

審査報告書

平成 21 年 1 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 19 年 4 月 23 日
[剤型・含量]	1 錠中にミチグリニドカルシウム水和物を 5 mg 又は 10 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審查結果

平成 21 年 1 月 8 日

〔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 19 年 4 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・運動療法に加えてチアゾリジン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 型糖尿病における本剤の有効性及び安全性は示されていると判断する。

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・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

(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 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。

（変更なし）

*本承認申請後の2007年5月に承認された。

審査報告 (1)

平成 20 年 11 月 25 日

I. 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 19 年 4 月 23 日
〔剤型・含量〕	1 錠中にミチグリニドカルシウム水和物を 5 mg 又は 10 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食事療法・運動療法のみ ② <u>食事療法・運動療法に加えてインスリン抵抗性改善剤を使用</u> (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。 (変更なし)
〔特記事項〕	なし

II. 提出された資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略

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 5 mg、同 10 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるミチグリニドカルシウム水和物（以下、「本薬」）は、キッセイ薬品工業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である。本剤は 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。また、本承認申請後の 2007 年 5 月には α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」）との併用療法も承認された。

海外では、2008 年 10 月現在、韓国及びヨルダンで承認されており（単独療法のみ）、台湾及び中国において■■■■■の承認申請中である（台湾では Orient Europharma Co., Ltd. による承認申請）。

今般申請者は、インスリン抵抗性改善作用を有するチアゾリジン系薬剤のピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）との併用療法に係る臨床試験成績を踏まえて、効能・効果を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料

効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな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

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデル（Zucker fatty ラット）を用いて、本薬とピオグリタゾンの併用効果が検討された。なお、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

肥満モデル Zucker fatty ラットにおけるピオグリタゾンとの併用効果 (4.2.1.1.1)

雄性Zucker fattyラット（13週齢、各群15例）にピオグリタゾン3 mg/kg又は0.5 %メチルセルロース溶液が1日1回7日間反復経口投与された。反復投与終了翌日に、絶食下で本薬1 mg/kg又は0.5 %カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液が単回経口投与され、その直後に液体飼料が経口負荷された。その結果、液体飼料負荷後の血漿グルコースAUC_{0-2 h}（平均値±標準誤差、以下同様）は、本薬群及びピオグリタゾン群でそれぞれ406.0 ± 14.1 及び346.9 ± 12.8 mg・h/dLであり、対照（0.5 %メチルセルロース溶液+0.5 %カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液）群の445.0 ± 13.3 mg・h/dLと比較してそれぞれ39.0 及び98.1 mg・h/dLの減少が認められた。併用群では296.7 ± 13.1 mg・h/dLであり、本薬群及びピオグリタゾン群に比べてそれぞれ109.3 及び50.2 mg・h/dL減少した。また、液体飼料負荷後の血漿インスリンAUC_{0-2 h}は、本薬群及びピオグリタゾン群ではそれぞれ94.4 ± 10.2 及び45.7 ± 3.9 ng・h/mLであり、対照群の71.2 ± 5.6 ng・h/mLと比較して本薬群では23.2 ng・h/mLの増加、ピオグリタゾン群では25.5 ng・h/mLの減少が認められた。併用群では55.8 ± 6.3 ng・h/mLであり、ピオグリタゾン群に比べて10.1 ng・h/mL増加した。

以上より申請者は、本薬とピオグリタゾンの併用投与により、液体飼料負荷後の血糖AUC_{0-2 h}及びインスリンAUC_{0-2 h}に対して併用効果が認められたと説明している。

<審査の概略>

機構は、本薬とピオグリタゾンの併用投与により、それぞれの単独投与時と比べて血漿グルコースAUC_{0-2 h}の減少が認められていることから、本薬とピオグリタゾンの血糖低下作用に関し併用効果は示されていると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概略

効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概略

効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 薬物相互作用試験（5.3.2.2.1～2）及び臨床薬理

試験（5.3.3.4.1）の成績が提出された。ヒト血漿中本薬濃度は高速液体クロマトグラフ法、ピオグリタゾン及び代謝物の濃度は液体クロマトグラフ質量分析法（LC/MS/MS 法）により測定され、定量下限はそれぞれ 5、20 及び 20 ng/mL であった。

（１）ヒト生体試料を用いた *in vitro* 薬物相互作用試験（5.3.2.2.1～2:試験番号 PK-05-502～503）

ヒト血漿中における本薬の非結合形濃度がピオグリタゾン及び主代謝物 M-IVの共存下又は非共存下で測定された。その結果、本薬（1 µg/mL）の非結合形濃度は、血漿中ピオグリタゾン又は M-IV濃度 5 µg/mL 共存下において影響を受けなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬のグルクロン酸抱合代謝に対するピオグリタゾン及び主代謝物M-IVの影響を評価した結果、ピオグリタゾン及びM-IVによるIC₅₀値はいずれも 50 µmol/Lより大きく、臨床において薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

（２）臨床薬理試験（5.3.3.4.1: 試験番号 KAD3303<20 年 月～20 年 月>）

健康成人男性（目標症例数 20 例）を対象に、本剤とピオグリタゾン併用時の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 日目に本剤 10 mg を朝食直前に単回経口投与、第 2 日目から第 10 日目までピオグリタゾン 30 mg を 1 日 1 回朝食直前に反復経口投与、第 11 日目に本剤 10 mg 及びピオグリタゾン 30 mg を朝食直前に経口投与、さらに本剤 10 mg を昼食及び夕食の直前に経口投与するとされた。

総投与症例数 20 例全例が安全性解析対象とされ、被験者の意思により治験が中止された 1 例を除く 19 例が薬物動態解析対象とされた（安全性については、「4. 臨床に関する資料」（ii）を参照）。

本薬の薬物動態に対するピオグリタゾン併用の影響は、第 1 日目及び 11 日目の朝食直前経口投与後の血漿中本薬濃度を比較することにより、定常状態におけるピオグリタゾンの薬物動態に対する本剤併用の影響は、ピオグリタゾン単独投与（第 10 日目）と併用投与（第 11 日目朝食直前投与）のピオグリタゾン未変化体、活性代謝物（M-II、M-III、M-IV）及び活性化合物合計の血漿中濃度を比較することにより検討された。

本剤単独投与時のT_{max}、C_{max}及びt_{1/2}は、それぞれ 0.316 ± 0.113 時間（平均値±標準偏差、以下同様）、1049.85 ± 419.76 ng/mL及び 1.338 ± 0.271 時間であった。両薬剤併用投与時では、それぞれ 0.382 ± 0.293 時間、1147.57 ± 888.02 ng/mL及び 1.202 ± 0.151 時間であり、本剤単独投与時と同様であった。本剤単独投与時のC_{max}及びAUCに対する両薬剤併用投与時の幾何平均値の比〔90 %信頼区間〕はそれぞれ 0.98 [0.76,1.25] 及び 0.98 [0.92,1.04] であった。

ピオグリタゾン単独投与時の血漿中ピオグリタゾン未変化体濃度のT_{max}、C_{max}及びt_{1/2}は、それぞれ 3.316 ± 0.768 時間、677.6 ± 349.9 ng/mL及び 8.065 ± 1.867 時間であった。両薬剤併用投与時では、それぞれ 3.000 ± 0.782 時間、729.4 ± 298.2 ng/mL及び 8.236 ± 3.465 時間であり、ピオグリタゾン単独投与時と同様であった。ピオグリタゾン単独投与時のC_{max}及びAUC_τに対する両薬剤併用投与時の幾何平均値の比〔90 %信頼区間〕はそれぞれ 1.10 [0.93,1.30] 及び 1.03 [0.90,1.18] であった。ピオグリタゾン単独投与時の定常状態における活性化合物合計（ピオグリタゾン未変化体、代謝物M-II、III、IV）について、ピオグリタゾン単独投与時のC_{max}及びAUC_τに対する併用投与時

