

審議結果報告書

平成 21 年 10 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] メトグルコ錠 250mg
[一 般 名] メトホルミン塩酸塩
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 10 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 21 年 10 月 6 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]	メトグルコ錠 250 mg
[一 般 名]	メトホルミン塩酸塩
[申 請 者]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 5 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中、メトホルミン塩酸塩を 250 mg 含む錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（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 10 月 6 日

[販 売 名] メトグルコ錠 250 mg
[一 般 名] メトホルミン塩酸塩
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 29 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、2 型糖尿病に対する本剤の有効性は示されており、安全性について大きな問題はないと判断する。

有効性については、第Ⅱ相臨床試験（D3002006、D3002008、 D3002053、D3002009）成績等から示されたと判断する。

安全性については、第Ⅱ相臨床試験成績等からは大きな問題は認められていないと判断する。なお、高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性等を含め、製造販売後調査において本剤の安全性に係る情報を引き続き収集する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、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

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・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

【用法・用量】

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 750～1500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2250 mg までとする。

審査報告 (1)

平成 21 年 8 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	メトグルコ錠 250 mg
[一 般 名]	メトホルミン塩酸塩
[申 請 者]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 5 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中、メトホルミン塩酸塩を 250 mg 含む錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 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、スルホニルウレア剤を使用
[申請時用法・用量]	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し、1 日 2～3 回食直前又は食後に分割経口投与する。維持量は 1 日 500～1500 mg とする。なお、症状を観察しながら適宜増減するが、上限は 1 日 2250 mg までとする。
[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

メトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）を有効成分とするメトグルコ錠 250 mg（以下、「本剤」）は、フランスLipha社（現Merck Santé社）により開発されたビグアナイド系薬剤であり、「GLUCOPHAGE」の商品名で 1959 年にフランス、1994 年に米国でそれぞれ承認されて以降、2009 年 7 月末現在、主要国を含む 100 カ国以上で承認されている。国内においては、メトホルミン製剤としてメルビン錠*（現在申請者が製造販売している製剤、以下、「メルビン」）等が 1961 年に承認されたが（効能・効果：糖尿病、最高用量：1 日 1500 mg）、1970 年代に海外で類薬のフェンホルミン塩酸塩（以下、「フェンホルミン」）による乳酸アシドーシスの死亡例が多数報告されたことから、1977 年以降に国内のメトホルミン製剤においては、スルホニルウレア剤（以下、「SU剤」）が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る旨の効能・効果及び用法・用量に制限され、また、最高用量も 1 日 750 mgに減量され、さらに高齢者への投与が禁忌とされた。

* 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号）に基づき、販売名をメルビン錠 250 mg に変更するための代替新規申請がなされ、平成 20 年 12 月 3 日に承認された

近年、海外において、メトホルミンは SU 剤やチアゾリジン系薬剤と同等の HbA_{1c} 改善効果を示すにもかかわらず低血糖や体重の増加を起こしにくいこと (DeFronzo RA, *et al.*, *N Engl J Med*, 1995; 333: 541-549, United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, *Lancet*, 1998; 352: 854-865, Kahn SE, *et al.*, *N Engl J Med*, 2006; 355: 2427-2443, Golay A, *Int J Obes*, 2007: 1-12)、細小血管症のみならず大血管症のリスクが軽減される可能性があること (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, *Lancet*, 1998; 352: 854-865) 等の特徴を有することが示されている。特に、英国で実施された UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) では、2 型糖尿病患者を対象に 10.7 年間 (中央値) 追跡され、メトホルミン治療群では、食事療法群及び SU 剤もしくはインスリンによる治療群に比べて糖尿病関連エンドポイント、糖尿病関連死及び総死亡のリスクが有意に減少し、体重増加や低血糖の発現例は SU 剤治療群やインスリン治療群に比べて少ないことが示された (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, *Lancet*, 1998; 352: 854-865)。IDF (International Diabetes Federation) が 2005 年に発表した 2 型糖尿病に対する国際ガイドラインでは、食事療法・運動療法によっても血糖コントロールが不十分な場合には、腎機能障害がある場合を除き、メトホルミンを第一選択薬とすることが推奨されている (IDF Clinical Guidelines Task Force, 2005)。また、2006 年に米国と欧州の糖尿病学会が合同で発表した 2 型糖尿病治療アルゴリズムにおいて、腎機能障害等の禁忌事項がなければ生活習慣への介入とともにメトホルミンを処方すべきであると提唱されている (Nathan DM, *et al.*, *Diabetes Care*, 2006; 29: 1963-1972)。一方、「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) には、メトホルミンに関して「2 型糖尿病の病態、体格、摂取カロリー、健康保険で許可されている用量 (～750 mg/日) が違う日本では、どの程度の効果があるかどうか不明な点が多い。」と記載されている。

このような状況下、申請者はメトホルミンの効能・効果及び用法・用量の見直しのための早期承認申請をすることが必要と考えたが、
ため、メルビンと比較して海外臨床データ及び非臨床データが豊富な GLUCOPHAGE を導入して国内臨床試験を開始した。

今般申請者は、
を考慮し、
として承認申請を行った。なお、メルビンについては、効能・効果及び用法・用量の見直しのための承認申請がなされ、効能・効果を「2 型糖尿病 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・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」、用法・用量を「通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日量 500 mg より開始し、1 日 2～3 回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1 日最高投与量は 750 mg とする。」として、平成 21 年 5 月に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬である「メトホルミン塩酸塩」は日本薬局方（以下、「日局」）収載品である。既承認製剤であるメルビンと同じ原薬であり、原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] で製造される。

(2) 製剤

製剤である「メトホルミン塩酸塩錠」は日局収載品であり、包装形態は PTP 包装（ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔）、又はボトル包装（ポリエチレン瓶）とされ、1 錠中に原薬を 250 mg 含有する製剤が申請されている。

製剤は [REDACTED] 第一工程～第五工程）及び [REDACTED]（第六工程及び第七工程）において製造される。製造工程は、第一工程（[REDACTED]）、第二工程（[REDACTED]）、第三工程（[REDACTED]）、第四工程（[REDACTED]）、第五工程（[REDACTED]）、第六工程（1：PTP 包装、2：瓶詰め包装）及び第七工程（保管・試験）からなり、うち第 [REDACTED] 工程が重要工程とされ、[REDACTED] について管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法は、日局「メトホルミン塩酸塩錠」によるほか、性状（外観）、溶出試験が設定されている。また、規格には設定されていないが、純度試験（類縁物質）、乾燥減量、分割後の均一性についても検討されている。

製剤の安定性については、実生産の [REDACTED] 倍スケールで製造された製剤を用いて、長期保存試験（25±2℃/60±5 %RH、遮光、PTP 包装及びボトル包装（密栓）、24 ヶ月）、加速試験（40±2℃/75±5 %RH、遮光、PTP 包装及びボトル包装（密栓）、6 ヶ月）及び苛酷試験（温度 [60±2℃/なりゆき湿度、遮光、ボトル包装（開栓）、3 ヶ月]、湿度 [25±2℃/75±5 %RH、遮光、ボトル包装（開栓）、3 ヶ月] 及び光 [25±2℃/なりゆき湿度、D65 ランプ（積算照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上、シャード）]）が実施された。試験項目は、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、溶出性、定量法、純度試験（類縁物質）及び乾燥減量とされた。その結果、長期保存試験及び加速試験の PTP 包装品において乾燥減量の増加が認められたが、類縁物質においては、いずれも経時的な変化はほとんど認められず、その他の試験項目においても経時的な変化はほとんど認められなかった。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される予定である。

