

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〕	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 11 月 30 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
〔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〕 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 11 月 30 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・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用*
4. 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)

* 本申請後の 2007 年 11 月に承認された。

審査報告(1)

平成 20 年 10 月 14 日

・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 11 月 30 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. 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. <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

・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

ファスティック錠 30、同 90、スターシス錠 30 mg、同 90 mg(以下、「本剤」)の有効成分であるナテグリニド(以下、「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剤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 90 mg 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。また、本申請後の 2007 年 11 月には、ビッグアナイド系薬剤との併用効能も承認されている。

海外では、2008 年 6 月現在、世界 78 カ国で本剤が承認・販売されており、主要国のうち、米国ではチアゾリジン系薬剤との併用効能も承認されている。

今般申請者は、チアゾリジン系薬剤であるピオグリタゾン塩酸塩(以下、「ピオグリタゾン」)との併用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

() 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。

() 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。

() 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

() 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 >

ヒト血漿中本薬及びヒト血清中ピオグリタゾンの濃度は、試料を固相抽出により前処理した後、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0.05及び0.010 µg/mLであった。

() 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 (5.3.2.1-1 ~ 3 及び 5.3.2.2-1 ~ 4) 及び 2 型糖尿病患者を対象とした薬物相互作用試験 (5.3.3.2-1: 試験番号 AY4166/CP1) の成績が提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 薬物相互作用試験 (5.3.2.1-1 ~ 3 及び 5.3.2.2-1 ~ 4)

ヒト血漿中に本薬 5 µg/mL を添加したときの本薬の非結合形分率を限外ろ過法にて、ピオグリタゾンの共存下又は非共存下で測定した。その結果、本薬の非結合形分率は、血漿中ピオグリタゾン濃度 150 µg/mL 共存下において影響を受けなかった。類薬であるマレイン酸ロシグリタゾン (以下、「ロシグリタゾン」) の共存下 (血漿中濃度 60 µg/mL) でも同様に影響を受けなかった。

また、ヒト血漿中にロシグリタゾン 0.6 µg/mL を添加したときのロシグリタゾンの非結合形分率を限外ろ過法にて、本薬の共存下又は非共存下で測定した。その結果、ロシグリタゾンの非結合形分率は、本薬の共存下 (血漿中濃度 1100 µg/mL) においてわずかに上昇したが、110 µg/mL の濃度では影響を受けなかった。本薬 120 mg を経口投与したときの C_{max} が 10.95 µg/mL であることから、薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、ピオグリタゾン及びロシグリタゾンの代謝に及ぼす本薬の影響を評価した。その結果、ピオグリタゾンの代謝に対し、本薬は高濃度においても強い阻害は示さず、その $IC_{50,app}$ 値は 1000 µmol/L より大きかった。ロシグリタゾンの代謝に対しては、本薬が高

濃度のときに障害が認められたが、 $IC_{50,app}$ 値は $548 \mu\text{mol/L}$ であり、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。

また、ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の主代謝物である M- の生成に及ぼすピオグリタゾン及びロシグリタゾンの影響を評価した結果、M- の生成に対するピオグリタゾン及びロシグリタゾンの阻害定数 ($K_{i,app}$ 値) はそれぞれ $68.25 \mu\text{mol/L}$ 及び $29.32 \mu\text{mol/L}$ であった。 $K_{i,app}$ 値より見積もった、*in vivo* におけるピオグリタゾン及びロシグリタゾン併用時の本薬の AUC の上昇倍率 ($1+C_{uHi \max}(appr)/K_{i,app}$) は 1.2 未満であり、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) 薬物相互作用試験 (5.3.3.2-1: 試験番号 AY4166/CP1)

2 型糖尿病患者 (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、安全性及び薬力学的作用を検討するため、非盲検クロスオーバー試験が実施された。なお、休薬期間は 5~7 日間とされた。

用法・用量は、本剤 1 回 120 mg を 1 日 1 回 (朝食 10 分前)、試験日 9 日目と 23 日目 (群) 及び試験日 15 日目と 23 日目 (群) に経口投与とされ、また、ピオグリタゾン 1 回 30 mg を 1 日 1 回 (朝食 10 分前)、試験日 1 日目から 15 日間経口投与 (群、群とも) とされた。

総投与症例数 20 例 (群 10 例、群 10 例) 全例が安全性解析対象であった。また、全例が試験を完了した。(安全性については、「4. 臨床に関する資料」() を参照)

治験実施計画に適合した解析対象例 (16 例: 群、群各 8 例) について、両薬物の単独投与時と併用投与時の薬物動態を比較した。ピオグリタゾンの未変化体及び活性化合物合計の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} について、ピオグリタゾン単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比の 90 %信頼区間は、いずれも 0.8~1.25 の範囲内であり、本薬併用によるピオグリタゾンの薬物動態への影響はないと考えられた。また、本薬の単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比の 90 %信頼区間は $C_{\max}$ で 0.75~1.12、 AUC_{0-t} で 0.79~1.04 であったが、幾何平均比の推定値 ($C_{\max}$ 0.92、 AUC_{0-t} 0.91) より、ピオグリタゾン併用による本薬の薬物動態への影響はわずかであると考えられた。

薬力学的パラメータとして、食後血糖値及び食後インスリン濃度について解析を行った結果、食後血糖値 (AUC_{AD0-3h})、投与 0.5 時間後及び 1 時間後の血中インスリン濃度について、本薬単独投与時と併用投与時の間に有意差は認められなかった。

以上より申請者は、本薬とピオグリタゾンを併用することによって臨床上問題となり得る薬物相互作用は生じないと考えられ、また、本薬の薬力学的作用である食後早期のインスリン分泌促進作用及び食後血糖改善効果は、単独投与時と同様にピオグリタゾン併用時においても認められると説明している。

