

審査報告書

平成 19 年 10 月 5 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

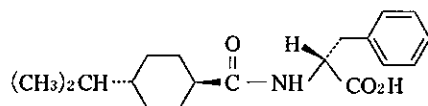
[販売名] ファスティック錠 30¹⁾、同 90¹⁾、スターシス錠 30 mg²⁾、同 90 mg²⁾
[一般名] ナテグリニド
[申請者] 味の素株式会社¹⁾、アステラス製薬株式会社²⁾
[申請年月日] 平成 18 年 1 月 23 日
[剤型・含量] 1 錠中にナテグリニドを 30 mg 及び 90 mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品

[化学構造]

分子式 $C_{19}H_{27}NO_3$

分子量 317.42

構造式



化学名

(日本名) (-)-*N*-[(*trans*-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル)-*D*-フェニルアラニン

(英名) (-)-*N*-[(*trans*-4-isopropylcyclohexane)carbonyl]-*D*-phenylalanine

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 19 年 10 月 5 日

[販売名] ファスティック錠 30¹⁾、同 90¹⁾、スターシス錠 30 mg²⁾、同 90 mg²⁾
[一般名] ナテグリニド
[申請者] 味の素株式会社¹⁾、アステラス製薬株式会社²⁾
[申請年月日] 平成 18 年 1 月 23 日
[特記事項] なし
[審査結果]

提出された資料から、食事療法・運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用している患者で十分な効果が得られない 2 型糖尿病における食後血糖推移の改善に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、食事療法に加えてメトホルミン（500 又は 750mg/日）単剤による薬物療法で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者（目標症例数 1 群 20 例、合計 80 例）を対象とした国内多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、主要評価項目である観察期に対する最終評価時の食後 180 分までの食後血糖値 AUC 変化量について、本剤 60、90 及び 120mg 群ではいずれもプラセボ群に比べて有意な低下が認められ、「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善」に対するビッグアナイド系薬剤と本剤の併用療法の有効性は示されているものと判断する。

安全性については、本剤とメトホルミンを併用した場合、それぞれの薬剤の単独投与時と比べて臨床的に問題となるような低血糖、胃腸障害、血中乳酸増加等の有害事象は認められていないことから、本併用療法において安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考え、有害事象の発現に関して、本剤又はメトホルミンの単独投与時と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断する。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】 2 型糖尿病における食後血糖推移の改善
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
1. 食事療法・運動療法のみ
2. 食事療法・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
3. 食事療法・運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用
(下線部追加、点線部変更)

【用法・用量】 通常、成人にはナテグリニドとして 1 回 90 mg 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 120 mg まで増量することができる。

審査報告 (1)

平成 19 年 9 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ファスティック錠 30 ¹⁾ 、同 90 ¹⁾ 、スターシス錠 30 mg ²⁾ 、同 90 mg ²⁾
[一 般 名]	ナテグリニド
[申 請 者 名]	味の素株式会社 ¹⁾ 、アステラス製薬株式会社 ²⁾
[申 請 年 月 日]	平成 18 年 1 月 23 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 錠中にナテグリニドを 30 mg 及び 90 mg 含有する錠剤
[申 請 時 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、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に 限る。 1. <u>食事療法・運動療法のみ</u> 2. <u>食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用</u> 3. <u>食事療法・運動療法に加えてピグアナイド系製剤を使用</u> (下線部追加、点線部変更)
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	通常、成人にはナテグリニドとして 1 回 90 mg 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 120 mg まで増量することができる。 (変更なし)
[特 記 事 項]	なし

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるナテグリニド（本薬）は、味の素株式会社及びアステラス製薬株式会社（前：山之内製薬株式会社）により開発された速効型インスリン分泌促進薬に分類される薬剤である。本剤は 1999 年 6 月に「インスリン非依存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、又は食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害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）」の効能・効果で承認された。その後、市販されていた 90mg 錠の服用時の患者負担を軽減する目的で小型錠が開発され、2006 年 2 月に同製剤が承認された。

海外では、2007 年 8 月現在、世界 89 カ国で本剤が承認・販売されており、主要国のうち、米国、EU、スイスではメトホルミンとの併用効能の承認も取得している。

今般、申請者は、ピグアナイド系薬剤との併用に関する臨床試験成績を踏まえて、ピグアナイド系薬剤との併用に係る効能・効果を追加するための一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料

効能追加に係る一部変更承認申請であり、該当する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概略

自然発症の2型糖尿病モデルラットである Goto-Kakizaki (GK) ラットを用い、グルコース経口負荷後の血糖推移に対する本薬とメトホルミン併用時の有効性を検討する試験が実施された。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験 (4.2.1.1-1)

GK ラット (1 群 7 例) に、約 17 時間の絶食後、本薬 (50 mg/kg)、メトホルミン (150 mg/kg)、本薬 (50 mg/kg) 及びメトホルミン (150 mg/kg)、又は対照として投与媒体 (0.5%メチルセルロース) を経口投与し、直後に 1 g/kg のグルコース溶液を経口投与した。投与直後、投与 30、60、120、180、240 分後に血糖値を測定した。