以上の結果から、本剤の有効期間は PTP 包装品及びボトル包装品で室温保存するとき、3 年間で設定された。

<審査の概略>

機構は、原薬及び製剤の製造方法、設定された規格及び試験方法及び有効期間について、いずれも妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 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、db/db マウスを用いた個体レベルでの血糖降下作用、並びに db/db マウス肝臓及びラット肝癌由来細胞株を用いた分子レベルでの作用メカニズムについて検討されている。なお、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験については、新たに実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vivo* 薬効評価

① db/db マウスにおける血糖降下作用 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

db/db マウス (雄、7 週齢、各群 10 例) にメトホルミン (3. 非臨床に関する資料の項において、以下「本薬」という。)(150、300 及び 600 mg/kg) 又は 0.5 %メチルセルロース液 (対照) が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与された。その結果、HbA_{1c} の上昇を用量依存的に抑制し、300 mg/kg 以上の投与群では対照群と比較して有意な差が認められた。また、投与開始 1、7、14、21 及び 28 日目に投与前及び投与 6 時間後の血糖値が測定された結果、投与前の血糖値については投与 14 日後以降の測定日において、投与 6 時間後の血糖値についてはすべての測定日において用量依存的な低下が認められ、それぞれ 300 及び 150 mg/kg 以上の投与群で対照群と比較して有意差が認められた。体重については、本薬投与による変化は認められなかったが、用量依存的な平均摂餌量の低下が認められた。

なお、上記試験で使用された用量における本薬の血漿中濃度を検討するため、db/db マウス (雄、7 週齢、各群 9 例) に本薬 (150、300 及び 600 mg/kg) 又は 0.5 %メチルセルロース液 (対照) が単回経口投与され、本薬の血漿中濃度が測定された (4.2.1.1.2)。その結果、本薬の血漿中濃度は投与 1 時間後に最高値を示した後、速やかに低下した。本薬の用量増加に伴い、C_{max} 及び AUC_{0-24 hr} は増加し、300 mg/kg 単回経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24 hr} は、それぞれ 15.367 µg/mL 及び 66.891 µg·hr/mL であった。また、t_{1/2} は約 4 時間であった。

2) 作用メカニズム

① 肝臓に対する作用

ア) G6pc 遺伝子の発現抑制作用 (4.2.1.1.12)

糖新生の律速酵素である G6pc (Glucose-6-phosphatase, catalytic) の遺伝子発現に対する本薬の作用が検討された。db/db マウス (雄、8 週齢、各群 10 例) に本薬 600 mg/kg 又は 0.5 %メチルセルロース液 (対照) が単回経口投与され、2 時間後に肝臓中の G6pc 遺伝子の mRNA 量が定量的 RT-PCR 法により定量された。その結果、肝臓中 G6pc 遺伝子発現量は、対照群の値を 1 としたとき、本薬群では 0.76 となり、対照群と比べて有意に抑制された。

イ) AMPK 活性化作用 (4.2.1.1.14)

ラット肝癌由来細胞株である H-4-II-E 細胞を用いて、生体エネルギー代謝の制御に関与する因子である AMPK (Adenosine monophosphate-activated protein kinase) に対する本薬の

作用及び活性化 AMPK によりリン酸化される ACC (Acetyl-Coenzyme A carboxylase) 量の変化が検討された。AMPK はリン酸化によって活性化されることから、H-4-II-E 細胞を本薬 (0.3、1 及び 3 mmol/L) 又は PBS (Dulbecco's phosphate-buffered saline) で 4 時間処理後、リン酸化 AMPK 量及びリン酸化 ACC 量が定量された。その結果、本薬の濃度に依存してリン酸化 AMPK 量及びリン酸化 ACC 量が増加し、1 mmol/L 以上の各群と対照 (PBS) 群との間に有意差が認められた。

申請者は、本薬の予定最高用量である 2250 mg/日を日本人健康成人男性に単回投与したときの C_{max} (平均 4282 ng/mL) (5.3.3.1.1) よりも、AMPK 活性化作用において対照群との間に有意差が認められた濃度 (1 mmol/L 以上) が高濃度であったことについて、本薬を投与したラットの肝臓中における本薬濃度が血漿中濃度 (C_{max}) の 5.4 倍であったこと (4.2.2.3.2)、ラット初代培養肝細胞を用いた高感度な AMPK 活性測定法では 0.05 mmol/L (8280 ng/mL) 以上で有意な AMPK 活性化作用が認められていること (4.2.1.1.15) から、AMPK 活性化作用は血糖降下作用のメカニズムの一部に寄与していると判断できると説明している。

<審査の概略>

機構は、安全性薬理項目に関して、非臨床における用量とヒトでの臨床用量とを比較し、非臨床で認められた影響がヒトでも認められる可能性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。[] 単回投与毒性試験成績 (4.2.3.1.1~3、4.2.3.1.5、4.2.3.1.6) において、本薬の単回経口投与により生じた主な一般状態の変化は自発運動減少及び痙攣であり、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおけるそれらの発現用量は、それぞれ 1500、1000、100、500 及び 693.75 mg/kg であった。また、ウサギ及びサルの同用量ではそれら中枢神経系症状に加えて、呼吸数の減少も認められた。これらの発現用量を体表面積換算で体重 60 kg のヒト相当量に変換すると、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルについてそれぞれ 7200、9600、1920、16200 及び 13320 mg/人となり、申請した 1 日最高用量である 2250 mg と比較すると、それぞれ 3.2、4.3、0.9、7.2 及び 5.9 倍であった。ウサギにおける一般状態変化の発現用量は申請した 1 日最高用量を下回っているものの、本剤の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (D3002006、D3002008、D3002053 及び D3002009、以下、「4 試験」) において、それら中枢神経系及び呼吸系に対する影響と思われる有害事象の発現割合は高いものではなく、重度の有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象として「一過性脳虚血発作」、「脳梗塞」及び「ラクナ梗塞」が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。そのため、動物において確認された中枢神経系及び呼吸系に対する一般状態変化はいずれも死亡例が発現する用量付近での瀕死状態と推察され、ヒトにおける有害事象発現を示唆するものではないと考える。

また、イヌ及びサルにおいて認められる一般状態及び行動観察変化のうち、嘔吐は他の症状の発現と比較して低用量から確認された。特にイヌにおいては 50 mg/kg から嘔吐が確認され、体表面積換算でヒト相当量に変換すると 1620 mg/人となり、申請した 1 日最高用量であ

る 2250 mg を下回る。本剤の 4 試験における主な有害事象は消化器症状であったが、重症度はほとんどが軽度であった。「下痢」、「悪心」、「腹痛」、「嘔吐」及び「食欲不振」については中等度の事象も認められたが、発現割合は 0.2～2.2 %と低く、重度の有害事象は認められなかった。