の幾何平均値の比〔90 %信頼区間〕はそれぞれ 1.03 [0.94,1.13] 及び 1.02 [0.94,1.10] であった。本剤とピオグリタゾン併用投与時の血漿中M-II、III及びIV濃度は、いずれもピオグリタゾン単独投与時と同様であった。

以上より申請者は、本薬及びピオグリタゾンは相互の薬物動態に影響を与えなかったことから、両薬剤の併用投与時に薬物動態に起因した相互作用が生じる可能性は低いと考えられると説明している。

<審査の概略>

機構は、本薬がピオグリタゾン及び主要代謝物の血漿たん白結合及び代謝に及ぼす影響、また、ピオグリタゾン以外のチアゾリジン系薬剤との薬物相互作用の可能性について、それぞれヒト生体試料を用いた検討結果があれば提示し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。ピオグリタゾンは血漿たん白結合率が 99 %以上と高いが、見かけの分布容積は比較的大きく、主として肝臓により体内から除去され、未変化体の腎排泄はほとんどないとの動態特性を有すること、及びピオグリタゾンは複数の CYP 分子種により代謝されるが、本薬は CYP 代謝に影響を及ぼさないことが確認されていることから、本薬がピオグリタゾン及び主要代謝物の血漿たん白結合及び代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考え、ヒト生体試料を用いた検討は行わなかった。また、他のチアゾリジン系薬剤として、海外で上市されているマレイン酸ロシグリタゾンの動態特性を踏まえると、CYP 代謝に関する相互作用の可能性は低い、血漿たん白結合及び抱合代謝に及ぼす影響は明らかではない。

機構は、臨床薬理試験において、本薬及びピオグリタゾン未変化体いずれについても単独/併用投与時の C_{max} の幾何平均値の比の 90 %信頼区間は [0.76,1.25] 及び [0.93,1.30] であったこと、また、本薬の C_{max} が 2 倍以上上昇した症例、本薬の C_{max} が約 1/4 に低下し T_{max} が延長した症例、ピオグリタゾン未変化体の C_{max} が 3 倍以上上昇した症例が認められていることを踏まえ、併用時に両薬物の吸収が影響を受ける可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。個々の症例の C_{max} 及び T_{max} において、両薬剤併用時の薬物動態変化に一定の傾向は認められなかったこと、本薬については高用量での吸収低下は認められていないことから、併用時の吸収過程で相互作用が生じる可能性は低いと考える。また、両薬物の動態特性からみて、反復併用時には単回投与時の薬物動態パラメータから予測可能な血漿中濃度推移を示すものと考えられること、 C_{max} 等が高値を示した症例において臨床的に問題となる有害事象や臨床検査値の異常変動は認められていないこと、2 型糖尿病患者を対象とした第 II/III 相検証試験 (KAD3301) 及び長期併用投与試験 (KAD3302) におけるピオグリタゾン単独群及び本剤併用群の治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) の発現率は、これまでにピオグリタゾンで報告されている副作用発現率と大きな違いは認められないことから、両薬剤併用時に安全上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、両薬剤の併用により吸収挙動が大きく変化する症例が認められ、これらの症例に関しては何らかの相互作用が生じた可能性は否定できないと考えるものの、これらの症例における安全性データ及び提出された臨床試験成績を踏まえると、適切な注意喚起及び製造販売後の情報収集を行うことで併用時に安全上の大きな問題が生じる可能性は低いと考え、以上の回答を了承した (「4. 臨床に関する資料」(ii) を参照)。

(ii) 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、日本人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(5.3.3.4.1)、日本人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相検証試験(5.3.5.1.1)及び長期併用投与試験(5.3.5.2.1)の成績が提出された。

(1) 臨床薬理試験 (5.3.3.4.1: 試験番号 KAD3303<20■年■月～20■年■月>)

健康成人男性(目標症例数 20 例)を対象に、本剤とピオグリタゾン併用時の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第1日目に本剤 10 mg を朝食直前に単回経口投与、第2日目から第10日目までピオグリタゾン 30 mg を1日1回朝食直前に反復経口投与、第11日目に本剤 10 mg 及びピオグリタゾン 30 mg を朝食直前に経口投与、さらに本剤 10 mg を昼食及び夕食の直前に経口投与するとされた。

総投与症例数 20 例全例が安全性解析対象とされ、被験者の意思により治験が中止された1例を除く 19 例が薬物動態解析対象とされた(薬物動態については、「4. 臨床に関する資料」(i)を参照)。

安全性について、有害事象は5例10件(頭痛6件、低血糖症、下痢、ALT 増加、 γ -GTP 増加各1件)認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。低血糖症が中等度であった以外はいずれも軽度の事象であり、重篤な有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、両薬剤併用時の薬物相互作用に伴う安全性の懸念は低いと説明している。

(2) 第Ⅱ/Ⅲ相検証試験 (5.3.5.1.1: 試験番号 KAD3301<20■年■月～20■年■月>)

食事療法に加えてピオグリタゾン単独療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(目標症例数 300 例、各群 100 例)を対象に、ピオグリタゾン単独群に対する本剤併用群の優越性を検証すること及び本剤 5 mg、10 mg 併用群の用量間の検討を行うことを目的として、無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期開始8週間前から一定用量(15 mg 又は 30 mg/日)のピオグリタゾンで治療中の患者に本剤 5 mg、10 mg 又はプラセボを1日3回毎食直前(5分以内)にピオグリタゾンに上乗せして経口投与とされた。投与期間は16週間とされた。

総投与症例数 381 例(ピオグリタゾン単独群 127 例、本剤 5 mg併用群 127 例、本剤 10 mg併用群 127 例)全例が安全性解析対象とされ、評価可能なHbA_{1c}のデータが得られなかった3例を除く 378 例(ピオグリタゾン単独群 127 例、本剤 5 mg併用群 125 例、本剤 10 mg併用群 126 例)が最大の解析対象集団とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目はHbA_{1c}、副次評価項目は食後2時間血糖値、食後1時間血糖値、空腹時血糖値とされ、それらの結果は表1のとおりであった。HbA_{1c}の投与0週時からの変化量の推移は図1のとおりであり、主解析である最終評価時(投与16週時又は中止時)におけるHbA_{1c}変化量(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、ピオグリタゾン単独群 $-0.02 \pm 0.60\%$ 、本剤 5 mg併用群 $-0.45 \pm 0.77\%$ 、本剤 10 mg併用群 $-0.67 \pm 0.59\%$ であり、本剤 5 mg併用群及び10 mg併用群のピオグリタゾン単独群に対する優越性が検証された(いずれも $p<0.001$ 、閉手順に基づく対比を用いた分散分析、ピオ

グリタゾン単独群、本剤 5 mg併用群、本剤 10 mg併用群に対する対比係数：[-1, 0, 1]（ピオグリタゾン単独群と本剤 10 mg併用群の比較）、[-1, 1, 0]（ピオグリタゾン単独群と本剤 5 mg併用群の比較）。本剤 5 mg併用群及び 10 mg併用群とピオグリタゾン単独群の群間差とその 95 %信頼区間はそれぞれ-0.43 [-0.59, -0.27] 及び-0.65 [-0.81, -0.49] であった。さらに、探索的に行われた本剤の用量群間の比較の結果、本剤 10 mg併用群は本剤 5 mg併用群に対して有意な改善を示した（ $p=0.008$ 、対比を用いた分散分析、対比係数：[0, -1, 1]）。群間差とその 95 %信頼区間は-0.22 [-0.38, -0.06] であった。

