番号 KAD-102、評価資料ト-2）

日本人健康成人男性（8例）を対象に、本薬1、2.5、5及び10mgまたはプラセボの反復投与時の安全性及び臨床薬理学的作用について検討することを目的として、年月から年月までの間、単盲検法による7日間反復投与試験が実施された（薬物動態に関してはへ項を参照のこと）。

安全性では副作用として下痢、尿蛋白陽性化及び便潜血陽性化が各1例ずつ認められたが、いずれも軽度であり無処置のまま症状は消失した。臨床薬理効果は、単回投与と同様に食後の速やかなインスリン分泌の促進及び食後血糖の上昇が抑制された。さらに反復投与による血糖降下作用の減弱も認められなかった。

(2) 第Ⅱ相臨床試験

① 前期第Ⅱ相臨床試験（治験実施計画書番号 KAD-201、評価資料ト-3）

非インスリン依存型糖尿病（NIDDM）患者（22例）を対象に、本薬の血糖効果作用及び安全性確認のための予備検討を行うことを目的として、年 月から 年 月までの間、本薬 5mg またはプラセボを、1日3回毎食直前（食事開始前5分以内）に7日間投与する封筒法による単盲検並行群間比較試験が実施された。本薬群、プラセボ群ともに11例ずつが割り付けられ、安全性採用例とされた。なお、投与中止及び脱落例は認められなかった。また、有効性採用例としては不適格例2例、逸脱例1例（共に本薬群）を除外した19例（本薬群8例、プラセボ群11例）とされた。

有効性は、観察期（対照観察期7日目）に対する投与終了時（投与7日目）の朝食後の食後血糖2時間値の変化量で判定され、それぞれ本薬群-81.5±49.3（平均値±S.D.）mg/dL（261.4±82.6→179.9±59.8；観察期→投与終了時、以下省略）及びプラセボ群-6.3±31.9mg/dL（248.1±56.0→241.8±63.7）であり、本薬群はプラセボ群に比し有意に低下した（ $p=0.0008$ 、2標本t検定）。また、血糖値の日内変動AUC（朝食前～就寝時）についても本薬群は観察期から投与終了時までには606.6±379.1mg·hr/dLの減少に対し、プラセボ群では257.0±251.4 mg·hr/dLの減少であり、本薬群ではプラセボ群に比し有意な減少が認められた（ $p=0.0267$ 、2標本t検定）。血中インスリン値については、本薬群、プラセボ群共に投与前後で有意な変動は認められず、両群間にも有意差は認められなかった。

安全性では本薬群で2例、プラセボ群で3例の有害事象が認められ、そのうち副作用は本薬群で1例（リンパ球の減少・単球の増加）、プラセボ群で1例（総コレステロール値の上昇）にみられたが、これらはいずれも軽微であり臨床的に問題となる所見ではなかった。なお重篤な有害事象は認めなかった。

② 後期第Ⅱ相臨床試験(1)（治験実施計画書番号 KAD-202、評価資料ト-4）

NIDDM患者を対象に、本薬の臨床推奨用量を検討することを目的として、年 月から 年 月までの間、本薬 2.5、5及び10mgを1日3回毎食直前（食事開始前5分以内）に12週間投与する二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験に登録された総症例数は、110例（2.5mg群34例、5mg群39例及び10mg群37例）であり、全例が安全性評価対象例とされた。これらの患者のうち中止・除外例及び不適格例（2.5mg群6例、5mg群7例及び10mg群3例）計16例を除外した94例（2.5mg群28例、5mg群32例及び10mg群34例）が有効性評価対象例とされた。

有効性については主要評価項目として、投与開始時に対する投与終了時（12週間後）の食後血糖2時間値の変化量とされた。各群の変化量はそれぞれ2.5mg群-26.5±48.7（平均値±S.D.）mg/dL、5mg群-32.3±49.2 mg/dL及び10mg群-44.0±61.0 mg/dLであり、本薬10mgで最大の低下を示したが、有意な用量反応性は認められなかった（ $p=0.102$ 、回帰分析）。しかし、観察期における食後血糖2時間値（2.5mg群269.7±55.6 mg/dL、5mg群245.8±44.4 mg/dL及び10mg群246.4±41.5mg/dL）が群間で偏りがみられたため（ $p=0.091$ 、分散分析）、観察期における食後血糖値で調整した結果、有意な用量反応性が示された（ $p=0.0436$ 、重回帰分析）。また、副次評価項目としたHbA_{1c}値の変化量、血中インスリン値の変化率については有意な用量反応性が示されたが、食後血糖値、空腹時血糖（FPG）では傾向はみられるものの、有意な用量反応性は認めら

れなかった。

安全性について有害事象の発現率は、2.5mg 群 20.6% (7/34 例)、5mg 群 25.6% (10/39 例) 及び 10mg 群 24.3% (9/37 例) であり、投与群間で有意な用量反応性は認められなかった ($p=0.389$ 、片側 Cochran-Armitage 検定)。副作用の発現率についてもそれぞれ、2.5mg 群 14.7% (5/34 例)、5mg 群 12.8% (5/39 例) 及び 10mg 群 10.8% (4/37 例) であり、投与群間で有意な用量反応性は認められなかった ($p=0.686$ 、片側 Cochran-Armitage 検定)。なお、有害事象として低血糖症状を本薬 5mg にて 2 例に認めたが、いずれも食事、ジュース摂取または安静にて症状は消失した。また、重篤な有害事象、死亡の発現は認められなかった。頻回に認められた有害事象は、かぜ症候群 (10mg 群、5 件)、咽頭痛 (5mg 群、4 件)、ふらつき感 (5mg 群、3 件)、頭痛 (5mg 群、2 件)、顔面紅潮 (2.5mg 群、2 件) であった。

臨床検査値における有害事象の発現率は、2.5mg 群 58.8% (20/34 例)、5mg 群 53.8% (21/39 例) 及び 10mg 群 54.1% (20/37 例) であり、投与群間で有意な用量反応性は認められなかった ($p=0.633$ 、片側 Cochran-Armitage 検定)。副作用とされた臨床検査値の発現率についてもそれぞれ、2.5mg 群 35.3% (12/34 例)、5mg 群 25.6% (10/39 例) 及び 10mg 群 32.4% (12/37 例) であり、投与群間で有意な用量反応性は認められなかった ($p=0.524$ 、片側 Cochran-Armitage 検定)。5%以上認めた有害事象は以下の如くであった。

表 1 臨床検査値における有害事象発現率 (5%以上認めたもの)

臨床検査値有害事象 (症例数)	2.5mg 群 (34 例)	5mg 群 (39 例)	10mg 群 (37 例)
総コレステロール異常	11.8% (4)	17.9% (7)	16.2% (6)
γ GTP 上昇	5.9% (2)	15.4% (6)	16.2% (6)
トリグリセライド上昇	8.8% (3)	10.3% (4)	16.2% (6)
カリウム異常	17.6% (6)	7.7% (3)	5.4% (2)
GPT(ALT) 上昇	2.9% (1)	15.4% (6)	5.4% (2)
尿潜血陽性	11.8% (4)	5.1% (2)	8.1% (3)
LDH 上昇	5.9% (2)	5.1% (2)	13.5% (5)
GOT(AST) 上昇		10.3% (4)	10.8% (4)
総蛋白異常	8.8% (3)	10.3% (4)	2.7% (1)
尿酸異常	5.9% (2)	5.2% (2)	10.8% (4)
アルブミン異常	5.9% (2)	5.2% (2)	5.4% (2)
総ビリルビン上昇	5.9% (2)	5.2% (2)	5.4% (2)
HDL コレステロール異常	8.8% (3)	2.6% (1)	5.4% (2)
BUN 上昇	2.9% (1)	2.6% (1)	10.8% (4)
尿ケトン体陽性	8.8% (3)	2.6% (1)	
血小板数減少	5.9% (2)		2.7% (1)
尿糖陽性	8.8% (3)		
白血球数異常	2.9% (1)		2.7% (1)

副作用の中で安全性に問題ありとされた症例は、「胸やけ、嘔吐、胃不快感」、「丘疹」、「肝機能系臨床検査値の異常変動」の 3 例でいずれも本薬 10mg であった。「胸やけ、嘔吐、胃不快感」は投与 12 日目に発現し塩酸セトラキサート処方により消失し、「丘疹」は投与 6 日目に発現し塩酸アゼラスチン投与により消失した。また、「肝機能系臨床検査値の異常変動」は投与 12 週に発現したが、アルコール性脂肪肝を合併しており、本薬投与前よりすでに肝機能異常が認められてい

た。

以上より、食後過血糖の改善効果に有意な用量反応性は認められなかったが、最高用量の10mgで最大の改善効果がみられ、HbA_{1c}の変化量では有意な用量反応性が認められ、有害事象の発現率には3群間に有意差は認められなかったことから、本薬の臨床推奨用量は1回「10mgないしはそれ以上」と判断された。

③ 後期第Ⅱ相臨床試験 (2) (治験実施計画書番号 KADA-211、評価資料ト-5)

海外の臨床試験において、単回では134.04mg (試験番号: CL1-21403-001-FRA) まで、反復投与では1回44.68mg (試験番号: CL1-21403-002-FRA、CL2-21403-004-DEU) までの投与量の安全性が確認されているため、NIDDM患者20例を対象に、年 月から年 月までの間、本薬10、20及び40mgまたはプラセボを、朝食直前5分以内に単回投与する、二重盲検4投与量×4ステップのラテン方格法によるクロスオーバー用量反応試験が実施された。なお、投与中止、脱落例は認められなかった。

有効性については主要評価項目として、食後3時間の血糖値AUC (AUC_{0-3h}) とされた。AUC_{0-3h}はプラセボ群、本薬10、20及び40mg群で、それぞれ4.404±0.769、3.906±0.610、3.909±0.780及び3.778±0.691 (10⁴mg・min/dL) であり、対比を用いた分散分析において、対比の検定のp値は{-3, -1, 1, 3}、{-5, -1, 3, 3}、{-3, 1, 1, 1}のいずれにおいても0.0001未満となり、10mg以上の投与群でプラトーに達したパターンが最もよくあてはまった。また、副次項目とされた血中インスリン値についても同様に、対比の検定のp値は{-3, -1, 1, 3}、{-5, -1, 3, 3}、{-3, 1, 1, 1}のいずれにおいても0.0001未満となり、20mgでプラトーに達したパターンと40mgまで上昇したパターンのあてはまりは同程度であった。

安全性に関しては、臨床症状において本薬20mg群で1例、40mg群で1例、プラセボ群で1例の有害事象が認められ、そのうち副作用は本薬20mg群で1例(腹痛、下痢)、プラセボ群で1例(筋肉痛)にみられたが、これらはいずれも軽微であり臨床的に問題となる所見ではなかった。低血糖に関しても、低血糖症状は認めなかった。また臨床検査値では本薬10mg群で1例(GPT(ALT)上昇)が認められ、副作用例でもあったが、程度は軽度であった。なお重篤な有害事象は認めなかった。

④ 後期第Ⅱ相臨床試験 (3) (治験実施計画書番号 KAD-204、評価資料ト-6)

上述の第Ⅱ相臨床試験3試験を考慮し本薬の臨床推奨用量をさらに検討することを目的として、2型糖尿病患者を対象に、年 月から年 月までの間、本薬5、10及び20mgまたはプラセボを、1日3回毎食直前(食事開始前5分以内)に12週間投与する、二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験に登録された総症例数は190例(プラセボ群47例、5mg群46例、10mg群47例、20mg群50例)であり、中止例を6例(本薬5、10及び20mg各1例、プラセボ3例)、脱落例を4例(本薬20mg2例、プラセボ2例)認めた。中止、脱落の内訳は「副作用発現」2例、「副作用以外の有害事象発現例」1例、「患者からの申し出」4例、「治験担当医師の判断」3例であった。最大の解析対象集団は不適格例(選択基準違反)2例、未投与例1例を除いた187例(プラセボ群46例、5mg群45例、10mg群47例、20mg群49例)とされ、逸脱例(治験方法違反、検査不備等)15例を除いた172例(プラセボ群40例、5mg群44例、10mg群45例、20mg群43例)