本薬群では、対照群と比べて投与 120 分後までは血糖値の上昇を有意に抑制したが、投与 180 及び 240 分後では有意な血糖低下は認められなかった。メトホルミン群では、投与 30 分後では対照群と比べて有意な血糖低下は認められなかったが、投与 60 から 240 分後にかけて有意な血糖低下が認められた。本薬とメトホルミンの併用群では、全ての測定時点で対照群と比べて有意な血糖低下が認められ、また、投与 30 及び 60 分後ではメトホルミン群と比べて、120 分後以降では本薬群と比べて有意な血糖低下が認められた。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験については、初回承認申請時に本薬の単独投与時の一般薬理試験成績について評価されており、また、メトホルミンについても一般薬理試験が評価されていること (Sterne J. *Oral Hypoglycaemic Agents, Pharmacology and Therapeutics* 1969; p.193)、*in vitro* (5.3.2.2-1: AY ■ E-1101) 及び海外薬物相互作用試験 (5.3.3.2-1: DJNP-108) において本薬とメトホルミンの薬物動態に相互作用が認められなかったことから、本申請に際して新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、GK ラットを用いた試験において、メトホルミン群では投与 120 分後から血糖値が投与前値より低下したことを踏まえ、設定されたメトホルミン及び本薬の用量の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。設定したメトホルミンの用量は、メトホルミンの非臨床薬理試験において一般的に用いられている用量であり、当該用量でラット及びマウスにおいて十分な血糖低下作用を示すことが報告されていることから用いた (Schlienger JL., et al. *Diabetes Metab* 1979; 5: 5-9, Tang T., et al. *Metabolism* 2001; 50: 1049-1053.)。メトホルミン群において投与 120 分後以降の血糖値が投与前値より低下したのは、主としてメトホルミンの肝臓における糖新生抑制作用によるものと考えられる。メトホルミン群における投与 60 分後の血糖値は本薬群と同程度であり、投与 60 分後から血糖値の有意な低下が認められたことから、メトホルミンによる肝臓における糖新生抑制作用は投与 60 分後から発現したと考えられる。一方、投与 30 分後の血糖値は、メ

トホルミン群と対照群とでは有意差は認められなかったが、本薬とメトホルミンの併用群と対照群とでは有意差が認められた。したがって、今回の検討に設定された用量のメトホルミンにより本薬の食後早期からの血糖低下作用がマスクされることはなかったと考える。また、投与 120 分後の血糖値については、本薬群では対照群と比べて有意に低下したが、投与前値と同程度の値であり、その後もほぼ同様に推移したことから、今回の検討に設定された本薬の用量では、空腹時血糖値は低下しないものと考えられる。本薬とメトホルミンの併用群における投与 120 分後以降の血糖値の推移は、メトホルミン群とほぼ同様であったことから、メトホルミンによる空腹時血糖値への影響を適切に検討できたと考えている。

機構は、以上の回答を了承した。また、本薬とメトホルミンの併用により、投与 30 及び 60 分後ではメトホルミン単独投与と比べて、また、投与 120 分以降では本薬単独投与と比べて有意な血糖低下が認められており、血糖低下作用の発現時期や作用機序が異なる両薬剤の併用による効果が期待できるものとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概略

効能追加に係る一部変更承認申請であり、該当する資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概略

効能追加に係る一部変更承認申請であり、該当する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

<提出された資料の概略>

ヒト生体試料中の本薬及びM1（主要代謝物）の濃度は、液体クロマトグラフ/紫外吸収検出法（HPLC-UV）で測定され、定量下限はそれぞれ \blacksquare 及び \blacksquare $\mu\text{g/mL}$ であった。ヒト血漿中のメトホルミン濃度はHPLC-UVで測定され、定量下限は \blacksquare ～ \blacksquare ng/mL であった。

(ii) 臨床薬理の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 薬物相互作用試験（5.3.2.2-1: AY \blacksquare E-1101）、2 型糖尿病患者を対象とした海外薬物相互作用試験（5.3.3.2-1: DJNP-108）及び国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: A0261/DHP1）の成績が提出された。また、参考資料として、90 mg 錠の旧市販製剤（直径約 10.1 mm、厚さ約 5.2 mm）と現行市販製剤（小型錠（直径約 8.1 mm、厚さ約 4.4 mm））間の生物学的同等性試験（5.3.1.2-1: AY-001）の成績が提出された。国内臨床試験では、本剤の 90 mg 錠として試験実施当時に市販されていた旧市販製剤が使用された。なお、資料中の薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

(1) ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 薬物相互作用試験（5.3.2.2-1: AY \blacksquare E-1101）

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬（68 $\mu\text{mol/L}$ ）の主代謝物である M1 への代謝に及ぼすメトホルミン及びブホルミン（500、1000 及び 2000 $\mu\text{mol/L}$ ）の影響が検討された。メトホルミン又は

ブホルミン非共存下での M1 生成濃度に対するメトホルミン又はブホルミン共存下での M1 生成濃度の割合は、それぞれ 96.95~106.79 及び 101.63~121.95 % とほぼ 100 % であり、M1 への代謝に及ぼすメトホルミン及びブホルミンの影響は認められなかった。

(2) 2 型糖尿病患者を対象とした海外薬物相互作用試験 (5.3.3.2-1: DJNP-108)

外国人 2 型糖尿病患者 12 例 (薬物動態評価例数: 本剤群 11 例、メトホルミン群 12 例、男性 9 又は 10 例、女性 2 例) を対象に、本剤及びメトホルミンを単独及び併用投与し、メトホルミンの薬物動態に及ぼす本剤の影響、及び本剤の薬物動態に及ぼすメトホルミンの影響が検討された。観察期 (3 週間) 及びそれに続く二重盲検期 (9 日間) にメトホルミン 500 mg が 1 日 3 回 (食前 10 分) 投与された。また、二重盲検期の 2 又は 9 日目に本剤 120 mg (60 mg 錠 2 錠) 又はプラセボが 1 日 3 回 (食前 10 分) 投与され、さらに二重盲検期終了後 7 日目に非盲検下にて本剤 120 mg が 1 日 3 回 (食前 10 分) 投与された。

① 本剤の薬物動態に及ぼすメトホルミンの影響

朝投与後の本剤の C_{max} 及び AUC_{0-4h} の幾何平均値の比 (メトホルミン併用時/単独投与時) の 90 % 信頼区間はそれぞれ 0.97~1.19 及び 0.92~1.12 であり、いずれも 0.80~1.25 の範囲内であった。また、 t_{max} はメトホルミン併用時及び単独投与時でそれぞれ 0.91 ± 0.30 及び 0.96 ± 0.15 時間と有意差はなく、メトホルミンの反復投与は本剤の朝投与後の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。一方、夕投与後の本剤の C_{max} 、 AUC_{0-4h} 及び AUC_{0-6h} の幾何平均値の比の 90 % 信頼区間はそれぞれ 0.62~1.26、0.78~1.44 及び 0.79~1.51 であり、いずれも 0.80~1.25 の範囲外であった。 t_{max} はメトホルミン併用時及び単独投与時でそれぞれ 1.68 ± 1.01 及び 0.82 ± 0.46 時間と有意差が認められたが、明らかな吸収相を示さなかった症例 (被験者番号 #1001) を除いた解析では有意差は認められなかった。 $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.78 ± 0.47 及び 1.84 ± 0.60 時間と有意差は認められなかった。メトホルミン併用時と単独投与時の薬物動態パラメータの差は僅かであり、メトホルミンの反復投与は夕投与後の本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