< 審査の概略 >

機構は、2 型糖尿病患者における薬物相互作用試験に関し、ピオグリタゾンの代謝物である M-、M- 及び M-IV は活性が異なることが示唆されていることから、それぞれの代謝物の薬物動態に及ぼす本薬の影響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。いずれの代謝物においても、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 、 MRT_{0-t} の幾何平均比の 90 %信頼区間は 0.8~1.25 の範囲に含まれており、各代謝物の薬物動態は本薬併用により

影響を受けなかった。AUC_{0-∞}の幾何平均比の90%信頼区間は、M-IIで0.75～1.11、M-IIIで0.70～1.12と0.8～1.25の範囲を逸脱したが、点推定値はそれぞれ0.91及び0.89と1を若干下回る程度であった。

機構は、回答を了承した。

()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2型糖尿病患者を対象とした薬物相互作用試験(5.3.3.2-1)第 / 相試験(5.3.5.1-1)及び長期継続投与試験(5.3.5.2-1)の成績が提出された。また、参考資料として、外国人2型糖尿病患者を対象とした海外第 相臨床試験(5.3.5.1-2)の成績が提出された。

(1)薬物相互作用試験(5.3.3.2-1: 試験番号 AY4166/CP1<20 年 月～20 年 月>)

2型糖尿病患者(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、安全性及び薬力学的作用を検討するため、非盲検クロスオーバー試験が実施された。なお、休薬期間は5～7日間とされた。

用法・用量は、本剤1回120mgを1日1回(朝食10分前)試験日9日目と23日目(群)及び試験日15日目と23日目(群)に経口投与とされ、また、ピオグリタゾン1回30mgを1日1回(朝食10分前)試験日1日目から15日間経口投与(群、 群とも)とされた。

総投与症例数20例(群10例、 群10例)全例が安全性解析対象であった。また、全例が試験を完了した。(薬物動態及び薬力学的作用については、「4. 臨床に関する資料」()を参照)

安全性について、有害事象が治験薬投与前に1例(群)に1件(歯肉痛)投与後に1例(I 群)に2件(低血糖症状)認められた。低血糖症状の発現時期は、本剤投与前のピオグリタゾン単独投与期、及び本剤の休薬期5日目であり、いずれも治験は継続された。治験薬との因果関係は、歯肉痛については治験薬投与前のため判断対象とされず、低血糖症状については「関連ないともいえない」とされた。死亡及び重篤な有害事象の発現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の併用により、特に問題となる有害事象は認められなかったと説明している。

(2)第 / 相試験(5.3.5.1-1: 試験番号 026-CL-004<20 年 月～20 年 月>)

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240例、各群60例)を対象に、本剤60mg、90mg、120mgの有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、観察期の8週間から一定用量(15mg、30mg又は45mg/日)のピオグリタゾンで治療中の患者に本剤60mg、90mg、120mg又はプラセボを1日3回毎食直前(食前10分以内)に経口投与とされた。投与期間は24週間とされた。

総投与症例数295例(プラセボ群75例、本剤60mg群74例、90mg群70例、120mg群76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。

有効性の主要評価項目は、併用前後の食後血糖2時間値(基準なし:0mg/dLからの上昇分で算

出) の変化量及び併用前後の HbA_{1c} 値の変化量とされた。食後血糖 2 時間値及び HbA_{1c} 値の最終時点の観察期 (-4 週) からの変化量は表 1 のとおりであり、いずれの用量群においてもプラセボ群との間に有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$ 、閉手順に基づく t 検定¹)。

表 1 有効性の主要評価項目の結果 (最終時点の観察期 (-4 週) からの変化量)

有効性主要評価項目	プラセボ群 (n=75)	本剤 60 mg 群 (n=74)	本剤 90 mg 群 (n=70)	本剤 120 mg 群 (n=76)
食後血糖 2 時間値 (基準なし) の変化量 (mg/dL)	-6.9 ± 38.8 ^{a)} —	-46.8 ± 46.6 ^{b)} -39.9 [-54.4, -25.4]	-48.0 ± 46.2 ^{c)} -41.1 [-56.2, -26.1]	-66.4 ± 42.6 ^{d)} -59.5 [-73.9, -45.1]
HbA _{1c} 値の変化量 (%)	-0.02 ± 0.69 —	-0.41 ± 0.58 -0.39 [-0.60, -0.17]	-0.47 ± 0.81 -0.45 [-0.67, -0.23]	-0.86 ± 0.54 -0.84 [-1.06, -0.63]

上段: 平均値 ± 標準偏差、下段: プラセボ群との差とその 95 %信頼区間

^{a)} 68 例、^{b)} 72 例、^{c)} 63 例、^{d)} 74 例 (いずれも中止時の食事負荷試験を実施していない症例があった)

なお、HbA_{1c} 値の改善の程度を検討する目的で、血糖コントロールの指標と評価 (日本糖尿病学会) を用いて評価したところ、観察期 (-4 週) の HbA_{1c} 値が 6.5 %以上で、最終時点の HbA_{1c} 値が 6.5 %未満に改善した症例の割合は、プラセボ群 14.67 % (11/75 例)、本剤 60 mg 群 17.57 % (13/74 例)、90 mg 群 28.57 % (20/70 例) 及び 120 mg 群 51.32 % (39/76 例) であった。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) の発現は、プラセボ群 72.0 % (54/75 例) 124 件、本剤 60 mg 群 77.0 % (57/74 例) 134 件、90 mg 群 70.0 % (49/70 例) 129 件、120 mg 群 76.3 % (58/76 例) 154 件であり、各群でほぼ同様であった。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」) の発現は、プラセボ群 22.7 % (17/75 例) 21 件、本剤 60 mg 群 23.0 % (17/74 例) 20 件、90 mg 群 18.6 % (13/70 例) 21 件、120 mg 群 21.1 % (16/76 例) 31 件であり、各群でほぼ同様であった。いずれかの群で発現率が 5 %を超えた有害事象は、表 2 のとおりであった。

