

審議結果報告書

平成 21 年 9 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ベイスン錠 0.2 及び同 OD 錠 0.2

[一般名] ボグリボース

[申請者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 12 月 18 日

[審議結果]

平成 21 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制

本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査を速やかに行い、その結果を報告するとともに、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。

審査報告書

平成 21 年 8 月 11 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]	ベイスン錠 0.2、ベイスン OD 錠 0.2
[一 般 名]	ボグリボース
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中、ボグリボースを 0.2 mg 含む錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 21 年 8 月 11 日

[販 売 名] ベイスン錠 0.2、ベイスン OD 錠 0.2
[一 般 名] ボグリボース
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 18 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制に対する本剤の有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相試験成績から示されたと判断する。また、安全性については、国内第Ⅲ相試験成績等から特段の問題は認められていないと判断する。なお、耐糖能異常から正常型に移行した後の適切な経過観察方法等については、製造販売後に速やかに検討するとともに、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行う必要があると考える。

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、下記の承認条件を付した上で、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]

- 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・運動療法に加えて経口血糖降下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）
- 耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制（ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る）

（下線部追加）

[用法・用量]

○糖尿病の食後過血糖の改善の場合

通常、成人にはボグリボースとして1回0.2 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0.3 mgまで増量することができる。

○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合

通常、成人にはボグリボースとして1回0.2 mgを1日3回毎食直前に経口投与する。

（下線部追加）

[承認条件]

耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制

本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査を速やかに行い、その結果を報告するとともに、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。

審査報告 (1)

平成 21 年 6 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ベイスン錠 0.2、ベイスン OD 錠 0.2
[一 般 名]	ボグリボース
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中、ボグリボースを 0.2 mg 含む錠剤
[申請時効能・効果]	<u>○耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制 (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)</u> <u>○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・運動療法に加えて経口血糖降下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)</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合</u> <u>通常、成人にはボグリボースとして1回0.2 mgを1日3回毎食直前に経口投与する。</u> <u>○糖尿病の食後過血糖の改善の場合</u> 通常、成人にはボグリボースとして1回0.2 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0.3 mgまで増量することができる。 (下線部追加)
[特記事項]	なし

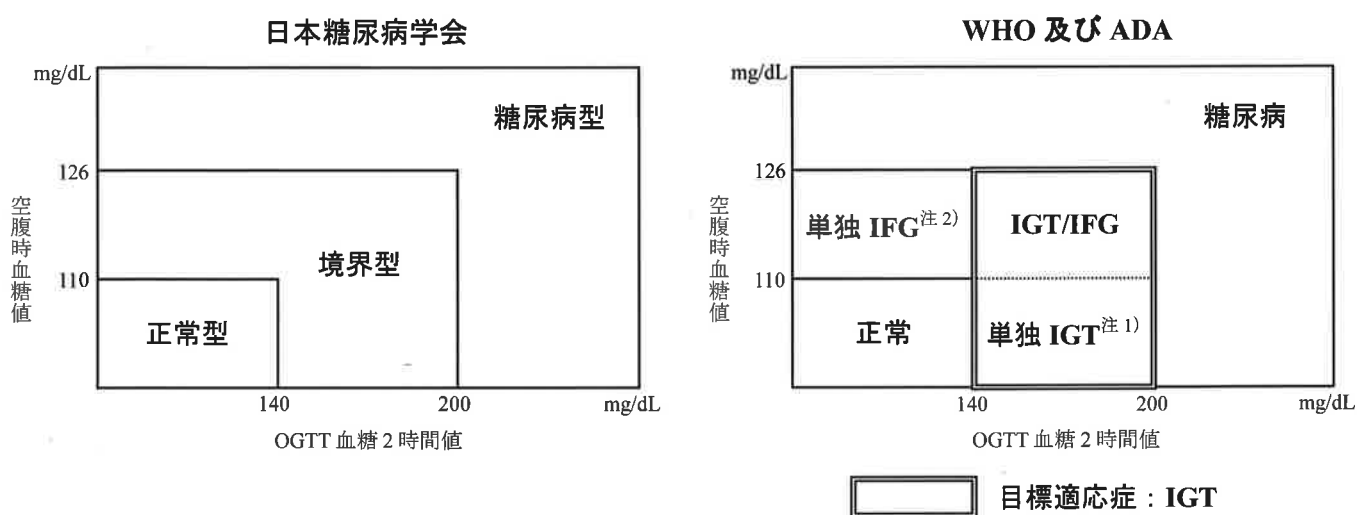
II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概要

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

2型糖尿病が発症し、慢性的な過血糖状態が長期間持続すると、全身の血管を中心とした組織の変性・機能喪失をもたらす糖尿病性の慢性合併症を発症する。糖尿病性の慢性合併症は、細小血管症と大血管症に分類され、細小血管症として網膜症、腎症、神経障害、大血管症として冠動脈硬化症、脳血管障害及び閉塞性動脈硬化症等があげられる。このような背景から、糖尿病の一次予防（発症予防）、二次予防（合併症予防）、三次予防（合併症の進展予防）が重要な課題になっており、本邦においても一次予防の観点を中心とした、国民が主体的に取り組む健康づくり運動（健康日本21）のプロジェクトが推進されている。なお、「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」（日本糖尿病学会、2007）では、2型糖尿病の発症予防として、糖尿病の家族歴、肥満、脂質代謝異常や高血圧を有する人、血糖値が境界型の人等がスクリーニングを必要とするハイリスク者として示されており、この中でも、「境界型」は十分に経過を観察していくとともに、糖尿病発症予防のために積極的に介入治療を考えていく必要があると記載されている。

糖代謝異常の判定区分は、日本糖尿病学会、世界保健機関（World Health Organization：以下、

「WHO」) 及び米国糖尿病学会 (American Diabetes Association : 以下、「ADA」) では、図1のように定義されている。日本糖尿病学会「診断基準検討委員会」が作成した糖代謝異常の判定区分においては、空腹時血糖値と75 g経口ブドウ糖負荷試験 (75 g oral glucose tolerance test : 以下、「OGTT」) の血糖2時間値の組み合わせにより、糖尿病型 (空腹時血糖が126 mg/dL以上又はOGTT血糖2時間値が200 mg/dL以上、あるいは随時血糖が200 mg/dL以上)、正常型 (空腹時血糖が110 mg/dL未満かつOGTT血糖2時間値が140 mg/dL未満)、境界型 (糖尿病型及び正常型のいずれにも属さない者) の3つに分類されている。一方、WHO及びADAは、糖尿病と正常の中間カテゴリを空腹時血糖値及びOGTT血糖2時間値で判定するIGT (Impaired Glucose Tolerance : 耐糖能異常) と空腹時血糖で判定するIFG (Impaired Fasting Glycemia : 空腹時血糖異常) に分類しており、IGTとIFGを合わせた区分は日本糖尿病学会が定義する境界型に一致する。



注1) IGTはWHOの糖尿病診断基準に取り入れられた分類で、空腹時血糖126 mg/dL未満、OGTT血糖2時間値140～199 mg/dLの群を示す。

注2) IFGは空腹時血糖110～125 mg/dLで、OGTT血糖2時間値を測定した場合には140 mg/dL未満 (WHO) の群を示す。ただし、ADAでは2003年から空腹時血糖100～125 mg/dLとし、空腹時血糖値のみで判定している。

図1 糖代謝異常の判定区分

IGT から2型糖尿病へ移行する原因として、末梢組織や肝臓におけるインスリン抵抗性増大とそれに伴うインスリン需要量の増加、さらに膵β細胞からのインスリン分泌不全による相対的なインスリン不足が考えられている。

ボグリボース (以下、「本薬」) を有効成分とするベイスン錠 0.2、同 0.3 は、腸管において二糖類から単糖への分解を担う二糖類分解酵素 (α -グルコシダーゼ) を阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させることによって食後過血糖を改善する薬剤 (以下、「 α -GI」) であるが、類薬 (α -GI) のアカルボースでは、食後過血糖を改善することで2型糖尿病の発症抑制効果を有することが報告されている (STOP-NIDDM (Chiasson JL, *et al.*, *Lancet*, 2002; 359(9323): 2072-2077))。このような背景を踏まえて、申請者は IGT に係る開発を行い、今般、2型糖尿病の発症抑制に対する本薬を 0.2 mg 含む錠剤 (以下、「本剤」) の有用性が確認できたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、ベイスン錠 0.2、同 0.3 は「糖尿病の食後過血糖の改善」を効能・効果として 1994 年 7 月に承認を取得し、2004 年 2 月に口腔内崩壊錠であるベイスン OD 錠 0.2、同 0.3 の承認も取得している。

海外において、2009 年 5 月現在、本薬の錠剤は韓国、中国、フィリピン、タイの 4 カ国で販売されているが、IGT に係る効能・効果はいずれの国でも承認されていない。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、通常食摂餌下においても、経時的にインスリン感受性が低下し、2 型糖尿病様の状態を呈する KKA^yマウスを用いて 2 型糖尿病への発症抑制作用が検討されている。なお、この検討結果は既承認時に提出された資料の一部であり、本申請にあたり新たな試験は実施されていない。

効力を裏付ける試験

KKA^yマウスにおける抗糖尿病作用 (4.2.1.1-1)

高血糖を呈していない雌性 KKA^yマウス (4 週齢、各群 5~6 例) に、本薬 0.001 % (低用量群)、0.005 % (高用量群) を含有する混餌飼料が 12 週間投与された。摂餌量を体重当たりで換算し、一日毎に算出した投与量は、低用量群では 1.4~2.5 mg/kg/day、及び高用量群では 7.4~9.6 mg/kg/day であった。その結果、通常食を摂餌した対照群では、血漿グルコース及び血漿インスリンが経時的に高値を示したが、本薬の高用量群では、12 週間の投与期間中、これらの値が投与前と殆ど変わらず、また糖化ヘモグロビン値も対照群に比べ減少していた。なお、低用量群では、高用量群に比べ作用は弱いものの、血漿グルコース及び血漿インスリンが高値を呈する時期が遅延していた。また、摂餌量に関しては、高用量群において、投与開始 1 週間後に、投与前摂餌量と比べて約 35 % の減少が認められ、その後次第に増加したが、試験期間を通じて対照群より低値を示していた。一方、低用量群においては、摂餌量に対する影響は認められなかった。

申請者は、高用量群において、投与開始 1 週間後に認められた摂餌量の減少は、投与開始から 5 日目までに認められた下痢・軟便等の消化器症状に伴う不快感によるものであり、投与 4 週以降での摂餌量の低下は、高血糖の発現が抑制されたことにより、尿への糖排出が消失したことによるものと考察している。

<審査の概略>

機構は、ヒト IGT の病態モデル動物として KKA^yマウスを用いたことの妥当性を説明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。ヒトにおいては過食に伴い徐々に耐糖能の低下を示し、最終的に高血糖の出現をみることが、2 型糖尿病の発症を辿る上で一つの重要な過程と考えられ (小阪樹徳、日本臨床増刊号、新時代の糖尿病学 3、2002; 52-99)、KKA^yマウスはヒトにおける 2 型糖尿病発症と類似の経過を辿ることが示唆されている (清野進・岡芳知 監修、細胞工学別冊、糖尿病研究ストラテジー、1995; 374-375)。すなわち、若週齢の非肥満時から耐糖能の低下を示し、

その後、過食と体重増加に並行して血糖値の上昇が観察されることから、病態の悪化進展の経時変化がストレプトゾトシン等の化学物質を用いて作成した糖尿病モデル動物と比べ、より明瞭であることが示唆されている。したがって、IGT から 2 型糖尿病への発症抑制作用を検討するには KKA^y マウスは適切なモデルであると考えられる。また、KKA^y マウスはポリジーンによる形質遺伝を示す KK マウスに過食を惹起する A^y 遺伝子を導入することで作成されたマウスであるため、劣性変異因子 (*fa*, *ob*, *db* 等) のホモ接合体を原因とした他の糖尿病モデル動物よりも多遺伝子の関与があり、より多様な背景を発症要因とするヒトの肥満・2 型糖尿病に類似したモデルの一つであると考えられる(清野進・岡芳知 監修、細胞工学別冊、糖尿病研究ストラテジー、1995; 374-375)。これらの点から、KKA^y マウスがヒト IGT の病態モデル動物として適切であると判断した。

機構は、本薬投与開始時の KKA^y マウスが IGT 状態であるとは言えないことから、今回検討した KKA^y マウスはヒト IGT の病態モデル動物としては必ずしも適切ではないと考える。しかしながら、過食により 2 型糖尿病様の状態を呈する KKA^y マウスを用い、血漿グルコースが高値を示す前から本薬を投与することで、2 型糖尿病への発症抑制作用(血漿グルコース・血漿インスリン上昇抑制作用)を検討したことは妥当であると考えられる。

3. 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要

本申請に際し、新たな資料は提出されていない。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<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、国内第Ⅱ相試験(CCT-110)及び国内第Ⅲ相試験(CCT-100)の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅱ相試験-IGTを対象とした用量設定試験-(5.3.5.1-1: 試験番号CCT-110試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

IGT¹(目標症例数:各群48例、計144例)を対象に、本剤の食後過血糖改善効果を指標とした用量反応性を検討するために、無作為化二重盲検比較試験が国内38施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ錠、本剤0.1 mg錠又は0.2 mg錠を1回1錠1日3回、毎食直前に8週間経口投与とされた。当該試験の同意取得時に食事療法・運動療法を既に実施している場合には、治験期間を通じて指示カロリー等の指導内容を一定にし、食事療法・運動療法を実施していない場合又は前回の食事療法・運動療法の指導が同意取得の6ヵ月以上前に行われた場合には、少なくとも治療期開始の4週間前より食事療法・運動療法の指導を行い、治験期間を通じて指示カロリー等の指導内容を一定にするとされた。

治験薬が投与された158例(プラセボ群52例、0.3 mg群52例、0.6 mg群54例)が安全性解析対象

¹ 主要な組み入れ基準: WHO 判定基準 (*Diabetes Med*, 1998; 15: 539-553) による IGT のうち、次の選択基準をすべて満たす者
①対照観察期の 75 g OGTT 時での空腹時血糖値(以下、「FPG」)が 125 mg/dL 以下かつ血糖 2 時間値が 140~199 mg/dL (170~199 mg/dL) *1)、*2)

②年齢: 20 歳以上 70 歳 (65 歳) *1)未満

*1) () 内は 20■■年■■月■■日付けの改訂前の基準

*2) 検診時、治療期開始前 15~84 日の間に実施された 2 次検診等の 75 g OGTT の結果の利用も可とした。

集団とされ、脱落による逸脱例1例（0.6 mg群）を除く157例（プラセボ群52例、0.3 mg群52例、0.6 mg群53例）が最大の解析対象集団（Full Analysis Set; FAS）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である「FPG、食後血糖1時間及び2時間の3時点の血糖AUCの投与開始時から治療終了時への変化率」（以下、「血糖AUCの変化率」）において、表1に示したように、用量群間で直線的に増加するということが、統計学的に有意には認められなかった（ $p=0.0772$ 、有意水準片側5%、用量及び同意取得前の食事療法・運動療法実施状況を因子とし、プラセボ群、0.3 mg群、0.6 mg群に（1、0、-1）の対比係数を用いた分散分析）。

表1 血糖AUCの変化率（FAS）

投与群	投与開始時の 血糖 AUC (mg·h/dL)	投与終了時の 血糖 AUC (mg·h/dL)	血糖 AUC の 変化率 (%)	p 値 ^a (片側)
プラセボ群 n=52	301.24 (50.768)	293.58 (44.112)	-1.61 (11.311)	p=0.0772
0.3 mg 群 n=52	295.46 (53.944)	281.14 (55.099)	-4.04 (13.483)	
0.6 mg 群 n=52 ^b	281.38 (45.673)	264.26 (41.673)	-5.16 (12.628)	