② メトホルミンの薬物動態に及ぼす本剤の影響

朝投与後のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-4h} の幾何平均値の比 (本剤併用時/単独投与時) の 90 % 信頼区間はそれぞれ 1.01~1.22 及び 1.05~1.22 であり、いずれも 0.80~1.25 の範囲内であった。また、 t_{max} は本剤併用時及び単独投与時でそれぞれ 1.54 ± 0.62 及び 1.92 ± 1.13 時間と有意差はなく、本剤の単回投与はメトホルミンの朝投与後の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。一方、夕投与後の C_{max} 、 AUC_{0-4h} 及び AUC_{0-15h} の幾何平均値の比の 90 % 信頼区間はそれぞれ 0.93~1.08、0.90~1.07 及び 0.99~1.11 であり、いずれも 0.80~1.25 の範囲内であった。また、 t_{max} は本剤併用時及び単独投与時でそれぞれ 1.50 ± 0.88 及び 1.38 ± 0.57 時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 4.74 ± 0.46 及び 4.87 ± 0.57 時間であり、いずれも有意差は認められなかった。本剤の単回投与によって、メトホルミンの夕投与後の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

③ 薬力学評価

本剤とメトホルミンの併用による薬力学への影響について、血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の時間曲線下面積 (Glucose AUC-R) で評価された。メトホルミンの単独投与時と比べて本剤とメトホルミンの併用時では、Glucose AUC-R_{0-4h}、Glucose AUC-R_{0-15h} 及び Glucose AUC-R_{9-13h} のいずれも有意に低値を示し、特に昼食後と夕食後の血糖値上昇の抑制が顕著であっ

た。また、血漿中インスリン濃度は、いずれの群間にも有意差は認められなかったが、本剤とメトホルミンの併用時及び本剤の単独投与時では、メトホルミンの単独投与時と比べて高値であった。

(3) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: A0261/DHP1)

メトホルミン (500 又は 750 mg/日) の単独投与で血糖管理が不十分な 2 型糖尿病患者 80 例 (薬物動態評価例数 16~21 例/群、男性 7~12 例/群、女性 7~12 例/群) を対象に、本剤 60、90、120 mg 又はプラセボを 1 日 3 回 (食直前) 12 週間経口投与し、メトホルミンの薬物動態に及ぼす本剤の影響、及び本剤の薬物動態に及ぼすメトホルミンの影響が検討された。メトホルミン併用時の本剤の CL/F は 60、90 及び 120 mg 群でそれぞれ 0.139 ± 0.038 、 0.141 ± 0.067 及び 0.122 ± 0.039 L/min であり、用量によらず同程度の値であった。また、 C_{max} 、AUC 及び t_{max} は、他の試験で同量を単独で単回投与したときの値と近似していた。一方、母集団薬物動態解析法から推定された本剤併用時のメトホルミンの CL/F (プラセボ群に対する比) は、各群 0.8570~1.1063 といずれも大きなものではなく、明確な用量依存性は認められなかった。これらの結果から、本剤とメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

(4) 90 mg 錠の新旧市販製剤間の生物学的同等性試験 (5.3.1.2-1: AY-001 (参考資料))

日本人健康成人男性 24 例 (薬物動態評価例数 23 例) を対象に、本剤 90 mg 錠の旧市販製剤及び現行市販製剤 (小型錠) を絶食後朝食 10 分前に単回経口投与し、非盲検交叉比較法にて両製剤の生物学的同等性が検討された。旧市販製剤に対する小型錠の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 (小型錠/旧市販製剤) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.90 [0.82, 0.99] 及び 1.03 [1.00, 1.06] であり、比の 90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であったことから、両製剤間の生物学的同等性が確認された。なお、国内臨床試験で使用された製剤 (30 mg 錠及び 90 mg 錠) 及び 90 mg 錠の現行市販製剤 (小型錠) と海外臨床試験で使用された製剤間の生物学的同等性は確認されていない。

<審査の概略>

ブホルミンとの薬物相互作用について

機構は、ブホルミンとメトホルミンの薬物動態学的特性を比較することで、本薬とブホルミンの薬物相互作用を検討しなくても良いと考えた理由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。吸収について、ブホルミンとメトホルミンでは服用量が異なるため、 C_{max} を直接比較することはできないが、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ はほぼ同等であった¹⁻³⁾。分布について、ブホルミンの V_d は 3.1 L/kg、メトホルミンでは 0.9~3.94 L/kg と、メトホルミンの報告値のばらつきの範囲内にブホルミンの値が含まれており、実質的には大きな差はないと考えられた^{1,3)}。また、ブホルミンの血漿中蛋白結合率は 7.7 % であり⁴⁾、メトホルミンの 0¹⁾~7.4⁴⁾ % とほぼ同

1) Marchetti P., et al. *Clin Pharmacokinet.* 1991; 21: 308-317.

2) Beckmann R., et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1971; 3: 221-228

3) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (Third edition) P.1979, 2001.

4) Garrett ER., et al. *J Pharm Sci.* 1972; 61: 1411-1418.

