

審議結果報告書

平成 17 年 8 月 29 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] グリセット錠 25mg、同 50mg、同 75mg
[一 般 名] ミグリトール
[申 請 者] 株式会社 三和化学研究所
[申請年月日] 平成 15 年 12 月 12 日

[審 議 結 果]

平成17年8月24日に開催された医薬品第一部会において、医療事故防止の観点から、類似名称を有する医薬品との取り違えが生じないように販売名を改める方向で再検討するよう指導した上で、本品目は承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は特定生物由来製品又は生物由来製品に該当せず、再審査期間は6年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しない、とされた。

なお、審査報告(1)の以下の部分の記載の訂正について了承された。

訂正箇所：審査報告(1)p18 16行目

<訂正前>

出生児(F1)、出生児(F2)では本薬投与による影響は認められず、無毒性量は雌親動物、胎児(F1)、出生児(F1)、出生児(F2)で300mg/kg/day以上と判断された。

<訂正後>

出生児(F1)については300mg/kg/day群で出生児の死産児数及び出生後1週目の死亡児数の増加が認められ、出生児(F2)では本薬投与による影響は認められず、無毒性量は雌親動物、胎児(F1)、出生児(F2)で300mg/kg/day以上、出生児(F1)で100mg/kg/dayと判断された。

審査報告書

平成 17 年 8 月 8 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

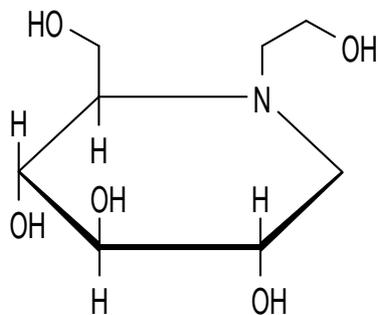
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] グリセット錠 25mg、同 50mg、同 75mg
[一般名] ミグリトール
[申請者] 株式会社 三和化学研究所
[申請年月日] 平成 15 年 12 月 12 日
[剤型・含量] 1 錠中ミグリトールを 25mg、50mg 又は 75mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化学構造式]

分子式 $C_8H_{17}NO_5$
分子量 207.22
構造式



[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 17 年 8 月 8 日

[販 売 名] グリセツト錠 25mg、同 50mg、同 75mg
[一 般 名] ミグリトール
[申 請 者] 株式会社 三和化学研究所
[申請年月日] 平成 15 年 12 月 12 日
[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

有効性については、本薬単独投与については、2 型糖尿病患者を対象に二重盲検比較試験が実施され、主要評価項目である治療期 12 週後のHbA_{1c}低下量及び 1 時間値と 2 時間値の食後血糖低下量平均値について、本薬 50mg投与群の対照薬であるボグリボース 0.2mg投与群に対する非劣性が検証された。また、スルホニルウレア剤（SU剤）との併用投与については、2 型糖尿病患者を対象にプラセボ対照単盲検比較試験が実施され、主要評価項目である最終評価時（治療期 12 週後または中止・脱落時）のHbA_{1c}低下量において本薬の有効性が検証された。

安全性については、類薬（ボグリボース）に比べて特段臨床上問題となる点は認められず、SU 剤併用試験においても、プラセボ群と比して特段の差が認められなかった。

提出された資料から、本薬の有効性及び安全性が示されたと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

2 型糖尿病の食後過血糖の改善（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、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用し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、成人にはミグリトールとして 1 回 50mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。
なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回量を 75mg まで増量することができる。

審査報告(2)

平成 17 年 8 月 8 日

1. 申請品目

[販売名]	グリセツ錠 25mg、50mg、75mg
[一般名]	ミグリトール
[申請者]	株式会社 三和化学研究所
[申請年月日]	平成 15 年 12 月 12 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は、審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1)臨床に関する資料について

(1)効能・効果について

国内臨床試験においては、2型糖尿病患者のみを対象としていたことから、本薬の効能・効果は「2型糖尿病患者」に限定すべきとする機構の判断は、専門協議において支持された。

また、国内臨床試験ではSU剤との併用試験のみが実施されており、他の経口血糖降下剤との併用についての検討がなされていないことから、併用療法については有効性及び安全性が確認されたSU剤との併用に限定することが適当であるとする機構の判断は専門協議において支持され、効能・効果を以下のように改めることが妥当であるとされた。これに基づき申請者は以下のように効能・効果を改めると回答したことから、機構は回答を了承した。

(変更前)

【効能・効果】

糖尿病の食後過血糖の改善(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、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)

(変更後)

【効能・効果】

2型糖尿病の食後過血糖の改善(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、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)

(2)用法・用量について

本薬において、低用量からの漸増法における副作用発現率の低減については検証されていないことから、添付文書の用法・用量として低用量からの漸増法を記載することは適当ではないとする機構の判断は、専門協議において支持された。これに基づき、申請者は以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を改めると回答したことから、機構は回答を了承した。

(変更前)

【用法・用量】

通常、成人にはミグリトールとして1回50mgを1日3回毎食直前に経口投与する。ただし、1回25mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回50mgへ増量することもできる。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を75mgまで増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与により「腹部膨満」、「鼓腸」、「下痢」等の消化器系副作用が発現することがある。これらは投与初期に発現するものが多いため、投与後2~4週を目安に忍容性を確認する。

<使用上の注意>

(6)本剤の投与により消化器系副作用が発現した場合には症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止すること。

(変更後)

【用法・用量】

通常、成人にはミグリトールとして1回50mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を75mgまで増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

削除

<使用上の注意>

(6)本剤の投与により、「腹部膨満」、「鼓腸」、「下痢」等の消化器系副作用が発現することがある。これらは、一般に時間の経過とともに消失することが多いが、症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止すること。

(3)肝機能への影響について

申請者は非臨床試験の成績から、本薬は組織移行性が低く肝細胞内の酵素を阻害することは考えにくいと考察しているが、臨床試験においては肝機能検査値異常が認められており、提出された資料の範囲では重篤な肝障害は認められていないものの、類薬において重篤な肝障害が報告されていること及び本薬が類薬と異なり吸収されやすい特性を有することから、市販後に重点的に調査を実施することが必要であるとする機構の判断は専門協議において支持された（市販後における具体的な調査内容等については(5)市販後調査等についての項参照）。

(4)妊婦、産婦、授乳婦等への投与について

申請者が、小児・妊婦・産婦・授乳婦は本薬の投与対象患者にならないとしていることについて、専門協議において、当該対象に対する投与が禁止されていない以上少数であっても投与例が発生する可能性があり、類薬における添付文書の記載も考慮の上、より明確な情報提供を実施すべきとされた。

申請者は以下のように回答した。

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人について

本薬はアカルボース及びボグリボースと異なり、主に小腸上部から吸収され、かつ生殖発生毒性試験で本薬の直接的な影響である可能性を否定できない異常所見が認められていることから、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対して本薬を投与すべきでないと判断し、投与禁忌が適当であると考え、添付文書の記載を以下のように訂正する。

（変更前）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。器官形成期のウサギに投与した実験で、母動物の摂餌量低下、体重増加抑制、胎児体重の低下、骨化遅延及び胎児死亡率の増加が報告されている。器官形成期のラットに投与した実験で、胎児体重の低下が報告されている。]

（変更後）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(4) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。器官形成期のウサギに投与した実験で、母動物の摂餌量低下、

体重増加抑制、胎児体重の低下、骨化遅延及び胎児死亡率の増加が報告されている。器官形成期のラットに投与した実験で、胎児体重の低下が報告されている。]

小児について

本薬は類薬のアカルボース及びボグリボースと同様に小児に対する臨床上的の使用経験や幼若動物を用いた毒性試験が行われていないため、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(平成9年4月25日薬発第607号薬務局長通知)を参考に、原案通り「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)」と記載することが適当であると考えます。

機構は、回答は妥当であると判断し了承した。

(5)市販後の調査等について

本薬の用法・用量として、低用量からの漸増法の有効性及び安全性について検証されていないため、現時点で漸増法を用法・用量に記載することは適当ではないが、消化器症状の低減のための用量漸増法について市販後に臨床試験を実施し、その有用性を確認すべきとする機構の判断は、専門協議において支持された。また、高齢者への安全性に係る市販後調査に加え、肝機能障害または腎機能障害を合併する患者を対象に、これらの障害を合併しない糖尿病患者と比べたときに投与に伴うリスクが高くなっていないか、市販後に重点的に調査を行うべきであるとされた。特に肝機能障害患者については、申請者が肝機能障害の発生メカニズムを食後高血糖改善による肝への糖取り込み増加に基づく過栄養由来の脂肪肝状態と説明していること、また、肝細胞がん発生の高リスク群として近年注目されている非アルコール性脂肪肝病(NAFLD)について、インスリン抵抗性や糖尿病との関連が指摘されていることから、脂肪肝の有無別に比較検討するべきとされた。

機構は、申請者に市販後の調査計画についての骨子(案)を提出するよう求めた。申請者は、使用成績調査において肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者を含め広く本薬の安全性及び有効性に関する情報を収集し適正使用情報を把握するとともに、肝機能障害患者に対しては特定使用成績調査を実施し、脂肪肝の有無別に安全性及び有効性に関する情報を収集するとする骨子(案)を提出した。

機構は回答を了承した。

3. 審査報告(1)の訂正

・20頁13行目、「450mg/kg/day」を「150mg/kg/day」と、44頁10行目「3.9%(6/152)」を「2.0%(3/152)」と訂正する。なお、本訂正によって、審査報告(1)における評価には影響しない。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが適当であると判断する。

なお、本薬は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は毒薬・劇薬に該当しないと判断する。

【効能・効果】

2型糖尿病の食後過血糖の改善（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、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用し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、成人にはミグリトールとして1回50mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を75mgまで増量することができる。

審査報告(1)

平成17年6月 20 日

I. 申請品目

- [販売名] グリセツ錠 25mg、グリセツ錠 50mg、グリセツ錠 75mg
- [一般名] ミグリトール
- [申請年月日] 平成 15 年 12 月 12 日
- [申請者] 株式会社 三和化学研究所
- [申請時の効能・効果] 糖尿病の食後過血糖の改善(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、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る。)
- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはミグリトールとして1回 50mg を1日3回毎食直前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1回 75mg を上限とする。
- [特記事項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ミグリトール(以下、本薬)は、ドイツ バイエル社で発見されたグルコース類似構造を有する α -グルコシダーゼ阻害剤(以下、 α -GI)である。 α -GI は、小腸粘膜上皮細胞の刷子縁膜に存在する二糖類水解酵素を阻害し、食物中の糖質の消化吸収を遅らせることにより、内因性インスリン分泌を介さずに、食後の高血糖を低下させる薬剤である。

ドイツ バイエル社の研究者らは、糖質の消化を抑制する物質を見出せば糖尿病患者の高血糖を是正し、肥満を抑制することができるのではないかとこの観点から、19[]年に α -アミラーゼ阻害剤の開発研究に着手し、放線菌の培養液から α -GI であるアカルボースを発見し、19[]年にその臨床開発に着手した。当時、臨床試験に先立つ非臨床試験において、アカルボースは用量依存的に糖の吸収不良を引き起こし、それとともに、軟便あるいは下痢などの消化器症状を引き起こしていた。この消化器症状は臨床試験においても同様に観察されたことから、[]として、消化器症状を起こさない α -GI の探索が行われた。[]し、[]から発見された[]の類縁物質であるデオキシノジリマイシンが、[]され、これが哺乳動物の腸管由来 α -グルコシダーゼに対して強力な阻害作用を有することから、デオキシノジリマイシンの類縁物質を種々合成して探索を行った。その結果、アカルボースと同等以上の強力な阻害作用を持つミグリトールが発見された。ラットでの薬理試験において、ミグリトールはアカルボースと同等の食後高血糖抑制作用を示したが、消化器症状は見られなかった。この成績はアカルボースのバックアップ化合物としての条件を満たすものであったため、ドイツ バイエル社はアカルボースの開発を進めながら、ミグリトール

の糖尿病治療薬としての開発に着手した。

ミグリトールはドイツ バイエル社によってドイツを中心とした欧州で開発が開始された。1996 年にオランダ、米国で承認されたのをはじめに 2005 年 6 月 15 日現在、欧州 19 カ国、北米 2 カ国、中南米 5 カ国、オセアニア 2 カ国及び韓国で承認されている。また、米国、オーストリア、ドイツ、フランス、スイス、スペイン及びメキシコで販売されている。

ミグリトールの品質・安定性試験及び非臨床試験の大部分はドイツ バイエル社によって外国で実施されている。国内での臨床試験については、後期第Ⅱ相試験までをバイエル薬品株式会社が実施し、第Ⅲ相試験から申請者が開発を継承した。

2. 品質に関する資料

1) 原薬について

本薬は単糖の環内酸素原子がイミノ基で置換されたアザ糖の1種デオキシノジリマイシンの誘導体である。

原薬はドイツの [] 工場で製造される。製造工程は、(工程 1) [] と [] の反応混合物を [] で反応させ、ミグリトールへ転換させて得られた未精製溶液を、(工程 2) [] イオン交換カラム、(工程 3) []、(工程 4) [] ([])、(工程 5、6) [] 及び [] 不純物除去と結晶化により構成されている。工程 [] が重要工程とされ、[] からミグリトールへの転換率が管理項目として定められている。開発の過程で、反応試薬が [] から [] に変更され、変更前後の原薬について物理化学的性質の比較検証が実施されている。

本薬の構造は元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR)、¹H-及び ¹³C-核磁気共鳴スペクトル並びに X 線結晶構造解析により確認されている。本薬は 4 つの不斉炭素を有する光学活性体であり、合成過程で生成する可能性のある光学異性体として、[] 異性体である []、[] 異性体である [] 並びに [] 異性体である [] の 3 種類があるとされているが、臨床試験、安全性試験及び安定性試験に使用した全てのロットについて [] が最大 [] % 検出されたほかは検出されなかった。

原薬中に含まれる不純物としては、類縁物質 A*のほか、[] であるデオキシノジリマイシンが確認されている。

本薬を各種溶媒 ([]、[]、[]、[]) に溶解したものを加熱 ([] 又は [] °C、[] 時間) したとき、また水溶液の光照射及び酸素気流下保存において、本薬含量はほとんど低下せず安定であった。

原薬の規格及び試験方法として、申請時には性状、確認試験 (IR、薄層クロマトグラフィー)、旋光度、pH、融点、溶状 (澄明度、色)、塩化物、硫酸塩、重金属、類縁物質 (デオキシノジリマイシン、類縁物質 A*、その他の類縁物質、総類縁物質)、乾燥減量、強熱残分、微生物限度試験 (細

*新薬承認情報提供時に置き換え

菌、真菌、特定微生物)及び定量法が設定されている。

機構は、原薬の最終精製工程に使用される[]がいずれのロットからも検出されていることから、申請者に対し残留溶媒として管理する必要はないか尋ね、また旋光度及び pH の規格値について、実測値を踏まえて再度検討するよう求めた。申請者は、[]を残留溶媒として規格に設定すると回答し、旋光度及び pH についても適切に対応されたことからこれを了承した。

原薬及び製剤の確認試験及び定量に使用する標準物質が立てられている。標準物質について、申請時には純度として[]～[]%と設定されていたが、機構は標準物質としての性質を考慮して原薬より厳密に管理することを求め、申請者より適切に対応されたことからこれを了承した。

原薬の安定性試験として、実生産規模で製造された原薬を[]に入れたものについて長期保存試験(25℃、60%RH、36 カ月)及び[]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加速試験(40℃、75%RH、12 カ月)が、パイロットプラント規模で製造された原薬について苛酷試験[温度([]℃、[]カ月、[])、湿度([]℃、[]%RH、[]カ月、[])、光([]lux・hr)]が実施されている。加速試験においてわずかな色の変化及び乾燥減量の増加が、苛酷試験において高湿度条件下で凝集及びわずかな色の変化が認められた以外には、いずれの保存条件下でも品質に変化は認められなかった。

申請者は、本薬の安定性が湿度の影響を受けることから、気密容器に保存する必要があり、室温で3年間安定であるとしている。

機構は申請者の判断を妥当と判断した。

2) 製剤について

製剤は、原薬に賦形剤及び滑沢剤を添加して製した素錠にフィルムコーティングを施した錠剤であり、PTP 包装にアルミ包装を施した包装形態となっている。25mg 錠、50mg 錠及び 75mg 錠の3種類が申請されている。

ドイツの[]工場で製造した錠剤を三和化学研究所[]工場が中間製品として受け入れ、包装・表示を行って製造される。製造工程は、(第一工程)造粒・乾燥・混合、(第二工程)打錠、(第三工程)フィルムコーティング、(第四工程)包装より構成され、[]及び[]が重要工程とされ、それぞれ[]並びに錠剤の質量、[]、[]及び[]について管理値が定められている。

本薬の開発過程において製剤の処方3回変更されているが、いずれの変更に際しても「承認事項一部変更承認申請に係る生物学的同等性に関する試験の取り扱いについて」(昭和 57 年 5 月 31 日付、薬審 452 号)に従った溶出試験により同等性が評価されていたことから、機構は処方変更時期を踏まえ、その妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。第 I 相試験には素錠を、その後の臨床試験ではフィルムコート錠を使用している。素錠から第 II 相試験等で使用した製剤(19[]年[]月、処方 A)への変更点はフィルムコートを施したことであり、第 III 相試験に使用した製剤(19[]年[]月、処方 Y)への変

更点は[]、申請製剤(20[]年[]月、処方 W)への変更点は[]の変更である。処方 W への変更時には「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 12 年 2 月 14 日付、医薬審 67 号)が発出されていたが、変更が軽微であったため当該通知では A 水準となること、また開発段階での処方変更については企業の責任において当該ガイドラインの適用の良否を判断することが可能とされていたこと(平成 13 年 5 月 31 日付、審査管理課事務連絡)から、過去の処方変更時の同等性評価と同じ旧来の通知に従って同等性の評価を行った。

機構はロット分析の結果を踏まえ、回答を了承した。

製剤の規格及び試験方法として、申請時には性状、確認試験(薄層クロマトグラフィー)、含量均一性試験、溶出試験及び定量法が設定されている。

製剤の安定性試験として、PTP 包装をアルミ袋に封入したものについて、長期保存試験(25℃、60%RH、36 カ月)及び加速試験(40℃、75%RH、6 カ月)が、苛酷試験[温度([]、[]、[]℃、[]日)、湿度([]、[]℃、[]%RH、[]日)、光([]、[]℃、[]lux、[]日)]が実施されている。加速試験及び高温度条件下において類縁物質として[]がわずかに(0.1%未満)検出され、高湿度条件下で、水分の増加が認められたほかには品質に変化は認められなかった。

機構は[]の生成メカニズムについて尋ねた。申請者は、詳細な生成メカニズムは不明であるが、理論的にはミグリトールからの[]反応により生成すると回答した。

申請者は、以上の結果を踏まえ製剤の PTP 包装品をアルミ袋に封入したものについて室温で保存したときの有効期間を 3 年間と設定している。機構は有効期間の設定を妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験