平均値（標準偏差、以下「SD」）

a：用量及び同意取得前の食事療法・運動療法実施状況を因子とし、プラセボ群、0.3 mg群、0.6 mg群に（1、0、-1）の対比係数を用いた分散分析

b：投与終了時の血糖AUCが測定されなかった1例はFASから除外された

同意取得前の食事療法・運動療法の実施状況、対照観察期のOGTT血糖2時間値で層別したときのサブグループ解析の結果は、表2のとおりであった。

表2 血糖 AUC の変化率のサブグループ解析の結果（FAS）

層別項目		投与群	例数	血糖 AUC の変化率 (%) 平均値 (SD)	p 値 ^a (片側)
同意取得前の食事療法・ 運動療法の実施状況	新規開始	プラセボ群	36	-0.59 (12.133)	p=0.0054
		0.3 mg 群	35	-2.67 (13.548)	
		0.6 mg 群	38	-7.97 (10.992)	
	継続	プラセボ群	16	-3.91 (9.131)	p=0.9190
		0.3 mg 群	17	-6.88 (13.295)	
		0.6 mg 群	14	2.48 (13.990)	
対照観察期の OGTT 血糖 2 時間値	140～169 mg/dL	プラセボ群	24	-0.72 (12.154)	p=0.2373
		0.3 mg 群	27	-3.39 (13.298)	
		0.6 mg 群	29	-3.23 (12.474)	
	170～199 mg/dL	プラセボ群	28	-2.38 (10.700)	p=0.0700
		0.3 mg 群	25	-4.74 (13.920)	
		0.6 mg 群	23	-7.60 (12.669)	

a：用量を因子とし、プラセボ群、0.3 mg群、0.6 mg群に（1、0、-1）の対比係数を用いた分散分析

糖代謝関連の副次評価項目の投与開始時から投与終了時（8週）における変化量は、表3のとおりであった。

表3 糖代謝関連の副次評価項目の投与開始時から投与終了時（8週）における変化量（FAS）

評価項目	投与群	例数	変化量の平均値 (SD)	p 値 ^a (片側)
空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群	52	1.58 (6.378)	p=0.5650
	0.3 mg 群	52	-2.65 (9.846)	
	0.6 mg 群	53	1.81 (6.757)	
食後血糖 1 時間値 (mg/dL)	プラセボ群	52	-5.27 (27.724)	p=0.0222
	0.3 mg 群	52	-10.81 (30.346)	
	0.6 mg 群	52	-16.81 (28.522)	
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	プラセボ群	52	-6.37 (23.465)	p=0.7857
	0.3 mg 群	52	-4.37 (30.788)	
	0.6 mg 群	52	-2.38 (26.313)	
血中インスリン AUC ($\mu\text{U}\cdot\text{h/mL}$)	プラセボ群	49	-7.74 (29.883)	p=0.1592
	0.3 mg 群	48	-7.05 (16.930)	
	0.6 mg 群	51	-13.60 (33.446)	
空腹時血中インスリン値 ($\mu\text{U/mL}$)	プラセボ群	52	0.11 (3.657)	p=0.5353
	0.3 mg 群	51	-0.44 (2.443)	
	0.6 mg 群	52	0.15 (3.341)	
食後血中インスリン 1 時間値 ($\mu\text{U/mL}$)	プラセボ群	50	-4.26 (20.940)	p=0.0546
	0.3 mg 群	49	-5.45 (12.196)	
	0.6 mg 群	52	-10.10 (19.531)	
食後血中インスリン 2 時間値 ($\mu\text{U/mL}$)	プラセボ群	50	-6.88 (24.369)	p=0.5517
	0.3 mg 群	48	-4.57 (17.928)	
	0.6 mg 群	52	-6.35 (32.368)	
グリコアルブミン (%)	プラセボ群	52	0.10 (0.592)	p=0.1646
	0.3 mg 群	52	-0.04 (0.626)	
	0.6 mg 群	53	-0.01 (0.522)	
1,5-AG ($\mu\text{g/mL}$)	プラセボ群	52	-0.27 (3.331)	p \leq 0.0001
	0.3 mg 群	52	3.28 (2.580)	
	0.6 mg 群	52	4.15 (3.460)	
HbA _{1c} (%)	プラセボ群	52	0.025 (0.1679)	p=0.0548
	0.3 mg 群	52	-0.013 (0.2377)	
	0.6 mg 群	53	-0.036 (0.1654)	
体重 (kg)	プラセボ群	52	-0.39 (1.459)	p=0.5891
	0.3 mg 群	52	-0.25 (1.408)	
	0.6 mg 群	52	-0.33 (1.228)	

a: 用量及び同意取得前の食事療法・運動療法実施状況を因子とし、プラセボ群、0.3 mg群、0.6 mg群に (1、0、-1) の対比係数を用いた分散分析

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群51.9% (27/52例)、0.3 mg群63.5% (33/52例)、0.6 mg群57.4% (31/54例)、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）の発現頻度は、プラセボ群34.6% (18/52例)、0.3 mg群50.0% (26/52例)、0.6 mg群44.4% (24/54例)であった。いずれかの群で3%以上発現した有害事象及び副作用は、表4のとおりであった。

表4 いずれかの群で3%以上発現した有害事象及び副作用

事象名	プラセボ群 (n=52)		0.3 mg 群 (n=52)		0.6 mg 群 (n=54)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	51.9 (27)	34.6 (18)	63.5 (33)	50.0 (26)	57.4 (31)	44.4 (24)
鼓腸	9.6 (5)	9.6 (5)	23.1 (12)	23.1 (12)	16.7 (9)	16.7 (9)
腹部膨満	5.8 (3)	5.8 (3)	3.8 (2)	3.8 (2)	9.3 (5)	9.3 (5)
腸雑音異常	1.9 (1)	1.9 (1)	5.8 (3)	5.8 (3)	7.4 (4)	7.4 (4)
下痢	5.8 (3)	5.8 (3)	13.5 (7)	9.6 (5)	7.4 (4)	7.4 (4)
ALT 増加	0.0 (0)	0.0 (0)	7.7 (4)	5.8 (3)	7.4 (4)	5.6 (3)
γGTP 増加	3.8 (2)	3.8 (2)	3.8 (2)	3.8 (2)	5.6 (3)	3.7 (2)
便秘	5.8 (3)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (3)	3.7 (2)
鼻咽頭炎	5.8 (3)	0.0 (0)	5.8 (3)	1.9 (1)	5.6 (3)	0.0 (0)
排便回数増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (2)	3.7 (2)
胃不快感	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (2)	3.7 (2)
咽頭炎	3.8 (2)	0.0 (0)	3.8 (2)	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)
血中ビリルビン増加	1.9 (1)	1.9 (1)	5.8 (3)	1.9 (1)	3.7 (2)	3.7 (2)
血中カリウム増加	1.9 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	3.7 (2)	1.9 (1)
血中尿酸増加	1.9 (1)	1.9 (1)	1.9 (1)	1.9 (1)	3.7 (2)	0.0 (0)
白血球数増加	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	3.7 (2)	1.9 (1)
血中CPK 増加	9.6 (5)	1.9 (1)	9.6 (5)	5.8 (3)	1.9 (1)	0.0 (0)
AST 増加	3.8 (2)	1.9 (1)	3.8 (2)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中LDH 増加	1.9 (1)	1.9 (1)	5.8 (3)	3.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
白血球数減少	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (2)	3.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群では認められず、0.3 mg群で1例（扁桃周囲膿瘍/咽頭炎/扁桃炎/扁桃肥大）、0.6 mg群で2例（膵癌、腎細胞癌各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、0.6 mg群の1例でみられた軽度の耳鳴/異常感であり、副作用とされた。低血糖症状は、プラセボ群で中等度と軽度のものが各1例、0.3 mg群で軽度のものが1例に認められた。

(2) 国内第Ⅲ相試験-IGTを対象とした2型糖尿病発症抑制試験- (5.3.5.1-2 : 試験番号CCT-100< 20 年 月~20 年 月>) (公表論文 : *Lancet*, 2009; 373: 1607-1614)

IGT² (目標症例数 : 各群864例、計1728例) を対象に、本剤の2型糖尿病発症抑制効果及び安全性について検討するために、プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験が国内103施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ錠又は本剤0.2 mg錠を1回1錠1日3回、毎食直前に経口投与とされ、2型

² 主要な組み入れ基準 : WHO 判定基準 (1998 年) による IGT のうち、次の選択基準をすべて満たす者

- 1) 観察期開始時 OGTT の空腹時血糖値が 125 mg/dL 以下*かつ血糖 2 時間値が 140~199 mg/dL*で、以下の①~④のいずれかに該当する被験者
 - ①高血圧症合併又は観察期開始時の血圧が正常高値 (観察期開始前に高血圧症と診断され、薬物療法、食事療法、運動療法のいずれかによって治療中の者、あるいは観察期開始時の収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上) である者、②高脂血症合併 (観察期開始前に高脂血症と診断され、薬物療法、食事療法、運動療法のいずれかによって治療中の者、あるいは観察期開始時の空腹時の総コレステロールが 220 mg/dL*以上、又はトリグリセリド 150 mg/dL 以上*あるいは HDL-コレステロールが 40 mg/dL 未満*の者)、③肥満 (BMI≥25 kg/m²) 合併、④2 親等以内に糖尿病家族歴がある者
- 2) 観察期開始時の HbA_{1c} が 6.5 %未満*
- 3) 30 歳以上 70 歳未満

* : 検診時、2 次検診等として実施した検査結果を利用することも可とされた (ただし、治療期開始前 15~98 日の間に実施されたものに限る)

糖尿病又は正常型と判定³された時点で治験薬の投与を終了するとされた。全ての被験者に同意取得後、治療期開始前4～8週間に食事療法・運動療法の指導を行い、観察期開始時、観察期終了時とその後は24週間ごとにそれらの指導を行った。指導内容は一定にするとされたが、必要に応じ別途設置した支援センターから食事療法・運動療法指導の支援を受けることとされた。食事療法・運動療法指導の遵守状況は12週ごとに調査し、症例報告書に記録することとされた。

試験終了時期は「IGTから2型糖尿病への移行」例数として200例が観察された時点、あるいは症例エントリーが終了して3年間（144週）を経過した時点とされ、「IGTから2型糖尿病への移行」例数の200例のうち約60%が観察された時点で中間解析を実施することが予め規定されていた。

有効性の主要評価項目は2型糖尿病移行までの期間とされ、2011年12月15日をデータカットオフ日として効果安全性評価委員会により実施された中間解析の結果、本剤のプラセボ群に対する優越性が示された。この結果を踏まえ、効果安全性評価委員会により本試験の中止が勧告され、治験依頼者（申請者）により中止とされた。中間解析は1765例（プラセボ群875例、0.6 mg群890例）を対象（FAS）に実施され、プラセボ群との間に有意差が認められた（ $p=0.00259$ 、リスクファクター⁴数（2個以下、3個以上）を層別因子とした層別logrank検定）。有意水準はO'Brien-Fleming型の α 消費関数に基づき0.0088とされた。

表5 中間解析時の2型糖尿病移行までの期間の結果（FAS）

	プラセボ群	0.6 mg 群
	(n=875)	(n=890)
2型糖尿病への移行例数	84	40
360日時点の累積移行率 (%) ^a	10.7	4.0
720日時点の累積移行率 (%) ^a	25.9	22.4
ハザード比 (95%信頼区間)	0.5774 (0.4039-0.8254) ^b	
p 値 (両側)	0.00259 ^c	

a : Kaplan-Meier法による推定

b : リスクファクター数（2個以下、3個以上）を層別因子とし、logrankスコアに基づいて推定

c : リスクファクター数（2個以下、3個以上）を層別因子とした層別logrank検定

³ 2型糖尿病への移行の判定方法：1回目の検査において空腹時血糖、OGTT2時間値又は随時血糖が糖尿病型（①空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL、②OGTT2時間値 ≥ 200 mg/dL、③随時血糖 ≥ 200 mg/dLのいずれかを満たす）を示し、かつ1回目の検査から1～6週間以内に行った2回目の検査において、1回目の検査が①又は②の場合は空腹時血糖、OGTT2時間値又は随時血糖のいずれかが糖尿病型を示した場合、1回目の検査が③の場合は空腹時血糖又はOGTT2時間値のいずれかが糖尿病型を示した場合は、2型糖尿病と判定する。この場合、2型糖尿病への移行時期は2回目に判定した検査時期とする。血糖値が糖尿病型を示し、かつ同日測定したHbA_{1c}が6.5%以上を示した場合は、その時点で2型糖尿病と判定する。HbA_{1c}が6.5%以上であっても、同日測定した血糖値が糖尿病型を示していない場合は、2型糖尿病とは判定せずに投与を継続する。

正常型への移行の判定方法：OGTT時の空腹時血糖が110 mg/dL未満かつ血糖2時間値が140 mg/dL未満であれば正常型と判定する。

⁴ 主要な組み入れ基準とされた①～④に加え、観察期開始時のOGTT血糖2時間値 [170～199 mg/dL]がリスクファクターとされた。

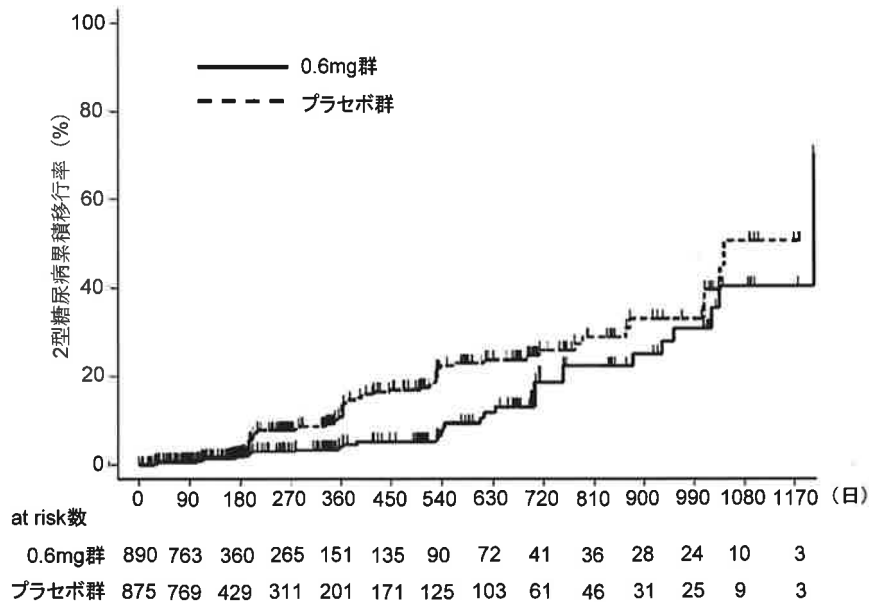


図2 中間解析時のKaplan-Meier法による2型糖尿病累積移行率 (FAS)

以降は、中間解析結果に基づく本試験中止後、20██年██月██日時点でデータを固定したとき（以下、「最終評価時点」）の結果を示す。最終評価時点では、治験薬が投与された1778例（プラセボ群881例、0.6 mg群897例）の全例がFASとされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。最終的な治験薬投与日数（平均値±SD（最小値、中央値、最大値））は336.7±253.99（0、252.5、1439）日であった。

最終評価時点における2型糖尿病移行までの期間の結果は表6のとおりであり、中間解析時の結果と同様の傾向が認められた。

表6 最終評価時点における2型糖尿病移行までの期間の結果 (FAS)

	プラセボ群 (n=881)	0.6 mg 群 (n=897)
2型糖尿病への移行例数	106	50
360日時点の累積移行率 (%) ^a	10.7	4.1
720日時点の累積移行率 (%) ^a	26.5	18.7
ハザード比 (95%信頼区間)	0.595 (0.4334-0.8177) ^b	
p 値 (両側)	0.0014 ^c	

a : Kaplan-Meier法による推定

b : リスクファクター数 (2個以下、3個以上) を層別因子とし、logrankスコアに基づいて推定

c : リスクファクター数 (2個以下、3個以上) を層別因子とした層別logrank検定

また、副次評価項目である最終評価時点における正常型移行までの期間の結果、及び糖代謝関連の副次評価項目の推移 (-4週から120週まで) は、表7及び表8のとおりであった。

表7 最終評価時点における正常型移行までの期間の結果 (FAS)