が有効性解析対象例とされ、安全性解析対象集団は選択基準違反（食事療法 8 週前より未実施、併用禁止薬投与）2 例、未投薬 1 例及び服薬期間 4 週未満 2 例を除いた 185 例（プラセボ群 46 例、5mg 群 45 例、10mg 群 46 例、20mg 群 48 例）とされた。

有効性については主要評価項目として、観察期に対する最終評価時の HbA_{1c} の変化量（最終評価時の HbA_{1c} - 治験薬投与前（0 週）の HbA_{1c}）とされた。HbA_{1c} の変化量はプラセボ群、本薬 5、10、及び 20mg 群で、それぞれ 0.49 ± 1.41 （平均値 \pm S.D.）、 -0.22 ± 0.96 、 -0.35 ± 1.03 及び -0.38 ± 1.00 （治験薬投与前はそれぞれ 7.79 ± 1.21 、 7.97 ± 1.06 、 8.03 ± 1.37 、 7.89 ± 1.20 ； $p=0.828$ 、分散分析）でありプラセボ群に比し本薬 10mg 以上の群にて有意に低下した（Shirley-Williams の多重比較法：5mg vs. プラセボ； $p=0.0015$ 、10mg vs. プラセボ； $p<0.001$ 、20mg vs. プラセボ； $p<0.001$ ）。

また HbA_{1c} が投与開始時から 0.5% 以上低下した症例はプラセボ群、本薬 5、10 及び 20mg 群で、それぞれ 20.0%（8/40 例）、38.6%（17/44 例）、55.6%（25/45 例）及び 53.5%（23/43 例）であり、本薬 10mg 以上に有意に高かった（Shirley-Williams の多重比較法：10mg vs. プラセボ； $p=0.0004$ 、20mg vs. プラセボ； $p=0.0008$ ）。

安全性について有害事象の発現率は、プラセボ群 47.8%（22/46 例）、本薬 5mg 群 42.2%（19/45 例）、10mg 群 47.8%（22/46 例）及び 20mg 群 56.3%（27/48 例）であり、投与群間で有意差は認められなかった（ $p=0.598$ 、 χ^2 検定）。また、副作用の発現率はそれぞれ 21.7%（10/46 例）、20.0%（9/45 例）、15.2%（7/46 例）及び 22.9%（11/48 例）であり、投与群間で有意差は認められなかった（ $p=0.801$ 、 χ^2 検定）。なお、有害事象として低血糖症状をプラセボ群、本薬 5、10 及び 20mg 群で、それぞれ 6.5%（3/46 例）、6.7%（3/45 例）、2.2%（1/46 例）及び 6.3%（3/48 例）で認められたが、軽度 7 例、中等度 2 例（本薬 20mg 群）、高度 1 例（プラセボ群）であった。頻回に認められた有害事象は、かぜ症候群（プラセボ群 6 例、5mg 群 6 例、10mg 群 5 例、20mg 群 7 例）、気管支炎（プラセボ群 4 例、10mg 群 1 例、20mg 群 2 例）、下痢（プラセボ群 3 例、20mg 群 2 例）、眩暈（5mg 群 1 例、10mg 群 4 例）、空腹感（5mg 群 3 例、10mg 群 1 例）であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値における有害事象の発現率は、プラセボ群 43.5%（20/46 例）、本薬 5mg 群 48.9%（22/45 例）、10mg 群 50.0%（23/46 例）及び 20mg 群 58.3%（28/48 例）であり、投与群間で有意差は認められなかった（ $p=0.545$ 、 χ^2 検定）。また、副作用はそれぞれ 32.6%（15/46 例）、26.7%（12/45 例）、23.9%（11/46 例）及び 37.5%（18/48 例）であり、投与群間で有意差は認められなかった（ $p=0.482$ 、 χ^2 検定）。なお、5% 以上認める有害事象は以下の如くであった。

表 2 臨床検査値における有害事象発現率（5%以上のもの）

有害事象 N	プラセボ群 46 例	5mg 群 45 例	10mg 群 46 例	20mg 群 48 例
ピルビン酸異常	13.0% (6)	13.3% (6)	6.5% (3)	16.7% (8)
トリグリセライド異常	13.0% (6)	6.7% (3)	13.0% (6)	10.4% (5)
遊離脂肪酸上昇	6.5% (3)	13.3% (6)	8.7% (4)	8.3% (4)
総コレステロール異常	4.3% (2)	4.4% (2)	10.9% (5)	12.5% (6)
LDL コレステロール異常	4.3% (2)	4.4% (2)	8.7% (4)	8.3% (4)
尿糖陽性	10.9% (5)	4.4% (2)	6.5% (3)	4.2% (2)
γ-GTP 上昇	4.3% (2)	2.2% (1)	8.7% (4)	8.3% (4)
GPT(ALT)上昇	8.7% (4)	2.2% (1)	6.5% (3)	4.2% (2)
乳酸異常	6.5% (3)	4.4% (2)	4.3% (2)	4.2% (2)
カリウム異常	2.2% (1)	8.9% (4)	6.5% (3)	2.1% (1)
LDH 上昇	6.5% (3)	4.4% (2)	6.5% (3)	
白血球数異常	6.5% (3)		2.2% (1)	4.2% (2)

以上より、本薬 10mg 以上の用量でプラセボに比較して有意に HbA_{1c} が改善し、その改善効果もほぼ同等のため、本薬の臨床推奨用量は「1 回 10mg (30mg/日)」が妥当であるとされた。

(3) 第Ⅲ相臨床試験（治験実施計画書番号 KAD-320、評価資料ト-7）

2 型糖尿病患者を対象に、本薬のボグリボースに対する非劣性及びプラセボに対する優越性を検証することを目的として、 年 月から 年 月までの間、本薬 10mg、ボグリボース 0.2mg またはプラセボを、1 日 3 回毎食直前（食事開始前 5 分以内）に 12 週間投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

食事療法により十分な血糖コントロールが得られていない（服薬開始日の 8 週間以上前より食事療法施行するも、HbA_{1c} が 6.5% 以上で、食後血糖 1 時間または 2 時間値が 200mg/dL 以上）症例 314 例（本薬群 102 例、ボグリボース群 110 例、プラセボ群 102 例）が無作為に割付けられ安全性解析対象集団とされた。不適格症例 2 例を除いた 312 例が最大の解析対象集団（本薬群 102 例、ボグリボース群 109 例、プラセボ群 101 例）とされ、服薬期間 8 週未満 12 例、服薬状況不良（用法・用量遵守 2/3 未満）5 例、不適格例 4 例、入院 1 例及び併用禁止薬 1 例の一部重複合計 21 例を除いた 293 例が有効性解析対象集団（本薬群 93 例、ボグリボース群 105 例、プラセボ群 95 例）とされたが、観察期に対する患者背景については群間に不均衡は認められず、各群は比較可能な集団と判断された。

有効性について主要評価項目の HbA_{1c} の変化量（最終評価時の HbA_{1c} - 治験薬投与前（0 週）の HbA_{1c}）は、本薬群 -0.44 ± 0.75%（平均値 ± SD、以下同）、ボグリボース群 -0.11 ± 0.64%、プラセボ群 +0.21 ± 0.66%（治験薬投与前はそれぞれ 7.47 ± 0.96%、7.40 ± 0.99%、7.53 ± 1.10%；p = 0.672、分散分析）であった。HbA_{1c} の変化量の解析にあたって以下の 3 段階で Stepwise に解析を行う閉手順によって検証された。まず始めに本薬とプラセボ、ボグリボースとプラセボの群間比較したところ、どちらも有意な差を認め、本薬、ボグリボースのプラセボに対する優越性が確認された（共に p < 0.001、2 標本 t 検定）。次に本薬投与群のボグリボース群に対する非劣性を

ハンディキャップ方式（非劣性の限界値 $\Delta = 0.2\%$ ）により検定したところ本薬のボグリボースに対する非劣性が示された（ $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。このため最後に本薬とボグリボースの群間比較を行ったところ有意に本薬の方が HbA_{1c} を改善した（ $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。

副次評価項目の食後血糖 2 時間値変化量は、本薬群 -50.1 ± 43.5 （平均値 \pm SD、以下同）、ボグリボース群 -5.1 ± 38.1 、プラセボ群 $+9.9 \pm 45.1$ mg/dL であり、本薬とプラセボ及びボグリボースとの比較を同様に閉手順で確認したところ、本薬群はプラセボ及びボグリボース群に対しても有意な差を認めた（共に $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。また、朝食前 FPG の変化量についても同様に、本薬群 -8.0 ± 28.0 mg/dL、ボグリボース群 $+0.5 \pm 28.4$ mg/dL、プラセボ群 $+7.1 \pm 28.6$ mg/dL であった。本薬とプラセボ及びボグリボースとの比較を同様に閉手順で確認したところ、本薬群はプラセボ及びボグリボース群に対しても有意な差を認めた（共に $p < 0.001$ 、2 標本 t 検定）。

安全性について臨床症状における有害事象発現率は、本薬群 63.7%（65/102 例）、ボグリボース群 67.3%（74/110 例）、プラセボ群 58.8%（60/102 例）であり、投与群間で有意差は認められなかった（本薬 vs. プラセボ $p = 0.472$ 、本薬 vs. ボグリボース $p = 0.587$ 、ボグリボース vs. プラセボ $p = 0.202$ ； χ^2 検定）。また、重篤な有害事象は、本薬群に 2 例（急性心筋梗塞、大腸ポリープ（大腸癌を含む））及びボグリボース群に 1 例（右下腹部痛）認められた。このうち急性心筋梗塞は、投与 44 日目に発現し、投与中止後、緊急心臓カテーテル検査が施され、経皮的冠動脈形成術（PTCA）により症状が軽快、発現 43 日目に消失した。担当医師により「心電図上は異常なかったが、2-3 年前より胸痛発作を自覚していた。狭心症の症状であった可能性あり。しかし治療期間中の事象であり、関連性は完全には否定できない。」とのことから、本薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。他の 2 事象については、既往歴（尿管結石）及び合併症（大腸ポリープ）によるものと担当医師により判断され、本薬との因果関係は否定された。

主な有害事象は、かぜ症候群（本薬群 18.6%（19/102 例）、ボグリボース群 14.5%（16/110 例）、プラセボ群 22.5%（23/102 例）、以下同順）、咽頭痛（4.9%（5/102 例）、3.6%（4/110 例）、1.0%（1/102 例））、放屁増加（4.9%（5/102 例）、15.5%（17/110 例）、3.9%（4/102 例））であった。副作用の発現率は本薬群 23.5%（24/102 例）、ボグリボース群 30.9%（34/110 例）、プラセボ群 22.5%（23/102 例）に発現し、投与群間で有意差は認められなかった（本薬 vs. プラセボ $p = 0.867$ 、本薬 vs. ボグリボース $p = 0.228$ 、ボグリボース vs. プラセボ $p = 0.170$ ； χ^2 検定）。

低血糖に関しては、本薬投与群、ボグリボース群及びプラセボ群においてそれぞれ 2.0%（2/102 例）、5.5%（6/110 例）及び 2.9%（3/102 例）であった。低血糖症状はすべて軽症であり、また発現率は各群間に有意差を認めなかった（本薬 vs. プラセボ $p = 0.650$ 、本薬 vs. ボグリボース $p = 0.182$ 、ボグリボース vs. プラセボ $p = 0.364$ ； χ^2 検定）。

臨床検査値における有害事象の発現率は本薬群 46.5%（47/101 例）、ボグリボース群 38.2%（42/110 例）及びプラセボ群 37.6%（38/101 例）に発現し、発現率で各群間に有意差を認められなかった（本薬 vs. プラセボ $p = 0.199$ 、本薬 vs. ボグリボース $p = 0.219$ 、ボグリボース vs. プラセボ $p = 0.933$ ； χ^2 検定）。また、副作用の発現率は本薬群 25.7%（26/101 例）、ボグリボース群 19.1%（21/110 例）及びプラセボ群 14.9%（15/101 例）に発現し、発現率で各群間に有意差を認められなかった（本薬 vs. プラセボ $p = 0.054$ 、本薬 vs. ボグリボース $p = 0.246$ 、ボグリボース vs. プラセボ $p = 0.413$ ； χ^2 検定）。主な事象については以下の如くであった。