本薬の心血管系に及ぼす作用については、反復飲水投与（開始用量：350 mg/kg/日、維持用量：500 mg/kg/日）により高血圧自然発症ラット（以下、「SHR」）で血圧低下が認められたが、正常ラット（WKY ラット）の血圧に影響を及ぼさなかった。なお、当該試験において本薬の血漿中濃度は測定されていないが、本薬は高血圧状態において血圧上昇や心拍数上昇の軽減を示すにとどまり、その血圧低下作用も顕著ではなかった。単回静脈内投与により SHR 及び正常ラットにおいて血圧低下作用を示したが、正常ラットでは SHR と比べて血圧低下作用が弱く、SHR における血圧低下作用も強くはなかった。ラットの心拍数に対しては、陽性変時作用あるいは陰性変時作用の相反する作用が報告されており、一致した知見は得られていない。また、*in vitro* の検討では、本薬は摘出血管及び培養血管平滑筋細胞においてそれぞれ平滑筋収縮薬による血管平滑筋収縮作用及び細胞内 Ca^{2+} 増加作用を抑制した。培養血管平滑筋細胞における平滑筋収縮薬による細胞内 Ca^{2+} 増加作用の抑制作用は 1 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度から認められ、この濃度は申請した 1 日最高用量である 2250 mg を日本人健康成人男性に単回投与したときの C_{max} （平均 4282 ng/mL）（5.3.3.1.1）の 0.24 倍であったが（ヒト血漿タンパク結合率 1.1～2.8 %を用いて、血漿中遊離薬物濃度として計算）、摘出血管を用いた平滑筋収縮薬による収縮に対する血管平滑筋弛緩作用は 3 mmol/L 以上の濃度から認められ、この濃度は上記 C_{max} の 117～119 倍以上であった。本剤の 4 試験において血圧及び脈拍数の変動は認められておらず、動物や *in vitro* の検討において認められた心血管系に対する作用はヒトにおける重篤な有害事象発現を示唆するものではないと考える。

機構は、回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定された。また、ラット血漿中本薬濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定され、定量下限は 5.0 ng/mL であった。

(1) 吸収（4.2.2.2.1～6、4.2.3.7.7.1）

雌雄動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル、雌雄各 3 例）に ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの動物種においても、放射能は投与後 0.5～2 時間に C_{max} に達した後速やかに低下した。トキシコキネティクス試験において、雌雄ラット（各 3 例）に本薬 100～400 mg/kg を単回経口投与したとき、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は用量の増加とほぼ比例す

る増加を示した。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ (BA) *は、ラット：雄 45.0 % 及び雌 29.3 %、イヌ：雄 58.5 % 及び雌 54.2 %、サル：雄 61.6 % 及び雌 64.3 % であった。

雌雄ラット、雌ウサギ及び雌雄イヌ（各 3 例）に ^{14}C 標識体 50 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、初回及び 7 回投与後の血漿中放射能濃度推移は同様であり、 $t_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} に大きな変化は認められず、薬物動態は反復投与による影響を受けないと考えられた。

(2) 分布 (4.2.2.2.2、4.2.2.2.3、4.2.2.3.2、4.2.2.3.3)

ラット（雄、各時点 3 例）に ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したとき、大部分の組織において、放射能は投与 2 時間後に最高値を示した。組織中放射能濃度を血漿中放射能濃度と比較すると、腎臓で 4.9 倍、肝臓で 3.4 倍、副腎、肺、心臓、骨髄及び皮膚で 1.8～1.3 倍であった。組織からの放射能の消失は投与 24 時間後までは速やかであり、残留性を示す組織は認められなかった。ラット（雄、各時点 3 例）に ^{14}C 標識体 50 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、7 回目の投与 24 時間後の組織中放射能濃度を初回投与 24 時間後と比較すると、白色脂肪、眼球、大腿骨、血液、皮膚、脳及び骨格筋で約 2.0～2.9 倍であったが、その他の組織では 2 倍未満であり、反復投与による蓄積性は認められないと考えられた。

妊娠 16 日のラット及び同 18 日のウサギ（各時点 3 例）に ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児中放射能濃度は、ラットでは 120 時間後まで母動物の血漿中濃度より低く推移したのに対し、ウサギでは投与 48 時間後に母動物の血漿中濃度より高値となった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける本薬の血漿タンパク結合率 (0.1～100 µg/mL、*in vitro*) は 0.0～2.8 %（平均値、以下同様）、血球移行率は、マウスで 34.1～38.9 %、ラットで 37.6～41.6 %、ウサギで 11.8～17.3 %、イヌで 1.8～6.4 % 及びサルで 23.6～27.8 % であった（ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」の項を参照)。

(3) 代謝 (4.2.2.4.1～3)

雌雄動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル、雌雄各時点 2～6 例）に ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回又は 1 日 1 回 7 日間反復経口投与、もしくは 25 mg/kg を単回静脈内投与したとき、ウサギの血漿及び尿中に 1-メチルビグアナイドが検出されたほか、生体試料中に代謝物は認められず、本薬はウサギ以外の動物種では代謝を受けないと考えられた。

(4) 排泄 (4.2.2.2.1～5)

雌雄動物（マウス雌雄各 6 例、ラット、ウサギ、イヌ及びサル、雌雄各 3 例）に ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回又は 1 日 1 回 7 日間反復経口投与、ウサギを除く動物に 25 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 120 時間後までの放射能の排泄率（投与放射能に対する割合）は、

* 本薬はラット、イヌ及びサルで代謝を受けないことから、血漿中放射能濃度を血漿中未変化体濃度と見なして単回静脈内投与時 (25 mg/kg) との比較に基づき算出された

単回経口投与では、マウス：尿中 47.5～49.2 %及び糞中 32.3～36.1 %、ラット：尿中 51.1～65.8 %及び糞中 30.9～44.1 %、ウサギ：尿中 57.0～57.8 %及び糞中 34.4～35.2 %、イヌ：尿中 86.4～87.4 %及び糞中 16.8～18.7 %、サル：尿中 42.1～48.0 %及び糞中 39.5～44.0 %、反復経口投与では、ラット：尿中 45.9～48.1 %及び糞中 50.1～50.4 %、ウサギ：尿中 53.0 %及び糞中 39.1 %、イヌ：尿中 68.7～77.8 %及び糞中 22.3～26.3 %、単回静脈内投与では、マウス：尿中 71.7～86.3 %及び糞中 5.25～10.5 %、ラット：尿中 92.4～92.6 %及び糞中 3.69～5.01 %、イヌ：97.5～98.6 %及び 0.76～1.55 %、サル：尿中 77.5～89.7 %及び糞中 1.29～1.71 %であった。以上より、いずれの動物種においても主排泄経路は尿中であると考えられた。

授乳ラット（各時点 2 例）に ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能は、投与 4 時間後に最高値に達した後に経時的に低下した。投与 8 時間後以降は、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも高値を示し、投与 24 時間後では血漿中濃度の約 6.7 倍であった。

<審査の概略>

非臨床薬物動態試験は、薬効が認められる用量より低い用量（50 mg/kg）で実施されていたことから、機構は、薬理及び毒性試験で用いた用量における本薬の薬物動態について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットへの 50 mg/kg 経口投与試験で得られた $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ をトキシコキネティクス試験（用量：100、200 及び 400 mg/kg）のデータに追加し、用量と薬物動態パラメータを検討したところ、50～400 mg/kg の範囲における用量と $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ の関係はトキシコキネティクス試験における用量と $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ の関係と同様であることを確認した。

機構は、本薬は国内外で豊富な臨床使用実績を有する医薬品であり、現在まで得られている情報を踏まえ、申請者の回答を了承するとともに、提出された非臨床薬物動態試験成績に大きな問題はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性に関する資料は主な資料としては、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 資料が参考資料として提出された。また、申請者が新たに実施した試験として、本薬とフェンホルミンのラットにおける乳酸値への影響検討試験（4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.2、4.2.3.7.7.4）の成績が評価資料として提出された。

