

審査報告書

平成 21 年 10 月 2 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、同錠 50 mg、同錠 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 20 年 5 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中、ミグリトールを 25 mg、50 mg 又は 75 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]	新薬審査第一部

審査結果

平成 21 年 10 月 2 日

[販 売 名] セイブル錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 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 20 年 5 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・運動療法に加えてビグアナイド系薬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】

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、ビグアナイド系薬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）

（下線部追加）

【用法・用量】

通常、成人にはミグリトールとして 1 回 50 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 75 mg まで増量することができる。

（変更なし）

審査報告 (1)

平成 21 年 8 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	セイブル錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 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 20 年 5 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中、ミグリトールを 25 mg、50 mg 又は 75 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	<u>2 型糖尿病の食後過血糖の改善</u> (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、 <u>ビグアナイド剤若しくはインスリン製剤</u> 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) (平成 18 年 10 月 24 日申請 ¹ における変更点：点線部削除、一重線部追加、本申請における変更点：二重線部追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはミグリトールとして 1 回 50 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 75 mg まで増量することができる。
[特 記 事 項]	特になし

(変更なし)

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

セイブル錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 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 α -グルコシダーゼ阻害薬（以下、「 α -GI」）である。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承継し、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・運動療法に加えて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た。さらに 2008 年 12 月には、インスリン製剤との併用効能についても承認された。なお、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承認されている。

2 型糖尿病の薬物治療に関して、「1 種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なった薬を併用する」との記載が「糖尿病治療ガイド 2008-2009」（日本糖尿病学会編）にある。本薬を含む α -GI の作用機序は、小腸粘膜上皮細胞の

¹ 平成 20 年 12 月に承認

刷子縁に存在する二糖類水解酵素を阻害することにより、糖質吸収を遅延させ食後の血糖上昇を抑制する。一方、ビグアナイド系薬剤（以下、「BG 剤」）に分類されるメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）及びブホルミン塩酸塩（以下、「ブホルミン」）の作用機序は、主に肝臓での糖新生を抑制し、筋肉等の末梢組織でのインスリン抵抗性を改善することにより血糖を低下させる。このように α -GI と BG 剤の作用機序は異なることから、特に BG 剤の単独療法によっても食後血糖のコントロールが不十分な場合、 α -GI との併用療法により食後過血糖が改善する可能性がある。

今般、申請者は 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績から、本剤と BG 剤との併用療法の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本剤は、海外では 2009 年 7 月現在、欧州、北米等 28 カ国で承認され、7 カ国で販売されている。

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、今回の申請にあた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) 薬理試験成績の概要

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要

新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり新たに実施された試験はなく、海外薬物相互作用試験の成績（初回申請時の参考資料）が再度参考資料として提出された。

メトホルミンとの相互作用試験（5.3.3.4 (1)：試験番号 285<19■■年■■月～■■月>、参考資料）

外国人健康成人男性（目標例数 12 例、1 群 6 例）を対象に、本薬の反復投与によるメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響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 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 100 mg を 1 日 3 回食事摂取開始時に 1 期につき 7 日間反

復投与、第7日目にメトホルミン 1000 mg を朝の食事摂取開始時に単回併用投与とされ、各期の休薬期間は7日間とされた。

総投与例数 12 例全例が薬理作用及び安全性解析対象とされ、このうち本薬とメトホルミン併用（以下、「本薬併用」）時の血漿中メトホルミン濃度が検出できなかった 1 例を除く 11 例が薬物動態解析対象とされた。

メトホルミンの薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。メトホルミンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-9h} の幾何平均値について、プラセボとメトホルミン併用（以下、「プラセボ併用」）時に対する本薬併用時の比（本薬併用/プラセボ併用）とその 90 %信頼区間を求めたところ、 $C_{\max}$ では 0.87 [0.73, 1.06]、 AUC_{0-9h} では 0.88 [0.76, 1.03] となり、本薬併用によりそれぞれ 12.6 及び 11.9 %低下した。

表 1 メトホルミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	プラセボ併用	本薬併用
$C_{\max}$ (µg/mL)	1.93 (1.22)	1.68 (1.57)
$T_{\max}$ (h)	4.73	4.56
AUC_{0-9h} (µg·h/mL)	10.32 (1.22)	9.09 (1.45)
$T_{1/2}$ (h)	2.41 (1.51)	2.24 (1.21)

幾何平均値（幾何標準偏差）、 $T_{\max}$ は中央値、例数 11 例

薬理作用について、食後 0.5 時間血糖値は、プラセボ併用時で 92.7 mg/dL、本薬併用時で 76.4 mg/dL であり、食後 1、1.5、2、3 時間の血糖値はプラセボ併用時と本薬併用時とでほぼ同じ値であった。食後 0.5 及び 1 時間の血清インスリン値は、プラセボ併用時で 42.1 µU/mL 及び 32.4 µU/mL、本薬併用時で 13.6 µU/mL 及び 15.5 µU/mL であり、食後 1.5、2、3 時間の血清インスリン値はプラセボ併用時と本薬併用時とでほぼ同じ値であった。以上のように、プラセボ併用時に比べ、本薬併用時では血糖値及び血清インスリン値の上昇抑制が認められた。

安全性について、有害事象（自他覚随伴症状）は 10/12 例 13 件（プラセボ併用時：軽度の鼓腸 1 件、本薬併用時：中等度の下痢 3 件及び鼓腸 1 件、軽度の鼓腸 3 件、腹部膨満 2 件、下痢、便秘及びインフルエンザ各 1 件）認められ、インフルエンザ以外は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」）とされた。死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止例、及び臨床検査における有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、本薬によるメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響については、本薬併用によりメトホルミンの $C_{\max}$ 及び AUC の低下がみられたが、提出された臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえると、本薬とメトホルミンとの併用において、臨床上問題となる相互作用が起きる可能性は低いと考える。

