

## 審査報告書

平成 20 年 11 月 10 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]	セイブル錠 25 mg、同 50 mg、同 75 mg
[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 18 年 10 月 24 日
[剤型・含量]	1 錠中にミグリトール 25 mg、50 mg 又は 75 mg を含有する錠剤
[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

## 審査結果

平成 20 年 11 月 10 日

[販 売 名] セイブル錠 25 mg、同 50 mg、同 75 mg  
[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 18 年 10 月 24 日  
[特 記 事 項] なし  
[審 査 結 果]

提出された資料から、食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない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若しくはインスリン製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)

(点線部削除、実線部追加)

**【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。

(変更なし)

審査報告（1）

平成 20 年 10 月 14 日

I. 申請品目

[販売名]	セイブル錠 25 mg、同 50 mg、同 75 mg
[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 18 年 10 月 24 日
[剤型・含量]	1 錠中にミグリトール 25 mg、50 mg 又は 75 mg を含有する錠剤
[申請時効能・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若しくはインスリン製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)  (点線部削除、実線部追加)
[申請時用法・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。  (変更なし)
[特記事項]	特になし

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

セイブル錠 25 mg、同 50 mg、同 75 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるミグリトール（以下、「本薬」）は、バイエル社（ドイツ）により発見された  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（以下、「 $\alpha$ -GI」）であり、2008 年 9 月現在、海外の 7 ヶ国で販売されている。本剤の国内開発については、バイエル薬品株式会社が後期第 II 相試験（303014 試験）まで実施し、その後申請者が開発を継承し、2005 年 10 月に「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）」を効能・効果として承認され、2006 年 1 月より販売されている。本剤の類薬にはアカルボース及びボグリボースがあり、いずれも国内で既に販売されている。

糖尿病の治療は、ほとんどの1型糖尿病では、インスリンによる治療が行われている。一方、2型糖尿病では、食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬を使用しても良好な血糖コントロールが得られない場合や、ブドウ糖毒性が疑われる場合、感染症罹患時、外科手術、妊娠時等にインスリンによる治療が行われ、インスリンによる治療においても血糖コントロールが不十分な場合は、インスリンと経口血糖降下薬の併用療法も行われている。

インスリンによる治療の目的は、健康人の生理的なインスリン分泌パターンを再現することであるが、速効型インスリンでは皮下からの吸収が遅く、効果発現と食後の血糖上昇に時間的なずれが生じ、食後過血糖が十分改善されない症例がある。このような症例に対してインスリンの増量のみで対処すると、次の食前に低血糖を起こす可能性がある。これに対して $\alpha$ -GIとインスリンを併用することで食後の血糖上昇を遅延させ、速効型インスリンの効果発現時期と同期させることで血糖コントロールが可能となり、また、インスリンの増量を行わないことによって、次の食前の低血糖も防止することが可能となる（神田、今野, 内分泌・糖尿病科, 2001; 12: 579-587）。以上の理由から、 $\alpha$ -GIと速効型インスリンの併用療法は、有用な治療法として臨床現場で施行されている。一方、近年販売された超速効型インスリンは、食前30分以内に投与される速効型インスリンと異なり食直前投与が可能であり、また、作用持続時間も短いことから、次の食前に低血糖を発現する可能性も減るなどの理由により、臨床現場で汎用されるようになったが、超速効型インスリンでも食後過血糖を十分に改善できない患者も存在する。このような症例に対しては、 $\alpha$ -GIと超速効型インスリンの併用効果を検討した試験において、食後過血糖の改善効果が認められていることから（Hermanns N *et al.*, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004; 112: 310-314）、 $\alpha$ -GIと超速効型インスリンの併用療法も臨床現場において施行されている。

今般、申請者は、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者における本剤とインスリンの併用による臨床試験成績を取りまとめ、1型糖尿病に対する適応追加及び本剤とインスリンの併用療法に係る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

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。

### (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) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

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。

##### (ii) 臨床薬理試験成績の概略

###### <提出された資料の概略>

インスリン製剤を使用する2型糖尿病患者における下記の臨床薬理試験の成績が評価資料として提出された。

###### インスリン併用臨床薬理試験 (5.3.4.2 (1) : 試験番号 MG1007<20■■年■■月~20■■年■■月>)

スクリーニング時の朝食開始1時間後又は2時間後の血糖が180 mg/dL以上で、超速効型インスリン又は持効型インスリンで治療中の2型糖尿病患者(目標症例数32例:超速効型インスリン併用例及び持効型インスリン併用例各16例)を対象に、本剤併用時の1日を通じた血糖推移及び安全性を検討することを目的として、無作為化プラセボ対照単盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤先行群では第1日目に本剤50 mg、第2日目にプラセボ、プラセボ先行群では第1日目にプラセボ、第2日目に本剤50 mgを1日3回毎食直前に経口投与とされた。インスリンの用法・用量は、治験期間中変更しないこととされた。

総投与症例数31例(超速効型インスリン併用例16例:本剤先行群及びプラセボ先行群各8例、持効型インスリン併用例15例:本剤先行群8例及びプラセボ先行群7例)全例が安全性解析対象であり、採血時間の不遵守1例(超速効型インスリン併用例のうちプラセボ先行群)を除く30例が有効性解析対象であった。(安全性については、「4. 臨床に関する資料」(iii)を参照)

有効性の評価項目は、血糖、尿中C-ペプチド、血糖AUC<sub>0-5hr</sub>、血糖AUC<sub>5-11hr</sub>、血糖AUC<sub>11-15hr</sub>、血糖AUC<sub>0-15hr</sub>とされた。超速効型インスリン併用例においては、プラセボ群と比較して本剤群では、朝食後及び昼食後0.5、1及び2時間、並びに夕食後0.5、1、2及び3時間において有意に血糖値が低下し、朝食後5時間、昼食後4、5及び6時間の血糖値は有意に上昇した。また、本剤群における朝食開始前血糖値からの増加分AUC<sub>0-5hr</sub>及びAUC<sub>0-15hr</sub>(以下、「 $\Delta$ AUC<sub>0-5hr</sub>」及び「 $\Delta$ AUC<sub>0-15hr</sub>」)は有意に抑制された。持効型インスリン併用例においては、本剤群ではプラセボ群と比較して朝食後及び昼食後と夕食後0.5、1及び2時間において有意に血糖値が低下し、昼食後5及び6時間の血糖値は有意に上昇した。また、本剤群における $\Delta$ AUC<sub>0-5hr</sub>及び $\Delta$ AUC<sub>0-15hr</sub>は、有意に抑制された。血糖値の変動を評価するための指標としてM値(Schlichtkrull J *et al.*, *Acta Med Scand*, 1965; 177: 95-102)及びMAGE値(Service FJ *et al.*, *Diabetes*, 1970; 19: 644-55)を設定したところ、持効型インスリン併用例においてはいずれの指標も本剤群ではプラセボ群と比較して有意に低下した。同様に、超速効型インスリン併用例においてもそれらの指標は低値を示したが、プラセボ群と本剤群との間に有意差は認められなかった。尿中C-ペプチドは、超速効型インスリン