表 1 最終評価時（投与 16 週時又は中止時）における主要評価項目及び副次評価項目の結果

		評価項目	ピオグリタゾン単独群	本剤 5 mg 併用群	本剤 10 mg 併用群
主要評価項目	主解析	HbA _{1c} 変化量 (%) †	-0.02 ± 0.60 (127)	-0.45 ± 0.77 (125)* -0.43 [-0.59, -0.27]	-0.67 ± 0.59 (126)* -0.65 [-0.81, -0.49]
	副解析	HbA _{1c} 6.5 %未満達成率 (%) ‡	5.7 (7/123)	21.3 (26/122)** 15.6 [7.3, 24.0]	30.2(38/126)** 24.5 [15.5, 33.5]
		HbA _{1c} 7.0 %未満達成率 (%) ‡	21.7 (20/92)	50.0(50/100)** 28.3 [15.3, 41.2]	55.8(58/104)** 34.0 [21.3, 46.8]
副次評価項目			食後 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) †	-43.3 ± 44.2 (120)* -32.9 [-44.2, -21.6]	-56.3 ± 44.3 (121)* -45.9 [-57.2, -34.6]
			食後 1 時間血糖値変化量(mg/dL)†	-53.4 ± 38.3 (120)* -35.6 [-45.4, -25.8]	-58.6 ± 41.5 (121)* -40.8 [-50.6, -31.0]
			空腹時血糖値変化量(mg/dL)†	-13.3 ± 23.7 (122)* -9.8 [-15.6, -4.0]	-15.6 ± 25.9 (126)* -12.1 [-17.9, -6.4]

†：上段：平均値±標準偏差（例数）下段：ピオグリタゾン単独群との群間差 [95 %信頼区間]

‡：上段：達成率%（目標達成例数/例数）下段：ピオグリタゾン単独群との群間差 [95 %信頼区間]

*： $p<0.001$ （ピオグリタゾン単独群との比較、対比を用いた分散分析、対比係数：[-1, 0, 1]（ピオグリタゾン単独群と本剤 10 mg 併用群の比較）、[-1, 1, 0]（ピオグリタゾン単独群と本剤 5 mg 併用群の比較））

**： $p<0.001$ （ピオグリタゾン単独群との比較（Fisher 直接確率計算法））

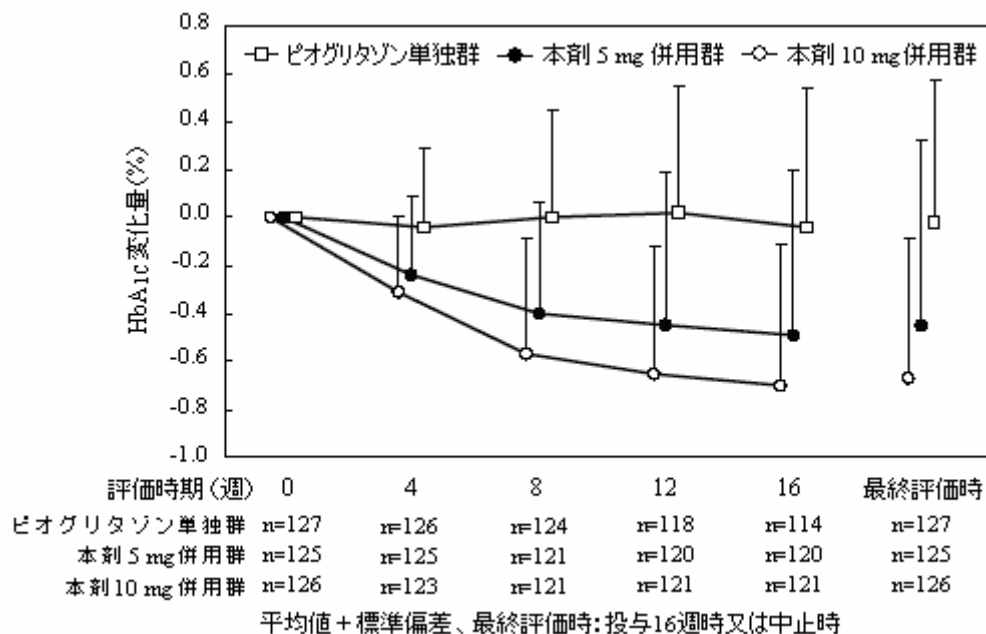


図 1 HbA_{1c}変化量の推移

安全性について、有害事象の発現率は、ピオグリタゾン単独群 81.1 %（103/127 例）、本剤 5 mg 併用群 80.3 %（102/127 例）、本剤 10 mg 併用群 81.9 %（104/127 例）、副作用の発現率は、ピオグ

リタゾン単独群 22.8 % (29/127 例)、本剤 5 mg 併用群 27.8 % (35/126 例、注：1 例は判定不能に分類された)、本剤 10 mg 併用群 28.3 % (36/127 例) であった。いずれかの群で発現率が 3 % を超えた有害事象は、表 2 のとおりであった。

表 2 いずれかの群で発現率が 3 % を超えた有害事象

有害事象名	ピオグリタゾン単独群	本剤 5 mg 併用群	本剤 10 mg 併用群
鼻咽頭炎	23/127 (18.1)	24/127 (18.9)	29 /127 (22.8)
クレアチンキナーゼ (CK) 上昇	15/127 (11.8)	9/125 (7.2)	15/126 (11.9)
ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 上昇	15/127 (11.8)	11/125 (8.8)	14/126 (11.1)
総コレステロール (TC) 上昇	6/127 (4.7)	3/125 (2.4)	11/126 (8.7)
体重増加	5 /127 (3.9)	7/127 (5.5)	10 /127 (7.9)
中性脂肪 (TG) 上昇	9/127 (7.1)	4/125 (3.2)	10/126 (7.9)
LDL-コレステロール上昇	5/127 (3.9)	4/125 (3.2)	10/126 (7.9)
白血球 (WBC) 増加	5/127 (3.9)	5/125 (4.0)	6/126 (4.8)
γ-GTP 上昇	5/127 (3.9)	5/125 (4.0)	6/126 (4.8)
上気道の炎症	3/127 (2.4)	2/127 (1.6)	6/127 (4.7)
低血糖症状 (関連症状を含む)	4/127(3.1)	3/127(2.4)	5/127(3.9)
便秘	1/127 (0.8)	1/127 (0.8)	5/127 (3.9)
血中尿素窒素 (BUN) 上昇	2/127 (1.6)	3/125 (2.4)	4/126 (3.2)
AST 上昇	3/127 (2.4)	2/125 (1.6)	4/126 (3.2)
乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇	9/127 (7.1)	1/125 (0.8)	4/126 (3.2)
血圧上昇	1/127 (0.8)	3/127 (2.4)	4/127 (3.1)
浮腫	2/127 (1.6)	2/127 (1.6)	4/127 (3.1)
尿糖上昇	8/127 (6.3)	5/125 (4.0)	3/126 (2.4)
尿蛋白上昇	6/127 (4.7)	7/125 (5.6)	3/126 (2.4)
末梢性浮腫	3/127 (2.4)	4/127 (3.1)	3/127 (2.4)
頭痛	1/127 (0.8)	4/127 (3.1)	3/127 (2.4)
季節性アレルギー	4/127 (3.1)	4/127 (3.1)	2/127 (1.6)
尿潜血上昇	6/127 (4.7)	5/125 (4.0)	1/126 (0.8)
浮動性めまい	3/127 (2.4)	4/127 (3.1)	1/127 (0.8)
不眠症	0/127 (0.0)	4/127 (3.1)	1/127 (0.8)
体位性めまい	0/127 (0.0)	4/127 (3.1)	0/127 (0.0)
感覚減退	1/127 (0.8)	4 /127 (3.1)	0/127 (0.0)
四肢痛	5/127 (3.9)	1 /127 (0.8)	0/127 (0.0)