<提出された薬理試験成績の概要>

(1) 効力を裏付ける試験

① 二糖類水解酵素に対する阻害作用(4.2.1.1 二糖類水解酵素阻害)

ラット小腸由来二糖類水解酵素(スクラーゼ-イソマルターゼ複合体のスクラーゼ、イソマルターゼ及びグルコアミラーゼ-マルターゼ複合体のマルターゼ)に対する阻害作用について、類薬であるアカルボース及びボグリボースと比較したところ、結合様式はアカルボースやボグリボースと同様競争的であった。また、Samulitis らにより本薬がラット膵 α -アミラーゼ活性を阻害せず、ラクターゼ及びトレハラーゼ活性を阻害することが報告されている(Samulitis BK et al., Drugs Exp Clin Res. 1987;13:517-24)。

表1 ラット小腸由来二糖類水解酵素に対する阻害定数

	Ki 値 (μ mol/L)		
	本 薬	アカルボース	ボグリボース

スクラーゼ-イソマルターゼ複合体			
スクラーゼ	0.087	0.54	0.024
イソマルターゼ	0.45	55	0.27
グルコアミラーゼ-マルターゼ複合体			
マルターゼ	0.38	0.0057	0.021

Ki 値: 酵素-阻害剤複合体の結合解離定数(平均値)、n=3

② 血糖上昇に対する抑制作用

i) 正常動物における糖質負荷後の血糖上昇抑制作用(4.2.1.1 正常ラット)

正常ラットにおいて糖質負荷後の血糖上昇に対する本薬の作用を検討した。絶食させたラットに α 化したコーンスターチ(α 化デンプン:1g/kg)を経口負荷し、生理食塩液を対照として、本薬(1、3、10 mg/kg)を糖質負荷の30分前、同時、糖質負荷30分後に経口投与したときの血糖上昇抑制作用を比較したところ、糖質と同時投与した時に最も強い抑制作用が認められたことから、以降の試験は同時投与で検討した。

本薬(1、3、10、100 mg/kg)の経口投与では、 α 化デンプン(1g/kg)、生でんぷん(コーンスターチ:2g/kg)及びスクロース(2g/kg)を負荷したラットの血糖上昇を抑制したが(ED₅₀ 値:7.30 mg/kg、3.25 mg/kg 及び 2.99 mg/kg)、グルコース(2.5g/kg)負荷に対しては影響を及ぼさなかったことから、二糖類水解酵素を阻害することにより糖質負荷後の血糖上昇を抑制することが示唆された。

ii) 正常動物における糖質吸収に対する作用(4.2.1.1 正常ラット)

絶食させたラットに本薬(1、3、10、30 mg/kg)を経口投与したところ、10mg/kg 群及び 30 mg/kg 群でスクロース負荷後6時間までの平均血糖値-時間曲線下面積(AUC_{0-6h})が対照群(スクロースのみ投与)に比べて低下したが、3mg/kg 以下の用量では対照群と差がなかった。肝グリコーゲン含量は、対照群ではスクロース負荷後速やかに増加したのに対し、本薬 30 mg/kg 群では増加せず、10mg/kg 以下の用量では負荷後1時間までは増加しなかったが3時間後以降は対照群と同程度に増加した。また、10mg/kg 以上の用量では、負荷後6時間に盲腸及び大腸にスクロースが残存したが、3mg/kg 以下の用量では負荷後3時間以降に消化管の全域でほとんど認められなかった。

以上から、本薬 30 mg/kg では糖質吸収を阻害し、下部消化管まで未消化の糖質が流入したが、それ以下の用量では対照群に比べて消化管から吸収される糖質の全体量に影響することなく吸収を遅延させることが示唆された。

iii) 病態モデル動物における糖質負荷後の血糖上昇抑制作用(4.2.1.1GKラット/糖負荷)

非肥満2型糖尿病モデルとされた絶食したGKラットに、本薬(1、3、10 mg/kg)をスクロース(2g/kg)と同時に経口投与し、本薬の血糖上昇抑制作用について負荷後1時間までに増加した△

AUC_{0-1h}(空腹時血糖値から増加したスクロース負荷後 1 時間までの血糖値・時間曲線下面積)を指標に検討したところ、本薬は 3mg/kg 以上の用量で糖質負荷後の血糖上昇を有意に抑制した。

iv) 病態モデル動物に対する糖尿病病態の改善作用(4.2.1.1GKラット/混餌)

GK ラットに高スクロース・高脂肪食とともに本薬(100、200、400 ppm)又はボグリボース(1、2 ppm)を 8 週間混餌投与し、高スクロース・高脂肪食のみを与えた正常群(Wistar ラット)及び対照群(GK ラット)と HbA_{1c} 及び膵島の病理組織学的評価結果を比較したところ、本薬 400 ppm(19 mg/kg/day 相当)群及びボグリボース 2 ppm(0.1mg/kg/day 相当)群で HbA_{1c} 増加が抑制された。また、膵臓重量は正常群に比べて対照群で増大したが、本薬群及びボグリボース 1 ppm 群では変動がみられなかった(機構注:ボグリボース 2 ppm 群では体重の増加抑制に伴う膵臓重量の低下が認められている)。膵島の病理組織学的評価において、対照群では膵島の変形、分葉化及び線維化がみられたが、本薬 400 ppm 群では組織変性の少ない像が観察された。以上から、本薬が GK ラットの血糖コントロールを改善すること、膵臓へのインスリン分泌刺激を軽減させて膵機能を維持することにより、糖尿病病態の進展を遅延させる可能性が示唆された。

(2) 副次的薬理試験

① 消化管以外に存在する α -グルコシダーゼに対する作用(4.2.1.2 肝グルコシダーゼ阻害)

本薬は、 α -グルコシダーゼ(ラット肝臓由来)活性を競合的に、アミロ-1、6-グルコシダーゼ(ラット骨格筋由来)活性を非競合的に阻害した(Ki 値:0.34 μ mol/L 及び 1.4 μ mol/L)。

② 類似構造物に特徴的な α -グルコシダーゼ阻害作用が及ぼす影響(4.2.1.2 肝グリコーゲン代謝)

本薬の肝グリコーゲン代謝に及ぼす影響について、ラット単離肝細胞を用いた *in vitro* 試験(0.3 ~300 μ g/mL)及びラットによる *in vivo* 試験(3、10、30、100 mg/kg;p.o.)により検討された。

in vitro 試験では本薬は 300 μ g/mL(1.4 mmol/L)までグリコーゲン分解に影響を及ぼさなかったが、グルカゴン刺激下では 300 μ g/mL(1.4 mmol/L)でグリコーゲン分解を抑制した。

また、*in vivo* 試験では本薬は非絶食ラットのグルカゴン刺激及び無刺激条件下の肝グリコーゲン分解に影響を及ぼさなかった。

本薬は、グリコーゲン脱分岐酵素のアミロ-1,6-グルコシダーゼ活性を阻害するが、1 回の臨床最高用量である 75mg/body(体重を 60 kg として 1.25 mg/kg)の 80 倍に相当する用量(100 mg/kg)でも肝グリコーゲン分解に影響を及ぼさなかったことから、臨床使用時に肝グリコーゲン代謝に影響を及ぼす可能性は低いとされた。

③ 消化酵素及び糖代謝の主要酵素に対する阻害作用(4.2.1.2 消化酵素・糖代謝酵素,核酸分解酵素)

本薬(0.02~20 mmol/L)は、消化酵素(トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼ、ロイシンアミノペプチダーゼ、ペプシン、カルボキシペプチダーゼ A、カルボキシペプチダーゼ B、リパーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ I、リボヌクレアーゼ A)、糖代謝の主要酵素として、解糖系に関連する酵

素(ヘキソキナーゼ、グルコース-6-ホスファターゼ)、グリコーゲン代謝の律速酵素及び糖原病に関連する酵素(ホスホグルコムターゼ、ホスホリラーゼ a、グリコーゲンシンターゼ、ホスホリラーゼキナーゼ)に影響を及ぼさなかった。

④ 血糖降下因子に及ぼす影響

i) インスリン分泌に及ぼす影響(4.2.1.2 インスリン分泌/*in vitro*, *vivo*)

インスリン分泌に及ぼす本薬の影響について、マウス単離膵島を用いた *in vitro* 試験(灌流法)及び絶食させたラットへ本薬(1、3、10、30 mg/kg)を経口投与する *in vivo* 試験により検討された。

in vitro 試験では本薬 0.1 mg/mL(約 0.5 mmol/L)はグルコース(5 mmol/L)刺激によるインスリンの基礎分泌、並びにグルコース(10 及び 20 mmol/L)刺激によるインスリンの追加分泌に影響を及ぼさなかった。

また、ラット *in vivo* 試験では 30mg/kg の用量まで絶食ラットの血糖値及びインスリン分泌に影響を及ぼさなかった(機構注:*in vitro* 試験結果は Salehi らによる報告(Salehi A & Lundquist I, Am J Physiol 1993; 265: E1-9)と異なる結果であったが、灌流の有無という試験方法の違いにより膵島のインスリン濃度及び本薬濃度に違いが生じたためと申請者は考察している。)

ii) 筋肉のグルコース取込みに及ぼす影響(4.2.1.2 筋肉糖取込み)

[¹⁴C]ラベルした 2-デオキシグルコースをグルコースの取込みを指標としてマウス骨格筋(ヒラメ筋)を用いた *in vitro* 試験により検討された。本薬(11、22 mmol/L)はインスリン無刺激時及び刺激時のいずれのグルコース取込みにも影響を及ぼさなかった。

⑤ 脂質の吸収及び代謝に及ぼす影響(4.2.1.1 正常ラット,GKラット/混餌)

脂質の吸収及び代謝に及ぼす本薬の影響について、絶食させたラットにオリーブオイル(5mL/kg)・スクロース(2g/kg)負荷と同時に本薬(1、3、10mg/kg)を経口投与して血漿トリグリセリド値を測定する *in vivo* 試験及び GKラットに本薬(100、200、400ppm)を高スクロース・高脂肪食に 8 週間混餌投与する *in vivo* 試験で検討された。

オリーブオイル・スクロース負荷試験では、本薬 10 mg/kg で負荷後 2 時間の血漿トリグリセリド値が対照群と比較して有意に抑制されたが、それ以下の用量及びその他の時間(1 時間値及び 3 時間値)では影響を及ぼさず、脂質とスクロースを同時投与した場合には脂質の腸管吸収に影響を及ぼさないと結論された。

高スクロース・高脂肪食混餌試験では、本薬 400 ppm(平均薬物投与量 19 mg/kg/day)を 8 週間混餌投与しても、血漿トリグリセリド値及び遊離脂肪酸(FFA)濃度に影響を及ぼさなかった。

(3) 安全性薬理試験

① 安全性薬理コアバッテリー試験

本薬(30、100、300 mg/kg)をマウス、ラット及びモルモットには単回経口投与、イヌには単回十二指腸内投与した。なお、最高用量はラットにおける血糖上昇抑制作用のED₅₀値((1)②i)正常動物における糖質負荷後の血糖上昇抑制作用の項参照)の100倍に相当する。

i) 中枢神経系に及ぼす影響(4.2.1.3 中枢神経系/一般症状,けいれん作用,体温)

マウス又はラットに本薬を経口投与し、中枢神経系に及ぼす影響が検討された。本薬は300 mg/kgで一般症状観察及び正常体温、100 mg/kg以上でマウスペンチレンテトラゾールけいれんに対して影響が認められたが、1回の臨床最高用量75 mg/body(体重を60 kgとして1.25 mg/kg)の80倍以上の高用量であり、程度も軽度であったことから、臨床使用では影響を及ぼす可能性は低いとされた。

ii) 心血管系に及ぼす影響(4.2.1.3 心血管系)

イヌに麻酔下、本薬を十二指腸内に投与し、心血管系に及ぼす影響が検討された。本薬は、血圧、心拍数、心電図、左心室内圧、最大左室内圧上昇速度、左室拡張終期圧、心室収縮性、中心静脈圧、心拍出量、1回拍出量、全末梢血管抵抗、大腿動脈血流量、大腿末梢抵抗、血液ガス及び血液pHに影響を与えなかった。また、心電図測定において、心室性再分極遅延作用(QT間隔延長作用)を示さなかった。

iii) 呼吸系に及ぼす影響(4.2.1.3 呼吸器系)

モルモットに本薬を経口投与し、呼吸系に及ぼす影響が検討された。本薬は呼吸数、肺抵抗、動肺コンプライアンス、血液ガス及び血液pHに影響を及ぼさなかった。

② 補足的安全性薬理試験(4.2.1.3 泌尿器系,自律神経系,消化器系,血液系,血糖)

腎・泌尿器に及ぼす影響について、本薬は300 mg/kgの経口投与でナトリウムイオン及び塩化物イオンのラット尿中排泄量が軽度増加したが、30mg/kg及び100mg/kgでは影響を及ぼさなかった。その他の影響はみられなかった。

自律神経系に及ぼす影響について、本薬(0.5~500 µmol/L:10⁻⁷~10⁻⁴ g/mL相当)はモルモット摘出回腸標本の自動運動及びアセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に影響を及ぼさなかった。

胃腸管系に及ぼす影響について、ラットに本薬(30、100、300 mg/kg)を投与し、胃腸管輸送能(経口投与)、胃粘膜障害(経口投与)、胃酸分泌(十二指腸内投与)に及ぼす影響について検討された。本薬100 mg/kgで5%(1/20例)にラット胃粘膜病変がみられたが、偶発的な所見であるとされた。胃腸管内輸送能及び胃酸分泌には影響を及ぼさなかった。

血液系に及ぼす影響について、ラットに本薬(30、100、300 mg/kg)を経口投与したところ、いずれの投与群においても血液学的パラメータ(赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン及びヘマトクリット)、血液凝固及び血小板凝集に影響を及ぼさなかった。

血糖に及ぼす影響について、ラットに本薬(30、100、300 mg/kg)を経口投与し、絶食時及び

非絶食時の血糖値への影響が検討された。本薬は、投与まで自由摂餌させたラットの血糖値に影響を及ぼさなかった。絶食させたラットの血糖値は 300 mg/kg で投与後 120 分に軽度上昇、30 及び 100 mg/kg で投与後 240 分に軽度低下したが、用量に依存した変動は認められず、偶発的な所見であるとされた。

(4) 薬力学的薬物相互作用

他の糖尿病用薬(インスリン製剤、経口血糖降下薬のスルホニルウレア系薬剤(以下、SU 剤)及びビグアナイド系薬剤(以下、BG 剤))と本薬との薬力学的相互作用について、正常ラットで検討された。

① インスリン製剤との相互作用(4.2.1.4 インスリン併用)

絶食させたラットにおいて、本薬(5 mg/kg)はインスリン(0.3、1、3 U/kg、皮下投与)による血糖降下作用に影響を及ぼさなかった。

② SU 剤との相互作用(4.2.1.4 グリベンクラミド併用)

非絶食ラットにおいて、本薬(10 mg/kg)はグリベンクラミド(0.3、1、3 mg/kg、経口投与)による血糖降下作用及びインスリン分泌促進作用に対して影響を及ぼさなかった。

③ BG 剤との相互作用(4.2.1.4 メホルミン併用/絶食,非絶食)

絶食及び非絶食ラットにおいて、本薬(10 mg/kg)の併用投与では、塩酸メホルミン(メホルミンとして、23.4、78、234、780 mg/kg、経口投与)による血糖降下作用に対して影響を及ぼさなかったが、投与後 60 分後のインスリン分泌に対する作用を有意に上昇した。

<機構における審査の概略>

(1) 肝機能に及ぼす影響について

機構は、肝機能に及ぼす影響について得られたデータ等から薬理的に考察するよう求めた。

申請者は、申請時に提出された資料から以下のように説明した。

① 細胞内 α -グルコシダーゼ阻害作用

i) 細胞質

本薬は、ラット単離肝細胞におけるグリコーゲン分解に影響を及ぼさなかったこと、絶食ラットの肝グリコーゲン分解に影響を及ぼさなかったこと、グリコーゲン脱分岐酵素のアミロ-1,6-グルコシダーゼ活性を阻害したが(*in vitro*)、肝グリコーゲン分解に対しては臨床最高用量の 75mg/body (体重を 60kg として 1.25 mg/kg) の 80 倍に相当する 100 mg/kg を投与しても影響を及ぼさなかったことから、臨床用量において本薬が肝グリコーゲン代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

ii) 小胞体

本薬は、健康成人に 100 mg/body を投与した時の最高血漿中濃度 2.0 μ g/mL の 52 倍に相当する用量(0.5 mmol/L)で、ラット単離肝細胞における糖タンパク質の糖鎖プロセッシングを可逆的に阻害したが、糖タンパク質の生合成及び分泌には影響を及ぼさず、肝細胞における糖タンパ

ク質の糖鎖生合成に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

iii) リンソーム

ラットで認められた散発的な肝リンソーム内のグリコーゲン蓄積を示す用量(400 mg/kg/day、p.o.)は、正常ラットにおける血糖上昇抑制作用の ED₅₀ 値(3 mg/kg)の約 130 倍に相当する。また、ラットに本薬 330 mg/kg/day を 13 週間反復投与しても蓄積性は認められず、その分布容積は小さいが、この時の AUC(139~142 mg·h/L)はヒトに臨床至適用量(150 mg/body/day)を 8 日間経口投与したときの AUC(2.8 mg·h/L)の 50 倍以上に相当する。さらに、*in vitro* 試験において本薬のヒト肝細胞への取り込み速度はラット肝細胞よりも遅かったこと等から、臨床用量をヒトに反復投与した時に肝リンソーム内にグリコーゲン蓄積を誘発する可能性は低いと考える。

② 肝薬物代謝酵素

ラットに本薬を反復投与しても、肝薬物代謝酵素系に対する影響が認められていないこと、ヒト肝マイクロソームの主要なチトクローム P450 分子種の活性を阻害しなかったことから(4.1)(4)肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用の項参照)、チトクローム P450 の誘導及び阻害に起因する肝機能異常を引き起こす可能性は低いと考える。

以上のことから申請者は、本薬は細胞内 α -グルコシダーゼに対する阻害作用を有するものの、その作用が発現するのは、臨床用量を超える高用量であり、組織移行性も低いことから、臨床使用では α -グルコシダーゼ阻害作用が肝機能に何らかの影響を与える可能性は低いと説明した。さらに、本薬投与により肝薬物代謝酵素の誘導がみられないこと、ヒト肝マイクロソーム代謝酵素も阻害しないことから、チトクローム P450 の誘導及び阻害に起因する肝機能異常を引き起こす可能性も低いと説明した。

機構は、申請者の回答を了承するものの、同じ作用機序を持つ類薬(α -GI)では肝臓に影響を及ぼす可能性が示唆されていること、また、本薬は消化管から吸収される性質を有することから、非臨床の試験成績から肝臓への影響の可能性を完全には否定することはできないと考える。したがって、肝臓に影響を及ぼす可能性については注意喚起する必要があると考える(臨床使用時に発現する肝臓への影響については、臨床の項を参照)。