併用例、持効型インスリン併用例のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本剤群で低値を示したが有意差は認められなかった。

以上より申請者は、本剤は超速効型インスリンと持効型インスリンのいずれで治療中の 2 型糖尿病患者でも、毎食後の血糖上昇を遅らせて食後の血糖 AUC を低下させ、さらに次の食前血糖を上昇させることと相まって血糖変動を是正することが示され、インスリン製剤との併用療法の有用性が示唆されたと説明している。

#### < 審査の概略 >

機構は、超速効型インスリン併用例では朝食後 5 時間、昼食後 4、5 及び 6 時間の血糖値、持効型インスリン併用例では昼食後 5 及び 6 時間の血糖値が、プラセボ群と比較して本剤群で有意に上昇し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。吸収されない類薬（アカルボース及びボグリボース）と異なり、本剤は吸収されつつ消化管内を移動するため、小腸の下部へ行くほど薬物量は少なくなる。薬物量が多い小腸上部では二糖類水解酵素阻害作用により糖の消化吸収が抑制されるが、小腸の中部～下部では糖質が徐々に消化吸収される。この糖質の吸収遅延作用により、インスリン併用患者において朝食後又は昼食後 5 時間付近の血糖値がプラセボ群と比較して有意に上昇したと考える。

機構は、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、国内臨床試験（3 試験）の成績が提出された。

#### (1) インスリン併用臨床薬理試験 (5.3.4.2 (1) : 試験番号 MG1007<20■■年■月~20■■年■月>)

スクリーニング時の朝食開始 1 時間後又は 2 時間後の血糖が 180 mg/dL 以上で、超速効型インスリン又は持効型インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者（目標症例数 32 例：超速効型インスリン併用例及び持効型インスリン併用例各 16 例）を対象に、本剤併用時の 1 日を通じた血糖推移及び安全性を検討することを目的として、無作為化プラセボ対照単盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤先行群では第 1 日目に本剤 50 mg、第 2 日目にプラセボ、プラセボ先行群では第 1 日目にプラセボ、第 2 日目に本剤 50 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与とされた。インスリンの用法・用量は、治験期間中変更しないこととされた。

総投与症例数 31 例（超速効型インスリン併用例 16 例：本剤先行群及びプラセボ先行群各 8 例、持効型インスリン併用例 15 例：本剤先行群 8 例及びプラセボ先行群 7 例）全例が安全性解析対象であり、採血時間の不遵守 1 例（超速効型インスリン併用例のうちプラセボ先行群）を除く 30 例

が有効性解析対象であった。(有効性については、「4. 臨床に関する資料」(ii)を参照)

安全性について、有害事象は超速効型インスリン併用例の4例に5件(低血糖症・白血球数増加1例各1件、低血糖症、悪心及び血中アルカリフォスファターゼ(ALP)増加各1例1件)、持効型インスリン併用例の2例に6件(血中アルブミン減少・ヘマトクリット減少・ヘモグロビン減少・総蛋白減少及び赤血球数減少、血中ビリルビン増加)認められた。いずれも本剤投与群であり、治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽度で無処置にて回復した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、超速効型インスリンの最大作用時間と本剤の食後30分～2時間の血糖上昇抑制の効果が重なることから、超速効型インスリンとの併用時には低血糖の発現に注意を要すると考えると説明している。

## (2) 2型糖尿病を対象としたインスリン併用試験(5.3.5.1(1):試験番号 MG1005<20■■年■■月～20■■年■■月>)

スクリーニング時の朝食開始1時間後又は2時間後の血糖が180 mg/dL以上で、インスリンで治療中の2型糖尿病患者(目標症例数210例、各群105例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、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、本剤50 mg又はプラセボを1日3回毎食直前に経口投与とされた。インスリンの種類及び用法・用量並びに食事療法及び運動療法は、治験期間中変更しないとされた。ただし、低血糖症状の発現を回避するためのインスリンの減量は可とされた。投与期間は12週間とされた。

総投与症例数207例(本剤群107例、プラセボ群100例)全例がFAS(Full Analysis Set)とされ、安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目<sup>1</sup>である投与開始時に対する最終評価時(治療期12週又は中止時)の食後血糖低下量平均値<sup>2</sup>(平均値±標準偏差、以下同様)は、本剤群60.3±70.1 mg/dL、プラセボ群-5.1±68.2 mg/dL(群間差65.4 mg/dL、95%信頼区間[45.9, 84.9])であり、群間に有意差が認められた(p<0.001、2標本t検定、以下同様)。副次評価項目のうち、投与開始時に対する最終評価時の朝食開始後2時間血糖変動量は、本剤群43.7±79.8 mg/dL、プラセボ群-5.7±74.7 mg/dL(群間差49.4 mg/dL、95%信頼区間[27.6, 71.1])、HbA<sub>1c</sub>変動量は、本剤群0.36±0.66%、プラセボ群-0.03±0.56%(群間差0.40%、95%信頼区間[0.23, 0.57])であり、いずれの評価項目においても群間に有意差が認められた(いずれもp<0.001)。その他の副次評価項目も含めた結果は、表1のとおりであった。

<sup>1</sup>中止時の食事負荷試験未実施9例(本剤群6例、プラセボ群3例)及び採血時間のずれ1例(プラセボ群)を除く197例(本剤群101例、プラセボ群96例)が解析対象であった。

<sup>2</sup>食後血糖低下量平均値=(食後1時間血糖値低下量+食後2時間血糖値低下量)/2

表1 副次評価項目の投与開始時に対する最終評価時の変動量

副次評価項目	プラセボ群 (解析例数)			本剤群 (解析例数)			群間差と 95%信頼区間
	投与開始時	最終評価時	変動量	投与開始時	最終評価時	変動量	
朝食前血糖変動量 (mg/dL) **	178.4±57.7 (100)	180.8±55.3 (98)	-2.0±52.0 (98)	181.7±65.4 (107)	174.7±64.4 (103)	6.3±58.9 (103)	8.3 [-7.2, 23.8]
朝食開始後 0.5 時間 血糖変動量 (mg/dL) **	233.1±62.3 (94)	236.2±61.1 (91)	-2.6±62.2 (91)	231.4±68.2 (101)	176.6±65.0 (96)	53.6±57.6* (96)	56.2 [38.9, 73.5]
朝食開始後 1 時間 血糖変動量 (mg/dL) **	282.8±70.2 (100)	286.9±70.3 (97)	-3.8±65.1 (97)	271.7±71.3 (107)	192.3±67.5 (101)	77.0±68.0* (101)	80.8 [62.1, 99.4]
朝食開始後 2 時間 血糖変動量 (mg/dL) **	285.1±81.2 (100)	289.1±80.9 (96)	-5.7±74.7 (96)	269.2±80.1 (107)	222.5±77.3 (101)	43.7±79.8* (101)	49.4 [27.6, 71.1]
血糖AUC変動量 (mg·h/dL) **	514.5±129.7 (100)	520.7±124.8 (96)	-8.7±121.1 (96)	497.2±128.2 (107)	390.0±128.7 (101)	102.8±122.2* (101)	111.5 [77.3, 145.7]
HbA <sub>1c</sub> 変動量 (%) **	7.82±1.03 (100)	7.87±1.04 (99)	-0.03±0.56 (99)	7.87±1.01 (107)	7.51±1.15 (107)	0.36±0.66* (107)	0.40 [0.23, 0.57]
1,5-アンヒドログル ルシトール変動量 (μg/mL) **	3.76±3.03 (99)	3.74±2.90 (99)	0.04±1.74 (98)	3.92±2.71 (107)	7.47±5.20 (107)	-3.56±3.38* (107)	-3.60 [-4.35, -2.85]
グリコアルブミン 変動量 (%) **	26.14±5.49 (99)	25.88±5.52 (99)	0.18±2.50 (98)	25.44±4.71 (107)	24.00±5.21 (107)	1.44±2.77* (107)	1.26 [0.53, 1.99]