	プラセボ群	0.6 mg 群
	(n=881)	(n=897)
正常型への累積移行例数	454	599
360日時点の正常型移行率 (%) ^a	51.6	66.1
720日時点の正常型移行率 (%) ^a	65.7	81.5
ハザード比 (95%信頼区間)	1.539 (1.3570-1.7458) ^b	
p 値 (両側)	<0.0001 ^c	

a : Kaplan-Meier法による推定

b : リスクファクター数 (2個以下、3個以上) を層別因子とし、logrankスコアに基づいて推定

c : リスクファクター数 (2個以下、3個以上) を層別因子とした層別logrank検定

表8 糖代謝関連の副次評価項目の推移 (FAS)

評価項目	投与群	-4 週	24 週	48 週	72 週	96 週	120 週
空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群	105.4±10.85 ^a (681)	104.7±11.07 (839)	106.7±10.96 (468)	108.1±10.62 (222)	107.9±9.67 (129)	108.9±8.55 (84)
	0.6 mg 群	104.9±10.65 ^a (706)	103.5±10.91 (862)	105.8±10.32 (400)	107.1±10.98 (179)	108.5±11.63 (91)	112.3±11.94 (57)
OGTT 血糖 2 時間値 (mg/dL)	プラセボ群	165.5±16.96 (880)	154.2±37.95 (838)	157.3±37.91 (467)	163.8±35.64 (222)	168.8±34.11 (128)	164.3±32.59 (84)
	0.6 mg 群	164.1±16.55 (896)	139.0±35.38 (862)	145.4±33.63 (400)	152.4±40.04 (179)	158.2±41.18 (91)	162.6±42.56 (57)
HbA _{1c} (%)	プラセボ群	5.46±0.376 (881)	5.44±0.367 (811)	5.51±0.370 (433)	5.54±0.362 (203)	5.60±0.379 (125)	5.62±0.334 (82)
	0.6 mg 群	5.44±0.377 (896)	5.34±0.342 (809)	5.41±0.347 (373)	5.46±0.337 (167)	5.53±0.322 (90)	5.59±0.364 (54)
HOMA-R	プラセボ群	2.511±1.9244 (880)	2.511±1.9348 (835)	2.604±2.0008 (462)	2.735±1.9334 (215)	2.393±1.6738 (123)	2.721±2.1231 (80)
	0.6 mg 群	2.395±1.5896 (895)	2.406±2.3295 (858)	2.497±1.8481 (395)	2.677±1.9763 (175)	2.496±2.0823 (88)	2.932±2.2655 (54)
Insulinogenic Index	プラセボ群	0.661±0.5883 (878)	0.716±0.6685 (835)	0.629±0.5392 (459)	0.636±0.6010 (215)	0.490±0.3362 (123)	0.546±0.4212 (80)
	0.6 mg 群	0.639±0.5608 (891)	0.804±0.7911 (853)	0.646±0.5133 (392)	0.682±0.5668 (174)	0.501±0.3519 (88)	0.638±0.5357 (52)
体重 (kg)	プラセボ群	68.00±12.942 (881)	66.82±12.755 (825)	67.48±13.052 (446)	67.94±13.409 (207)	66.18±13.227 (129)	66.97±13.775 (86)
	0.6 mg 群	67.29±12.585 (897)	65.39±12.581 (818)	64.74±11.604 (377)	64.83±11.538 (169)	66.36±11.776 (92)	65.85±11.456 (55)

平均値±SD (例数)

a : 0週値

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群85.1% (750/881例)、0.6 mg群90.3% (810/897例)であった。副作用の発現頻度はプラセボ群29.2% (257/881例)、0.6 mg群47.7% (428/897例)と、0.6 mg群で高い傾向が認められ、特に下痢、鼓腸、腹部膨満等の胃腸障害の発現頻度は0.6 mg群の方が高かった。いずれかの群で3%以上発現した有害事象及び副作用は、表9のとおりであった。

表9 いずれかの群で3%以上発現した有害事象及び副作用

	プラセボ群 (n=881)		0.6 mg 群 (n=897)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	85.1 (750)	29.2 (257)	90.3 (810)	47.7 (428)
鼻咽頭炎	36.0 (317)	0.0 (0)	36.0 (323)	0.0 (0)
下痢	10.2 (90)	5.1 (45)	18.3 (164)	12.3 (110)
鼓腸	7.5 (66)	7.2 (63)	17.7 (159)	17.4 (156)
腹部膨満	5.9 (52)	5.6 (49)	13.9 (125)	13.4 (120)
上気道の炎症	11.0 (97)	0.0 (0)	10.9 (98)	0.0 (0)
CPK 増加	7.3 (64)	1.0 (9)	9.1 (82)	1.3 (12)
ALT 増加	5.7 (50)	1.9 (17)	6.9 (62)	3.3 (30)
背部痛	7.3 (64)	0.0 (0)	6.0 (54)	0.0 (0)
便秘	3.3 (29)	2.5 (22)	5.7 (51)	4.3 (39)
頭痛	7.0 (62)	0.3 (3)	5.7 (51)	0.2 (2)
γGTP 増加	6.0 (53)	2.0 (18)	5.6 (50)	1.6 (14)
浮動性めまい	4.3 (38)	0.3 (3)	5.0 (45)	1.2 (11)
AST 増加	4.4 (39)	1.2 (11)	4.9 (44)	2.3 (21)
胃腸炎	3.3 (29)	0.0 (0)	4.7 (42)	0.0 (0)
腸雑音異常	1.6 (14)	1.2 (11)	4.5 (40)	4.3 (39)
湿疹	3.4 (30)	0.2 (2)	4.1 (37)	0.2 (2)
気管支炎	5.1 (45)	0.0 (0)	4.0 (36)	0.0 (0)
胃不快感	3.4 (30)	0.7 (6)	3.5 (31)	1.1 (10)
関節痛	4.9 (43)	0.0 (0)	3.5 (31)	0.0 (0)
上腹部痛	3.9 (34)	0.5 (4)	3.2 (29)	0.4 (4)
咽喉頭疼痛	3.6 (32)	0.0 (0)	3.1 (28)	0.0 (0)
咽喉頭炎	3.4 (30)	0.0 (0)	3.0 (27)	0.0 (0)
齲歯	3.6 (32)	0.0 (0)	2.3 (21)	0.0 (0)
咳嗽	3.7 (33)	0.0 (0)	1.8 (16)	0.1 (1)

発現頻度% (発現例数)

死亡例は0.6 mg群で6例（自殺、低温による損傷、くも膜下出血、肺小細胞癌、急性心不全、心筋梗塞）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。重篤な有害事象はプラセボ群で5.9%（52/881例）、0.6 mg群で5.1%（46/897例）認められ、そのうちプラセボ群の2例（脳梗塞、胆嚢炎各1例）と0.6 mg群の5例（肝障害/ALT増加/AST増加/γGTP増加/LDH増加、鼠径ヘルニア、結腸ポリープ/直腸新生物/小腸癌/結腸ポリープ、胆嚢炎、くも膜下出血）は副作用とされたが、いずれも回復した。投与中止となった有害事象の発現頻度は、プラセボ群6.2%（55/881例）、0.6 mg群6.9%（62/897例）で、このうち副作用の発現頻度はプラセボ群2.7%（24/881例）、0.6 mg群5.1%（46/897例）であった。大血管症⁵の発現頻度は、プラセボ群2.0%（18/881例、19件）、0.6 mg群1.3%（12/897例、14件）で、このうち、プラセボ群の1例（一過性脳虚血発作/脳梗塞）と0.6 mg群の1例（くも膜下出血）以外は、治験薬との因果関係は否定された。有害事象の器官別分類で発現頻度が高かった胃腸障害の程度別の発現頻度は、プラセボ群で中等度3.6%（32/881例）、高度0.1%（1/881例）、0.6 mg群で中等度4.2%（38/897例）であった。同様に副作用は、プラセボ群で中等度1.1%（10/881例）、0.6 mg群で中等度2.8%（25/897例）であった。

本試験における治験薬投与終了後に、治療期において「正常型へ移行」又は「IGTを維持」した症例を対象に追跡調査が行われた。追跡調査の対象、検査項目及び検査時期を表10に示す。投与終了48週後及び96週後の検査が実施できない場合は、問診、電話、書簡等により2型糖尿病への移行の有無及び体重について可能な限り調査するとされた。FASのうち、最終評価時点で2型糖尿病が発症しておらず、かつ追跡調査に関する同意が得られた被験者数の割合は、0.6 mg群で81.2%

⁵ 心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、頭蓋内出血、一過性脳虚血発作、閉塞性動脈硬化症（皮膚潰瘍、壊疽、間歇性跛行）、心臓死及び突然死と規定された

(728/897例)、プラセボ群で73.7% (649/881例) であった。

表10 追跡調査の対象^a、検査項目及び検査時期

対象	終了理由 (終了状態)	検査項目		
		投与終了12週後 ^b	投与終了48週後 ^c	投与終了96週後 ^d
中間解析実施以前 に投与中止	正常型	OGTT、体重	空腹時血糖(又は随時 血糖)、HbA _{1c} 、体重	空腹時血糖(又は随時 血糖)、HbA _{1c} 、体重
	有害事象等	—	空腹時血糖(又は随時 血糖)、HbA _{1c} 、体重	空腹時血糖(又は随時 血糖)、HbA _{1c} 、体重
中間解析に伴い 投与中止	正常型	OGTT、体重	空腹時血糖(又は随時 血糖)、HbA _{1c} 、体重	—
	IGT	OGTT、HbA _{1c} 、体重	OGTT、HbA _{1c} 、体重	—

a: 追跡調査の同意が得られた被験者のみ対象とした

b: 中間解析実施以前に投与中止され、終了状態が正常型であった被験者については、8~12週後に検査を実施

c: 中間解析実施以前に投与中止された被験者については、投与終了48週後又は治験全体中止時の早い時点で検査を実施

d: 被験者の希望に応じて検査を実施

追跡調査⁶における投与終了12週、48週及び96週後の判定結果(投与群別)は、表11のとおりであった。

⁶ 投与終了12週後の移行判定基準

2型糖尿病: ①空腹時血糖値*が126 mg/dL以上又はOGTT血糖2時間値が200 mg/dL以上で、かつHbA_{1c}が6.5%以上を示した場合、
②医師判定で2型糖尿病と診断された場合(糖尿病薬が使用された等の場合)

IGT: ①空腹時血糖値*が125 mg/dL以下、かつOGTT血糖2時間値が140~199 mg/dLの場合、②空腹時血糖値*が110 mg~125 mg/dL、かつOGTT血糖2時間値が140 mg/dL未満の場合、③空腹時血糖値*が126 mg/dL以上又はOGTT血糖2時間値が200 mg/dL以上だが、医師判定で2型糖尿病と診断されなかった場合

正常型: 空腹時血糖値*が110 mg/dL未満かつOGTT血糖2時間値が140 mg/dL未満の場合

*: OGTT血糖0分値

投与終了48週後及び96週後の移行判定基準

2型糖尿病: HbA_{1c}が6.5%以上を示した場合、IGT: HbA_{1c}が5.8~6.5%未満、正常型: HbA_{1c}が5.8%未満

表11 追跡調査における投与終了12週、48週及び96週後の判定結果（投与群別）

移行判定時期	0.6 mg 群	投与終了時の判定結果			
		2型糖尿病 (n=50)	IGT (n=248)	正常型 (n=599)	合計 (n=897)
投与終了 12 週後	2型糖尿病	50 (100.0)	4 (1.6)	2 (0.3)	56 (6.2)
	IGT	—	113 (45.6)	285 (47.6)	398 (44.4)
	正常型	—	7 (2.8)	241 (40.2)	248 (27.6)
	欠測等 ^a	—	124 (50.0)	71 (11.9)	195 (21.7)
投与終了 48 週後	2型糖尿病	50 (100.0)	19 (7.7)	13 (2.2)	82 (9.1)
	IGT	—	39 (15.7)	76 (12.7)	115 (12.8)
	正常型	—	101 (40.7)	432 (72.1)	533 (59.4)
	欠測等 ^a	—	89 (35.9)	78 (13.0)	167 (18.6)
投与終了 96 週後	2型糖尿病	50 (100.0)	19 (7.7)	14 (2.3)	83 (9.3)
	IGT	—	4 (1.6)	13 (2.2)	17 (1.9)
	正常型	—	6 (2.4)	69 (11.5)	75 (8.4)
	欠測等 ^a	—	219 (88.3)	503 (84.0)	722 (80.5)
移行判定時期	プラセボ群	投与終了時の判定結果			
		2型糖尿病 (n=106)	IGT (n=321)	正常型 (n=454)	合計 (n=881)
投与終了 12 週後	2型糖尿病	106 (100.0)	2 (0.6)	4 (0.9)	112 (12.7)
	IGT	—	158 (49.2)	211 (46.5)	369 (41.9)
	正常型	—	16 (5.0)	171 (37.7)	187 (21.2)
	欠測等 ^a	—	145 (45.2)	68 (15.0)	213 (24.2)
投与終了 48 週後	2型糖尿病	106 (100.0)	13 (4.1)	6 (1.3)	125 (14.2)
	IGT	—	62 (19.3)	57 (12.6)	119 (13.5)
	正常型	—	148 (46.1)	320 (70.5)	468 (53.1)
	欠測等 ^a	—	98 (30.5)	71 (15.6)	169 (19.2)
投与終了 96 週後	2型糖尿病	106 (100.0)	14 (4.4)	7 (1.5)	127 (14.4)
	IGT	—	5 (1.6)	6 (1.3)	11 (1.2)
	正常型	—	3 (0.9)	34 (7.5)	37 (4.2)
	欠測等 ^a	—	299 (93.2)	407 (89.6)	706 (80.1)

例数 (%)

a : 同意未取得及びデータ欠測（検査未実施又は追跡調査終了）

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) IGTに対する薬物投与の意義について

機構は、IGTに対する薬物投与の意義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。IGTでは食後のインスリン分泌低下や過血糖を示し、特に日本人を含むアジア人ではOGTT血糖2時間値高値で2型糖尿病と診断される頻度が高い (Qiao Q, *et al.*, *Diabetologia*, 2000; 43(12): 1470-1475)。したがって、IGTにおける2型糖尿病の発症抑制には食後過血糖の改善が重要であり、糖吸収遅延作用を有する α -GIである本剤が食後過血糖の改善に適した薬剤であると考えられる。なお、IGTにおける2型糖尿病発症抑制に関するエビデンスは、アカルボース及びメトホルミン等で検証され、「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」(日本糖尿病学会、2007)及び国際糖尿病連合 (Alberti KG, *et al.*, *Diabet Med*, 2007; 24(5): 451-463)の2型糖尿病予防に関する合意声明(以下、「IDF合意声明」)においても、2型糖尿病の発症抑制効果を有する薬剤として示されている。IGTにおける介入の基本は、個々の状態に応じた生活習慣の改善(食事療法・運動療法)であり、すべてのIGTに対して薬物投与を行う必要はない。薬物投与の対象は、食事療法及び運動療法を行っても効果が不十分であり、かつ2型糖尿病の発症リスクが高いIGTに限定されるべきである。

機構は、2型糖尿病の発症リスクが高く、かつ十分に食事療法・運動療法を行っても改善が認められないようなIGTに対して、薬物投与を2型糖尿病の発症遅延又は予防のための選択肢の一つと

することについては、一定の臨床的意義があると考え、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(2) 有効性について

1) 主要評価項目の妥当性について

申請者は、CCT-100試験における有効性の主要評価項目を2型糖尿病移行までの期間としたことの妥当性について以下のように説明している。

従来の糖尿病治療は、細小血管症や大血管症等の慢性合併症の予防（二次予防）及び合併症の進展予防（三次予防）が中心であったが、2型糖尿病の発症時点で膵β細胞機能は健康人の約50%まで低下し、また、2型糖尿病の罹病期間が長いほど膵β細胞機能の回復は得られにくいことが報告されている（Kaku K, *et al.*, *Diabetes Res Clin Pract*, 2004; 64 (3): 221-223）。そのため、糖尿病性合併症の発症を抑制又は遅延させるには、IGTの段階から2型糖尿病の発症を抑制すること（一次予防）が重要であり、そのことによって糖尿病の慢性合併症である細小血管症と大血管症の発症を抑制又は遅延させることが可能と考える。以上より、2型糖尿病移行までの期間を主要評価項目としたことは妥当であったと考える。