表 3 臨床検査値における主な有害事象の発現率

	本薬群		ボグリボース群		プラセボ群	
	N=101		N=110		N=101	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
総発現率	47 (46.5%)	26 (25.7%)	42 (38.2%)	21 (19.1%)	38 (37.6%)	15 (14.9%)
総コレステロール異常	6 (5.9%)	5 (5.0%)	10 (9.1%)	3 (2.7%)	14 (13.9%)	2 (2.0%)
トリグリセライド異常	11 (10.9%)	2 (2.0%)	11 (10.0%)	3 (2.7%)	12 (11.9%)	2 (2.0%)
γ GTP 上昇	13 (12.9%)	9 (8.9%)	10 (9.1%)	5 (4.5%)	5 (5.0%)	3 (3.0%)
GPT(ALT)上昇	6 (5.9%)	4 (4.0%)	12 (10.9%)	7 (6.4%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
遊離脂肪酸上昇	8 (7.9%)	4 (4.0%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	6 (5.9%)	1 (1.0%)
GOT(AST)上昇	4 (4.0%)	2 (2.0%)	8 (7.8%)	5 (4.5%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)
LDL コレステロール上昇	7 (6.9%)	3 (3.0%)	8 (7.3%)	2 (1.8%)	9 (8.9%)	
カリウム異常	6 (5.9%)	3 (3.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	
LDH 異常	5 (5.0%)	3 (3.0%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)
白血球数異常	5 (5.0%)	2 (2.0%)	5 (4.5%)	3 (2.7%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)
尿蛋白陽性	2 (2.0%)	1 (1.0%)	7 (6.4%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	
尿潜血陽性	6 (5.9%)		5 (4.5%)	1 (0.9%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)
尿糖陽性	3 (3.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)		6 (5.9%)	
赤血球数異常		2 (2.0%)		1 (0.9%)		1 (1.0%)
ヘマトクリット異常		2 (2.0%)		1 (0.9%)		1 (1.0%)
総ビリルビン上昇		2 (2.0%)				1 (1.0%)
BUN 上昇						2 (2.0%)
尿酸上昇		3 (3.0%)				

(4) 長期投与試験（治験実施計画書番号 KAD-311、評価資料ト-17）

2型糖尿病患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、
年 月から 年 月までの間、本薬 10mg を、1日3回毎食直前（食事開始前5分以内）に28週間以上52週間投与する、多施設共同オープン（非盲検非対照）試験が実施された。
また本試験では、用量変更規定に従い1回5または20mgへの増減を行った。

食事療法により十分な血糖コントロールが得られていない（服薬開始日の8週間以上前より食事療法を施すも、HbA_{1c}が6.5%以上で、FPGが126 mg/dL以上）症例357例が参加し、最大の解析対象集団は「選択基準違反」の5例及び「併用禁止薬を複数の期間使用した」1例を除く351例とされた。また28週まで継続された症例数は320例、52週まで観察された症例は233例であり、本治験における中止症例数は56例（15.7%）であった。

中止理由の内訳は、「血糖コントロールに改善が認められない場合」21例、「副作用以外の有害事象により、投与継続が困難と判断された場合」13例、「その他、治験責任医師が投与継続不適当と判断した場合」7例（副作用以外の有害事象に関する理由3例、その他の理由4例）、「被験者本人から中止の申し出があった場合」6例（副作用以外の有害事象に関する理由3例、血糖コントロールの改善が認められない、低血糖以外の副作用、その他の理由各1例）、「併用禁止薬を使用せざるを得なくなった場合」4例、「低血糖以外の副作用により、投与の継続が困難と判断さ

れた場合」2例、「低血糖症状により、投与の継続が困難と判断された場合」、「合併症の悪化により投与継続が困難な場合」、「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」各1例であった。

用量変更の規定は治験担当医師が以下の表4の要領を参考にし、投与量を1回20mgへ増量または1回5mgへ減量した。ただし、増量を行うのは原則として投与16週目の来院時とし、増量後安全性に問題がない限り、投与28週後までは1回20mgの用量を維持することとした。また、増量、減量後少なくとも8週間投与を継続してもHbA_{1c}値が8.0%以上であった場合、あるいは投与開始時からHbA_{1c}値が0.5%以上上昇した場合は投与中止を考慮することとした。さらに、減量した場合は再度増量不可とした。

表4 用量変更の規定

(1) 20mg への増量	投与12週後のHbA _{1c} 値が以下に示す目標値に到達せず、かつ安全性に問題がない場合 目標HbA _{1c} 値 投与開始時7.0%超 7.0%以下 投与開始時7.0%以下 6.5%以下
(2) 5mg へ減量	本薬投与開始後、安全性に問題があると判断された場合

有効性では、主要評価項目のHbA_{1c}の変化量（投与開始時8.02±1.38%）は、12週後-0.58±0.80%（平均値±SD、以下同）、28週後-0.85±0.97%、52週後-0.58±0.83%であり、すべての時点において有意な変化量の増加が認められた（p<0.001、1標本Wilcoxon検定）。

表5 HbA_{1c}の経時的推移

時期	例数	HbA _{1c} 測定値% (平均値±SD)	HbA _{1c} 変化量 (平均値±SD)	1標本Wilcoxon 検定
0週	347	8.01±1.37		
4週	347	7.83±1.46	-0.18±0.40	p<0.001
8週	336	7.60±1.45	-0.41±0.62	p<0.001
12週	331	7.44±1.43	-0.58±0.80	p<0.001
16週	330	7.39±1.43	-0.61±0.87	p<0.001
20週	328	7.28±1.31	-0.72±0.89	p<0.001
24週	324	7.20±1.22	-0.79±0.90	p<0.001
28週	320	7.14±1.17	-0.85±0.97	p<0.001
32週	260	6.87±0.92	-0.97±0.90	p<0.001
36週	254	6.95±0.93	-0.88±0.86	p<0.001
40週	249	6.96±0.94	-0.84±0.85	p<0.001
44週	241	7.00±0.93	-0.77±0.82	p<0.001
48週	237	7.09±1.00	-0.65±0.80	p<0.001
52週	233	7.16±1.05	-0.58±0.83	p<0.001
最終観察時	347	7.54±1.33	-0.48±0.97	p<0.001

次に最終投与量が10mgと20mgとを分けて検討してみると1回10mg投与で12週後の治療目標が達成できず、20mgへ増量した症例は131/351例（37.3%）で、そのうち減量しなかった症例は127/351例（36.2%）で、増量を行った時期を基準「増量0週」とし、「増量前8週」から「増

量後 36 週」までの各観察時期の HbA_{1c} の変化量は以下の如くであり、HbA_{1c} 変化量は、増量後も増量前と比較して低い値で推移した。

表 6 増量例における HbA_{1c} 変化量の経時的推移

観察時期	例数	平均値±SD	Min, Med, Max
増量前 8 週	126	0.11±0.57	-1.8, 0.10, 2.5
増量前 4 週	126	0.06±0.33	-1.0, 0.10, 1.1
増量 0 週	126	—	—
増量後 4 週	126	-0.22±0.40	-1.9, -0.20, 1.2
増量後 8 週	125	-0.42±0.61	-2.5, -0.30, 1.1
増量後 12 週	122	-0.58±0.81	-3.6, -0.40, 1.0
増量後 16 週	81	-0.71±0.78	-3.1, -0.60, 1.2
増量後 20 週	79	-0.61±0.84	-3.0, -0.60, 1.8
増量後 24 週	75	-0.52±0.89	-2.7, -0.50, 1.6
増量後 28 週	70	-0.42±0.79	-2.5, -0.45, 1.5
増量後 32 週	67	-0.23±0.78	-2.2, -0.30, 1.6
増量後 36 週	66	-0.13±0.77	-2.1, -0.10, 1.7

単位：mg/mL

また、10mg で投与開始し、安全性に問題があるとして減量が必要であった症例は 10/351 例 (2.8%) であり、減量例における HbA_{1c} の変化量の経時的推移についても減量前後で比較して HbA_{1c} の上昇傾向は認められなかった (減量前 4 週 (8 例) 0.25±0.56 (平均値±SD) →減量後 20 週 (5 例) -0.48±0.66→減量後 36 週 (2 例) -0.20±0.28)。

安全性について臨床症状に対する有害事象発現率は 86.2% (307/356 例) であり、累積発現率は、投与 12 週 60.9% (95%信頼区間 (以下 CI) ; [55.9, 66.0])、28 週 76.2% (95%CI ; [71.7, 80.7])、40 週 84.6% (95%CI ; [80.7, 88.6]) 及び 52 週 93.0% (95%CI ; [86.9, 99.1]) であった。また、因果関係が否定されなかった副作用の発現率は 27.5% (98/356 例) であり、その累積発現率は、投与 12 週 17.3% (95%CI ; [13.3, 21.2])、28 週 24.1% (95%CI ; [19.6, 28.6])、40 週 26.3% (95%CI ; [21.6, 31.0]) 及び 52 週 29.4% (95%CI ; [24.4, 34.4]) であった。発現率が 5%以上認められた有害事象は、かぜ症候群 32.3%、咳 9.0%、眩暈 7.9%、空腹感 6.7%、腰痛 6.5%、頭痛 5.9%、咽頭痛 5.6%、鼻汁 5.3%及び便秘 5.1%であった。また、2%以上発現した副作用は、空腹感 (5.3%)、脱力感 (2.8%)、ふるえ (2.5%) 眩暈 (2.2%) 及び冷汗 (2.2%) であった。なお、死亡例を含む重篤な有害事象は 38 例 54 件に認められたが、治験責任医師により治験薬との因果関係はすべて否定された。なお死亡例は 2 例 (急性心不全 1 例、DIC、多臓器不全 1 例) 認められ、DIC の症例は、感染性腸炎に伴う溶血性尿毒症症候群であり、心不全の症例は心房中隔欠損症・三尖弁の手術の既往が認められ、いずれも「本薬との因果関係はなし」と担当医師に判断された (DIC に関しては、申請者より因果関係が完全には否定できないとして副作用として扱われた)。死亡以外の臨床症状における重篤な有害事象として眩暈 3 例、視力低下 2 例、胃癌 2 例、白内障手術 2 例、自然気胸、肺炎、ペースメーカー電池交換手術、高血糖、ソケイヘルニア手術、上腹部痛、狭心症、大腸憩室炎、急性アルコール中毒、脊柱管狭窄症による痛み、股関節炎、外傷性胸水、

前立腺肥大症に伴う尿閉、ふらふら感、卵巣癌、腰痛、精神分裂病、扁桃炎、むち打ち損傷、脱力発作、教育入院、ボルト除去のため入院、胸部苦悶感、肺結核、硝子体出血、直腸脱、直腸癌、鼻茸手術（各 1 例）の 37 例に認められたが、いずれも「本薬との因果関係はなし」と担当医師に判断された。

低血糖に関しては、0~52 週の副作用発現率は、9.8% (35/356 例) (95%CI ; [6.9, 13.4]) であり、累積発現率は、投与 12 週 6.5% (95%CI ; [3.9, 9.1])、28 週 9.2% (95%CI ; [6.2, 12.3])、40 週 10.3% (95%CI ; [7.1, 13.6]) 及び 52 週 10.3% (95%CI ; [7.1, 13.6]) であった。また程度の内訳は、「軽度」8.1% (29/356 例)、「中等度」1.7% (6/356 例)、「高度」0.0% (0/356 例) であった。最終投与量別では 5mg で 70% (7/10 例)、10mg で 9.3% (20/216 例)、20mg において 6.2% (8/130 例) であった。投与中止例を 1 例認めたが、その他は無処置もしくは食事摂取などの簡単な処置により回復しており、本薬の投与継続が可能であった。