表 2 主な有害事象*

有害事象名	プラセボ群 (n=75)	本剤 60 mg 群 (n=74)	本剤 90 mg 群 (n=70)	本剤 120 mg 群 (n=76)
鼻咽頭炎	18 (24.0)	20 (27.0)	17 (24.3)	23 (30.3)
上気道の炎症	4 (5.3)	3 (4.1)	1 (1.4)	6 (7.9)
末梢性浮腫	4 (5.3)	2 (2.7)	0 (0.0)	6 (7.9)
振戦	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (2.9)	4 (5.3)
背部痛	3 (4.0)	1 (1.4)	4 (5.7)	3 (3.9)
飢餓	0 (0.0)	4 (5.4)	4 (5.7)	2 (2.6)
頭痛	4 (5.3)	0 (0.0)	3 (4.3)	1 (1.3)
上気道感染	3 (4.0)	5 (6.8)	2 (2.9)	1 (1.3)
体重増加	4 (5.3)	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.3)

*いずれかの群で発現率が 5 %を超えた有害事象
発現例数 (発現率%)

重篤な有害事象は、本剤 60 mg 群で 1 例 (細菌性角膜潰瘍)、90 mg 群で 4 例 (網膜剥離、細菌性肺炎、アルコール中毒、前立腺癌)、120 mg 群で 2 例 (結腸ポリープ、良性腫瘍切除) 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。投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 4.0 % (3/75 例)、本剤 60 mg 群 2.7 % (2/74 例)、90 mg 群 4.3 % (3/70 例) 及び 120 mg 群 1.3 % (1/76 例) であった。それらのうち、副作用は 2 例に 3 件 (プラセボ群: 異常感及び多

¹ 閉手順法により 1: 120 mg vs プラセボ、2: 90 mg vs プラセボ、3: 60 mg vs プラセボ、の順に本剤群とプラセボ群間で t 検定 (食後血糖 2 時間値の変化量及び HbA_{1c} の変化量がともに有意である場合に群間に有意差が認められたと判断) を行うこととされた。

汗症、本剤 60 mg 群：発疹）認められた。休薬に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 1.3 %（1/75 例）、本剤 60 mg 群 0 %（0/74 例）、90 mg 群 1.4 %（1/70 例）及び 120 mg 群 2.6 %（2/76 例）で、それらのうち副作用は 1 例 1 件（プラセボ群：倦怠感）認められた。死亡例は認められなかった。

低血糖関連の有害事象は 25 例に 43 件認められ、その内訳はプラセボ群 2.7 %（2/75 例）4 件、本剤 60 mg 群 8.1 %（6/74 例）8 件、90 mg 群 12.9 %（9/70 例）15 件及び 120 mg 群 10.5 %（8/76 例）16 件であった。低血糖関連の有害事象のうち最も発現率が高かった症状は飢餓及び振戦であり、本剤群でのそれらの発現率は 2.6～5.7 % 及び 2.7～5.3 % であった。また、90 mg 群の意識消失と 120 mg 群の低血糖症の 2 例が中等度と判断され、それら以外は軽度であった。

体重については、各群ともに併用投与開始後に増加する傾向が認められ、併用投与開始時から最終時点までの体重の変化量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、プラセボ群、本剤 60 mg 群、90 mg 群及び 120 mg 群でそれぞれ 0.60 ± 2.01 kg、 1.40 ± 1.98 kg、 1.23 ± 1.71 kg 及び 1.22 ± 1.97 kg であった。男女別に集計した併用投与開始時から最終時点までの体重の変化量は、男性ではプラセボ群、本剤 60 mg 群、90 mg 群及び 120 mg 群でそれぞれ 0.13 ± 1.73 kg、 1.39 ± 1.92 kg、 0.99 ± 1.70 kg 及び 1.20 ± 1.99 kg であり、プラセボ群に比べて本剤群で増加が大きかった。女性ではそれぞれ 1.27 ± 2.21 kg、 1.41 ± 2.16 kg、 1.85 ± 1.59 kg 及び 1.25 ± 1.97 kg であり、プラセボ群と本剤群における体重の変化量に大きな違いはみられなかった。

以上より申請者は、ピオグリタゾンと併用するときの本剤の推奨用量は、有効性の観点から 1 回 90 mg であり、1 回 120 mg までの安全性に特に問題はないと考えられたと説明している。

（３）長期継続投与試験（5.3.5.2-1: 試験番号 026-CL-006 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >）

第 / 相試験に参加した被験者を対象に、ピオグリタゾンと本剤を継続して併用投与した際の安全性及び有効性を検討するため、非盲検長期継続投与試験が実施された。

用法・用量は、ピオグリタゾンに加えて本剤 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与（本剤とピオグリタゾンのいずれも第 / 相試験における用法・用量を継続。ただし、第 / 相試験の開鍵後にプラセボ群であったことが判明した被験者は治験中止とし、その成績は参考値として記載）とされた。継続投与期間は 28 週間（第 / 相試験の併用治療期開始日から起算して 52 週間）とされた。

総投与症例数 184 例（プラセボ群 26 例、60 mg 群 52 例、90 mg 群 44 例、120 mg 群 62 例）の全例が FAS とされ、安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