等と考えられた。代謝について、ブホルミン及びメトホルミンともに代謝を受けないと考えられている^{1,2)}。排泄について、ブホルミンの体内からの消失のほとんどはメトホルミンと同じく尿中排泄によるものである。ブホルミンの尿中排泄には能動的な分泌があると考えられているが⁵⁾、どのようなトランスポーターが関与しているかは明らかになっていない。一方、メトホルミンの尿中排泄には、腎尿細管における有機カチオントランスポーターOCT2の関与が示唆されている^{6,7)}。メトホルミンと類似の構造を有するブホルミンは有機カチオンであり、メトホルミンと同様のトランスポーターが関与する可能性が推測された。以上の文献情報から明らかなどおり、ブホルミンとメトホルミンの薬物動態学的特性は類似しており、特に相互作用上重要と考えられる消失過程はほとんど同様の特徴を有していると考えられた。一方、本薬は主としてCYP2C9により代謝され⁸⁾、腎排泄における相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。本薬の代謝的薬物相互作用について *in vitro* 薬物相互作用試験 (5.3.2.2-1: AY-E-1101) で検討した結果、ブホルミンはメトホルミンと同様に、本薬の主要な消失過程である代謝に影響を与えないことが確認された。ブホルミンは代謝されないため、本薬はブホルミンの代謝過程で影響を与えることはなく、腎排泄における薬物相互作用については、本薬はアニオン系薬物であるため有機カチオントランスポーターに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。海外薬物相互作用試験 (5.3.3.2-1: DJNP-108) 及び国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: A0261/DHP1) の結果、本薬とメトホルミン併用時の薬物動態学的相互作用は認められなかったことから、本薬とブホルミンの併用により薬物相互作用が起こる可能性は低いと類推されたため、臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

表 ブホルミンとメトホルミンの健康成人における静脈内又は経口投与時の薬物動態学的特性の比較

	用量 (mg)	蛋白 結合率(%)	代謝	尿中排泄率* (%)	クリアランス* (mL/min/kg)	V _d * (L/kg)	t _{1/2} ** (h)	t _{max} ** (h)	C _{max} ** (µg/mL)
ブホルミン	100~150 ⁹⁾	7.7 ⁴⁾	無 ^{1,2)}	72.4 ⁵⁾ 96-102 ¹⁰⁾	6.50 ^{a)}	3.1 ¹⁾	2.6 ²⁾	1.4-2.1 ²⁾	0.26-0.41 ²⁾
メトホルミン	500~750 ¹¹⁾	0 ¹⁾ ~7.4 ⁴⁾	無 ^{1,12)}	99 ³⁾ (79-100) ^{3),b)}	7.62 ³⁾ (6.3-10.1) ³⁾	1.12 ³⁾ (0.9-3.94) ³⁾	1.74 ³⁾ (1.5-4.5) ³⁾	1.9 ³⁾ (1.5-3.5) ³⁾	1.6 ³⁾ (1.0-3.1) ³⁾

*: 静脈内投与、**: 経口投与、a: 文献⁵⁾の値より計算、b: カッコ内は、文献³⁾に示された各パラメータの範囲

機構は、ヒトにおける本剤とブホルミン併用時の成績がないものの、現段階において、薬物動態学的な観点から本剤とブホルミンの薬物相互作用について特段懸念される点は見受けられないと判断し、回答を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1)、長期投与試験 (5.3.5.2-1、5.3.5.2-2)、及び外国人患者を対象とした海外薬物相互作用試験 (5.3.3.2-1) の成績が提出された。また、参考資料として外国人患者を対象とした海外臨床試験3試験 (5.3.5.1-2、

⁵⁾ Lintz W., et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7:433-448.

⁶⁾ Kimura N., et al. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20:379-386.

⁷⁾ Kimura N., et al. *Pharm Res.* 2005;22:255-259.

⁸⁾ McLeod JF. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:97-120.

⁹⁾ ジベトス錠添付文書

¹⁰⁾ Beckmann R. *Ann N.Y. Acad Sci* 1968; 148:820-832.

¹¹⁾ メルビン®錠添付文書

¹²⁾ Scheen AJ. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 30: 359-371.

5.3.5.1-3、5.3.5.1-4) の成績が提出された。

(1) 海外薬物相互作用試験 (5.3.3.2-1: DJNP-108<20 年 月~20 年 月>)

外国人 2 型糖尿病患者 (目標症例数 12 例) を対象に、本剤とメトホルミン併用時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、2 剤 2 期二重盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期 (3 週間) にメトホルミン 500 mg を 1 日 3 回経口投与された後に、二重盲検下で本剤 120 mg 又はプラセボを 1 日 3 回 (1 日間)、メトホルミンと併用投与とされ、各期の休業期間は 5 日間とされた。さらに、時期 2 の休業期間終了後に非盲検下で本剤 120 mg のみ 1 日 3 回 (1 日間)、経口投与することとされた (薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照)。

総投与症例数 12 例の全例が安全性解析対象とされた。

有害事象は、2/12 例に心筋梗塞及び頭痛が認められ、頭痛については、治験薬との因果関係は否定されていない。心筋梗塞については、時期 2 のプラセボ投与時の心電図における ST の上昇が認められ、その後の精査によって心筋梗塞と診断されたもので、原因は冠動脈疾患 (多枝病変) 及び不十分な血糖管理と判断され、重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は否定されている。また、心電図異常が 7 例に認められたが、心筋梗塞 1 例を除く、4 例 (非特異的 ST-T 変化、徐脈、頻脈及び洞性不整脈・心房性期外収縮) は回復し、2 例 (PR 延長及び徐脈) は臨床問題ないと判断されている。死亡例及び低血糖関連の有害事象は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤 120 mg とメトホルミン 500 mg を 1 日 3 回併用したときの安全性及び忍容性が確認されたと考える旨を説明した。

(2) 第 II 相試験 (5.3.5.1-1: A0261/DHP1<20 年 月~20 年 月>)

メトホルミン単独療法で血糖管理が不十分 (観察期 (-4 週時) の食後血糖 1 時間値又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上、かつ HbA_{1c} 値が 6.5 % 以上) な日本人 2 型糖尿病患者 (目標症例数 1 群 20 例、合計 80 例) を対象に、本剤併用時の有効性 (用量反応性)、安全性及び薬物動態を検討するため、多施設共同二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、基礎治療薬としてメトホルミン投与下 (観察期開始前の用法・用量 500 又は 750 mg/日 (食後投与) を変更しない) で、本剤 60 mg、90 mg、120 mg 又はプラセボ (プラセボ群) を 1 日 3 回、毎食直前に経口投与とされ、投与期間は 12 週間と設定された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照)。