機構は、糖尿病において早期からの血糖の良好な管理が糖尿病の慢性合併症の発症リスクを軽減する可能性が示唆されていること等から（Holman RR, *et al.*, *NE ngl J Med*, 2008; 359 (15): 1577-1589）、血糖値の上昇を抑制し、2型糖尿病の発症を抑制又は遅延させることには一定の臨床的意義があると考え。また、CCT-100試験の主要目的は本剤の2型糖尿病発症抑制効果の検証であることから、有効性の主要評価項目を2型糖尿病移行までの期間としたことに特段の問題はないと考える。

2) 有効性の評価結果について

申請者は、CCT-100試験における有効性の評価結果について以下のように説明している。効果安全性評価委員会によるCCT-100試験の中間解析（カットオフ日：20■■年■■月■■日）の結果、主要評価項目である2型糖尿病移行までの期間について、0.6 mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、中間解析結果に基づく本試験中止後、20■■年■■月■■日時点でデータを固定したとき（最終評価時点）の結果と中間解析結果は同様の傾向であった（表5、表6）。さらに、CCT-100試験では、2型糖尿病移行又は正常型移行と判定された時点で投与終了とされ、最終評価時点において、0.6 mg群における2型糖尿病への移行例数は50例であったのに対し、正常型への移行例数は599例と2型糖尿病移行に比べて正常型移行で投与を終了した被験者が多かった。したがって、正常型移行が2型糖尿病移行の競合危険因子となり、Kaplan-Meier法による2型糖尿病累積移行率が過大に推定されている可能性があることから、競合危険因子を考慮した2型糖尿病累積移行率の推定法であるCumulative incidence functionを用いた解析を行った。その結果、0.6 mg群ではプラセボ群よりも2型糖尿病累積移行率が全ての時点で低く、Kaplan-Meier法による解析結果と同様の傾向がみられた（図3、4）。

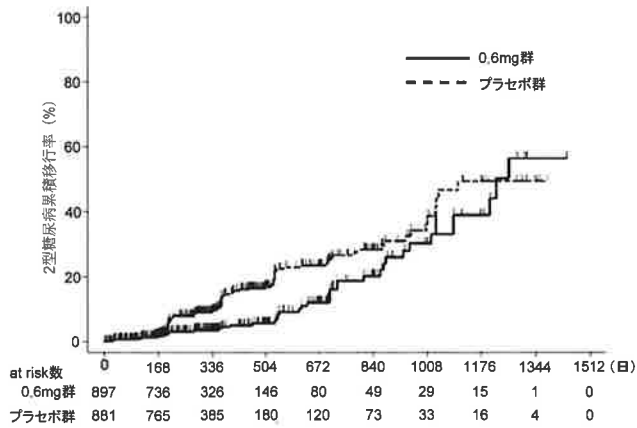


図3 最終評価時点のKaplan-Meier法による2型糖尿病累積移行率 (FAS)

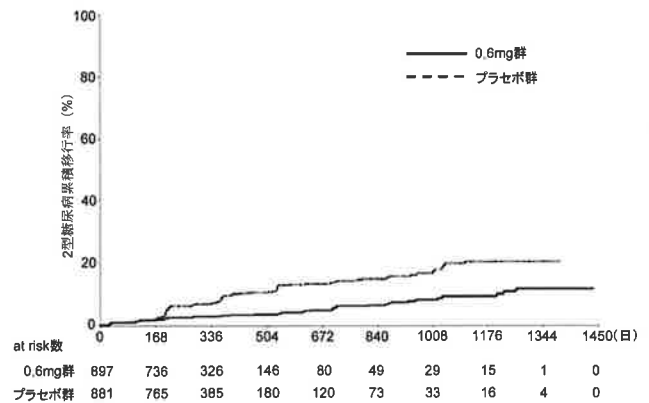


図4 最終評価時点のCumulative incidence functionによる2型糖尿病累積移行率 (FAS)

機構は、主要評価項目である2型糖尿病移行までの期間について、中間解析で0.6 mg群のプラセボ群に対する優越性が検証され、最終評価時点の結果と中間解析結果は同様の傾向であったこと、また、競合危険因子を考慮したCumulative incidence functionによる解析の結果とKaplan-Meier法による解析の結果は同様の傾向であったことから、本剤のIGTにおける2型糖尿病の発症遅延又は予防効果に対する一定の有効性は示されていると判断した。有効性の評価結果については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

3) 2型糖尿病への移行に影響する因子について

①背景因子及びリスクファクターの種類の影響について

申請者は、CCT-100試験において、投与群及び2型糖尿病への移行に影響を及ぼすと考えられた背景因子並びに一般的な患者背景を共変量として、Cox回帰分析を用いた単変量及び多変量解析を行った (表12)。

表 12 CCT-100 試験における 2 型糖尿病移行までの期間に対する各背景因子による解析結果 (FAS)

背景因子	推定の方向	単変量解析		p 値 ^a (両側)	多変量解析		p 値 ^a (両側)
		ハザード比			ハザード比		
		(95%信頼区間)			(95%信頼区間)		
投与群	0.6 mg/placebo	0.5643	(0.4029-0.7903)	0.0009	0.5117	(0.3600-0.7273)	0.0002
年齢	10 歳増加	0.8392	(0.7080-0.9947)	0.0433	0.9088	(0.7310-1.1299)	0.3893
性別	男/女	1.3650	(0.9732-1.9147)	0.0715	1.2776	(0.8830-1.8486)	0.1936
BMI	5 kg/m ² 増加	1.4453	(1.1804-1.7696)	0.0004	1.4947	(1.1542-1.9355)	0.0023
高脂血症 ^b	有/無	1.3053	(0.8882-1.9184)	0.1750	1.2839	(0.8681-1.8988)	0.2107
高血圧症	有/無	0.8286	(0.6033-1.1381)	0.2456	0.9157	(0.6136-1.3667)	0.6665
糖尿病家族歴	有/無	1.3650	(0.9938-1.8747)	0.0546	1.2532	(0.9030-1.7393)	0.1771
OGTT 血糖 2 時間値	10 mg/dL 増加	1.2782	(1.1635-1.4043)	<0.0001	1.2341	(1.1221-1.3573)	<0.0001
Insulinogenic Index	0.2 減少	1.1646	(1.1028-1.2298)	<0.0001	1.2458	(1.1763-1.3194)	<0.0001
HOMA-R	1 増加	1.0659	(0.9895-1.1483)	0.0927	1.0937	(0.9835-1.2164)	0.0983
喫煙	有/無	1.6481	(1.1843-2.2935)	0.0030	1.3273	(0.9305-1.8932)	0.1182
生活活動強度 ^c	I / III ~ IV	2.1093	(1.2312-3.6137)	0.0066	1.9919	(1.1507-3.4481)	0.0138
	II / III ~ IV	1.5133	(0.8940-2.5615)	0.1229	1.3398	(0.7844-2.2882)	0.2842
降圧薬併用 (ACE 阻害薬又は ARB ^d)	有/無	0.8586	(0.6175-1.1939)	0.3648	0.9957	(0.6627-1.4961)	0.9834

a : Wald 検定

b : 本審査報告においては、申請資料に記載された表記をそのまま用いた

c : 生活動作 (安静、立つ、歩く、速歩、筋運動) と、その1日あたりの時間を目安に、I 度 (低い) ~ IV 度 (高い) まで区分したもの (第六次改訂 (平成11年) 日本人の栄養所要量 (公衆衛生審議会健康増進栄養部会) 参照)

d : angiotensin II receptor blocker

機構は、本剤の投与対象となる2型糖尿病の発症リスクが高いIGTを高血圧症、高脂血症、肥満 (BMI 25 kg/m²以上)、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有するIGTと設定した理由、それらの背景因子をIGTのリスクファクターとし、重要度が同等と設定した根拠について、最新のエビデンスとCCT-100試験の結果を踏まえて説明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。厚生労働省の「健康日本 21」の各論 (糖尿病) において、「日本人を対象とした横断的/経年的疫学研究による糖尿病発症の危険因子は、加齢、家族歴、肥満、身体的活動の低下、耐糖能異常であり、これ以外にも高血圧や高脂血症も独立した危険因子であるとされている。」と示されている。日本人の2型糖尿病発症に関する疫学調査 (伊藤千賀子、日本体質医学会雑誌 2006; 68(1-2): 32-37) では、「高血圧症」、「総コレステロール 240 以上」、「トリグリセリド 150 以上」、「肥満 (BMI が 25 以上)」、「糖尿病家族歴あり」の糖尿病発症に対する寄与リスクはそれぞれ 19.0%、2.8%、15.1%、31.2%、8.3%とされている。海外における2型糖尿病発症に関する疫学調査 (Wilson PW, et al., Arch Intern Med, 2007; 167(22): 2528-2529) では、2型糖尿病発症の有意なリスク上昇がみられたものは「年齢」、「糖尿病家族歴」、「BMI」、「高血圧」、「HDL-C 低値」、「トリグリセリド高値」、「空腹時血糖高値」とされている。各リスクファクターの重要度に関しては、血糖正常者、IGT、2型糖尿病患者の被験者背景を比較している文献 (Janssen PG, et al., BMC Fam Pract, 2008; 9(67)、Califf RM, et al., Am Heart J, 2008; 156(4): 623-632、Tan JT, et al., Diabetes Res Clin Pract, 2008; 82(2): 268-275、Payne WR, et al., Diabetes Care, 2008; 31(12): 2244-2250、Su Y, et al., Am J Cardiol, 2008; 102(4): 497-498) ではリスクファクターの重要度を比較したものはなく、また、CCT-100 試験は各リスクファクターの重要度の評価を目的に計画された

試験ではなかったことから、CCT-100 試験成績から検討することは困難である。以上より、国内外の疫学調査及び文献から、高血圧症、高脂血症、肥満、2 親等以内の糖尿病家族歴は IGT における 2 型糖尿病発症のリスクファクターと考えられたが、それらの重要度を比較することは困難であるためすべて同等の重要度と見做した。

機構は、以下のように考える。IGTの背景因子と2型糖尿病への移行の関係についてCox回帰分析を用いた単変量及び多変量解析がなされたが、本試験成績のみから2型糖尿病への移行に関連するIGTの背景因子及び背景因子の2型糖尿病への移行に対する影響の大きさについて結論付けることは困難と考える。しかしながら、IGTの背景因子の2型糖尿病への移行に対する影響について検討することは重要と考えるため、今後、製造販売後調査等を含めてそれらのデータを収集していく必要があると考える。

②リスクファクター数の影響について

機構は、CCT-100試験において、申請者が規定したリスクファクター（「高血圧症合併」、「高脂血症合併」、「肥満合併」、「2親等以内の糖尿病家族歴有り」、「観察期開始時のOGTT血糖2時間値高値」）の数（2個以下、3個以上）と2型糖尿病移行率についてサブグループ解析した結果を示すとともに、リスクファクター数のカットオフ値を2とした根拠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。CCT-100試験では、2型糖尿病発症のリスクファクターとして、糖尿病診療ガイドラインで報告されている要因を規定したが、0.6 mg群とプラセボ群の間にリスクファクターの偏りが生じると有効性評価が困難になるため、リスクファクター数を考慮した割付けを行った。リスクファクター数のカットオフ値については、CCT-110試験では2個以下と3個以上の症例数がほぼ同じであったことから（表13）、2個をカットオフ値とした。

表13 CCT-110試験におけるリスクファクター^a個数別の症例分布

リスクファクター数	プラセボ群 (n=52)	0.3 mg 群 (n=52)	0.6mg 群 (n=53)	合計 (n=157)
0 個	2 (3.8)	3 (5.8)	2 (3.8)	7 (4.5)
1 個	11 (21.1)	14 (26.9)	10 (18.9)	35 (22.3)
2 個	18 (34.6)	12 (23.1)	21 (39.6)	51 (32.5)
3 個	16 (30.8)	17 (32.7)	11 (20.8)	44 (28.0)
4 個	3 (5.8)	5 (9.6)	9 (17.0)	17 (10.8)
5 個	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.9)
2 個以下	31 (59.6)	29 (55.8)	33 (62.3)	93 (59.2)
3 個以上	21 (40.4)	23 (44.2)	20 (37.7)	64 (40.8)

例数 (%)

a: 高血圧症 (収縮期血圧 \geq 130 mmHg又は拡張期血圧 \geq 85 mmHg)、高脂血症、肥満 (BMI \geq 25)、2親等以内の糖尿病家族歴、観察期開始時のOGTT血糖2時間値高値 (170~199 mg/dL)

CCT-100 試験における、リスクファクター数別の 2 型糖尿病への移行率を表 14 に示す。「2 個以下」の層における最終評価時点の 2 型糖尿病累積移行例数は少数であるため、0.6 mg 群とプラセボ群との間に有意差はみられなかったが、「2 個以下」の層におけるハザード比 (95 %信頼区間) は 0.544 (0.2577-1.1474) であり、プラセボ群に対して 0.6 mg 群では 2 型糖尿病の発症リスクを低減している。よって、リスクファクター数が「2 個以下」の層においても、本剤の投与対象とすることは適切と判断した。

表 14 リスクファクター数別の2型糖尿病への移行率 (FAS)

リスクファクター数	投与群	例数	2型糖尿病移行例数	ハザード比 (95%信頼区間) ^a	p値 ^b (両側)
1個以下と2個以上で層別した場合					
1個	0.6mg群	70	0	0.187 (0.0293-1.1982)	0.0769
	プラセボ群	86	5		
2個以上	0.6mg群	827	50	0.571 (0.4143-0.7878)	0.0006
	プラセボ群	795	101		
2個以下と3個以上で層別した場合					
2個以下	0.6mg群	340	9	0.544 (0.2577-1.1474)	0.1098
	プラセボ群	330	19		
3個以上	0.6mg群	557	41	0.607 (0.4276-0.8625)	0.0053
	プラセボ群	551	87		
3個以下と4個以上で層別した場合					
3個以下	0.6mg群	665	26	0.591 (0.3797-0.9198)	0.0198
	プラセボ群	631	54		
4個以上	0.6mg群	232	24	0.597 (0.3780-0.9425)	0.0268
	プラセボ群	250	52		
4個以下と5個以上で層別した場合					
4個以下	0.6mg群	848	45	0.569 (0.4081-0.7920)	0.0008
	プラセボ群	843	97		
5個	0.6mg群	49	5	0.762 (0.2565-2.2626)	0.6242
	プラセボ群	38	9		

a : logrank スコアに基づく推定

b : logrank 検定

機構は、表14より、各リスクファクター数を背景因子とする被験者について、本剤の有効性がプラセボに劣るような傾向は認められていないと考える。

③食事療法・運動療法の影響について

機構は、CCT-110試験及びCCT-100試験において食事療法・運動療法の指導が適切に行われていたのか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。CCT-110試験では、食事療法・運動療法を新規に開始することが本剤の有効性評価に影響を与える可能性があると考え、各群における食事療法・運動療法の「新規開始」と「継続」の割合が均一となるように動的割付けを採用したが、「継続」には試験参加の同意取得直前に指導された症例も含まれており、全例が毎日厳密に管理されていなかった可能性があり、また、指導が同意取得の6ヵ月以上前であれば再指導を行うことで「新規開始」に分類されていた可能性が考えられた。そこでCCT-100試験では、全例に対して同意取得後、少なくとも治療期開始前4～8週に食事療法・運動療法指導を行い、一定の効果が得られるようにした。指導方法については、CCT-110試験では、食事療法の指示カロリーや栄養配分、運動療法の方法等を記載した参考資料に基づき、治験責任(分担)医師が個々の被験者に合わせた指導を行ったが、具体的な指導内容についてはデータを取得しているものの集計は行っていない。CCT-100試験では、指導内容が被験者間で異なるよう、2～4名の管理栄養士から構成される「食事・運動指導の支援センター」から、指導内容を記載した食事・運動指導箋(案)が、観察期には依

