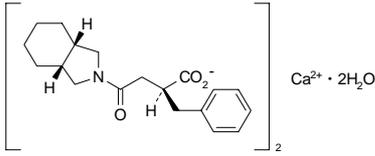


審査報告書

平成 19 年 4 月 18 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]	グルファスト錠 5 mg、同 10 mg
[一 般 名]	ミチグリニドカルシウム水和物
[申 請 者]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 10 月 14 日
[剤型・含量]	1 錠中にミチグリニドカルシウム水和物として 5 mg 及び 10 mg を含有する製剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[化学構造]	
分子式	$C_{38}H_{48}CaN_2O_6 \cdot 2H_2O$
分子量	704.91
構造式	
化学名	(日本名) (+)-ビス[(2 <i>S</i> , 3 <i>a</i> , 7 <i>a</i> -シス)- γ -ベンジルヘキサヒドロ- γ -オキソ-2-イソインドリン酪酸] ーカルシウム 二水和物 (英名) (+)-Monocalcium bis[(2 <i>S</i> ,3 <i>a</i> ,7 <i>a</i> - <i>cis</i>)- α -benzylhexahydro- γ -oxo-2-isindolinebutyrate] dihydrate
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査報告(1)

平成 19 年 3 月 23 日

・申請品目

[販売名]	グルファスト錠 5 mg、同 10 mg
[一般名]	ミチグリニドカルシウム水和物
[申請者名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 10 月 14 日
[剤型・含量]	1 錠中にミチグリニドカルシウム水和物として 5 mg 及び 10 mg を含有する製剤
[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、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) (下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
[特記事項]	なし

・提出された資料の概要及び審査の概略

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

グルファスト錠(以下、本剤)は、スルホニル尿素構造を有していない速効性・短時間型インスリン分泌促進剤であるミチグリニドカルシウム水和物(以下、本薬)を有効成分として含有する錠剤であり、2004 年 1 月に「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善(ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合に限る)」の効能・効果で承認された。申請者は、 α -グルコシダーゼ阻害剤(α -GI)との併用療法に関する臨床開発を 20 年から開始し、その結果を踏まえて、今般、 α -GI との併用療法に係る効能・効果を追加するための一部変更承認申請を行った。

一方、海外においては、本剤は 2006 年 2 月韓国において、「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善(ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合に限る)」の効能・効果で承認されているが、本併用療法を承認している国はない。

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

1) 薬理に関する資料

< 提出された資料の概要 >

効力を裏付ける試験については、 α -GI との併用効果を確認するため、正常及びニコチンアミド (NA) 前処置ストレプトゾシン (ストレプトゾシン、以下、STZ) 誘発 2 型糖尿病ラットにより、本薬とボグリボースとの併用効果について新たに試験が実施された。その他、既承認申請時に提出された資料から説明された。なお、効力を裏付ける試験以外の薬理試験は新たに実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

正常ラットにおいて、本薬 (0.3 及び 0.6 mg/kg) 及びボグリボース (0.01 及び 0.02 mg/kg) は、単独経口投与により 50 %スクロース (2.5 g/kg) 経口負荷後の血漿中グルコース $AUC_{0-2\text{hr}}$ を有意に低下させ、両薬の併用投与により相加的な併用効果が認められた。

NA-STZ 誘発 2 型糖尿病ラットにおいて、本薬 (0.8 mg/kg) 及びボグリボース (0.2 mg/kg) は、単独経口投与により 50 %スクロース (2.5 g/kg) 経口負荷後の血糖 $AUC_{0-2\text{hr}}$ を有意に低下させ、両薬の併用投与によりさらなる低下がみられ、その作用は相加的であった。

以上より申請者は、正常及び NA-STZ 誘発 2 型糖尿病ラットにおいて本薬とボグリボースとの併用投与によりスクロース経口負荷後の血糖 $AUC_{0-2\text{hr}}$ の低下に対して相加的な併用効果が認められたことから、ボグリボースのみでは食後の血糖コントロールが十分でない 2 型糖尿病患者に本剤を併用することにより、さらなる食後高血糖の改善が期待できるものとする旨を説明した。また、正常ラット及び NA-STZ 誘発 2 型糖尿病ラットにおける本薬とボグリボース併用群のスクロース経口負荷後の血糖値 (2 時間値: 107.3 \pm 2.8 mg/dL 及び 116.4 \pm 5.5 mg/dL) は、負荷前値 (90.8 \pm 2.0 mg/dL 及び 134.7 \pm 7.7 mg/dL) を大きく下回ることがなかったことから、本薬とボグリボースの併用により低血糖が誘発される可能性は低いとする旨を説明した。

< 審査の概略 >

(1) 低血糖について

機構は、本薬とボグリボースの併用により低血糖が生じる可能性は低いとされていることについて、具体的な試験成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。正常ラットにおいて、スクロース負荷後の血糖値が最も低く推移した本薬 0.6 mg/kg とボグリボース 0.02 mg/kg 併用群におけるスクロース負荷 2、3 及び 5 時間後の平均血糖値 (平均値 \pm 標準誤差: それぞれ 107.3 \pm 2.8、104.7 \pm 4.4 及び 100.6 \pm 5.0 mg/dL) は、絶食及びスクロース負荷を行っていない正常ラット (随時血糖値 112.7 \pm 2.1

mg/dL)と比較して約5~12 mg/dL 低値を示したものの、大きな差は認められなかったことから、問題となるような低血糖が誘発される可能性は低いと考える。

機構は、低血糖発現のリスクについて、非臨床試験成績に係る申請者の説明は理解するものの、当該試験成績のみから考察することは困難であり、臨床試験成績も踏まえて判断する必要があると考える。

2) 薬物動態に関する資料

ラットにおける α -GIとの薬物動態学的薬物相互作用に関する試験が新たに実施され、評価資料として提出された。本試験には ^{14}C -ミチグリニドカルシウム水和物(以下、 ^{14}C -ミチグリニド)が使用され、血漿中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。なお、血漿中放射能濃度はミチグリニド遊離酸換算値で表示している。