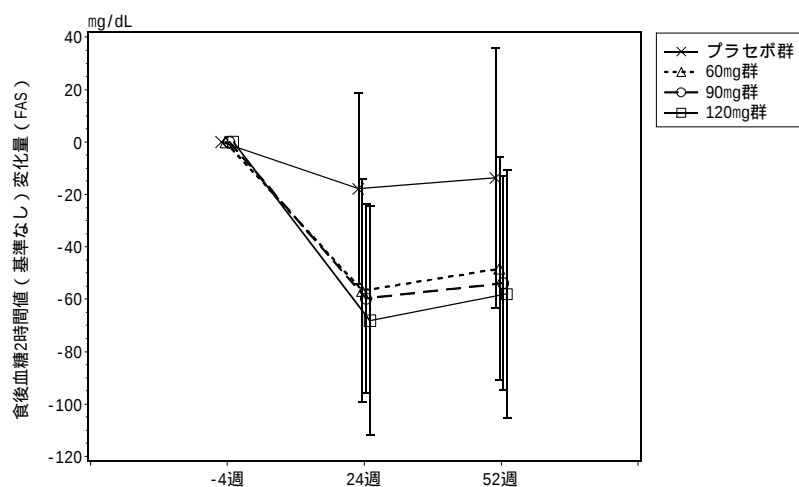
有効性評価項目は、併用前後の食後血糖 1 時間値及び 2 時間値（いずれも基準なし）HbA_{1c} 値の経時変化及び空腹時血糖値の経時変化とされた。有効性評価項目の観察期（-4 週）からの変化量の経時変化は表 3 のとおりであり、食後血糖 2 時間値及び HbA_{1c} 値の経時変化は、図 1 及び図 2 のとおりであった。

表 3 有効性評価項目の結果（観察期（-4 週）からの変化量の経時変化）

有効性評価項目	評価時期	プラセボ群	本剤 60 mg 群	本剤 90 mg 群	本剤 120 mg 群
食後血糖 1 時間値* の変化量 (mg/dL)	24 週	-17.6 ± 31.9 (n = 26)	-59.4 ± 39.6 (n = 52)	-60.8 ± 35.2 (n = 43)	-59.5 ± 42.9 (n = 62)
	52 週	-13.3 ± 35.9 (n = 8)	-54.0 ± 36.7 (n = 48)	-54.7 ± 38.2 (n = 38)	-61.2 ± 42.0 (n = 59)
	最終時	-22.0 ± 35.8 (n=15)	-51.3 ± 38.9 (n=52)	-55.1 ± 37.7 (n=40)	-61.2 ± 42.0 (n=59)
食後血糖 2 時間値* の変化量 (mg/dL)	24 週	-17.8 ± 36.4 (n = 26)	-56.7 ± 42.6 (n = 52)	-59.8 ± 36.1 (n = 43)	-68.1 ± 43.8 (n = 62)
	52 週	-13.8 ± 49.6 (n = 8)	-48.4 ± 42.4 (n = 48)	-53.9 ± 40.9 (n = 39)	-58.1 ± 47.3 (n = 59)
	最終時	-19.9 ± 41.2 (n=15)	-46.2 ± 44.9 (n=52)	-51.6 ± 41.7 (n=41)	-58.1 ± 47.3 (n=59)
HbA _{1c} 値の変化量 (%)	24 週	-0.47 ± 0.38 (n = 26)	-0.59 ± 0.46 (n = 52)	-0.83 ± 0.45 (n = 43)	-0.91 ± 0.48 (n = 62)
	52 週	-0.25 ± 0.53 (n = 10)	-0.69 ± 0.47 (n = 48)	-0.83 ± 0.57 (n = 39)	-0.93 ± 0.51 (n = 59)
	最終時	-0.48 ± 0.59 (n=26)	-0.58 ± 0.67 (n=52)	-0.80 ± 0.64 (n=43)	-0.91 ± 0.51 (n=62)
空腹時血糖値の変化 量 (mg/dL)	24 週	-13.0 ± 18.4 (n = 26)	-12.5 ± 22.6 (n = 52)	-11.4 ± 20.4 (n = 43)	-18.6 ± 20.6 (n = 62)
	52 週	-4.7 ± 23.3 (n = 10)	-14.2 ± 21.0 (n = 48)	-9.8 ± 22.2 (n = 39)	-17.5 ± 20.8 (n = 59)
	最終時	-13.7 ± 23.7 (n=26)	-11.8 ± 23.4 (n=52)	-8.7 ± 22.4 (n=43)	-16.9 ± 20.7 (n=62)

平均値 ± 標準偏差

*基準なし (0 mg/dL からの上昇分で算出)



プラセボ群:	n=26	n=26	n=8
60 mg 群:	n=52	n=52	n=48
90 mg 群:	n=44	n=43	n=39
120 mg 群:	n=62	n=62	n=59