その他の毒性に関する資料として機構は、それらの資料も含め、主な試験について毒性プロファイルの評価を行った。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1.1～4）

単回経口投与における概略の致死量は、マウスで 1920 mg/kg、雄ラットで 1730 mg/kg、雌

ラットで 1000 mg/kg、ウサギで 100 mg/kg、雄イヌで 889 mg/kg、雌イヌで 281 mg/kg と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、マウス（90 日間、52 週間）及びラット（90 日間、52 週間、78 週間）による混餌投与試験、イヌ（6 ヶ月間、78 週間）及びサル（2 年間）による強制経口投与試験の成績が提出された。

1) マウス 90 日間混餌投与試験（4.2.3.2.1）

マウス（雌雄各 9 例/群）に本薬 0（対照）、500、1000 及び 2000→1500（投与 3 週～）mg/kg/日を投与した結果、2000 mg/kg/日群の雄で体重及び摂餌量の減少が認められたが、本薬減量後、回復した。2000→1500 mg/kg/日群の雌で卵巣嚢胞が 2 例認められたが、発現頻度は 2000～2007 年の試験実施施設の背景値（26.4 %）の範囲内であること、マウス 52 週間混餌投与試験（4.2.3.2.2）の 1500mg/kg/日群で同様の所見は認められていないことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

2) マウス 52 週間混餌投与試験（4.2.3.2.2）

マウス（雌雄各 42 例/群）に本薬 0（対照）、150、450 及び 1500 mg/kg/日を投与した結果、1500 mg/kg/日群の雄 1 例、雌 2 例、450 mg/kg/日群の雌 2 例、150 mg/kg/日群の雄 1 例が死亡した。1500 mg/kg/日群で体重増加抑制、尿細管の嚢胞状拡張及び上皮の空胞化が認められ、無毒性量は腎臓の所見に基づき、450 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 90 日間混餌投与試験（4.2.3.2.3）

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 0（対照）、300、600 及び 900 mg/kg/日を投与した結果、600 mg/kg/日以上群で腎相対重量増加、肝相対重量増加傾向、水腎症（雄 1、雌 2 例）、300 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、血中グルコース高値が認められた。

4) ラット 52 週間混餌投与試験（4.2.3.2.4）

ラット（雌雄各 20 例/群）に本薬 0（対照）、150、300、600 及び 900 mg/kg/日を投与した結果、600 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、消瘦、150 mg/kg/日以上群でアルブミン及び A/G 比の低値が認められたことから、無毒性量は 150 mg/kg/日未満と判断されている。

5) イヌ 6 ヶ月間経口投与試験（4.2.3.2.8）

ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（対照）、50、50→150（2～4 週）→100（5 週～、以下、「100 mg/kg/日群」）及び 50→150（2 週～）mg/kg/日を投与した結果、50→150 mg/kg/日群で全例及び 100 mg/kg/日群の雌 2 例がいずれも投与 7 週までに死亡又は切迫殺され、腎髄質の赤色化、胃粘膜のびらん、大脳回の平坦化、髄膜脈管系のうっ血、脳神経細胞壊死、

脳水腫、心筋萎縮、消化管の白血球浸潤等がみられた。生存例では、100 mg/kg/日群で嘔吐、下痢、脳の神経細胞壊死及び血管細胞核濃縮・肥大、50 mg/kg/日以上で脳の血管壁肥厚、腎糸球体メサンギウム細胞肥厚、肝の類洞の多核白血球浸潤がみられた。無毒性量は 50 mg/kg/日未満と判断されている。

6) イヌ 78 週間経口投与試験 (4.2.3.2.9)

ビーグル犬（雌雄各 4 例/群）に本薬 0（対照）、50 及び 50→100（3 週～）mg/kg/日を投与した結果、50→100 mg/kg/日群の雄 1 例（投与 5 週）、雌 3 例（投与 6、18、58 週）が死亡又は切迫殺され、脳の血管増生、腎糸球体メサンギウム細胞肥厚、骨格筋変性等がみられた。50→100 mg/kg/日群で AST・ALP の上昇、50 mg/kg/日以上で流涎、間代性痙攣、嘔吐、下痢、卵巣及び子宮の重量低下がみられた。無毒性量は 50 mg/kg/日未満と判断されている。

7) サル 2 年間経口投与試験 (4.2.3.2.10)

アカゲザル（雌雄各 4 例/群）に本薬 0（対照）、60、180 及び 480→360（2 週～）mg/kg/日を 1 日 2 回に分け投与した結果、投与 22 週以降に 480→360 mg/kg/日群の雌雄各 3 例が死亡又は切迫殺され、雌 1 例は腸管出血による死亡、他の 5 例の死因は不明であった。480→360 mg/kg/日群で胆管増生、肝細胞空胞化、腸間膜リンパ節のリンパ減少、180 mg/kg/日以上の群で下痢、血便、嘔吐、流涎等がみられた。無毒性量は 60 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1～3、4.2.3.3.2.1)

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマを用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄小核試験は、いずれも陰性と判断された。

(4) がん原性試験

1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

ICR マウス（雌雄各 60 例/群）に本薬 0（対照）、150、450 及び 1500 mg/kg/日を 91 週間混餌投与した結果、1500 mg/kg/日群の雄で腎腺腫がみられたが、当該系統のマウスでは腎の腺腫がしばしば認められること、腎で嚢胞性変化がみられることから、本薬の直接のがん原性を示唆するものではないと判断されている。450 mg/kg/日以上で子宮間質ポリープ、本薬投与群の雄で良性ライディッヒ細胞腫、雌で黄体腫等がみられたが、用量相関性はなかった。非腫瘍性変化として、450 mg/kg/日以上で雄で嚢胞性腎症を伴うアミロイド沈着、陰茎のびらん、膀胱炎及び包皮炎症等の下部泌尿生殖器病変の発現頻度増加、本薬投与群の雄で近位尿細管上皮の空胞化等がみられた。

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1.2)

SD ラット（雌雄各 60 例/群）に本薬 0（対照）、150、300、600 及び 900 mg/kg/日を 104 週間（雄）、又は 99 週間（雌）混餌投与した結果、900 mg/kg/日群の雌で子宮間質ポリープの

発生頻度増加がみられたが、背景データをわずかに上回る程度であり本薬のがん原性を示すものではないと判断されている。

非腫瘍性変化として、900 mg/kg/日群の雄で下垂体変異細胞巣、300 mg/kg/日以上群の雌で子宮腺の嚢胞化等の発現頻度増加がみられた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて、強制経口投与により実施された。なお、ラット及びウサギで胎盤通過性（4.2.2.2.2、4.2.2.2.3）、ラットで乳汁移行性（4.2.2.2.2）が検討され、胎盤通過性及び乳汁移行性が示唆されている。

1) ラット受胎能及び一般生殖能試験（4.2.3.5.1.1）

ラット（雄 12、雌 24 例/群）に本薬 0（対照）、120、300 及び 600 mg/kg/日を交配前 9 週から剖検まで（雄）、雌ラットの帝王切開群（9～12 例/群）は交配前 2 週から妊娠 14 日まで、分娩観察群（10～13 例/群）は交配前 2 週から分娩後 21 日まで経口投与した結果、親動物、受胎能及び胎児に本薬の影響は認められず、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性、生殖能及び胚発生について 600 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1）