(1) 薬物動態学的薬物相互作用(4.2.2.6.1)

雌ラット(各群5匹)に ^{14}C -ミチグリニド1 mg/kgを単独、又は α -GI(ボグリボース0.1 mg/kg又はアカルボース3 mg/kg)と同時に単回経口投与した際の血漿中放射能濃度を測定し、 α -GIとの併用が血漿中放射能濃度推移に及ぼす影響について検討された。その結果、血漿中放射能の各薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 ^{14}C -ミチグリニド単独投与群とボグリボース又はアカルボース併用群との間に統計学的な有意差は認められず、ボグリボース又はアカルボースとの併用は血漿中放射能濃度推移に影響を及ぼさないと考えられる旨が説明された。

表 雌性ラットにおける本薬の薬物動態に及ぼすボグリボース及びアカルボース併用の影響

	t_{\max} (hr)	C_{\max} ($\mu\text{g eq./mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$)
^{14}C -ミチグリニド単独 (n=5)	0.27 \pm 0.09	1.85 \pm 0.56	2.29 \pm 1.01	2.25 \pm 0.46
ボグリボース併用 (n=5)	0.20 \pm 0.07	2.00 \pm 0.49	2.15 \pm 0.30	2.09 \pm 0.24
アカルボース併用 (n=5)	0.17 \pm 0.00	2.13 \pm 0.21	3.07 \pm 1.35	2.22 \pm 0.18

平均値 \pm 標準偏差

なお、ボグリボース及びアカルボースは体内にほとんど吸収されないとの理由から、本薬との併用がボグリボース及びアカルボースの薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。

機構は、上記の試験成績及び申請者の考察については妥当なものと判断した。

3) 毒性に関する資料

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。

4. 臨床に関する資料

1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験に関する資料

< 提出された資料の概要 >

本申請に際し、新たな資料は提出されていないが、ボグリボースとの併用による本剤の薬物動態への影響については、既承認申請時に提出された資料に基づき以下のように説明された。

健康成人男性8例を対象に、本剤5、10及び20 mgを単回経口投与した最終製剤の臨床薬理試験(5.3.3.1.1: KAD-107)及び血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者8例を対象に、本

剤 10 及び 20 mg をボグリボース 0.2 mg (2 例) 又は 0.3 mg (6 例) とともに単回経口投与した併用臨床薬理試験 (5.3.3.2.1: KAD-220) における本剤 10 及び 20 mg の薬物動態を比較した結果は、下表のとおりであった。各投与量ともいずれの薬物動態パラメータについてもボグリボース併用時と非併用時で大きな相違は認められなかったことから、ボグリボースとの併用により本剤の薬物動態が影響を受ける可能性は低いと考える。

表 本剤単独投与及びボグリボース併用投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₅ (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
本剤 10 mg 単独 ¹⁾ (n=8)	1390.7 ± 234.4	1325.9 ± 182.3	0.23 ± 0.05	1.19 ± 0.10
本剤 10 mg+ボグリボース併用 ²⁾ (n=8)	1395.8 ± 548.4	1251.4 ± 181.5	0.28 ± 0.09	1.29 ± 0.16
本剤 20 mg 単独 ¹⁾ (n=7)	2903.2 ± 368.4	2711.2 ± 225.4	0.25 ± 0.00	1.22 ± 0.08
本剤 20 mg+ボグリボース併用 ²⁾ (n=8)	2213.4 ± 675.4	2438.4 ± 421.6	0.34 ± 0.13	1.22 ± 0.23

1): KAD-107 試験 (5.3.3.1.1) 2): KAD-220 試験 (5.3.3.2.1)

< 審査の概略 >

機構は、本剤とアカルボースの併用試験を実施しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。雌ラットに ¹⁴C-ミチグリニド 1 mg/kg を単独、又は α-GI (ボグリボース 0.1 mg/kg 又はアカルボース 3 mg/kg) と同時に単回経口投与したところ、血漿中放射能濃度推移にボグリボース又はアカルボースとの併用による影響はほとんど認められなかった (「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態に関する資料 (1) 薬物動態学的薬物相互作用」、4.2.2.6.1 参照)。また、健康成人男性を対象に、アカルボース 100 又は 300 mg を 1 日 3 回 7 日間経口投与した際には、血漿中に未変化体及び活性代謝物はほとんど検出されず (検出限界 3 ng/mL) 尿中累積排泄率は 0.07 ~ 0.34 % であったと報告されている (東純一 他、*医学と薬学* 1989; 22:365-81) ことを踏まえ、アカルボースは体内にほとんど吸収されない薬剤であると考え。以上より、アカルボースが本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性、また、本剤がアカルボースの薬物動態に影響を及ぼす可能性は極めて低く、類縁化合物であるボグリボースでの検討により、アカルボースを含めた α-GI 併用による本剤の薬物動態への影響を評価することは可能と考え、本剤とアカルボースの併用試験は実施しなかった。

機構は、α-GI であるミグリトールは、ボグリボース及びアカルボースとは薬物動態学的特性が異なり体内に吸収されることから、本剤とミグリトールの併用が両剤の薬物動態に影響を及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。

吸収における相互作用

単糖類似構造を有するミグリトールは、主に Na⁺/グルコース共輸送体 (SGLT1) を介して消化管から吸収されると報告されているが (久保山昇 他、*日薬理誌* 2006; 127:223-32) 本剤は糖類似構造ではなく、本剤の吸収機構において輸送体の寄与は示唆されていないことから、吸収過程で相互作用が生じる可能性は低いと考える。

分布における相互作用

ミグリトールのヒト血漿たん白結合率は 3.9 % 以下と低く (セイブル錠審査報告書 参照) 血漿たん白結合に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考える。