発現例数/解析対象例数 (発現率%)、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる

重篤な有害事象は、ピオグリタゾン単独群で 2 例 2 件 (大腸癌、膀胱癌)、本剤 5 mg 併用群で 1 例 1 件 (ラクナ梗塞) 及び本剤 10 mg 併用群で 2 例 2 件 (喘息発作重積、肺炎) 認められ、投与中止とされたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象以外の投与中止に至った有害事象は、ピオグリタゾン単独群で 6 例 10 件 (空腹、気分変動 (以上低血糖症状)、アルツハイマー型認知症、蕁麻疹、腹部膨満、浮腫、体重増加、LDH 上昇、CK 上昇、BNP 上昇 (各 1 件))、本剤 5 mg 併用群で 4 例 9 件 (異常感 (3 件)、振戦、空腹、動悸 (以上低血糖症状)、浮動性めまい、下痢、眼の異常感 (各 1 件)) 及び本剤 10 mg 併用群で 4 例 8 件 (多汗症、悪寒、空腹 (以上低血糖症状)、悪心、胸水、腹水、AST 上昇、ALT 上昇 (各 1 件)) に認められた。また、本剤 10 mg 併用群で 1 例、死亡例が報告されている。本症例は肺炎を発症し試験が中止されたが、試験中止後肺炎は消失したものの肺炎に起因した多臓器不全を発症し、治験中止 2 週間後に死亡した。

有害事象のうち低血糖症状¹⁾は、ピオグリタゾン単独群 3.1 % (4/127 例) 15 件、本剤 5 mg 併用群 2.4 % (3/127 例) 22 件及び本剤 10 mg 併用群 3.9 % (5/127 例) 10 件認められ、ピオグリタゾ

¹⁾ 治験責任 (分担) 医師が発現状況から低血糖症状と判断したもの

ン単独群の1例2件が中等度と判断された以外は軽度であり、重篤と判断されたものはなかった。なお、低血糖症状により、ピオグリタゾン単独群1例2件、本剤5 mg併用群1例4件及び10 mg併用群1例3件で治験薬の投与が中止された。

体重増加の発現率は、ピオグリタゾン単独群3.9 % (5/127 例) に対して本剤5 mg 併用群5.5 % (7/127 例)、10 mg 併用群7.9 % (10/127 例) と本剤併用群で増加する傾向がみられたが、投与0 週時及び最終評価時の体重 (平均値±標準偏差) は、ピオグリタゾン単独群 66.75 ± 11.83 kg 及び 66.74 ± 11.89 kg、本剤5 mg 併用群 67.42 ± 13.43 kg 及び 67.78 ± 13.14 kg、10 mg 併用群 68.00 ± 13.53 kg 及び 68.82 ± 13.94 kg であり、ピオグリタゾン単独群と本剤併用群の間で投与0 週時と最終評価時の体重に大きな違いは認められなかった。

以上より申請者は、ピオグリタゾン単独療法に対する本剤とピオグリタゾン併用の有効性及び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ている。

(3) 長期併用投与試験 (5.3.5.2.1:試験番号 KAD3302<20 年 月～20 年 月>)

食事療法に加えてピオグリタゾン単独療法で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 (目標症例数は投与52 週投与例が100 例以上) を対象に、ピオグリタゾンと本剤を長期間併用投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、観察期開始8 週前から食事療法及び一定用量 (15 mg、30 mg 又は45 mg/日) のピオグリタゾンで治療中の患者に、本剤10 mg を1日3 回毎食直前 (5 分以内) にピオグリタゾンに上乗せして経口投与とされた。なお、治験責任 (分担) 医師の判断により、本剤1 回20 mg へ増量又は1 回5 mg へ減量することが可能とされた。投与期間は52 週間とされた。

総投与症例数171 例全例が安全性解析対象とされ、評価可能なHbA_{1c}のデータが得られなかった1 例を除く170 例が最大の解析対象集団とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性の評価項目とそれらの投与0 週時又は投与開始4 週前からの変化量の推移は表3 のとおりであった。HbA_{1c}変化量及び空腹時血糖値変化量は投与0 週時、食後2 時間血糖値及び食後1 時間血糖値は投与開始4 週前と比較して全ての評価時期で有意な低下を示した (いずれも $p < 0.001$ 、1 標本t検定)。HbA_{1c}変化量及び食後2 時間血糖値変化量の推移は、それぞれ図2 及び図3 のとおりであった。

表3 有効性の結果

評価項目	投与16 週	投与28 週	投与52 週	最終評価時 (投与52 週時又は中止時)
HbA _{1c} 変化量 [†] (%)	-0.81 ± 0.63 (161)	-1.01 ± 0.65 (157)	-0.78 ± 0.73 (143)	-0.76 ± 0.75 (170)
HbA _{1c} 6.5 %未満達成率 ^{**} (%)	28.0 (44/157)	38.6 (59/153)	29.5 (41/139)	27.1 (45/166)
HbA _{1c} 7.0 %未満達成率 ^{**} (%)	56.1 (74/132)	69.8 (90/129)	56.5 (65/115)	53.6 (75/140)
食後2 時間血糖値変化量 [†] (mg/dL)	-57.8 ± 48.4 (161)	-63.6 ± 50.4 (157)	-54.9 ± 54.8 (143)	-54.3 ± 54.7 (162)
食後1 時間血糖値変化量 [†] (mg/dL)	-58.5 ± 38.0 (161)	-64.2 ± 42.3 (157)	-57.8 ± 43.9 (143)	-57.5 ± 45.9 (162)
空腹時血糖値変化量 [†] (mg/dL)	-20.0 ± 24.0 (160)	-23.5 ± 24.5 (156)	-16.9 ± 27.2 (142)	-17.2 ± 29.0 (167)

†: 投与0 週時に対する変化量、‡: 投与開始4 週前に対する変化量、*: 平均値±標準偏差 (例数)、**: 達成率% (目標達成例数/例数)

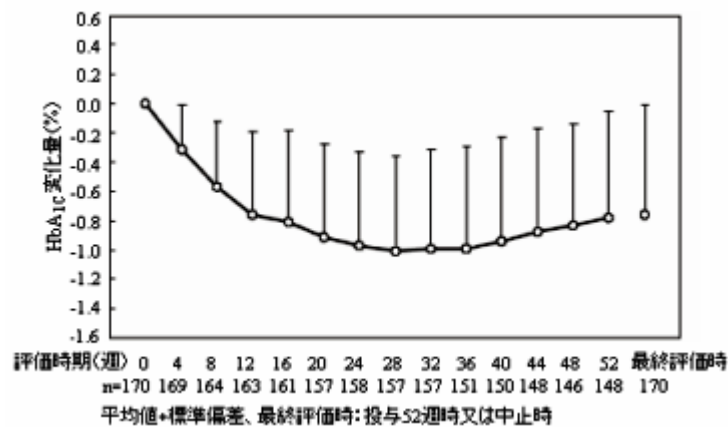


図2 HbA_{1c}変化量の推移

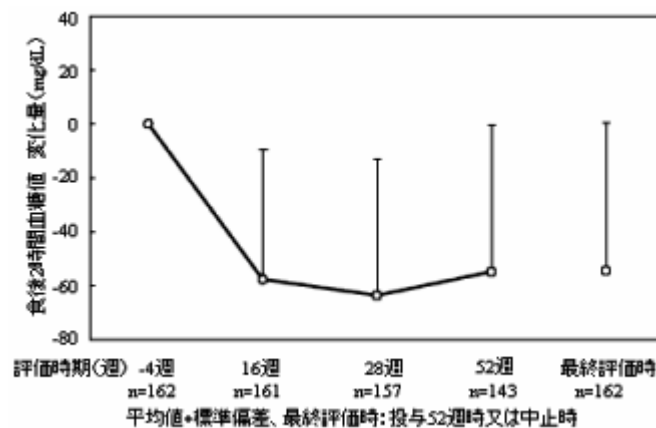


図3 食後2時間血糖値変化量の推移

安全性について、有害事象は93.6% (160/171例)、副作用は57.3% (98/171例)に認められた。発現率が5%を超えた有害事象は、表4のとおりであった。