総投与症例数 80 例 (プラセボ群 17 例、60 mg 群 21 例、90 mg 群 20 例、120 mg 群 22 例) の全例が安全性解析対象であり、患者の申し出により中止された 1 例を除く 79 例 (プラセボ群 17 例、60 mg 群 21 例、90 mg 群 20 例、120 mg 群 21 例) が有効性の FAS (Full Analysis Set) であった。

主要評価項目である観察期に対する最終評価時の食後 180 分までの食後血糖値 AUC (基準なし¹³⁾) 変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群-1059.7 ± 4305.5、60 mg 群-9518.6 ± 7560.1、90 mg 群-10988.7 ± 8864.3 及び 120 mg 群-12308.9 ± 6430.8 mg・min/dL であり、本剤群ではいずれもプラセボ群に比べて有意な低下が認められた (次頁表、いずれも p<0.002; Dunnett 法)。また、副次評価項目である HbA_{1c} 値変化量及び空腹時血糖値変化量についても同表に示すとおりである。

¹³⁾ 基準なし (0 mg/dL からの上昇分で算出)、基準あり (食前値からの上昇分で算出)

表 有効性評価項目の変化量 (A0261/DHP1)

	プラセボ群 17例	60 mg 群 21例	90 mg 群 20例	120 mg 群 21例
食後血糖値 AUC (基準なし) (mg・min/dL)	-1059.7±4305.5 ^{a)} -	-9518.6±7560.1 [-2828.5, -14089.2]	-10988.7±8864.3 ^{b)} [-4171.9, -15686.1]	-12308.9±6430.8 ^{c)} [-5492.2, -17006.3]
HbA _{1c} 値 (%)	-0.15 ± 0.65 -	-0.70 ± 0.74 [-0.01, -1.09]	-0.76 ± 0.82 [-0.06, -1.15]	-0.94 ± 0.54 [-0.25, -1.33]
空腹時血糖値 (mg/dL)	-7.4 ± 22.8 -	-21.3 ± 26.2 [2.4, -30.4]	-24.0 ± 43.5 [7.2, -40.5]	-27.8 ± 29.3 [-2.9, -38.1]

a): 16例、b): 19例、c): 19例で算出 (プラセボ群及び90 mg 群各1例並びに120 mg 群2例の中止症例については、中止時の食後血糖値は欠測のため解析から除外された。) 上段: 平均値±標準偏差、下段: プラセボ群との差の95%信頼区間

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、プラセボ群 52.9% (9/17例)、60 mg 群 61.9% (13/21例)、90 mg 群 75.0% (15/20例) 及び 120 mg 群 77.3% (17/22例) に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。重度の有害事象として、上腹部痛 (90 mg 群 1例) が認められ、治験薬との因果関係は否定されていないが、本事象以外はすべて中等度以下であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、副作用) (臨床検査値異常変動を含む) の発現率は、プラセボ群 17.6% (3/17例)、60 mg 群 23.8% (5/21例)、90 mg 群 25.0% (5/20例) 及び 120 mg 群 22.7% (5/22例) であり、複数例で認められた事象は、低血糖症 2例 (60 mg 群、120 mg 群各 1例)、振戦 2例 (90 mg 群、120 mg 群各 1例)、便秘 3例 (60 mg 群 1例、90 mg 群 2例) であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1例 (蕁麻疹)、90 mg 群 1例 (上腹部痛)、120 mg 群 2例 (単純ヘルペス、浮動性めまい・嘔吐) の合計 4例に認められた。

低血糖関連の有害事象は、プラセボ群 0例、60 mg 群 3例、90 mg 群 1例及び 120 mg 群 3例に認められ、60 mg 群の 1例 (低血糖症) を除き、治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より、申請者は、メトホルミン単独療法に対する本併用療法の有効性、用量反応性が確認され、安全性についても特に問題がなかったと考える旨を説明した。

(3) 長期投与試験 (5.3.5.2-1、5.3.5.2-2: 026-CL-203<20 年 月 ~ 20 年 月>)

メトホルミン単独療法で血糖管理が不十分 (観察期 (-4 週時) の食後血糖 1 時間値又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上、かつ HbA_{1c} 値が 6.5% 以上) な日本人 2 型糖尿病患者 (目標症例数 70 例) を対象に、本剤の長期間併用時の安全性及び有効性を検討するため、多施設共同非盲検試験が実施された。

用法・用量は、基礎治療薬としてメトホルミン投与下 (観察期開始前の用法・用量 500 又は 750 mg/日 (食後投与) を変更しない) で、本剤 90 mg を 1 日 3 回 (ただし、効果不十分の場合及び有害事象発現等により 120 mg への増量及び 60 mg への減量が可能)、毎食直前に経口投与とされ、投与期間は 52 週間とされた。総投与症例数 74 例の全例が安全性解析対象及び有効性の FAS であった。各評価時 (開始前 4 週間、投与 12、24 及び 52 週後) の食後 180 分までの食後血糖値 AUC (基準なし)、HbA_{1c} 値、空腹時血糖値は、下表のとおりであった。

表 有効性評価項目の要約統計量 (026-CL-203)