臨床検査値における有害事象の発現率は 64.1% (227/354 例) に発現し、10%以上発現した事象は、トリグリセライド異常 (21.8%)、 γ GTP 上昇 (13.0%)、総コレステロール異常 (12.8%)、尿糖陽性 (11.9%) であった。Grade3 以上を認めた異常値は血小板減少 2 例、K の上昇 2 例、赤血球減少 1 例、GOT(AST)上昇 1 例、Hb 減少 1 例であった。最終投与量別では 5mg で 8/10 例 (80%)、10mg で 135/216 例 (63.1%)、20mg で 84/130 例 (64.6%) であった。また、副作用の発現率は 22.0% (78/354 例) に発現し 2%以上発現した事象に着目すると、ピルビン酸異常 (6.1%)、乳酸上昇 (2.9%)、尿蛋白陽性 (2.3%) γ GTP 上昇 (2.0%) 及び GPT(ALT)上昇 (2.0%) であった。なお、Grade3 以上の副作用は認めなかった。最終投与量別では 5mg で 20% (2/10 例)、10mg で 20.6% (44/216 例)、20mg で 24.6% (32/130 例) であった。

(5) 一般臨床試験

① 一般臨床試験 (治験実施計画書番号 KAD-312、評価資料ト-8)

食事療法及びボグリボース単剤による薬物療法を少なくとも 8 週間以上実施しても、なお十分な血糖コントロールが得られない (HbA_{1c} が 6.6%以上で、FPG が 126mg/dL 以上) 2 型糖尿病患者 20 例を対象に、ボグリボースから本薬 10mg へ切り替えた場合の有効性及び安全性を検討することを目的として、 年 月から 年 月までの間、本薬を 1 日 3 回毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に 12 週間投与とする、オープンラベル (非盲検非対照) 試験が実施された。本試験には中止脱落例はなく全例が解析対象例とされた。

有効性について主要評価項目の HbA_{1c} の変化量は、切り替え 0 週目 (7.59±0.90%) から 12 週後 (最終評価時) で、-0.23±0.72% (平均値±SD) であった。副次評価項目のボグリボースから切り替えから 12 週後における食後血糖値の推移は、切り替え前に比較して、食事開始後 15 分から 180 分までのいずれの測定時点においても低下していた。

表 7 食後血糖値の推移

食後	0 週 (N=20) 平均値±SD	12 週 (N=20) 平均値±SD	最終評価時 (N=20) 平均値±SD
0 分後	171.4±25.5	171.2±34.3	171.2±34.3
15 分後	182.6±31.3	179.6±40.1	179.6±40.1
30 分後	226.2±34.8	213.6±47.3	213.6±47.3
60 分後	271.8±38.3	261.4±60.8	261.4±60.8
120 分後	283.7±41.4	262.3±60.9	262.3±60.9
180 分後	250.6±44.8	222.0±51.3	222.0±51.3

※単位：[mg/dL]

また朝食前 FPG の変化量は、切り替えから 12 週後では -0.2 ± 24.8 mg/dL (平均値±SD) であり大きな変化はみられなかった ($p=0.971$ 、1 標本 t 検定)。

安全性に関しては、臨床症状における有害事象の発現率は 25.0% (5/20 例) であり、発現した事象は眼精疲労、目のかゆみ、心室性期外収縮、かぜ症候群、頻尿、下肢痛が各 1 例であり、いずれも軽度で治験責任医師により因果関係はすべて否定された。また臨床検査値における有害事象の発現率は 55.0% (11/20 例) で、2 例以上発現した事象は γ GTP 上昇 4 例、好中球上昇、単球減少、総コレステロール上昇、GPT(ALT)上昇及び BUN 上昇が各 2 例であった。副作用の発現率は 45.0% (9/20 例) であり 2 例以上発現した事象は γ GTP 上昇 4 例、GPT(ALT)上昇及び BUN 上昇が各 2 例であった。また、低血糖症状の発現及び重篤な有害事象は認めなかった。

② 一般臨床試験 (治験実施計画書番号 KAD-313、評価資料ト-9)

食事療法及びナテグリニド単剤による薬物療法を少なくとも 8 週間以上実施しても、なお十分な血糖コントロールが得られない (HbA_{1c} が 6.6%以上でなおかつ 2 回の登録時における変動幅が 0.5%以内) 2 型糖尿病患者 24 例を対象に、ナテグリニドから本薬 10mg へ切り替えた場合の有効性及び安全性が検討することを目的として、 年 月から 年 月までの間、本薬は 1 日 3 回毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に 28 週間投与とする、オープンラベル (非盲検非対照) 試験が実施された。

有効性では、主要評価項目の HbA_{1c} の変化量は、切り替え 0 週目 ($8.18 \pm 0.97\%$) から 12 週後で $0.09 \pm 0.82\%$ (平均値±SD、以下同)、28 週後で $-0.34 \pm 0.72\%$ であり 12 週後には有意差を認めなかったが ($p=0.598$ 、1 標本 t 検定)、28 週後には有意に低下していた ($p=0.034$ 、1 標本 t 検定)。また、ナテグリニドから切り替え 12 週後における食後血糖値の推移は、切り替え前に比較して、食事開始後 15 分から 180 分までのいずれの測定時点においても低下を示した。

表 8 食後血糖 2 時間値変化量

時期	平均値±SD	95%CI	1 標本 t 検定
12 週 (N=23)	-3.3±34.8	[-18.4, 11.8]	p=0.653
28 週 (N=23)	-25.3±54.1	[-49.3, -1.3]	p=0.039
最終評価時 (N=23)	-23.6±53.5	[-46.7, -0.4]	p=0.046

朝食前 FPG の変化量は、切り替えから 12 週後で 0.3 ± 32.2 (平均値±SD) であり大きな変化はみられなかった ($p=0.964$, 1 標本 t 検定) が 28 週後には -17.7 ± 40.0 とナテグリニドからの切り替え前に比較して有意に低下した ($p=0.049$, 1 標本 t 検定)。

安全性に関して临床上における有害事象の発現率は 44.0% (11/25 例)、副作用の発現率は 8.0% (2/25 例) であった。2 例以上認めた有害事象は、かぜ症候群 3 例、不眠 (症)、便秘、頭痛が各 2 例であった。一方副作用は不眠 (症)、胃炎及び頭痛が各 1 例に認められた。有害事象の程度はいずれも軽度または中等度であった。重篤な有害事象として、1 例に「うつ病」及び「糖尿病増悪」がみられた。この症例は、治験期間中にうつ病を発現し、そのため過食症となったことから糖尿病が悪化して入院した症例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。低血糖症状の発現は認められなかった。また、臨床検査値における有害事象の発現率は 48.0% (12/25 例)、副作用の発現率は 4.0% (1/25 例) であった。2 例以上認めた有害事象は、トリグリセリド上昇 8 例、総コレステロール上昇 5 例、遊離脂肪酸上昇 3 例、白血球数異常、総蛋白の異常、BUN の上昇、尿糖陽性及び尿潜血陽性が各 2 例であった。一方副作用は、GOT(AST)及び GPT(ALT) の上昇が各 1 例に認められた。

(6) 臨床薬理試験

① 最終製剤での検討 (治験実施計画書番号 KAD-107、評価資料ト-10)

日本人健康成人男性(8 例)を対象に、本薬の最終製剤 5、10 及び 20mg を用いた単回投与及び 1 回 10mg、1 日 3 回、7 日間の反復投与における安全性及び薬物動態について検討することを目的として、 年 月から 年 月までの間、非盲検法による単回、反復投与試験が実施された (薬物動態に関してはへ項を参照のこと)。

安全性に関しては、副作用は 8 例中 4 例 (8 件) に認められ、主な症状で、頭痛、軟便、吐き気、嘔吐が認められたが、いずれも軽度または中等度であり無処置のまま症状は回復した。また、生理学的検査及び臨床検査値の異常変動も認められなかった。

② 高齢者での検討 (治験実施計画書番号 KAD-103、KAD-103-1、評価資料ト-11、12)

65 歳以上の健康高齢男性 (10 例) 及び 20 歳以上 35 歳以下の健康非高齢男性 (10 例) を対象に、加齢に伴う生理機能の低下が本薬の体内動態に与える影響を検討することを目的として、 年 月から 年 月及び 年 月から 年 月までの間、非盲検法による単回投与試験がなされた (薬物動態に関してはへ項を参照のこと)。

安全性に関しては、異常所見は認められなかった。また、他の被験者と異なる尿中排泄を示した被験者番号 G1*を対象とした追加確認試験においても問題となる所見は認められなかった。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

③ 腎機能低下者での検討（治験実施計画書番号 KAD-212、評価資料ト-13）

腎機能正常者を対照とし、腎機能低下者に本薬 10mg（減量が必要とされた場合は 5mg）を単回投与したときの薬物動態及び安全性について検討することを目的とし、 年 月から 年 月までの間、非盲検法による単回投与、群間比較試験が実施された。

本試験には、腎機能正常群（Ccr が 91mL/min 以上）8 例、腎機能低下 I 群（Ccr が 31~50mL/min で血液透析導入前）7 例、腎機能低下 II 群（Ccr が 30mL/min 以下（1 日尿量 400mL 以上）で血液透析療法中）8 例の合計 23 例が組み入れられた。中止、脱落例はなく全被験者が解析対象症例とされた（薬物動態に関してはへ項を参照のこと）。

安全性に関しては、有害事象は、腎機能正常群で 8 例中 1 例 1 件（頭部不快感）、腎機能低下 I 群で 7 例中 1 例 1 件（右大腿骨頸部骨折）及び腎機能低下 II 群で 8 例中 3 例にそれぞれ 1 件（右膝の痛み、嘔気、発熱）認められた。すべての有害事象は、治験責任医師により本薬との因果関係が否定された。また低血糖症状の発現は認められなかった。臨床検査値異常変動も認められなかった。

④ 投与時期の検討（治験実施計画書番号 KAD-106、評価資料ト-14）

健康成人男性（10 例）を対象に、食事摂取前の投与時期を検討するために、本薬 10mg あるいはプラセボを食前 30 秒、5 分、10 分及び 30 分に単回投与する、同一被験者による非盲検ステップ間比較試験が 年 月から 年 月までの間、実施された。なお、投与中止、脱落例は認められなかった。

食後 2 時間までの血糖値の推移はプラセボ食前 30 秒投与に比較して、本薬食前 30 秒、5 分及び 10 分投与ではほぼ同様に食後の血糖上昇を抑制した。しかし、本薬食前 30 分投与の血糖推移は異なり、食前の血糖低下が認められ、食後においてはプラセボ食前 30 秒投与に類似した推移で食後の血糖上昇は抑制されなかった。また、インスリン値の推移はプラセボ食前 30 秒投与に比較して、本薬食前 30 秒、5 分、10 分及び 30 分投与で高値を示し、その推移は本薬食前 30 秒、5 分及び 10 分投与ではほぼ同様であったが、本薬食前 30 分投与では食前にインスリン分泌のピークが認められた。また食直前の血糖値は、以下の如く本薬食前 30 分投与は他の投与タイミングに比較して有意に低値を示した（ $p<0.001$ 、二次元配置分散分析）。

表 9 食直前 (0分) 血糖値の対比を用いた解析

対比	平均値の差	平均値の差の両側 95% の信頼区間下限	
		上限	下限
プラセボ食前 30 秒投与ー本薬食前 30 秒投与	1.4	-2.0	4.8
プラセボ食前 30 秒投与ー本薬食前 5 分投与	-1.8	-5.2	1.6
プラセボ食前 30 秒投与ー本薬食前 10 分投与	-1.4	-4.8	2.0
プラセボ食前 30 秒投与ー本薬食前 30 分投与	-29.9	-33.3	-26.5
本薬食前 30 秒投与ー本薬食前 5 分投与	-3.2	-6.6	0.2
本薬食前 30 秒投与ー本薬食前 10 分投与	-2.8	-6.2	0.6
本薬食前 30 秒投与ー本薬食前 30 分投与	-31.3	-34.7	-27.9
本薬食前 5 分投与ー本薬食前 10 分投与	0.4	-3.0	3.8
本薬食前 5 分投与ー本薬食前 30 分投与	-28.1	-31.5	-24.7
本薬食前 10 分投与ー本薬食前 30 分投与	-28.5	-31.9	-25.1