平均値±標準偏差、\*p<0.001 (プラセボ群との比較、2 標本 t 検定)

\*\*：中止時の食事負荷試験未実施、採血時間ずれ等により、解析から除外された症例があった。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 78.5 % (84/107 例)、プラセボ群 76.0 % (76/100 例) であり、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、本剤群 67.3 % (72/107 例)、プラセボ群 56.0 % (56/100 例) であった。また、いずれかの群で有害事象又は副作用の発現率が 5 % 以上であった事象は、表 2 のとおりであった。

表 2 主な有害事象及び副作用\*

事象名	プラセボ群 (n=100)		本剤群 (n=107)	
	有害事象 発現率 (発現例数)	副作用 発現率 (発現例数)	有害事象 発現率 (発現例数)	副作用 発現率 (発現例数)
低血糖症**	35.0 % (35)	28.0 % (28)	39.3 % (42)	35.5 % (38)
鼓腸	12.0 % (12)	12.0 % (12)	20.6 % (22)	20.6 % (22)
腹部膨満	4.0 % (4)	4.0 % (4)	15.0 % (16)	14.0 % (15)
鼻咽頭炎	14.0 % (14)	0 % (0)	15.0 % (16)	0 % (0)
下痢	4.0 % (4)	3.0 % (3)	14.0 % (15)	11.2 % (12)
血中 ALT 増加	2.0 % (2)	1.0 % (1)	8.4 % (9)	5.6 % (6)
血中 CK 増加	6.0 % (6)	5.0 % (5)	7.5 % (8)	2.8 % (3)
軟便	9.0 % (9)	9.0 % (9)	5.6 % (6)	5.6 % (6)
血中 AST 増加	2.0 % (2)	1.0 % (1)	5.6 % (6)	2.8 % (3)
便秘	5.0 % (5)	4.0 % (4)	1.9 % (2)	1.9 % (2)

\*：いずれかの群で有害事象又は副作用の発現率が 5% 以上であった事象

\*\*：以下の状況を低血糖症と定義した。(以下、他試験においても同義)

① 血糖値が 60mg/dL 以下の場合

② 発汗、不安、動悸、頻脈、振戦、顔面蒼白、頭痛、目のかすみ、空腹感、眠気、異常行動又はけいれんが発現し、血糖値が不明又は①以外で、治験担当医師が低血糖症状であると判断した場合

CK: クレアチンホスホキナーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、

ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本剤群で 2 例 2 件 (脳梗塞、尿管結石各 1 例)、プラセボ群で 2 例 2 件 (狭

心症、直腸癌各 1 例) 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。重篤な有害事象の他に治験薬の投与を中止した症例は、本剤群 5 例 5 件 (腹部膨満 2 例、水様便、ALT 増加、血尿各 1 例)、プラセボ群 1 例 1 件 (倦怠感) であり、そのうち本剤群の 4 例 4 件 (腹部膨満 2 例、水様便、ALT 増加各 1 例) は副作用とされたが、いずれも回復した。有害事象による中止率は本剤群が 6.5 % (7/107 例)、プラセボ群が 1.0 % (1/100 例) であった。また、低血糖症の発現率は、本剤群 39.3 % (42/107 例)、プラセボ群 35.0 % (35/100 例) であった。低血糖症の重症度はいずれも軽度であり、未処置、ブドウ糖摂取又は補食により回復した。死亡例は認められなかった。

以上より申請者は、インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者における本剤併用療法の有効性及び安全性が示されたと説明している。

### (3) 1 型糖尿病を対象としたインスリン併用試験 (5.3.5.2 (1) : MG1006 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

スクリーニング時の朝食開始 1 時間後又は 2 時間後の血糖が 180 mg/dL 以上で、インスリンで治療中の 1 型糖尿病患者 (目標症例数 40 例) を対象に、本剤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、本剤 50 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与とされた。食事療法、運動療法及びインスリンの種類は治験期間中変更しないこととされたが、インスリンの用量は血糖コントロールに応じて調節可とされた。投与期間は 12 週間とされた。

本登録された 43 例全例が治療期に移行し、全例が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性の評価項目及びそれらの結果は、表 3 のとおりであった。

表 3 有効性評価項目の投与開始時に対する最終評価時の変動量

有効性評価項目	投与開始時	最終評価時	変動量
食後血糖低下量平均値 (mg/dL) **	262.7±94.5 (43)	205.7±89.8 (39)	58.2±81.6* (39)
朝食前血糖変動量 (mg/dL) **	217.6±82.1 (43)	208.7±88.0 (41)	10.9±77.2 (41)
朝食開始後 0.5 時間血糖変動量 (mg/dL) **	261.4±83.8 (43)	199.5±85.7 (39)	62.5±67.1* (39)
朝食開始後 1 時間血糖変動量 (mg/dL) **	274.6±91.8 (43)	199.4±91.3 (39)	75.6±84.1* (39)
朝食開始後 2 時間血糖変動量 (mg/dL) **	250.7±102.0 (43)	212.0±95.8 (39)	40.9±86.3* (39)
血糖 AUC 変動量 (mg·h/dL) **	508.8±168.7 (43)	412.9±168.3 (39)	97.1±141.1* (39)
HbA <sub>1c</sub> 変動量 (%)	7.68±0.89 (43)	7.63±0.95 (43)	0.05±0.69 (43)
1,5-アンヒドログルシトール変動量 (µg/mL)	2.87±2.06 (43)	4.73±3.87 (43)	-1.87±2.82* (43)
グリオアルブミン変動量 (%)	26.55±4.36 (43)	26.43±4.42 (43)	0.12±3.38 (43)

平均値±標準偏差、() 内は解析例数、\*p<0.01 (1 標本 t 検定)

\*\*：中止時の食事負荷試験未実施により、解析から除外された症例があった。

投与開始時に対する最終評価時 (治療期 12 週又は中止時) の朝食開始後 2 時間血糖変動量 (平均値±標準偏差、以下同様) は 40.9±86.3 mg/dL であり、投与開始時から有意な改善が認められた (p=0.005、1 標本 t 検定、以下同様)。また、朝食開始後 1 時間血糖変動量は 75.6±84.1 mg/dL、血糖 AUC 変動量は 97.1±141.1 mg·h/dL 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 (いずれも p<0.001)。さらに、インスリンの 1 日用量の変動量は 1.9±3.0 単位であり、投与開始時から