	観察期* (開始前 4 週間) 72 例	投与 12 週後 70 例	投与 24 週後 65 例	投与 52 週後 68 例
食後血糖値 AUC (基準なし) (mg・min/dL)	47483.1 ± 7870.0	39339.8 ± 9976.0	39020.9 ± 9675.2	43154.0 ± 10418.6
HbA _{1c} 値 (%)	7.71 ± 0.91 ^{a)}	7.31 ± 1.27 ^{b)}	7.04 ± 1.07 ^{c)}	7.61 ± 1.32
空腹時血糖値 (mg/dL)	180.9 ± 36.1 ^{a)}	168.8 ± 45.9 ^{b)}	162.3 ± 36.6 ^{c)}	180.1 ± 45.4

a): 74 例、b): 72 例、c): 69 例で算出 * 観察期 (4 週間) は、メトホルミン単独療法

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、91.9%（68/74例）に認められ、90 mg維持例で93.8%（45/48例）、120 mg増量例で88.5%（23/26例）であった。死亡例は、試験期間中には認められず、90 mg維持例の1例（肝転移・膵癌）が試験中止後179日目に死亡したが、治験薬との因果関係は否定されている。死亡例以外の重篤な有害事象は、4例（憩室炎、膀胱新生物、コントロール不良の糖尿病（夜間の頻尿、口渇）、外傷性関節障害各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。投与中止に至った有害事象は、2例（高カリウム血症、コントロール不良の糖尿病（夜間の頻尿、口渇））に認められ、高カリウム血症については治験薬との因果関係は否定されていない。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率は、9.5%（7/74例）であり、90 mg維持例で3例（低血糖症、高カリウム血症、便秘各1例）、120 mg増量例で4例（低血糖症2例、感覚減退、動悸各1例）に認められた。

低血糖関連の有害事象は6例に認められ、1例（低血糖症）を除いて治験薬との因果関係は否定されていないが、いずれも軽度のものであった。

臨床検査値又はバイタルサインの異常変動が93.2%（69/74例）認められ、中性脂肪上昇44.6%（33/74例）、GPT上昇29.7%（22/74例）と比較的高頻度に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

以上より、申請者は、本剤とメトホルミンの52週間併用投与時の有効性が確認され、安全性についても特に問題がなかったと考える旨を説明した。

<審査の概略>

機構は、主に以下の点を中心に審査を行った。

（1）本併用療法の位置づけ及び対象患者について

機構は、2型糖尿病治療における本併用療法の位置づけについて、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型糖尿病は、インスリン分泌能低下とインスリン抵抗性増大が複雑に関連して発症すると考えられていることから、2型糖尿病治療においては、作用機序が異なる経口血糖降下薬を併用することは有用と考えられ、特に本併用療法のようにインスリン分泌促進薬とインスリン抵抗性改善薬の併用は、厳格な血糖管理を行う上で適切な組合せと考える。本剤のインスリン分泌促進作用は、スルホニル尿素（SU）薬に比べて短時間で発現し、かつ短時間で消失することから、食後血糖推移の改善が期待でき、必要以上にインスリン分泌を促進しないという利点がある。なお、SU薬のインスリン分泌促進作用は緩徐に発現し持続するため、低血糖の発現頻度は本剤よりも高いと推察されている。メトホルミンと本剤又はSU薬（Glyburide）の併用による2年間の海外臨床試験の結果、有効性は同程度で、低血糖発現率は本剤併用群8.2%に対しSU薬併用群17.7%と本剤併用群の方が有意に低かったことから（Gerich J. et al. *Diabetes Care* 2005; 28: 2093-2099）、ビッグアニド系薬剤等のインスリン抵抗性改善薬の単独投与で血糖管理が不十分な2型糖尿病患者に対して、インスリン分泌促進作用を有する薬剤との併用療法を考慮する場合は、SU薬よりも低血糖発現のリスクが低い本剤を選択することが適当と考える。なお、国内で実施した第Ⅱ相試験（A0261/DHP1）及び長期投与試験（026-CL-203）では、メトホルミン単独療法で血糖管理が不十分（観察期（-4週時）の食後血糖1時間値又は2時間値が200 mg/dL以上、かつHbA_{1c}値が6.5%以上）な2型糖尿病患者を対象として、本併用療法の有効性及び安

全性が確認されたことから、本併用療法の適応として、インスリン分泌能がある程度残存し、かつ食後のインスリン追加分泌の遅延により食後血糖値が高い(食後血糖 1 時間又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上) 患者が適当と考える。

機構は、本併用療法は、2 型糖尿病患者の中でもインスリン分泌能がある程度残存し、かつ食後のインスリン追加分泌の遅延により食後血糖値が高い患者に対する治療法の選択肢の 1 つになり得ると考える。

(2) 長期併用時の効果の持続について

機構は、長期投与試験 (026-CL-203) における HbA_{1c} 値は、併用開始時 (7.75 ± 1.00 %) から 20 週時点 (7.02 ± 1.05 %) までは低下傾向を示したものの、その後上昇傾向を示し、52 週時点では 7.61 ± 1.32 % と併用開始時と同程度であったことを踏まえ、長期併用時の効果の持続について、本剤単独投与時の成績とも比較し、考察することを申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤単独投与時の長期継続投与試験 (60262/DLN1; 初回申請時資料参照) の結果、90 mg 群と 120 mg 群における効果は下図の通り投与 52 週後まで持続しており、メトホルミン併用の長期投与試験 (026-CL-203) における本剤 (90 mg 継続投与、試験途中で 120 mg へ増量) の HbA_{1c} 値の推移とは異なる結果であった。