代謝における相互作用

本剤の主代謝経路はUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)のUGT1A9によるグルクロン酸抱合化とCYP2C9による酸化であるが(既承認申請時資料概要)、ミグリトールはCYP2C9を含めヒト主要CYP分子種の活性を阻害しないことが確認されており(セイブル[®]錠 添付文書)、また、UGTを阻害するとの報告もないことから、本剤の代謝にミグリトールが影響を及ぼす可能性は低いと考える。さらに、ミグリトールは体内で代謝を受けないことから(セイブル[®]錠 添付文書)、代謝に基づく相互作用は生じないと考える。

排泄における相互作用

本剤の腎クリアランス(CL_r: 約0.01 mL/min/kg)は経口投与時の全身クリアランス(CL_{tot}/F: 1.66~1.80 mL/min/kg)に対して極めて低値であることから(既承認申請時資料概要)、仮に相互作用により腎クリアランスが変動しても、血漿中薬物濃度に影響を及ぼす可能性は低いと考える。一方、ミグリトールは主に糸球体濾過によって排泄されることから(久保山昇 他、*日薬理誌* 2006; 127: 223-32)、本剤とは主たるクリアランス経路が異なる。また、一般に糸球体濾過で相互作用を受け易い薬物は血漿たん白結合率の高い薬物であることを踏まえると、排泄過程において相互作用が生じる可能性は低いと考える。

以上より、申請者は、現時点では本邦において本剤とミグリトールを併用した臨床成績はないが、両剤の薬物動態学的な特性に基づく、本剤とミグリトールの併用により相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、臨床データが得られていないことから、相互作用の発現を否定することは困難であるが、薬物動態学的な観点からは上記のような説明が可能と考え、回答を了承した。なお、本剤とミグリトール併用時の安全性及び有効性については、製造販売後における使用実態下での調査の中で確認する必要があると考える。

2) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概要 >

評価資料として第 / 相併用試験(5.3.5.1.1: KAD2301)、長期併用試験(5.3.5.2.1: KAD2302)及びα-GI併用試験(5.3.5.2.2: KAD2303)の成績が提出された。また、参考資料として既承認申請時に提出された臨床薬理試験2試験(5.3.3.1.1: KAD-107及び5.3.3.2.1: KAD-220; グルファスト錠審査報告書 衛研発第3740号 平成15年11月13日 参照)の成績が提出された。

(1) 第II/III相併用試験(5.3.5.1.1: KAD2301 試験<20■年■月~20■年■月>)

食事療法に加えてボグリボース(1回0.2 mg、1日3回)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360例)を対象に、本剤とボグリボース併用時の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、ボグリボース1回0.2 mgを1日3回、毎食直前に16週間経口投与した後に(観察期)、治療期として本剤5 mg(5 mg併用群)、10 mg(10 mg併用群)又はプラセ

ボ（ボグリボース単独群）を上乗せするか、又は本剤 10 mg（本剤単独群）に切替えて、1 日 3 回毎食直前に 12 週間経口投与と設定された。

総投与症例数 385 例（10 mg 併用群 102 例、5 mg 併用群 91 例、ボグリボース単独群 89 例、本剤単独群 103 例）全例が安全性及び最大の解析対象集団（FAS: Full Analysis Set）であった。投与中止例は 20 例（10 mg 併用群 6 例、5 mg 併用群 6 例、ボグリボース単独群 4 例、本剤単独群 4 例）であり、主な中止理由は有害事象による中止 17 例（10 mg 併用群 5 例、5 mg 併用群 5 例、ボグリボース単独群 3 例、本剤単独群 4 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における最終評価時の HbA_{1c} 変化量（平均値 ± 標準偏差）は、右図のとおりであり、10 mg 併用群 - 0.64 ± 0.46 %、5 mg 併用群 - 0.44 ± 0.43 %、ボグリボース単独群 - 0.02 ± 0.36 % 及び本剤単独群 - 0.34 ± 0.48 % であった。ボグリボース単独群と 10 mg 併用群及び 5 mg 併用群との差と 95 % 信頼区間は、それぞれ - 0.62、[- 0.74, - 0.49] 及び - 0.42、[- 0.55, - 0.29] と、併用群はいずれもボグリボース単独群に比して有意に減少した（閉手順法による対比を用いた分散分析: いずれも p < 0.001）。

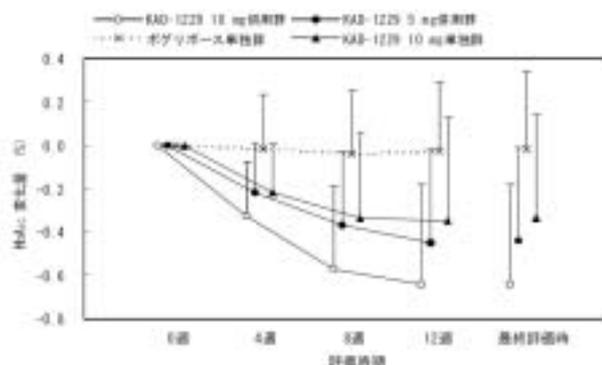


図 HbA_{1c} 変化量の推移

副次評価項目である HbA_{1c} 目標達成率（HbA_{1c} が 6.5 % 未満に達した症例の割合）は、10 mg 併用群 52.1 %、5 mg 併用群 41.4 %、ボグリボース単独群 4.7 %、本剤単独群 24.5 % であり、本剤群（併用及び単独）はいずれもボグリボース単独群より高い達成率であった（ χ^2 検定: いずれも p < 0.001）。また、最終評価時の空腹時及び食後血糖値の変化量は、下表のとおりであり、いずれもボグリボース単独群に比して併用群で有意な改善が認められた。

表 血糖値変化量 (mg/dL)

	10 mg 併用群	5 mg 併用群	ボグリボース単独群	本剤単独群
空腹時血糖値変化量	-15.4 ± 16.4* (n=100)	-10.3 ± 16.4 (n=91)	-5.5 ± 18.3 (n=89)	-6.4 ± 19.8 (n=101)
食後血糖 1 時間値変化量	-48.6 ± 33.6* (n=96)	-44.4 ± 32.0* (n=85)	-6.2 ± 32.0 (n=83)	-7.6 ± 35.7 (n=98)
食後血糖 2 時間値変化量	-44.6 ± 29.9* (n=96)	-41.6 ± 36.6* (n=85)	-4.2 ± 33.2 (n=83)	-39.1 ± 37.1* (n=98)