有意に低下した ( $p<0.001$ )。一方、投与開始時に対するHbA<sub>1c</sub>変動量及び朝食前血糖変動量に有意差は認められなかった。

安全性について、有害事象の発現率は 97.7 % (42/43 例)、副作用の発現率は 93.0 % (40/43 例)であった。発現率が 5 %以上であった有害事象及び副作用は、表 4 のとおりであった。

表 4 有害事象及び副作用\*

事 象 名	合計 (43 例)	
	有害事象 発現率 (発現例数)	副作用 発現率 (発現例数)
低血糖症	88.4 % (38)	86.0 % (37)
鼓腸	20.9 % (9)	20.9 % (9)
腹部膨満	14.0 % (6)	14.0 % (6)
鼻咽頭炎	14.0 % (6)	0.0 % (0)
下痢	11.6 % (5)	11.6 % (5)
CK 増加	11.6 % (5)	7.0 % (3)

\*: 発現率が 5%以上であった有害事象及び副作用

重篤な有害事象は 1 例に 1 件 (尿路感染) 認められたが、本剤との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢及び浮腫 (2 例 2 件) であり、これらは副作用とされたが、いずれも回復した。低血糖症は、88.4 % (38/43 例) に認められた。このうち、1 例 1 件で中等度と判定され、グルカゴンによる処置を必要としたが、他はいずれも軽度のものであり、未処置、ブドウ糖摂取又は補食にて回復した。死亡例は認められなかった。

以上より申請者は、インスリンで治療中の 1 型糖尿病患者における本剤併用療法の安全性及び有効性が示されたと説明している。

## < 審査の概略 >

### (1) 本剤とインスリンの併用療法の臨床的位置付けについて

機構は、本剤とインスリンの併用療法が推奨される患者層について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。インスリンの増量よりも本剤とインスリンの併用療法が推奨される患者層は、糖尿病の病型にかかわらず、インスリンの単独療法でコントロールできない食後過血糖を呈するすべての患者と考える。また、1 型糖尿病患者のように、内因性のインスリン分泌が高度に低下し、血糖値の変動が大きな患者にも推奨される。インスリンによる治療は、個々の患者の病態に合わせて行われているが、内因性のインスリン分泌が高度に低下した患者では、インスリンの効果発現時期と食後の血糖上昇に時間的なずれがあるために、食後過血糖を是正する目的でインスリンを増量すると食前の低血糖が頻発し、インスリンを増量できずに食後過血糖を呈する場合がみられるが、このような患者に対しても本剤とインスリンの併用療法により食後過血糖の是正が期待できると考える。

機構は、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第 2 版」(以下、「国内ガイドライン」)において、インスリンと経口血糖降下薬 ( $\alpha$ -GI を含む) の併用療法は、グレード B (推奨の強さ :

行うよう勧める)とされており、また、類薬( $\alpha$ -GI: アカルボース及びボグリボース)において、インスリンとの併用療法が既に承認されていることも踏まえると、本剤とインスリンの併用療法の臨床的位置付けも類薬と同様であると判断し、回答を了承した。

## (2) 有効性について

### 1) 有効性主要評価項目の妥当性について

機構は、MG1005 試験において有効性の主要評価項目として設定された食後血糖低下量平均値の妥当性について、申請者に詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は食後過血糖を改善する薬剤であることから、主に食後血糖について評価することが妥当と判断した。食後血糖と大血管症リスクとの関連性については、経口ブドウ糖負荷試験(以下、「OGTT」)1時間値、OGTT2時間値、食後1時間血糖値など様々な指標により研究されており、現在では食後過血糖が大血管症のリスク因子であるというコンセンサスが国内外で得られつつある。IDF ガイドライン(International Diabetes Federation. Guideline for Management of Postmeal Glucose. 2007)においても、食後過血糖は大血管症及び細小血管症のリスクと関連していることから、糖尿病合併症を抑制するためには血糖コントロールを可能な限り正常レベルに近づけるべきであるとされている。

糖尿病における食後血糖は、正常耐糖能と比較して食後1時間から2時間にかけて高値で推移すること(Tanaka Y *et al.*, *Diabetes Care*. 1998; 21: 1133-1137)から、食後1時間血糖値と食後2時間血糖値の和、又は血糖AUCを算出することによって、食後過血糖を総合的に評価することは可能と考える。しかしながら、実際には血糖AUCは他の食後血糖の指標と比較することが困難であることから、食後1時間血糖値変動量や食後2時間血糖値変動量との比較を容易にするために、食後1時間血糖値変動量と食後2時間血糖値変動量の和を2で除した食後血糖低下量平均値を主要評価項目に設定した。その結果、MG1005試験では、食後血糖低下量平均値は60.3 mg/dLの低下を示し、また、国内ガイドラインにおいて血糖コントロールの指標とされている食後2時間血糖値は43.7 mg/dLの低下を示し、さらに、食後1時間血糖値は77.0 mg/dLの低下を示した。以上のことから、食後1時間血糖値及び食後2時間血糖値を個別に評価した場合と、食後血糖低下量平均値で評価した場合とで齟齬のない結果が得られた。

機構は、以下のように考える。糖尿病診療において、血糖コントロールの指標として食後1時間血糖値を用いることの臨床的意義は十分確立されておらず、また、コントロールの目標とする食後1時間血糖値も明確にされていない。食後1時間血糖値と食後2時間血糖値の平均値は、食後血糖を反映する指標であると考えられるものの、前述した理由から、臨床試験の主要評価項目とすることによるどの程度の意義があるのか現時点では不明である。以上のことを踏まえ、本剤とインスリン併用療法の有効性については、国内ガイドラインにおいて血糖コントロールの指標とされているHbA<sub>1c</sub>、空腹時血糖値及び食後2時間血糖値を中心に総合的に評価することが妥当と判断した。

## 2) 2型糖尿病患者における有効性について

機構は、2型糖尿病患者における本剤とインスリン併用療法の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2型糖尿病患者を対象としたMG1007試験において、血糖値の日内変動が是正された。また、2型糖尿病患者を対象としたMG1005試験において、本剤群ではインスリンの種類にかかわらず食後の血糖上昇が抑制され、さらに、本剤群ではプラセボ群と比較して有意なHbA<sub>1c</sub>低下が示された。これらの改善効果は、本剤の単独療法でのMG1001試験及びスルホニルウレア剤（以下、「SU剤」）併用療法でのMG1003試験（いずれも初回承認申請時の試験）の成績と同程度であった（表5）。