表4 発現率が5%を超えた有害事象

事象名	有害事象	副作用
鼻咽頭炎	63/171 (36.8)	0/171 (0.0)
BNP 上昇	37/169(21.9)	26/169(15.4)
CK 上昇	36/170 (21.2)	10/170 (5.9)
体重増加	24/171 (14.0)	16/171 (9.4)
低血糖症状(関連症状を含む)	21/171(12.3)	21/171(12.3)
末梢性浮腫	17/171 (9.9)	12/171 (7.0)
TG 上昇	16/170 (9.4)	2/170 (1.2)
γ -GTP 上昇	15/170 (8.8)	4/170 (2.4)
TC 上昇	15/170 (8.8)	3/170 (1.8)
上気道の炎症	15/171 (8.8)	0/171 (0.0)
背部痛	15/171 (8.8)	1/171 (0.6)
LDL-コレステロール上昇	12/169 (7.1)	2/169 (1.2)
尿潜血上昇	12/169 (7.1)	6/169(3.6)
尿酸(UA) 上昇	12/170 (7.1)	5/170 (2.9)
血圧上昇	12/171 (7.0)	2/171 (1.2)
関節痛	11/171 (6.4)	1/171 (0.6)
尿蛋白上昇	10/170 (5.9)	3/170 (1.8)
AST 上昇	10/170 (5.9)	2/170 (1.2)
ALT 上昇	10/170 (5.9)	2/170 (1.2)
胃腸炎	10/171 (5.8)	0/171 (0.0)
頭痛	10/171 (5.8)	2/171 (1.2)
便秘	10/171 (5.8)	5/171 (2.9)
関節周囲炎	9/171 (5.3)	0/171 (0.0)

発現例数/解析対象例数 (発現率%)

項目によって欠測のため解析対象例数が異なる

重篤な有害事象は、11 例 14 件（動悸・浮動性めまい、肺炎、うつ病、白内障、低カリウム血症・カリウム低下、腹痛・胃癌、骨関節炎、胆管結石、狭心症、塞栓性脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、各 1 件）認められ、このうち動悸及び浮動性めまいは治験薬の過量投与による低血糖症状であり副作用とされた。有害事象を理由に治験薬が投与中止された症例は 12 例 25 件（冷汗 2 件、動悸、疼痛、体位性めまい、空腹、浮動性めまい各 1 件（以上低血糖症状）、浮腫 3 件、口渇、AST 上昇、ALT 上昇各 2 件、便秘、不眠症、舌乾燥、統合失調感情障害、高血圧、末梢性浮腫、顔面浮腫、体重増加、BNP 上昇各 1 件）であった。死亡例が 2 例（肺の悪性新生物、肝転移を伴う膀胱癌）認められ、肺の悪性新生物は治験薬との因果関係は否定されたが、肝転移を伴う膀胱癌については因果関係は否定されなかった。

低血糖症状は 12.3 % (21/171 例) 68 件認められ、全て副作用とされた。そのうち 3 例 6 件が中等度とされ、うち 1 例 2 件が重篤であった。低血糖症状により 2 例 2 件が治験中止となり、2 例 5 件（うち 1 例は治験中止例と同一症例）で治験薬が減量された。低血糖症状の時期別の発現状況は表 5 のとおりであった。

表 5 低血糖症状の時期別発現状況

時期（日）	～28	29～56	57～84	85～112	113～140	141～168	169～196	197～224	225～252	253～280	281～308	309～336	337～364	365～
例数	171	168	165	163	160	159	159	158	157	150	150	147	146	110
発現件数	21	11	3	7	3	1	3	1	4	10	2	2	0	0
発現例数	11	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
発現率 (%)	6.4	2.4	1.2	1.2	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0	0

体重増加は 14.0 % (24/171 例) に認められた。時期別の体重（平均値±標準偏差）は、0 週時 67.22 ± 13.64 kg、12 週時 67.87 ± 14.16 kg、24 週時 68.30 ± 14.49 kg、36 週時 68.32 ± 12.95 kg、52 週時 68.47 ± 13.31 kg、最終評価時 68.71 ± 14.53 kg であり、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤とピオグリタゾン併用による長期（1 年間）投与時の安全性及び有効性が確認されたと考える旨を説明している。

<審査の概略>

（１）臨床的位置づけについて

機構は、本剤とピオグリタゾン併用療法（以下、「本併用療法」）の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。2 型糖尿病はインスリンの作用不足による慢性の高血糖を主徴とし、その病因は膵β細胞からのインスリン分泌不足、及び各組織におけるインスリン抵抗性とされている。本併用療法においては、他の併用療法と同様に低血糖の発現に十分な注意が必要であるものの、2 型糖尿病の病因を合理的に改善することが可能な治療法であり、日本糖尿病学会が推奨する病態にあわせた経口血糖降下薬の選択（日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2008-2009 p27-29）の観点から臨床的意義は高いと考える。

機構は、作用機序の異なる経口血糖降下薬の組み合わせである本併用療法は 2 型糖尿病治療の選択肢の 1 つになり得ると判断し、回答を了承した。

(2) 有効性について

申請者は、HbA_{1c}変化量に対するピオグリタゾン投与量及び性別の影響について、以下のように説明している。第Ⅱ/Ⅲ相検証試験において、ピオグリタゾン投与量（15 mg/日、30 mg/日）及び性別で層別した時の最終評価時のHbA_{1c}変化量は表6のとおりであり、本剤10 mg併用群はいずれの層においてもピオグリタゾン単独群に比べて有意な改善を示し、本剤5 mg併用群においても女性以外の層においてはピオグリタゾン単独群に比べて有意な改善を示した。

表6 被験者背景別のHbA_{1c}変化量（第Ⅱ/Ⅲ相検証試験：最大の解析対象集団）

背景因子		ピオグリタゾン単独群	本剤5 mg 併用群	本剤10 mg 併用群
ピオグリタゾン投与量	15 mg/日	-0.03 ± 0.60 (82)	-0.43 ± 0.72 (81) <0.001	-0.70 ± 0.55 (82) <0.001
	30 mg/日	0.00 ± 0.60 (45)	-0.49 ± 0.85 (44) 0.001	-0.62 ± 0.66 (44) <0.001
性 別	男性	-0.03 ± 0.56 (83)	-0.52 ± 0.67 (89) <0.001	-0.64 ± 0.62 (91) <0.001
	女性	-0.01 ± 0.66 (44)	-0.28 ± 0.96 (36) 0.102	-0.76 ± 0.52 (35) <0.001

上段：平均値±標準偏差（例数）

下段：p 値（ピオグリタゾン単独群との対比による群間比較）

機構は、以下のように考える。第Ⅱ/Ⅲ相検証試験における主要評価項目のHbA_{1c}変化量（平均値±標準偏差）は、ピオグリタゾン単独群-0.02 ± 0.60 %、本剤5 mg併用群-0.45 ± 0.77 %、本剤10 mg併用群-0.67 ± 0.59 %であり、本剤5 mg併用群及び10 mg併用群のピオグリタゾン単独群に対する優越性が検証されたこと、長期併用投与試験において投与1年後の有効性の持続が確認されたことから、本併用療法の有効性は示されていると判断する。なお、第Ⅱ/Ⅲ相検証試験における性別で層別したときのHbA_{1c}変化量は、表6に示されたとおり、本剤5 mg併用群の女性では変化量が小さく（-0.28 ± 0.96 %）、同群の男性と比較しても小さかったことについては、本併用療法において性別が有効性に影響を及ぼすか否か現時点で不明であるため、製造販売後調査において検討することが望ましいと考える。

(3) 安全性について

1) 低血糖について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相検証試験及び長期併用投与試験における低血糖症状について、既承認の本剤単独療法、α-GI 併用療法と比較し、本併用療法時に低血糖症状の発現率が上昇又は低血糖症状が重症化する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認申請時に提出されたデータ及び本申請データを提示して、以下のように回答した。本剤単独療法、α-GI 併用療法、本併用療法における低血糖症状の発現状況について、程度別の発現例数及び発現率を表7に示した。低血糖症状の有害事象及び副作用の発現率は、本剤単独療法、α-GI 併用療法及び本併用療法でそれぞれ6.1 %（49/804 例）、8.5 %（20/235 例）、6.8 %（29/425 例）及び5.6 %（45/804 例）、7.2 %（17/235 例）、6.8 %（29/425 例）であった。高度の低血糖症状は、いずれにおいても認められなかった。中等度の低血糖症状の有害事象発現率は、本剤単独療法及び本併用療法でそれぞれ1.1 %（9/804 例）及び0.7 %（3/425 例）であり、α-GI 併用療法では認められなかった。以上より、本併用療法で発現した低血糖症状の程度は、単独療法及びα-GI 併用療法で認められた低血糖症状と差はなく、発現率も低かったことから、本併用療法に