*: ボグリボース単独群との比較 p < 0.001 (対比を用いた分散分析) 平均値 ± 標準偏差

安全性について、有害事象（低血糖症状及び臨床検査値異常を含む）は、10 mg 併用群 78.4 %（80/102 例）、5 mg 併用群 69.2 %（63/91 例）、ボグリボース単独群 76.4 %（68/89 例）及び本剤単独群 63.1 %（65/103 例）に認められた。死亡例は治療期中では認められなかったが、観察期 7 日目に転移性膵がんによる死亡 1 例が認められた。重篤な有害事象は、10 mg 併用群で 4 例（胃がん、脳梗塞・心房細動、胆石症、椎間板突出）、5 mg 併用群で 3 例（帯状疱疹、乳がん、関節捻挫・頸部損傷）、ボグリボース単独群で 1 例（白内障）、本剤単独群で 3 例（胆管結石、発症時期不明な心筋梗塞、挫傷・関節捻挫・背部損傷）の計 11 例に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）（低血糖症

状及び臨床検査値異常を含む)は、10 mg 併用群 34.7 % (35/101 例)、5 mg 併用群 19.8 % (18/91 例)、ボグリボース単独群 25.8 % (23/89 例) 及び本剤単独群 21.4 % (22/103 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 KAD 2301 試験で認められた主な副作用

副作用	10 mg 併用群 (34.7 %、35/101 例)	5 mg 併用群 (19.8 %、18/91 例)	ボグリボース単独群 (25.8 %、23/89 例)	本剤単独群 (21.4 %、22/103 例)
低血糖症状	6.9% (7/102 例)	3.3% (3/91 例)	1.1% (1/89 例)	3.9% (4/103 例)
浮動性めまい	3.9% (4/102 例)	0	0	1.9% (2/103 例)
異常感	3.9% (4/102 例)	0	0	0
胃腸障害	9.8% (10/102 例)	6.6% (6/91 例)	10.1% (9/89 例)	6.8% (7/103 例)
腹部膨満	3.9% (4/102 例)	2.2% (2/91 例)	1.1% (1/89 例)	0
鼓腸	2.9% (3/102 例)	0	2.2% (2/89 例)	1.0% (1/103 例)
臨床検査値異常変動	15.8% (16/101 例)	8.8% (8/91 例)	13.5% (12/89 例)	9.7% (10/103 例)
AST 上昇	1.0% (1/101 例)	3.3% (3/91 例)	0	1.0% (1/101 例)
ALT 上昇	1.0% (1/101 例)	2.2% (2/91 例)	3.4% (3/89 例)	2.0% (2/101 例)
γ-GTP 上昇	4.0% (4/101 例)	3.3% (3/91 例)	2.2% (2/89 例)	2.9% (3/102 例)

低血糖症状により投与中止に至ったのは本剤単独群 1 例のみであり、併用群では認められなかった。その他、血圧、体重において臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、2 型糖尿病に対する本剤とボグリボースとの併用療法の有効性が検証され、安全性上も特に問題はないと考える旨を説明した。

(2) 長期併用試験 (5.3.5.2.1: KAD2302 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

第 / 相併用試験 (KAD2301) を完了し、本試験移行を希望した 2 型糖尿病患者 (目標症例数 [KAD-1229 併用群 (5 mg 及び 10 mg) の 52 週投与症例数として] 100 例) を対象に、本剤とボグリボースを 52 週間併用投与したとき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、第 / 相併用試験で割り付けられた治験薬をそのまま継続し、第 / 相併用試験における開票[†]によりボグリボース単独群及び本剤単独群であることが判明した症例は、治験終了とされた。投与期間は、第 / 相併用試験開始日から起算して 52 週間と設定された。

本試験に移行した 276 例のうち本剤とボグリボース併用群の総投与症例数 161 例 (10 mg 併用群 88 例、5 mg 併用群 73 例) 全例が安全性及び FAS 解析対象集団であった。

有効性について、HbA_{1c} 変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、右図のとおりであった。10 mg 併用群で投与 4 週 - 0.35 ± 0.24 %、12 週 - 0.68 ± 0.46 %、28 週 - 0.55 ± 0.50 %、52 週 - 0.53 ± 0.52 %、最終評価時 - 0.48 ± 0.62 % であり、5 mg 併用群

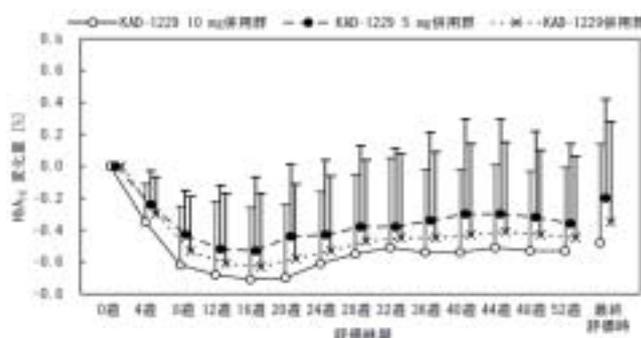


図 HbA_{1c} 変化量の推移

[†] KAD2301 試験 (二重盲検比較試験) の開票までは二重盲検下で実施している。

で投与 4 週 - 0.24 ± 0.21 %、12 週 - 0.52 ± 0.40 %、28 週 - 0.38 ± 0.51 %、52 週 - 0.36 ± 0.50 %、最終評価時 - 0.20 ± 0.62 %であり、両投与群ともすべての評価時期において有意に低下していた（対応のある t 検定; いずれも $p < 0.05$ ）。また、空腹時及び食後血糖値の変化量は、下表のとおりであり、いずれも投与開始時から有意な改善が認められた（対応のある t 検定: いずれも $p < 0.05$ ）。