(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>

評価資料として、日本人を対象とした BG 剤併用二重盲検試験（MG1008 試験）、BG 剤併用

長期試験（MG1009 試験）の成績が提出された。

(1) BG 剤併用二重盲検試験（5.3.5.1 (1)：試験番号 MG1008<20 年 月～20 年 月>）

BG 剤で治療中の 2 型糖尿病患者²（目標症例数 150 例、プラセボ群 50 例、本剤の用量を 1 回 50 mg に固定する群（以下、「固定用量群」）50 例、本剤の用量を 1 回 25 mg から 1 回 50 mg へ漸増する群（以下、「漸増群」）50 例）を対象に、本剤を併用した場合の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ群及び固定用量群ではそれぞれプラセボ錠又は本剤 1 回 50 mg を 16 週間、漸増群では治療期 0 週～4 週に本剤 1 回 25 mg、治療期 4 週～16 週に本剤 1 回 50 mg を、いずれも 1 日 3 回毎食直前に経口投与とされた。なお、併用する BG 剤については、観察期（治療期開始前最長 10 週間）から治療期を通じて薬剤の種類及び用法・用量を変更しないこととされた。

総投与症例数 148 例（プラセボ群 49 例、固定用量群 47 例、漸増群 52 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始時に対する最終評価時（治療期 16 週又は中止時）の食後血糖低下量平均値³は、プラセボ群 1.9 ± 31.9 mg/dL（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、固定用量群 56.8 ± 42.8 mg/dL、漸増群 52.0 ± 40.4 mg/dL であり（表 2）、固定用量群及び漸増群とプラセボ群との間に有意差が認められた（Tukey-Kramer 法、いずれも $p < 0.001$ ）。また、副次評価項目の結果は、表 3 のとおりであった。

表 2 最終評価時（治療期 16 週又は中止時）における主要評価項目の結果（FAS）

評価項目	プラセボ群	固定用量群	漸増群
投与開始時の食後血糖平均値 ^{a)} (mg/dL)	274.1 $\pm$ 47.8 (49)	270.9 $\pm$ 55.8 (47)	276.6 $\pm$ 56.8 (52)
最終評価時の食後血糖平均値 ^{a)b)} (mg/dL)	273.2 $\pm$ 44.0 (48)	216.8 $\pm$ 44.3 (45)	225.1 $\pm$ 47.7 (48)
<主要評価項目> 食後血糖低下量平均値 (mg/dL) ^{b)}	1.9 $\pm$ 31.9 (48)	56.8 $\pm$ 42.8 (45)	52.0 $\pm$ 40.4 (48)
プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] p 値 ^{c)}		54.9 [35.9, 73.8] p<0.001	50.1 [31.5, 68.8] p<0.001

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

a) （食後 1 時間血糖値＋食後 2 時間血糖値）/2

b) 中止時の食事負荷試験の未実施等により、FAS から除外された症例がある

c) Tukey-Kramer 法

² 主な選択基準:

- (1) 観察期開始の 8 週間以上前より食事療法を実施している患者
- (2) 観察期開始の 8 週間以上前より BG 剤（メトホルミンは最大 1 日 750 mg まで、ブホルミンは最大 1 日 150 mg まで）による治療を受け、観察期開始前 8 週間から観察期開始時まで薬剤の種類及び用法・用量を変更していない患者
- (3) 観察期 1 回目の食後 1 時間血糖値又は食後 2 時間血糖値のいずれかが 180 mg/dL 以上である患者（患者の都合により観察期 1 回目に血糖測定が実施できない場合は、観察期 2 回目に血糖測定を行い、判断する）
- (4) 観察期 1 回目及び観察期 2 回目の HbA_{1c} 値のいずれもが 6.5 % 以上であり、その差が 0.5 % 以内である患者
- (5) 同意取得日に満 20 歳以上 70 歳未満の患者

³ 食後血糖低下量平均値＝（投与開始時と最終評価時の食後 1 時間血糖値の差＋投与開始時と最終評価時の食後 2 時間血糖値の差）/2

表 3 最終評価時（治療期 16 週又は中止時）における副次評価項目の結果（FAS）

評価項目	プラセボ群 (49 例)	固定用量群 (47 例)	固定用量群と プラセボ群の 群間差*	漸増群 (52 例)	漸増群と プラセボ群の 群間差*
朝食前血糖値低下 量 (mg/dL)	2.6±23.9 (49)	14.1±22.4 (47)	11.5 [0.3, 22.6] p=0.042	6.3±22.8 (52)	3.7 [-7.1, 14.6] p=0.697
朝食開始後 1 時間血 糖値低下量 (mg/dL)	0.4±32.3 (48)	84.4±43.1 (45)	84.0 [63.8, 104.1] p<0.001	76.3±46.4 (49)	75.9 [56.1, 95.6] p<0.001
朝食開始後 2 時間血 糖値低下量 (mg/dL)	3.3±39.2 (48)	29.1±52.4 (45)	25.8 [3.5, 48.2] p=0.019	25.0±44.4 (48)	21.7 [-0.3, 43.7] p=0.054
血糖 AUC 低下量 (mg・h/dL)	3.5±55.6 (48)	105.6±69.5 (45)	102.1 [70.2, 134.0] p<0.001	94.7±69.1 (48)	91.2 [59.8, 122.6] p<0.001
HbA _{1c} 低下量 (%)	-0.11±0.42 (49)	0.40±0.63 (47)	0.52 [0.24, 0.80] p<0.001	0.37±0.65 (52)	0.48 [0.21, 0.75] p<0.001
1,5-アンヒドログル シトール上昇量 (μg/mL)	0.23±1.92 (49)	6.40±4.87 (47)	6.17 [4.34, 7.99] p<0.001	6.33±3.94 (52)	6.09 [4.31, 7.87] p<0.001
グリコアルブミン 低下量 (%)	-0.02±1.51 (49)	1.48±1.89 (47)	1.50 [0.58, 2.41] p<0.001	1.39±2.21 (52)	1.41 [0.51, 2.30] p<0.001