頼用紙の受信毎に、治療期には24週毎に治験責任（分担）医師に提供された。CCT-100試験では、試験を実施した全103施設に治験コーディネーター（以下、「CRC」）が配置され、うち44施設のCRCが看護師や栄養士の資格を有しており、CRCの協力によって食事療法・運動療法指導の負担が軽減されたと考える。さらに、治験責任（分担）医師が多忙で十分な指導を行う時間がない場合には、「食事・運動指導の支援センター」の支援を受けることを可能とした。本センターの協力が必要となった施設は20施設のみだったが、この体制によって食事療法・運動療法指導の徹底が図られたと考える。以上より、CCT-100試験において食事療法・運動療法の指導方法において被験者間でばらつきはなかったと考える。

機構は、CCT-100試験において観察期終了時（治験薬投与開始前）にOGTTが実施されなかったため、治療期開始前4～8週間の期間に行われた食事療法・運動療法指導により、観察期終了時まで正常型へ移行した被験者が含まれている可能性は否定できないと考えるが、それにもかかわらず当該試験の被験者が食事療法・運動療法の効果不十分例であると判断した根拠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。CCT-100試験において観察期終了時にOGTTを実施しなかった理由は二つある。一つは被験者に対する配慮である。OGTTは、糖代謝異常を最も正確に評価できる検査であるが、被験者に対して糖負荷をかけることでIGTの病態が悪化する可能性が否定できないこと、さらに、被験者に最低2時間以上の拘束を強いることから、頻回に実施できるようなものではない。日本糖尿病学会診断基準検討委員会が作成した糖代謝異常の判定区分においても、糖尿病の診断に必須な検査とされていない。そのため、CCT-100試験での被験者の適格性確認においては、治療期開始前に1回のみ実施することとし、検診や2次検診等でOGTTを実施している場合には、その結果も利用可能とした。もう一つの理由は、結果判明までに要する時間の考慮である。治験薬の投与を開始する治療期開始時（0週）には、被験者の適格性確認が全て完了している必要がある。CCT-100試験では、OGTTを院内で測定できないため外部測定機関に依頼する施設が多く、治療期開始時（0週）にOGTTを実施することは困難であったため、治療期開始時（0週）に最も近い来院時点である観察期開始時（-4週）に実施することとした。観察期終了時（治療期0週）に正常型へ移行した被験者を除外できていない可能性については、CCT-100試験では観察期開始時（-4週）にOGTTを実施したため、治療期開始前4～8週間の期間に行われた食事療法・運動療法指導により、観察期終了時（治療期0週）に正常型へ移行した被験者が含まれている可能性は否定できない。しかし、糖尿病診療ガイドラインでは、糖尿病患者に対する経口血糖降下薬の適応は十分な食事療法・運動療法を2～4か月間行ってもよい血糖コントロールが得られない場合とされている。IGTにおける治療も同様に、個々の状態に応じた生活習慣の改善（食事療法・運動療法）が基本であり、それでも十分な効果が得られない場合に本剤を使用すべきと考える。そのため、効能・効果（案）に、（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）との記載をしている。

機構は、以下のように考える。IGTにおける2型糖尿病の発症抑制に対しては、食事療法・運動療法を主とする生活習慣の改善が基本であり、薬物投与を開始する前に食事療法・運動療法の効果を慎重に評価する必要がある。一方、CCT-100試験では治療期開始前にOGTTが行われておらず、申請者が説明しているように、食事療法・運動療法指導により、観察期終了時（治療期0週）に正常型へ移行した被験者が含まれている可能性は否定できないことから、厳密な意味で、CCT-100

試験は食事療法・運動療法の効果不十分例のみを対象とした試験ではないが、IGTにおける2型糖尿病の発症抑制について本剤の有効性は示されていると考える（「(2) 有効性について 2) 有効性の評価結果について」参照）。なお、食事療法・運動療法が本剤の有効性（2型糖尿病への移行抑制）に及ぼす影響について検討することは重要と考えるため、今後、製造販売後調査等を含めてデータを収集していく必要があると考える。

(3) 安全性について

表15のように、CCT-110試験及びCCT-100試験における有害事象(全事象)の発現頻度において、プラセボ群と本薬（0.3 mg又は0.6 mg）群との間に大きな違いがないことが示されている。また、本剤の重大な副作用とされている低血糖、胃腸障害及び肝機能障害の発現頻度については、表15及び表16に示されている。

表15 低血糖、胃腸障害及び肝機能検査に関する有害事象の発現頻度（CCT-110試験及びCCT-100試験）

	CCT-110 試験			CCT-100 試験	
	プラセボ群 (n=52)	0.3 mg 群 (n=52)	0.6 mg 群 (n=54)	プラセボ群 (n=881)	0.6 mg 群 (n=897)
全事象	51.9 (27)	63.5 (33)	57.4 (31)	85.1 (750)	90.3 (810)
低血糖	1.9 (1)	1.9 (1)	0.0 (0)	2.2 (19)	1.1 (10)
胃腸障害	25.0 (13)	38.5 (20)	35.2 (19)	41.8 (368)	55.2 (495)
下痢	5.8 (3)	13.5 (7)	7.4 (4)	10.2 (90)	18.3 (164)
腹部膨満	5.8 (3)	3.8 (2)	9.3 (5)	5.9 (52)	13.9 (125)
腸雑音異常	1.9 (1)	5.8 (3)	7.4 (4)	1.6 (14)	4.5 (40)
鼓腸	9.6 (5)	23.1 (12)	16.7 (9)	7.5 (66)	17.7 (159)
口唇炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (6)	0.6 (5)
ALT 増加	0.0 (0)	7.7 (4)	7.4 (4)	5.7 (50)	6.9 (62)
AST 増加	3.8 (2)	3.8 (2)	0.0 (0)	4.4 (39)	4.9 (44)
γ-GTP 増加	3.8 (2)	3.8 (2)	5.6 (3)	6.0 (53)	5.6 (50)
血中 ALP 増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (12)	1.6 (14)
血中 LDH 増加	1.9 (1)	5.8 (3)	0.0 (0)	1.6 (14)	1.1 (10)
血中ビリルビン増加	1.9 (1)	5.8 (3)	3.7 (2)	0.8 (7)	0.3 (3)

発現頻度% (発現例数)

表16 治験薬の投与中止に至った低血糖、胃腸障害^a及び肝機能検査に関する有害事象、副作用の発現頻度（CCT-100試験）

	プラセボ群 (n=881)		0.6 mg 群 (n=897)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	6.2 (55)	2.7 (24)	6.9 (62)	5.1 (46)
低血糖	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (3)	0.3 (3)
胃腸障害	1.7 (15)	1.1 (10)	2.7 (24)	2.5 (22)
下痢	0.6 (5)	0.5 (4)	0.8 (7)	0.8 (7)
腹部膨満	0.1 (1)	0.1 (1)	1.0 (9)	0.9 (8)
腸雑音異常	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (3)	0.3 (3)
鼓腸	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (3)	0.3 (3)
口唇炎	0.2 (2)	0.2 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
肝機能検査に関する有害事象	0.8 (7)	0.5 (4)	1.6 (14)	1.2 (11)
ALT 増加	0.5 (4)	0.3 (3)	1.3 (12)	1.2 (11)
AST 増加	0.5 (4)	0.3 (3)	1.1 (10)	1.0 (9)
γ-GTP 増加	0.5 (4)	0.1 (1)	0.7 (6)	0.4 (4)
血中 ALP 増加	0.3 (3)	0.1 (1)	0.2 (2)	0.1 (1)
血中 LDH 増加	0.1 (1)	0.1 (1)	0.1 (1)	0.1 (1)
血中ビリルビン増加	0.1 (1)	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数)

^a: 胃腸障害の各事象については、いずれかの群で2例以上に発現した事象を記載

申請者は、CCT-100試験における治験薬の投与中止に至った低血糖、胃腸障害及び肝機能検査に関する副作用について、以下のように説明している。0.6 mg群において、低血糖の副作用で投与中止に至った3例については、低血糖の程度はいずれも軽度であり回復した。胃腸障害の副作用で投与中止に至った22例については、その程度は中等度15例、軽度7例でありいずれも回復した。肝機能障害の副作用で投与中止となった11例については、その程度は高度1例、中等度1例、軽度9例であり、高度であった1例については重篤な有害事象として報告されたが回復した。以上より、プラセボ群と比較して、0.6 mg群では胃腸障害及び肝機能検査に関する副作用で投与中止に至った症例はやや多いものの、いずれの症例も重篤な経過及び転帰をとらなかった。胃腸障害は本薬の薬理作用から考えられる事象であり、既承認効能での有害事象と同様であることから、添付文書案において糖尿病患者への注意喚起と同様の注意喚起を行うことで問題はないと考える。

機構は、CCT-100試験における平均投与日数ではプラセボ群（358.5日）の方が0.6 mg群（315.2日）より長かったことを考慮しても、CCT-110試験及びCCT-100試験における有害事象（全事象）の発現頻度においてプラセボ群と本薬（0.3 mg又は0.6 mg）群との間に大きな違いがないこと、両試験における胃腸障害及び肝機能検査に関する有害事象はプラセボ群と比べて本剤群の方がやや高い傾向がみられているものの、CCT-100試験における治験薬の投与中止に至ったそれらの副作用の程度や発現症例の転帰に大きな問題がみられなかったことから、回答を了承した。なお、本剤の重大な副作用とされている低血糖、胃腸障害及び肝機能障害については、引き続き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) 特別な背景を有する集団について

1) 腎機能障害合併例について

機構は、腎機能障害を合併したIGTにおける本剤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、以下のように説明した。CCT-100試験の被験者を、eGFR（「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」、 $eGFR=194 \times Cre^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ （女性は $\times 0.739$ ）より算出）60 mL/min/1.73 m²未満を腎機能障害合併（以下、「腎機能障害」）「有り」、60 mL/min/1.73 m²以上を腎機能障害「無し」として層別し、以下の検討を行った。有効性については、腎機能障害「有り」における、最終評価時点の2型糖尿病累積移行例数はプラセボ群7例、0.6 mg群5例で、両群合計の2型糖尿病移行例数が12例と少数であるため、有意差はみられなかったものの、0.6 mg群で2型糖尿病の発症リスクを23.4%低減した〔Cox回帰分析：ハザード比（95%信頼区間）、0.7663（0.2425-2.4219） $p=0.6509$ 、logrank検定〕。腎機能障害「無し」における最終評価時点の2型糖尿病累積移行例数は、プラセボ群99例、0.6 mg群45例で、2型糖尿病の発症リスクを45.6%低減した〔Cox回帰分析：ハザード比（95%信頼区間）、0.5436（0.3818-0.7738） $p=0.0006$ 、logrank検定〕。安全性については、表17に示すように、腎機能障害の有無による影響はみられなかった。

表 17 CCT-100 試験における腎機能障害有無別の有害事象発現頻度 (FAS)

	プラセボ群		0.6 mg 群	
	腎機能障害有り (n=80)	腎機能障害無し (n=801)	腎機能障害有り (n=82)	腎機能障害無し (n=815)
全事象	91.3 (73)	84.5 (677)	90.2 (74)	90.3 (736)
胃腸障害	47.5 (38)	41.2 (330)	54.9 (45)	55.2 (450)
腎及び尿路障害	3.8 (3)	3.7 (30)	3.7 (3)	3.2 (26)

発現頻度% (発現例数)

機構は、添付文書案の使用上の注意 (慎重投与) において、重篤な腎障害のある患者に対する注意喚起がなされており、IGTに対しても同様の注意喚起を行うことに大きな問題はないと判断し回答を了承した。

2) 肝機能障害合併例について

機構は、肝機能障害を合併したIGTにおける本剤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、以下のように説明した。CCT-100 試験において、治療期開始時における AST 又は ALT のいずれか一方でも基準値を超えた例を肝機能障害「有り」としたところ、有効性については、肝機能障害「有り」の層での最終評価時点の 2 型糖尿病累積移行例数は、プラセボ群 21 例、0.6 mg 群 11 例と、両群合計の 2 型糖尿病移行例数が 32 例と少数であるため、有意差はみられなかったものの、0.6 mg 群はプラセボ群と比べて累積移行率は低値を推移した [Cox 回帰分析: ハザード比 (95 %信頼区間)、0.6552 (0.3148-1.3635)、 $p=0.2565$, logrank 検定]。肝機能障害「無し」の層での最終評価時点の 2 型糖尿病累積移行例数は、プラセボ群 85 例、0.6 mg 群 39 例と、0.6 mg 群でプラセボ群と比べて有意に 2 型糖尿病の発症リスクを 45.5 %低減した [Cox 回帰分析: ハザード比 (95 %信頼区間): 0.5454 (0.3730-0.7973)、 $p=0.0015$, logrank 検定]。安全性について、有害事象の発現頻度は、表 18 に示すように 0.6 mg 群では肝機能障害「無し」の層と比較して肝機能障害「有り」の層では若干高値であり、肝機能異常に関連する臨床検査値の有害事象の発現頻度についても肝機能障害「有り」で高かったが、0.6 mg 群だけでなくプラセボ群においても同様の傾向であった。以上より、本剤の有効性及び安全性は肝機能障害の有無で大きく変わらないと考えられた。なお、糖尿病患者への使用と同様に、肝機能障害のある IGT についても添付文書案において慎重投与とするとともに、副作用の発現に対して注意喚起を行う予定である。

表 18 CCT-100 試験における肝機能障害有無別の有害事象発現頻度 (FAS)

	プラセボ群		0.6 mg 群	
	肝機能障害有り (n=136)	肝機能障害無し (n=745)	肝機能障害有り (n=139)	肝機能障害無し (n=758)
有害事象全体	85.2 (120)	84.6 (630)	94.2 (131)	89.6 (679)
臨床検査値異常全体	33.8 (46)	21.5 (160)	32.4 (45)	26.1 (198)
肝機能異常関連 ^a	15.4 (21)	8.3 (62)	12.9 (18)	9.6 (73)

発現頻度% (発現例数)

a: ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加、血中ALP増加、LAP上昇、血中ビリルビン増加を肝機能異常関連の検査項目とした

機構は、添付文書案の使用上の注意 (慎重投与) において、重篤な肝障害のある患者に対する

注意喚起がなされており、IGTに対しても同様の注意喚起を行うことに大きな問題はないと判断し回答を了承した。

3) 高齢者、妊婦、産婦、授乳婦、小児について

機構は、高齢者のIGTに対して2型糖尿病発症予防を目的とした本剤による介入を行うことの意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。高齢者のIGTに対して2型糖尿病の発症が予後に与える影響を検討した報告はなく、CCT-100試験では70歳を超える高齢者を対象としなかったため、高齢者のハイリスクなIGTに対して、2型糖尿病の発症抑制を目的に本剤を投与することの臨床的意義について十分な検討は行われていない。しかし、大血管症及び大血管症による死亡は血糖値と正の相関を示していることが報告されていることから (DECODE Study Group, *et al.*, *Lancet*, 1999; 354(9179): 617-621)、高齢者においても2型糖尿病の発症を抑制することは重要と考える。よって高齢者のハイリスクなIGTに対しては、運動療法が実施できない、もしくは実施しても効果が得られるには時間を要する等、生活習慣の改善による効果が期待できない場合に、医療現場において医師が個々の病態をふまえて薬剤介入することの臨床的意義を慎重に検討した上で、本剤を投与することが適切と考える。以上を踏まえ、添付文書案において糖尿病患者への注意喚起と同様の注意喚起を行う予定である。

妊婦、産婦、授乳婦等に対する本剤の使用については、申請者は以下のように説明している。IGT及び2型糖尿病患者を対象とした本薬の臨床試験において、妊娠及び授乳時における安全性についての成績は得られていない。また、国内外の市販後調査において、胎児及び新生児における副作用は集積されていない。以上より、妊婦、産婦、授乳婦の安全性データは十分に集積されていないことから、糖尿病患者への注意喚起と同様の注意喚起を行う。

さらに、小児等への投与については、添付文書案において「小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)」と記載されている。