表 血糖値変化量 (mg/dL)

		空腹時血糖値	食後血糖 1 時間値	食後血糖 2 時間値
10 mg 併用群	12 週	-16.1 ± 16.7	-49.5 ± 33.6	-46.8 ± 29.2
	28 週	-12.7 ± 24.0	-48.9 ± 37.8	-49.1 ± 40.4
	52 週	-12.9 ± 19.5	-41.3 ± 33.4	-39.4 ± 33.7
	最終評価時	-10.8 ± 24.1	-41.1 ± 35.5	-41.1 ± 39.7
5 mg 併用群	12 週	-11.8 ± 16.1	-47.4 ± 30.9	-42.0 ± 36.5
	28 週	-9.4 ± 17.8	-39.6 ± 30.6	-31.3 ± 31.4
	52 週	-12.2 ± 21.5	-44.4 ± 33.6	-34.7 ± 36.4
	最終評価時	-7.1 ± 24.1	-41.6 ± 34.5	-32.8 ± 39.3

平均値 ± 標準偏差

安全性について、有害事象（低血糖症状及び臨床検査値異常を含む）は、10 mg 併用群 96.6 %（85/88 例）、5 mg 併用群 94.5 %（69/73 例）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 10 mg 併用群で 9 例（足関節部骨折、胃腺腫、胆石症、挫傷、膀胱がん、坐骨神経痛・腰部脊椎管狭窄・椎間板突出、鼻嚢胞、直腸がん）、5 mg 併用群で 4 例（関節痛、痔核・直腸脱、直腸がん、回転性眩暈）の計 13 例に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。副作用（低血糖症状及び臨床検査値異常を含む）は、10 mg 併用群 45.5 %（40/88 例）、5 mg 併用群 32.9 %（24/73 例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 KAD 2302 試験で認められた主な副作用

副作用	10 mg 併用群 (45.5 %、40/88 例)	5 mg 併用群 (32.9 %、24/73 例)
低血糖症状	10.2% (9/88 例)	2.7% (2/73 例)
浮動性めまい	4.5% (4/88 例)	0
異常感	3.4% (3/88 例)	0
胃腸障害	11.4% (10/88 例)	12.3% (9/73 例)
腹部膨満	5.7% (5/88 例)	0
鼓腸	3.4% (3/88 例)	0
臨床検査値異常変動	21.6% (19/88 例)	13.7% (10/73 例)
好酸球増加	3.4% (3/88 例)	0
ALT 上昇	3.4% (3/88 例)	0
γ-GTP 上昇	4.5% (4/88 例)	1.4% (1/73 例)
LDH 上昇	3.4% (3/88 例)	4.1% (3/73 例)
TG 上昇	3.4% (3/88 例)	1.4% (1/73 例)
BUN 上昇	3.4% (3/88 例)	0
UA 上昇	1.1% (1/88 例)	4.1% (3/73 例)
尿たん白上昇	3.4% (3/88 例)	1.4% (1/73 例)

低血糖症状による中止例はなく、また、血圧、体重において臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤とボグリボース併用療法を長期間行っても安全性で特に問題はなく、血糖コントロールを可能にする治療法であると考えを説明した。

(3) α -GI 併用試験 (5.3.5.2.2: KAD2303 試験 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

食事療法に加えてアカルボース又はボグリボースによる単独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50例)を対象に、本剤を上乗せした際の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、アカルボース又はボグリボースを1日3回、16週間単独経口投与した後に(観察期)さらに α -GIの種類、用法・用量を変更せず、治療期として本剤10mgを上乗せし、1日3回、28週間経口投与と設定された。なお、有害事象の発現等、安全性に問題があった場合に本剤1回5mgへの減量、16週時に12週時のHbA_{1c}を確認し血糖改善効果が不十分で安全性に問題ない場合は、1回20mgに増量可とされ、一度増量又は減量した後の用量変更は不可とされた。

総投与症例数42例(アカルボース24例、ボグリボース18例)全例が、安全性及びFAS解析対象集団であった。なお、中止例は認められなかった。

有効性について、HbA_{1c}変化量(平均値±標準偏差)は、投与4週-0.22±0.27%、12週-0.51±0.44%、28週-0.60±0.54%、最終評価時-0.60±0.54%であり、いずれの評価時期においても投与開始時から有意な低下が認められた(対応のあるt検定; p<0.001)。また、最終評価時の空腹時及び食後血糖値の変化量は、下表のとおりであり、いずれも投与開始時から有意な改善が認められた。

表 血糖値変化量 (mg/dL)

	投与4週時	投与12週時	投与28週時	最終評価時
空腹時血糖値変化量	-15.5±20.2 ^{a)}	-17.9±27.1 ^{a)}	-18.5±25.7 ^{a)}	-18.5±25.7 ^{a)}
食後血糖1時間値変化量	--*	-50.5±39.7 ^{a)}	-48.1±41.2 ^{a)}	-48.1±41.2 ^{a)}
食後血糖2時間値変化量	--*	-58.2±33.4 ^{a)}	-49.0±38.6 ^{a)}	-49.0±38.6 ^{a)}

*: 未測定、a): 投与開始時との比較 p<0.001 (対応のあるt検定) 平均値±標準偏差

HbA_{1c}変化量(平均値±標準偏差)は、併用薬別では、アカルボース併用及びボグリボース併用例で、それぞれ投与4週-0.24±0.21%及び-0.20±0.34%、12週-0.52±0.40%及び-0.51±0.50%、28週-0.68±0.49%及び-0.49±0.61%、最終評価時-0.68±0.49%及び-0.49±0.61%であり、いずれも0週時に比較して有意な低下が認められ(対応のあるt検定; p<0.05)。また、食後血糖1及び2時間値についても、アカルボース併用例及びボグリボース併用例ともに、いずれも0週時に比較し有意に低下した。

最終投与量は5mgが3例、10mgが25例、20mgが14例であり、10mg投与ではHbA_{1c}は併用投与開始後すべての評価時期において0週時に比較して有意に低下したが、20mgでは有意な低下は認められなかった。