表5 国内臨床試験における有効性評価項目の結果

試験番号	MG1005 (二重盲検)		MG1006 (非盲検)	MG1001 (二重盲検)		MG1003 (単盲検)	
	2型糖尿病 (インスリンとの併用療法)		1型糖尿病	2型糖尿病 (単独療法)		2型糖尿病 (SU剤との併用療法)	
投与期間	12週間		12週間	12週間		12週間	
投与群	本剤50mg群	群間差	本剤50mg群	本剤50mg群	群間差	本剤50mg群	群間差
食後血糖低下量 平均値 (mg/dL)	60.3±70.1* (n=101)	65.4 [45.9, 84.9]	58.2±81.6** (n=39)	50.4±42.8* (n=154)	52.5 [41.7, 63.3]	55.1±45.5* (n=143)	67.3 [54.1, 80.5]
食後1時間血糖 変動量 (mg/dL)	77.0±68.0* (n=101)	80.8 [62.1, 99.4]	75.6±84.1** (n=39)	73.0±46.1* (n=154)	73.8 [62.4, 85.2]	77.3±47.8* (n=143)	86.9 [73.2, 100.5]
食後2時間血糖 変動量 (mg/dL)	43.7±79.8* (n=101)	49.4 [27.6, 71.1]	40.9±86.3** (n=39)	27.8±48.5* (n=154)	31.2 [18.7, 43.7]	32.8±50.2* (n=143)	47.7 [33.1, 62.3]
血糖AUC変動量 (mg·h/dL)	102.8±122.2* (n=101)	111.5 [77.3, 145.7]	97.1±141.1** (n=39)	92.2±72.1* (n=154)	95.0 [76.8, 113.2]	96.9±78.5* (n=143)	118.1 [95.3, 140.9]
HbA <sub>1c</sub> 変動量 (%)	0.36±0.66* (n=107)	0.40 [0.23, 0.57]	0.05±0.69 (n=43)	0.35±0.51* (n=158)	0.59 [0.44, 0.74]	0.28±0.61* (n=151)	0.48 [0.32, 0.64]

平均値±標準偏差、プラセボ群との比較：2標本t検定、\* p<0.05、投与前値に対する比較：1標本t検定、\*\* p<0.05  
群間差：本剤群とプラセボ群との差、[ ]内は95%信頼区間

機構は、MG1005試験における本剤群とプラセボ群のHbA<sub>1c</sub>変動量の群間差は、単独療法でのMG1001試験及びSU剤併用療法でのMG1003試験と比較するとやや小さいものの、食後2時間血糖変動量のプラセボ群との群間差はMG1001試験及びMG1003試験より大きく、また、HbA<sub>1c</sub>変動量及び食後2時間血糖変動量は本剤群ではプラセボ群に比べて有意に低下したことから、2型糖尿病患者における本剤とインスリン併用療法の有効性は示されていると判断する。

## 3) 1型糖尿病患者における有効性について

機構は、1型糖尿病患者を対象としたMG1006試験では、有効性評価項目の1つであるHbA<sub>1c</sub>の有意な低下が認められなかったことを踏まえ、1型糖尿病患者における本剤とインスリン併用療法の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。1型糖尿病患者においては血糖値が変動しやすく、かつ低血糖が発現しやすいため、MG1006試験においては治験期間中のインスリンの用法・用量の変更

を可とした。このことにより、低血糖を来たしやすくなるとインスリンの減量が行われて血糖値が上昇するため、結果として本剤の有効性評価が困難となった。当該試験では主要評価項目を設定せず、HbA<sub>1c</sub>、食後血糖低下量平均値、血糖AUC等から有効性を総合的に評価したところ、食後1時間血糖値、食後2時間血糖値及び血糖AUCの低下、並びに1,5-アンヒドログルシトールの上昇が認められ、また、血糖コントロールが悪化することなくインスリンの減量が可能となったことから、本剤とインスリン併用療法の有効性は示されたと考える。さらに、本剤の作用機序である糖質の消化吸収遅延作用に糖尿病型の相違が影響するとは考えられないことから、2型糖尿病患者を対象としたMG1005試験において示された有効性は、1型糖尿病患者においても同様で期待できると考える。

機構は、インスリンで治療中の1型糖尿病患者において $\alpha$ -GIを併用する主な目的は、食後過血糖の改善であると考え。1型糖尿病患者を対象としたMG1006試験においてHbA<sub>1c</sub>の有意な低下がみられなかったことは、治験期間中に被験者の血糖コントロールに応じてインスリンの用量を調節可とされたことの影響が大きかったと考えられる。しかしながら、表5に示されたように、MG1006試験における食後2時間血糖変動量は、2型糖尿病患者を対象としたMG1005試験の成績と同程度で、MG1001試験及びMG1003試験の数値を上回っており、また、HbA<sub>1c</sub>以外の評価項目についてもMG1005試験と同程度であったことを踏まえると、インスリンで治療中の1型糖尿病患者においても食後過血糖の改善は期待できると考える。さらに、本剤の作用機序は糖尿病型によって影響されないことを考慮すると、本剤とインスリン併用療法の対象に1型糖尿病患者を含めることに大きな問題はないと考える。しかしながら、MG1006試験における検討症例数は限られていることから、1型糖尿病患者における本剤とインスリン併用療法の有効性について、製造販売後調査において確認する必要があると考える。なお、1型糖尿病患者における有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### (3) 安全性について

機構は、本剤のインスリン併用療法と本剤の単独療法とを比較した場合に、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。 $\alpha$ -GIで高頻度に発現する副作用は消化器症状であり、また、肝機能検査値異常、特にALT (GOT)、AST (GPT)の上昇も報告されている。また、 $\alpha$ -GIと他の糖尿病用薬との併用投与時には低血糖が発現することがあると報告されており、特にインスリン治療を行っている患者では低血糖の発現頻度が高いと考えられる。以上から、消化器症状、肝機能検査値異常、低血糖症を本剤の重要な有害事象と考え、本剤のインスリン併用療法、本剤の単独療法及びSU剤併用療法における発現率を比較したところ、表6のとおりであった。

表 6 国内臨床試験における消化器症状（鼓腸、下痢、腹部膨満）、肝機能検査値異常及び低血糖症の発現率

試験番号	MG1005 (二重盲検)		MG1006 (非盲検)	MG1001 (二重盲検)		MG1003 (単盲検)	
対象患者	2型糖尿病 (インスリンとの併用)		1型糖尿病	2型糖尿病 (本剤単独)		2型糖尿病 (SU剤との併用)	
投与期間	12週間		12週間	12週間		12週間	
投与群	プラセボ群 n=100	本剤 50 mg 群 n=107	本剤 50 mg 群 n=43	プラセボ群 n=89	本剤 50 mg 群 n=174	プラセボ群 n=77	本剤 50 mg 群 n=152
AST 増加	2.0 % (2)	5.6 % (6)	4.7 % (2)	1.1 % (1)	1.7 % (3)	1.3 % (1)	1.3 % (2)
ALT 増加	2.0 % (2)	8.4 % (9)	4.7 % (2)	1.1 % (1)	4.6 % (8)	0 % (0)	2.0 % (3)
鼓腸	12.0 % (12)	20.6 % (22)	20.9 % (9)	12.4 % (11)	23.0 % (40)	6.5 % (5)	25.7 % (39)
下痢	4.0 % (4)	14.0 % (15)	11.6 % (5)	0 % (0)	17.2 % (30)	1.3 % (1)	13.2 % (20)
腹部膨満	4.0 % (4)	15.0 % (16)	14.0 % (6)	14.6 % (13)	22.4 % (39)	2.6 % (2)	27.0 % (41)
低血糖症	35.0 % (35)	39.3 % (42)	88.4 % (38)	0 % (0)	0 % (0)	1.3 % (1)	2.0 % (3)