妊娠ラットに本薬 0（対照、23 例）、120、300 及び 600 mg/kg/日（各 22 例/群）、陽性対照としてアセチルサリチル酸 250 mg/kg/日（24 例/群）を妊娠 6～15 日に経口投与した結果、母動物、生殖能及び胎児に本薬の影響は認められなかった。陽性対照群では母動物で体重増加抑制、胎児に無眼瞼、外脳、停留精巣、骨格異常等が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び胎児について 600 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.2）

妊娠ウサギに本薬 0（対照、17 例）、50、100 及び 140 mg/kg/日（それぞれ 18、15、19 例）を妊娠 6～18 日に経口投与した結果、F₀雌の 140 mg/kg/日群で 4 例及び 50 mg/kg/日群で 1 例が死亡、140 mg/kg/日群で 4 例（うち 1 例は死亡）及び 100 mg/kg/日群で 1 例が流産した。100 mg/kg/日以上群の F₀雌で乾燥便、摂餌量低下がみられた。本薬投与群の F₁胎児で頭蓋骨の異常骨化がみられたが用量相関性及び発現母動物数に差がないこと、並びに試験実施施設の背景値 14.0～73.7 %（19■■～19■■年）の範囲内であるとして本薬の影響ではないと判断された。無毒性量は母動物の一般毒性について 50 mg/kg/日未満、生殖能について 50 mg/kg/日、胎児について 140 mg/kg/日と判断されている。

4) ラット周産期及び授乳期投与試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠ラット（120 mg/kg/日のみ 19 例、他は各 20 例/群）に本薬 0（対照）、120、300 及び 600 mg/kg/日を妊娠 15 日～分娩後 21 日に経口投与した結果、母動物、生殖能及び胎児に本

投与 1 日目に投与 6～24 時間後、投与 28 日目に投与 1～24 時間後まで、対照群の 2～4 倍の高値を示した。本薬投与群では投与に関連した影響はみられなかったが、フェンホルミン投与群では 200 mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、全投与群で軟便等がみられた。

以上、1) ～3) の検討の結果、血中乳酸値の上昇作用について、本薬ではヒト曝露量相当量投与時に一過性の上昇作用が認められたが、反復投与による増強傾向は認められなかった。フェンホルミンでは、ヒト曝露量より低い用量を投与したときに持続的な上昇作用が認められ、反復投与により増強傾向が認められた。

<審査の概略>

(1) 血中乳酸値の上昇作用について

機構は、血中乳酸値の上昇作用の機序について、本薬とフェンホルミンとを比較した上で、現在の知見を踏まえた考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬及びフェンホルミンはビグアナイド系薬剤であり、共通の薬理作用として、ミトコンドリアの呼吸鎖 Complex I 阻害、糖新生抑制、末梢組織における糖利用促進等が報告されており (Owen MR, *et al.*, *Biochem J*, 2000;348: 607-614)、血中乳酸値上昇とこれらの薬理作用との関連性が示唆されている。一方、血中乳酸値上昇の持続性や肝臓の遺伝子発現への影響等で、本薬とフェンホルミンとは異なる傾向が示されている。

ラット単回及び反復投与による血中乳酸値への影響検討試験 (4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.2、4.2.3.7.7.4) の結果から、血中乳酸値上昇作用について、本薬では一過性であるが、フェンホルミンでは持続的であり、反復投与により増強傾向がみられた。また、各ヒト曝露量相当量では、フェンホルミンの方が強い血中乳酸値上昇作用を持つと考えられる。

本薬とフェンホルミンの血中乳酸値上昇作用の相違についての詳細なメカニズムは不明だが、両薬物の物性、化学構造等の違いによるミトコンドリア等の生体膜の透過性や結合性の差との関連性を示す報告がある (Lee Aj, *Pharmacotherapy*, 1996; 16: 327-351, Schäfer G, *Pharmacol Ther*, 1980; 8: 275-295, Owen MR, *et al.*, *Biochem J*, 2000;348: 607-614)。また、本薬はフェンホルミンより $t_{1/2}$ が短く、肝臓や筋肉に蓄積しにくいこと、並びにフェンホルミンは乳酸の酸化を阻害するため骨格筋組織からの乳酸放出が増加するが、本薬は酸化的糖利用を促進し乳酸放出には変化がないことが報告されている (Lee Aj, *Pharmacotherapy*, 1996; 16: 327-351, Schäfer G, *Diabete Metab*, 1983; 9: 148-163, Bailey CJ & Puah JA, *Diabete Metab*, 1986; 12: 212-218, Stumvoll M, *et al.*, *N Engl J Med*, 1995; 333: 550-554)。さらに、db/db マウスの肝臓における遺伝子発現を両薬物で比較した結果、フェンホルミンによって発現変動した遺伝子数は、本薬に比べ多く、特に、ストレス応答に関連した遺伝子が多かったことから (4.2.1.1.20)、本薬はフェンホルミンに比べて肝臓の遺伝子発現に対する影響が小さい可能性が考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬投与により、ラットで血中乳酸値の上昇作用が認めら

れているが、フェンホルミンではヒト曝露量相当量を下回る用量から血中乳酸値の上昇がみられた一方で、本薬ではヒト曝露量相当量以上の用量で血中乳酸値上昇がみられ、その程度はフェンホルミンより小さい。また、フェンホルミンでみられた反復投与による血中乳酸値上昇作用の増強は本薬ではみられない。したがって、これらの毒性試験成績からは血中乳酸値上昇により乳酸アシドーシスが発症する可能性は、本薬の方がフェンホルミンより低いと考える。

(2) 反復投与毒性試験の主な所見と無毒性量及び安全域について

機構は、反復投与毒性試験の主な所見の毒性学的意義と回復性、ヒトにおける曝露量と比較した上で臨床使用における本薬の安全性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎臓に関連する所見として、マウスでは尿細管の嚢胞状拡張及び上皮の空胞化 (4.2.3.2.2)、ラットでは水腎症 (4.2.3.2.3)、イヌでは糸球体メサンギウム細胞の肥厚及び BUN の上昇が認められたが (4.2.3.2.8)、本剤の 4 試験において、血中クレアチニン増加及び蛋白尿等の腎機能に関連する有害事象の発現割合は 0.2～0.6 % (本剤群の合計として) でいずれも軽度であったことから (2.7.4.2.1.5.4)、マウス等でみられた所見はヒトにおける有害事象発現を示唆しないと考える。

肝臓に関連する所見として、ラットで A/G 比の低値等が認められたが、関連する病理組織学的所見及び本剤の 4 試験で関連する有害事象はみられていないことから、毒性学的意義は低いと考えられる。

中枢神経に関連する所見として、イヌでは、脳の病理組織学的変化 (神経細胞壊死、血管壁肥厚等) 及び痙攣等一般状態の変化が認められ、本薬の影響と考える。しかし、本剤の 4 試験において、頭痛、浮動性めまい、傾眠等の神経系障害の有害事象発現割合は 3.0 % 以下 (本剤群の合計として) でいずれも軽度であったこと、並びに他の動物では同様の所見は認められていないことから、イヌでみられた所見はヒトにおける有害事象発現を示唆しないと考える。

回復性の検討は行われていないが、上記の所見の毒性学的意義及びヒトへの外挿性は低いと考えられることから、臨床使用において安全性が問題となる可能性は低いと考えられる。また、げっ歯類による各試験の曝露量のデータは得られていないが、無毒性量を体表面積換算すると、2187～2916 mg/人 (体重 60 kg 換算) となり、本薬の 1 日最高用量 2250 mg まで概ね安全性は担保されていると考える。イヌの無毒性量は 50 mg/kg/日未満であるが、イヌに 50 mg/kg/日を投与したときの 7 回投与後の AUC_{0-t} は雄で 61.75 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ 、雌で 78.52 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ であり、ヒトに 2250 mg を 6 日間投与したときの最終投与時の $AUC_{0-\infty}$ 16542.3 ng $\cdot\text{hr/mL}$ を上回っていた。