データは平均値 ± 標準偏差を示す。

図 1 食後血糖 2 時間値（基準なし）の変化量の経時変化（FAS）

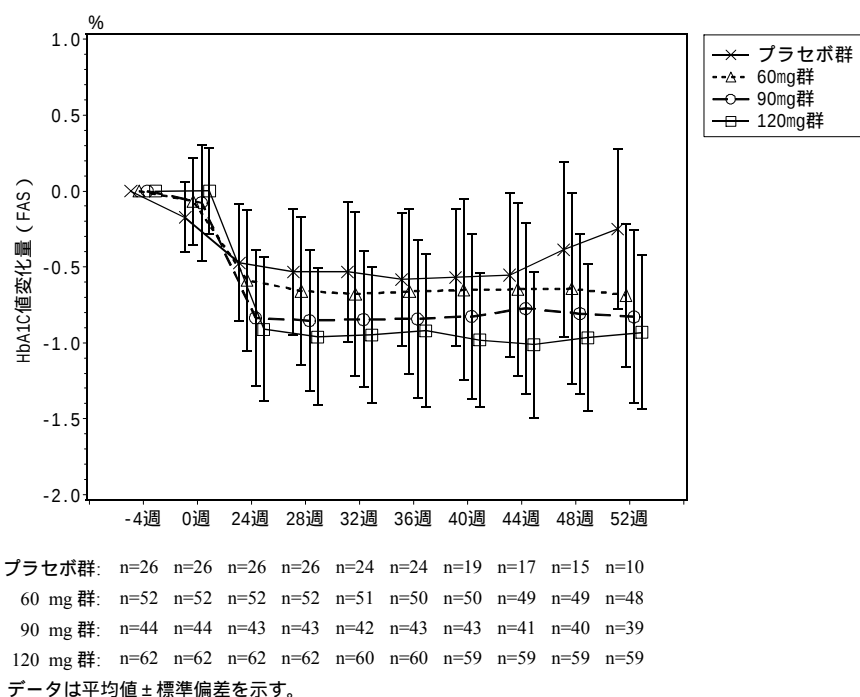


図2 HbA_{1c} 値の変化量の経時変化 (FAS)

なお、効果不十分による投与中止例は、本剤 60 mg 群で 3/52 例、90 mg 群で 1/44 例、120 mg 群で 0/62 例であった。

安全性について、有害事象の発現（臨床検査値異常変動を含む）は、プラセボ群 61.5 %（16/26 例）30 件、本剤 60 mg 群 76.9 %（40/52 例）97 件、90 mg 群 79.5 %（35/44 例）76 件、120 mg 群 87.1 %（54/62 例）132 件であり、副作用の発現は、プラセボ群 0 %（0/26 例）、本剤 60 mg 群 13.5 %（7/52 例）8 件、90 mg 群 13.6 %（6/44 例）9 件、120 mg 群 11.3 %（7/62 例）9 件であった。いずれかの群で発現率が 5 %を超えた有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4 主な有害事象*

有害事象名	プラセボ群 (n=26)	本剤 60 mg 群 (n=52)	本剤 90 mg 群 (n=44)	本剤 120 mg 群 (n=62)
鼻咽頭炎	5 (19.2)	15 (28.8)	12 (27.3)	21 (33.9)
上気道の炎症	2 (7.7)	4 (7.7)	2 (4.5)	5 (8.1)
関節痛	1 (3.8)	3 (5.8)	1 (2.3)	2 (3.2)
頭痛	1 (3.8)	3 (5.8)	1 (2.3)	2 (3.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (5.8)	1 (2.3)	2 (3.2)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (9.1)	1 (1.6)
肩部痛	1 (3.8)	3 (5.8)	1 (2.3)	1 (1.6)
気管支炎	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中 CK 増加	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (1.6)

*いずれかの群で発現率が 5 %を超えた有害事象

発現例数（発現率%）

CK:クレアチンホスホキナーゼ

重篤な有害事象は、膀胱新生物（プラセボ群 1 例）、肺炎、胃癌（60 mg 群 2 例）、腰部脊椎管狭窄、胃食道癌（90 mg 群 2 例）であり、そのうち胃癌及び胃食道癌は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は、膀胱新生物（プラセボ群 1 例）、末梢性浮腫、肝機能異常、腰部脊椎管狭窄（90 mg 群 3 例）及び肝機能異常（120 mg 群 1 例）であり、そのうち末梢性浮腫（軽度）及び

肝機能異常（中等度）は副作用とされた。休薬に至った有害事象は、肺炎（60 mg 群 1 例）及び下痢（120 mg 群 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

低血糖関連の有害事象は、60 mg 群の 2 例、90 mg 群の 1 例及び 120 mg 群の 5 例に認められ、全て副作用と判定されたが軽度のものであった。

臨床検査値（血糖値を除く）異常として、グレード 3²に該当する ALT 高値（90 mg 群 1 例）及びカリウム高値（120 mg 群 4 例）が認められた。ALT 高値は肝機能異常の有害事象と判断されたが、軽度かつ非重篤であり、治験継続中に無処置にて回復した。カリウム高値例も治験継続中に回復した。

体重については、本剤群において増加する傾向が認められたが、その増加の程度は 24 週（第 / 相試験の併用治療期開始日から起算）までと比べて小さかった。併用治療期 24 週時点及び 52 週時点における体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 60 mg 群で 1.39 ± 2.19 kg 及び 1.38 ± 2.51 kg、90 mg 群で 1.27 ± 1.80 kg 及び 1.73 ± 2.28 kg、120 mg 群で 1.15 ± 1.99 kg 及び 1.55 ± 2.18 kg であった。

以上より申請者は、第 / 相試験から長期継続投与試験へ移行した被験者を対象に本剤 60 mg、90 mg、120 mg を引き続き 28 週間（計 52 週間）併用投与したとき、有害事象の発現時期は併用治療期 24 週から 52 週の間で特に偏っておらず、また、有害事象発現率が長期併用に伴って上昇する傾向は認められず、さらに、有効性は 52 週間維持されたと説明している。

< 審査の概略 >

（１）対象患者について

機構は、本剤とピオグリタゾンの併用療法の対象患者について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「糖尿病治療ガイド 2006-2007」(日本糖尿病学会編)において、インスリン抵抗性が増大し、かつインスリン分泌能が低下している 2 型糖尿病患者に対して、インスリン分泌促進剤とインスリン抵抗性改善剤の併用が可能である旨の記載がある。本剤は、インスリン分泌促進作用により食後血糖値の上昇を抑制し、二次的に HbA_{1c} 値を低下させる薬剤であり、第 / 相試験においてピオグリタゾンとの併用時にも食後血糖値の上昇を抑制することが確認されている。したがって、本剤とピオグリタゾンを併用することで、インスリン分泌能低下とインスリン抵抗性増大によるインスリン作用不足を補完することが可能となる。以上のように、本併用療法の対象患者は、インスリン抵抗性改善剤の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者のうち、食後血糖値の是正が十分でない患者であると考える。