発現率（発現例数）

## 1) 肝機能障害

申請者は、以下のように回答した。インスリン併用試験（MG1005 試験及び MG1006 試験）における本剤の肝機能検査値異常の発現率について、投与量と投与期間が同じ単独療法での MG1001 試験及び SU 剤併用療法での MG1003 試験と比較したところ、ALT 及び AST 増加の発現率がインスリンとの併用でわずかに上昇する傾向が認められたが、ほとんどが軽度であり、また、中等度の肝機能検査値異常を発現した MG1006 試験における 1 例では副作用と判定されたものの、投与終了後 4 週で回復している。なお、現行の添付文書では、既に「慎重投与」の項において重篤な肝機能障害のある患者に対する注意喚起を行っており、さらに「重大な副作用」の項において重篤な肝機能障害に対する注意喚起を行っている。

機構は、本剤とインスリン併用療法においては、肝機能障害の発現率が上昇する傾向があり、また、MG1006 試験において中等度の肝機能検査値異常が 1 例に認められていることを踏まえると、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項において注意喚起がなされていることは適切と判断し、回答を了承した。なお、現在実施中の特定使用成績調査（肝機能障害患者に対する調査）において、新たな知見が得られた際には速やかに臨床現場に情報提供を行うとともに、製造販売後調査において、本剤とインスリン併用療法における肝機能障害の発現についても検討する必要があると考える。

## 2) 消化器症状

申請者は、以下のように回答した。本剤での消化器症状の発現率は国内臨床試験の間に大きな相違はなく、併用薬によっても大きな相違はないと推察された（表 6）。SU 剤併用療法での国内長期投与試験（MG1004 試験）における腹部膨満、鼓腸及び下痢の発現率は、12 週までにおいてそれぞれ 27.0 % (41/152 例)、25.7 % (39/152 例) 及び 13.2 % (20/152 例)、52 週までにおいてそれぞれ 27.6 % (42/152 例)、27.6 % (42/152 例) 及び 15.8 % (24/152 例) であり、長期投与による発現率の大きな上昇はみられなかった。MG1004 試験では、消化器症状による中止が 4 例みられ

たが、いずれも投与4週以内の発現であり、長期投与による中止例の増加はみられなかった。  
 機構は、回答を了承した。

### 3) 低血糖症

申請者は、以下のように回答した。本剤とインスリン併用療法における低血糖症（有害事象）の発現率は、MG1005 試験及び MG1006 試験においてそれぞれ 39.3 %及び 88.4 %であり、1型糖尿病患者の方が2型糖尿病患者よりも高値であった。MG1006 試験では1例が中等度の低血糖症を発現し、グルカゴンによる処置を必要とした以外はすべて軽度であり、また、回復が確認されている。2型糖尿病患者よりも1型糖尿病患者において低血糖症の発現率が高値であった原因は、1型糖尿病患者では膵β細胞の破壊により内因性インスリン分泌による血糖コントロールの緩衝作用が働かず、低血糖症が発現しやすいことによるものと考えられる。低血糖症の発現時期については、本剤群では食後に多く認められたが、この原因は本剤と追加インスリンの相加的作用によるものと考えられ、インスリンを減量することで対処は可能と考えられる。

機構は、インスリンを減量することで低血糖症への対処が可能とする根拠について、併用するインスリンの種類及び用法による低血糖症発現の相違をもとに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。MG1005 試験において発現した低血糖症について、発現時期とインスリン投与との関係を検討したところ、食後の低血糖症の発現割合（該当発現回数/総発現回数）は、すべての患者層において本剤群がプラセボ群よりも高い傾向がみられた（表7）。

表7 低血糖症の発現時期とインスリン投与との関係（MG1005 試験）

投与群	発現時期	プラセボ群			本剤群			
		食前 <sup>a)</sup>	食後 <sup>b)</sup>	その他 <sup>c)</sup>	食前 <sup>a)</sup>	食後 <sup>b)</sup>	その他 <sup>c)</sup>	
全体		60.4 % (55/91)	7.7 % (7/91)	31.9 % (29/91)	20.5 % (25/122)	52.5 % (64/122)	27.0 % (33/122)	
追加インスリン	朝夕投与	81.6 % (31/38)	2.6 % (1/38)	15.8 % (6/38)	38.1 % (16/42)	28.6 % (12/42)	33.3 % (14/42)	
		超速効型*	57.1 % (4/7)	0 % (0/7)	42.9 % (3/7)	26.7 % (4/15)	53.3 % (8/15)	20.0 % (3/15)
		速効型**	87.1 % (27/31)	3.2 % (1/31)	9.7 % (3/31)	44.4 % (12/27)	14.8 % (4/27)	40.7 % (11/27)
	朝昼夕投与	41.5 % (17/41)	12.2 % (5/41)	46.3 % (19/41)	11.3 % (9/80)	65.0 % (52/80)	23.8 % (19/80)	
		超速効型*	33.3 % (7/21)	19.0 % (4/21)	47.6 % (10/21)	7.4 % (4/54)	75.9 % (41/54)	16.7 % (9/54)
		速効型**	50.0 % (10/20)	5.0 % (1/20)	45.0 % (9/20)	19.2 % (5/26)	42.3 % (11/26)	38.5 % (10/26)
基礎インスリン	なし	60.0 % (3/5)	0 % (0/5)	40.0 % (2/5)	0 % (0/2)	100 % (2/2)	0 % (0/2)	
	追加インスリンと併用	43.6 % (17/39)	12.8 % (5/39)	43.6 % (17/39)	3.4 % (1/29)	79.3 % (23/29)	17.2 % (5/29)	
	基礎インスリンのみ	58.3 % (7/12)	8.3 % (1/12)	33.3 % (4/12)	該当なし	該当なし	該当なし	

低血糖症のプラセボ群全体の総発現回数は91回、本剤群全体の総発現回数は122回。

表の数値は、発現割合（該当発現回数/総発現回数）を示す。

\*超速効型: 超速効型インスリン又はその混合型を使用している場合、\*\*速効型: 速効型インスリン又はその混合型を使用している場合

a) 朝食後又は昼食後5~7時間、夕食後8~11時間、b) 食後3時間まで、c) その他: 食前・食後以外の時間帯

特に、超速効型インスリンとの併用の場合、追加インスリンの投与回数が3回の場合、及び基礎インスリンを追加インスリンと併用した場合に、本剤群の食後の低血糖症の発現割合が高くなる傾向がみられた。以上のことから、本剤とインスリン併用療法では、食後の低血糖発現に十分注意する必要があると考え、添付文書の「4. 副作用（1）重大な副作用 1）低血糖」の項に、MG1005試験における低血糖症発現率を記載し、注意喚起を行うこととする。