(2) 消化器症状について

機構は、消化器症状の発現について、糖質吸収阻害発現用量と血糖上昇抑制作用に対する ED₅₀ 値をもたらす投与量が 10 倍程度の違いであるにもかかわらず、薬効用量で消化器系の副作用が認められないとした根拠について説明するよう求めた。併せて、臨床試験における結果と比較して考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。 α -GI の主な副作用の一つである消化器症状の発現については、 α -GI の過度の薬理作用に基づき、未吸収の二糖類が下部消化管に流入することによって考えられている。スクロース負荷ラットにおいて、本薬 30 mg/kg の経口投与により糖質吸収が阻害され、負荷 6 時間後まで肝グリコーゲン含量の増加抑制がみられ、下部消化管まで未吸収のスクロースが残存した。本薬の ED₅₀ 値(3 mg/kg)におけるスクロース負荷後の血糖上昇抑制作用は、

二糖類の部分的な分解抑制に基づく糖質の吸収抑制と、その結果としての糖質の吸収遅延によることが示唆された。この用量では下部消化管に未吸収の糖質はほとんど流入していないことから、消化器症状を発現することなく糖質負荷後の血糖上昇を抑制すると考える。なお、本試験結果は、本薬と同様な方法で行われたボグリボースによる糖質吸収に対する作用を検討した公表論文の結果(小高裕之ら, 薬理と治療 1991; 19: 4439-4450)とほぼ一致した。糖質負荷後の血糖上昇を抑制し、かつ下部消化管に残存する未吸収の糖質量を少なくできれば、消化器症状は発現しにくいものと想定されたが、ヒトにおいて消化器症状の発現を回避した用量設定は困難であった。

以上から申請者は、ヒトでは糖質の吸収遅延と吸収阻害を分離できる用量を見出すことができなかったことを述べ、本薬による消化器症状は過度の薬理作用に基づいて発現するものであり、ラットにおいても消化器症状は避けられない現象であると説明した。

機構は、ラットにおいても過度の薬理作用に基づき発現する消化器症状は避けられない現象であり、本薬による消化器症状発現の可能性については薬理作用の強度に依存するとした場合、ヒトにおける消化器症状の発現は類薬(α -GI)と同程度になると想定されたとする申請者の説明には一定の合理性があると判断した(実際の臨床成績については、4.臨床に関する資料の項を参照)。

2) 薬物動態試験

<提出された薬物動態試験成績の概要>

薬物動態の検討は、ラット及びイヌにおける試験の場合には、本薬の $[^3\text{H}]$ 標識体(以下、 $[^3\text{H}]$ ミグリトール)及び $[^{14}\text{C}]$ 標識体(以下、 $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール)を用いたが、動物を用いた非臨床試験の一部については、非標識体を用いて、本薬の血漿中及び尿中濃度をスクラーゼ阻害活性により測定した。また、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については、 $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール及び非標識体を用いた。

(1) 吸収

雄性ラットに $[^3\text{H}]$ ミグリトール 2mg/kg を経口投与した場合、血漿中放射能濃度は投与後 0.67 時間に投与量で補正した最高血漿中濃度($C_{\text{max,norm}}$)は 0.744 kg/L に達し、その後半減期($t_{1/2}$) 2.36 時間にて速やかに消失した。同用量を静脈内投与した時、投与後 2 時間までに $t_{1/2}$:0.35 時間、それ以降は $t_{1/2}$:3.36 時間にて消失した(4.2.2.2 薬物動態/ラット・イヌ・ヒト)。

雌性イヌに $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール 2 mg/kg を経口投与した場合、血漿中放射線能濃度は投与後 2.88 時間に $C_{\text{max,norm}}$ 1.11 kg/L に達した後、 $t_{1/2}$ は 3.57 時間で投与後 24 時間までに速やかに消失した。同用量を静脈内投与した時に、血漿中放射能濃度は投与後 8 時間までに $t_{1/2}$:1.29 時間、それ以降は 24 時間までに $t_{1/2}$:4.38 時間で速やかに消失した(4.2.2.2 薬物動態/ラット・イヌ・ヒト)。

雌雄ラットに $[^3\text{H}]$ ミグリトール 5 mg/kg を経口投与した場合、血漿中放射能濃度推移には性差は認められなかった(4.2.2.2 薬物動態/ラット・イヌ・ヒト,用量依存性・性差/ラット)。

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール 2 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復投与した場合、血漿中放射能濃度は投与期間中に定常状態に達し、反復投与により薬物動態は変化しなかった(4.2.2.3 組織内分布)。

雄性ラットに $[^3\text{H}]$ ミグリトール 1 及び 2 mg/kg を経口投与したとき、尿中累積排泄率はそれぞれ投与量の 98.6% 及び 99.4% であり、ほとんど尿中排泄されたが、5 及び 25 mg/kg と投与量が高くなるにつれて尿中累積排泄率はそれぞれ 69.8 及び 39.4 % に低下した。また、経口投与時の生物学的利用率と尿中累積排泄率は近似した(4.2.2.2 薬物動態/ラット・イヌ・ヒト, 用量依存性・性差/ラット, 4.2.2.5 尿糞胆汁排泄)。

ラットを用いて吸収部位を検討した結果、主な吸収部位は十二指腸であり、結腸からほとんど吸収されなかった(4.2.2.2 吸収部位)。雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール 20、200 及び 440 mg/kg を単回腹腔内投与したとき 440 mg/kg までほとんどが尿中に排泄(糞中排泄率 0.84~2.28%)されたことから、本薬の消化管腔側からの吸収過程に飽和が起きていることが明らかとなった。消化管からの吸収機構について、ラットの摘出腸管を用いた反転腸管法による検討から、本薬の吸収に Na^+ /グルコース共輸送担体(SGLT1)が関与していることが示された(4.2.2.2 薬物動態・腹腔内, 吸収機構/ラット)。

雌雄イヌに $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール 2 mg/kg を単回経口投与した場合、尿中累積排泄率は 92.3% であり、ほぼ完全に尿中排泄されたが、非標識体のミグリトール 20、60、180 及び 450mg/kg を単回投与した時の尿中排泄はそれぞれ、47.5、50.8、27.2 及び 19.2% であり、投与量が高くなるにつれて低下した。イヌに本薬を経口投与した場合に 2mg/kg ではほぼ完全に吸収されるが、20 mg/kg 以上の投与量でラットと同様に吸収率の低下が認められた(4.2.2.2 薬物動態/イヌ, 吸収率/イヌ)。

(2)分布

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール 5 mg/kg を経口投与した場合の投与後 1 時間の全身オートラジオグラムでは、放射能は臓器及び組織に不均一に分布し、主に細胞外液までの分布を示した。血液と血液に富んだ組織(肝臓、肺、腎臓等)に高い放射能が観察され、特に腎臓に高い放射能が認められた。投与後 24 時間には消化管内に高濃度の放射能が検出された(4.2.2.2 薬物動態/ラット・イヌ・ヒト, 4.2.2.3 組織内分布)。

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール 2 mg/kg を単回経口投与した場合、投与後 0.67 時間にいずれの臓器・組織内放射能濃度も血漿中放射能濃度と同様に C_{max} を示し、この時点での最高放射能濃度は腎臓(5.22 $\mu\text{g eq./g}$)で認められ、腎臓中総放射能濃度は血漿中放射能濃度(1.13 $\mu\text{g eq./g}$)の 4.6 倍を示した。この時点の腎臓と精巣(0.67 時間では 1.56 $\mu\text{g eq./g}$ と血漿より高値を示したが、2 時間後以降は血漿値より低下した)を除く他の臓器・組織の総放射能濃度は血漿に比し明らかに低かった。相対的に低い濃度が認められた組織は筋肉と脳であり、特に脳(0.032 $\mu\text{g eq./g}$)は低く、血漿中放射能濃度(1.13 $\mu\text{g eq./g}$)の約 3% であつた(4.2.2.3 組織内分布)。

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール 2 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した場合、最終投与後 24 時間の臓器・組織の総放射能濃度は単回投与時の 1.6 倍(腎臓)~8.6 倍(脂肪組織)に上昇していた(4.2.2.3 組織内分布)。

妊娠 18~20 日のラットに $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール 5 mg/kg を経口投与した場合の全身オートラジオグラムでは、母体への放射能分布は、雄性ラットに経口投与した場合の分布特性と同じであつた。胎児には放射能が特異的に蓄積する臓器は認められなかった。また、胎児への放射能の移行率は

最大でも投与量の 0.15%と低かった(4.2.2.3 胎盤通過)。

本薬のラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血漿たん白結合率はそれぞれ 4.0%以下、9.8%以下及び 3.9%以下と低く、濃度依存性は認められなかった。ラット、イヌ及びヒトにおける非結合型薬物の赤血球/血漿水間分配係数の平均は 0.75(ラット)、0.06(イヌ)、0.22(ヒト)と低く、濃度依存性は認められなかった(4.2.2.3 たん白結合・血球移行)。

本薬は小腸から SGLT1 を介して吸収される。組織への移行が促進拡散型グルコース輸送担体 (GLUT1 及び GLUT2) を介して移行するかをラット、イヌ及びヒト赤血球、並びにラット及びヒト遊離肝細胞を用いて確認した。その結果、それらの関与はなく、本薬の組織への移行は受動拡散で緩やかと推定された(4.2.2.3 赤血球取込み機構、肝取込み機構)。(ヒト赤血球及び遊離肝細胞に係る検討については、4.1)(2)及び(3)の項参照)

(3)代謝

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験において本薬は、ヒト肝ミクロソームの主要なチトクローム P450 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1) の活性を阻害しなかった(4.2.2.6 酵素阻害)。(ヒト肝ミクロソームに係る検討については、4.1)(4)の項参照)

雄性ラット及び雌性イヌ[¹⁴C]ミグリトール投与後の尿中に代謝物は検出されず、ラット及びイヌにおいて本薬は代謝されないことが示された(4.2.2.4 代謝物の検索)。

雄性ラットに本薬の非標識体を 400 及び 800 ppm で 28 日間混餌投与(投与 27 日間後の平均薬物投与量は 17 及び 26mg/kg/day)した場合、並びに雄性ラットに 30、100 及び 300 mg/kg/day で 7 日間反復経口投与した場合も肝ミクロソームのチトクローム P450 分子種 (CYP3A、CYP2B、CYP2C 及び CYP2E1) の誘導は認められなかった(4.2.2.6 酵素誘導/混餌)。

(4)排泄

雄性ラットに[³H]ミグリトール 1、2、5 及び 25 mg/kg を経口投与した場合、投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 98.6、99.4、69.8 及び 39.4 %が尿中に排泄された。2 mg/kg までは殆どが尿中へ排泄されたが、5 mg/kg 以上の投与量で吸収率の低下のため尿中排泄率は低下し、糞中排泄率が上昇した(4.2.2.2 薬物動態/ラット・イヌ・ヒト)。

雄性ラットに[³H]ミグリトール 2 mg/kg を静脈内投与した場合、投与後 48 時間までに投与量の 91.8 %が尿中に、1.0 %が糞中に排泄された(4.2.2.2 薬物動態/ラット・イヌ・ヒト、用量依存性・性差/ラット、4.2.2.5 尿糞胆汁排泄)。一方、胆管ろう形成ラットにおいて[³H]ミグリトール 1 mg/kg を十二指腸内投与した場合、投与後 24 時間までの尿中排泄率及び胆汁中排泄率はそれぞれ投与量の 95.2 %及び 0.16%であり、胆汁中排泄は極めて少量であり、本薬の主排泄経路は腎であった(4.2.2.5 尿糞胆汁排泄)。

雌性イヌに[¹⁴C]ミグリトール 2 mg/kg を経口投与した場合、投与後 168 時間までに投与量の 92.3 %が尿中に、3.33 %が糞中に排泄された。同用量を静脈内投与した場合、投与後 168 時間

までに投与量の 92.6 %が尿中に、0.10 %が糞中に排泄され、ラットと同じく、イヌでも本薬の主排泄経路は腎であった(4.2.2.2 薬物動態/ラット・イヌ・ヒト)。

分娩後の授乳ラットに $[^{14}\text{C}]$ ミグリトール 5 mg/kg を経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と平行して消失した。乳汁中放射能濃度は最も早い時点を除く全ての時点において血漿中放射能濃度より高いが、授乳ラットの血漿中放射能濃度の 2 倍を超えることはなかった。乳汁中移行率(1日あたりの乳汁生産量を体重の約 20%とした場合)は投与量の約 0.4 %と推定された(4.2.2.5 乳汁排泄)。

<機構における審査の概略>

機構は、尿中累積排泄率から本薬の吸収を評価できる根拠について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

雄性ラット及び雌性イヌに本薬 2mg/kg を単回静脈内投与した時、本薬は代謝を受けず、速やかにほとんど尿中へ排泄された(尿中累積排泄率はそれぞれ 91.8 及び 92.6%)。また、胆管ろう形成雄性ラットに本薬 1mg/kg を十二指腸内投与した時、24 時間までに胆汁中への排泄率は 0.16%であり、胆汁中への排泄は僅かであったことから、本薬の主排泄経路は腎臓と考えられる。雄性ラットに本薬 20、200 及び 440mg/kg を腹腔内投与した時も、440mg/kg の用量までほとんど尿中へ排泄され、糞中への排泄率は 0.84~2.28%と僅かであり、本薬の排泄経路は高用量までほとんど変化しなかったことから、本薬の排泄経路が投与量の増加により大きく変化する可能性は低いと考えられた。一方、ラットに本薬を 1、2、5 及び 25mg/kg で経口投与した時、 $C_{\text{max,norm}}$ 、 AUC_{norm} 及び血漿中濃度から求めた生物学的利用率は、1 及び 2mg/kg 投与群ではほぼ一致したが、5 及び 25mg/kg では用量増加に伴い低下した。さらに、ラットと同様にイヌにおいても 2、20、60、180 及び 450mg/kg で経口投与した時、 $C_{\text{max,norm}}$ 、 AUC_{norm} 、生物学的利用率及び尿中累積排泄率は用量増加に伴い低下した。したがって、ラット及びイヌともに生物学的利用率は用量増加に伴い減少したものの、この生物学的利用率の低下と尿中累積排泄率の低下はほぼ相関関係を示し、本薬は代謝をされず、ほとんどが腎臓を介して尿中に排泄されることから、生物学的利用率は吸収率にほぼ等しいと考えられる。以上の結果から、本薬の尿中累積排泄率が吸収率を反映する可能性が示唆された。

機構は、回答を妥当と判断した。

3) 毒性試験

<提出された毒性試験結果の概略>

毒性試験としての資料は、開発初期に行われた GLP 非適合試験が参考資料として、その後追加で行われた GLP 適合試験が評価資料として提出された。

(1)単回投与毒性試験(4.2.3.1 単回/ラット,イヌ)

ラット経口投与では、雄 1000mg/kg 以上、雌 2000mg/kg で軟便が認められたが死亡例はなく概略の致死量は雌雄とも 2000mg/kg 以上と判断された。イヌ経口投与では 1000mg/kg 以上で軟

便、下痢及び体重減少が、2000mg/kg で嘔吐が認められ、概略の致死量は 2000mg/kg 以上と判断された。

(2)反復投与毒性試験

ラット 13 週間経口投与毒性試験は 100、330 及び 1000mg/kg/day で実施され、1000mg/kg/day 群雌で摂水量の増加が、雌雄で一過性のプロトンポンプ時間の短縮及び尿中カリウムイオン排泄量の減少が認められ、330mg/kg/day 以上の雌雄で尿中カルシウムイオン排泄量の増加、尿中ナトリウムイオン及び塩化物イオン排泄量の減少が認められ、無毒性量は 100mg/kg/day と判断された。なお、同投与量で行われた参考資料 (GLP 非適合試験) では 1000mg/kg/day 群雄で摂水量の増加、雌雄で尿中タンパク量の増加及び腎臓の絶対重量増加、330mg/kg/day 群雌で腎臓の相対重量増加が認められた。血液化学的検査、剖検及び病理組織学的に変化がないことから腎臓への影響は軽微であると考えられ、無毒性量は 100mg/kg/day と判断された。(4.2.3.2 反復/ラット3ヶ月間)

ラット 52 週間経口投与毒性試験は 250ppm(雄 13.63mg/kg/day、雌 17.13mg/kg/day に相当)、1000ppm(雄 55.79mg/kg/day、雌 69.95mg/kg/day に相当)及び 4000ppm(雄 308.89mg/kg/day、雌 313.29mg/kg/day に相当)で実施され、4000ppm 群の雌雄で下痢、軟便、摂水量の増加、体重増加抑制、血清コレステロール値、トリグリセリド値及びインスリン値の低下、血清中 β -ヒドロキシ酪酸及びアセト酢酸の上昇、剖検では盲腸の拡大が認められた。4000ppm と 1000ppm 群の雄で尿中クレアチニン濃度の低下が認められ、無毒性量は雄が 250ppm(13.63mg/kg/day に相当)、雌が 1000ppm(69.95mg/kg/day に相当)と判断された。(4.2.3.2 反復/ラット52週間)

イヌ 13 週間経口投与毒性試験では 50、150 及び 450mg/kg/day の用量で実施され、150mg/kg/day 群の雌1例で切迫殺が行なわれ、剖検の結果、誤投与と考えられる胸膜炎及び胸腺周囲炎が認められた。450mg/kg/day 群で軟便あるいは水様便の頻度が増加、尿中ナトリウムイオンの排泄量の減少及び尿中カルシウムイオンの排泄量の増加が認められ、150mg/kg/day 以上の群の血液生化学的検査で AST の上昇が認められ、無毒性量は 50mg/kg/day と判断された。参考資料 (GLP 非適合) の同投与量でも、全ての投与群で下痢が認められ、50mg/kg/day 群及び 150mg/kg/day 群では体重増加抑制が認められ、450mg/kg/day 群では体重減少(軽度)が認められた。150mg/kg/day 以上の群で心電図の ST 部分の低下、血液生化学的検査で AST の上昇が認められたが、剖検及び病理組織学的検査では心臓に変化は認められず、無毒性量は 50mg/kg/day 未満と判断された。(4.2.3.2 反復/イヌ13週間)

イヌ 52 週間経口投与毒性試験では、薬理作用による下痢を避けるため、投薬群に低炭水化物食を給餌し、20、60 及び 180mg/kg/day の用量が設定された。対照群として、基礎食と低炭水化物食の 2 種類が設けられた。投薬群の雄性イヌでは基礎食群に比べて体重増加抑制がみられたが、低炭水化物食対照群でも同様に基礎食対照群に比べ体重増加抑制が認められたことから、体重増加抑制は低炭水化物食によるものとされた。また、投薬群で低炭水化物食対照群と比べ血

液生化学的検査において用量依存的に AST の上昇が認められ、60mg/kg/day 以上の群で有意差が認められた。心電図検査では変化は認められず、いずれの臓器においても剖検及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。無毒性量は 20mg/kg/day と判断された。(4.2.3.2 反復/イヌ1年間)

(3) 遺伝毒性試験(4.2.3.3 復帰突然変異/サルモネラ菌,大腸菌,染色体異常,不定期 DNA 合成,前進性突然変異,小核/マウス,優性致死/マウス)