機構は、以下のように考える。CCT-110試験及びCCT-100試験における有害事象(全事象)の発現頻度において、プラセボ群と本薬(0.3 mg又は0.6 mg)群との間に大きな違いがないことが示されていること(「(3)安全性について」参照)、本剤のIGTに対する臨床用量(0.6 mg/日)は糖尿病に対する臨床用量(0.6~0.9 mg/日)を上回らないこと、糖代謝異常の判定区分においてIGTは糖尿病よりも空腹時血糖及びOGTT血糖2時間値が低く、糖尿病性の慢性合併症を発症している可能性は糖尿病患者より低いと考えられ、本剤投与時に糖尿病患者よりも安全上のリスクが上昇するとは考えにくいこと、本申請資料に添付された既承認製剤の再審査申請資料において高齢者(65歳以上)と非高齢者における副作用発現頻度に大きな差はなく(高齢者:11.07%、非高齢者:9.80%)、高齢者に特異的な副作用は認められなかったことが示されていること等から、高齢者、妊婦、産婦、授乳婦、小児のIGTに対する注意喚起を糖尿病と同様の注意喚起とすることに大きな問題はないと考える。

(5) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果が「耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制(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)」として申請されていること

については、本剤の投与対象となるIGTの考え方（「(7) 適正使用のための対策について 1) 薬物投与が必要なIGTについて」参照）を踏まえ、検討する必要があると考えており、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(6) 用法・用量について

機構は、用量設定試験（CCT-110 試験）での主要評価項目である「血糖 AUC の対照観察期終了時から治療期終了時への変化率」と、CCT-100 試験の主要評価項目である「2 型糖尿病移行までの期間」との関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。CCT-110 試験において、「2 型糖尿病移行までの期間」を評価項目とすることは困難であるため、空腹時血糖、食後血糖 1 時間及び 2 時間の 3 時点から算出する「血糖 AUC の対照観察期終了時から治療期終了時への変化率」を評価項目とした。CCT-100 試験における OGTT 負荷後血糖 AUC（空腹時血糖、負荷後血糖 30 分及び 2 時間）と 2 型糖尿病への移行の関連性を検討したところ、治験終了状態別の血糖 AUC の推移（図 5）は、観察期開始時と比較して 2 型糖尿病移行例で血糖 AUC が増加したのに対して、正常型移行例では減少しており、IGT 例では大きな変化はみられなかった。投与群別で検討した場合も同様の結果であった。以上から、血糖 AUC の変化率は、本薬の臨床用量を検討するための評価指標として妥当であったと考える。

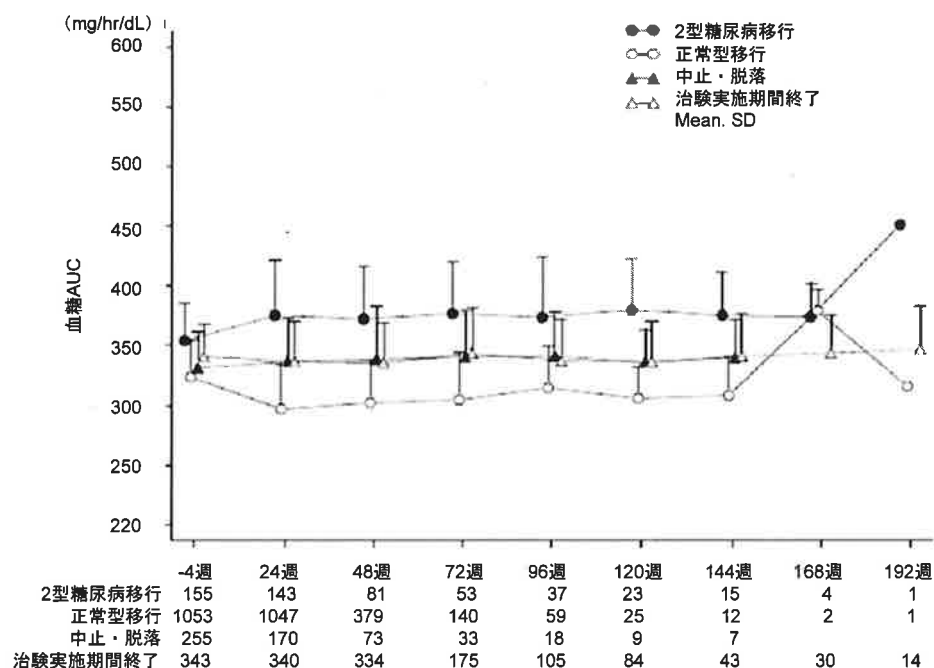


図 5 治験終了状態別の血糖 AUC の推移 (FAS)

機構は、IGTに対する臨床用量を0.6 mg/日と判断した根拠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。CCT-110試験において、主要評価項目である血糖AUCの投与開始時から投与終了時への変化率（FAS）は、プラセボ群で $-1.61 \pm 11.311\%$ 、0.3 mg群で $-4.04 \pm 13.483\%$ 、0.6 mg群で $-5.16 \pm 12.628\%$ であり、下降幅は用量の増加とともに増大する傾向が

みられた ($p=0.0772$ 、用量及び同意取得前の食事療法・運動療法実施状況を因子とし、プラセボ群、0.3 mg群、0.6 mg群に (1, 0, -1) の対比係数を用いた分散分析)。血糖AUCの変化率のLS mean (最小二乗平均) は、プラセボ群-1.03 %、0.3 mg群-4.04 %、0.6 mg群-6.74 %であり、0.3 mg群に比べて0.6 mg群でより大きく変化した。食後血糖1時間値及び1,5-AGでは用量群間に用量反応性が見られ (それぞれ $p=0.0222$ 、 $p\leq 0.0001$ 、用量及び同意取得前の食事療法・運動療法実施状況を因子とし、プラセボ群、0.3 mg群、0.6 mg群に (1, 0, -1) の対比係数を用いた分散分析)、血中インスリンAUC及び食後血中インスリン1時間値は、有意差はないものの0.6 mg群で0.3 mg群より大きく変化した。安全性については、有害事象の発現頻度はプラセボ群51.9 % (27/52例)、0.3 mg群63.5 % (33/52例)、0.6 mg群57.4 % (31/54例) で、用量群間に明らかな差はみられなかった。また、本薬の2型糖尿病患者を対象とした後期第Ⅱ相試験では、0.6 mg群は空腹時血糖、食後血糖1時間値及び2時間値のいずれも有意な低下がみられたのに対し、0.3 mg群では一部有意な低下がみられたものの変動の程度は小さいものであった。以上の結果から、IGTにおいて2型糖尿病への移行を抑制するための臨床用量として0.6 mg/日を選択したことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本薬は食後過血糖を改善する α -GIであり、それによって2型糖尿病の発症抑制が得られるとするならば、投与期間が8週間と短い用量設定試験 (CCT-110試験) において、主要評価項目を血糖AUCの変化率と設定してIGTに対する臨床用量を検討せざるを得なかったことは理解する。ただし、CCT-110試験の結果、主要評価項目の血糖AUCの変化率において用量群間で直線的に増加するということが、統計学的に有意には認められなかったこと、同意取得前の食事療法・運動療法の実施状況に関するサブグループ解析の継続群において、血糖AUCの変化率 (平均値) がプラセボ群で-3.91 %、0.3 mg群で-6.88 %、0.6 mg群で2.48 %と、0.6 mg群がプラセボ群に劣っている傾向が認められたこと (表2参照)、CCT-100試験において観察期終了時 (治療期0週) に正常型へ移行した被験者が含まれている可能性は否定できないと申請者も述べていること (「(2) 有効性について 3) 2型糖尿病への移行に影響する因子について ③食事療法・運動療法の影響について」参照) から、IGTに対する本薬の最適な用量が0.6 mg/日であることが明確に示されたとは言えないと考える。しかしながら、当該試験の結果、主要評価項目である血糖AUCの変化率 (平均値 \pm SD、以下同様) は0.3 mg群 (-4.04 \pm 13.483 %) に比べて0.6 mg群 (-5.16 \pm 12.628 %) の方が大きかったこと (表1参照)、食後血糖2時間値の変化量は0.3 mg群 (-4.37 \pm 30.788 mg/dL) の方が0.6 mg群 (-2.38 \pm 26.313 mg/dL) より大きかったものの、食後血糖1時間値の変化量は0.3 mg群 (-10.81 \pm 30.346 mg/dL) に比べて0.6 mg群 (-16.81 \pm 28.522 mg/dL) の方が大きかったこと (表3参照)、糖尿病に対する本薬の承認用量が0.6~0.9 mg/日であること、CCT-100試験において0.6 mg群でプラセボ群に対して2型糖尿病移行までの期間 (主要評価項目) で優越性が示されたこと等から、IGTに対する本薬0.6 mg/日の有効性を否定するものではないと考える。

(7) 適正使用のための対策について

機構は、適正使用の観点から、以下の点について検討を行った。

1) 薬物投与が必要なIGTについて

機構は、2型糖尿病の発症リスクが高いIGTにおいて、食事療法・運動療法の効果不十分例を判定する方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。食事療法・運動療法の効果判定においては、OGTT、空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c}、1,5-AG、尿検査等の血糖コントロールの指標や体重等の結果をもとに、糖代謝異常の程度が安定もしくは改善傾向の場合には効果十分と判断し、引き続き食事療法・運動療法指導を行うが、悪化傾向の場合には効果不十分と判断し、薬物投与を行う必要があると考える。糖代謝異常の程度を最も正確に把握するためにはOGTTの実施が望ましいが、OGTTは被験者の負担から頻回に実施できるものではないため、他の血糖コントロール指標の結果や、IGTと診断された際のOGTTの実施時期及び結果を考慮し、OGTT再実施の必要性が検討される。効果不十分と判断する際の血糖コントロールの指標は個々の状態に応じて総合的に判断する必要があるため、IGT診断時のようにOGTTや空腹時血糖の検査値を厳密に規定することは困難と考える。食事療法・運動療法の効果判定時期の目安としては、糖尿病治療と同様に、IGT診断後2~3ヵ月程度と考えられるが、高血圧症及び高脂血症を合併しており、治療の一環として既に食事療法・運動療法が行われている場合には、それまでの指導内容や遵守状況を勘案し、薬物投与の開始を検討する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。耐糖能はストレスや疾病等によって一時的に悪化する場合があり、また、IGTの全てが2型糖尿病に移行するわけではないことから、薬物投与が必要なIGTであるのか否かを慎重に判断する必要がある、そのために食事療法・運動療法の指導後は糖尿病の場合よりも長期間観察するべきであり、空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c}、体重測定等に加えてOGTTを必ず実施し、食事療法・運動療法の効果を適切に評価する必要があると考える。また、高血圧症及び高脂血症を合併しており、既に食事療法・運動療法が行われている場合には、それらの指導内容がIGTに対する指導内容と異なっていると考えられることを考慮し、IGTに適した食事療法・運動療法の指導を行った上でそれらの効果を評価すべきと考える。

一方、本剤の添付文書案の重要な基本的注意の項に、本剤の適用は、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を十分に行ったにもかかわらず効果が不十分であり、耐糖能異常と判断された者（空腹時血糖が126 mg/dL未満かつ75 g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140~199 mg/dL）で、かつ高血圧症、高脂血症、肥満（BMI 25 kg/m²以上）あるいは2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する者に限定する旨が記載されている。高血圧症、高脂血症、肥満（BMI 25 kg/m²以上）、2親等以内の糖尿病家族歴の4つがIGTのリスクファクターとして最も重要であるとする科学的根拠が十分集積されているわけではないが、適正使用の観点から薬物投与が必要なIGTを選択する方法の1つとして、それら4つのいずれかを有するIGTに限定するという申請者の考え方を必ずしも否定するものではない。薬物投与が必要なIGTについては、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 本剤の効果判定と投与中止・継続の判断基準について

機構は、本剤の効果判定と投与中止・継続の判断基準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。本剤の効果判定には、空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c}、1,5-AG、尿等の血糖コントロールに係る検査や体重測定等を1~3ヵ月毎に実施し、経過観察した上で投与中止又は投与継続の必要性が検討される。IGTを最も正確に把握するためにはOGTTの実施が望ましいが、OGTTは頻回に実施できるものではないため、他の血糖コントロールに係る検査の結果や、IGTと診断された際のOGTTの実施時期及び結果を考慮し、OGTT再実施の必要性が検討される。

本剤投与の中止基準に関しては、IGTから正常型に改善した場合は本剤投与が中止される。この際の判断基準は、原則として日本糖尿病学会診断基準検討委員会が作成した糖代謝異常の判定区分に従い、「空腹時血糖値が110 mg/dL未満かつOGTT血糖2時間値が140 mg/dL未満」とする。ただし、OGTTは頻回に実施できないため、OGTTが実施されていない場合でも空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c}、1,5-AG、尿検査及び体重、過去のOGTTの結果をもとに、正常型に改善したと判断される場合もある。一方、本剤投与が無効と判断される場合（2型糖尿病と診断）の判断基準には、糖尿病の診断基準が用いられる。

機構は、以下のように考える。IGTの評価にはOGTTの実施が必要とされていることから、OGTTを実施せずに空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c}、体重測定等によって本剤の効果判定を行うことは困難である。申請者が説明しているように、OGTTは被験者に負担がかかる検査であることは理解するが、OGTT以外の適当な判定指標が無い現状を踏まえると、適切な効果判定が行われることなく本剤が漫然と投与されることを避けるための対策を講じる必要があると考える。以上を踏まえ、本剤投与開始後のOGTTによって、正常型と判定された場合は投与中止とし、2型糖尿病と判定された場合はその時点の血糖コントロール状態等を勘案した上で適切な治療薬により2型糖尿病の治療を開始する必要があると考える。一方、引き続きIGTと判定され投与継続が必要と判断された場合は、本剤投与中に空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c}等の血糖コントロールに係る検査、及び体重測定を1～3ヵ月毎に実施し、OGTTを少なくとも6ヵ月毎に実施することが適切と考える。以上の点については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

3) 投与中止後の経過観察について

機構は、正常型への移行による本剤投与中止後の経過観察について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。CCT-100試験の追跡調査の結果、本剤投与終了12週後の正常型から2型糖尿病への移行率は0.3%と低いことから（表11）、3ヵ月後に経過観察を行うことで2型糖尿病の発症を見逃す可能性は小さいと考える。投与終了48週後はOGTT血糖2時間値に基づく判定ではないが、新たに約1.8%（11/599例）の被験者が2型糖尿病に移行していることから、3ヵ月後の検査以降も3～6ヵ月ごとに経過観察を行い、糖代謝の悪化の有無を確認し、必要に応じてより積極的な治療を行う必要があると考える。本追跡調査の結果から経過観察中に行うべき検査項目を考察することは困難であるが、前述の空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c}、1,5-AG、尿検査、及び体重等の測定を行い、被験者の負担が大きいOGTTは必要に応じて実施することが望ましいと考えられる。

機構は、正常型への移行による本剤投与中止後の経過観察を行うことは重要と考えているが、CCT-100試験における追跡調査は事前に計画されていたものではなく参考までに収集されたデータであったことを踏まえ、製造販売後調査において、正常型への移行後3～6ヵ月後に空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c}、体重等の測定に加え、少なくとも6ヵ月程度を目安にOGTTを実施することで被験者の経過観察を行い、得られた情報をもとに適切な経過観察方法について医療現場に情報提供する必要があると考える。投与中止後の経過観察については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(8) 製造販売後調査等の計画について

申請者は、IGTにおける本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討するため、観察期間12ヵ月以上の症例を1000例収集する特定使用成績調査を実施し、高齢者、腎機能障害及び肝機能障害を有する症例について当該特定使用成績調査でサブグループ解析を行う予定であると説明している。

機構は、製造販売後調査において、本剤の重大な副作用とされている低血糖、胃腸障害、肝機能障害を含め、安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。また、2型糖尿病発症リスクに関連する背景因子、食事療法・運動療法が本剤の有効性（2型糖尿病への移行抑制）に及ぼす影響、IGTから正常型に移行した後又はIGTを維持している期間における適切な経過観察方法について情報収集するために、適切な対照群を設定した長期の観察研究の実施について検討する必要があると考える。以上の点については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1及び5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等に関する報告に関し治験審査委員会の意見を聴いていない事例があったこと、治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与群の誤割付）、原資料と症例報告書の不整合（併用薬剤の記載漏れ）が認められた。また治験依頼者において重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び医療機関の長に直ちに通知されていない事例が認められたが、提出された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、本剤の耐糖能異常に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。

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、本剤を承認して差し支えないと判断する。

審査報告 (2)