機構は、ピオグリタゾンを使用しているにもかかわらず血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対して、本剤とピオグリタゾンの併用療法は選択肢の 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

機構は、第 / 相試験の成績に基づき、HbA_{1c} 値の変化量に対する性差及びピオグリタゾン用量の影響について説明するよう申請者に求めた。

² 「医薬品等の副作用の重篤度分類について」(平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号)による。

申請者は、第 / 相試験における、性別及びピオグリタゾン用量と最終時の HbA_{1c} 値の変化量の関係（表 7）をもとに以下のように回答した。

表 7 性別及びピオグリタゾン用量と HbA_{1c} 値の変化量の関係（最終時：FAS）

		プラセボ群	本剤 60 mg 群	本剤 90 mg 群	本剤 120 mg 群
性別	男性	-0.11 ± 0.44 (n=44)	-0.40 ± 0.65 (n=51)	-0.41 ± 0.87 (n=51)	-0.93 ± 0.54 (n=46)
	女性	0.11 ± 0.93 (n=31)	-0.43 ± 0.42 (n=23)	-0.62 ± 0.61 (n=19)	-0.76 ± 0.54 (n=30)
ピオグリタゾン用量	15mg/日	-0.04 ± 0.76 (n=47)	-0.43 ± 0.53 (n=35)	-0.58 ± 0.78 (n=36)	-0.89 ± 0.54 (n=51)
	30mg/日	0.02 ± 0.56 (n=28)	-0.39 ± 0.63 (n=38)	-0.35 ± 0.84 (n=34)	-0.82 ± 0.55 (n=25)
	45mg/日	-	-0.10 (n=1)	-	-

平均値 ± 標準偏差 (%)

性別及びピオグリタゾン用量のいずれで層別しても、各層で HbA_{1c} 値の変化量（平均値）に大きな違いはなく、また、線形回帰モデルを用いた検討の結果、性別及びピオグリタゾン用量のいずれにおいても投与群との間に明確な交互作用は認められなかった（それぞれ p=0.233、p=0.831、投与群、性別（又はピオグリタゾン用量）、性別（又はピオグリタゾン用量）と投与群との交互作用を因子とした分散分析）。

機構は、本剤とピオグリタゾンの併用療法において、性別やピオグリタゾン用量によって臨床的に問題となるような有効性プロファイルの差異が生じる可能性は低いと考える。

以上のことも踏まえ、機構は、第 / 相試験の主要評価項目に関して、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められたこと、長期継続投与試験において 24 週時点（長期継続投与試験開始時）の成績と 52 週時点の成績に大きな差異はみられなかったこと等から、本剤とピオグリタゾン併用療法の有効性は示されたと判断した。

（３）安全性について

１）低血糖について

機構は、本剤とピオグリタゾンとの併用療法によって、低血糖関連の有害事象の発現率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、既承認申請時に提出されたデータ及び本申請データ³を提示して、以下のように回答した。本併用療法と既承認効能における低血糖関連の有害事象発現率を比較すると、本併用療法ではプラセボ群 2.7 %（2/75 例）及び本剤群 10.5 %（23/220 例）、メトホルミンとの併用療法ではプラセボ群 0.0 %（0/17 例）及び本剤群 11.1 %（7/63 例）、本剤単独療法（併合データのためプラセボ群としての集計なし）では本剤群 5.4 %（25/463 例）、α-グルコシダーゼ阻害剤（以下、「α-GI」）との併用療法（非盲検試験のためプラセボ群としての集計なし）では本剤群 7.4 %（2/27 例）であった。本併用療法とメトホルミン併用療法における低血糖関連の有害事象発現率が本剤単剤療法と α-GI 併用療法と比べ高値であった理由は、ピオグリタゾンやメトホルミンが空腹時血糖値を低下

³ 初回申請データ：単剤投与試験（前期第 相試験 1 及び 2（ト-4、5）用量設定試験（ト-6）ボグリボース対照比較試験（ト-7）プラセボ対照比較試験（ト-8）NIDDM 患者におけるインスリン分泌反応の検討（ト-11）長期継続投与試験（ト-12）長期投与試験（ト-13）α-GI 併用投与（ボグリボース併用投与試験（ト-10））ピグアナイド併用申請データ：メトホルミン併用投与（第 相試験（A0261/DHP1））本申請データ：ピオグリタゾン併用投与（第 / 相試験（026-CL-004））の安全性データが使用された。

させる薬剤であることによると考える。なお、本併用療法の第 / 相試験における低血糖関連の有害事象の発現時期と本剤の用量との関係を検討したところ、表8のとおりであり、本剤60 mg群及び90 mg群では併用投与開始後8週までに発現例が多かったが、120 mg群では併用期間が17週を超えてもそれまでと同様の傾向を示した。

表8 低血糖関連の有害事象の発現時期（第 / 相試験）

投与群	～4週	5週～8週	9週～12週	13週～16週	17週～20週	21週～24週	25週～
プラセボ群	1/75(1.3)	1/73(1.4)	1/72(1.4)	0/68(0.0)	0/66(0.0)	0/66(0.0)	0/14(0.0)
本剤 60 mg 群	2/74(2.7)	3/74(4.1)	1/74(1.4)	1/74(1.4)	1/73(1.4)	0/71(0.0)	0/11(0.0)
本剤 90 mg 群	7/70(10.0)	1/65(1.5)	0/64(0.0)	1/64(1.6)	0/63(0.0)	0/62(0.0)	0/16(0.0)
本剤 120 mg 群	3/76(3.9)	2/76(2.6)	2/75(2.7)	0/75(0.0)	5/74(6.8)	4/74(5.4)	0/21(0.0)