遺伝毒性試験としては、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞株を用いた染色体異常試験、ラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞株を用いた前進性突然変異試験、マウス小核試験、マウス優性致死試験を実施されたが、いずれの結果も陰性であったと判断された。

(4) がん原性試験(4.2.3.4 がん原性/マウス,ラット)

がん原性試験として、マウス 21 カ月経口投与試験は 200ppm(雄 34.2mg/kg/day、雌 54.4mg/kg/day に相当)、600ppm(雄 115.3mg/kg/day、雌 164.4mg/kg/day に相当)及び 1800ppm(雄 381.9mg/kg/day、雌 506.9mg/kg/day に相当)で実施された。投与開始後 4 週間以内に 1800ppm 群で死亡動物が認められたが、投与終了時での死亡率では差が見られなかった。投与終了時に体重増加抑制、剖検時に盲腸あるいは結腸の拡大が認められた。投与開始後 4 週間以内の死亡あるいは瀕死による切迫殺動物(雌雄各 3 例)のうち、雄 2 例、雌 3 例で腺胃からの出血が認められた。消化管を含むいずれの臓器においても本薬投与に起因すると思われる腫瘍の発生頻度の増加は見られなかった。

ラット 2 年間経口投与試験では 120ppm(雄 6.9mg/kg/day、雌 8.3mg/kg/day に相当)、360ppm(雄 21.1mg/kg/day、雌 25.7mg/kg/day に相当)及び 1000ppm(雄 63.2mg/kg/day、雌 72.4mg/kg/day に相当)で実施された。1000ppm 群の雄で総腫瘍数、下垂体、甲状腺、副甲状腺、リンパ節、肺、肝臓、脾臓、膵臓、副腎皮質、副腎髄質、精巣、皮膚において良性腫瘍発生動物数が対照群に比べ軽度の増加を認めたが、これらの発生頻度は自然発生の範囲内であった。また、120ppm 群の雄 1 例で投与開始 5 及び 6 週目に、1000ppm 群の雄 5 例で投与開始 29 週までに一過性の下痢が認められた。1000ppm 群雌で投与 18 カ月における死亡率の上昇(対照群 2%、1000ppm 群 16%)が認められたが、投与終了時での累積死亡率(対照群 22%、1000ppm 群 28%)に差はなかった。1000ppm 群の雌雄で体重増加抑制が認められた。以上の結果より、本薬投与によりがん原性は認められないと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が 30、100 及び 300mg/kg/day で実施され、100mg/kg/day 群の雌の親動物のうち投与 35 日目に左胸部に直径約 20mm の腫瘤(機構注:申請者は腫瘍と判断しているが、病理組織学的検査が行われていないため、腫瘍と判断できない。このため、腫瘤とする。)が

認められた死亡例が 1 例あり、300mg/kg/day 群の雄の親動物で体重増加抑制、精巣重量の増加が認められた。精巣重量については背景データ値の変動範囲内であること、病理組織学的検査は実施されていないが、生殖機能に影響が認められていないことから、機能に影響しない軽微な変化と考察された。胎児(F1)については対照群において骨格異常が、30mg/kg/day 群において外表異常、内臓異常、骨格異常が認められ、300mg/kg/day 群において外表異常が認められた。出生児(F1)については 300mg/kg/day 群で出生児数の増加が認められたが、雌親動物(自然分娩群)の着床痕数に対照群と比べ差がないことから、偶発的な変化と考察された。また、全ての投薬群で小眼球症などの外表異常が 0.4～2.3%認められた。出生児(F2)については 300mg/kg/day までの用量で本薬投与による影響を示す所見は認められなかった。胎児に散見された外表異常、内臓異常、骨格異常は、自然発生的に通常見られる型であり、その出現頻度が背景データ値の範囲内にあり、用量依存性が明確でないことから、本薬投与によるものと判断せず、無毒性量は雄親動物で体重増加抑制及び精巣重量の増加が認められたことから 100mg/kg/day、雌親動物、胎児及び出生児で 300mg/kg/day 以上と判断された。(4.2.3.5Seg I/ラット)

ラット胚・胎児発生に関する試験は 50、150 及び 450mg/kg/day で実施され、450mg/kg/day 群の雌親動物の 1 例で投与 15 日目に左胸部に発生した腫瘤(機構注:申請者は腫瘍と判断しているが、病理組織学的検査が行われていないため、腫瘍と判断できない。このため、腫瘤とする。)が原因と思われる死亡が、また別の 1 例で膀胱膨満及び腎盂拡張によると思われる死亡が認められた。膀胱膨満及び腎盂拡張については本試験の F1 対照群の雌 1 例で同様の診断がなされており、試験を実施した施設での背景データでも同様または類似の所見が見られていること、さらに一般に腎盂拡張や水腎症はラットで自然発生病変として比較的好く見られる変化であることから、本薬投与との関連性は低いと考察された。投薬群において胎盤重量の増加が認められたが、用量依存的变化ではなく、50 及び 150mg/kg/day 群の胎児体重に影響が見られておらず、胎盤重量の増加と胎児体重との間に一定の傾向は認められないことから、本薬投与との関連性は低いと考察された。胎児(F1)については 450mg/kg/day 群で体重低下が認められ、150mg/kg/day 以上の群で外表異常が、対照群及び 450mg/kg/day 群で内臓異常が、対照群を含めた全ての群で骨格異常が認められた。出生児(F1)については、対照群と 450mg/kg/day の群で試験が実施され、いずれの群でも外表異常が認められ、出生児(F2)についても対照群と 450mg/kg/day の群で試験が実施され、450mg/kg/day 群で外表異常が認められた。胎児(F1)で見られた外表異常、内臓異常、骨格異常については用量依存性が明確でなく、出生児(F1)では対照群 1 例、450mg/kg/day 群 1 例、出生児(F2)では対照群 0 例、450mg/kg/day 群 1 例の外表異常が認められたが、胎児及び出生児に散見された外表異常、内臓異常、骨格異常は、自然発生的に見られる型であり、その出現頻度が背景データ値の範囲内にあることから、本薬投与によるものと判断せず、胎盤重量の増加は、胎児に対する影響とは判断せず、450mg/kg/day 群の胎児で認められた胎児体重の減少は毒性と考えられ、無毒性量は雌親動物及び出生児(F1)、出生児(F2)は 450mg/kg/day 以上、胎児(F1)で 150mg/kg/day と判断された。(4.2.3.5Seg II/ラット,生後/ラット)

ウサギ胚・胎児発生試験は 10、45 及び 200mg/kg/day で実施され、45mg/kg/day 以上の群の

雌親動物で軟便及び便の減少がみられ、200mg/kg/day 群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、200mg/kg/day 群の胎児で胎児体重の低下に伴う骨化遅延及び胎児死亡率の増加が認められ、投薬群の胎児で肺葉欠損などの内臓異常、対照群を含めた全ての群で用量依存性の骨格異常出現頻度の上昇が認められた。骨格異常所見のうち、尾椎体分離は投与群で背景データ値をわずかに上まわっていたが、その程度はわずかで用量に相関した増加ではなかった。その他の異常についてはいずれも背景データ値の範囲内の出現頻度であった。雌親動物に認められた一般状態及び体重の増加抑制については本薬の投与に起因したものと考察され、胎児体重の低下傾向、骨化遅延、さらに胎児死亡率の増加は母動物毒性によるものとも考えられるが、本薬の直接的な影響である可能性も否定できない。無毒性量は雌親動物で 10mg/kg/day、胎児で 45mg/kg/day と判断された。(4.2.3.5SegII/ウサギ)

ラット出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では 30、100 及び 300mg/kg/day で実施し 30mg/kg/day 群の雌親動物で着床数の減少が認められたが、100mg/kg/day 以上の群では認められず、胎児 (F1) については胎盤重量が対照群 0.59g、30mg/kg/day 群 0.57g、100mg/kg/day 群 0.56g、300mg/kg/day 群 0.57g であり、全投与群で胎盤重量の減少が認められ、100mg/kg/day 以上の群で対照群と比べて有意差が認められたが、その低下の程度は背景値(0.57~0.67g)に近似しており、用量依存的ではなく、胎児体重及び胎児所見で異常が認められていないことから本薬との関連性は低いものと考えられ、出生児 (F1)、出生児 (F2) では本薬投与による影響は認められず、無毒性量は雌親動物、胎児 (F1)、出生児 (F1)、出生児 (F2) で 300mg/kg/day 以上と判断された。(4.2.3.5SegIII/ラット)

(6)局所刺激性試験(4.2.3.6 皮膚・眼刺激性)

局所刺激性試験としては、ウサギ皮膚及び眼粘膜刺激性試験が実施された。皮膚に対する刺激性・腐蝕性は認められず、眼に対しては結膜において発赤あるいは腫脹など中等度で一過性の反応が見られたが、本薬溶液の pH あるいは浸透圧による一時的な影響と考察され、本薬の皮膚及び眼に対する刺激性・腐蝕性はないと判断された。

(7)抗原性試験(4.2.3.7 抗原性)

抗原性試験として、マウスーラット系を用いた PCA 反応、モルモットを用いた ASA 反応が実施され、結果はいずれも陰性であり抗原性は認められなかった。モルモットーモルモット系を用いた PCA 反応についても、陰性であり抗原性は認められず、また特異抗体の産生も認められていない。

(8)不純物の毒性

不純物の毒性に関しては、デオキシノジリマイシンについてラット単回経口投与毒性試験が行われ、概略の致死量は 5000mg/kg 以上と判断された(4.2.3.7 不純物/単回)。さらに復帰突然変異試験では、遺伝子突然変異誘発性は有しないと判断された(4.2.3.7 不純物/復帰突然変異)。

また、本薬について参考資料でのラット 13 週間経口投与毒性試験で無毒性量が 100mg/kg/day と判断されているが、この試験で用いた本薬にはデオキシノジリマイシンが■%含まれていたことから、ラットについて、最低でもデオキシノジリマイシン■mg/kg/day まで影響がないことが確認されたとした。また、もう一つの不純物である類縁物質 A*については単離体を用いた毒性試験は実施されておらず、復帰突然変異試験及び染色体異常試験に用いた本薬には類縁物質 A*が■%含まれていたことから、復帰突然変異においては類縁物質 A*■μg/プレート、染色体異常試験においては■μg/mL までの用量において遺伝毒性が陰性であることが確認された。また、反復投与毒性については評価資料でのラット出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で無毒性量が 300mg/kg/day 以上と判断されたが、この試験で用いた本薬には類縁物質 A*が■%含まれていたことから、ラットについて、最低でも類縁物質 A*■mg/kg/day まで影響がないことが確認されたとした。これらデオキシノジリマイシン及び類縁物質 A*の無毒性量は、それぞれの規格値から求めたヒトの臨床適用量で投与される不純物の最大量 (150mg/60kg/day×■%=■mg/kg/day) に比べて高用量 (デオキシノジリマイシンで 20 倍、類縁物質 A*で 60 倍) であると判断された。

<機構における審査の概略>

申請者は、反復投与毒性試験で認められた軟便、下痢などの消化管症状について、これらの所見は難吸収性、あるいは浸透圧性の炭水化物様構造や糖アルコールなどでも共通に見られる所見であり、本薬投与により消化過程に変化をもたらし、大腸に未消化の炭水化物が滞留し、腸管内の浸透圧の上昇、カルシウムイオンの吸収促進、腸内細菌叢の変調及び微生物発酵による低级脂肪酸の生成を生じ、その結果下痢・軟便などの消化器症状や尿中カルシウムイオンの増加、尿 pH の低下等をもたらすことが推測されるとしている。また、血清中アミノトランスフェラーゼの上昇について、消化管症状により摂取カロリー低下を誘発し、その結果体重増加抑制あるいは体重減少をもたらす、この持続的低栄養状態によるアミノ酸からの糖新生を増加させることが、肝臓において AST や ALT を含むアミノトランスフェラーゼを誘導したと考察している。

機構は、参考資料のラット 13 週間経口投与毒性試験で認められた尿中タンパク増加及び腎臓の絶対重量増加、評価資料のラット 52 週間経口投与毒性試験で認められた血清中 β-ヒドロキシ酪酸及びアセト酢酸の上昇、尿中クレアチニン濃度の低下について、さらに参考資料のイヌ 13 週間経口投与毒性試験で認められた心電図の異常について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。尿中タンパク増加及び腎臓重量増加の発生機序は明らかではないが、臨床検査値異常及び病理組織学的変化を伴っていないことから、腎臓への影響は軽微であると考えられ、血清中 β-ヒドロキシ酪酸及びアセト酢酸の上昇は、本薬の過度の薬理作用により糖質の摂取不足が生じたことによる変化と推察され、尿中クレアチニン値の低下は、尿量、尿タンパク及び尿中クレアチニン排泄量には投与による影響は認められず、病理組織学的検査では、対照群を含めた全ての群で加齢に伴いラットで自然発生する慢性腎症が認められたものの、それ以外に腎障害を示唆する変化は認められなかったことから、本薬の直接作用により腎機能低

下を示している可能性は低いと判断した。さらに、心電図異常について下痢を原因とする脱水症（血液濃縮）による血栓形成、それによる冠動脈の閉塞あるいは血流減少によって心筋の虚血性変化が生じた可能性も考えられたが、それを裏付ける他の所見は認められなかった。このように、心電図異常の原因は明らかではないが、心臓の病理学的変化は認められなかったこと、さらに本試験と同用量を投与した評価資料のイヌ 13 週間経口投与毒性試験及びより長期投与した評価資料のイヌ 52 週間経口投与毒性試験では心電図異常及び心臓の病理学的変化は認められなかったことから、本薬が心臓に直接作用するとは考えにくい。

機構は、複数の毒性試験で腎臓に対する影響を示唆する結果が示されているが、ラットでは長期投与により慢性腎症が高率に発症するため、短期投与で認められた所見は軽微であるが、本薬の長期投与における腎臓に対する影響が観察出来なかった可能性があると考ええる。なお、国内外の臨床試験の成績において、腎臓に対して特に問題となる有害事象は確認されておらず、現時点において特別の措置を講ずる必要性があるとは考えられない。

機構は、イヌ 13 週試験の 450mg/kg/day 投与で胸膜炎、胸腺周囲炎、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の雌 100mg/kg/day 及び、ラット胚・胎児発生に関する試験の雌 450mg/kg/day で認められた胸部腫瘍の詳細と投与との関連について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌ 13 週試験で認められた胸膜炎、胸腺周囲炎について、状態が急変し呼吸促迫・呼吸困難を呈して瀕死となったこと、病理組織学的検査で肺胞内に薬物と考えられる不定形物質が確認されたことから考えて、薬物の誤投与があったものと考えられる。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及びラット胚・胎児発生に関する試験で認められた胸部腫瘍について、病理組織学的検査が行われていないので死因の特定は困難であったが、ラット 13 週間反復投与試験、ラット 52 週間反復投与試験、ラット 2 年間がん原性試験においても胸部に腫瘍がみられておらず、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では投与 33 日目に胸部に腫瘍を触知したこと、ラット胚・胎児発生に関する試験では、投与 2 日目に左腋窩の結節及び左頸部腫れを認めるなど、いずれも投与開始短期間で発生していること、長期に投与した動物で胸部臓器に本薬投与の影響を疑わせる腫瘍及び非腫瘍性増殖病変の発生増加が認められていないことより、本薬によりそれらが誘発された可能性は低いと考えられる。

機構は病理組織学的検査が行われていないことから、申請者の考察は不十分と考えるが、投与開始から時間をおかず腫瘍を触知していることなどを総合的に勘案し、本薬との関連性は低いとの申請者の回答は了承できると考える。

機構は、ラットがん原性試験で認められた体重増加抑制が腫瘍発生に影響をおよぼす可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて」（医薬審第 1607 号 H11.11.1）に求められている対照群に比べ 10%以内の体重増加抑制であり、死亡率に関しても対照群との間に差が認められていないことから、本薬投与による腫瘍誘発の可能

性についての検討は可能であり、腫瘍発生に影響を与える可能性は低いと考えられる。

機構は回答を了承した。

申請者は、局所刺激性試験で結膜において発赤あるいは腫脹など中等度で一過性の反応がみられていることについて、本薬溶液の pH あるいは浸透圧による一時的な影響と考察している。

機構は、本試験では溶媒対照群を設けておらず、pH あるいは浸透圧による一時的な影響と結論づけた申請者の考察は不十分と考えるが、投与後 24 時間後にはこれらの所見は認められておらず、皮膚刺激性も認められていないことを総合的に勘案し、本薬の刺激性は低いとの申請者の回答は了承できると考える。

4. 臨床に関する資料

1) *in vitro* ヒト生体試料試験

<提出された *in vitro* ヒト生体試料試験結果の概略>

(1) 血漿たん白との結合及び赤血球移行(4.2.2.3 たん白結合・血球移行)

健康成人男女子から採取した新鮮ヘパリン処理血液を用い、 $[^{14}\text{C}]$ ミグリトールのヒト血漿たん白に対する非結合型分率を限外ろ過法により検討した。

$[^{14}\text{C}]$ ミグリトールのヒト血漿たん白に対する結合率は、 $0.008\sim 1.15\ \mu\text{g eq./mL}$ の血漿中濃度範囲で 3.9%以下と低く、性差及び濃度依存性は認められなかった。

また、*in vitro* でのヒト赤血球への $[^{14}\text{C}]$ ミグリトールの分配については、 $0.102\sim 9.26\ \mu\text{g eq./mL}$ の範囲では、赤血球/血漿水間分配係数に濃度依存性及び性差は見られず、赤血球/血漿水間分配係数の平均は $0.22\ \mu\text{g eq./mL}$ と低かった。

(2) 赤血球への取込み機構(4.2.2.3 赤血球取込み機構)

健康成人男女子から採取した保存血液を用い、 $[^{14}\text{C}]$ 標識した 3-*O*-メチル-D-グルコース(以下、 $[^{14}\text{C}]$ 3-*O*-メチル-D-グルコース)を陽性対照として、ヒト赤血球への取り込みを確認した。50.0 及び $500\ \mu\text{mol/L}$ ミグリトール存在下で、 $[^{14}\text{C}]$ 3-*O*-メチル-D-グルコースの取込み速度は、 $[^{14}\text{C}]$ 3-*O*-メチル-D-グルコース単独時と変わらず、ミグリトールは 3-*O*-メチル-D-グルコースの取込みを阻害しなかった。また、 $[^{14}\text{C}]$ ミグリトールの赤血球の取込み速度は $0.502\sim 10.0\text{mmol/L}$ で濃度に比例し、グルコース及び GLUT1 の特異的阻害剤の存在に影響されなかったことから、ミグリトールの組織への移行は主として受動拡散によるもので、GLUT1 の関与は小さいものと考えられた。

(3) 肝臓への取込み機構(4.2.2.3 肝取込み機構)

凍結ヒト肝細胞を用い、 $[^{14}\text{C}]$ 3-*O*-メチル-D-グルコースを陽性対照として、ヒト遊離肝細胞への取込みを確認した。5.0 及び 200mmol/L の $[^{14}\text{C}]$ ミグリトールはグルコース及び GLUT2 の特異的阻害剤の存在に影響されなかったことから、ミグリトールの肝臓への取込みは主として受動拡散によるもので、GLUT2 の関与は小さいものと考えられた。