平均値±標準偏差（例数）

*: プラセボとの群間差 [95 %信頼区間] p 値 (Tukey-Kramer 法)

中止時の評価の未実施等により、FAS から除外された症例がある

安全性について、有害事象の発現率は、プラセボ群 65.3 % (32/49 例)、固定用量群 80.9 % (38/47 例)、漸増群 78.8 % (41/52 例) であり、副作用の発現率は、プラセボ群 40.8 % (20/49 例)、固定用量群 70.2 % (33/47 例)、漸増群 63.5 % (33/52 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は漸増群の 2 例（脳幹梗塞、関節脱臼）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象による中止率は、固定用量群 4.3 % (2/47 例：胃潰瘍、放屁各 1 例)、漸増群 3.8 % (2/52 例：脳幹梗塞、放屁各 1 例) であり、プラセボ群では中止例は認められなかった。

いずれかの群で発現率が 5 %以上であった有害事象又は副作用は、表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で発現率が 5 %以上であった有害事象又は副作用（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (49 例)		固定用量群 (47 例)		漸増群 (52 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
下痢	28.6 (14)	26.5 (13)	51.1 (24)	48.9 (23)	42.3 (22)	38.5 (20)
鼓腸	12.2 (6)	12.2 (6)	31.9 (15)	31.9 (15)	23.1 (12)	23.1 (12)
腹部膨満	2.0 (1)	2.0 (1)	25.5 (12)	23.4 (11)	3.8 (2)	3.8 (2)
便秘	2.0 (1)	2.0 (1)	8.5 (4)	6.4 (3)	1.9 (1)	1.9 (1)
鼻咽頭炎	18.4 (9)	0.0 (0)	8.5 (4)	0.0 (0)	15.4 (8)	0.0 (0)
頭痛	2.0 (1)	0.0 (0)	6.4 (3)	2.1 (1)	3.8 (2)	1.9 (1)
高血圧	6.1 (3)	2.0 (1)	2.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中血陽性	6.1 (3)	2.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現率%（発現例数）、MedDRA/J ver. 9.0

なお、肝機能検査値異常は、プラセボ群の 1 例（γ-GTP 増加）と漸増群の 1 例（ALT 増加）に認められた。低血糖症状、血中乳酸増加及び乳酸アシドーシスは、いずれの群においても認められなかった。

(2) BG 剤併用長期試験 (5.3.5.2 (2) : 試験番号 MG1009<20 年 月~20 年 月>)

BG 剤で治療中の 2 型糖尿病患者⁴ (目標症例数: 100 例) を対象に、本剤を漸増して長期間 (52 週間) 投与した場合の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、治療期 0 週から 8 週までは本剤 1 回 25 mg、治療期 8 週以降 24 週までは本剤 1 回 50 mg、治療期 24 週以降は、効果不十分と判断された場合 (HbA_{1c} が 6.5 % 以上となった場合を効果不十分の目安とした) は 1 回 75 mg に増量し、治療期を通じて 1 日 3 回毎食直前投与とされた。なお、1 回 75 mg への増量後に胃腸障害等が発現し、投与継続が困難と判断された場合は 1 回 50 mg に減量するとされた。

総投与症例数 106 例全例が FAS とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。なお、このうち 18 例は中止例 (理由: 有害事象発現 14 例、同意撤回 4 例) とされた。

有効性について、主要評価項目である最終評価時 (治療期 52 週又は中止時) における食後血糖低下量平均値は 58.9±40.5 mg/dL (平均値±標準偏差、以下同様) (n=97⁵) であり、投与開始時に対して有意な低下が認められた (対応のある t 検定、p<0.001、95 %信頼区間[50.7, 67.1])。治療期 24 週以降の本剤の用量で層別した結果、24 週から 1 回 75 mg に増量され最終評価時まで同量を継続した例及び 1 回 50 mg を継続した例における食後血糖低下量平均値は、それぞれ 59.3±41.3 mg/dL (n=64) 及び 50.5±46.2 mg/dL (n=20) であった。また、副次評価項目の結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 最終評価時 (治療期 52 週又は中止時) における副次評価項目の結果 (FAS)

評価項目	平均値±標準偏差 (例数)	投与開始時との差の 95 %信頼区間 p 値 (対応のある t 検定)
朝食前血糖値低下量 (mg/dL)	9.8±25.7 (106)	[4.8, 14.7] p<0.001
朝食開始後 1 時間血糖値低下量 (mg/dL)	83.5±42.0 (97)	[75.1, 92.0] p<0.001
朝食開始後 2 時間血糖値低下量 (mg/dL)	34.2±49.0 (97)	[24.3, 44.1] p<0.001
血糖 AUC 低下量 (mg・h/dL)	105.6±67.8 (97)	[92.0, 119.3] p<0.001
HbA _{1c} 低下量 (%)	0.40±0.73 (106)	[0.26, 0.54] p<0.001
1,5-アンヒドログリシトール上昇量 (µg/mL)	6.25±4.53 (106)	[5.38, 7.12] p<0.001
グリコアルブミン低下量 (%)	1.36±2.24 (106)	[0.93, 1.79] p<0.001

中止時の評価の未実施等により、FAS から除外された症例がある

安全性について、有害事象の発現率は 92.5 % (98/106 例)、副作用の発現率は 61.3 % (65/106

⁴ 主な選択基準:

- (1) 観察期開始の 8 週間以上前より食事療法を実施している患者
- (2) 観察期開始の 8 週間以上前より BG 剤 (メトホルミンは最大 1 日 750 mg まで、ブホルミンは最大 1 日 150mg まで) による治療を受け、観察期開始前 8 週間から観察期開始時まで薬剤の種類及び用法・用量を変更していない患者
- (3) 観察期 1 回目の食後 1 時間血糖値又は食後 2 時間血糖値のいずれかが 180 mg/dL 以上である患者 (患者の都合により観察期 1 回目に血糖測定が実施できない場合は、観察期 2 回目に血糖測定を行い、判断する)
- (4) 観察期 1 回目及び観察期 2 回目の HbA_{1c} 値のいずれもが 6.5 % 以上であり、その差が 0.5 % 以内である患者
- (5) 同意取得日に満 20 歳以上 70 歳未満の患者