発現例数/解析対象例数（発現率％）

機構は、本併用療法における低血糖関連の有害事象について、その発現率は、本剤単独療法や α -GI併用療法より高値であるものの、既承認効能であるメトホルミン併用療法における発現率と同程度であり、また、低血糖関連の有害事象の重症度はほとんどが軽度であったことから、臨床的に許容できると考える。しかしながら、第 / 相試験において、意識障害の1例を含む中等度の低血糖が2例認められていることから、既承認効能と同様に十分な注意喚起は必要と考える。

2) 体重増加、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に性差がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、第 / 相試験における体重増加及び浮腫関連の有害事象発現率（表9）を提示して、以下のように回答した。

表9 体重増加及び浮腫関連の有害事象発現率（第 / 試験）

有害事象	性別	プラセボ群	本剤 60 mg 群	本剤 90 mg 群	本剤 120 mg 群	本剤群合計
体重増加	全例	4/75(5.3)	3/74(4.1)	1/70(1.4)	1/76(1.3)	5/220(2.3)
	男性	0/44(0.0)	2/51(3.9)	0/51(0.0)	0/46(0.0)	2/148(1.4)
	女性	4/31(12.9)	1/23(4.3)	1/19(5.3)	1/30(3.3)	3/72(4.2)
浮腫関連	全例	5/75(6.7)	3/74(4.1)	2/70(2.9)	8/76(10.5)	13/220(5.9)
	男性	1/44(2.3)	3/51(5.9)	0/51(0.0)	3/46(6.5)	6/148(4.1)
	女性	4/31(12.9)	0/23(0.0)	2/19(10.5)	5/30(16.7)	7/72(9.7)

有害事象発現例数/解析対象例数（発現率％）

体重増加は、本剤群、プラセボ群ともに女性に多くみられたが、女性における本剤群合計の発現率は4.2％（3/72例）でプラセボ群の12.9％（4/31例）より低いことから、ピオグリタゾンが一因（例えば、ピオグリタゾンによる体液貯留や脂肪細胞の分化が影響）であったと考える。一方、男性では体重増加は本剤60 mg群の2例のみにみられたことから、本剤併用による可能性が示唆された。

浮腫関連の有害事象発現率は、女性の場合、プラセボ群と比較して本剤60 mg群及び90 mg群で低く、120 mg群では高かった。本剤群、プラセボ群ともに女性に多い傾向がみられ、本剤群の

発現率は9.7 % (7/72 例) でプラセボ群 12.9 % (4/31 例) より低かったことから、体重増加と同様にピオグリタゾンが一因であったと考える。

以上のように、体重増加及び浮腫は男女ともにみられていることから、添付文書の使用上の注意「その他の副作用」の項に新規に体重増加を記載し、注意喚起を行う。

機構は、申請者が添付文書の使用上の注意「その他の副作用」の項に新規に体重増加を記載して注意喚起を行うことは適切であると判断し、回答を了承した。

3) 腎機能障害、肝機能障害のある患者における安全性について

機構は、本併用療法によって腎機能障害や肝機能障害のある患者において有害事象発現率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。第 / 相試験において腎機能障害、肝機能障害の有無別に有害事象及び副作用の発現率を比較したところ、腎機能障害のない患者における本剤群の有害事象及び副作用発現率は71.8 % (125/174例) 及び20.1 % (35/174例)、腎機能障害のある患者では84.8 % (39/46例) 及び23.9 % (11/46例) であり、大きな差異はみられなかった。

一方、肝機能障害のない患者における本剤群の有害事象及び副作用の発現率は71.1 % (108/152例) 及び19.7 % (30/152例)、肝機能障害のある患者では82.4 % (56/68例) 及び23.5 % (16/68例) であり、大きな差異はみられなかった。

また、低血糖関連の有害事象発現率は、腎機能障害のない患者で10.9 % (19/174例)、腎機能障害のある患者で8.7 % (4/46例)、肝機能障害のない患者で10.5 % (16/152例)、肝機能障害のある患者で10.3 % (7/68例) であり、いずれの合併症の有無によっても発現率に差はみられなかった。

以上のことから、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者が本剤とピオグリタゾンを併用しても有害事象発現率が上昇する可能性は低いと判断した。

機構は、第 / 相試験の結果を踏まえると、腎機能障害又は肝機能障害のある患者において、本剤とピオグリタゾン併用療法時に有害事象発現率が大きく上昇する可能性は低いと予想されることから、それらの障害のある患者に本併用療法を行う場合、既承認効能と同様の注意喚起を行うことで大きな問題はないと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、本申請に係る効能・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、インスリン抵抗性改善作用を有する薬剤として国内ではビッ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ものの、本申請資料として提出された臨床試験成績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より実施されたものであることから、効能・効果としてはインスリン抵抗性改善剤と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。なお、効能・効果の表記の適切性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(5) 用法・用量について

本申請に係る用法・用量は、既承認効能における用法・用量と同じ「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。」とされており、用法・用量の設定根拠を申請者は以下のように説明している。