平成 21 年 8 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ベイスン錠 0.2、ベイスン OD 錠 0.2
[一 般 名]	ボグリボース
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 18 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. IGT に対する薬物投与の意義について

機構は、2 型糖尿病の発症リスクが高く、かつ食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない IGT に対して、薬物投与を 2 型糖尿病の発症遅延又は予防のための選択肢の一つとすることについては、一定の臨床的意義があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

2. 有効性について

機構は、CCT-100 試験の中間解析において、主要評価項目である 2 型糖尿病移行までの期間について、0.6 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたこと、最終評価時点の結果と中間解析結果は同様の傾向であったこと、また、競合危険因子を考慮した Cumulative incidence function による解析の結果と Kaplan-Meier 法による解析の結果は同様の傾向であったことから、本剤の IGT における 2 型糖尿病の発症遅延又は予防に対する一定の有効性は示されていると判断した。

この機構の判断について、専門委員より、CCT-100 試験において最終評価時点までに正常型へ移行した被験者の割合はプラセボ群 51.5 % (454/881 例)、0.6 mg 群 66.8 % (599/897 例) であり、両群ともにその割合は大きく、また、CCT-100 試験では正常型と判定された被験者が、判定された時点で打ち切りと扱われたことから、統計解析結果にバイアスが生じている可能性を指摘された。

機構は、正常型と判定された被験者が試験終了まで 2 型糖尿病に移行せず、試験終了時点で打ち切りになったと想定した場合の最終評価時の 2 型糖尿病移行までの期間について、人・時間法による感度分析を行ったところ、正常型と判定された被験者が判定された時点で打ち切りとして扱われた場合と結論は変わらなかった（表 19、表 20）。なお、人・時間ハザード比は表 20 の方が表 19 より低値となったが、これは 0.6 mg 群における正常型へ移行するまでの期間がプラセボ群よりも短く、正常型へ移行した被験者が判定された時点で打ち切りになったと想定した場合に比べて、表 20 では 0.6 mg 群の総観察期間がプラセボ群より相対的に長くなったことによるものと

考える。

表 19 正常型と判定された被験者が判定された時点で打ち切りとして扱われた場合の人・時間ハザード比

投与群	例数	2型糖尿病移行例数	総観察期間 (週)	人・時間ハザード (人/週)	人・時間ハザード比 [95%信頼区間]
プラセボ群	881	106	44422.571	2.386×10^{-3}	0.530 [0.379, 0.742]
0.6 mg 群	897	50	39536.429	1.265×10^{-3}	

表 20 正常型と判定された被験者が試験終了まで2型糖尿病に移行せず、試験終了時点で打ち切りになったと想定した場合の人・時間ハザード比

投与群	例数	2型糖尿病移行例数	総観察期間 (週)	人・時間ハザード (人/週)	人・時間ハザード比 [95%信頼区間]
プラセボ群	881	106	79589.714	1.332×10^{-3}	0.432 [0.309, 0.605]
0.6 mg 群	897	50	86834.143	0.576×10^{-3}	

試験終了時点：2007年5月18日（最後の被験者の治験薬投与終了日）

以上より機構は、CCT-100 試験において正常型へ移行した被験者の割合はプラセボ群、0.6 mg 群ともに大きかったものの、本剤の一定の有効性は確認されたと考える。一方、IGT から正常型へ移行した後に IGT や 2 型糖尿病へ移行する場合も考えられるが、CCT-100 試験は正常型への移行による投与中止後の経過を十分評価できるデザインではなく、その評価は困難である。以上を踏まえ、本剤投与中止後の経過観察（「3.適正使用について（4）投与中止後の経過観察について」参照）に係る情報について、製造販売後に収集する必要があると考える。

3. 適正使用について

(1) 食事療法・運動療法の効果判定について

機構は、IDF 合意声明や「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、「糖尿病診療ガイドライン」）を踏まえ、IGT においても 2 型糖尿病と同様に食事療法・運動療法を主とする生活習慣の改善が基本であり、薬物投与は食事療法・運動療法を十分に行っても IGT の状態が改善されない場合に限定することが適切と考えた。ただし、高血圧症や高脂血症等を合併しており、既にそれら合併症に対する食事療法・運動療法が行われている場合には、それらの指導内容が IGT に対する指導内容と異なっていると考えられることから、IGT に適した食事療法・運動療法の指導を行った上で、一定以上の期間の観察の中で空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c} 及び体重測定等に加えて OGTT を必ず実施し、食事療法・運動療法の効果を適切に評価する必要があると考えた。食事療法・運動療法の効果判定時期については、糖尿病診療ガイドラインにおいて、糖尿病患者に対する経口血糖降下薬の適応は、十分な食事療法・運動療法を 2~4 ヶ月間行ってもよい血糖コントロールが得られない場合とされているが、IGT の場合は薬物投与の開始の判断をより慎重に行うべきと考え、食事療法・運動療法の指導開始から 3~6 ヶ月後に OGTT による効果判定を行うことが適切と考えた。

この機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が述べられた。「IGT における薬物投与の開始については、不必要な薬物投与を避けるためにも慎重に判断されるべきであり、食事療法・運動療法の指導開始から 3~6 ヶ月後が効果判定の時期として適切である」、「IGT の診断には OGTT が不可欠であるものの、OGTT 以外の空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c} 等の糖代謝検査によって明らかに耐糖能が悪化又は改善していると判断される場合があることから、時間的及び経済的負担

等も考慮すると、全例において食事療法・運動療法の効果判定に OGTT が必須であるとは言えない。空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c} 等の糖代謝検査から耐糖能の悪化又は改善が十分に判断できない場合には OGTT を施行して効果を確認し、不必要な薬物投与を回避することが望ましい」と考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、本剤の投与を食事療法・運動療法を 3～6 ヶ月行っても IGT の状態が改善されない場合に限る旨を、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において記載することが適切と考える。

(2) 2 型糖尿病発症のリスクファクターについて

機構は、本剤の投与を高血圧症、高脂血症、肥満 (BMI 25 kg/m² 以上)、2 親等以内の糖尿病家族歴の 4 つのいずれかを有する IGT に限定するという申請者の考え方を否定するものではないが、糖尿病診療ガイドラインにおいて、境界型の中でも「血糖値の高いもの」、「糖負荷後初期 (負荷後 30 分) インスリン分泌が低下しているもの」は糖尿病への移行のリスクが特に高いので要注意であるとされていることから、これらを IGT における 2 型糖尿病発症のリスクファクターに含めて、添付文書において注意喚起を行うことも一案であると考えた。

この機構の判断に対し、専門委員から「高血圧症、高脂血症、肥満 (BMI 25 kg/m² 以上)、2 親等以内の糖尿病家族歴は、合併症リスクの観点からもリスクファクターとして妥当であると考えられる」、「高脂血症のみの表記では、2 型糖尿病発症のリスクファクターとされている高トリグリセリド血症及び低 HDL コレステロール血症だけではなく、2 型糖尿病発症との関連性が示されていない高コレステロール血症も含まれてしまうことに留意するべきである」、「OGTT 血糖 2 時間値が高値 (170～199 mg/dL) のものや Insulinogenic Index が低値のものは、日本人の 2 型糖尿病の病態を考慮するとリスクファクターとみなされるが、これらに該当することを必須とすれば、投与対象が過度に限定されることが懸念される」、「CCT-100 試験でのリスクファクター数が 2 個以下の群と 3 個以上の群では 2 型糖尿病の移行率に差がみられる」等の意見が述べられた。

機構は、CCT-100 試験の成績を解釈する上での参考に供するため、IGT における 2 型糖尿病への移行率について、国内外の疫学研究及び介入研究を確認した。その結果、表 21 及び表 22 に示したように、これらの研究と CCT-100 試験とでは試験 (研究) デザイン (観察期間、検査間隔、糖尿病発症の診断方法等) が異なるため直接比較することは困難であるものの、CCT-100 試験のプラセボ群における 2 型糖尿病移行率である 12.44/100 人年 (表 23) は、これらの研究結果と比較して高い傾向にあると考えられることから、CCT-100 試験においては 2 型糖尿病の発症リスクの高い IGT が組み入れられたと考えられた。また、CCT-100 試験では、リスクファクター数が 2 個以下の群と 3 個以上の群、OGTT 血糖 2 時間値が高値 (170 mg/dL 以上) の群と低値 (169 mg/dL 未満) の群、Insulinogenic Index が低値 (0.4 未満) の群と高値 (0.4 以上) の群とでは、2 型糖尿病移行率が異なる可能性が示唆された (表 23)。以上の結果及び専門委員の意見を踏まえ、本剤の投与対象となる IGT は高血圧症、脂質異常症 (高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症等)、肥満 (BMI 25 kg/m² 以上)、2 親等以内の糖尿病家族歴の 4 つのいずれかを有する IGT に限定する旨を添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意に記載するとともに、血糖値が高い場合や糖負荷後初期 (負荷後 30 分) インスリン分泌が低下している場合には 2 型糖尿病発症リスクが高くなるとの報告があるので、十分な観察を行うことを、重要な基本的注意の項で注

意喚起することが適切と考える。

表 21 国内の2型糖尿病の発症予防に係る研究

文献	対象者等	観察期間	結果等
江口英行ら 糖尿病 41 (Suppl): 487,1998	舟形町の 40 歳以上の非 糖尿病の住民 1417 名	約 5 年	糖尿病発症率は、正常型 : 3.5/1000 人年、IGT : 21.3/1000 人年 OGTT 血糖 2 時間値 180~199 では 50.0/1000 人年
伊藤千賀子 日本臨床 54: 2624-2627,1996	広島原爆健康管理セン ター受診者	2.1~3.0 年	糖尿病発症率は、初診時正常型 : 2/1000 人年、IGT-1 (OGTT 血糖 2 時間値 140~169) : 34/1000 人年、IGT-2 (OGTT 血糖 2 時間値 180~199) : 87/1000 人年
伊藤千賀子 糖尿病の一次予防: 診断 と治療社 1-72, 2001	広島原爆健康管理セン ターを受診した非高血 圧 50~69 歳男性	約 10 年	10 年時点の 2 型糖尿病累積発症率 正常型 : 20 %、IGT-1 : 26 %、IGT-2 : 74 %
佐々木陽ら 糖尿病 37 (Suppl) : 296,1994	人間ドックを受診した 非糖尿病の 35 歳以上男 性 749 名	平均 3.6 年	糖尿病発症率は、IGT : 69.47/1000 人年、IGT を除く境 界型 : 13.87/1000 人年。正常型からは発症なし。
小坂樹徳 日本臨床 60 (増刊号 7) 423-467, 2002	検診受診者 1788 名 (平 均年齢 54.5 歳、男性約 85 %)	8 年	Kaplan-Meyer 法で求めた 8 年時点の累積糖尿病発症率 は、初期インスリン反応が低下した群 (100g OGTT Insulinogenic Index<0.5) では正常 (0.5 以上) に比し約 5 倍高かった。
Kadowaki T, et.al. Diabetologia 26: 44-49, 1984	境界型 288 名 (100 g OGTT で診断)	5~12 年	初診時の血糖の高値、Insulinogenic Index 低値、過去最 大体重が糖尿病発症の独立したリスク因子と考えられ た。
食事療法・運動療法による介入を行った研究			
Kosaka K, et al. Diabetes Res Clin Pract 67: 152-162, 2005	中年男性 IGT 458 名 (介入群 102 名、非介入 群 356 名) 無作為化	4 年	4 年時点の累積糖尿病発症率は、非介入群 9.3 %、介入 群 2.9 % (経過中に空腹時血糖が 140 mg/dL 以上に固定 したものを糖尿病発症と判定)
石田さくら子ら 糖尿病 47: 707-713, 2004	境界型 204 名 (介入群、 対照群各 102 名) 非ラン ダム化	1 年	1 年時点の累積糖尿病発症率は、対照群 19.6 %、介入 群 6.9 % (1 回の 75 g OGTT で判定)
葛谷英嗣ら Diabetes journal 33: 16-19, 2005 (中間報告)	IGT 296 名 (平均年齢 51 歳、平均 BMI 24.5) 介入 群、対照群に無作為化。 各群の例数は不詳。	6 年	対象者の 90 %以上が観察期間 3 年以上を経過した時点 (平均 2.9 年) での 3 年の累積糖尿病発症数は、対照 群 8 名、介入群 18 名であった。

糖尿病診療ガイドライン p266-272 の表を改変して機構が作成

表 22 国内外の2型糖尿病の発症予防に係る研究

文献	対象者	介入方法	平均 BMI (kg/m ²)	平均観察期間 (年)	対照群 ^a の糖尿病移行率 (/100人年)	対照群に対するハザード比 (95%信頼区間)
生活習慣改善と薬物療法						
Knowler WC, Diabetes care. 2002	IGT 3234 名	食事療法・運動療法	34.0	2.80	11.0	0.42 (0.34, 0.52)
		Metformin				0.69 (0.57, 0.84)
Fang YS, Zhongguo Linchuang Kangfu. 2004	IGT 178 名	食事療法・運動療法	25.0	3.88	10.0	0.75 (0.35, 1.60)
		Acarbose	24.8	4.14		0.27 (0.09, 0.79)
		Flumanine (ビグアナイド系薬剤)	25.0	4.06		0.43 (0.16, 1.14)
Jarrett RJ, Diabetologia. 1979	IGT 男性 204 名	食事療法	26.2	4.39	2.6	0.85 (0.40, 1.81)
		Phenformin		4.36		1.01 (0.48, 2.15)
Ramachandran A, Diabetologia. 2006	Asian Indian IGT 531 名	食事療法・運動療法	25.8	2.50	18.3	0.62 (0.42, 0.92)
		Metformin				0.65 (0.44, 0.96)
生活習慣改善のみ						
Pan XR, Diabetes care. 1997	中国人 IGT 530 名	食事療法	25.8	4.51	15.7	0.64 (0.41, 0.99)
		運動療法	25.8	4.62		0.53 (0.34, 0.82)
		食事療法・運動療法	26.3	4.52		0.61 (0.39, 0.95)
Wein P, Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1999	IGT 又は妊娠糖尿病歴のある女性 200 名	食事療法	25.4	4.25	7.1	0.63 (0.35, 1.14)
Liao D, Diabetes Care. 2002	日系米国人 IGT 70 名	食事療法・運動療法	26.1	1.83	3.1	0.52 (0.05, 5.69)
Eriksson J, Diabetologia. 2003	肥満 IGT 240 名	食事療法・運動療法	31.2	3.20	7.4	0.40 (0.26, 0.61)
Tao LL, Zhongguo Linchuang Kangfu. 2004	中国人 IGT 60 名	食事療法・運動療法	25.4	4.25	17.0	0.30 (0.10, 0.93)
Kosaka K, Diabetes Res Clin Pract. 2005	日本人 IGT 356 名	食事療法・運動療法	23.8	3.64	2.6	0.29 (0.09, 0.94)
薬物療法のみ						
Li CL, Diabet Med. 1999	IGT 90 名	Metformin	26.2	0.92	7.1	0.49 (0.12, 1.95)
Pan CY, Diabetes Res Clin Pract. 2003	中国人 IGT 530 名	Acarbose	25.7	0.37	30.0	0.60 (0.24, 1.53)
Chiasson JL, Lancet. 2002	IGT 1429 名	Acarbose	30.9	3.30	12.6	0.75 (0.63, 0.90)
Eriksson JG, J Intern Med. 2006	一親等 DM 家族歴のある IGT 34 名	Glipizide	28.1	1.32	23.8	0.18 (0.02, 1.50)
Torgerson JS, Diabetes Care. 2004	肥満 IGT 3305 名	Orlistat	37.3	2.78	5.9	0.48 (0.26, 0.88)
Heymsfield SB, Arch Intern Med. 2000	肥満症患者 642 名 (うち IGT 120 名)	Orlistat	35.8	1.59	4.8	0.39 (0.19, 0.78)

Gillies CL, et al. BMJ 2007; 334: 299 の Table 4、Fig2 及び Fig3 より機構が作成
a: 日常診療レベルで生活習慣指導が行われた群

表 23 CCT-100 試験におけるベースラインの要因別の 2 型糖尿病移行率 (FAS)