※単位：[mg/dL]

安全性に関しては、有害事象は10例中1例に3件認められ、その内容は頭痛、咽頭違和感及び発熱であった。これらは治験責任医師により偶発した急性上気道炎に由来する事象であると判断され、本薬との因果関係は否定された。臨床検査値では、有害事象を1例（Hbの低下）、副作用を1例（GPT(ALT)上昇）認めたがどちらも軽微であり、特に処置を施すことなく回復した。

⑤ ボグリボースとの単回併用投与の検討（治験実施計画書番号KAD-220、評価資料ト-15）

ボグリボースで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（8例）を対象として、本薬単回併用時の朝食後過血糖の抑制効果の用量反応関係を探査的に検討することを目的に、年月から年月までの間、漸増法投与量、非盲検法による群間比較試験が実施された。なお、中止、脱落症例は認められなかった。また、投与期間についてはボグリボース単独投与の観察日から1日以上2週間の期間を空け、本薬10mgと併用し、さらにその後、本薬20mgと併用へと順次漸増された。

有効性について、食後血糖値AUC_{0-3h}はボグリボース単独37159.7±5687.9mg・min/dL（平均値±SD、以下略）に対して本薬10mg併用34739.1±5799.6 mg・min/dL（-2420.6±722.3 mg・min/dL、観測日との差の平均値±SE）、本薬20mg併用34343.4±6205.0 mg・min/dL（-2816.3±722.3 mg・min/dL）と、ともに有意に減少した（10mg併用vs.単独；p=0.004、20mg併用vs.単独；p=0.001；二元配置分散分析、対比による検定）。また、食後血糖2時間値は、ボグリボース単独211.3mg/dLに対して本薬10mg併用189.8mg/dL、本薬20mg併用190.6mg/dLと、ともに約10%減少した。しかしながら、食後血糖値AUC_{0-3h}、食後血糖2時間値において本薬10mg併用と20mg併用との間には有意差は認められなかった（食後血糖値AUC_{0-3h} p=0.592、食後血糖2時間値p=0.895、二元配置分散分析、対比による検定）。

安全性については、臨床症状、臨床検査値における有害事象は認められなかった。

⑥ 食事負荷の検討（治験実施計画書番号 KAD-221、評価資料ト-16）

食事療法のみの2型糖尿病患者（10例）を対象として、食事負荷（糖尿病食 400kcal 及び栄養補助食品 400kcal）による血糖及びインスリン値の推移、また本薬 10mg 食直前投与時における食事負荷（栄養補助食品 400kcal）による血糖及びインスリン値の推移について比較検討するため、非盲検法による食事負荷比較試験が 年 月から 年 月までの間、実施された。中止、脱落症例は認められなかった。

食後血糖値 AUC_{0-3h} は、糖尿病食 $44638.5 \pm 3833.0 \text{mg} \cdot \text{min}/\text{dL}$ （平均値 \pm SD、以下略）、栄養補助食品 $38673.0 \pm 3148.9 \text{mg} \cdot \text{min}/\text{dL}$ 、本薬 10mg+栄養補助食品 $32828.3 \pm 2213.7 \text{mg} \cdot \text{min}/\text{dL}$ であり、対比による解析の結果、本薬 10mg+栄養補助食品では有意に減少した（栄養補助食品 vs. 糖尿病食 $p < 0.001$ 、本薬 10mg+栄養補助食品 vs. 栄養補助食品 $p < 0.001$ ；対応のある t 検定）。また、インスリン AUC_{0-3h} は、糖尿病食 $4636.5 \pm 2261.3 \mu \text{U} \cdot \text{min}/\text{dL}$ 、栄養補助食品 $3980.4 \pm 2240.7 \mu \text{U} \cdot \text{min}/\text{dL}$ 、本薬 10mg+栄養補助食品 $5999.8 \pm 3430.3 \mu \text{U} \cdot \text{min}/\text{dL}$ であり、対比による解析の結果、糖尿病食と栄養補助食品では有意差は認められなかったが（ $p = 0.197$ 、対応のある t 検定）、本薬 10mg+栄養補助食品と栄養補助食品では有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。

安全性は、有害事象は 10 例中 6 例 11 件認められ、その内容は便秘 2 例 2 件、下痢 1 例 2 件、脂漏性角化症、白癬、外転神経麻痺、眼瞼下垂、白内障、胸痛及び胸部窮迫感が各 1 件であった。そのうち副作用は、1 例 2 件にみられ、いずれも軽度の下痢であり、処置することなく消失した。なお重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値の有害事象は 1 例 3 件（赤血球数低下、血色素量低下、ヘマトクリット値低下）認められたが、治験責任医師は「以前より貧血傾向が認められ、数十回に及ぶ採血の影響による」とコメントし、本薬との因果関係は否定された。

2. 審査センターにおける審査の概略

審査センターは主に以下の点について検討した。

(1) 早期糖尿病の解釈について

審査センターは、申請者に対し、本薬の対象と謳っている早期糖尿病患者の解釈について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬が治療対象とする早期糖尿病患者とは、糖尿病治療歴が早期の患者であり、具体的には「薬物治療を開始する患者」あるいは「食後血糖降下剤のみで治療している患者」のことであり、空腹時血糖が高い症例も含まれる。

審査センターは、通常早期の糖尿病患者とは、軽症の状態を指し「食事・運動療法のみではコントロールが不十分である食後血糖の高い患者」を考える。申請者が述べているのは無治療な状態である患者全体を意味し、空腹時血糖が高値である $HbA_{1c} 9\%$ 以上の症例も含まれることとなり、早期とは言い難いと審査センターは考えている。なお、糖尿病の場合、病期の表現は「早期」より「軽症」とした方が妥当と思われるため審査センターは、以後「軽症」と記載する。

(2) 臨床試験における評価方法について

審査センターは、試験ごとに主要評価項目が異なっている（食後血糖 2 時間値、食後血糖値 AUC、 HbA_{1c} 変化量）理由について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

用量を設定する第Ⅱ相試験(KAD-202)においては、本薬の特徴である食後過血糖改善効果を考慮し、食後血糖 2 時間値を主要評価項目として用いた。また用量反応性を検討した第Ⅱ相試験(KAD-211)では、血糖値を経時的に測定することから食後血糖値 AUC を用いた。それ以降に行った有効性を検討する第Ⅱ相 (KAD-204)、第Ⅲ相 (KAD-320)、長期投与試験 (KAD-311)、一般試験 (KAD-312、313) においては、①DCCT (N. Engl. J. Med. 1993, 329: 977-986)、UKPDS (Lancet 1998, 352: 837-853, 854-865)などの海外の大規模試験や日本における Kumamoto Study (Diabetes Res. Clin. Pract. 1995, 28: 103-117)より HbA_{1c}は糖尿病性合併症の発現や進展の抑制効果と相関する指標であること、②HbA_{1c}は過去 1~2 カ月の血糖コントロールを反映しており、採血に先立つ食事の影響を受けにくいため現在糖尿病治療における標準的な評価指標として確立されていること、以上二点より、HbA_{1c}変化量を主要評価項目とした。

審査センターは、長期評価として HbA_{1c}を主要評価項目とすることに対しては、妥当であると考えられる。しかしながら、本薬の特徴は食後の過血糖を改善する点にあることを考慮すると食後血糖 2 時間値も考慮するべきと考える。今回提出された臨床試験において、後期第Ⅱ相試験 (KAD-204) 及び長期試験 (KAD-311) では食後血糖 2 時間値が副次評価項目として設定しておらず、検討されていなかった。この点に関し審査センターは、申請者に理由を尋ねたところ、HbA_{1c}は血糖値の平均値を示す指標であり、食後血糖値及び空腹時血糖値と相関する。本薬による食後血糖値の改善は HbA_{1c}の改善につながるため食後血糖 2 時間値の検討は行わなかったと回答した。

審査センターは、本薬による HbA_{1c}の低下は第Ⅲ相試験において平均-0.44%程度であり、プラセボ及びα-GI 剤に対して有意な低下ではあったものの、糖尿病患者の血糖コントロールというレベルで判断すると、その臨床的意義は大きくないと考える。また、糖尿病治療ガイドにおける血糖コントロールの指標は HbA_{1c}、食後血糖、空腹時血糖の 3 つが掲げられており、さらに本薬の効果が「食後過血糖改善」であることを考えると、少なくとも副次評価に食後血糖 2 時間値も採用すべきであったと考える。

(3) 長期投与試験について

① 対象患者について

審査センターは、長期投与試験では、食前血糖も高く、かつ HbA_{1c}も高い症例が多く組み入れられている事から申請者の主張する本薬の治療対象としては不相当と考えるため、考察するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

HbA_{1c}が 10%の患者であっても、薬物未治療の場合と既治療の場合では薬物反応が全く異なる。罹患期間が長く、かつ SU 剤を使用しても依然として空腹時血糖・HbA_{1c}が高値の症例に対しては、本薬の適応とすべきでないと考えられる。しかし今回の試験における対象者は、「薬物治療を開始する患者」あるいは「食後血糖降下剤のみで治療している患者」がほとんどであるため対象が違うとは思われない。

審査センターは申請者が述べる「薬物治療を開始する患者」は「今まで無治療の患者」のことであり、そのため空腹時血糖・HbA_{1c}が高値の症例が組み込まれたのだと考える。しかしながら、学会等における類薬の位置付けをみても、空腹時血糖が 160mg/dL より低い患者が適応 (第 116 回日本医学会シンポジウム記録集、2000 年 7 月)とされており、空腹時血糖の上昇した症例は「食後の過血糖を抑える」薬剤の対象とはならないと記述されている。本試験では空腹時血糖 170mg/dL 以上の患者が 51.6%も含まれており、また HbA_{1c}が 9%以上の患者も 19.7% (8%以上

は 39.9%) 含まれている。さらに、治療の既往歴のある患者についてみると、24 週以内に薬物治療をしていた 37.3% (131/351 例) のうち、SU 剤が 21% (74/351 例) に使用され、13% (46/351 例) が無効であった。以上より本試験には本薬が真の目的とする対象外の症例が多く組み込まれていたと考える。

② HbA_{1c} 高値症例に対する本薬治療の意義について

審査センターは、HbA_{1c} 高値症例 (HbA_{1c}9%以上) に対して本薬を投与する意義について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

長期試験の症例の中で、28 週時における HbA_{1c} 変化量の分布を投与開始時の HbA_{1c} 別に集計すると、投与開始時 HbA_{1c} が 9%未満の症例の変化量は、-2.0%以上が 1.9%であり、-1.0%以上では 27.9%と少なかったが、投与開始時 HbA_{1c} が 9%以上の症例の変化量は、-2.0%以上が 37.7%であり、-1.0%以上では 75.4%であった。また、HbA_{1c} を 1%低下させると、HbA_{1c} の高低に関わらず一定に糖尿病微小血管合併症、糖尿病関連死亡、心筋梗塞といったイベントリスクを低下させることが報告されている (UKPDS : Brit J Med. 35: 321, 2000) ことから、HbA_{1c} が高い症例における本薬の臨床的意義は十分にある。

審査センターは、HbA_{1c} を 1%低下させることの臨床的意義は理解するものの、『糖尿病治療ガイド 2002-2003 (日本糖尿病学会編)』に記載されている血糖コントロールの指標で HbA_{1c} 値を少なくとも 8.0%未満にすることが 2 型糖尿病の 1 つの目標であると考えている。しかし、本試験における HbA_{1c} 低減効果は 28 週間で高々-0.87%程度であり、HbA_{1c} 値が 9%以上の目標到達率 (HbA_{1c}7%以下となった症例の割合) は 28 週で 14.8% (9/61 例) 程度である。以上より、HbA_{1c} 値が 9%以上の症例に対する本薬の臨床的意義、有用性は低いと考える。