機構は、マウス、ラット、サル及びウサギによる単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1～3、4.2.3.1.6) において、痙攣、歩行失調、呼吸数減少等がみられていること、並びにイヌ反復投与毒性試験の無毒性量とヒトの最高用量の曝露量から推測される安全域が狭いことから、ヒトにおいて中枢神経系の有害事象が発現する可能性、及び本薬の過量投与による中枢神経系への影響

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。単回投与毒性試験でみられた所見については、いずれも死亡例が発現する用量付近の瀕死状態における所見と考えられる。本剤の企業中核データシート（CCDS:2007年2月15日版）において、[]及び[]の器官別大分類に該当する副作用は[]のみであった。また、定期的安全性最新報告（No.1～9）の各報告で[]が報告されたが、CCDSを改訂すべきと考えられる事象は認められなかった。

機構は、提出された反復投与毒性試験に関する資料については、本薬の曝露量、回復性等のデータが不足しており、所見の評価が十分なされているとは言い難いとする。また、マウス、ラット及びイヌでみられた腎臓への影響については、本薬が腎臓に高濃度に分布すること、主要排泄経路が尿であることから、ヒトの腎臓に影響する可能性が考えられるが、本薬の臨床使用経験が豊富にあることや、臨床試験における腎機能に関連する有害事象の発現割合、及び腎機能障害のある患者に対して投与禁忌とされていることに鑑み、現時点において更なる検討の必要性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床試験4試験（D3002011、D3002002、D3002012、D3002067）、参考資料として、海外臨床試験1試験（[]-11-6023）の成績が提出された。

ヒト生体試料中のメトホルミンの定量には、LC-MS/MS法（血漿、定量下限10 ng/mL）及びHPLC-UV法（尿、定量下限1 µg/mL）が用いられた。

なお、本剤の臨床開発では、国内臨床試験製剤（250 mg 及び 500 mg []錠）と、それらにおいて[]の[]が[]ため250 mg []錠（国内臨床試験製剤）の[] F250 mg 錠（以下、「申請製剤」）が用いられた。

(1) 生物学的同等性試験（5.3.1.2.1：試験番号 D3002011<20[]年[]月～[]月>）

日本人健康成人男性を対象に、申請製剤と国内臨床試験製剤（250 mg 錠）間の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

治験薬が投与された16例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

主要評価項目であるAUC_{0-24hr}及びC_{max}について、国内臨床試験製剤に対する申請製剤の幾何平均比の点推定値とその[90%信頼区間]は、それぞれ1.045 [0.982, 1.112] 及び1.010 [0.943, 1.083] であり、両製剤の生物学的同等性が示された。

安全性について、有害事象は認められなかった。

(2) 単回投与及び食事の影響試験（5.3.3.1.1：試験番号 D3002002<20[]年[]月～[]月>）

日本人健康成人男性を対象に、本剤 250 mg、500 mg、750 mg、1500 mg 及び 2250 mg 経口投与時の薬物動態及び安全性を検討するため（ステップ 1～5）、並びに本剤 750 mg 経口投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討するため（ステップ 3）、無作為化プラセボ対照二重盲検（ステップ 3 は 2 用法 2 期クロスオーバー）試験が実施された（ステップ 1、2、4 及び 5 における薬物動態及び安全性については「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項を参照）。

用法は、ステップ 1、2、4 及び 5 では 10 時間以上の絶食下、単回経口投与、ステップ 3 では 10 時間以上の絶食下又は朝食開始 30 分後に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 6 日間以上とされた。なお、ステップ 3 では空腹時投与先行群と食後投与先行群の各 7 例のうちそれぞれプラセボ群が 1 例、他のステップでは各 8 例のうちプラセボ群がそれぞれ 2 例設定された。

治験薬が投与された延べ 60 例（プラセボ：12 例、本剤：48 例）全例が安全性解析対象とされ、本剤が投与された 36 例が薬物動態解析対象とされた。

ステップ 3（750 mg 投与）における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。

表 1 ステップ 3（750 mg 投与）におけるメトホルミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	空腹時投与（n=12）	食後投与（n=12）
C_{max} (ng/mL)	2163±517	1682±449
t_{max} (hr)	2.1±0.7	3.0±0.8
AUC_{0-48hr} (ng・hr/mL)	11802±2221	11229±2068
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	11834±2195	11260±2056
λ_z (1/hr)	0.16±0.05	0.16±0.05
$t_{1/2}$ (hr)	4.7±1.7	4.9±1.6
MRT (hr)	5.9±1.1	6.8±0.9
Vd_{ss}/F (L)	305.2±101.9	365.9±90.7
CL/F (L/hr)	50.9±8.6	53.5±9.6
CL _R (L/hr)	27.0±4.1	29.9±4.3
Ae (mg)	318.6±64.7	331.2±45.1
累積排泄率 (%)	54.5±11.1	56.6±7.7

平均値±標準偏差

λ_z ：終末相の消失速度定数、MRT：平均滞留時間、 Vd_{ss}/F ：見かけの分布容積（定常状態）、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL_R：腎クリアランス、Ae：尿中排泄量

食後投与では空腹時投与に比べ C_{max} は約 20 %低下、 t_{max} 及び MRT は約 1 時間延長したが、 AUC_{0-48hr} 及び尿中排泄率には差が認められなかった。

(3) 食直前/食後投与薬物動態比較試験 (5.3.3.4.2：試験番号 D3002012<20 年 月～ 月>)

日本人健康成人男性を対象に、本剤 500 mg の食直前及び食後経口投与時の薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 2 用法 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法は、10 時間以上の絶食下、食直前投与は朝食開始 10 分前、食後投与は朝食開始 30 分後に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 4 日間以上とされた。

治験薬が投与された 12 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

食直前投与と食後投与の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} について、幾何平均比（食直前/食後）の点推定値とその〔90 %信頼区間〕は、それぞれ 0.942 [0.854, 1.039] 及び 1.034 [0.955, 1.121] であった。食後投与と比較して食直前投与では、 t_{max} は平均 1.92 時間短縮した。

安全性について、有害事象は食後投与の 1 例に 2 件（AST 増加・血中 CK 増加）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) 既承認製剤との薬物動態比較試験 (5.3.5.4.1 : 試験番号 D3002067<20 年 月～ 月>)

日本人健康成人男性を対象に、申請製剤と既承認製剤（メルビン）の 250 mg 単回経口投与時の薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法は、10 時間以上の絶食下、単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 4 日間以上とされた。

治験薬が投与された 12 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

申請製剤とメルビンの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} について、幾何平均比（本剤/メルビン）の点推定値とその〔90 %信頼区間〕は、それぞれ 1.060 [0.993, 1.130] 及び 1.015 [0.931, 1.108] であった。その他の参考パラメータ（ $AUC_{0-\infty}$ 、消失速度定数、 t_{max} 、MRT）についても、申請製剤とメルビンの値は同様であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

(5) 生物学的同等性及び食事の影響試験 (5.3.3.1.3 : 試験番号 -11-6023<19 年 月～19 年 月>、参考資料*)