(4) 肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用(4.2.2.6 酵素阻害)

ヒト生体試料を用い、ヒト肝ミクロソームの 10 種のチトクローム P450 分子種(CYP1A1、CYP1A2、

CYP2A6、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1)の阻害の有無について確認した。

ミグリトール 1~100 μ mol/L 共存下で、いずれの P450 分子種の標準基質に対する代謝活性についてもコントロールに対して 88.7~113%の活性を示し、いずれの P450 分子種の活性も阻害しなかった。

2) 生物薬剤学試験の成績の概要

<提出された臨床試験結果の概略>

(1)健康成人における生物学的利用能に及ぼす食事の影響(303 試験:5.3.1.1 BA 単回/食事)

健康成人男子 6 例(1 群 3 例)を対象に、標準朝食摂取直前及び早朝空腹時に本薬 100mg を単回投与した結果、空腹時投与に対する朝食摂取直前投与の薬物動態パラメータにおいて、 T_{max} は約 1 時間早くなり、 C_{max} は約 35%の低下、 $AUC_{0-\infty}$ は約 50%の低下、尿中排泄率は約 40%の低下を認めた。

(2)25mg 錠と 50mg 錠及び 25mg 錠と 75mg 錠の生物学的同等性試験(354 試験、MG0001 試験:5.3.1.2 BE25mg/50mg,25mg/75mg)

健康成人男子 20 例(1 群 10 例)を対象に、本薬 25mg 錠 2 錠あるいは 50mg 錠 1 錠、25mg 錠 3 錠あるいは 75mg 錠 1 錠をそれぞれ単回投与した結果、血糖値の C_{max} 及び AUC_{0-3h} の比の 90%信頼区間及び血漿中ミグリトールの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の比の 90%信頼区間はいずれも 80~125%の区間内であったことから、25mg 製剤と 50mg 製剤、25mg 製剤と 75mg 製剤の生物学的同等性が検証されたと考えられた。

3) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された臨床試験結果の概略>

(1)臨床薬物動態試験

①健康成人における単回投与の検討(294 試験、300 試験:5.3.3.1 PK 単回/低用量,PK 単回/高用量)

健康成人男性(294 試験 6 例、300 試験 12 例)を対象に、本薬(294 試験:12.5、25 及び 50mg、300 試験:50、100 及び 200mg)単回投与した際の C_{max} 及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)は用量増加に伴い上昇したが、良好な用量反応関係を示さず、また、投与後 24 時間までの未変化体累積尿中排泄率は用量依存的な低下を示した(12.5mg:94.9%、25mg:86.2%、50mg:70.7% & 76.8%、100mg:51.6%、200mg:39.2%)。5 用量の $t_{1/2}$ は 2 時間前後と用量間で大きな違いはなかった。

②健康成人における反復投与の検討(304 試験:5.3.3.1 PK 反復)

健康成人男性(18 例)を対象に、本薬 50 及び 100mg またはプラセボを 1 日 3 回毎食直前投与、8 日間反復投与した際に、反復投与による C_{max} 及び T_{max} の薬物動態パラメータの変動はみ

られなかったが、用量増加に伴う C_{max} 及び AUC の増加が認められた。また、8 日目の 50 及び 100mg の累積尿中排泄率はそれぞれ約 46%及び約 35%であり、単回投与試験と同じく用量の増加に伴う生物学的利用能の低下が見られた。

(2) 臨床薬力学試験(301 試験、302 試験、MG1002 試験:5.3.4.1 PD 標準食負荷,PD スクロース負荷,5.3.4.2 糖尿病/食事負荷)

健康成人男性(12 例)を対象に、本薬 12.5mg、25mg 及び 50mg あるいはプラセボを投与した結果、投与後 2 時間まで本薬は用量依存的にスクロース負荷時及び標準朝食負荷時の血糖値及び血清インスリン値の上昇を抑制した。また、2 型糖尿病患者においてもプラセボに比較し、食後 2 時間までの血糖上昇及びインスリンの上昇を抑制した。なお、食後 3 時間以降についてはプラセボ群と実薬群との差は認められなかった。

<機構における審査の概略>

機構は主として以下の点について審査を行った。

(1)用量増加に伴う尿中排泄率の低下について

機構は、国内外の臨床試験で本薬の用量増加に伴い、尿中排泄率が低下している理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人健康成人男性を対象に実施した PK 試験結果から、12.5 mg 投与群の尿中累積排泄率(以下、 Ae_{ur})は 94.9%であり、ほとんどが尿中に排泄されたが、25~200mg 投与群では用量依存的な低下を認めた(4.3)(1)臨床薬物動態試験①健康成人における単回投与の検討の項参照)。国内では 100mg の静脈内投与を行っていないため、外国での静脈内投与時の AUC_{norm} 値(154 試験)を用いて国内での経口投与時の血漿中濃度から、生物学的利用率(以下、BA)を算出して求めた。12.5、25、(50(2 群))、100 及び 200 mg 投与群の生物学的利用率はそれぞれ 94.2、93.5、(69.4&71.0)、60.4 及び 45.1%であり、 Ae_{ur} はそれぞれ 94.9、86.2、(70.7 & 76.8)、51.6 及び 39.2%と近似した値を示し、BA と Ae_{ur} は相関性がみられ、ほぼ一致した。外国試験においても同様の結果であった。よって、本薬の Ae_{ur} は BA を反映しており、経口投与時の用量増加に伴う Ae_{ur} の低下は主に BA の低下によるものと考えられた。一方、代謝物の検索試験の結果、ラット及びイヌにおいて代謝物は検出されなかった(3.2)(3)代謝の項参照)。また、ラット小腸において本薬の主な吸収部位は十二指腸であった(3.2)(1)吸収の項参照)。以上のことから、本薬の Ae_{ur} は主に吸収率を反映していると考えられることから、本薬の用量増加に伴う Ae_{ur} の低下は主に吸収率の低下によるものと考えられた。用量増加に伴う吸収率の低下は、主な吸収部位と考えられる十二指腸を通過する間に吸収されず腸管内に残存する量が増えること、本薬の能動輸送過程が飽和することにより起こるものと考えられる。

機構は、本薬の吸収率の低下の具体的なメカニズムについては必ずしも明確ではないものの、用量増加に伴う尿中排泄率の低下が主として吸収率の低下によるものであると考えることは妥当であると判断した。

(2)薬物相互作用について

申請者は、海外で行なった9種の薬剤との薬物相互作用に係る試験成績を参考資料として示している。

機構は、グリベンクラミド及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討した海外臨床試験(291試験、285試験)において、グリベンクラミド又はメトホルミンに本薬を併用投与した群の C_{max} 及び AUC_{0-12h} がプラセボを併用投与した群に比較して低下が認められているが、申請者は臨床効果に影響を及ぼさないと結論していることについて、個々の被験者でみた場合でも問題となる相互作用は確認されなかったのか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2型糖尿病患者におけるグリベンクラミドと本薬の併用において本薬の併用群では血漿中グリベンクラミド濃度の C_{max} 及びAUCの平均値はプラセボ併用群に対してそれぞれ5.8及び10.1%低下したが、プラセボ併用群と比較して血糖値を有意に低下させ、また、血中C-ペプチド濃度に本薬併用による変化はなく、グリベンクラミドによって誘導されるインスリン分泌を低下させなかった。個々の被験者で見ると、グリベンクラミドのAUCは11例中7例、 C_{max} は11例中7例で低下が認められたが、グリベンクラミドのAUCもしくは C_{max} が低下した8例におけるC-ペプチドについては、増加例、減少例がほぼ同等に混在し、低下が認められる被験者すべての血中C-ペプチドが低下することはなかった。また、逆にグリベンクラミドのAUC及び C_{max} がともに上昇を示した2例では、C-ペプチドは減少例、増加例各1例であった。このため血漿中グリベンクラミド濃度と血中C-ペプチド濃度の両者に相関はみられず、個々の被験者毎にみた場合においても平均値でみた場合と同様、C-ペプチドに対する本薬の影響はほとんどなく、本薬併用によりグリベンクラミドの血糖降下作用に重大な影響を及ぼした症例はないと考えられ、個々の被験者でみた場合でも、問題となるような相互作用は認められず、グリベンクラミドの投与量を変更する必要はなく、臨床上問題となるような相互作用は認められていないと判断した。

また、健康成人におけるメトホルミンと本薬の併用において、本薬併用群の血漿中メトホルミン濃度の C_{max} 及びAUCの平均値はプラセボ併用群に対してそれぞれ12.6及び11.9%低下したが、個々の被験者で見るとAUCは11例中6例、 C_{max} は11例中5例に低下を認めた。本薬との併用によりメトホルミンの C_{max} 及びAUCの低下した被験者の1例は食後早期の血糖及び血清インスリンともにプラセボ併用時に比べ高値を示し、併用効果が見られなかったが、他の被験者は何れも血糖及び血清インスリンの上昇抑制が見られ、問題となるような相互作用は認められなかった。大部分の被験者でプラセボ併用に比べて本薬併用では更なる血糖値の低下、血清インスリンの上昇抑制が見られるため、メトホルミンとの本薬の併用治療において、血漿中メトホルミンの低下により臨床上問題となる薬効の減弱が見られる可能性は低く、特にメトホルミンの投与量を変更する必要はないと判断した。

機構は、本薬によるグリベンクラミド及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響については、本薬併用によりグリベンクラミド及びメトホルミンの C_{max} 及びAUCが低下するものの、安全性に関しても自覚症状、他覚所見、臨床検査及び理化学検査所見のいずれも特に問題となる異常は見られな

かったことから、本薬と併用する経口糖尿病薬(グリベンクラミド及びメトホルミン)の投与量を変更しなければならぬほどの相互作用があるとは言えないという申請者の判断は理解できる。また、他の血糖降下剤との併用は低血糖のリスクがあることから、 C_{max} 及びAUCの低下が見られたとしても、これによる高血糖性の副作用のリスクよりも、本薬と他の血糖降下剤との併用による低血糖のリスクの方が臨床的には重要視すべきと考え、回答を了承した(低血糖のリスクについては、(5)安全性④低血糖の項参照)。

申請者は、海外で行なった経口血糖降下薬以外の7種の薬剤との薬物相互作用に係る試験成績を参考資料として示した。

機構は、ジゴキシンの薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討した試験(249試験、292試験)において、健康成人では血漿中ジゴキシンの濃度の低下が見られたのに対し、2型糖尿病患者では併用による低下は認められず結果が異なった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2型糖尿病患者において、本薬100mgを併用投与したとき、ジゴキシンの単独投与時と本薬併用時の血漿中ジゴキシンの濃度(C_{min})は試験期間を通じてほぼ一定の推移を示し、併用による低下は認められなかった。一方、健康成人において、ジゴキシンの単独投与と本薬併用時のジゴキシンの総クリアランス(CL/F)は本薬併用により大きくなったが、腎クリアランス(CL_R)に差は認められなかった。このため、本薬がジゴキシンの糸球体ろ過と尿細管分泌に影響を与える可能性は低く、主に吸収過程における相互作用であると考えられた。しかし、消化器症状に着目し、本薬の健康成人における試験期間を通しての血漿中濃度と消化器症状(鼓腸及び下痢)を検討したところ、下痢の発現によりジゴキシンの血漿中濃度の低下する症例は本薬の用量依存的に増加する一方で、下痢が見られても血漿中濃度が低下しない個体もあることから、本薬による消化器症状とジゴキシンの血漿中濃度の低下との間に関連性を明確にすることはできなかった。また、本薬は糖類似構造であるため、グルコース及び経口投与される糖質系の医薬品(イソソルビド、ソルビトール、マンニトール、ラクチトール、ラクツロース)とジゴキシンの相互作用について調査したが、ジゴキシンの相互作用に関する情報は得られなかった。以上より、健康成人で本薬との併用で血漿中ジゴキシンの濃度の軽度低下が見られたことは、吸収過程における相互作用がその一因であると推察されるものの、その原因の特定はできなかった。しかし、詳細な機序は明らかではないが、他の α -GIの情報などを考慮すると、本薬による消化管運動の亢進によりジゴキシンの吸収が低下したことも一つの可能性として考えられた。

機構は、健康成人と2型糖尿病患者の試験成績が異なる理由について必ずしも明確になってはいないものの、消化管運動の亢進が原因の一つとなりうるという考え方に合理性を認める。しかし、類薬であるアカルボースについて、ジゴキシンの添付文書に「本薬の作用を減弱することがあるので、併用する場合には本薬の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。」と記載されていることも踏まえ、ジゴキシンの併用について添付文書に注意事項を記載することも含めて申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2型糖尿病患者において、ジゴキシンの併用時のジゴキシ

ンの血漿中濃度 (C_{min}) に影響が認められなかったものの、1) 健康成人においてジゴキシンの併用時に血漿中濃度の低下が認められ、その原因の 1 つとして類薬のアカルボースと同様な原因が考えられたこと、2) 類薬であるアカルボースについて、ジゴキシンの添付文書に注意事項が記載されていることから、ジゴキシンの併用について「本薬との併用によりジゴキシンの血中濃度が低下することがある。ジゴキシンの血中濃度が低下した場合には、ジゴキシンの投与量を調節するなど適切な処置を行う。」と記載し、アカルボースと同様な注意喚起が必要であると判断した。

機構は回答を了承した。

(3)患者集団における薬物動態の検討について

本薬は胆汁排泄がほとんどなく、外国試験においても重篤な肝機能障害が報告されていないにも拘らず、国内試験においてボグリボースと同様の頻度で肝機能検査値異常が発症している。肝機能障害患者における薬物動態試験を日本で実施しなかったことについて申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、SU 剤併用長期試験 (SU 剤併用試験を含む) で本薬が投与された 540 例においては、ALT が上昇した症例では ALT 選択的あるいは ALT 優位な変動であり、一過性の軽度の上昇後漸減して正常域に戻る症例が多かった。また、飲酒歴や脂肪肝の合併が ALT 変動に関係していると思われる症例や γ -GTP の異常値を伴う症例も多く見られた。非臨床試験の結果から肝機能障害を誘発する兆候はなく、国内の臨床試験及び海外の市販後自発報告において重篤な肝機能障害の報告は無い。本薬により見られた ALT または AST の一過性の軽度の上昇は薬物性の肝機能障害を示唆するものではなく、本薬の食後高血糖改善作用により肝臓への糖の取り込みが改善され、一時的に軽い富栄養状態になり、軽度の脂肪肝様症状になったことによる薬効に依存した現象である可能性が考えられた。

一方、本薬の薬物動態は非臨床試験及び外国人の静脈内投与試験結果から、代謝を受けずにほとんど腎臓を介して尿中から排泄されており、糞中への排泄及び胆汁中排泄は極めて少量であり、本薬の主排泄経路は腎であると考えられた。また、外国人を対象とした肝硬変患者と健康成人での薬物動態を比較した結果、本薬 100mg を単回経口投与後の血漿中濃度及び薬物動態パラメータには差は認められず、外国人の肝硬変の患者において肝機能の低下による本薬の薬物動態への影響は少ないものと考えられた。日本人と外国人の薬物動態の厳密な比較はできないが、非臨床試験及び外国人の臨床成績に鑑み、日本人においても肝臓で代謝を受けず主として腎臓から排泄されることが想定され、外国で行なった肝硬変患者を対象にした薬物動態試験の結果から、日本人における肝機能障害患者の薬物動態の検討において参考にできるものと考えた。

機構は、日本人における静脈内投与試験が実施されていないため、本薬が日本人においても肝臓で代謝されずに主として腎臓から排泄されるとする直接的な証拠は提示されていないが、日本人の 12.5mg を単回経口投与した際に 24 時間の尿中累積排泄率が 94.9% であったこと、また、

絶食下で健康成人に100mgを単回経口投与したときの尿中排泄率が日本人と外国人で類似していたことから、日本人においても本薬が主として腎臓から排泄され、外国人における肝硬変患者を対象にした薬物動態試験から日本人の肝機能障害患者における薬物動態について推測するという回答は妥当であると考え。一方、日本において本薬に肝機能障害が見られている理由については、単なる推測に過ぎないと考え、現時点で発生メカニズムを特定することは困難であると考えられる。しかし、類薬(α -GI)で重篤な肝障害が報告されていることから、本薬による肝機能障害の発生については市販後に調査することが必要であると考え(4.(5)②肝機能障害の項参照)。

4) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請は、国内臨床試験成績に基づくものであり、単独療法として第I相試験9試験(臨床薬物動態の項参照)、第II相試験2試験、第III相試験1試験、SU剤併用試験1試験、SU剤併用長期投与試験1試験が、有効性及び安全性の評価資料として提出された。

(1) 国内臨床試験

<第I相臨床試験>

① 健康成人における生物学的利用能に及ぼす食事の影響(303試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男子6例(1群3例)を対象に、標準朝食摂取直前及び早朝空腹時に本薬100mgを単回投与した時の安全性及び薬物動態を検討する目的で非盲検無作為化クロスオーバー試験が国内1施設で実施された(「2)生物薬剤学試験の成績の概要」の項参照)。

安全性について、朝食摂取直前投与の6例中2例に腹痛(軽度、中等度各1例)が認められたが、無処置で症状は速やかに消失した。その他は、臨床上特に問題となる異常は認められなかった。

② 25mg錠と50mg錠及び25mg錠と75mg錠の生物学的同等性試験(354試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、MG0001試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

25mg錠2錠と50mg錠1錠の生物学的同等性及び25mg錠3錠と75mg錠1錠の生物学的同等性を検討するため(いずれも健康成人男子20例(1群10例)対象)、非盲検無作為化クロスオーバー試験が、国内1施設で実施された(「2)生物薬剤学試験の成績の概要」の項参照)。

安全性について、自覚症状は354試験で、20例中11例28件に有害事象が認められた(腹鳴8件、軟便6件、水様便5件、放屁増加3件、腹痛2件、下腹部痛、立ち眩み、頭痛・寒気各1件)。MG0001試験では、20例中18例36件に有害事象が認められた(水様便23件、軟便4件、腹部不快感3件、腹部膨満感、放屁増加各2件、頭痛1件)。臨床検査値異常は、354試験でトリグリセリド上昇1例、MG0001試験ではGPT上昇1例が認められたが、いずれも正常値に回復した。いずれの試験においても臨床上特に問題となる異常は認められなかった。

③ 健康成人における単回投与の検討(294 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、300 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性(294 試験 7 例、300 試験:12 例)を対象に、本薬(294 試験 12.5~50mg、300 試験 50~200mg)単回投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で非盲検用量漸増法(休薬期間 7 日間)による単回投与試験が、国内 1 施設で実施された(「3 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。(機構注:294 試験の対象例数は 6 症例だが、12.5mg 投与終了後の休薬期間中の感冒罹患に伴い他剤服用したため脱落し、交換被験者が治験に参加していることから、安全性評価対象症例数は 7 症例となり 3)の項とは対象症例数が異なっている。)