安全性について、有害事象(低血糖症状及び臨床検査値異常を含む)は、73.8%(31/42例)に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象として白内障1例が認められたが、因果関係は否定されている。副作用(低血糖症状及び臨床検査値異常を含む)は、14.3%(6/42例)に認められ、主な事象は、低血糖症状9.5%(4例)であった。

低血糖症状による中止例はなく、また、血圧、体重において臨床上問題となる変化は認めら

れなかった。

以上より申請者は、アカルボース、ボグリボースのいずれの併用でもほぼ同様の有効性及び安全性が期待できる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) 対象患者について

機構は、2 型糖尿病に対する薬物治療の中で、本剤を α -GI に上乗せする治療法の対象となる患者層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。本邦における 2 型糖尿病に対する基本的な治療として、食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な患者には、低血糖症状が少ない α -GI の単独療法から治療を開始し、糖尿病の進行とともに単独療法における増量、他の血糖降下剤との併用又は他剤へ切り替える治療が行われている。しかしながら、HbA_{1c} 値があまり高くない早期軽症の糖尿病患者[‡]に対して、 α -GI にスルホニル尿素 (SU) 剤を上乗せする療法は、低血糖の懸念から医療現場では推奨されておらず (機構注：実臨床現場において、 α -GI 製剤と他剤との併用療法のうち、 α -GI 製剤と SU 剤の組み合わせが 80 %を超える; 2004 年 IMS 処方統計)、結果として早期軽症の糖尿病患者に対する治療開始が遅れ、最終的な糖尿病治療の目標達成率が低迷する一因になっていると考える。さらに本剤は、SU 剤と同様に膵 β 細胞の SU 受容体に直接作用するものの、従来の SU 剤に比べて投与直後から速やかにインスリン分泌を促す一方で、血中からの消失が速いことから、本剤と α -GI の併用療法は食直前投与の適正使用を行う限り、早期軽症糖尿病患者に対して低血糖リスクを増大することなく、安全かつ厳格に血糖コントロールができると考える。本剤と α -GI との併用療法の対象は、軽症糖尿病患者[‡]であり、食後高血糖を示すとともに、単剤治療では血糖コントロールが不十分な患者が適当な治療対象であると考えている。今般実施した臨床試験の結果、血糖の厳格なコントロールが可能となり、50 %以上の症例で治療目標 (HbA_{1c} が 6.5 %未満) が達成されたことから、本併用療法は、臨床的に意義のある糖尿病治療法の一つであると考えている。

機構は、「早期軽症糖尿病患者」については、既承認申請時にも議論され、申請者は一般的な概念として医療現場に浸透していると説明しているが、未だ概念的な表現であり、対象患者を具体的に特定するには至らないものとする。さらに、機構は、臨床試験における選択基準において HbA_{1c} の上限値を 8.5 %と設定した理由及び血糖コントロールが「不可」(HbA_{1c} が 8.0 %以上、空腹時血糖 160 mg/dL 以上; 糖尿病治療ガイド 2006-2007) の患者を本併用療法の適応対象とする意義について説明を求めた。

[‡] 「軽症糖尿病」とは、「糖尿病を早期発見・管理することで、病態を軽症の状態にとどめ、結果として膵 β 細胞の保護や、慢性合併症の発症予防に結びつく」との考えに基づいて導入された病期概念であり、臨床的には発症から時間が経過していないことに加え、進行した合併症がみられないこと、病態学的にはインスリン総分泌量は保たれているものの、インスリン追加分泌の低下及び遅延分泌が認められ、インスリン抵抗性が増大することが特徴であると、申請者は説明している。また、血糖の目安としては、食前 ~ 150 mg/dL、食後 ~ 250 mg/dL、HbA_{1c} ~ 8.0 %であり、肥満、高脂血症、高血圧症の合併がしばしばみられるとされている。

申請者は、以下のように回答した。HbA_{1c} の上限値は、本剤のボグリボース対照臨床試験 (KAD-320) の結果から、ボグリボースと本剤との併用療法によって治療目標 (HbA_{1c} として 6.5%) の達成が十分可能な値と考えて設定した。一般的に、HbA_{1c} が 8.0% の前半までの軽症糖尿病患者においては、空腹時血糖より食後血糖の方が HbA_{1c} への寄与が高いことが報告されており (Monnier L. *et al.*, *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5) HbA_{1c} がまだそれほど高くない患者においては、食後血糖値を早期から十分に改善することで HbA_{1c} の改善が期待されることから、HbA_{1c} 上限値 8.5% は妥当であると考え。また、第 / 相併用試験 (KAD2301) における血糖コントロール指標の評価別の有効性は、下表のとおりであり、「不可」の患者層では「優~可」の患者層に比べて、いずれの投与群でも低い HbA_{1c} 目標達成率を示した。中等症以上の患者に対しては、一部の患者では効果が期待できるが、空腹時血糖が高く効果不十分な患者については SU 剤への切替えなど適切な治療を選択する必要があると考える。

表 KAD2301 試験における血糖コントロール指標の評価別 HbA_{1c} 値及び HbA_{1c} 目標達成率

投 与	ベースラインの 血糖コントロール評価		投与開始時 HbA _{1c}	HbA _{1c} 変化量	HbA _{1c} 目標達成率
本剤 10 mg+ボグリボース併用	優~可 ¹⁾	63 例	6.97±0.37%	-0.61 ± 0.38 %	60.3 % (35/58 例)
	不可 ²⁾	38 例	7.36±0.55%	-0.68 ± 0.56 %	39.5 % (15/38 例)
本剤 5 mg+ボグリボース併用	優~可 ¹⁾	59 例	6.87±0.33%	-0.40 ± 0.31 %	49.1 % (28/57 例)
	不可 ²⁾	32 例	7.31±0.53%	-0.51 ± 0.59%	26.7 % (8/30 例)
ボグリボース単独	優~可 ¹⁾	45 例	6.91±0.39%	-0.06 ± 0.30 %	7.3 % (3/41 例)
	不可 ²⁾	44 例	7.45±0.43%	0.02 ± 0.41 %	2.3 % (1/44 例)
本剤 10 mg 単独	優~可 ¹⁾	68 例	6.94±0.35%	-0.27 ± 0.46%	31.1 % (19/61 例)
	不可 ²⁾	33 例	7.42±0.42%	-0.49 ± 0.51 %	12.1 % (4/33 例)