外国人健康成人男性を対象に、メトホルミンの錠剤及び液剤を経口投与したときの吸収率、並びにメトホルミン（錠剤）の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、空腹時に錠剤を 500 mg、850 mg、液剤を 850 mg、食後（高脂肪、高カロリーの朝食後）に錠剤を 850 mg 単回経口投与とされた。

24 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、錠剤及び液剤の 850mg 空腹投与時の薬物動態パラメータは同様であった。錠剤 500 mg 投与時における C_{max} 、 AUC_{0-48hr} 及び $AUC_{0-\infty}$ から算出した錠剤 850 mg 投与時のそれらは、液剤 850 mg 投与時と比較して約 18 %増加したが、腎クリアランスは同様な値であったことから、吸収過程が反映していると考えられた。850 mg 食後投与では 850 mg 空腹時投与に比べ C_{max} は約 35 %減少、 t_{max} は約 40 分延長、 AUC_{0-48hr} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約 20 %減少した。

<審査の概略>

申請製剤とメルビンの生物学的同等性について

* 機構注：当該参考資料については薬物動態の結果のみを記述した

機構は、本剤が承認された場合、一物多名称の観点からメルビン（申請者が製造販売しているメトホルミン製剤）をどのように整理する考えであるのか説明を求めた。

申請者は、本剤の承認後は、

と回答した。

申請資料において、本剤が上市された際には既承認のメルビンから本剤へ切り替えられる場合を想定し、メルビンと F250 mg 錠（本剤の申請製剤）との薬物動態比較試験（D3002067）を実施した結果、両製剤の薬物動態に差はないと考えられたと申請者は説明している。機構は、D3002067 試験は健康成人を対象とした薬物動態比較試験であったことから、本剤とメルビンの溶出試験成績を提出した上で、高齢者における両製剤の薬物動態について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）を準用し、メルビンを標準製剤、申請製剤を試験製剤として溶出試験を実施したとき、いずれの試験液においても、規定された時点の測定値は標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲を超えており、申請製剤とメルビンの溶出に類似性は認められなかった。D3002010 試験において、本剤 500 mg を高齢者に空腹時単回投与したとき、非高齢者と比較して血漿中からのメトホルミンの消失又は腎排泄が遅延したが、この薬物動態の変化は年齢よりも腎機能の影響を大きく受けた可能性が示唆され、高齢者において臨床上特に問題となる程度ではないと考えられた。メルビンとの薬物動態比較試験（D3002067）からは、申請製剤とメルビンの薬物動態に差はないと考えられたものの、厳密には、メルビンの高齢者における薬物動態を本剤の高齢者における薬物動態から類推することはできないと考える。

機構は、以下のように考える。提出された溶出試験成績において、いずれの試験液（pH1.2、4.0、6.8 及び水）においても、申請製剤の平均溶出率は高く、メルビンの平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲を超えており、特に pH6.8 では平均溶出率の差が 40 %以上であった。D3002067 試験より、健康成人では両製剤の薬物動態は同様であると考えられるが、pH6.8 の試験液の溶出試験結果を踏まえれば、低胃酸被験者による生物学的同等性試験に基づき申請製剤とメルビンの評価を行うべきであったと考える。しかしながら、増量効果検討試験（D3002053）において、既承認のメトホルミン 750 mg/日を服用しても血糖コントロールが不十分な患者に本剤 1500 mg/日を 12 週間投与したところ、安全性について大きな問題はみられなかったことから、メルビンから本剤への切替の際に、大きな問題が生じる可能性は低いと考える。なお、D3002053 試験における検討症例は多くないことから、メルビンを含む既承認のメトホルミン製剤から本剤への切替時の安全性及び有効性については、製造販売後にさらに情報収集する必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、健康成人を対象とした国内臨床試験 3 試験 (D3002002、D3002004、D3002010)、参考資料として、海外臨床試験 8 試験 (■-12-6023、■-13-6023、■-2B-6023、■-03-6023～■-06-6023、■-01-6023) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3.3、4.2.2.4.3、4.2.2.6.1) の成績も提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3.3、4.2.2.4.3、4.2.2.6.1)

ヒトにおけるメトホルミンの血漿タンパク結合率及び血球移行率 (0.1～100 µg/mL、*in vitro*) は 1.1～2.8 % 及び 5.4～10.5 % であった。

ヒト肝ミクロソームを用い、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対するメトホルミンの阻害作用を検討したところ、最高 400 µM までの添加において、50 % 以上の阻害作用は認められなかった。

ヒト各種トランスポーター (hOAT1～4、hOCT1～3) の遺伝子を発現させた細胞における ¹⁴C 標識体の取り込みは、腎臓に発現している有機カチオントランスポーター hOCT2 の発現細胞で特に大きかった。

(2) 臨床薬物動態試験

1) 単回投与及び食事の影響試験 (5.3.3.1.1 : 試験番号 D3002002<20■年■月～■月>)

日本人健康成人男性を対象に、本剤 250 mg、500 mg、750 mg、1500 mg 及び 2250 mg 経口投与時の薬物動態及び安全性、並びに本剤 750 mg 経口投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が実施された (試験デザインの詳細及び食事の影響については「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項を参照)。

治験薬が投与された延べ 60 例 (プラセボ : 12 例、本剤 : 48 例) 全例が安全性解析対象とされ、本剤が投与された 36 例が薬物動態解析対象とされた。

空腹時に単回投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 空腹時に単回投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	250 mg (n=6)	500 mg (n=6)	750 mg (n=12)	1500 mg (n=6)	2250 mg (n=6)
C _{max} (ng/mL)	898±168	1341±329	2163±517	3063±397	4282±1200
t _{max} (hr)	1.9±1.1	2.3±0.9	2.1±0.7	2.1±0.2	1.5±0.8
AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)	4861±577	8019±2347	11802±2221	17820±2449	22704±4141
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	4861±577	8028±2339	11834±2195	17923±2435	22798±4138
λ _z (1/hr)	0.25±0.05	0.18±0.04	0.16±0.05	0.12±0.04	0.13±0.04
t _{1/2} (hr)	2.9±0.6	4.0±1.4	4.7±1.7	5.9±1.4	5.5±1.4
MRT (hr)	4.8±0.4	5.8±1.0	5.9±1.1	6.5±1.2	6.2±0.8
Vd _{ss} /F (L)	195.6±23.2	305.4±113.7	305.2±101.9	436.1±115.4	499.8±139.4
CL/F (L/hr)	40.6±4.7	51.8±13.4	50.9±8.6	66.3±8.9	79.4±16.1
CL _R (L/hr)	29.6±4.0	31.9±4.7	27.0±4.1	27.6±3.5	29.3±3.0
Ae (mg)	143.3±20.4	251.4±59.1	318.6±64.7	492.5±83.4	660.7±86.6
尿中排泄率 (%)	73.5±10.5	64.5±15.2	54.5±11.1	42.1±7.1	37.7±4.9

平均値±標準偏差

血漿中メトホルミン濃度は用量に対応して増加し、推定臨床用量（1回あたり）である 250～750 mg 投与時の薬物動態は線形であると考えられた。一方、1500 mg 以上では、用量の増加比よりも $C_{\max}$ 、 AUC_{0-48hr} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加は小さく、用量の増加に伴い尿中排泄率が低下し、吸収量の低下が示唆された。

安全性について、有害事象は 3 例 6 件（500 mg 投与 2 例 2 件：いずれも下痢、2250 mg 投与 1 例 4 件：腹痛、悪心、嘔吐、発熱）認められ、いずれも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」）とされたが、軽度であった。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 反復投与試験（5.3.3.1.2：試験番号 D3002004<20 年 月～ 月>）