安全性について、自他覚症状は 294 試験で 1 例に頭痛、嘔気、めまいが認められたが、いずれも無処置経過観察にて消失した。また、診察時に一過性の頻脈も発現したが、いずれも本薬との関係は認められなかった。臨床検査値異常変動として、追跡検査時の尿ウロビリノーゲン陽性化 1 例、赤血球/ヘマトクリット値/ヘモグロビン値低下 1 例の 2 例に発現したが、いずれも本薬との関係は認められなかった。なお、12.5mg 投与後の休薬期間中に感冒に罹患した 1 例が脱落した。

300 試験で 4 例に、軽度な鼻汁、軽度な鼻汁/咳、試験終了後の軟便、投与 23 時間後の軟便(各 1 例)が発現し、いずれも本薬との関係は認められなかった。

臨床検査値異常変動として、総ビリルビン/LDH の軽度上昇、総ビリルビンの軽度上昇(各 1 例)の 2 例に発現したが、いずれも本薬との関係は認められなかった。

④ 健康成人における反復投与の検討(304 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性(18 例)を対象に、本薬 50 及び 100mg またはプラセボを 1 日 3 回毎食直前投与、8 日間反復投与時の安全性、薬物動態及び、薬理作用について検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が、国内 1 施設で実施された(「3 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

安全性について、自他覚症状では 18 例中 14 例 29 件に有害事象が認められた。認められた症状は軟便 9 件、腹部膨満、腸雑音異常各 4 件、咽頭炎 3 件、腹痛、下痢各 2 件、背部痛、発熱、咳、倦怠感、浮遊感各 1 件であった。そのうち 8 例(プラセボ群 1 例、50mg 群 2 例、100mg 群 5 例)に本薬と関連性が認められ、その発現件数及び発現強度は用量依存的であった。これらの発現時期は投与 1 日目あるいは 2 日目であり、いずれも投与継続中に消失した。臨床検査値異常変動として、ALT(GPT)の軽度上昇を 3 例(50mg 群 1 例、100mg 群 2 例)に認められた。この 3 例において、いずれも最終投与後 7 日目の追跡検査では ALT(GPT)は正常に復した。その他、臨床上特に問題となる異常は認められなかった。

⑤ 臨床薬力学試験(301 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、302 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、MG1002 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

健康成人男性(12 例)を対象に、本薬 12.5mg~50mg を投与した際の標準食負荷、スクロース

負荷の影響を検討するプラセボ対照単盲検クロスオーバー法試験(301、302試験)及び2型糖尿病患者(40例)を対象に、本薬50mgを投与した際の食後の急峻な血糖上昇の抑制に伴うインスリン分泌抑制を検討するためにプラセボ対照単盲検クロスオーバー試験(MG1002試験)が実施された(「3)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

安全性について、自覚症状は301試験で、12例中8例22件に有害事象が認められた(軟便14件、腹部不快感2件、胃不快感、腹痛、腸雑音異常、鼓腸、腹部膨満感、歯痛各1件)。302試験では、12例中8例24件に有害事象が認められた(腹痛9件、軟便6件、腸雑音異常4件、腹部膨満感2件、鼓腸、嘔気、下痢各1件)。MG1002試験では、40例中2例に頸部痛、脊髄損傷が認められたがいずれも本薬との因果関係は否定された。臨床検査値異常は、301試験で白血球数減少1例、302試験では白血球数増加1例が認められたが、いずれも正常値に回復した。いずれの試験においても臨床特に関与する異常は認められなかった。

<第Ⅱ相臨床試験>

① 前期第Ⅱ相臨床試験(試験番号 303012<19■■年■■月~19■■年■■月>)

2型糖尿病患者を対象に、本薬の安全性、有効性の検討及び臨床用量を予備的に探索することを目的としてプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が国内41施設で実施された。用法・用量は、本薬12.5、25及び50mg(以下、L、M、H群)またはプラセボ(以下、P群)を1日3回毎食直前に経口投与、観察期間1週間、治療期2週間と設定された。なお、試験期間中は入院し、食事・運動療法は試験期間を通じて同一とされた。

総登録症例85例のうち、除外基準抵触(慢性胃腸炎併発)1例(詳細は下記)を除く84例(P群20例、L群22例、M群22例、H群20例)が安全性解析対象とされ、さらに選択基準逸脱、食事療法不遵守、検査項目欠測等9例を除く75例(P群15例、L群21例、M群21例、H群18例)が有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は観察期終了日(観察期7日目)に対する治療期終了日(投与14日目)の食後血糖降下度とされた。P群を含む全ての群で食後血糖の低下が見られ、本薬各群ではP群と比較して有意差は認められなかった。

	P群	L群	M群	H群
朝食後血糖2時間値の低下量 (平均値±SD、mg/dL)	50.9±60.1	34.9±32.0	34.4±67.4	21.7±54.9
	249.1±56.1→	237.5±61.8→	245.0±69.2→	212.0±46.8→
	198.1±38.0	202.6±62.7	210.6±79.4	190.3±49.9
朝食後血糖1時間値の低下量 (平均値±SD、mg/dL)	41.0±51.2	44.8±38.4	40.3±56.8	66.2±42.6
	285.6±47.0→	261.6±56.5→	253.5±64.7→	242.4±34.6→
	244.6±39.1	216.9±57.7	213.2±62.9	176.2±32.6

安全性について、有害事象は、P群40.0%(8/20例)、L群54.5%(12/22例)、M群50.0%

(11/22 例)、H 群 50.0% (10/20 例)に発現した。このうち副作用は、P 群 20.0% (4/20 例)8 件、L 群 18.2% (4/22 例)6 件、M 群 18.2% (4/22 例)9 件、H 群 30.0% (6/20 例)21 件認められた。2 件以上認められた副作用は、放屁の増加 (P 群、L 群、M 群各 2 件、H 群 5 件)、腹部膨満感 (P 群、L 群各 2 件、M 群、H 群各 3 件)、下痢 (P 群、H 群各 2 件)、軟便 (P 群 2 件)であった。

死亡、その他重篤な有害事象は認められなかった。中止例は P 群に 1 例認められ、全身倦怠感、悪心、腹痛、嘔吐、食欲不振のため、治療期 12 日目に投与中止となり、投与中止 17 日後に上部消化管内視鏡検査にて十二指腸潰瘍が判明、投与中止 25 日後に全身倦怠感、悪心、腹痛、嘔吐、十二指腸潰瘍は消失した。なお、この 1 例については、治験開始前より慢性胃腸疾患を併発しており、除外基準に抵触するため、全ての解析対象から除外されている。

② 後期第Ⅱ相臨床試験(試験番号 303014<19■■年■■月~19■■年■■月>)

2 型糖尿病 (外来) 患者を対象に、本薬の有効性、安全性の検討及び至適用量を設定することを目的としてプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 82 施設で実施された。用法・用量は、本薬 25、50 及び 75mg (以下、L、M、H 群) またはプラセボ (以下、P 群) を 1 日 3 回毎食直前経口投与、観察期 4 週間、治療期 12 週間と設定された。なお、食事・運動療法は期間を通じて同一とされた。

総登録症例 289 例のうち、未服薬、選択基準逸脱、治療期間不足等 9 例を除く 280 例 (L 群 69 例、M 群 73 例、H 群 72 例、P 群 66 例) が安全性解析対象とされ、さらに選択基準逸脱、服薬状況不良、副作用発現等 43 例を除く 237 例 (L 群 60 例、M 群 62 例、H 群 59 例、P 群 56 例) が有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である最終評価時における食後血糖改善度 (観察期終了時から最終評価時点の食後血糖値の変化量による 5 段階評価) の有効率 (判定不能例を除く「中等度改善」以上の割合) は、食後血糖 2 時間値で P 群 19.6% (11/56 例)、L 群 20.0% (12/60 例)、M 群 23.3% (14/60 例)、H 群 55.2% (32/58 例) であり、P 群に比較し H 群のみが有意に高く ($p<0.001$ 、Dunnett 型多重比較)、有意な用量反応性が認められた ($p<0.001$ 、Cochran-Armitage 傾向性検定)。

安全性については、有害事象は、P 群 37.9% (25/66 例)、L 群 40.6% (28/69 例)、M 群 49.3% (36/73 例)、H 群 61.1% (44/72 例) に発現した。このうち副作用は、P 群 10.6% (7/66 例)、L 群 24.6% (17/69 例)、M 群 27.4% (20/73 例)、H 群 36.1% (26/72 例) に認められた。主な有害事象である消化管障害 (放屁の増加、腹部膨満感、下痢、軟便) は、P 群 6.1% (4/66 例) 6 件、L 群 13.0% (9/69 例) 13 件、M 群 17.8% (13/73 例) 22 件、H 群 30.6% (22/72 例) 34 件認められた。高度な有害事象はなくほとんどが軽度であった。臨床検査値異常変動について、本薬において 5 件以上に認められたものは、AST 上昇 (P 群 4 件、L 群 5 件、M 群 6 件、H 群 7 件)、ALT 上昇 (P 群 7 件、L 群 9 件、M 群 13 件、H 群 11 件)、 γ -GTP 上昇 (P 群 4 件、L 群 5 件、M 群 9 件、H 群 5 件) であった。

副作用による中止例は、P 群 1 例、L 群 3 例、M 群 5 例、H 群 8 例であり、AST/ALT 上昇 1 例

(L群)を除き、すべてが消化管症状の発現による中止であり、高用量で多く認められたが、投与開始早期の発現が多く、すべての中止例で投与中止後消失・軽快した。

重篤な有害事象として前立腺癌 1 例(P群)が認められた(治療期 31 日目に合併症である前立腺肥大症の増悪により入院、治験終了後の手術により前立腺癌と診断された(因果関係は否定)。また、死亡例として治験終了 10 カ月後に大腸癌(右結腸癌)により死亡した M 群 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

<第Ⅲ相臨床試験>

① 第Ⅲ相臨床試験(試験番号MG1001<20■■年■■月~20■■年■■月>:Diabetes Metab., 2003; 29: 4S263)

2 型糖尿病(外来)患者を対象に、本薬の有効性、安全性をボグリボース及びプラセボと比較することを目的として無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 81 施設で実施された。用法・用量は、本薬 50mg(以下、M群)、ボグリボース 0.2mg(以下、V群)またはプラセボ(以下、P群)を 1 日 3 回毎食直前投与、観察期 4 あるいは 8 週間、治療期 12 週間投与とされた。なお、食事療法の実施は必須、運動療法の実施の有無は問わず、ともに治験期間中、内容を変更しないこととされた。

本試験に登録し治療期に移行した 438 例のうち、未投与症例 1 例を除く 437 例(M群 174 例、V群 174 例、P群 89 例)が安全性解析対象集団及び FAS(Full Analysis Set)とされ、さらに服薬状況不良、併用薬違反、中止・脱落等 41 例を除く 396 例(M群 158 例、V群 154 例、P群 84 例)が PPS(Per Protocol Set)とされた。

有効性について主要評価項目は、治療期 12 週後 HbA_{1c} 低下量及び(1 時間値と 2 時間値の)食後血糖低下量平均値<共に、ベースライン(0 週)との差>とされ、順に①V群の P群に対する優越性、②M群の P群に対する優越性、③M群の V群に対する非劣性が、両評価項目で検証された場合にのみ、次ステップに順次移行する閉手順が用いられた。

治療期 12 週後 HbA_{1c} 低下量(%; 平均値±SD)は、M群 0.35±0.51、V群 0.22±0.51、P群 -0.25±0.65、食後血糖低下量平均値(mg/dL; 平均値±SD)は、M群 50.4±42.8、V群 35.7±44.0、P群 -2.1±34.6 であった。

①については、HbA_{1c} 低下量(%)[0.31, 0.62]、食後血糖低下量平均値(mg/dL)[26.7, 48.9](差<V群-P群>の 95%信頼区間)であり、両項目とも V群の P群に対する優越性が認められた(共に p<0.001、対応のない t 検定)。

②については、HbA_{1c} 低下量(%)[0.44, 0.74]、食後血糖低下量平均値(mg/dL)[41.7, 63.3](差<M群-P群>の 95%信頼区間)であり、両項目とも M群の P群に対する優越性が認められた(共に p<0.001、対応のない t 検定)。

③については、HbA_{1c} 低下量(%)[0.01, 0.24]、食後血糖低下量平均値(mg/dL)[4.9, 24.4](差<M群-V群>の 95%信頼区間)であり、事前に設定された非劣性マージン(それぞれ 0.1%、10mg/dL)に対して、両項目の信頼区間の下限値が、それぞれ-0.1%、-10mg/dL を上回ったこと

から、M 群の V 群に対する非劣性が認められた。

安全性について、有害事象は M 群 75.9% (132/174 例)、V 群 67.2% (117/174 例)、P 群 64.0% (57/89 例) であり、このうち M 群 58.0% (101/174 例)、V 群 50.0% (87/174 例)、P 群 39.3% (35/89 例) が副作用とされた。主な (M 群で 2 件以上発現) 副作用は、腹部膨満 (M 群 41 件、V 群 46 件、P 群 12 件)、鼓腸 (M 群 40 件、V 群 38 件、P 群 11 件)、下痢 NOS (M 群 29 件、V 群 9 件、P 群 0 件)、軟便 (M 群 11 件、V 群 6 件、P 群 2 件)、腸雑音異常 (M 群 8 件、V 群 9 件、P 群 1 件)、便秘 (M 群 6 件、V 群、P 群各 5 件)、腹痛 NOS (M 群 5 件、V 群、P 群各 1 件)、胃炎 NOS (各群 2 件)、消化不良 (M 群 2 件、V 群 3 件、P 群 1 件)、浮動性めまい (M 群 2 件、V 群 1 件、P 群 0 件) であった。

臨床検査値異常変動は、M 群 14.4% (25/174 例) 31 件、V 群 13.8% (24/174 例) 45 件、P 群 12.4% (11/89 例) 14 件に発現し、このうち M 群 10 例 (5.7%) 13 件、V 群 10 例 (5.7%) 25 件、P 群 4 例 (4.5%) 6 件が副作用とされた。主な (M 群で 2 件以上に発現) 副作用は、ALT 増加 (M 群 4 件、V 群 3 件、P 群 1 件)、AST 増加 (M 群 2 件、V 群 3 件、P 群 1 件)、 γ -GTP 増加 (M 群 2 件、V 群 3 件、P 群 0 件) であった。

有害事象による中止は P 群 5.6% (5/89 例)、M 群 7.5% (13/174 例)、V 群 10.9% (19/174 例) に認められた。胃腸障害による中止は M 群の 12 例 (下痢 NOS、腹部膨満、鼓腸、腹痛 NOS、嘔気、便秘、虚血性大腸炎)、V 群の 10 例 (腹部膨満、鼓腸、下痢 NOS、上腹部痛、下腹部痛、腹部不快感、嘔吐 NOS、細菌性胃腸炎 NOS) であり、肝機能異常 (AST 及び ALT が 150IU/L 以上) による中止は V 群の 1 例に認められた。

本治験において、死亡例は認められなかった。その他重篤な有害事象は、M 群 1 例 (虚血性大腸炎)、V 群 5 例 (浮動性めまい、蜂巣炎、大腿骨骨折、細菌性胃腸炎 NOS/亜イレウス/眼内炎/敗血症 NOS/肺炎 NOS、てんかん NOS)、P 群 2 例 (胃癌 NOS、指の圧挫/手骨折) に認められた。このうち、M 群において治療期 24 日後に出血性大腸炎の精査・加療目的で入院し、虚血性大腸炎と診断された 1 例、V 群において感染性腸炎/亜イレウス/眼内炎/敗血症/肺炎で入院加療が必要とされた 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、それ以外は、すべて治験薬との因果関係は否定された。

<SU 剤併用試験>

① SU 剤併用試験 (試験番号 MG1003<20 年 月~20 年 月>)

SU 剤にて治療中の 2 型糖尿病患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検証することを目的として、プラセボ対照単盲検並行群間比較試験が国内 27 施設で実施された。用法・用量は、本薬 50mg (以下、M 群) またはプラセボ (以下、P 群) を 1 日 3 回毎食直前投与、観察期 4 あるいは 8 週間、治療期 12 週間投与とされた。なお、併用する SU 剤及びその用量・用法は治験期間中変更しないこととされ、食事療法の実施は必須、運動療法の実施の有無は問わず、ともに治験期間中、内容を変更しないこととされた。

本試験に登録し治療期に移行した 229 例 (M 群 152 例、P 群 77 例) の全例が安全性解析対象

集団及び有効性解析対象集団 (FAS) とされた。

有効性について、主要評価項目は最終評価時(治療期 12 週後または中止・脱落時) HbA_{1c} 低下量(観察期終了時との差)とされ、それぞれの HbA_{1c} 低下量(%; 平均値±SD)は、M 群 0.28±0.61 (7.81±1.00→7.53±1.06)、P 群-0.20±0.53 (7.88±0.87→8.06±1.05)であり、M 群は P 群に比較して有意に低下した(M 群-P 群; 0.48、差の 95%信頼区間; [0.32, 0.64]、p<0.0001、対応のない t 検定)。

副次評価項目である最終評価時における食後血糖朝食開始 2 時間値低下量(最終-0 週、平均値±SD)は、M 群 32.8±50.2 (282.4±60.9→251.6±55.7mg/dL)、P 群-14.9±52.9 (303.3±64.8→312.3±71.3)であり、M 群は P 群に比較して有意に低下した(M 群-P 群; 47.7、差の 95%信頼区間; [33.1, 62.3]、p<0.0001、対応のない t 検定)。なお、食後開始 30 分、1 時間値の血糖値についても、同様な傾向が認められた。

安全性について、有害事象は P 群 50.6% (39/77 例)、M 群 77.0% (117/152 例)であり、P 群に比し M 群で有意に発現率が高かった(p=0.0001、Fisher's exact test、以下同)。このうち副作用は P 群 5.2% (4/77 例)、M 群 55.3% (84/152 例)と、両群間に有意差が認められ(P<0.0001)、発現率に大きな開きが認められた。この点に関し、申請者は本治験のデザインが単盲検で、治験責任医師又は治験分担医師に薬剤群が投与開始時に通知されていたことから、有害事象の因果関係判定を行うのに際し、医師の主観的要素が加わった影響が大きいと考えている。

主な(M 群で 2 件以上発現)副作用は、腹部膨満(M 群 41 件、P 群 0 件)、鼓腸(M 群 39 件、P 群 1 件)、下痢 NOS(M 群 20 件、P 群 0 件)、便秘(M 群 8 件、P 群 0 件)、軟便(M 群 7 件、P 群 0 件)、腸雑音異常(M 群 4 件、P 群 0 例)、上腹部痛(M 群 2 件、P 群 1 例)、悪心(M 群 2 件、P 群 0 例)、腹痛 NOS(M 群 2 件、P 群 0 例)であった。

臨床検査値異常変動は、P 群 9.1% (7/77 例) 17 件、M 群 5.9% (9/152 例) 16 件に発現し、このうち M 群 3.9% (6/152 例) 11 件が副作用とされた (ALT 増加 3 件、γ-GTP 増加 2 件、AST 増加、血中アミラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ NOS 増加、血中フィブリノゲン増加、血中鉄減少、白血球減少各 1 件)。