1) 可： 空腹時血糖 160 mg/dL 未満及び HbA_{1c} 8.0% 未満

2) 不可：空腹時血糖 160 mg/dL 以上或いは HbA_{1c} 8.0~8.4%

機構は、本併用療法の明確な患者対象を判別することが困難であることについては理解するが、現時点では基本的に α-GI で血糖コントロールが不十分かつ HbA_{1c} 値が 8% 程度までの患者が対象であると考え。また、血糖コントロール状態が「不可」の患者については、本併用療法により厳格な血糖コントロールを実現できる症例は限られており、活動性のある増殖性糖尿病性網膜症を有するなど、緩徐な血糖コントロールを選択する必要がある患者において、本併用療法によるベネフィットが得られる場合があるものと考え。

以上より機構は、本併用療法は多数ある 2 型糖尿病治療法の中の選択肢の 1 つであり、個々の患者でリスクとベネフィットを考慮して最適な治療法が選択され、漫然と投与されないよう留意することが肝要であると考え。

(2) 長期使用時における有効性について

機構は、長期併用試験 (KAD2302) において、投与期間が長くなるにつれて、HbA_{1c} 変化量は小さくなり、HbA_{1c} 目標達成率と HbA_{1c} 改善率が低下していく傾向が認められたことから、長期使用時の有効性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。SU 剤で認められる二次無効の発現は、SU 剤が食間にも膵 β 細胞に非生理的にインスリン分泌を強いることにより、膵 β 細胞の疲弊を招くことによる

と考えられている。本剤は投与後速やかに血中濃度が上昇し、その後血中から速やかに消失して、毎食後のインスリン追加分泌のみに作用する速効性・短時間作用型インスリン分泌促進薬であり、食後の高血糖時にのみインスリン分泌を刺激し、糖尿病患者のインスリン分泌をより生理的なものに改善することが特徴である。このことから、本剤のような作用機序の薬剤はSU 剤にみられるような膵β細胞の疲弊による二次無効をおこしにくいものとする。KAD2302 試験において、HbA_{1c} 変化量は、投与 16 週付近を改善効果のピークとしてその後わずかに悪化した。いずれの評価時期においても 0 週時に比べて有意な HbA_{1c} の改善を示した。また、HbA_{1c} 値が徐々に上昇することはインスリン製剤でも観察されており (Garg SK. *et al.*, *Diabet Med* 1996; 13: 47-52) この原因としては、長期臨床試験でのコンプライアンスの悪化などによる、糖尿病自体の自然経過が考えられている。なお、現在進行中の本剤単独療法の特定使用成績調査 (長期) において 2006 年 1 月 28 日までに投与期間が 52 週以上として報告された症例数は 14 例と限られており、長期投与時の HbA_{1c} 値の変化について評価することはできなかった。また、製造販売後調査における 1 年以上の長期投与に関するまとまったデータについても、2006 年 10 月 31 日時点で得られていない。

機構は、KAD2302 試験における HbA_{1c} 変化量は 0 週時と比較した時、各投与群のすべての評価時期において有意に低下していたこと、HbA_{1c} の最大変化量と 52 週時の変化量の平均値の差は、本剤 10 mg 併用群で 0.18 %、本剤 5 mg 併用群で 0.17 %であり、本剤単剤長期投与試験 (衛研発第 3740 号 平成 15 年 11 月 13 日 グルファスト錠審査報告書参照) における HbA_{1c} の最大変化量と 52 週時の変化量の平均値の差 (0.39 %) に比べても小さいことから、長期投与において認められた HbA_{1c} 変化量の減少、HbA_{1c} 目標達成率と HbA_{1c} 改善率の低下傾向は、二次無効というよりもコンプライアンスの悪化などによる糖尿病の自然経過によるものであるとした申請者の説明について理解する。したがって、適切にコンプライアンスが維持されるよう患者教育、情報提供を行う必要があると考える。また、機構は現時点では、本剤の長期使用による二次無効を判断するためのデータは不十分であることから、長期使用時における有効性については、今後も製造販売後調査の中で情報収集を行う必要があると考える。

(3) 安全性について

提出された 5 試験で認められた死亡例及び重篤な有害事象について、本剤との因果関係はすべて否定され、重篤な副作用は認められなかった。

機構は、低血糖症状、胃腸障害及び肝機能障害について、併用療法と単独療法を比較し、発現率に違いがないか説明するよう求めた。

申請者は、以下の表を提示して説明した。

表 「低血糖症状」、「胃腸障害」及び「肝胆道系障害」の有害事象発現率

有害事象	単独療法申請時			α-GI 併用申請時					
	804 例			本剤・α-GI 併用例			α-GI 単独投与例		
	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 (%)
低血糖症状	207	49	6.1	52	20	8.5	4	2	2.2
胃腸障害	294	191	23.8	138	79	33.6	47	25	28.1
肝胆道系障害	7	7	0.9	6	6	2.6	1	1	1.1
副作用	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 (%)
低血糖症状	195	45	5.6	43	17	7.2	4	2	2.2
胃腸障害	102	74	9.2	31	22	9.4	21	14	15.7
肝胆道系障害	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0

低血糖

「低血糖症状」の有害事象発現率は、単独療法申請時の6.1%に対して、本剤・α-GI併用例及びα-GI単独投与例はそれぞれ8.5%及び2.2%であり、本剤・α-GI併用例でやや高値を示したが、単独療法申請時と差はみられなかった。また、第 / 相併用試験における「低血糖症状」の有害事象は、本剤10mg併用群(6.9%)で本剤10mg単独群(4.9%)よりわずかに多く認められたが、いずれも軽度であり、臨床的に大きな問題となるものではなかった。