⁵ 中止時の食事負荷試験の未実施により 9 例が FAS から除外された

例)であった。死亡例が1例認められたが、本剤投与51日後における突然死(睡眠時無呼吸症候群の疑い)であり、本剤との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は4.7%(5/106例:尿管結石の悪化、右尺骨肘頭骨折、半月板損傷、大腸憩室出血、大腸癌各1例)認められ、そのうち大腸憩室出血と大腸癌については副作用とされた。有害事象による中止率は13.2%(14/106例:下痢2例、効果不十分2例、血中CK増加・効果不十分、下痢・鼓腸・腸雑音異常、ALT増加・ γ -GTP増加、血中乳酸増加、大腸癌、出血性腸憩室、尺骨骨折、尿管結石、便秘・多汗症・味覚異常、突然死各1例)であり、副作用による中止率は6.6%(7/106例)であった。発現率が5%以上であった有害事象又は副作用は、表6のとおりであった。

表6 発現率が5%以上であった有害事象又は副作用(安全性解析対象集団)

事象名	有害事象 (106例)	副作用 (106例)
鼓腸	32.1 (34)	32.1 (34)
下痢	28.3 (30)	26.4 (28)
腹部膨満	15.1 (16)	15.1 (16)
便秘	11.3 (12)	11.3 (12)
上気道の炎症	11.3 (12)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	31.1 (33)	0.0 (0)
湿疹	7.5 (8)	0.0 (0)
脂肪肝	6.6 (7)	0.0 (0)
季節性アレルギー	7.5 (8)	0.0 (0)
ALT増加	8.5 (9)	5.7 (6)
血中CK増加	8.5 (9)	0.9 (1)
AST増加	5.7 (6)	2.8 (3)
γ -GTP増加	5.7 (6)	4.7 (5)

発現率%(発現例数)、MedDRA/J ver. 9.0

低血糖症は、3.8%(4/106例)に認められたが、いずれも軽度であり本剤との因果関係は否定された。

軽度の血中乳酸増加が2例(17.9 mg/dL、26.3 mg/dL)に認められたが、本剤との因果関係は否定された。また、乳酸アシドーシスは認められなかった。

有害事象及び副作用の発現率について、1回75 mgに増量された例と1回50 mgを継続した例に層別したところ、1回75 mgに増量された例における有害事象発現率は92.1%(70/76例)、副作用発現率は60.5%(46/76例)であった。一方、1回50 mgを継続した例では、有害事象発現率は95.0%(19/20例)、副作用発現率は60.0%(12/20例)であった。

<審査の概略>

(1) 本剤とBG剤併用療法の臨床的位置づけについて

機構は、本剤とBG剤併用療法の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。糖尿病の治療においては、経口血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な場合、異なる作用機序の薬剤を併用することが推奨されている。本剤とBG剤は異なる作用機序を有する経口血糖降下薬であることから、両剤の併用療法は糖尿病治療において有用な治療法であると考える。

機構は、BG剤の単独療法によっても十分な食後血糖のコントロールが得られない糖尿病患者

者に対し、本剤と BG 剤併用療法の臨床的意義はあると考え、回答を了承した。

(2) 有効性について

1) 主要評価項目の妥当性について

機構は、MG1008 試験及び MG1009 試験において、食後血糖低下量平均値を主要評価項目に設定した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。「糖尿病治療ガイド 2008-2009」では、血糖コントロール評価の「優」又は「良」が治療目標とされ、評価指標として HbA_{1c}、空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値が示されている。糖尿病における食後血糖は、正常耐糖能と比較し、食後 1 時間から 2 時間にかけて高値を維持するような推移を示すことから、当該治療ガイドにおいて評価指標として示されていないが、食後 1 時間血糖値を評価項目に加え、食後 1 時間血糖値と食後 2 時間血糖値の和あるいは血糖 AUC の変化量を算出することで、食後高血糖の是正を総合的に評価できると考えた。しかし実際には、血糖 AUC と他の食後血糖の評価指標を比較することは困難であることから、食後 1 時間血糖値低下量や食後 2 時間血糖値低下量との比較を容易にするために、食後 1 時間血糖値低下量と食後 2 時間血糖値低下量の平均値である食後血糖低下量平均値を両試験の主要評価項目に設定した。なお、食後血糖低下量平均値は、両試験だけではなく、本剤の既承認効能における単独療法試験（以下、「MG1001 試験」）、SU 剤併用試験（以下、「MG1003 試験」）、インスリン併用試験（以下、「MG1005 試験」）でも主要評価項目と設定しており、併用薬剤の有無、併用薬剤の種類による本剤の有効性の差異を比較する上でも妥当であったと考える。

機構は、食後血糖低下量平均値における臨床的に意義のある変化量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。Guideline for Management of Postmeal Glucose (International Diabetes Federation, 2007) では「食後高血糖が種々の合併症発症に関連する可能性があることは膨大なエビデンスにより示されている。合併症を減少させる上で血糖値に閾値はないと考えられるため、血糖管理指標（HbA_{1c}、空腹時血糖、食後血糖）のすべてにおいて、できる限り正常に近い血糖状態に安全に到達することを糖尿病治療の目標とすべきである。」とされており、個々の血糖管理の目標値が設定されているものの、「個々の目標値のどこを標的とするかは患者個々の事情に合わせるべきである。」とされている。このように個々の患者の初期値により、目標とする正常血糖値までの低下量は異なるため、食後血糖低下量平均値について臨床的に意義のある変化量を具体的に示すことは困難であるが、これを指標として食後高血糖の是正を総合的に評価することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。糖尿病治療において、合併症（大血管症）の予防又は進展抑制の観点から、食後血糖値の改善をはかることの重要性についてはコンセンサスが得られていると考える。しかしながら、血糖コントロールの評価指標として食後 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いない。両試験（MG1008 試験及び MG1009 試験）の主要評価項目とされた食後血糖低下量平均値は、食後血糖を反映する評価指標であると考