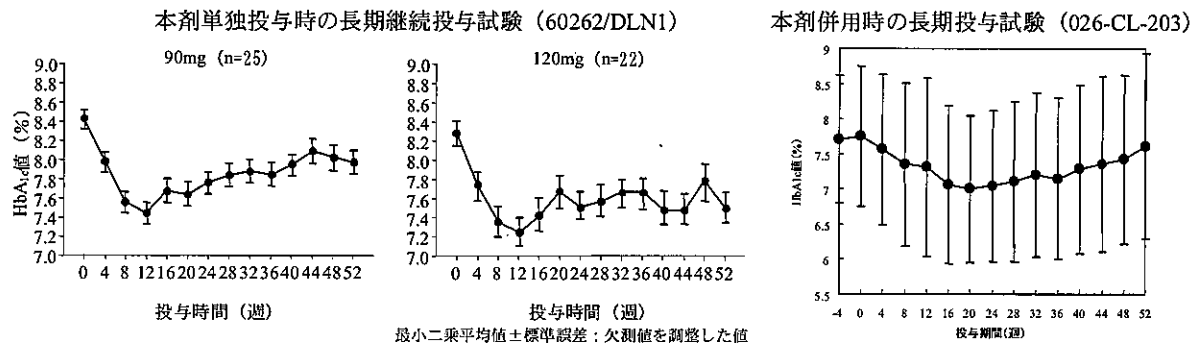


図 長期継続投与試験 (単独 (左、中); 60262/DLN1、併用 (右); 026-CL-203) における HbA_{1c} 値の推移

しかし、本剤は、空腹時血糖値を直接低下させる作用は有しておらず、食後血糖値推移を改善することによって二次的に空腹時血糖値が低下すると考えられるため、空腹時血糖値の上昇の主な原因は本剤の効果減弱 (二次無効) ではないと考えられること、併用による長期投与試験 (026-CL-203) の服薬状況は良好で、試験期間全体を通じて 80 % 以上の患者が指示通り服薬していたことから、服薬コンプライアンスの低下が HbA_{1c} 値や空腹時血糖値の上昇の原因ではないと考える。両試験の結果の違いの原因として、本剤の単独投与による長期継続投与試験 (60262/DLN1) では、食事・運動療法のみで血糖管理が不良な患者を組み入れており、2 型糖尿病の病態がそれほど進んでいない患者が組み入れられたこと、他方、本剤併用による長期投与試験 (026-CL-203) ではメトホルミンを併用しても血糖管理が不十分でインスリン抵抗性が疑われる患者が組み入れられたことから、長期間投与を続ける間に 2 型糖尿病の病態が進行し、インスリン抵抗性の増大や肝臓での糖新生の亢進により空腹時血糖値が上昇し、その結果、52 週併用時の HbA_{1c} 値も上昇したのものと考える。以上より、本併用療法を長期間継続する場合には、インス

リン抵抗性や肝臓での糖新生の亢進等、2型糖尿病の病態を評価し、また、HbA_{1c}値や空腹時血糖値の推移を観察した上で、効果不十分と判断される場合は、他の治療法に変更することを考慮すべきと考える。

機構は、2型糖尿病患者を長期間に亘って観察した場合、病態の自然進行に加え、患者のコンプライアンスの低下等によりHbA_{1c}値が悪化する可能性があることは理解する。そのため、臨床現場では、個々の患者の血糖管理状態を考慮した上で最適と考えられる治療法が選択され、効果が不十分な場合は薬剤の投与量や種類が変更されている。本剤併用による長期投与試験において120 mg/回へ増量された26/74例のうち、HbA_{1c}値が増量前に比べて0.5%以上低下した症例は3例のみであり、本剤の増量効果が期待できる患者は限られていると考えられることから、本剤の増量も含め、効果が不十分と判断された場合には、本併用療法が漫然と継続されないよう注意喚起する必要があると考える。

(3) 安全性について

機構は、本剤とメトホルミンの併用時と本剤の単独投与時とを比較した場合に、低血糖や胃腸障害、ビグアナイド系薬剤で注意すべき副作用と考えられる血中乳酸増加等の安全性プロファイルに差異はないか、考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内における本剤単独療法の臨床試験8試験（初回申請時資料参照）の併合結果及び海外臨床試験3試験の結果を含めた主な有害事象の発現頻度は下表のとおりであり、国内外ともに本剤とメトホルミン併用時で単独療法に比較して発現頻度が著しく上昇することはなく、その程度も増悪しなかった。また、併用時に臨床上問題となる新たな有害事象の発現もなく、さらにビグアナイド系薬剤に特有の乳酸アシドーシスは、国内臨床試験では認められなかった。

表 国内臨床試験における主要な有害事象の発現頻度

有害事象	本剤単独投与例			本剤とメトホルミンの併用例									メトホルミン単独投与例		
	n=463			国内第Ⅱ相 n=63			国内長期 n=74			合計 n=137			国内第Ⅱ相 n=17		
	発現 件数	発現 例数	発現率 %	発現 件数	発現 例数	発現率 %	発現 件数	発現 例数	発現率 %	発現 件数	発現 例数	発現率 %	発現 件数	発現 例数	発現率 %
低血糖関連事象				16	7	(11.1)	6	6	(8.1)	22	13	(9.5)	0	0	(0.0)
胃腸障害				29	20	(31.7)	36	26	(35.1)	65	46	(33.6)	6	3	(17.6)
血中乳酸増加				2	1	(1.6)				2	1	(1.6) ²⁾			
副作用															
低血糖関連事象	34	25	(5.4)	15	6	(9.5)	5	5	(6.8)	20	11	(8.0)	0	0	(0.0)
胃腸障害	21		(4.5)	8	6	(9.5)	1	1	(1.4)	9	7	(5.1)	0	0	(0.0)
血中乳酸増加	7		(3.6) ¹⁾	2	1	(1.6)				2	1	(1.6) ²⁾			