層別要因	区分	例数	0.6 mg 群		プラセボ群	
			移行例数 /解析対象例数	2型糖尿病移行率 (/100 人年)	移行例数/ 解析対象例数	2型糖尿病移行率 (/100 人年)
全体	—	1778	50/897	6.59	106/881	12.44
リスクファクター*数	1 個	156	0/70	0	5/86	5.80
	2 個以上	1622	50/827	7.08	101/795	13.19
リスクファクター*数	2 個以下	666	9/341	3.16	19/325	6.57
	3 個以上	1112	41/556	8.66	87/556	15.46
合併症 (高血圧症)	有	1038	28/528	6.13	61/510	11.83
	無	740	22/369	7.30	45/371	13.39
合併症 (高脂血症)	有	1362	41/695	7.14	82/667	12.90
	無	416	9/202	4.89	24/214	11.10
糖尿病家族歴	有	673	16/337	6.05	51/336	15.80
	無	1105	34/560	6.89	55/545	10.39
OGTT 空腹時血糖値 (mg/dL)	Min~109	1178	19/605	4.11	44/573	8.46
	110~Max	598	30/291	10.13	62/307	18.71
OGTT 血糖 2 時間値 (mg/dL)	Min~169	1108	15/573	3.38	37/535	7.39
	170~Max	668	34/323	10.83	69/345	19.68
BMI (kg/m ²)	Min~24.9	776	15/395	4.57	41/381	11.28
	25.0~Max	1002	35/502	8.14	65/500	13.31
HOMA-R	Min~1.60	664	15/334	5.65	43/330	14.60
	1.61~2.49	457	11/232	5.37	16/225	6.91
	2.50~Max	654	23/329	8.04	47/325	14.45
Insulinogenic Index	Min~0.39	678	24/337	7.81	64/341	18.59
	0.40~Max	1087	25/552	5.62	40/535	8.04
HbA _{1c} (%)	Min~5.7	1386	31/710	5.25	53/676	8.10
	5.8~Max	391	18/186	10.74	53/205	26.84
降圧薬併用 (ACE 又は ARB)	有	579	20/279	7.72	35/300	10.73
	無	1199	30/618	6.01	71/581	13.50
性別	男	1071	36/541	7.65	71/530	13.83
	女	707	14/356	4.86	35/351	10.33
年齢 (歳)	Min~49	431	17/219	9.52	31/212	15.49
	50~59	633	14/318	5.40	41/315	13.87
	60~Max	714	19/360	5.93	34/354	9.55
喫煙習慣	有	444	14/215	8.12	40/229	18.05
	無	1334	36/682	6.15	66/652	10.47
生活活動強度	I	605	22/310	8.57	41/295	15.25
	II	873	23/425	6.35	53/448	11.76
	III~IV	300	5/162	3.59	12/138	9.06

* : 高血圧症 (収縮期血圧 \geq 130 mmHg 又は拡張期血圧 \geq 85 mmHg)、高脂血症、肥満 (BMI \geq 25)、2 親等以内の糖尿病家族歴、観察期開始時の OGTT 血糖 2 時間値高値 (170~199 mg/dL)

(3) 本剤の効果判定と投与中止・継続の判断基準について

機構は、IGT に対する薬剤介入においては、薬剤が漫然と投与されることを避けるための対策を講じる必要があると考えた。IGT の判定には OGTT 以外に適切な指標がない現状を踏まえ、本

剤投与開始後の OGTT によって正常型と判定された場合は投与中止とし、2 型糖尿病と判定された場合は、その時点の血糖コントロール状態等を勘案した上で適切な治療薬により 2 型糖尿病の治療を開始する必要があると考えた。一方、引き続き IGT と判定され投与継続が必要と判断された場合は、本剤投与中に空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c} 等の血糖コントロールに係る検査、及び体重測定を 1~3 ヶ月毎に実施し、OGTT を少なくとも 6 ヶ月毎に実施することが適切と考えた。

この機構の判断に対し、専門委員から「空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c} 等の検査及び体重測定を 1~3 ヶ月毎に実施して経過観察することは妥当と考えるが、医療現場において OGTT を 6 ヶ月毎に実施することは、受診者及び医療従事者の負担が大きいため、12 ヶ月毎に実施することが現実的と考える」、「薬物投与中は慎重に経過を観察するべきであり、受診者及び医療従事者の負担を理由に OGTT を実施しないとするは適切ではなく、可能な限り OGTT の実施に努めるべきである」、「2 型糖尿病に移行しやすい IGT では、投与中止後に再び IGT となる可能性が高いと考えられるが、正常型と判定された場合には投与を中止するべきであり、必ずしも OGTT によって正常型が確認されなくても、空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c} 等の検査値の改善が認められ、食事療法・運動療法で十分と判断される場合も投与中止が可能であろう」との意見が述べられた。

機構は、以上の専門協議の議論を踏まえ、以下のように判断した。IGT に対する薬剤介入にあたっては、適正使用の観点から、本剤投与中は、投与継続の必要性について留意するよう十分注意喚起する必要があると考えることから、適切な間隔で血糖管理に関する検査を行い、投与継続の必要性を判断する旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し、注意喚起することが適切と考える。具体的には、本剤の投与開始後は、1~3 ヶ月毎を目安に空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c} 等の糖代謝関連検査及び体重測定を実施するとともに、6~12 ヶ月毎を目安に 75 g 経口ブドウ糖負荷試験を実施して十分に経過観察し、常に投与継続の必要性に留意する旨、添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起する必要があると考える。また、2 型糖尿病と診断された場合には適切と考えられる治療への変更を考慮する旨、本剤投与開始後に IGT が改善し、食事療法・運動療法のみで十分と判断された場合には、本剤の投与を中止する旨を添付文書の重要な基本的注意に記載することが適切と考える。

(4) 投与中止後の経過観察について

機構は、適正使用の観点から、正常型への移行による本剤投与中止後の経過に関する情報を得ておくことは重要と考えた。一方、CCT-100 試験における追跡調査成績は、参考になると考えるものの、正常型移行による投与中止後の耐糖能の推移に関するデータは十分に得られていない。したがって、製造販売後に、正常型移行による投与中止後 3~6 ヶ月毎の空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c}、体重等の測定に加え、少なくとも 6 ヶ月程度の間隔を目安に OGTT を実施することで経過観察を行い、得られた情報をもとに適切な経過観察方法について医療現場に情報提供する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持され、専門委員から「医療現場においては、本剤投与中止後に少なくとも 6 ヶ月毎の OGTT の定期的な実施を必須とすることは困難であることを考慮して欲しい」との意見が述べられた。

機構は、以上の専門協議の結果を踏まえ、本剤の投与中止後は糖代謝関連検査等による経過観察を行う旨を添付文書の重要な基本的注意に記載するとともに、製造販売後において適切な経過観察方法に関する情報収集を行う必要があると考える（「5. 製造販売後調査等」参照）。

機構は、(1)～(4)における議論を踏まえ、添付文書案を整備するよう申請者に求めたところ、申請者はこれに従って修正した添付文書案を提出した。

4. 効能・効果について

機構は、IGT においては食事療法・運動療法を主とする生活習慣の改善が基本であると考え、こと、薬物療法開始のタイミングはより慎重に考慮されるべきであることから、本剤投与は食事療法・運動療法を十分に行っても IGT の状態が改善されない場合に限定することが適切と考え、効能・効果を以下のように改めるよう申請者に求めたところ、申請者はこれに従って修正すると回答した。

(申請時)

耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制 (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)

(修正後)

耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制 (ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る) (下線部変更)

5. 製造販売後調査等

申請者は、高齢者、腎機能障害及び肝機能障害を有する症例については、実施を予定している長期使用に関する特定使用成績調査 (投与期間：1 年以上、症例数：1000 例) の中でサブグループ解析を行うこととしている。また、小児及び妊産婦に対する使用例がみられた場合には、その使用実態、有効性及び安全性について確認することとしている。

機構は、当該調査においては、本剤の重大な副作用とされている低血糖、胃腸障害、肝機能障害を含め、安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。また、2 型糖尿病の発症リスクに関連する背景因子、食事療法・運動療法が本剤の有効性 (2 型糖尿病への移行抑制) に及ぼす影響、IGT から正常型に移行した後又は IGT を維持している期間における適切な経過観察方法について情報収集するために、適切な対照群を設定した長期の観察研究の実施について検討する必要があると考えた。

この機構の判断は専門委員に支持された。一部の専門委員から「一般的に 2 型糖尿病患者の治療コンプライアンスは良好ではなく、IGT ではさらに不良であることが予想される。正常型に移行して本剤の投与が中止された場合にはさらに定期的な受診率が低くなると考えられることから、適切な対照群を設定した長期の観察研究は、製造販売後調査ではなく製造販売後臨床試験として実施するべきである」との意見が述べられた。

以上を踏まえ機構は、高齢者、腎機能障害及び肝機能障害を有する症例を含め、本剤の重大な副作用とされている低血糖、胃腸障害、肝機能障害等に係る安全性データ、2 型糖尿病の発症リスクに関連する背景因子、リスクファクターや食事療法・運動療法が本剤の有効性に及ぼす影響、正常型移行による投与中止後の経過観察方法等に係るデータを収集できるよう、対照群の設定も考慮した製造販売後調査等について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査の実施計画書（案）を提示して、以下のように説明した。

(1) 背景因子及びリスクファクターが本剤の有効性に及ぼす影響

2 型糖尿病の発症リスクに関連する背景因子、リスクファクターの種類及び個数が本剤の有効性に及ぼす影響を検討するためには、比較対照としてプラセボ群が必要であり、また各層での検出力を確保するためには CCT-100 試験を超える被験者数が必要となることから、これらを明らかにすることは困難と考える。また、CCT-100 試験の背景因子及びリスクファクターの個数で層別したサブグループ解析において、一部の層では統計的な有意差が認められてはいないが、いずれの層においても本剤群の 2 型糖尿病発症抑制効果は示唆されていると考える。しかしながら、「耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制」の効能・効果を有する薬剤はなく、本剤の適正使用にあたり、医療現場に対して耐糖能異常の病態に関する更なる情報提供を行うことは重要と考えることから、製造販売後臨床試験及び特定使用成績調査を実施し、可能な限り情報を収集する。製造販売後臨床試験では本剤が投与される被験者の情報をより多く集積するために比較対照群を設定せず、「2 型糖尿病移行」及び「正常型移行」として有効性を確認する。特定使用成績調査では、使用実態下での安全性に加えて、可能な限り「2 型糖尿病移行」及び「正常型移行」に関するデータを収集する。CCT-100 試験の結果から、製造販売後臨床試験の症例数を 170 例、特定使用成績調査の症例数を 1000 例とした場合のイベント数は、「2 型糖尿病移行」がそれぞれ約 9 例及び約 50 例、「正常型移行」がそれぞれ約 100 例及び約 600～700 例と推定される。以上から、製造販売後臨床試験及び特定使用成績調査の実施により、CCT-100 試験と同程度以上の「2 型糖尿病」及び「正常型」の移行例数を収集することが期待され、データの収集条件の若干の相違を踏まえても、「背景因子、リスクファクターの種類及び個数」と本剤の有効性の関連性について考察することが可能と考える。

(2) 食事療法・運動療法が本剤の有効性に及ぼす影響

CCT-100 試験では、参画施設の多くが OGTT を院内測定ではなく中央測定で実施したことから、被験者の適格性確認として治療期開始時（0 週時）に OGTT を行うことは困難であり、当該時点に最も近い治療期開始前-4 週時に OGTT を実施した。4 週間という短期間で正常型へ移行する可能性を踏まえると、CCT-100 試験の結果の解釈に及ぼした影響は小さいと考える。しかしながら、食事療法・運動療法によって、治療期開始前-4 週時から 0 週時の 4 週間で正常型へ移行した被験者が、CCT-100 試験の対象に含まれていた可能性を完全に否定することは困難であるため、製造販売後臨床試験を実施し、可能な限り情報を収集する。

ただし、治療期開始時に、食事療法・運動療法によって正常型へ移行した被験者を完全に除外し、「食事療法・運動療法で IGT が改善されない症例」に対する本剤の有効性を改めて検討するためには、0 週時に OGTT を実施し、さらに比較対照としてプラセボ群が必要であり、CCT-100 試験と同程度以上の被験者数が必要となるため、食事療法・運動療法が本剤の有効性に及ぼす影響を明らかにすることは困難である。そこで、製造販売後臨床試験では比較対照群を設定せず、本試験登録前 3～6 ヶ月に食事・運動療法を実施し、かつ 0 週時点の OGTT で IGT と判断された被験者を対象として、「2 型糖尿病移行」及び「正常型移行」の推移を確認し CCT-100 試験の結

果と比較する。また、製造販売後臨床試験及び特定使用成績調査について、本剤投与開始前3～6ヵ月及び本剤投与開始時における食事療法・運動療法の遵守率別に層別して集計することにより、「食事療法・運動療法が本剤の有効性に及ぼす影響」について考察する。

(3) 正常型移行による投与中止後の経過観察について

CCT-100 試験の追跡調査において、正常型移行例では投与終了12週後に「OGTT 及び体重」を、48週後に「空腹時血糖、HbA_{1c}、体重」を測定した結果、正常型移行例のうち追跡調査の実施に関する同意が得られ、上記データが得られた例数は、本剤群では投与終了12週後が528/599例(88.1%)、48週後が521/599例(87.0%)、プラセボ群では投与終了12週後が386/454例(85.0%)、48週後が383/454例(84.4%)と、十分なデータが得られたと考える。しかしながら、CCT-100 試験における追跡調査の実施時点は、投与終了12週後及び48週後の2時点のみであり、48週後の検査項目にOGTTが含まれていなかった。本剤投与によって正常型となった例が、その後どの程度の期間にわたって正常型を維持するのか等、詳細な情報を医療現場に提供することは重要と考えるため、製造販売後臨床試験を実施し、投与終了後のデータを可能な限り収集する。なお、本剤投与によって正常型となった例の、「正常型からIGT又は2型糖尿病へ移行するまでの期間」を検討することが目的であることから、比較対照群を設定しなくとも評価することは可能と考える。CCT-100 試験の結果から、製造販売後臨床試験での正常型移行後の追跡調査の対象例数は約100例が期待でき、これらの例について投与終了12週後、24週後、36週後及び48週後に糖代謝関連検査を実施する。IGTの病態を正確に把握できるOGTTの実施については、実施可能性を考慮して投与終了24週後及び48週後の2時点とするが、12週後及び36週後においてもHbA_{1c}など他の検査結果を踏まえて適宜実施することとする。

機構は、本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査が速やかに実施され、その結果の報告とともに、医療機関に対し必要な情報提供が迅速かつ確実に行われることを前提に、回答を了承した。

6. 審査報告(1)の訂正

申請者は、審査報告(1)確定後、以下の部分について訂正を申し出た。機構は、本記載内容の訂正は、審査結果に影響しないと判断し、了承した。

29頁下から6行目 (旧) CCT-100 試験における追跡調査は事前に計画されていたものではなく参考までに収集されたデータであったことを踏まえ、…

(新) CCT-100 試験における追跡調査のデータは参考までに収集されたデータであったことを踏まえ、…

(点線部追加、実線部削除)

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量及び関連する項目の使用上の注意を以下のように整備し、承認条件を付した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本

申請品目は、新効能医薬品及び新用量医薬品に該当することから、本剤の再審査期間は4年間とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] :

- 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・運動療法に加えて経口血糖降下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）
- 耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制（ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る）

(下線部追加)

[用法・用量]

○糖尿病の食後過血糖の改善の場合

通常、成人にはボグリボースとして1回0.2 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0.3 mgまで増量することができる。

○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合

通常、成人にはボグリボースとして1回0.2 mgを1日3回毎食直前に経口投与する。

(下線部追加)

[効能・効果に関連する使用上の注意]

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合

本剤の適用は、耐糖能異常（空腹時血糖が126 mg/dL未満かつ75 g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140～199 mg/dL）と判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を3～6ヵ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症（高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等）、肥満（Body Mass Index : BMI 25 kg/m²以上）、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合

本剤投与中は適切な間隔で血糖管理に関する検査を行い、常に投与継続の必要性に注意すること。

[承認条件]

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査を速やかに行い、その結果を報告するとともに、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。