えられるものの、臨床試験の主要評価項目とすることに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 BG 剤併用療法の有効性については、「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」において血糖コントロールの評価指標とされている HbA_{1c}、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適当と判断し、以下の検討を行った。

2) 有効性の評価結果について

申請者は、本剤と BG 剤併用療法の有効性について、以下のように説明している。MG1008 試験における投与開始時に対する最終評価時の朝食前血糖値低下量、朝食開始後 2 時間血糖値低下量及び HbA_{1c} 低下量はそれぞれ固定用量群で 14.1±22.4 mg/dL、29.1±52.4 mg/dL、0.40±0.63 %、漸増群で 6.3±22.8 mg/dL、25.0±44.4 mg/dL、0.37±0.65 %であり（表 3）、いずれにおいても固定用量群、漸増群ではプラセボ群より改善を示した。また、MG1009 試験における投与開始時に対する最終評価時の朝食前血糖値低下量、朝食開始後 2 時間血糖値低下量及び HbA_{1c} 低下量はそれぞれ 9.8±25.7 mg/dL、34.2±49.0 mg/dL 及び 0.40±0.73 %であり、いずれにおいても投与開始時に比べて改善した（表 5）。これらの数値は、既承認効能に係る MG1001 試験、MG1003 試験及び MG1005 試験における数値と同程度であったことから（表 7）、本剤と BG 剤併用療法の有効性は、いずれの評価指標においても認められたと考える。

表 7 国内臨床試験（既承認効能）における有効性評価項目の結果（プラセボ対照試験）

試験番号	MG1001 (二重盲検)		MG1003 (単盲検)		MG1005 (二重盲検)	
対象患者	2 型糖尿病 (単独療法)		2 型糖尿病 (SU 剤併用療法)		2 型糖尿病 (インスリン併用療法)	
投与期間	12 週間		12 週間		12 週間	
投与群	本剤 50 mg 群	群間差	本剤 50 mg 群	群間差	本剤 50 mg 群	群間差
朝食前血糖値低下量 (mg/dL)	10.6±23.2* (154)	11.2 [5.0, 17.4]	5.9±30.6* (151)	17.0 [7.0, 27.0]	6.3±58.9 (103)	8.3 [-7.2, 23.8]
食後血糖低下量 平均値 (mg/dL)	50.4±42.8* (154)	52.5 [41.7, 63.3]	55.1±45.5* (143)	67.3 [54.1, 80.5]	60.3±70.1* (101)	65.4 [45.9, 84.9]
朝食開始後 1 時間 血糖値低下量 (mg/dL)	73.0±46.1* (154)	73.8 [62.4, 85.2]	77.3±47.8* (143)	86.9 [73.2, 100.5]	77.0±68.0* (101)	80.8 [62.1, 99.4]
朝食開始後 2 時間 血糖値低下量 (mg/dL)	27.8±48.5* (154)	31.2 [18.7, 43.7]	32.8±50.2* (143)	47.7 [33.1, 62.3]	43.7±79.8* (101)	49.4 [27.6, 71.1]
HbA _{1c} 低下量 (%)	0.35±0.51* (158)	0.59 [0.44, 0.74]	0.28±0.61* (151)	0.48 [0.32, 0.64]	0.36±0.66* (107)	0.40 [0.23, 0.57]

平均値±標準偏差（例数）、プラセボ群との比較：2 標本 t 検定、群間差：本剤群とプラセボ群との差、[95 %信頼区間]

*プラセボ群との比較で p<0.05

機構は、以下のように考える。「(2) 有効性について 1) 主要評価項目の妥当性について」の項で述べたように、MG1008 試験と MG1009 試験において主要評価項目とされた食後血糖低下量平均値については、臨床試験の主要評価項目とすることにどの程度の意義があるのか現時点では不明であることから、「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」において血糖コントロールの評価指標とされている HbA_{1c}、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適当と判断した。その結果、MG1008 試験におい

て、投与開始時に対する最終評価時（治療期 16 週又は中止時）の朝食前血糖値低下量、朝食開始後 2 時間血糖値低下量及び HbA_{1c} 低下量は固定用量群、漸増群ともプラセボ群より改善を示し、MG1009 試験において効果の持続が認められたことから、本剤と BG 剤併用療法の有効性は示されていると判断した。

(3) 安全性について

機構は、本剤と BG 剤併用療法における安全性について、既承認効能である本剤単独療法及び SU 剤併用療法と比較し説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認効能（本剤単独療法：MG1001 試験、SU 剤併用療法：MG1003 試験及び MG1004 試験）と BG 剤併用療法（MG1008 試験及び MG1009 試験）について、有害事象の発現頻度に係る比較結果（表 8）を提示し、以下のように説明した。

胃腸障害については、MG1008 試験では軟便・下痢の発現状況に関する調査方法が異なること⁶や、併用された BG 剤による胃腸障害に係る相加作用の可能性などから下痢の発現が多かったものの、本剤単独療法（MG1001 試験）と比較して鼓腸及び腹部膨満の発現率に大きな違いは認められなかった。MG1009 試験において、治療期 24 週以降に本剤 1 回 75 mg へ増量された例（以下、「75mg 増量例」）における有害事象発現率は 92.1 % (70/76 例)、そのうち胃腸障害の有害事象発現率は 61.8 % (47/76 例)、下痢、鼓腸、腹部膨満の有害事象発現率はそれぞれ 25.0 % (19/76 例)、34.2 % (26/76 例)、13.2 % (10/76 例) であった。一方、治療期 24 週以降も本剤 1 回 50 mg を継続した例（以下、「50 mg 継続例」）における有害事象発現率は 95.0 % (19/20 例)、そのうち胃腸障害の有害事象発現率は 65.0 % (13/20 例)、下痢、鼓腸、腹部膨満の有害事象発現率はそれぞれ 35.0 % (7/20 例)、20.0 % (4/20 例)、15.0 % (3/20 例) であった。以上より、75 mg 増量例と 50 mg 継続例とでは、胃腸障害に係る有害事象及び副作用の発現率に大きな違いは認められなかった。メトホルミンの投与量で層別した時の胃腸障害の発現を検討したところ、固定用量群の腹部膨満及び漸増群の鼓腸については、500mg に比べ 750mg のメトホルミン併用時に発現の増加が認められたものの、メトホルミンの投与量に依存して発現率が増加する可能性は低いと考える。