より低血糖症状が重症化する可能性は低いものとする。

表7 低血糖症状（有害事象及び副作用）の発現状況

低血糖症状の程度*	有害事象			副作用		
	本剤単独療法	α -GI 併用療法	本併用療法	本剤単独療法	α -GI 併用療法	本併用療法
軽 度	40/804 (5.0)	20/235 (8.5)	26/425 (6.1)	36/804 (4.5)	17/235 (7.2)	26/425 (6.1)
中等度	9/804 (1.1)	0/235 (0.0)	3/425 (0.7)	9/804 (1.1)	0/235 (0.0)	3/425 (0.7)
高 度	0/804 (0.0)	0/235 (0.0)	0/425 (0.0)	0/804 (0.0)	0/235 (0.0)	0/425 (0.0)
合 計	49/804 (6.1)	20/235 (8.5)	29/425 (6.8)	45/804 (5.6)	17/235 (7.2)	29/425 (6.8)

発現例数/解析対象例数（発現率%）

*：症例毎に発現した低血糖症状のうち、最も重い低血糖症状の程度をその症例の程度と規定

統合解析に用いた試験（本剤単独療法：KAD-201、KAD202、KAD211、KAD204、KAD320、KAD312、KAD313、KAD220、KAD221、KAD311、 α -GI 併用療法：KAD2301、KAD2302、KAD2303、本併用療法：KAD3301、KAD3302）

機構は、一般的に高齢者に重症低血糖が発現しやすいとされていることから、本併用療法により、高齢者に重症低血糖が発現する可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅱ/Ⅲ相検証試験及び長期併用投与試験の本併用療法群における低血糖症状の発現率（低血糖の有害事象は全て副作用と判断された）は、非高齢者（65歳未満）で7.0%（19/272例）、高齢者（65歳以上）で6.5%（10/153例）であり、また、75歳以上（22例）においては低血糖症状の発現は認められなかった。さらに、中等度以上の低血糖症状の発現率は、非高齢者0.4%（1/272例）、高齢者1.3%（2/153例）であり、高度の低血糖症状は認められなかった。

以上のように、本併用療法において非高齢者と高齢者における低血糖症状の発現率に大きな違いは認められておらず、中等度以上の低血糖症状の発現率は非高齢者と高齢者いずれにおいても低かったことから、高齢者に重症低血糖が発現する可能性は低いものとする。なお、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」に記載されているように、一般的に高齢者（特に後期高齢者）では重症低血糖を発現しやすいとの報告もあることから、本併用療法の実施に際しては、それぞれの薬剤の添付文書（「使用上の注意 5.高齢者への投与」）に記載されているとおり、高齢者に対する注意喚起を徹底する必要があると考える。

機構は、本併用療法における低血糖症状の有害事象及び副作用の発現率は、既承認効能である本剤単独療法及び α -GI 併用療法における発現率と同程度であり、また、ほとんどが軽度であったことから、臨床的に許容できるものとする。なお、第Ⅱ/Ⅲ相検証試験及び長期併用投与試験において、高齢者で低血糖症状の発現が増加する傾向は認められていないものの、高齢者に対する注意喚起を徹底するとの申請者の考えは適切であると判断し、回答を了承した。

2）体重増加及び浮腫について

機構は、ピオグリタゾンの添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に「浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し（以下略）」と記載されていることを踏まえ、本併用療法における体重増加及び浮腫の発現率、及びそれらの性差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。第Ⅱ/Ⅲ相検証試験及び長期併用投与試験において、体重増加が46例（本剤併用群：9.6%（41/425例）、ピオグリタゾン単独群：3.9%（5/127例）、以下同順）に発現した。また、浮腫（眼瞼浮腫、顔面浮腫、浮腫及び末梢性浮腫の合計）が49例（9.9%

(42/425 例)、5.5 % (7/127 例)) に発現した。本剤併用群及びピオグリタゾン単独群のいずれにおいても、ピオグリタゾンの高用量群で体重増加及び浮腫の発現率が高くなる傾向がみられ、浮腫については本剤の高用量群でも発現率が高くなる傾向がみられた。本剤併用群で認められた浮腫 (42 例 53 件) の程度は、中等度 1 例 2 件を除き軽度であった。なお、本剤併用群の 6 例及びピオグリタゾン単独群の 1 例においては、浮腫に対する処置として利尿剤が投与された。浮腫の発現を性別及びピオグリタゾン投与量別に集計した結果は表 8 に示すように、男性より女性の発現率が高く、また、投与量が高いほど発現率が高い傾向を示した。

表 8 浮腫 (有害事象) の発現状況 (第 II/III 相検証試験及び長期併用投与試験)

		ピオグリタゾン単独群		本併用療法							
				本剤 5 mg 併用群		本剤 10 mg 併用群		本剤 20 mg 併用群		合 計	
		男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
ピオグリタゾン投与量	15 mg/日	2/47 (4.3)	2/35 (5.7)	1/52 (1.9)	4/29 (13.8)	5/84 (6.0)	10/54 (18.5)	1/15 (6.7)	1/8 (12.5)	7/151 (4.6)	15/91 (16.5)
	30 mg/日	1/36 (2.8)	2/9 (22.2)	3/39 (7.7)	0/7 (0.0)	6/79 (7.6)	5/21 (23.8)	5/34 (14.7)	1/3 (33.3)	14/152 (9.2)	6/31 (19.4)
合 計		3/83 (3.6)	4/44 (9.1)	4/91 (4.4)	4/36 (11.1)	11/163 (6.7)	15/75 (20.0)	6/49 (12.2)	2/11 (18.2)	21/303 (6.9)	21/122 (17.2)

発現例数/解析対象例数 (発現率%)

以上より、本併用療法においては、本剤とピオグリタゾンの高用量併用時と、女性において浮腫の発現率が高くなる可能性があることから注意が必要であると考え。しかしながら、本併用療法において認められた浮腫はほとんどが軽度で、かつ浮腫の発現率はピオグリタゾン単独療法の臨床試験成績及び市販後調査結果と類似していることから (ピオグリタゾン単独療法の臨床試験成績における浮腫の副作用発現率: 男性 3.5 %、女性 10.5 %、市販後調査における浮腫の副作用発現率: 男性 4.4 %、女性 12.3 %)、本併用療法において更なる注意喚起は必要ないと考え。

機構は、本併用療法においては、ピオグリタゾン単独投与時より男女とも浮腫の発現率が高く、本剤とピオグリタゾンの高用量併用時に発現率が高くなる傾向があることから、本併用療法によりピオグリタゾンの副作用である浮腫のリスクが増大する可能性がある旨を添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査において浮腫に関して情報収集する必要があると考える。

3) 心臓障害の発現リスクについて

機構は、心不全患者は対象から除外されていたにもかかわらず、第 II/III 相検証試験において、BNP 上昇及び CK 上昇 (有害事象) の発現率が高率に認められたことから、本併用療法により心臓障害の発現リスクが上昇する可能性は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。本剤単独療法、 α -GI 併用療法及び本併用療法における心臓障害及び血管障害の有害事象の発現状況を表 9 に示す。本併用療法における血管障害の有害事象発現率は、本剤単独療法及び α -GI 併用療法と比較して高値を示したものの、その差はわずかであった。また、心臓障害の有害事象発現率は、本剤単独療法より高値であったものの、 α -GI 併用療法と同程度であった。BNP 上昇及び CK 上昇の有害事象発現率は、本併用療法でそれぞれ 10.0 % 及び 9.6 %、ピオグリタゾン単独療法では共に 11.8 % であり、大きな違いはないことから、本併用療法により心疾患の発現リスクが上昇する可能性は低いと考える。しかしながら、第 II/III 相検証試験及び長期併用投与試験における BNP 上昇、CK 上昇、心臓障害及び血管障害の副作用発現状況