機構は、低血糖はインスリンの効果と表裏一体の副作用であり、また、MG1005試験のプラセボ群でも有害事象として低血糖症が35.0%（35/100例）認められていることから、低血糖発現にはインスリンの影響が大きいと考える。以上のことを踏まえると、本剤とインスリン併用療法においては、特に食後の低血糖発現に十分注意する必要があるとあり、添付文書で注意喚起を行うとする申請者の回答は適切と判断し、回答を了承した。

#### （4）長期投与時の安全性について

機構は、本剤とインスリン併用療法による試験（MG1005及びMG1006試験）は、いずれも投与期間が12週間の試験であったことから、より長期間の投与期間を設定した試験を実施しなかった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。MG1005及びMG1006試験において認められた有害事象は、低血糖症を除き単独療法及びSU剤併用療法による試験と大きな相違がなかったことから、併用薬にかかわらず本剤の安全性プロファイルは同様であると考え。SU剤併用療法による国内長期投与試験（MG1004試験）及び海外のインスリン併用療法による長期投与試験（273及び308試験）においても、有害事象の発現率の上昇及び重症化はみられなかったこと（表8）から、本剤とインスリン併用療法での長期投与時の安全性に問題はないと考え、本剤とインスリン併用療法による国内長期投与試験の実施は不要と判断した。

表8 長期投与試験における消化器症状（鼓腸、下痢、腹部膨満）、肝機能検査値異常及び低血糖症の発現率

試験番号	MG1004試験 (非盲検)	273試験(海外) (二重盲検)		308試験(海外) (二重盲検)		
	2型糖尿病 (SU剤との併用)	2型糖尿病 (インスリンとの併用)		1型糖尿病 (インスリンとの併用)		
投与期間	52週間	24週間		52週間		
投与群	本剤50mg群	プラセボ群	本剤群*	プラセボ群	本剤50mg群	本剤100mg群
ALT増加	5.3% (8/152)	0% (0/59)	0% (0/58)	10.5% (9/86)	6.7% (6/90)	12.3% (10/81)
AST増加	3.3% (5/152)	0% (0/59)	0% (0/58)	12.9% (11/85)	5.6% (5/90)	12.3% (10/81)
低血糖症	3.9% (6/152)	1.7% (1/60)	23.3% (14/60)	20.7% (19/92)	17.0% (16/94)	13.2% (12/91)
鼓腸	27.6% (42/152)	0% (0/60)	30% (18/60)	28.3% (26/92)	47.9% (45/94)	65.9% (60/91)
下痢	15.8% (24/152)	1.7% (1/60)	11.7% (7/60)	16.3% (15/92)	24.5% (23/94)	41.8% (38/91)
腹部膨満	27.6% (42/152)	0% (0/60)	1.7% (1/60)	4.3% (4/92)	18.1% (17/94)	22.0% (20/91)

発現率（発現例数/評価例数）

\*: 0~4週は50mg、4~24週は100mgを投与

機構は、国内臨床試験における有害事象（低血糖症を除く）は、本剤とインスリン併用療法で

は、本剤単独療法及び本剤と SU 剤併用療法に比べて肝機能障害の発現率がやや高いものの、臨床的に問題となるほどの相違は認められていないこと、SU 剤併用療法による国内長期投与試験（MG1004 試験）では、投与期間に伴う有害事象発現率の上昇はみられなかったとされていること（初回承認時の審査報告書（平成 17 年 8 月 8 日）p.34）、臨床現場において本剤単独療法及び本剤と SU 剤併用療法の実績があること等から、本剤とインスリン併用療法による長期投与試験を実施しなくても安全性プロファイルを推測することは可能と考える。しかしながら、本剤とインスリンの併用療法における低血糖症の発現率は高く、また、肝機能障害についても注意深く確認していく必要があること、さらに海外の 308 試験では心血管系の有害事象が本剤群で多く認められていること（プラセボ群 6.5 % 〈6/92 例〉、本剤 50 mg 群 14.9 % 〈14/94 例〉、本剤 100 mg 群 20.9 % 〈19/91 例〉）から、製造販売後調査において長期投与時の安全性を検討する必要があると考える。

#### （５）効能・効果について

機構は、1 型糖尿病患者を対象とした MG1006 試験は少数例かつ非盲検の試験であることから、有効性及び安全性の評価に限界はあると考えるものの、「（２）有効性について ３）1 型糖尿病患者における有効性について」の項で述べたように、本剤の食後過血糖の改善は期待できると考える。したがって、効能・効果については、類薬（アカルボース及びボグリボース）と同様に、既承認の 2 型糖尿病に 1 型糖尿病も含めて、「糖尿病の食後過血糖の改善」とすることに大きな問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

#### （６）用法・用量について

機構は、申請時の用法・用量（案）では、本剤とインスリン併用療法時に 75 mg/回までの増量が可能とされているが、本申請に係る臨床試験において本剤 75 mg/回への増量が行われていないことを踏まえ、75 mg/回を投与したときの有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与時に用量依存的な食後血糖上昇抑制作用、HbA<sub>1c</sub>低下作用が認められたこと（機構注：初回承認申請資料における後期第Ⅱ相試験（303014 試験））から、本剤 50 mg/回とインスリン併用療法で効果が不十分な場合には本剤 75 mg/回へ増量することによって、単独療法時に 75 mg/回へ増量した場合と同様の効果が期待できると考える。また、安全性において、本剤 50 mg/回投与時の消化器症状、肝機能検査値異常の発現率を単独療法時、SU 剤との併用時及びインスリンとの併用時と比較したところ、併用薬の有無及び種類にかかわらず同様であった。よって、本剤 75 mg/回とインスリンを併用した場合も、本剤 50 mg/回併用時と比較して消化器症状の発現率は上昇するものの、安全性プロファイルは本剤 75 mg/回単独投与時と同程度と予測される。肝機能検査値異常については、発現率の用量依存的な上昇は認められていないため、本剤の増量時に特段の注意を要する可能性は低いと判断する。低血糖症の発現率は、本剤 50 mg/回とインスリンの併用時に上昇傾向が認められたが、本剤の食後過血糖改善作用とインスリンによる血糖低下作用の相加的効果が原因と考えられることから、適切にインスリンの減

量を行うことで低血糖症の発現に対処することは可能と考える。以上のことから、本剤 50 mg/回とインスリン併用療法時に効果が不十分な場合には、本剤 75 mg/回へ増量することは可能と判断した。ただし、消化器症状及び低血糖症については、本剤単独療法下での増量時と同様に発現率が上昇する可能性があるため、増量時の有効性及び安全性を個々の患者レベルで十分確認する旨の情報提供を行う必要があると考えている。なお、既承認効能に伴う使用成績調査を現在実施しており、平成 20 年 7 月 22 日時点での中間集計では、インスリンとの併用が行われた 1 型及び 2 型糖尿病患者 141 例のうち、31 例（2 型糖尿病患者 30 例、1 型糖尿病患者 1 例）で本剤 75 mg/回が投与されていた。本剤 75 mg/回において、消化器症状の発現率はインスリンとの併用で 9.7 %（3/31 例）、単独療法で 10.3 %（3/29 例）、SU 剤との併用で 11.5 %（7/61 例）であった。肝機能障害の発現率は SU 剤との併用では認められず、インスリンとの併用で 6.5 %（2/31 例）、単独療法で 6.9 %（2/29 例）であり、同程度であった。低血糖症は単独療法では認められず、SU 剤との併用で 1.6 %（1/61 例）、インスリンとの併用で 9.7 %（3/31 例）認められ、インスリンとの併用において上昇する傾向がみられた。