⁶ 軟便・下痢について被験者に手帳を交付し、不快と感じたもの（日常的な範囲を超えて発現したもの）の発現日、便の状態、回数を手帳に記載させ、来院毎に発現の有無を確認し、手帳の記載内容を症例報告書に転記した。

表 8 主な有害事象*に関する臨床試験別発現率のまとめ

	本申請効能（BG 剤併用）				既承認効能				
試験番号	MG1008			MG1009	MG1001		MG1003		MG1004
					（単独療法）		（SU 剤併用療法）		
投与期間	16 週間			52 週間	12 週間		12 週間		52 週間
投与群	プラセボ群	固定用量群	漸増群	漸増群**	プラセボ群	本剤 50 mg 群	プラセボ群	本剤 50 mg 群	本剤 50 mg 群
総症例数	49	47	52	106	89	174	77	152	152
有害事象発現	65.3（32）	80.9（38）	78.8（41）	92.5（98）	64.0（57）	75.9（132）	50.6（39）	77.0（117）	91.4（139）
胃腸障害	36.7（18）	72.3（34）	61.5（32）	63.2（67）	36.0（32）	56.3（98）	15.6（12）	52.0（79）	63.8（97）
下痢	28.6（14）	51.1（24）	42.3（22）	28.3（30）	0.0（0）	17.2（30）	1.3（1）	13.2（20）	15.8（24）
鼓腸	12.2（6）	31.9（15）	23.1（12）	32.1（34）	12.4（11）	23.0（40）	6.5（5）	25.7（39）	27.6（42）
腹部膨満	2.0（1）	25.5（12）	3.8（2）	15.1（16）	14.6（13）	22.4（39）	2.6（2）	27.0（41）	27.6（42）
低血糖症	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	3.8（4）	0.0（0）	0.0（0）	1.3（1）	2.0（3）	3.9（6）
AST 増加	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	5.7（6）	1.1（1）	1.7（3）	1.3（1）	1.3（2）	3.3（5）
ALT 増加	0.0（0）	0.0（0）	1.9（1）	8.5（9）	1.1（1）	4.6（8）	0.0（0）	2.0（3）	5.3（8）
γ-GTP 増加	2.0（1）	0.0（0）	0.0（0）	5.7（6）	1.1（1）	1.1（2）	1.3（1）	1.3（2）	4.6（7）

発現率% (発現例数)

*本薬添付文書の使用上の注意、4.副作用の項、(3) その他の副作用において、発現率 5%以上に分類した腹部膨満、鼓腸、下痢を「本薬の投与により比較的好くみられる有害事象」とされた。また、糖尿病治療薬として特に注目すべき有害事象は低血糖症、肝機能検査値異常であるので、前述の消化器症状にこれらを加えて「主な有害事象」とされた。

**106 例中 10 例は 24 週までに中止。24 週より 68 例が 1 回 75 mg 1 日 3 回への増量を受け、64 例が投与終了まで継続された。8 例が 32 週以降の時点で 1 回 75 mg 1 日 3 回への増量を受け、7 例が投与終了まで継続された。20 例が 1 回 50 mg 1 日 3 回を投与終了まで継続されていた。

低血糖症は、MG1008 試験では認められず、MG1009 試験で 4 例 (75mg 増量例 2 例、50 mg 継続例 2 例) (3.8 %) に認められたが、いずれも軽度で補食又は処置することなく回復し、副作用と判定されたものはなかった。MG1001 試験では、低血糖症は認められず、MG1003 試験で 4 例 (本剤 50mg 群 3 例、プラセボ群 1 例)、MG1004 試験で本剤 50mg 群 6 例に低血糖症が認められた。

肝機能検査値異常は、表 9 に示したように、MG1008 試験では本剤の単独療法 (MG1001 試験)、SU 剤併用療法 (MG1003 試験) と比較して発現率は低いことから、BG 剤併用の影響はみられないと考える。MG1009 試験では AST 増加及び γ-GTP 増加の発現率は同じであったが、ALT 増加の発現率が MG1004 試験と比較し高い傾向がみられた。しかし、MG1009 試験では ALT 初期値が 50 IU/L を超える症例が 2 例含まれており、このことにより偶発的に発現率が高くなったと考えられることから、BG 剤併用療法により ALT 増加の発現率が高まる可能性は低いと考える。なお、MG1009 試験において、75 mg 増量例における肝機能検査値異常の発現率は AST 増加 6.6 % (5/76 例)、ALT 増加 9.2 % (7/76 例)、γ-GTP 増加 6.6 % (5/76 例) であり、50 mg 継続例では AST 増加 5.0 % (1/20 例)、ALT 増加 10.0 % (2/20 例)、γ-GTP 増加 5.0 % (1/20 例) であった。以上より、75 mg 増量例と 50 mg 継続例とでは、肝機能検査値異常の発現率に大きな違いは認められなかった。

表 9 肝機能検査値異常の発現率

試験番号	本申請効能 (BG 剤併用療法)			既承認効能		
	MG1008		MG1009	MG1001 (単独療法)	MG1003	MG1004
					(SU 剤併用療法)	
投与期間	16 週間		52 週間	12 週間	12 週間	52 週間
投与群	固定用量群	漸増群	漸増群*	本剤 50 mg 群	本剤 50 mg 群	本剤 50 mg 群
総症例数	47	52	106	174	152	152
AST 増加	0.0 (0)	0.0 (0)	5.7 (6)	1.7 (3)	1.3 (2)	3.3 (5)
ALT 増加	0.0 (0)	1.9 (1)	8.5 (9)	4.6 (8)	2.0 (3)	5.3 (8)
γ-GTP 増加	0.0 (0)	0.0 (0)	5.7 (6)	1.1 (2)	1.3 (2)	4.6 (7)