③ 20mg への増量について

審査センターは、本薬を開始用量の 10mg から 20mg へ増量することの妥当性について申請者に見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

長期投与試験において、投与 12 週後の HbA_{1c} 値が目標値 (投与開始時の HbA_{1c} 値が 7.0%を超える場合は 7.0%以下、7.0%以下の場合は 6.5%以下を目安) に到達せず、かつ安全性に問題がない場合は、16 週目の来院時より 1 回 20mg に原則として一律に増量することとした。『糖尿病治療ガイド 2000』における、血糖コントロール評価「良」の上限値は 6.5%、「可」の上限値は 7.9%であるのに比べ、本試験の目標値である HbA_{1c}6.5%及び 7.0%の評価基準はかなり厳格であったことから 16 週時に 36.2% (127/351) が 1 回 20mg に増量された。増量前後の HbA_{1c} 変化量 (投与 28 週後-投与 16 週後) において、-0.3%~-0.9%低下した症例は 41% (50/122 例、127 例から 5 例欠測を除く)、1.0%以上低下した症例は 26.2% (32/122 例) であり、また 28 週後の HbA_{1c} 変化量は 1 回 10mg とほぼ同等であった (1 回 20mg : -0.87±1.25% (平均値±SD、以下同)、1 回 10mg : -0.84±0.76%)。また安全性に関しては、有害事象 (10mg 群、20mg 群 ; 75.1% (163/217 例)、76.0% (98/129 例))、副作用 (10mg 群、20mg 群 ; 22.6% (49/217 例)、28.7% (37/129 例)) とともに発現率に差はなく、増量することにより低血糖症状の発現率が増加することもなかった (10mg 群、20mg 群 ; 7.8% (17/217 例)、7.0% (9/129 例))。以上より本薬 10mg にて十分な改善効果が得られない場合は、20mg へ増量することでより効果が期待でき、安全性に関しても特に問題はないと考える。

審査センターは、1回20mgに増量した群では52週完了までの間に増悪、悪化により脱落した症例が41%(52/127例)にのぼり、20mgへ増量してHbA_{1c}が低下したとは言っても、血糖コントロールという点では不十分な効果しか得られなかった患者が半数近いことは問題であると考えます。また、20mgに増量された群の試験開始時のHbA_{1c}の平均値と比較すると1回20mg増量患者(投与前8.79%→投与28週後7.91%)と1回10mg投与患者(投与前7.57%→投与28週後6.67%)とでは、明らかに20mgへの増量が必要であった患者では投与前のHbA_{1c}が高値を示しており、増量してもHbA_{1c}が目標値に達した患者は少なかった(最終観察時におけるHbA_{1c}の目標達成率:10mgでは44.2%(88/199例)、20mgでは12.5%(16/128例))。したがって、20mgへの増量を必要とした患者の多くが高いHbA_{1c}値を示しており、増量後にも目標としていたHbA_{1c}に達した患者が限られていたこと、増量における食後過血糖抑制効果が不明であること、安全性にも差がないとは言えないことから、20mgへの増量により得られる医療上の利益は少ないと考えます。また、長期投与試験では食後血糖値が解析されておらず、このようなデザインからも食後血糖値に対する20mgへの増量効果の評価は困難であると考えます。さらに、安全性に関しても、後期第Ⅱ相試験において、若干1回20mgの方が1回10mgよりも有害事象が多い傾向にある。以上の判断の妥当性について、専門委員の意見を求めた上で、20mgへの増量の可否について判断したいと考えます。

(4) 用法・用量について

① 用法について

審査センターは、本薬の申請用法の妥当性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬は、食後投与では速やかな吸収が得られず、効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するためには、毎食前10分以内つまり、毎食直前の投与が必要である。また投与を食前30分に行った場合には、本薬は速やかに薬効を示すため低血糖を誘発する可能性がある。以上より、本薬は毎食直前に経口投与することが妥当である。

審査センターは本回答を了承した。なお、投与時間については別途考察する。

② 用量について

審査センターは、本薬の申請用量の妥当性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬の申請用量(初回は毎食直前1回10mgから開始する。8~12週間投与を継続しても効果が得られない場合(食後血糖値が200mg/dL以上)は、本薬を1回20mgへ増量するか、他の治療へ変更する。また増量後少なくとも8週間投与を継続しても、血糖コントロール不良の場合は投与中止し他の治療を考慮する。また、『糖尿病治療ガイド2002-2003』に血糖コントロールの指標が記載されており、「食後血糖値が200mg/dL以上」は血糖コントロールが「不可」とされていることから、「効果不十分」の定義を「食後血糖値が200mg/dL以上」と設定した。また、本薬の効果判定の時期は、第Ⅲ相試験の12週間で実証されていることを踏まえて、8~12週間と設定した。

審査センターは、10mgから20mgへの増量に関しては、『(3) ③ 20mgへ増量について』の項で述べたように医療上の利益は少ないと考え、至適用量は1回10mgで、効果不十分の場合は、

増量せず他の治療へ変更することが妥当と考える。また 5mg への減量に関しては、症状（低血糖）にあわせ適宜行うこととする申請者の回答を了承した。

③ 投与時間について

審査センターは、本申請における添付文書(案)においては、本薬の投与時間を食直前 10 分以内とされており、薬物動態の検討からも 30 秒、5 分、10 分の間に差が認められなかったが、臨床試験においては、食事開始前 5 分以内でしか検討されていないことから、投与時間の設定根拠について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬は速効性・短時間作用型インスリン分泌促進剤であることから、服薬後食事を摂取しないと低血糖を誘発する可能性が高いため、臨床試験の段階では、より有効かつ安全に実施するため、服薬タイミングを毎食前 5 分以内に統一して試験を行った。また、投与時期に関する臨床薬理試験（ト-14）の結果、食後の血糖推移に関しては、プラセボ食直前（食前 30 秒）投与に比して、本薬食直前投与、食前 5 分投与及び食前 10 分投与ではいずれもほぼ同様に食後の血糖上昇を抑制した。しかし、食前 30 分投与の血糖値推移は他と異なり、食前の血糖値の低下が認められた。以上より、食前 10 分以内の投与であれば、食事開始前の血糖値の低下がなく、食後血糖の上昇は抑制していること、また、同種同効薬の用法・用量に関連する使用上の注意も参考として、毎食前 10 分以内（食直前）と設定した。

審査センターは、申請者の主張は理解できるものの臨床試験においては 5 分以内でしか検証されていないこと及び服薬後食事を摂取しないと低血糖を誘発する可能性があることから、患者への安全性、さらにはコンプライアンスからも毎食前 5 分以内（食直前）とすることが望ましいと考えるが、最終的な結論は専門協議の議論を踏まえて判断したいと考える。

(5) 本薬の位置付けについて

審査センターは、2 型糖尿病の治療における本薬の位置付けについて申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

食事療法及び運動療法のみで十分な効果の得られない早期の 2 型糖尿病患者では、まずは食後過血糖を改善する血糖降下剤が頻用されている。本薬は既存のファーストラインである α -GI 剤の安全性を維持したまま、 α -GI 剤との比較試験において有効性が示されたため、ファーストラインの血糖降下剤になりうる薬剤と考える。さらにすでに α -GI 剤が使用されているが十分な効果が得られていない患者においても、本薬へ切り替えることで効果が期待できる。また、類薬であるナテグリニドの臨床試験成績と比較しても、本薬の成績は遜色なく、さらにナテグリニド単剤による治療で十分な効果が得られない患者において、本薬に切り替えた臨床試験においても HbA_{1c} が低下したことから、より優れた血糖コントロールが得られる可能性がある。以上より、本薬の 2 型糖尿病における位置付けとしては「食事療法、運動療法のみで十分な効果の得られない 2 型糖尿病患者において食後の過血糖を抑える」効果及び「すでに既存の食後血糖改善剤（ α -GI 剤またはフェニルアラニン系製剤）を使用中の患者」に対しての効果を考える。

審査センターは、本薬は「食後過血糖を抑制する」という臨床効果を示すことから、「食事療法、運動療法のみで十分な効果の得られない 2 型糖尿病患者において食後の過血糖を抑える」という申請者の見解は妥当と考える。しかしながら、 α -GI 剤またはフェニルアラニン系製剤からの本薬への切り替えに関しては、実施された試験（評価資料ト-8、ト-9）において、前治療を 8 週間

以上行っても HbA_{1c} が 6.6%以上等の基準を前治療による効果不十分な症例としたことの妥当性に疑問があること、オープンラベル（非盲検非対照）試験であり、前治療を継続した時との有効性及び安全性の比較ができず、治験という管理された環境下で食事やコンプライアンス等が改善されたことによる影響も否定できないと考える。したがって、 α -GI 剤またはフェニルアラニン系製剤で治療中の患者が本薬に切り替えたことにより優れた血糖コントロールが得られるかは不明と判断する。しかし、ボグリボースからの切り替えについては、第Ⅲ相試験（評価資料ト-7）において比較試験が実施されており本薬の優越性が示されていることから、切り替えの有用性は推測できると考える。以上のことから、審査センターは「食事療法、運動療法のみで十分な効果の得られない 2 型糖尿病患者において食後の過血糖を抑える」ことについては了承するものの、 α -GI 剤またはフェニルアラニン系製剤で十分な効果が得られない患者における切り替えについては、 α -GI 剤からの切り替えのみが妥当であると考え、最終的な結論については専門協議の議論を踏まえ判断したい。

また、本薬の位置付けを明確にするためにも他の血糖降下剤との併用に関して申請者の見解を述べるよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

1) α -GI 剤との併用について

最近の様々な大規模臨床試験結果より、本薬または α -GI 剤の対象となるような早期の 2 型糖尿病患者においても、厳格な血糖コントロールが求められている。したがって、本薬と作用機序が異なる α -GI 剤を併用することによって、単剤と比較してより厳格な食後血糖推移の改善が得られる可能性が考えられる。類薬のナテグリニドは α -GI 剤との併用療法の効能を有しており、実際の医療現場における単剤と併用の割合は 7:3 程度の割合で、 α -GI 剤との併用療法が行われている。以上より、本薬と α -GI 剤は併用する臨床的意義があるものと考え、現在 α -GI 剤との併用療法の実施している。

2) SU 剤との併用について

類薬であるナテグリニドは、SU 剤との併用によってもインスリンの相加的な分泌増加は認められないことから、併用しない旨の記述が使用上の注意に盛り込まれている。しかしながら、最近、ナテグリニドと SU 剤の作用特性の相違に着目し、夕食後に SU 剤を追加して空腹時血糖を改善し、日中はナテグリニドを使用して食後血糖を改善するという、タイムシェアリングによる併用療法に関して報告されていることから、同じ作用点を介する薬物の組み合わせでも、併用方法を工夫することで有効な治療法の 1 つになる可能性も考えられるが、これらの併用効果については検証されておらず、今後の課題である。以上より、類薬と同様に、添付文書（案）の重要な基本的注意の項に「本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。」と記載する。

3) インスリン抵抗性改善剤との併用について

インスリン抵抗性改善剤としては、チアゾリジン誘導体（塩酸ピオグリタゾン）及びビグアナイド剤（塩酸メトフォルミンなど）が医療現場で使用されているが、いずれの薬剤も本薬の作用機序（初期インスリン分泌促進）とは異なることから、これらの薬剤と併用することで 2 型糖尿病の成因であるインスリン分泌不足とインスリン抵抗性の両面を改善できる可能性があり、有効性面において相加または相乗効果が期待できると考える。

以上より、本薬についても、インスリン抵抗性改善剤との併用は十分に期待できると考えられ

ることから、今後海外データなどを評価した上で、本適応追加を検討する予定である。

審査センターは申請者の回答を了承し、現時点での他の血糖降下剤との併用については、安全性及び有効性がまだ十分確立されておらず、併用することは現時点では望ましくないと考え、添付文書においても十分な注意喚起が必要であると考え。