有害事象による中止は P 群 5.2% (4/77 例)、M 群 4.6% (7/152 例)に認められた。胃腸障害による中止例は P 群 2 例(胃炎 NOS、腹部膨満)、M 群 4 例(下痢 NOS、腹痛 NOS、腹部膨満)であり、肝機能異常、低血糖による中止例は両群とも認められなかった。また、死亡例は認められなかった。

その他重篤な有害事象として M 群 2 例(白内障、肺水腫 NOS)、P 群 3 例(肺炎 NOS、橈骨骨折、胃炎 NOS)が認められたがいずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、低血糖の発現は P 群 1.3% (1/77 例)、M 群 2.0% (3/152 例)に認められたのみであった。これら 4 例のうち、M 群 1 例については、治験薬との因果関係は否定されず、副作用と判定された。本事象は軽度で、1 回認められたのみであり、発現当日に症状が消失して、特に処置することなく治験を継続した。それ以外の 3 例は治験薬以外の原因が特定され、治験薬との因果関係は否定された。

② SU 剤併用長期投与試験(試験番号 MG1004<20 年 月~20 年 月>)

SU 剤併用試験(MG1003 試験、以下先行試験)の継続試験として、オープン(非対照非盲検)試験が国内 27 試験で実施された。なお、申請時には 12 週(通算 24 週)の時点までの成績が提出されていたが、審査の過程において 40 週(通算 52 週)の成績が提出された。用法・用量は、先行試験において本薬を 12 週間投与した患者を対象に、本薬 50mg を 1 日 3 回毎食直前投与、治療期 40 週(通算 52 週)とされた。

先行試験において本薬に割り付けられ、投与された 152 例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。先行試験における中止・脱落 7 例を除く完了例 145 例のうち、移行基準未遵守、除外基準抵触等 17 例を除く 128 例が 12 週以降に移行された。さらに、中止・脱落等 21 例を除く 107 例が通算 52 週の完了例とされた。

有効性について、HbA_{1c} 低下量(%; 平均値±SD)は、ベースライン(0 週)との差で求められ、先行試験からの通算で投与 4、8、12(本試験開始時点)、24、52 週後(本試験としては 40 週時)で 0.22±0.31、0.28±0.48、0.30±0.62、0.54±0.62、0.64±0.70%であり、最終評価時においては 0.47±0.82%と投与前値に比し、HbA_{1c}は有意に低下した(p<0.0001、対応のある t 検定)。また、最終評価時において空腹時、食後 0.5、1、2 時間血糖の低下量は、10.7±41.1、62.2±40.3、79.7±48.1、31.9±47.7mg/dL と、血糖値はいずれの時間においても有意に低下した(いずれも p<0.002、対応のある t 検定)。

安全性について、有害事象は 91.4%(139/152 例)、副作用は 60.5%(92/152 例)に認められた。3 件以上認められた副作用は、腹部膨満 42 件、鼓腸 41 件、下痢 NOS 23 件、便秘 8 件、軟便 7 件、腸雑音異常 5 件、γ-GTP 増加及び ALT 増加各 4 件、腹痛 NOS 及び低血糖症 NOS 各 3 件であった。また、有害事象及び副作用はいずれも本薬投与開始後早期に多く発現し、長期投与による発現件数の明らかな増加は認められなかった(機構注: 本薬による有害事象・副作用は胃腸障害が多く、これらの有害事象等が比較的初期に発現し、軽快又は消失するまでに比較的長期間かかるために、有害事象・副作用を先行試験と分離して評価した場合、有害事例の重複評価となることから先行試験からの通算集計として資料が纏められている)。

有害事象による中止は 11.8%(18/152 例(うち 7 例は先行試験期間中の中止例))であり、本試験期間中には胃腸障害による中止例はなかった。中止基準抵触(ALT≥150IU/L)による中止は 1 例であったが、低血糖による中止は認められなかった。

死亡は、1 例(心不全 NOS)に認められたが、既往の心筋梗塞の再発によると担当医師の判断によって、本薬との因果関係は否定された。その他重篤な有害事象は 15 例 17 件に認められ、このうち 2 例 2 件(白内障、肺水腫 NOS)は、先行試験実施中に発生した事例であった。その他 12 例 14 件(扁桃炎、狭心症、関節捻挫、前立腺癌 NOS/高血糖 NOS、浮動性めまい、尿管結石、脳梗塞、急性胆嚢炎 NOS、橈骨骨折、大腿骨骨折、発症時期不明な心筋梗塞、胃炎 NOS/十二指腸潰瘍)は回復あるいは軽快し、1 例(乳癌 NOS)は投与中止後 42 日目で未回復であり、その後の追跡は行えなかった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

＜機構における審査の概略＞

機構は主に以下の点について検討した。

(1) 本薬の位置付けについて

機構は、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。

申請者は以下のように回答した。 α -GI は、薬物療法の第一選択薬として使われるだけでなく、作用メカニズムが異なる血糖降下剤との併用療法が可能である。特にSU剤では食前や眠前の低血糖が起こりうるが、 α -GIの薬効による血中のブドウ糖流入の遅延でこれを回避できることが知られている。本薬の特徴としては、既存の食後過血糖改善薬では見られない食後早期(0.5～1時間)の血糖上昇を強く抑制して食後2時間までの血糖上昇を抑制することで内因性インスリン需要が低減できることから、糖尿病の進展防止、 β 細胞の保護、動脈硬化性疾患のリスク軽減が期待できる。また、単独療法、併用療法ともに安定した改善効果を示し、血糖コントロール状態、過去の治療歴、併用薬といった患者背景の違いにかかわらず有効性を発揮する薬剤である。

機構は、本薬の α -GIとしての臨床的位置付けについては概ね理解するが、本薬の特徴として食後の早期(0.5～1時間)の血糖上昇抑制の臨床的意義、食後1時間の過血糖の抑制をコントロール指標とすることについて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。糖尿病の診断基準(日本糖尿病学会)によれば、1時間値はリスクとして認識されている。また、IGT(impaired glucose tolerance;耐糖能異常)では食後2時間より1時間が高値を示すが、糖尿病でも比較的血糖コントロールが良好な場合は同様の推移を示すことがある。糖尿病、IGTともに心血管疾患のリスクが高く、食後いずれのポイントでも高血糖は動脈硬化の危険因子であることから、食後1、2時間ともに重要なパラメータである。一方、Honolulu Heart Programをはじめとする疫学研究で、食後あるいは糖負荷後1時間血糖値が高値になるに伴い心血管イベントのリスクが上昇することが明らかとなっている。現在市販されている血糖降下薬で1時間値を強力に抑制する薬剤はなく、食後1時間の過血糖の抑制がリスク軽減につながるエビデンスは見当たらなかったものの、 α -GIにより2型糖尿病の食後高血糖を抑制することで、心血管イベントの発症リスクを軽減させるという報告がある。以上より、食後1時間の過血糖の抑制により、特に心血管イベントの軽減につながることを期待できる。

機構は、食後血糖と心血管病変(以下、CVD)リスクとの関係について、「(1、2時間値ともに)食後高血糖」がCVDの危険因子であるという申請者の見解は理解できるが、現時点では、臨床試験成績及び文献等から、食後血糖1時間値のCVDリスクへの影響の程度、目標となる食後血糖1時間値が明確になっていないことから、食後血糖1時間値をコントロールの指標に加え、食後血糖1時間値の抑制効果が既存薬に比して強いことをもって臨床的意義を標榜することは適切ではないと考える。現時点では、治療ガイドライン等に記載され臨床現場に浸透し、コンセンサス及び大規模な臨床試験成績が得られている食後血糖2時間値をコントロールの指標とし、本薬の有効性を評価することが適切であると考え、食後1時間値を指標とした評価の妥当性について、申請者に再度説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。日本糖尿病学会専門医の中から本薬の治験・開発に関与して

いない医師数名に意見を聴取したところ、その多くが食後血糖 2 時間値を血糖コントロールの指標としていること、食後 1 時間値は 2 時間値を補足する位置付けで見ていることを再確認した。また、食後血糖全体を下げることあるいは食後血糖ピークを下げることの重要性はあっても「食後 1 時間値」を血糖コントロールの指標とすべきであるとの意見は得られなかったことから、食後 1 時間値による血糖コントロールの評価に対するコンセンサスは得られていないものと考え、「食後 1 時間値の指標」だけを取り出して本薬のメリットとして主張している点及び申請資料の記載を適切な表現に改める。

機構は回答を了承した。

(2) 効能・効果について

本薬の効能・効果は「糖尿病の食後過血糖の改善」であるが、国内試験では 2 型糖尿病患者のみが対象であったこと並びに米国及びフランスでの承認効能は NIDDM 患者における治療管理であることから適切な記載にするよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本申請においてインスリン併用時の有効性及び安全性を評価できるデータが確保できないことから、本薬の単独療法及び経口血糖降下剤との併用療法を効能・効果とし、インスリン製剤との併用療法については本申請の対象外とした。また、国内 1 型糖尿病患者における使用経験はないため、対象を 2 型糖尿病患者であることを明確にするため本申請の効能・効果を「2 型糖尿病の食後過血糖の改善」に改める。さらに、添付文書(案)の「2.重要な基本的注意」の項に、インスリン製剤との併用については有効性及び安全性は確立されていない旨を記載する。なお、1 型および 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤との併用試験については、現在実施中であり、有効性・安全性を確認でき次第、効能追加の申請を行なう予定である。

機構は、2 型糖尿病患者に限定することについては適切な効能・効果に変更されたと考え、この回答を了承した。なお、本申請においては経口血糖降下剤との併用を効能・効果に含めることの妥当性については、専門協議の結果を踏まえて検討したいと考えている。

(3) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量の妥当性、適宜増減の基準、注意喚起の方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のように薬理作用に基づく有害事象が発現する薬剤は、個々の患者の状態に合わせて、「食後早期の急峻な血糖上昇を抑制する」薬効を確保しつつ、「消化器症状が発現しない」用量を患者それぞれで選択することが重要であると考え。

後期第Ⅱ相試験の結果より、本薬は 1 回 25mg から食後血糖上昇抑制、また 1 回 50mg 以上で HbA_{1c} の低下を認め、用量依存的にその作用は強くなったが、1 回 75mg では最大効果に達していないと考えられた。一方、投与 12 週後のプラセボ、1 回 25、50 及び 75mg の消化器症状発現率はそれぞれ 6.1、13、17.8 及び 30.6%、副作用中止率も用量依存的に増加し、副作用による中止は、1 例を除きすべてが消化器症状によるものであった。また、外国の用量反応試験 (Bay

m1099/0281)においても、1回 100mg 以上では 80%以上に消化器症状が発現したため、国内での臨床用量として不相当であると判断した。また、国内第Ⅲ相比較試験では、本薬 1回 50mg でボグリボース1回 0.2mgとの非劣性を確認し、消化器症状発現率はボグリボースと同程度であったことから、本薬の至適用量は1回 50mg であるとした。以上のことから、有効かつ安全に使用できる用量を1回 25～75mg と設定した。

増減の基準としては、HbA_{1c}、血糖、1,5-AG、グリコアルブミン、消化器症状の発現、臨床検査値の変動等を指標として、個々の状態に即して判断することが好ましいと考える。臨床試験成績では高齢者と非高齢者で有効性・安全性に大差はないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため低用量から開始するのが望ましいと考える。また、類薬であるアカルボースにおける試験成績を参考に、本薬を低用量から通常用量に漸増投与することで消化器系副作用の発現が少なくなると考えられる。さらに、後期第Ⅱ相、第Ⅲ相、SU 剤併用試験を併合した結果、消化器症状の発現時期は、投与開始 7 日以内に 45%発現しているため、低用量から開始し、2～4 週を目安に忍容性を確認して増量することを添付文書に記載し、注意喚起することとした。

なお、増量、減量について、実際の患者の至適用量より低い用量を漫然と使用されることを防ぐため、添付文書において、至適用量は 50mg であることを明記した上で、増量する期間の目安を明記し、低用量からの増量もできることについても明記することとした。

機構は、申請者の主張には合理性があると考えられるものの、消化器症状発現を懸念するあまり、十分な効果が期待できる用量より低い用量で漫然と使われる可能性も考えられることから、増量について期間の目安を添付文書に記載するだけで十分であるか疑問が残る。

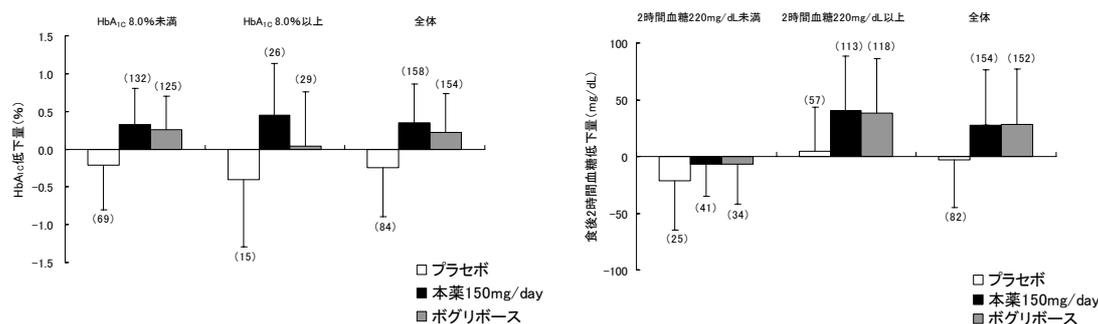
また、アカルボースにおいて、低用量から高用量に漸増する場合と一定用量で投与し続ける場合を比較して副作用の発現頻度を検討した結果をもとに、添付文書において低用量からの漸増法を記載しているが、ボグリボースの添付文書には低用量からの漸増法は規定されていない。副作用発現率を低減する方法として低用量から投与し始めるという方法は、一般論としては一定の合理性を有するものの、本薬において低用量からの漸増法による副作用発現率の低減は確認されていないことから、現時点では添付文書に記載することは適切でないと考える。なお、低用量からの漸増による投与方法については、市販後において早急に検討し情報提供をする必要があると考える。

(4) 有効性について

① 投与前値の有効性に与える影響

機構は、申請者に対し投与前のHbA_{1c}及び食後血糖値が有効性に与える影響について検討した上で、臨床試験成績の一般化可能性についてどのように考えているのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相臨床試験において、「糖尿病治療ガイド 2004-2005」における血糖コントロールの評価に基づき投与前のHbA_{1c}(8.0%)及び食後2時間血糖値(220mg/dL)で層別した結果を示した。



HbA_{1c} の低下量は、プラセボ群では悪化傾向を示し、8.0%未満及び 8.0%以上の層での低下量は、それぞれ、-0.2 及び-0.4%(すなわち増加)であり、HbA_{1c} の投与前値が 8.0%以上の層で特に悪化傾向が顕著であった。これに対し、本薬群及びボグリボース群ではそれぞれ、8.0%未満の層で 0.33 及び 0.26%と同程度の低下量であったが、8.0%以上の層ではボグリボース群(0.04%)に比べて本薬群の低下量(0.45%)が大きい傾向であった。食後血糖 2 時間値では、プラセボ群は 220mg/dL 未満の層で-21.4mg/dL と悪化し、本薬群及びボグリボース群の低下量はそれぞれ、7.5 及び 7.0 mg/dL と同程度であった。220mg/dL 以上の層では、プラセボ群、本薬群及びボグリボース群はそれぞれ、4.6、40.7 及び 38.0%といずれも低下傾向がみられた。第Ⅲ相臨床試験における層別解析の結果から、本薬群では HbA_{1c}、食後 2 時間血糖値ともに投与前値が大きいほど効果が大きい傾向が認められ、プラセボ群との差で見れば前値に関わらず効果が認められた。

なお、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び SU 剤併用試験についても、第Ⅲ相二重盲検試験と同様に HbA_{1c} 及び食後血糖 2 時間値の低下量を、HbA_{1c}8.0%、食後 2 時間血糖値 220mg/dL で層別解析を行った結果、いずれの試験、いずれの評価項目においても、本薬各群で投与前値が大きくなるに従い効果が大きくなる傾向が認められた。

以上より、本薬は投与前値にかかわらず効果が認められることから、本薬の治療対象となる患者層は特定されず、また、投与前値が高い患者にも効果が期待できることから、本試験で選択された患者層よりも投与前値が高い又は低い患者へも一般化できる可能性が示唆された。

機構は、申請者の回答及び投与前後の散布図等から、本薬の有効性が投与前の HbA_{1c} 値あるいは食後血糖値にかかわらず効果が認められていると考え、回答を了承した。

② SU 剤との併用

機構は、SU 剤の種類及び投与量が有効性に影響を与えていないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。SU 剤併用試験(MG1003 試験)で、本薬群 152 例に併用された SU 剤の種類は、グリクラジド、グリベングラミド、グリメピリド、クロルプロパミド、トルブタミドであった。グリベングラミド「<1.25mg」1 例、クロルプロパミド 1 例、トルブタミド 2 例、SU 剤 2 剤併用 2 例を除く食後血糖 2 時間値、HbA_{1c} の低下量は以下の通りである。

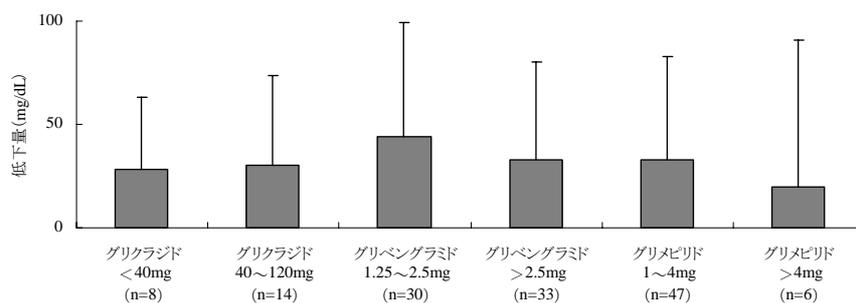


図 SU剤の種類・用量による食後2時間血糖値の層別解析 (Mean ± SD)

(データ欠測; グリベングラミド 1.25~2.5mg: 2例, グリメピリド 1~4mg: 5例, グリメピリド: >4mg: 1例)

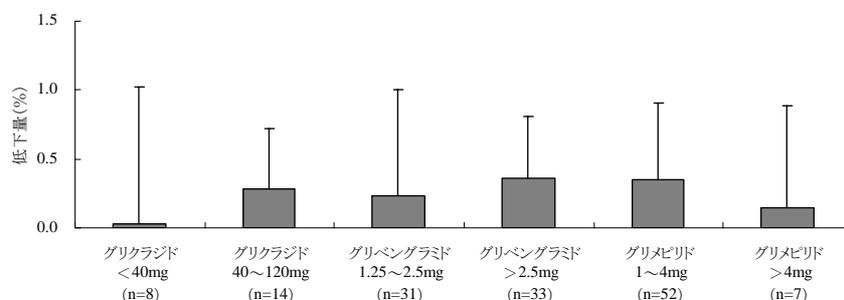


図 SU剤の種類・用量によるHbA1cの層別解析 (Mean ± SD)