発現率% (発現例数)

*106 例中 10 例は 24 週までに中止。24 週より 68 例が 1 回 75 mg 1 日 3 回への増量を受け、64 例が投与終了まで継続された。8 例が 32 週以降の時点で 1 回 75 mg 1 日 3 回への増量を受け、7 例が投与終了まで継続された。20 例が 1 回 50 mg 1 日 3 回を投与終了まで継続されていた。

以上を踏まえ、胃腸障害、低血糖症、肝機能障害に関する注意喚起について、申請者は以下のように説明している。胃腸障害の発現については、消化器系副作用が発現することがあること、これらは一般に時間の経過とともに消失することが多いが、症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止する旨を添付文書において注意喚起しており、この注意喚起を徹底することにより対処可能であることから、新たな注意喚起をする必要はないと考える。また、低血糖症及び肝機能障害についても、既承認時に添付文書において注意喚起しており、BG 剤併用療法と既承認効能における発現率に大きな違いは認められないため、新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。胃腸障害については、MG1008 試験において、下痢の発現が既承認効能より多く認められたが、前述したように MG1008 試験における軟便・下痢の発現状況に関する調査方法が影響した可能性があり、MG1008 試験で発現した下痢はプラセボ群も含めて、50 %以上が投与開始 1 週間以内に発現し、70 %程度が 1 週間以内に消失した。また、固定用量群、漸増群及びプラセボ群の各 1 例が中等度であった以外は軽症で、いずれも投与を継続したが回復した。MG1009 試験においても、発現したほとんどが軽度のものであり、投与を継続あるいは中止することにより速やかに回復したことから、本剤と BG 剤併用療法において、胃腸障害が大きな問題となる可能性は低いと考える。

低血糖症については、16 週間投与での MG1008 試験（用量：1 回 50 mg まで）では発現せず、52 週間投与での MG1009 試験（用量：1 回 75 mg まで）において 3.8 %発現したが、SU 剤併用療法での MG1004 試験（52 週間投与、用量：1 回 50 mg まで）の 3.9 %と同程度であったことから、本剤と BG 剤併用療法において、低血糖症が大きな問題となる可能性は低いと考える。

肝機能障害については、MG1008 試験ではほとんど発現せず、52 週間投与による MG1009 試験と SU 剤併用療法 (MG1004 試験) では、肝機能検査値の増加に大きな違いはみられなかったことから、本剤と BG 剤併用療法において、肝機能障害が大きな問題となる可能性は低いと考える。

以上から、本剤と BG 剤併用療法において新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと

考える。

(4) 効能・効果について

機構は、MG1008 試験及び MG1009 試験において併用された BG 剤について、メトホルミン投与例とブホルミン投与例では有効性及び安全性に違いはなかったか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。有効性については、MG1008 試験及び MG1009 試験における食後血糖低下量平均値、朝食前血糖値低下量、朝食開始後 2 時間血糖値低下量はメトホルミン投与例では、MG1008 試験（16 週間投与）：固定用量群（40 例） 57.2 ± 43.7 （40 例）、 14.4 ± 22.9 （42 例）、 29.1 ± 53.2 （40 例）mg/dL、漸増群（43 例） 52.7 ± 42.4 （43 例）、 6.7 ± 23.3 （47 例）、 24.3 ± 46.3 （43 例）mg/dL、MG1009 試験（52 週間投与、90 例）： 58.7 ± 41.3 （90 例）、 9.6 ± 26.4 （99 例）、 33.7 ± 49.8 （90 例）mg/dL であった。一方、ブホルミン投与例では、MG1008 試験：固定用量群（5 例） 53.5 ± 38.6 、 11.8 ± 19.0 、 29.4 ± 50.2 mg/dL、漸増群（5 例） 46.4 ± 17.3 、 2.6 ± 18.6 、 31.4 ± 24.6 mg/dL、MG1009 試験（7 例）： 60.8 ± 31.4 、 12.1 ± 14.7 、 41.6 ± 40.5 mg/dL であり、メトホルミン投与例と大きな違いはみられなかった。安全性についても、有害事象の発現率はメトホルミン投与例では、MG1008 試験：プラセボ群 61.0 % (25/41 例)、固定用量群 81.0 % (34/42 例)、漸増群 76.6 % (36/47 例)、MG1009 試験：91.9 % (91/99 例) であった。一方、ブホルミン投与例では、MG1008 試験：プラセボ群 87.5 % (7/8 例)、固定用量群 80.0 % (4/5 例)、漸増群 100 % (5/5 例)、MG1009 試験：100 % (7/7 例) であり、メトホルミン投与例と大きな違いはみられなかった。

機構は、MG1008 試験及び MG1009 試験のメトホルミン投与例とブホルミン投与例に有効性及び安全性に関して大きな違いが認められなかったことから、本剤と BG 剤併用療法の効能追加に問題はないと考える。しかしながら、既承認の経口血糖降下薬における効能・効果の表記を勘案して、ビグアナイド剤をビグアナイド系薬剤に改める必要があると考える。なお、MG1008 試験及び MG1009 試験におけるブホルミン投与例は限られていることから、本剤とブホルミン併用時の安全性及び有効性については、現在実施中の製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える（「(5) 製造販売後調査について」の項参照）。

(5) 用法・用量について

機構は、MG1008 試験及び MG1009 試験で設定された漸増法を用法・用量に明記する必要性を含め、漸増法が適切と考えられるケース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。 α -GI について、「消化器症状の発生頻度は、少量より投与を開始し漸増することにより減少させうる」と記載されており（日本糖尿病学会編，糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第 3 版，診断と治療社 2007；107）、胃腸障害の対処法としての漸増法も一般的に行われている。本剤単独療法における承認時に消化器症状の低減のための用量漸増法について市販後に臨床試験を実施し、その有用性を確認すべき（グリセツ錠