(6) 安全性について

① 低血糖について

審査センターは、低血糖の発現頻度につき他の経口血糖降下剤との比較について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

第Ⅲ相試験において、本薬 10mg 及びボグリボース 1 回 0.2mg とで低血糖症状の発現率を比較するとそれぞれ 2.0% (2/102) 及び 5.5% (6/110) と、明らかな差は認めなかった (χ^2 検定; $p=0.182$ 、発現率の差 -3.5 (95%CI; [-8.5, 1.5])。またナテグリニド及びボグリボースからの切り替え試験において、低血糖症状は 1 例も認められなかった。

長期臨床試験における低血糖症状は、有害事象及び副作用それぞれの発現率が 10.7% (38/356 例) 及び 9.8% (35/356 例) と低かった。またその程度も軽度であり、無処置もしくは食事摂取などの簡単な処置により回復した。重篤な有害事象とされた低血糖はどの試験においても認められなかった。

審査センターは、類薬であるナテグリニドの臨床成績で認められた 5.5% (10/182 例) (ナテグリニド後期第Ⅱ相試験; 『薬理と臨床』 7(5):669-697,1997)、3.3% (3/90 例) (ナテグリニド第Ⅲ相試験; 『薬理と臨床』 7(5):699-727,1997)、6.9% (6/87 例) (ナテグリニド長期投与試験; 『薬理と臨床』 7(5):797-818,1997) より、本薬の低血糖発現率は若干多いと考えるが、本薬で認められたすべての事象の程度が軽いことを考慮すれば支障ないと考える。しかしながら、審査センターは患者に対する安全性、低血糖に関しての十分な情報伝達が行われる必要があると考えることから、申請者に具体的な対応策について説明を求めたところ、以下のように回答した。

本薬服用後に食事をとらなかった場合には、副作用として低血糖が発現する可能性があることから、低血糖が起こった場合の対処方法について、患者さん用説明文書 (パンフレット等) を作成し、患者さんに適切な注意喚起並びに情報提供を行う予定である。

審査センターは回答を了承するものの、 α -GI 剤から切り替えた場合及び長期間服用した場合の安全性も含めて、市販後に十分に調査し情報を集積する必要があると考えている。

② 肝機能障害について

試験全体の統合集計において有害事象として認めた肝機能障害の内訳は、総ビリルビン値の上昇 (5mg ; 2.1% (2/94 例)、10mg ; 3.2% (14/436 例)、20mg ; 2.4% (5/212 例))、AST 上昇 (5mg ; 5.3% (5/95 例)、10mg ; 5.5% (24/438 例)、20mg ; 3.8% (8/212 例))、ALT 上昇 (5mg ; 8.5% (8/94 例)、10mg ; 6.8% (30/438 例)、20mg ; 5.2% (11/212 例))、 γ -GTP 上昇 (5mg ; 7.4% (7/95 例)、10mg ; 13.5% (59/437 例) 4.8%、20mg ; 9.0% (19/212 例)) であり、臨床用量依存性の上昇は認めておらず、重篤な症例も認めていない。

審査センターは、本試験においては重篤な肝機能障害を認めていないが、類薬であるナテグリニドでは、黄疸を伴う重篤な肝機能障害を認めていることから、本薬においても十分な注意喚起が必要であると考え。

③ 脂質異常について

試験全体の統合集計において有害事象として多く認めた脂質異常の内訳は、総コレステロール上昇 (5mg ; 9.5% (9/95 例)、10mg ; 10.1% (44/436 例)、20mg ; 12.3% (26/212 例))、中性脂肪上昇 (5mg ; 7.4% (7/95 例)、10mg ; 15.3% (67/437 例)、20mg ; 20.3% (43/212 例))、遊離脂肪酸上昇 (5mg ; 13.0% (6/46 例)、10mg ; 8.3% (33/399 例)、20mg ; 8.5% (18/212 例)) であり、プラセボ群 (総コレステロール上昇 10.7% (17/159 例)、中性脂肪上昇 11.9% (19/159 例)、遊離脂肪酸上昇 6.1% (9/148 例)) と頻度は同程度であることから、これらの事象は糖尿病の病態によるものと審査センターは判断する。

④ 小児に対する投与について

国内では小児を対象とした臨床試験が実施されておらず、投与経験もないため、小児に対する安全性は確立していない、とされている点について妥当であると考えます。

⑤ 高齢者に対する安全性について

申請者は 65 歳以上の高齢者に対する本薬の安全性について下記のように述べている。

長期試験において 65 歳以上と未満にて層別し有害事象・副作用を検討した。65 歳未満は 71.6% (255/356 例)、65 歳以上は 28.4% (101/356 例) であった。低血糖症状の有害事象発現率は、65 歳未満は 9.4% (24/255 例) (95%CI ; [6.1, 13.7])、65 歳以上は 13.9% (14/101 例) (95%CI ; [7.8, 22.2])、臨床症状の有害事象の発現率は、65 歳未満は 84.3% (215/255 例) (95%CI ; [79.3, 88.6])、65 歳以上は 91.1% (92/101 例) (95%CI ; [83.8, 95.8])、臨床検査の有害事象の発現率は、65 歳未満は 65.2% (165/253 例) (95%CI ; [59.0, 71.1])、65 歳以上は 61.4% (62/101 例) (95%CI ; [51.2, 70.9]) であった。

低血糖症状の副作用発現率は、65 歳未満は 9.0% (23/255 例) (95%CI ; [5.8, 13.2])、65 歳以上は 11.9% (12/101 例) (95%CI ; [6.3, 19.8])、臨床症状の副作用の発現率は 65 歳未満で 25.9% (66/255 例) (95%CI ; [20.6, 31.7])、65 歳以上では 31.7% (32/101 例) (95%CI ; [22.8, 41.7])、臨床検査の副作用の発現率は、65 歳未満で 20.6% (52/253 例) (95%CI ; [15.7, 26.1])、65 歳以上では 25.7% (26/101 例) (95%CI ; [17.6, 35.4]) であった。

審査センターは、いずれの事象においても 65 歳以上で若干高いため、高齢者での使用に際しては十分な注意喚起が必要と考える。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施されているところである。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料に対して GCP 実地調査が行われ、提出された資料に基づき審査を実施することに支障はないと判断した。

4. 審査センターの総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果以下のように考える。

有効性について、食事療法により十分な効果が得られていない 2 型糖尿病患者を対象とした試験において本薬 10mg 投与群はプラセボ及びボグリボース投与群に対して有意に高い HbA_{1c} 降下作用を示したことから、軽症の 2 型糖尿病患者に対する有効性が示されたと考える。また、安全性について、対照群の α -GI 剤と比較しても低血糖の発現率は低く、重篤な副作用も認められなかったことから大きな問題はないと考える。以上より、承認は可能ではないかと考えている。また、効果不十分な際の 20mg への増量については、提出された資料ではその医療上の妥当性が十分に示されていないことから、増量効果の確認には更なる検討が必要であり、服薬のタイミングについては、低血糖を誘発する可能性も考慮して判断すべきと考えている。これらの事項について、最終的に専門協議の議論を踏まえて判断したいと考えている。

審査報告 (2)

平成 15 年 11 月 13 日作成

1. 申請品目

- [販 売 名] : 原体 : ミチグリニドカルシウム水和物「SFL」
製剤 : グルファスト錠 5 mg, グルファスト錠 10 mg
- [一 般 名] : ミチグリニドカルシウム水和物
- [申 請 年 月 日] : 平成 14 年 12 月 24 日
- [申 請 者] : 原体 : 塩野フィネス株式会社
製剤 : キッセイ薬品工業株式会社

2. 審査内容

審査センターは審査報告 (1) をもとに専門に係る委員への意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ニ. 毒性に関する資料

審査センターは専門協議の議論を踏まえ、生殖発生毒性試験におけるラット妊娠前及び妊娠初期投与試験での親動物の無毒性量設定根拠、ラット器官形成期投与試験での胎児異常発生、並びに生殖発生毒性試験でラットに比べウサギで無毒性量が低いことについて説明し、考察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

当該試験での 1500 mg/kg/日投与群における雄の授胎率は 64.0% (16/25 例)、雌の受胎率は 66.7% (16/24 例) で、対照群 (雄の授胎率 : 83.3% [20/24 例]、雌の受胎率 : 84.0% [21/25 例]) と比べて有意な差ではないが低値傾向が認められている。しかしながら、交尾率、黄体数、着床数、着床率、生存胎児数及び着床後死亡率、さらに生殖器官の重量及び病理組織学的検査並びに性周期等を含め、総合的な生殖機能には影響が認められなかった。また、受胎及び授胎能力が確認されなかった雌雄親動物の生殖器官 (雄 : 精巣及び精巣上体、雌 : 子宮及び卵巣) の病理組織学的検査においても 1500 mg/kg/日群の雄 1 例に偶発的と考えられる片側性の精巣及び精巣上体の萎縮がみられた以外に変化は認められなかったことから、1500 mg/kg/日を当該試験親動物の無毒性量と判断した。

しかし、1500 mg/kg/日投与群の雌雄で受胎及び授胎率が低下し、背景値の範囲内で有意な差はないが、投与との関連が完全に否定できないことから、無毒性量を 500mg/kg/日に変更することが妥当であると考えられる。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験並びに器官形成期投与試験において、投与群でのみ認められた胎児の外表異常及び内臓異常の所見、発現率を表 1 及び表 2 に示す。さらに当該試験に使用したラットの系統 Crj:CD(SD)における各所見の背景値についても示す。

いずれの異常所見も低頻度であり、用量相関性もみられなかった。また、心臓逸所症を除く全ての所見が自然発生率の範囲内であった。心臓逸所症については自然発生性的変化として知られており、ブリーダーが異なる同系統の Jcl:SD ラットにおける背景値は 0~0.29%であった。なお、全身性浮腫、心臓逸所症及び短尾は同一胎児における合併所見であった。以上より、胎児の外表

及び内臓異常は、本薬投与に関連しない自然発生性の変化であると考えられた。

表 1 ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験における異常所見の発現率及び背景値

胎児異常所見	投与量 (mg/kg/日)				Crj:CD(SD)ラット における背景値
	50	150	500	1500	
未熟児 (%)	0.34 [1/295] ^{#)}	0.25 [1/393]	0	0.87 [2/230]	0~1.69 ^{a)}
短躯 (%)	0	0	0	0.43 [1/230]	0~0.79
心室中隔欠損 (%)	0.65 [1/153]	0	0	0	0~6.90
内臓逆位 (%)	0	0.50 [1/200]	0	0	0~1.16

a): 矮小児、#: []内は異常胎児数/観察胎児数を示す

表 2 ラット器官形成期投与試験における異常所見の発現率及び背景値

胎児異常所見	投与量 (mg/kg/日)				Crj:CD(SD)ラット における背景値
	30	100	300	1000	
全身性浮腫 (%)	0.27 [1/365] ^{b, #)}	0	0	0.28 [1/355]	0~1.10
心臓逸所症 (%)	0.27 [1/365] ^{b)}	0	0	0	0
短尾 (%)	0.27 [1/365] ^{b)}	0	0	0	0~3.23
曲尾 (%)	0.27 [1/365] ^{c)}	0	0.48 [1/207] ^{d)}	0	0~1.02
生殖結節減形成 (%)	0	0	0	0.28 [1/355]	0~0.29
無眼球症 (%)	0	0	0.56 [1/178]	0	0~1.09
側脳室・第三脳室拡張(%)	0	0	0.56 [1/178]	0	0~1.96
心室中隔欠損 (%)	0	0	0	0.54 [1/185]	0~6.90

b): 1 胎児における合併所見、c): 胎児、d): 出生児、#: []内は異常胎児数/観察胎児数を示す

ラットでの器官形成期投与試験において、母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも 300 mg/kg と判断され、ウサギでの同試験のそれはいずれも 20 mg/kg と判断された。