況に基づき、「心拡大」、「高血圧悪化」、「BNP 上昇」、「CK 上昇」の副作用情報を新たに添付文書に追加し注意喚起する。

表 9 有害事象（心臓障害及び血管障害）の発現状況

	本剤単独療法			α-GI併用療法			本併用療法		
例数	804			235			425		
	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 (%)
心臓障害	23	21	2.6	13	12	5.1	27	20	4.7
血管障害	24	20	2.5	4	4	1.7	17	12	2.8

統合解析に用いた試験（本剤単独療法：KAD-201、KAD202、KAD211、KAD204、KAD320、KAD312、KAD313、KAD220、KAD221、KAD311、α-GI 併用療法：KAD2301、KAD2302、KAD2303、本併用療法：KAD3301、KAD3302）

機構は、本併用療法と α-GI 併用療法とでは心臓障害及び血管障害の発現状況に大きな違いはないが、本剤単独療法と比べると心臓障害の発現率は高いことから、「心拡大」、「高血圧悪化」、「BNP 上昇」、「CK 上昇」の副作用情報を新たに添付文書に追記し注意喚起を行うことは適切であると判断する。また、心臓障害については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

4) 腎機能障害、肝機能障害を有する患者における安全性について

機構は、本併用療法により腎機能障害や肝機能障害を有する患者において、安全上の問題が生じる可能性は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。第Ⅱ/Ⅲ相検証試験において、腎機能障害及び肝機能障害の有無別に本剤併用群（本剤 5 mg 併用群及び 10 mg 併用群の合計）及びピオグリタゾン単独群の有害事象発現状況を比較したところ、腎機能障害のない患者における有害事象及び副作用（いずれも臨床症状）の発現率は本剤併用群で 70.1 %（141/201 例）及び 17.4 %（35/201 例）、ピオグリタゾン単独群で 69.0 %（69/100 例）及び 15.0 %（15/100 例）であった。一方、腎機能障害のある患者では本剤併用群で 66.0 %（35/53 例）及び 13.2 %（7/53 例）、ピオグリタゾン単独群で 77.8 %（21/27 例）及び 18.5 %（5/27 例）であり、大きな違いはみられなかった。肝機能障害のない患者における有害事象及び副作用の発現率（いずれも臨床症状）は本剤併用群で 69.6 %（117/168 例）及び 17.3 %（29/168 例）、ピオグリタゾン単独群で 62.7 %（52/83 例）及び 7.2 %（6/83 例）であり、肝機能障害のある患者では本剤併用群で 68.6 %（59/86 例）及び 15.1 %（13/86 例）、ピオグリタゾン単独群で 86.4 %（38/44 例）及び 31.8 %（14/44 例）であり、大きな違いはみられなかった。本剤併用群における低血糖症状の有害事象発現率は、腎機能障害のない患者で 3.5 %（7/201 例）、腎機能障害のある患者で 1.9 %（1/53 例）、肝機能障害のない患者で 4.2 %（7/168 例）、肝機能障害のある患者で 1.2 %（1/86 例）であり、いずれの合併症の有無によっても発現率に大きな違いはみられなかった。臨床検査値の異常についても、腎機能障害及び肝機能障害の有無によって、発現率に大きな違いはみられなかった。長期併用投与試験においても、臨床症状、低血糖症状及び臨床検査値の異常の発現率は、腎機能障害及び肝機能障害の有無によって大きな違いは認められなかった。

以上のことから、本併用療法において、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者における有害事象、副作用及び低血糖症状の発現率が増加すること、並びに肝機能障害及び腎機能障害が悪化

する可能性はないと考えられ、現行の注意喚起で問題はないと考える。

機構は、現行の注意喚起で大きな問題はないと考え、回答を了承した。

(4) 効能・効果について

本申請の効能・効果が「食事療法・運動療法に加えてインスリン抵抗性改善剤を使用」と表記されていることについて、機構は、インスリン抵抗性改善剤として国内ではビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤が販売されているのに対し、本併用療法の開発においてはチアゾリジン系薬剤であるピオグリタゾンとの併用療法にて臨床試験が実施されたことから、本申請の効能・効果においてはインスリン抵抗性改善剤と表記するよりもチアゾリジン系薬剤と表記することが適当と考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、本申請に係る用法・用量として、既承認効能における用法・用量と同じ「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。」と設定しており、その設定根拠について以下のように説明している。

本剤1回5mgと1回10mgを用いた第Ⅱ/Ⅲ相検証試験において、本剤5mg併用群及び10mg併用群はピオグリタゾン単独群と比較してHbA_{1c}を有意に改善し（いずれも $p<0.001$ 、閉手順に基づく対比を用いた分散分析）、探索的解析において本剤10mg併用群は5mg併用群と比較して有意な改善を示した（ $p=0.008$ 、対比を用いた分散分析）。安全性においては、本剤の両群間に有害事象及び低血糖症状の発現率に差は認められなかった。さらに、長期併用投与試験においては、治験責任（分担）医師が安全性の問題があると判断した場合又は低血糖のリスクが高まると判断した場合は本剤の投与量を1回10mgから1回5mgに減量することを可とするともに、16週時に12週時のHbA_{1c}が増量基準に該当し、かつ安全性に問題がないと判断した場合は本剤の投与量を1回20mgに増量することを可として52週間まで併用投与を行い、本剤の長期併用時の安全性及び有効性を評価した。その結果、本剤の最終投与量別の症例の割合は1回5mgが4.7%（8/170例）、1回10mgが61.2%（104/170例）、1回20mgが34.1%（58/170例）であり、本併用療法においても1回10mgが臨床推奨用量であることが確認された。また、増量時の反応性について、単独療法審査時に検討した方法と同様に、0週時のHbA_{1c}が8%未満と8%以上に区分し、16週時と52週時のHbA_{1c}低下をもとに「改善－改善」、「非改善－改善」、「非改善－非改善」の3つの層に分類した。その結果、本併用療法における本剤増量時の反応性は、本剤単独療法及び α -GI併用療法における反応性とほぼ同様であった（表10）。

表10 増量時の反応性

区分*	本剤単独療法 (KAD311)	α -GI 併用療法 (KAD2303)	本併用療法 (KAD3302)
改善－改善	28/122 (23)	3/14 (21)	17/58 (29)
非改善－改善	37/122 (30)	4/14 (29)	23/58 (40)
非改善－非改善	57/122 (47)	7/14 (50)	13/58 (22)

例数/解析対象例数（割合%）

*：例えば、0週時のHbA_{1c}が8%未満で、16週時及び52週時のHbA_{1c}が0週時より0.5%以上低下した場合をそれぞれ改善（「改善－改善」）と定義した。また、0週時のHbA_{1c}が8%以上で、16週時及び52週時のHbA_{1c}が0週時より1.0%以上低下した場合をそれぞれ改善（「改善－改善」）と定義した。

さらに、長期併用投与試験において、8 例で本剤の投与量が 1 回 10 mg から 1 回 5 mg に減量されたが、これらの症例における減量後のHbA_{1c}の上昇はごくわずかであり、併用開始時の値まで反跳した症例はみられず、1 回 5 mg での本併用療法によって血糖コントロールは可能と考えられた。

以上のことから、本併用療法における用法・用量を既承認効能と同じ用法・用量とすることは妥当と考える。

機構は、回答を了承した。

(6) 製造販売後調査について

機構は、本併用療法に関する製造販売後調査の計画について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認効能における本剤の製造販売後調査として、使用成績調査と 2 つの特定使用成績調査（長期使用及び α -GI 併用）を実施中である。本併用療法については、長期使用時の安全性及び有効性の確認を目的として、観察期間 18 ヶ月、調査症例数 300 例以上とした特定使用成績調査の実施を計画している。調査項目等は、現在実施中の調査と比較検討できるように、同様の内容とする予定である。