25mg 他（現：セイブル錠 25mg 他）審査報告書 平成 17 年 8 月 8 日）とされたことから、MG1008 試験において検討することが適切と考え、本剤 1 回 25 mg、1 日 3 回毎食直前投与から開始する漸増群を設けて、消化器系の副作用の発現について固定用量群と比較した。腹部膨満、鼓腸、下痢の有害事象発現率は、漸増群では固定用量群よりも低かったことから、漸増投与により胃腸障害のリスクが低減される可能性が示された（表 8）。1 回 25 mg から漸増することにより、胃腸障害の発現が抑制されたことから、単独療法及び併用療法を問わず、本剤を使用する患者においては、胃腸障害の低減をはかるために漸増投与法が好ましいと考える。特に、「投与開始前より腹部膨満、鼓腸、下痢を随伴する患者」、「腹部膨満、鼓腸、下痢などの胃腸障害の発現が懸念される患者（例えば、過去に α -GI を投与した際に、腹部膨満、鼓腸、下痢などの胃腸障害を発現し、 α -GI の投与を休薬、中止した患者）」、「腹部膨満、鼓腸、下痢などの胃腸障害の発現により、日常生活に支障をきたす可能性がある患者」等に対しては、胃腸障害の発現を最小限に抑えつつ投与が継続できるよう、漸増法が推奨される。しかしながら、本剤の投与によって発現する胃腸障害はほとんどが軽度であり、特に胃腸障害の軽減を目的とした漸増法が必要となる患者はそれほど多くなかったことから、本剤の用法・用量として漸増法を明記する必要はないと考える。

機構は、MG1008 試験成績からは漸増法を用いることによって胃腸障害のリスクが低減される可能性があるとの申請者の主張については、漸増群の方が固定用量群より胃腸障害の有害事象の発現が低かったものの（表 8）、両群の間に安全性及び有効性に大きな違いはなかったことから、用法・用量として漸増法を明記するまでの必要性はないと考える。一方、添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤の投与により、「腹部膨満」、「鼓腸」、「下痢」等の消化器系副作用が発現することがあり、これらを軽減するために少量から投与を開始し、症状を観察しつつ増量することが望ましい旨の注意喚起を行うことについては、漸増法により胃腸障害が軽減される患者も存在すると考えられることから、当該注意喚起を行うことは問題ないとする。以上を踏まえ、既承認効能と同様の用法・用量とすることで差し支えないと考える。

（6）製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査の計画について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の BG 剤併用について、有効性は臨床試験において示されており、長期投与においても有効性の減弱は認められていない。また、安全性は本剤単独療法及び他の既承認効能と同様と考えられ、BG 剤併用療法において、特に懸念される安全性上の問題は臨床試験において認められなかった。さらに現在実施中の使用成績調査（調査期間：平成 18 年 8 月～平成 22 年 2 月）において、2008 年 7 月 22 日までの集計結果では、収集症例数 1517 症例のうち BG 剤併用症例は 357 症例（メトホルミン投与例 336 例、ブホルミン投与例 21 例）であり、その中で副作用発現症例数は 36 症例（メトホルミン投与例 30 例、ブホルミン投与例 6 例）であった。副作用の中では胃腸障害が比較的多く発現した（メトホルミン投与例 19 例、ブホルミン投与例 4 例）が、臨床試験における有害事象発現と同様な傾

向であった。以上のように、本剤と BG 剤併用療法における有効性及び安全性上の問題は特に認められていないことから、新たな製造販売後調査の実施は予定していない。

機構は、BG 剤併用療法と既承認効能とでは、有害事象の発現率等に大きな違いはみられていないことから、本剤と BG 剤併用療法において新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断し、使用成績調査等の製造販売後調査の追加は不要とする申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、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 5.3.5.2（1））に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、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、食事療法・運動療法に加えてビグアライド系薬剤を使用しても十分な効果が得られない糖尿病患者に対する本剤の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、ビグアライド系薬剤との併用による「糖尿病の食後過血糖の改善」を効能・効果として承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 21 年 9 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名] セイブル錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 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 20 年 5 月 30 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. 用法・用量について

機構は、BG 剤併用二重盲検試験（MG1008 試験）成績から漸増法を用いることによって胃腸障害のリスクが低減される可能性があるとの申請者の主張については、漸増群の方が固定用量群より胃腸障害の有害事象の発現率が低かったものの、両群の間に安全性及び有効性に大きな違いはなかったことから、用法・用量として漸増法を明記するまでの必要性はなく、既承認効能と同様の用法・用量とすることで差し支えないと考えた。一方、漸増法により胃腸障害のリスクが低減される患者も存在すると考えられることから、添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤の投与により、「腹部膨満」、「鼓腸」、「下痢」等の消化器系副作用が発現することがあり、これらを軽減するために少量から投与を開始し、症状を観察しながら増量することが望ましい旨の注意喚起を行うとした申請者の対応は妥当であると考えた。この機構の判断は、専門委員により支持された。

2. 製造販売後調査について

機構は、BG 剤併用療法と既承認効能とでは、有害事象の発現率等に大きな違いはみられていないことから、本剤と BG 剤併用療法において新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断し、使用成績調査等の製造販売後調査の追加は不要と考えた。この機構の判断は、専門委員により支持された。

3. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）を以下のとおり記載の一部を訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

Ⅲ. 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】⁷

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、ビグアナイド系薬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）

（下線部追加）

【用法・用量】

通常、成人にはミグリトールとして 1 回 50 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 75 mg まで増量することができる。

（変更なし）

⁷ 本申請がなされた後、平成 18 年 10 月 24 日付で申請されていた効能・効果の一部変更が平成 20 年 12 月に承認された。変更内容は①「2 型糖尿病の食後過血糖の改善」の「2 型」を削除、②併用薬剤として「インスリン製剤」を追加である。