胃腸障害

α-GIの主要な副作用である「胃腸障害」の有害事象発現率は、単独療法申請時23.8%に対して、本剤・α-GI併用例及びα-GI単独投与例はそれぞれ33.6%及び28.1%であり、単独療法申請時と比べてやや高値であった。しかしながら、副作用発現率については、α-GI併用例で9.4%であり、単独療法申請時の9.2%と同程度であった。さらに、有害事象発現率を個々の事象で比較しても、本剤単独療法と併用療法で違いはみられなかった。

肝機能障害

「肝機能障害」の有害事象発現率は、本剤・α-GI併用例2.6%、α-GI単独投与例1.1%であり、単独療法申請時(0.9%)と大きな違いはみられなかった。また、第 / 相併用試験(KAD-2301)における「肝胆道系障害」の有害事象発現率は、本剤10mg単独群2.9%に対して、本剤10mg併用群1.0%であり、併用により発現率が高まることはなかった。

なお申請者は、「低血糖症状」及び「肝機能障害」は、添付文書の副作用の項で「重大な副作用」として注意喚起しており、さらに、「低血糖症状」については「重要な基本的注意」及び「併用注意」において本剤とα-GIの併用により血糖降下作用が増強する旨を注意喚起していること、「胃腸障害」については、個別事象でみる限り、臨床的に大きな問題はないものと考え、添付文書においてさらなる注意喚起は必要ないものとする旨を説明した。

機構は、低血糖症状、胃腸障害及び肝機能障害について、現時点では本剤とα-GIとの併用時にそれぞれの単独投与時よりも多く発現する傾向は認められていないことから、単独投与時と同様な注意を払うことで差し支えないと考える。しかしながら、臨床試験から得られている

情報は限られていることから、併用時の安全性については製造販売後調査の中でさらに確認する必要があると考える。

(4) 20 mg への増量について

機構は、 α -GI 併用試験 (KAD2303) において、42 例中 14 例が本剤 1 回 20 mg (1 日 3 回 60 mg/日) に増量されているが、HbA_{1c} が低下し増量効果が認められたのは 14 例中 7 例 (10 mg 投与で HbA_{1c} は低下傾向であり増量によりさらに低下した 3 例、10 mg で HbA_{1c} は低下せず増量後に低下した 4 例) であったことから、増量効果が期待できる場合と他剤を使用すべき場合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。限られた症例ではあるが増量効果が認められたこと、増量後の安全性は増量前 (10 mg) とほぼ同様であったことから、本剤の増量は意義があるものとする。本剤の増量又は他剤への変更の判断は医師に委ねられるが、増量効果が得られる患者は限られていることを考慮し、漫然と本剤 20 mg が投与されることのないように留意すべきであるとする。なお、本剤単独療法の使用成績調査において、調査開始 (2004 年 5 月) から 2006 年 12 月 4 日までに集積された有効性の検討可能な 3,995 例のうち、1 日 3 回の服薬中 1 回でも 20mg に増量した症例は 56 例であったが、投与開始から増量までの期間が症例ごとに異なり、HbA_{1c} の変化について評価はできなかった。また、長期投与に関する特定使用成績調査 (2004 年 5 月 ~ 2006 年 12 月 4 日) で有効性の検討が可能であった 398 例のうち、増量した症例は 5 例であり、増量効果に関する評価はできなかった。

機構は、現時点では増量効果に関するデータが乏しく、また、増量効果が得られる患者は限られていることから、本剤 20 mg と α -GI とを併用した症例における安全性及び有効性について、製造販売後の調査の中でさらに検討する必要があると考える。

・ 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を実施した。その結果、試験の信頼性又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。

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、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、原資料と症例報告書の不整合が認められていた件について適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況にあったことを指摘した。しかしながら、機構は、いずれも GCP 不適合に該当する違反事例までにはあたらず、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。

・総合評価

提出された資料から、 α -GI と本剤の併用による、「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善」に対する有効性は示されたと判断する。

安全性については、既承認申請時とほぼ同様であり特段大きな問題は認められていないが、本剤は比較的長期間投与される薬剤であり、20 mg まで増量された症例も限られていることから、使用実態下における安全性及び有効性に関して製造販売後調査において確認する必要があると考える。

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、 α -GI と本剤の併用による「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 4 月 18 日作成

1. 申請品目

[販 売 名]	グルファスト錠 5 mg、同 10 mg
[一 般 名]	ミチグリニドカルシウム水和物
[申 請 者]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 10 月 14 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。

(1) 製造販売後調査について

機構は、本剤の α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法については、比較的長期間投与されることが想定されることから、使用実態下における安全性及び有効性については、長期的な視野に立って情報収集されることが望ましいと考えている。製造販売後に長期使用に係る特定使用成績調査を実施し、現在実施中の単独療法における長期使用時の調査結果と比較検討、低血糖症状、胃腸障害、肝機能障害をはじめとする副作用について情報収集、 α -グルコシダーゼ阻害剤の種類別(特に臨床試験において併用経験のないミグリトール)の安全性及び有効性について情報収集、増量例における安全性及び有効性について情報収集し、本併用療法の長期使用における安全性及び有効性について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査の実施計画書(案)を提示し、以下のように回答した。本剤の α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法の使用実態下における安全性及び有効性について、上記 ~ を考慮し、調査予定症例数として 300 例以上、観察期間 18 カ月の長期使用に係る特定使用成績調査を実施する予定である。また、収集した情報については、定期的に検討する予定である。

機構は、以上の回答を了承した。

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。また、再審査期間はグルファスト錠 5 mg、同 10 mg の現在の再審査の残余期間である平成 24 年 1 月 28 日までとすることが適当であると判断する。

- 【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。
食事療法・運動療法のみ
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
(下線部追加)
- 【用法・用量】 通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mg
を1日3回毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減
する。