第 / 相試験における食後血糖2時間値（基準なし）の変化量（平均値）は、本剤の全ての群（60 mg群、90 mg群及び120 mg群）とプラセボ群との間に有意差が認められ、用量依存性も認められた。また、HbA_{1c}値の変化量（平均値）は、同様に本剤の全ての群とプラセボ群との間に有意差が認められ、用量依存性も認められた。HbA_{1c}値の経時変化においても、全ての時点の低下はプラセボ群<60 mg群<90 mg群<120 mg群の順に推移し、用量依存性も認められた。さらに、HbA_{1c}値の改善の程度を検討する目的で、「血糖コントロールの指標と評価」（日本糖尿病学会）を用いて評価した結果、観察期のHbA_{1c}値が6.5 %以上で最終時点のHbA_{1c}値が6.5 %未満まで改善した症例の割合は、用量依存性が認められた。一方、既承認効能である本剤単独療法（ボグリボース対照比較試験（ト-7） 本剤90 mg1日3回毎食直前12週間投与）での食後血糖2時間値及びHbA_{1c}値の変化量（平均値）は、それぞれ-48.5 mg/dL及び-0.69 %であった。以上のように、食後血糖2時間値（基準なし）の変化量では、60 mg以上の群で期待する効果が得られており、HbA_{1c}値の最終時点の変化量では、60 mg群と90 mg群との間に大きな差異（60 mg群-0.41 %、90 mg群-0.47 %）はみられていないものの、併用24週時点の変化量（60 mg群-0.41 %、90 mg群-0.60 %）には用量依存性が認められた。「血糖コントロールの指標と評価」を用いた評価でも、60 mg群より90 mg群の方が優れていた。したがって、本剤をインスリン抵抗性改善剤と併用する際は、より確実な効果を得るため1回90 mgから投与を開始し、効果不十分な場合は1回120 mgまで増量することが適切であると考ええる。さらに、長期継続投与試験の結果、本剤とピオグリタゾンとの併用によって、長期投与においても安定した効果が得られることが確認された。

一方、安全性プロファイルについては、第 / 相試験では用量依存性は認められず、また、長期継続投与試験では第 / 相試験と異なった傾向は認められなかった。

以上のように、1回90 mg～120 mgを本併用療法における本剤の臨床用量とすることに問題はないことが確認されている。なお、既承認効能と同じ用法・用量で本併用療法を行うことが可能であることは、臨床現場の混乱を招かないという観点からも重要と考える。

機構は、第 / 相試験とそれに引き続く長期継続投与試験は、本剤の用量が固定用量で実施され、1回90 mgで効果が不十分な場合に1回120 mgへ増量したときの有効性及び安全性が検討されていないことから、本併用療法における用法・用量を既承認効能と同様に設定することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。初回申請時の本剤単独療法に係る長期継続投与試験及び長期投与試験において、1回90 mgから1回120 mgへ増量された7例のうち空腹時血糖値では4例、HbA_{1c}値では7例全例で改善がみられた。安全性については、1回120 mgへの増量後に認められた副作用は低血糖症状（1例）のみであった。また、ビッグアナイド系薬剤との併用療法に係る長期併用試験において、1回120 mgへ増量された26例のうち空腹時血糖値では14例、HbA_{1c}値では8例で改善がみられた。安全性については、1回120 mgへの増量後に副作用は認められなかった。さらに、本申請の第 / 相試験において、HbA_{1c}値が6.5 %未満に改善した症例の割合（奏功率）を併用前のHbA_{1c}値で層別解析したところ、HbA_{1c}値が 6.5 %以上7.0 %未満の患者の奏功率は90 mg群で50.0 %（6/12例）、120 mg群で72.2 %（13/18例）であり、7.0 %以上8.0 %未満の患者では同様に、28.0 %（14/50例）及び55.6 %（24/45例）、8.0 %以上の患者では0.0 %（0/8例）及び7.7 %（1/13例）

であった。この結果は、併用投与前のHbA_{1c}値が8.0 %未満であれば、1回120 mgへ増量することにより1回90 mgの投与ではHbA_{1c}値が6.5 %未満に改善しない患者の約半数が6.5 %未満に改善する可能性があることを示唆していると考える。

機構は、以下のように考える。本併用療法の用法・用量を既承認効能と同様に設定するのであれば、通常は1回90 mgを投与し、効果が不十分な場合に1回120 mgへ増量することが用法・用量として適切であることをデータに基づき説明する必要がある。一方、本併用療法の開発においては、第Ⅲ相試験の結果、本剤60 mg群と90 mg群における有効性（主要評価項目：併用前後の食後血糖2時間値（基準なし）の変化量、及び併用前後のHbA_{1c}値の変化量）に大きな差異はなく、また、1回90 mgから1回120 mgへ増量したときの有効性及び安全性は検討されていないが、第Ⅲ相試験において「観察期のHbA_{1c}値が6.5 %以上で最終時点のHbA_{1c}値が6.5 %未満」に改善した患者の割合は、60 mg群で17.57 %（13/74例）、90 mg群で28.57 %（20/70例）と、90 mg群の方が高値であった。さらに、第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における有効性では120 mg群の方が60 mg群及び90 mg群よりも変化量が大きく、長期投与時の低血糖発現率は60 mg群及び90 mg群と本剤120mg群で大きな差異はないことから、本併用療法における用法・用量を既承認効能と同じ用法・用量とすることに大きな問題はないと判断する。

・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が実施された。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（5.3.3.2、5.3.5.1 及び 5.3.5.2）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。

・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、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」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] 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 11 月 30 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) 効能・効果について

機構は、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、インスリン抵抗性改善作用を有する薬剤として国内ではビッグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤が承認されているものの、本申請資料として提出された臨床試験成績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より実施されたものであることから、効能・効果としてはインスリン抵抗性改善剤と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。この機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 安全性について

専門委員より、本剤とピオグリタゾン 45 mg/日が併用投与された症例数は極めて限られていることから、添付文書等で注意喚起を行う必要がある旨の意見が述べられた。このことを踏まえ、機構は、本剤とピオグリタゾン 45 mg/日併用における安全性は確立していない旨を添付文書に記載し、注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の重要な基本的注意の項に、本剤とピオグリタゾン 45 mg/日併用における安全性は確立していない旨を記載し注意喚起を行うと回答し、機構はこれを了承した。

(3) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)について、下記の誤記があったため以下のとおり訂正する。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。

12 頁 2 行目及び同頁表 表 7→表 5

13 頁 2 行目及び同頁表 表 8→表 6

13 頁 15 行目 表 9→表 7

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・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
4. 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)