機構は、以下のように考える。本剤 1 回 50 mg（1 日 3 回）とインスリン併用療法の有効性については、「（2）有効性について」の項で述べたように、示されていると判断する。表 5 で示されたように本剤 50 mg/回投与時の食後 2 時間血糖変動量は、本剤とインスリン併用療法（1 型糖尿病患者対象：MG1006 試験、2 型糖尿病患者対象：MG1005 試験）、本剤単独療法（2 型糖尿病患者対象：MG1001 試験）、本剤と SU 剤併用療法（2 型糖尿病患者対象：MG1003 試験）との間で大きな相違はみられていないことから、本剤とインスリン併用療法において、本剤 50 mg/回で効果不十分な場合に 75 mg/回へ増量することで食後血糖がさらに改善する可能性はあると考える。一方、安全性については、本剤とインスリン併用療法では肝機能障害の発現率が上昇する傾向があること（「（3）安全性について 1）肝機能障害」の項参照）、低血糖症の発現率は本剤とインスリン併用療法において本剤単独療法より高いこと（「（3）安全性について 3）低血糖症」の項参照）から、75 mg/回へ増量する際には注意が必要と考える。以上のことから、個々の患者におけるリスク・ベネフィットが十分に検討されることを前提として、本剤とインスリン併用療法における本剤の用法・用量を既承認効能の用法・用量と同様に設定することに問題はないと考える。しかしながら、インスリンとの併用時に本剤 75 mg/回へ増量したときの臨床試験成績はなく、また、現在実施中の使用成績調査においても、本剤 75 mg/回とインスリンが併用されていたのは 31 例のみであり、特に 1 型糖尿病患者は 1 例と極めて限られていたことから、製造販売後調査において 75 mg/回を投与したときの 1 型及び 2 型糖尿病における有効性及び安全性を検討する必要があると考える。なお、用法・用量の適切性については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

#### （7）製造販売後調査について

機構は、本剤とインスリン併用療法に係る製造販売後調査について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、既承認効能に伴う製造販売後調査として、3000 例を

目標とした使用成績調査及び 150 例を目標として肝機能障害を有する患者を対象とした特定使用成績調査を実施しているが、1 型糖尿病患者については、使用成績調査及び臨床試験におけるデータが少ないことから、1 型糖尿病患者における本剤とインスリン併用療法のデータを収集するため、特定使用成績調査を実施する予定である。

機構は、本剤とインスリン併用療法に関して、1 型糖尿病患者のデータ、本剤を 75 mg/回に増量した場合のデータ、それらを含めて長期投与時の安全性及び有効性に関するデータが十分ではないため、製造販売後調査においてそれらの情報を収集する必要があると考える。以上のことを踏まえ、機構は製造販売後調査の詳細について申請者にさら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、その結果、特に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）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

提出された資料から、インスリンとの併用による「糖尿病の食後過血糖の改善」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、インスリンとの併用による「糖尿病の食後過血糖の改善」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 20 年 11 月 10 日

### 1. 申請品目

〔販売名〕	セイブル錠 25 mg、同 50 mg、同 75 mg
〔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 18 年 10 月 24 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）1 型糖尿病患者における有効性について

機構は、1 型糖尿病患者を対象とした MG1006 試験において HbA<sub>1c</sub> の有意な低下はみられなかったものの、MG1006 試験における食後 2 時間血糖変動量は、2 型糖尿病患者を対象とした MG1005 試験の成績と同程度であったことなどを踏まえると、インスリンで治療中の 1 型糖尿病患者においても食後過血糖の改善は期待できると考える。また、本剤の作用機序は糖尿病型によって影響されないことを考慮すると、本剤とインスリン併用療法の対象に 1 型糖尿病患者を含めることに大きな問題はないと考える。しかしながら、MG1006 試験における検討症例数は限られていることから、1 型糖尿病患者における本剤とインスリン併用療法の有効性について、製造販売後調査において確認する必要があると考える。この機構の判断は、専門委員により支持された。

#### （2）効能・効果について

機構は、効能・効果については、類薬（アカルボース及びボグリボース）と同様に、既承認の 2 型糖尿病に 1 型糖尿病も含めて、「糖尿病の食後過血糖の改善」とすることに大きな問題はないと考える。この機構の判断は、専門委員により支持された。

#### （3）用法・用量について

機構は、本剤とインスリン併用療法における本剤の用法・用量を既承認効能における用法・用量と同様に設定することに問題はないと考えるが、インスリンとの併用時に本剤 75 mg/回へ増量したときの臨床試験成績はなく、また、現在実施中の使用成績調査においても、本剤 75 mg/回とインスリンが併用されていたのは 31 例のみであり、特に 1 型糖尿病患者は 1 例と極めて限られて

いたことから、製造販売後調査において 75 mg/回を投与したときの 1 型及び 2 型糖尿病における有効性及び安全性を検討する必要があると考える。この機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (4) 製造販売後調査について

機構は、本剤とインスリン併用療法に関して、1 型糖尿病患者のデータ、本剤を 75 mg/回に増量した場合及び長期投与時における安全性及び有効性に関するデータが十分ではないため、製造販売後調査においてそれらの情報を収集する必要があると考える。この機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、一部の専門委員からは、肝機能障害、心血管障害、消化管障害等に関する情報収集することが重要であるとの意見が示された。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実施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書（案）を提示した上で、以下のように回答した。本剤とインスリンを併用した際の使用実態下における安全性及び有効性を検討するために、予定症例数 300 例以上の 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした観察期間 1 年の長期使用に係る調査を実施する。具体的には、患者背景（合併症、本剤投与開始前のインスリンの使用状況等）、低血糖の発現状況、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬投与により発現が懸念される消化器障害及び肝機能障害、心血管障害に関する情報等を収集するとともに、本剤 75 mg/回投与症例についても可能な限り収集し、適正使用情報を把握する。

機構は、申請者が提示した調査実施計画（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。

#### (5) 審査報告（1）の訂正について

機構は、審査報告（1）の内容をより適切に表現するために、以下の通り記載の一部を訂正する。なお、本記載内容の変更は、本剤の評価に影響しないと判断する。

- ・ 15 頁表 7 脚注を訂正（下線部追加）

(旧)  
低血糖症のプラセボ群全体の総発現回数は 91 回、本剤群全体の総発現回数は 122 回。

(新)  
低血糖症(食事時間のデータが得られたもの)のプラセボ群全体の総発現回数は 91 回、本剤群全体の総発現回数は 122 回。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量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若しくはインスリン製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)

(点線部削除、実線部追加)

**【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。

(変更なし)