空欄：集計あるいは測定を行っていないもの

1) 血中乳酸値の測定が行なわれた196例をもとに算出。2) 国内第Ⅱ相試験の63例をもとに算出。

表 海外臨床試験における主要な有害事象の発現頻度

有害事象	本剤単独投与例				本剤とメトホルミンの併用例						メトホルミン単独投与例					
	B351-E-00		B351-E-01		B351-E-00		B351-E-01		B354		B351-E-00		B351-E-01		B354	
	n=179		n=193		n=172		n=103		n=315		n=178		n=104		n=152	
	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%
低血糖症	22	(12.3)	24	(12.4)	45	(26.2)	14	(13.6)	38	(12.1)	18	(10.1)	3	(2.9)	6	(3.9)
胃腸障害																
下痢	9	(5.0)	7	(3.6)	25	(14.5)	8	(7.8)	18	(5.7)	35	(19.7)	4	(3.8)	12	(7.9)
腹痛	9	(5.0)	-	-	13	(7.6)	-	-	9	(2.9)	13	(7.3)	-	-	1	(0.7)
悪心	12	(6.7)	-	-	9	(5.2)	-	-	-	-	14	(7.9)	-	-	-	-
消化不良	-	-	-	-	-	-	-	-	9	(2.9)	-	-	-	-	3	(2.0)
血中乳酸増加 ¹⁾																
副作用	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%	発現例数	発現率%
低血糖症	12	(6.7)	20	(10.4)	38	(22.1)	12	(11.7)	31	(9.8)	15	(8.4)	1	(1.0)	6	(3.9)
胃腸障害																
下痢	3	(1.7)	2	(1.0)	17	(9.9)	2	(1.9)	10	(3.2)	23	(12.9)	1	(1.0)	4	(2.6)
腹痛	-	-	-	-	-	-	-	-	3	(1.0)	-	-	-	-	-	-
悪心	7	(3.9)	-	-	6	(3.5)	-	-	2	(0.6)	13	(7.3)	-	-	-	-
消化不良	-	-	-	-	-	-	-	-	1	(0.3)	-	-	-	-	2	(1.3)
鼓腸	-	-	-	-	-	-	-	-	2	(0.6)	-	-	-	-	-	-
血中乳酸増加 ¹⁾																

1) 試験の測定項目として血中乳酸値を測定していないため空欄となっている。

したがって、国内で承認されているメトホルミンの用量の範囲内においては、本剤との併用時の安全性に問題がないことが確認できたと考えるが、低血糖の発現に留意し、また、本剤とメトホルミンの服薬タイミングが異なるため本剤を毎食直前に服薬することを引き続き注意喚起することが必要であるとする。

機構は、本剤とメトホルミンを併用した場合、それぞれの薬剤の単独投与時と比べて臨床的に問題となるような低血糖、胃腸障害、血中乳酸増加等の有害事象は現時点では認められていないことから、本併用療法において安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考えるが、有害事象の発現に関して、本剤又はメトホルミンの単独投与時と同様の注意喚起を行うことが必要であるとする。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、特に大きな問題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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.-1 及び 5.3.5.2.-2）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の医療機関において治験依頼者より通知された副作用情報等に係る治験委員会の意見を当該医療機関の長が治験責任医師に対して通知していなかった事例が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、機構は、承認申請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。

IV. 総合評価

提出された資料から、ピグアライド系薬剤との併用による、「2型糖尿病における食後血糖推移の改善」に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、ピグアライド系薬剤との併用による「2型糖尿病における食後血糖推移の改善」に対する効能・効果を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 19 年 10 月 5 日作成

1. 申請品目

[販売名]	ファスティック錠 30 ¹⁾ 、同 90 ¹⁾ 、スターシス錠 30 mg ²⁾ 、同 90 mg ²⁾
[一般名]	ナテグリニド
[申請者]	味の素株式会社 ¹⁾ 、アステラス製薬株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 18 年 1 月 23 日

2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1.及び2.(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

(1) 長期併用時の効果の持続について

機構は、長期投与試験（026-CL-203）における HbA_{1c} 値は、併用開始時（7.75 ± 1.00 %）から 20 週時点（7.02 ± 1.05 %）までは低下傾向を示したものの、その後上昇傾向を示し、52 週時点では 7.61 ± 1.32 %と併用開始時と同程度であったことを踏まえ、本剤とメトホルミンの長期併用時の効果の持続について臨床現場にどのように情報提供を行うのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。長期併用時の効果の持続については、インタビューフォーム等の資料中に、長期投与試験（026-CL-203）の成績を記載する等、HbA_{1c} 値の推移について医療関係者に適切に情報提供する。本剤とメトホルミンの長期併用時の HbA_{1c} 値、空腹時血糖値に対する効果の持続について、投与開始時の血糖コントロール状態から予測することは困難と考えるため、本併用療法を長期間継続する場合には、HbA_{1c} 値や空腹時血糖値の推移、インスリン抵抗性や肝臓での糖新生の亢進等を考慮することが必要であり、効果不十分と判断された場合には他剤へ変更する等、漫然と本併用療法を継続すべきではないと考える。なお、本剤の添付文書の「使用上の注意 2.重要な基本的注意」の項において、効果不十分な場合の対応に関しては既に注意喚起しており、これとインタビューフォーム等の資料への追加記載とを併せて、医療機関へ適切に情報提供を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 市販後の安全対策について

機構は、本剤とビグアナイド系薬剤を併用したときの低血糖や乳酸アシドーシス等の副作用に係る情報の収集を含め、市販後の安全対策について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験では、本剤とメトホルミンを併用した場合に低血糖に関連する副作用の発現頻度の上昇が認められている。本剤及びビグアナイド系薬剤の添付文書の「使用上の注意 重大な副作用」の項には、低血糖についての記載があることから、既

に注意喚起されていると考えるが、今後、市販後における副作用等の安全性に係る情報を収集するとともに、長期使用に関する調査を実施して本剤とビグアナイド系薬剤を併用した際の使用実態下における低血糖等の副作用の発現状況を把握し、得られた情報を基に新たな対策の必要性について検討する。また、低血糖以外の有害事象については、国内外の臨床試験や国内の製造販売後調査において、本剤とメトホルミンの併用によって特異的に発現又は発現率が上昇した副作用は認められていないが、低血糖と同様に安全性に係る情報を収集し、新たな対策の必要性について検討する。なお、長期使用に関する調査は、予定症例数 2000 例、観察期間 1 年間として実施し、有害事象、臨床経過（HbA_{1c} 値、食後血糖値、空腹時血糖値等）、臨床検査値、患者背景、本剤及び併用薬剤の使用状況等を調査することにより、本剤とビグアナイド系薬剤を併用した際の使用実態下における副作用の発現状況、長期使用時の安全性に影響を与えられとされる要因等を把握する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量の記載を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。

【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、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に
限る。

1. 食事療法・運動療法のみ
2. 食事療法・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
3. 食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用

(下線部追加、点線部変更)

【用法・用量】

通常、成人にはナテグリニドとして 1 回 90 mg 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 120 mg まで増量することができる。