(データ欠測; グリベングラミド 1.25~2.5mg: 1例)

食後血糖2時間値においては、SU剤の種類や用量で大きな差異は認められなかった。HbA1cではグリクラジドの「<40mg」、グリメピリドの「>4mg」で他の結果と比べて低下量が少なかったが、これ以外では大きな差異はなかった。

グリクラジドの「<40mg」及びグリメピリドの「>4mg」のHbA1cの低下量が少なかったことについて、該当例数がそれぞれ8例、7例であったこと、極端な悪化がいずれも1例に認められた(それぞれ2.4%、1.3%増加)ことが原因と考えた。なお、この各1例を除いた低下量はそれぞれ0.37 ± 0.23%、0.34 ± 0.40%であり、他の結果と同程度であった。

また、安全性についてもSU剤の種類や用量で有害事象の発現率に大きな差異は見られなかった。

SU剤(一般名)	1日用量	有害事象発現率
グリクラジド	<40mg	75.0% (6/8)
	40~120mg	85.7% (12/14)
グリベングラミド	1.25~2.5mg	75.0% (24/32)
	>2.5mg	81.8% (27/33)
グリメピリド	1~4mg	73.1% (38/52)
	>4mg	85.7% (6/7)

したがって、SU 剤の種類や投与量は本薬の有効性及び安全性に大きく影響を及ぼさないと考える。

機構は、本試験において、SU 剤の種類及び投与量の違いにより有効性に大きな影響が与えられなかったことについて回答を了承した。(低血糖に関する安全性については⑤安全性④の項参照)。

(5) 安全性について

① 消化器症状(下痢)について

本薬は吸収されるという特性を有するために類薬(α -GI)と比較し「消化器症状が少ない」と申請者は主張しているが、ボグリボースとの比較試験の結果では対照薬と同程度の消化器症状が発現しており、特に「下痢」の有害事象は本薬で多く認められていることから、機構はこの原因について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。 α -GIである本薬は二糖類から単糖類への分解を抑制し、糖質の吸収を遅延させることで食後の血糖上昇を抑制する。これに伴い、小腸上部で未消化の糖質が大腸に流入し、腸内細菌の処理能力を超え、資化されず大腸に存在する二糖類がその高浸透圧性によって、腸管の水分吸収を妨げるとともに、腸壁から水分を吸い取って下痢を誘発する。

この消化器症状の発現メカニズムを考慮すると、本薬はボグリボースよりも HbA_{1c} 低下量が高いことより(本薬 0.35±0.51、ボグリボース 0.22±0.51)、大腸に流入する糖質が多くなり、腸内細菌の処理能力を超え、腸内細菌による資化を受けなかった二糖類が大腸にとどまり、下痢が多く発現したと考えられた(本薬 17.2%、ボグリボース 5.7%)。第Ⅲ相二重盲検試験における本薬とボグリボースの比較では、下痢だけでなく、鼓腸や腹部膨満などを含め消化器症状全体で考えて、消化器症状の発現は同程度と考える。

機構は、未消化の糖類が下痢を誘発する一因になる可能性については回答を了承するが、HbA_{1c} 低下量の差をもって未消化の二糖類の下部消化管への流入の影響を論ずることは推測の域を出ないと考える。しかしながら α -GIの作用機序を考慮すると下痢等の消化器症状を惹起することは、ある程度止むを得ないものであると考えられるが、国内第Ⅲ相試験において、鼓腸(本薬: 23.0%(40例/174例)、ボグリボース: 21.8%(38例/174例))及び腹部膨満(本薬: 23.6%(41例/174例)、ボグリボース: 26.4%(46例/174例))が特に多く、消化器系症状全体の副作用としては本薬群及びボグリボース群で大きな差が見られないものの、胃腸障害による治験中止症例数ではボグリボース群の中止症例数より多く(本薬: 12例(うち下痢による中止6例)、ボグリボース: 10例(うち下痢による中止3例))、下痢 NOS(本薬: 29例、ボグリボース: 9例)、軟便(本薬: 11例、ボグリボース: 6例)及び腹痛 NOS(本薬: 5例、ボグリボース: 1例)では、ボグリボースに比べて本薬群で発現率が高い傾向が見られている。しかし、全有害事象による治験中止症例数では、むしろボグリボース群より少なく(本薬: 13例、ボグリボース: 19例)、下痢等の消化器症状については、投与を中止することで回復若しくは軽快しており、有害事象の症状の重症度においてボグリボースに比べて特に劣るとはいえないと考えられ、さらにこれら消化器系の副作用は投与開始早期

に発現することが多いことから、低用量から投与することによる副作用の低減を確認する検討は行なわれていないが、市販後に消化器症状の発現を低減させるような用法を探索する必要があると考えられる。(3)用法・用量の項参照)。

② 肝機能障害について

本薬は胆汁排泄がほとんどなく、外国で実施された臨床試験でも重篤な肝機能障害が報告されていないが、国内試験では、比較的高値な肝機能検査値異常が認められ、対照群のボグリボースと同様の頻度で肝機能検査値異常が認められていることから、肝機能障害及び肝機能検査値異常の機序について、薬物動態における民族差の可能性も含めて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相二重盲検試験、SU 剤併用長期試験において、本薬が投与された 540 例について詳細な検討を行った結果(欠測 13 症例を含む、以下本項において同じ)、80 例(ALT 異常:73 例、AST 異常:21 例)に ALT あるいは AST の異常変動が認められた。この 80 例のうち多くの症例で、ALT に優位な変動が認められたが、一過性で軽度上昇した後に正常域に戻る症例が多かった。ALT と AST が共に上昇した 14 例、ALT が 100 U/L 以上に上昇した 5 例を慎重に検討したが、飲酒歴や脂肪肝などの合併症が影響していると考えられ、薬剤による肝機能障害を示唆するような症例は認められなかった。ALT 又は AST の一過性の軽度の上昇は、本薬の食後高血糖改善作用により肝臓への糖取込みが改善され、一時的に軽い富栄養状態になり、軽度の脂肪肝様症状になったことによる、薬効に依存した現象である可能性が考えられる。また、非臨床試験の結果からも肝機能障害を誘発する兆候はなく、国内の臨床試験及び海外の市販後自発報告において重篤な肝機能障害は報告されていない。

国内外の臨床試験成績の比較については、国内外で正常域が異なる項目が散見されるため、国内試験の臨床検査値を外国試験での集計方法により再集計して、米国試験との比較を行なった。「> 正常上限」では国内試験が 23.8% (109/458)、米国試験が 8.0% (74/921)、「> 正常上限 × 1.8 倍」ではそれぞれ 5.0% (25/500)、1.5% (14/949)であった。よって、国内では米国試験と比較して AST 又は ALT が上昇する症例が多く見られた。「> 正常上限 × 3.0 倍」では国内試験、米国試験ともに 0.4% (それぞれ 2/535、4/950)で違いは見られなかった。

さらに、日本人と外国人の健康成人男子の薬物動態を比較したところ、用量依存的に尿中排泄率が低下するが、日本人の方が低下が著しい傾向があるものの、本薬がほとんど代謝を受けないことから、この尿中排泄率を吸収率としてクリアランスを補正した場合、肝機能検査値の異常発現に影響する薬物動態パラメータは認められず、発現率について民族差を明らかにするには至らなかった(4.(1)用量増加に伴う尿中排泄率の低下についての項参照)。

しかし、限られた臨床試験成績ではあるが、肝機能障害の可能性を完全には否定できない症例も認められていること、類薬(α -GI)で重篤な肝機能障害が報告されていることを考慮すると、少なくとも類薬(α -GI)と同程度の安全性に対する配慮が必要と考え、添付文書の使用上の注意の副作用の項に(類薬の)重大な副作用として肝機能障害を記載し注意喚起している。

機構は、ALT 又は AST の一過性の上昇が、一時的な軽い富栄養状態による軽度の脂肪肝様

症状と考えるならば、脂肪肝を有する患者に対する肝障害のリスクがどのようになるか考察するよう申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、SU 剤併用長期試験 (SU 剤併用試験を含む)において、本薬が投与された 540 例のうち ALT 又は AST で上昇を示した症例は 80 例 (14.8%) であり、そのうち脂肪肝を有する症例は 55 例であった。脂肪肝「あり」で ALT 又は AST で上昇を示した症例は 17/55 例 (30.9%)、脂肪肝「なし」で 63/472 例 (13.3%) であった。しかし、脂肪肝「あり」で ALT 又は AST で上昇を示した症例において異常値がより悪化、脂肪肝が助長されることはなく、脂肪肝を有する患者に本薬を投与することによって、一時的にトランスアミナーゼが相対的に高くなったと考える。なお、脂肪肝と重篤な肝機能障害や劇症肝炎の関連については、成書や総説にそれらを示唆するような記述は見られず、脂肪肝を有する患者に本薬を投与した場合に重篤な肝機能障害を誘発する可能性は低いと考える。

機構は、肝機能障害 (ALT、AST) の国内外の発現頻度の差の原因が明確になっていないため、少なくとも海外に比べ国内において AST 又は ALT の異常値を示す割合が高いこと、類薬 (α -GI) において国内で重篤な肝機能障害が認められていること、臨床試験という限られた症例数での検討であることなどから、本薬による重篤な肝機能障害発生の可能性が低いとする科学的根拠は十分ではないと考える。よって、添付文書において肝機能障害を類薬における重篤な副作用として記載し注意喚起するだけでなく、市販後に肝機能検査値異常及び肝機能障害について調査する必要があると考える。

③ 特殊な患者層における安全性について

機構は、以下の特別な患者層 (肝障害患者、腎障害患者、小児及び妊婦・産婦・授乳婦、高齢者) における安全性について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

＜肝障害患者＞

国内臨床試験において本薬投与前に AST 又は ALT が 100U/L 以上を示した症例は合計 6 症例あった (前期第Ⅱ相試験 4 例 (37.5mg/day:3 例、75mg/day:1 例)、後期第Ⅱ相試験 2 例 (150mg/day、225mg/day 各 1 例))。投与前と比べて上昇が認められた症例は 4 週後で 1 症例 (116→121U/L) のみであり、この症例もその後 12 週までに 82U/L と低下した。その他の症例も含め、重篤な有害事象はなく自覚症状、臨床検査値ともに発現症状に一定の傾向はみられなかった。また、海外試験において、肝硬変患者に本薬 100mg を単回投与した結果、C_{max}、AUC などの薬物動態パラメータは健康成人と差は認められていない。

＜腎障害患者＞

国内試験において、投与前にクレアチニンが 2.0mg/dL 以上を示した症例は認められていない。正常上限を超えた症例は合計 18 症例であった (前期第Ⅱ相試験 4 例 (37.5mg/day:1 例、75mg/day:2 例、150mg/day:1 例)、後期第Ⅱ相試験 4 例 (150mg/day:2 例、225mg/day:2 例)、第Ⅲ相二重盲検試験 3 例 (150mg/day:3 例)、SU 剤との併用試験 7 例 (150mg/day:7 例))

(安全性採用症例による集計))。これらの症例では消化器症状が多かったが、重篤例はなかった。また、消化器症状以外での自他覚症状、臨床検査値で発現症状に一定の傾向は認めなかった。また、海外試験において、保存期の腎機能低下患者に本薬 25mg を 1 日 3 回 7 日間投与した結果、クレアチニンクリアランスの低下に伴う $t_{1/2}$ の延長や血漿中濃度の AUC の増加が認められ、クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満の患者の血漿中濃度の上昇が認められたが、安全性に影響を与えることを示唆するデータは得られていない。透析患者に本薬 50mg を 1 日 3 回 7 日間投与した結果、健康成人と比較して透析前及び透析後の血漿中濃度の上昇が認められているが、透析による本薬の除去率が高く、安全性に影響を与えることを示唆するデータは得られていない。

以上の通り、肝障害患者や腎障害患者に対して、本薬を投与することによる安全性への影響は少ないと考えられるが、添付文書の使用上の注意において、慎重投与として注意喚起を行う。

＜小児及び妊婦・産婦・授乳婦＞

小児、妊婦・産婦・授乳婦で糖尿病を合併している場合は厳格な血糖管理が必要となるため、主にインスリン療法が適応とされ、本薬の投与対象患者に当てはまらないと想定されるため、国内の臨床試験で小児、妊婦・産婦・授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。したがって、添付文書の使用上の注意に妊婦等については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨、小児については、使用経験が無い旨を記載し注意喚起する。

＜高齢者＞

国内第Ⅲ相試験(MG1001 試験)における高齢者(65 歳以上)と非高齢者(65 歳未満)の有害事象発現率は、それぞれ 67.6%(25/37 例)、78.1%(107/137 例)であった。主な症状では鼓腸(高齢者 27.0%(10/37 例)、非高齢者 21.9%(30/137 例))、腹部膨満(高齢者 13.5%(5/37 例)、非高齢者 23.4%(32/137 例))、下痢 NOS(高齢者 13.5%(5/37 例)、非高齢者 18.2%(25/137 例))であった。

SU 剤併用長期試験における有害事象発現率は、高齢者 90.7%(49/54 例)、非高齢者 91.8%(90/98 例)であった。主な症状では鼓腸(高齢者 20.4%(11/54 例)、非高齢者 31.6%(31/98 例))、腹部膨満(高齢者 29.6%(16/54 例)、非高齢者 27.6%(27/98 例))、下痢 NOS(高齢者 16.7%(9/54 例)、非高齢者 15.3%(15/98 例))、低血糖(高齢者 3.7%(2/54 例)、非高齢者 4.1%(4/98 例))であった。

高齢者と非高齢者との安全性プロファイルに大きな違いは認められず、その他、高齢者に特有に発現する有害事象も認められなかった。

なお、臨床試験では検討した症例数が限られていることから、使用成績調査で肝機能障害または腎機能障害を合併する患者及び高齢者における安全性を検討する予定である。

機構は、類薬(α -GI)において重篤な肝障害が見られていること、本薬は吸収され主として腎排泄することが確認されていること、高齢者は非高齢者に比べて一般に代謝機能が低下していること、小児・妊産婦等に係る情報がほとんどないことから、これらの特別な患者層については、重点項目

として市販後に調査を実施する必要がある、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場等に情報を提供する必要があると考える。

④ 低血糖について

本薬は α -GI であることから、直接的に血糖値の低下をもたらす薬剤ではなく、実際、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験において低血糖が発現した症例はなかった。しかし、他の血糖降下剤との併用において、血糖降下作用の相乗または相加効果により低血糖を引き起こすことが考えられたため、SU 剤併用試験(MG1003 試験)及び SU 剤併用長期試験(MG1004 試験)が実施された(詳細は 4.2)(1)<SU 剤併用試験>①及び②及び(5)②SU 剤との併用項参照)。

機構は、低血糖の副作用は国内 SU 剤との併用試験において、プラセボ群 1.3%(1/77)に対して、併用群で 3.9%(6/152 例)となっており、発生頻度自体が特に高いとは言えないが、併用することにより低血糖の発現頻度が高くなる傾向があることから、他の α -GI 同様に添付文書に他の血糖降下剤との併用による低血糖に関する十分な注意が必要であると考え、申請者に添付文書に適切な注意喚起を行うよう照会したところ、添付文書の使用上の注意において注意すべき相互作用として記載することとされたことから、回答を了承した。

⑤ 死亡例について

国内臨床試験で本薬 644 例中 2 例、米国臨床試験で 1565 例(本薬 962 例、プラセボ 603 例)中 3 例及び非米国臨床試験で 5412 例(本薬 3667 例、プラセボ 1745 例)中 24 例の死亡例が認められた。

国内の発現率は 0.3%であった。2 例の死因は大腸癌及び心不全でありいずれも本薬との因果関係は否定された。

米国での発現率は本薬群が 2 例(0.2%)及びプラセボ群が 1 例(0.2%)であった。死因は本薬の 1 例はリンパ腫、もう 1 例は心筋梗塞及び脳虚血発作であった。プラセボ群の 1 例はくも膜下出血であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

非米国での発現率は本薬群が 16 例(0.4%)及びプラセボ群が 8 例(0.5%)であった。死因は本薬群では心筋梗塞 3 例、心不全、膵臓癌、脳血管発作各 2 例、消化管出血、自殺、肺浮腫各 1 例、不明 4 例であった。プラセボ群では腺癌、脳血管発作、虫垂穿孔、気管支肺炎、心筋梗塞、心不全各 1 例、不明 2 例であった。

Ⅲ. 機構による承認審査資料適合性調査結果

機構により薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律(平成 14 年法律第 96 号)附則第 16 条により、同法第 2 条の規定による改正前の薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査及び GCP 実地調査を実施した。

(ア) 適合性書面調査

試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、

機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(イ) GCP 実地調査結果

契約書には治験担当医師全員の氏名及び所属を記載すべきところ、代表者一名のみの記載等が認められた。また、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用報告を受理したにもかかわらず、治験審査委員会に直ちに文書で通知をしていなかった件、治験審査委員会に通知していても十分な審議が行われなかった事例が認められた。さらに、症例報告書と原資料(診療録)との不整合がみとめられ、このことについて、モニターが把握したにもかかわらず適切な措置を講じなかった、あるいはモニターが把握できなかった事例があり、適切なモニタリングが行われたとは言い難い状況が認められた。しかしながら、GCP 不適合に該当する違反事例にまでは当たらないと判断し、機構としては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

本薬の申請時効能では適用範囲は糖尿病全般とされていたが、1型糖尿病に対する有効性及び安全性が確立していないことから、機構は適用範囲を2型糖尿病に限ることが適切と判断した。

本薬の有効性については、治療期12週後のHbA1c及び食後(1時間値及び2時間値)の血糖低下量平均値を主要評価項目とし2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験において、ボグリボースに対する非劣性が検証された。申請者は本薬の薬物動態上の特性に基づき、食後1時間値の食後血糖上昇の抑制効果が高いことを本薬の特徴と位置づけていたが、食後1時間値を抑制することの臨床的意義は糖尿病治療領域において確立したものではないことから、食後1時間値を抑制することによる本薬の有効性を主張することは妥当ではないと判断している。

本薬の安全性については、既存の α GI剤と同様に特徴的な有害事象として消化器系障害が多く報告され、第Ⅲ相試験においては消化器系障害全体としての発現率はボグリボースとほぼ同程度であったものの、本薬では特に下痢の発現頻度が高かった。投与中止にまで至る症例は限られていたが、胃腸障害による治験中止症例数ではボグリボース群の中止症例数より多いことから、下痢等の消化器症状の低減をはかるために漸増投与方法について市販後に検討する必要があると考える。また、ALT上昇等の肝機能検査値異常が報告されていること、類薬(α -GI)でも市販後に重篤な肝機能障害が報告されていることを踏まえ、さらには本薬が類薬(α -GI)と異なり吸収されることも考慮し、肝臓に対する影響について市販後に重点監視項目として調査を実施することが必要であると考えられる。

以上を踏まえ、機構は適切な注意喚起及び市販後における調査計画を整備した上で、本薬を承認して差し支えないと考える。