インスリンのアナログであるインスリンリスプロで、ウサギはインスリンに対して極めて感受性が高く、血糖値を約 50%低下させる用量がラットに比べて約 10 倍以上の乖離があることが知られている。また、インスリンリスプロではラットの母動物で重度な低血糖が認められる用量においては胎児の体重減少が認められ、さらに SU 系薬剤のグリメピリドでは低血糖に起因すると考えられる流産や、着床後死亡率の増加が認められている。本薬のラット及びウサギの器官形成期投与試験におけるこれら病変は血糖低下に起因すると推察され、ラットに比べウサギで無毒性量が低い原因の一つとしてはインスリンに対する感受性の違いに起因する可能性が考えられる。また、妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける本薬の曝露量を比較すると、AUC には明らかな差はみられなかったが、投与量に対する Cmax の比はウサギで高値を示しており、ウサギの方がラットより高曝露であったと推察される。従って、ラットに比べウサギで無毒性量が低い原因の一つとして、曝露量の違いによる可能性も考えられる。

審査センターはラット妊娠前及び妊娠初期投与試験における無毒性量の変更は妥当と考え、回答を了承した。胎児の異常所見発現については、用量相関性が認められないことや発生頻度が背景値以内であることより申請者の説明を了承した。

ウサギは血糖降下作用を有する薬剤に対し一般的に感受性が高いことが知られているが、その原因について詳細は不明である。発現した所見は低血糖に起因する変化であり、本剤に特異的な毒性は認められなかった。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 本薬の「用法・用量」における 20mg への増量について

長期投与試験のデザインが適切ではなかったため、増量の有効性は証明されていないとする審査センターの判断は、専門委員からも支持された。しかし、個々の症例においては、増量した患者の中に効果を認めた症例も存在すること、また、臨床現場で使用する場合、糖尿病患者は病態に個人差が大きいため用量に幅を持たせた方が血糖コントロールが行いやすいと考えられることから、増量という選択肢があっても良いとする意見が専門委員より出された。審査センターは、申請者に対し増量効果の得られた患者について背景因子による層別化を行って検討するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

長期投与試験における 20 mg への増量例について、治験薬投与前の HbA_{1c} が 8%未満と 8%以上の 2 つに区分し、それぞれの層の治療効果を検討した。8%未満の層については 0.5%以上の低下を、8%以上の層については 1.0%以上の低下をそれぞれ「改善」と定義し、増量前の投与 16 週時点での「改善」又は「非改善」、次に投与 28 週（増量 12 週）時点での「改善」又は「非改善」により「改善-改善」、「非改善-改善」、「非改善-非改善」の 3 つのグループに分類した。これらの結果、それぞれのグループの HbA_{1c} 変化量の経時的推移は、以下の図 1、2 の通りであった。

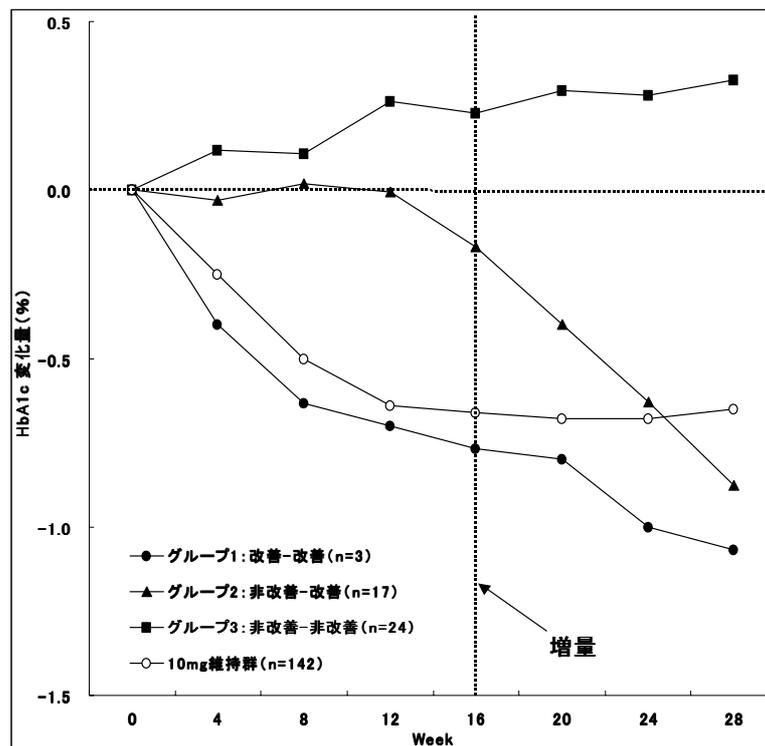


図 1 HbA_{1c} 変化量の推移（投与開始前 HbA_{1c} 8%未満）

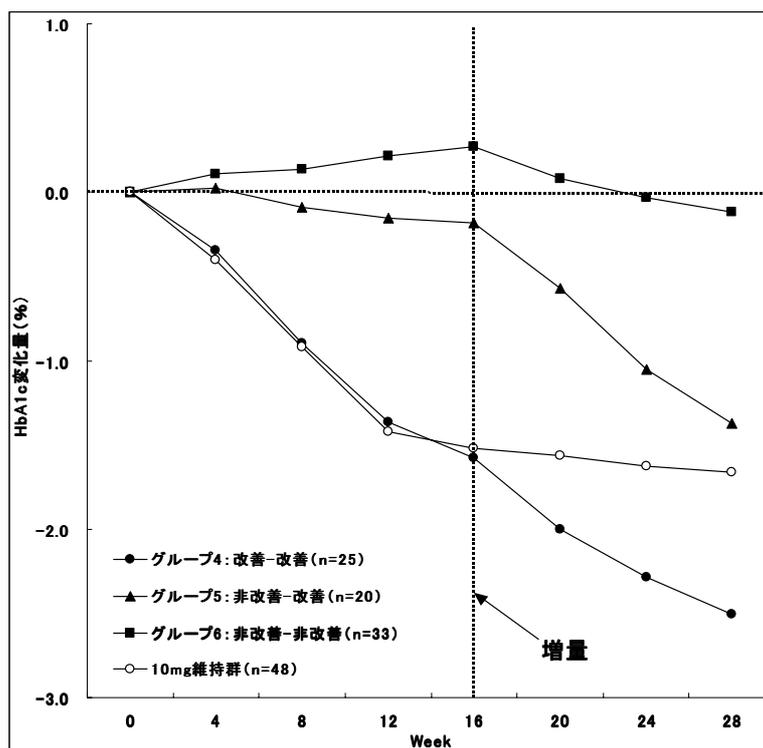


図 2 HbA_{1c} 変化量の推移 (投与開始前 HbA_{1c} 8%以上)

次に、投与前HbA_{1c}以外の因子で20 mgへの増量効果がある症例を事前に予測することが可能であるかを検討するために、「改善-改善」、「非改善-改善」及び「非改善-非改善」の3グループの増量例の患者背景について検討したが、有意な影響を与える因子は認めなかった。また、類薬であるフェニルアラニン系製剤についても、特にSU剤の既使用例では薬効が期待できないことは報告されているものの、薬効に影響する他の患者背景については明らかにされていない。

長期投与試験において20 mgに増量することで増量効果が認められる症例が存在したことから、本薬の増量は糖尿病治療において意義があるものと思われる。しかしながら、20mg増量例の一部は効果不十分であったことから、このような患者に漫然と20mgの継続投与が行われないように、添付文書の重要な基本的注意において注意喚起を行い、適正使用の情報提供を徹底する。また、20 mgへ増量された症例の有効性と安全性については、市販後調査の使用成績調査において別途調査する予定である。

審査センターは、本薬の至適用量は10mgであると考え、個々の症例ごとに検討すると、増量において改善した症例(図1、2における「非改善-改善」)も若干存在すること及び2型糖尿病に対する治療法が多様化しており、個々の患者の状態が一律でない臨床現場での実態を踏まえると、低血糖、肝機能障害、脂質異常等々の安全性が十分に担保される場合であれば、症状により適宜増量の選択肢を残すことは医療現場に有益であると判断した。しかし、審査センターは、増量した時の有効性及び安全性の確認には更なる検討が必要であると考え、市販後に増量した症例の有効性及び安全性(体重変化、低血糖の発現率、二次無効例など)の調査を指示した(5)市販後調査についての項を参照)。

(2) 本薬の「用法・用量」における投与時間について

用法・用量に関連する使用上の注意において、本薬の投与は毎食前 10 分以内（食直前）とされているが、低血糖が誘発される可能性を考慮した場合には食事時間に近い方が注意喚起や誤用を防ぐ点からも好ましく、さらに、全ての臨床試験が毎食前 5 分以内（食直前）で実施されていることから、本薬の投与は毎食前 5 分以内（食直前）が妥当であるとする審査センターの判断は専門委員より支持された。審査センターは、用法・用量に関連する使用上の注意において、本薬の投与は『毎食直前（5 分以内）』と記載するよう申請者に指示し、申請者はこれを了解した。

(3) 本薬の位置付けについて

本薬の位置付けに関し、『食事療法、運動療法のみで十分な効果の得られない 2 型糖尿病患者において食後の過血糖を抑える』ことについては了承するものの、 α -GI 剤またはフェニルアラニン系製剤で十分な効果が得られない患者における切り替えについては、 α -GI 剤からの切り替えは妥当と考えるが、フェニルアラニン系製剤からの切り替えについてはその有用性は明らかではないとする審査センターの判断は専門委員より支持された。審査センターは、市販後に適切な情報提供を行うよう指示し、申請者はこれを了解した。

(4) 安全性について

① 血糖

低血糖に関しては、 α -GI 剤から切り替えた場合及び長期間服用した場合の安全性も含めて、市販後に十分に調査し情報を集積する必要があるとする審査センターの判断は、専門委員により支持された。

② 肝機能障害

審査センターは、類薬において重篤な肝機能障害が認められていることから、肝障害の発現メカニズム及び本薬における取扱いについて調査するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

類薬であるナテグリニドの市販後調査において、1999 年 12 月までに 3 例の重篤な肝機能異常が発現したことから、2000 年 1 月に添付文書の改訂が行われた。なお、このナテグリニドによる肝機能障害発現のメカニズムは不明である。本薬においては、少数ではあるが顕著に肝機能が悪化した症例が認められるが、これらは何らかの肝機能障害を合併症として有しており、中止することなく投与終了後には回復した。しかし本薬と肝機能悪化の関連性が否定できないことから、このような患者にはおいては本薬を慎重に投与する必要があると考え、添付文書にて注意喚起を行いたいと考えている。

審査センターはこの回答を了承するが、市販後に十分に調査し情報を収集する必要があると考える。

(5) 市販後調査について

腎機能低下者での検討（ト-13）において、腎機能低下群は腎機能正常群より半減期が延長していることから、低血糖の遷延の可能性について市販後にも確認するべきであるとする意見が専門委員より出された。審査センターはこの点も踏まえ、①低血糖、② α -GI 剤から切り替えた場合の安全性、③長期間服用した場合の安全性（二次無効、体重増加、低血糖等）、④肝機能障害、⑤

腎機能障害患者における安全性を考慮した市販後調査の骨子（案）を提出するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

使用成績調査及び特別調査（長期投与）の実施を計画している。使用成績調査における主な検討項目は安全性（低血糖症状、有害事象）、有効性（血糖値、HbA_{1c}など）であり、それぞれ増量症例についても検討する。その他の検討項目として α -GI 剤より切り替えた症例及び肝機能障害合併・腎機能障害合併患者における安全性についても検討する。また長期投与に関する特別調査の主な検討項目は安全性（低血糖症状、有害事象、体重増加）、有効性（血糖値、HbA_{1c}など）及び肝機能障害合併患者・腎機能障害合併患者における安全性であり、二次無効についても検討する予定である。

審査センターは、この回答を了承した。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、提出された資料に基づき審査を実施することに支障はないと判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、以下の効能・効果及び用法・用量で本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが適当であると判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品であり、再審査期間は 6 年が適当であると考えます。また、生物由来製品に該当せず、原薬及び製剤は毒薬及び劇薬には該当しないと判断した。

【効能・効果】

2 型糖尿病における食後血糖推移の改善（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合に限る）

【用法・用量】

通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。