機構は、浮腫及び心臓障害の発現等を含め、本併用療法を長期間実施したときの安全性及び有効性を製造販売後調査において検討する必要があると考えており、当該調査の詳細について申請者に更なる検討を求めているところである。

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機構の判断

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、5.3.5.2.1 及び 5.3.3.4.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、特に問題はなかったことから、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

提出された資料から、チアゾリジン系薬剤との併用による 2 型糖尿病におけ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、チアゾリジン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」の効能・効果を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 21 年 1 月 8 日

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 19 年 4 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）本併用療法による浮腫の発現について

機構は、提出された資料より、本併用療法においてはピオグリタゾン単独投与時と比較して男女とも浮腫の発現率が高く、本剤とピオグリタゾンの高用量併用時に発現率が高くなる傾向があること（審査報告（1）の「（3）安全性について 2）体重増加及び浮腫について」の項を参照）から、本併用療法によりピオグリタゾンの副作用である浮腫のリスクが増大する可能性がある旨を添付文書において注意喚起する必要があると考えた。この機構の判断は専門委員により支持された。機構は以上の点を踏まえ、申請者に適切な対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。提出した資料では、第Ⅱ/Ⅲ相検証試験及び長期併用投与試験の統合集計結果に基づいて、ピオグリタゾンの高用量群、本剤の高用量群及び女性の患者層で浮腫の発現率が高くなる傾向が認められたとの説明を行った。しかしながら、当該 2 試験は本剤の投与期間が異なることから、同一の投与期間においてピオグリタゾン単独群及び併用群における浮腫の発現率を比較することが適切であると考え、それぞれの試験について性別並びに本剤及びピオグリタゾン投与量別の浮腫の発現状況を再検討した。その結果、第Ⅱ/Ⅲ相検証試験において、ピオグリタゾン単独群と併用群における有害事象及び副作用（浮腫）の発現率に違いは認められなかった（表 11）。また、本剤の高用量併用時に有害事象及び副作用（浮腫）の発現率が高くなる傾向は認められなかった。一方、ピオグリタゾンの高用量群においては副作用（浮腫）の発現率が高くなる傾向が認められた（表 12）。

表 11 第Ⅱ/Ⅲ相検証試験における浮腫*の発現状況（男女別）

	ピオグリタゾン単独群		併用群	
	男性	女性	男性	女性
有害事象	3/83 (3.6)	4/44 (9.1)	8/183 (4.4)	8/71 (11.3)
副作用	1/83 (1.2)	4/44 (9.1)	5/183 (2.7)	4/71 (5.6)

発現例数/対象例数 (%)

*「眼瞼浮腫」、「顔面浮腫」、「浮腫」及び「末梢性浮腫」の合計

表 12 第Ⅱ/Ⅲ相検証試験における浮腫*の発現状況（投与量別）

		ピオグリタゾン 単独群	併用群	
			本剤 5 mg 併用群	本剤 10 mg 併用群
有害事象	ピオグリタゾン 15 mg/日	4/82 (4.9)	5/81 (6.2)	5/82 (6.1)
	ピオグリタゾン 30 mg/日	3/45 (6.7)	3/46 (6.5)	3/45 (6.7)
副作用	ピオグリタゾン 15 mg/日	2/82 (2.4)	1/81 (1.2)	3/82 (3.7)
	ピオグリタゾン 30 mg/日	3/45 (6.7)	2/46 (4.3)	3/45 (6.7)

発現例数/対象例数 (%)

*「眼瞼浮腫」、「顔面浮腫」、「浮腫」及び「末梢性浮腫」の合計

長期併用投与試験における男女別の浮腫の発現状況は表13のとおりであり、女性は男性と比較して有害事象及び副作用（浮腫）の発現率が高い傾向を示した。本剤及びピオグリタゾン投与量別の浮腫の発現状況は表14のとおりであり、本試験では、治験責任（分担）医師の判断により1回10 mg から20 mgへの増量が可とされたが、本剤を1回20 mgに増量した症例において有害事象及び副作用（浮腫）の発現率が高くなる傾向は認められなかった。また、本剤とピオグリタゾンの各投与量間で、有害事象及び副作用（浮腫）の発現率に一定の傾向は認められなかった。

表 13 長期併用投与試験における浮腫*の発現状況（男女別）

	性別	
	男性	女性
有害事象	13/120 (10.8)	13/51 (25.5)
副作用	8/120 (6.7)	10/51 (19.6)

発現例数/対象例数 (%)

*「眼瞼浮腫」、「顔面浮腫」、「浮腫」及び「末梢性浮腫」の合計

表 14 長期併用投与試験における浮腫*の発現状況（投与量別）

		本剤 1 回用量	
		本剤 10 mg 併用群	本剤 20 mg 併用群
有害事象	ピオグリタゾン 15 mg/日	10/56 (17.9)	2/23 (8.7)
	ピオグリタゾン 30 mg/日	8/55 (14.5)	6/37 (16.2)
副作用	ピオグリタゾン 15 mg/日	7/56 (12.5)	1/23 (4.3)
	ピオグリタゾン 30 mg/日	6/55 (10.9)	4/37 (10.8)

発現例数/対象例数 (%)

併用群は、各被験者における本剤の最大投与量により2群に分類した

*「眼瞼浮腫」、「顔面浮腫」、「浮腫」及び「末梢性浮腫」の合計

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相検証試験及び長期併用投与試験のそれぞれについて浮腫の発現状況を再検討した結果、第Ⅱ/Ⅲ相検証試験において、ピオグリタゾン単独群と併用群における有害事象及び副作用（浮腫）の発現率に違いは認められず、本剤の高用量併用時にも浮腫の発現率が高くなる傾向は認められなかったとの申請者の回答は了承するが、併用群における浮腫（有害事象及び副作用）の発現率が第Ⅱ/Ⅲ相検証試験よりも長期併用投与試験において男女いずれも高値であることを勘案すると、本併用療法時には浮腫が増える可能性がある旨を添付文書において注意喚起することが適切であり、製造販売後において浮腫の発現について十分に情報収集する必要があると考える。このことについて、申請者から、本併用療法時には特に浮腫の発現に対する注意が必要で

ある旨を添付文書に記載するとともに、長期使用に関する特定使用成績調査において情報収集する旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相検証試験の本剤 5 mg 併用群において、性別で層別したときのHbA_{1c}変化量(平均値±標準偏差)は、女性では小さく ($-0.28 \pm 0.96\%$)、同群の男性 ($-0.52 \pm 0.67\%$) と比較しても小さかったことについては、本併用療法において性別が有効性に影響を及ぼすか否か現時点で不明であるため、製造販売後調査において有効性に及ぼす性別の影響を検討することが望ましいと考えた。さらに機構は、体重増加と浮腫及び心臓障害の関連についても情報収集することが重要であると考えた。この機構の判断は、専門委員より支持された。以上を踏まえ機構は、これらの情報が適切に収集できるような製造販売後調査を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画(案)を提示した上で、以下のように回答した。有効性及び安全性に及ぼす性別の影響について検討するとともに、体重と浮腫及び心臓障害の関連についても考慮した長期使用に関する特定使用成績調査の実施を計画する。なお、浮腫や心臓障害が発現した場合、及び体重増加がみられ心不全の兆候と思われる症状がみられた場合には別途、心電図、心超音波、胸部 X 線等の画像検査、BNP 等の臨床検査について可能な限り情報を入手する。また、低血糖症状、浮腫及び心臓障害については、既に実施中の使用成績調査及び特定使用成績調査(長期使用及び α -GI 使用)と同様に定期的に検討を行い、安全性定期報告で報告する予定である。

機構は、申請者が提示した製造販売後調査実施計画(案)に大きな問題はないと考える。なお、本調査結果がまとまり次第、速やかに結果を報告するとともに、臨床現場に適切に情報提供するよう申請者を指導した。

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。

【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・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

(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 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。

(変更なし)