日本人健康成人男性を対象に、本剤 500 mg、750 mg を 1 日 3 回 6 日間反復経口投与したときの薬物動態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、1 日 3 回毎食開始 30 分後に本剤 500 mg 及び 750 mg（1 日量 1500 mg 及び 2250 mg）を経口投与とされ、第 1 日及び 9 日目は 1 日 1 回朝食後のみ投与、第 2 日目は投与せず、反復投与期間は 6 日間（第 3～8 日目）とされた。なお、各ステップ（本剤 500 mg 又は 750 mg）12 例のうちプラセボ群がそれぞれ 3 例設定された。

治験薬が投与された 24 例（プラセボ投与 3 例ずつ計 6 例、本剤投与 9 例ずつ計 18 例）全例が安全性解析対象とされ、本剤が投与された 18 例（自己都合により 750 mg 投与を辞退した 1 例を含む）が薬物動態解析対象とされた。

食後に反復投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 食後に反復投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	500 mg		750 mg	
	初回投与時 (n=9)	最終投与時 (n=9)	初回投与時 (n=9)	最終投与時 (n=8)
$C_{\max}$ (ng/mL)	1198±91	1058±141	1476±346	1529±409
$t_{\max}$ (hr)	3.2±0.9	3.6±0.5	2.6±0.6	2.1±0.9
AUC_{0-8hr} (ng・hr/mL)	5998±706	5840±789	7555±1951	8771±2342
AUC_{0-48hr} (ng・hr/mL)	8193±1012	10465±1877	9972±2497	15751±3995
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	8244±1063	10760±2082	9990±2495	16542±4863
λ_z (1/hr)	0.15±0.06	0.08±0.03	0.14±0.03	0.07±0.02
$t_{1/2}$ (hr)	5.9±3.4	9.6±3.0	5.4±1.8	10.9±4.3
MRT (hr)	6.8±1.5	10.8±2.2	6.2±1.1	12.1±4.8
Vd_{ss}/F (L)	323.0±60.1	395.5±58.2	378.1±99.5	435.1±107.3
CL/F (L/hr)	48.0±6.5	37.4±7.0	61.6±14.0	37.9±10.3

平均値±標準偏差

最低血漿中濃度の推移より、本剤 1 回 500 mg 又は 750 mg を 1 日 3 回 2～4 日間反復投与することにより、血漿中メトホルミン濃度は定常状態に達すると考えられた。本剤最終投与時の $C_{\max}$ は、500 mg 及び 750 mg でそれぞれ初回投与時の 0.88 倍及び 1.01 倍、 AUC_{0-8hr} は 0.98 倍及び 1.15 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.30 倍及び 1.66 倍、各日の最低血漿中濃度は初回投与時の 1.3～1.7 倍及び 1.0～1.7 倍であったこと等から、反復投与による蓄積性はないと考えられた。

安全性について、有害事象は 18 例 66 件（プラセボ投与 1 例 7 件、500 mg 投与 8 例 23 件、750 mg 投与 9 例 36 件）認められ、本剤投与で発現した有害事象 59 件のうち、消化器症状が 52 件、血中乳酸増加が 4 件、頭痛、咽頭炎、白血球数増加が各 1 件認められ、咽頭炎及び白血球数増加以外は副作用とされた。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 高齢者薬物動態比較試験 (5.3.3.3.1 : 試験番号 D3002010<20 年 月～ 月>)

日本人健康高齢男性（年齢 65 歳以上、クレアチニンクリアランス（以下、「 C_{CR} 」）>60 mL/min）及び健康非高齢男性（年齢 20 歳以上 40 歳未満、 C_{CR} >90 mL/min）を対象に、本剤 500 mg 単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法は、10 時間以上の絶食下、単回経口投与とされた。

治験薬が投与された 18 例（高齢者 12 例、非高齢者 6 例）全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

空腹時に単回投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 空腹時に単回投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	高齢者 (n=12)	非高齢者 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	1935±633	1204±367
t_{max} (hr)	2.5±1.1	2.9±1.3
AUC_{0-48hr} (ng・hr/mL)	14236±3927	8907±2325
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	14060±3855	8683±2320
λ_z (1/hr)	0.16±0.03	0.21±0.05
$t_{1/2}$ (hr)	4.5±1.0	3.5±0.6
MRT (hr)	6.3±0.7	5.8±0.4
V_z/F (L)	196±74	238±67
CL/F (L/hr)	30.4±11.7	47.8±13.1
CL_R (L/hr)	19.5±5.3 ^a	28.4±5.8
Ae (mg)	263.2±51.5 ^a	254.1±47.6
累積排泄率 (%)	67.5±13.2 ^a	62.9±12.2

平均値±標準偏差

V_z/F : 見かけの分布容積（終末相）

^an=11

高齢者では、非高齢者と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加、 $t_{1/2}$ の延長、 V_z/F 、 CL/F 及び CL_R の減少が認められた。

安全性について、有害事象は 7 例 7 件（高齢者 4 例 4 件：下痢、筋痛、ヘモグロビン減少、 γ -GTP 増加、非高齢者 3 例 3 件：下痢 2 件、頭部不快感）認められ、筋痛及び非高齢者の下痢 1 件以外は副作用とされたが、いずれも軽度であった。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 海外反復投与試験 (5.3.3.1.4 : 試験番号 -12-6023<19 年 月～19 年 月>、参考

資料*)

健康成人男女及び2型糖尿病患者男女を対象に、本剤 850 mg、1700 mg 及び 2550 mg 単回経口投与並びに本剤 850 mg を1日3回6日間反復経口投与したときの薬物動態を検討するため、無作為化プラセボ対照単盲検4期クロスオーバー（反復投与期は非盲検非対照）試験が実施された。

用法は、単回投与については空腹時、反復投与については第1～5日目は1日3回食後、第6日目は朝食時1回投与後、8時間ごとに2回投与、第7日目は空腹時1回投与とされた。

18例（健康成人、2型糖尿病患者各9例）が薬物動態解析対象とされた。

単回投与において血漿中メトホルミン濃度は用量に対応して増加したが、用量の増加比よりも C_{max} 、 AUC_{0-48hr} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加は小さく、吸収量の低下が示唆された。

投与2～5日後の最低血漿中濃度の推移より、血漿中メトホルミン濃度は投与24～48時間後以内に定常状態に達すると考えられた。また、反復投与時の薬物動態パラメータは、単回投与時と大きな差はないと考えられた。

5) 海外高齢者薬物動態試験（5.3.3.3.2：試験番号■■-13-6023<19■■年■■月～■■月>、参考資料）

健康高齢男女（年齢65歳以上、 $C_{CR}>60$ mL/min）、健康非高齢男女（年齢18歳以上40歳以下、 $C_{CR}>90$ mL/min）及び腎機能障害者男女（年齢21歳以上60歳以下、 C_{CR} ：軽度61～90 mL/min、中等度31～60 mL/min、重度10～30 mL/min）[†]を対象に、本剤 850 mg単回経口投与時の薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法は、空腹時単回経口投与とされた。

18例（高齢者12例、非高齢者6例）が薬物動態解析対象とされた。

高齢者では、非高齢者と比較して C_{max} は約76%増加、 AUC_{0-48hr} は約60%増加した。 CL/F は約37%、 CL_R は約35%減少し、分布容積に差はなく、 $t_{1/2}$ は延長した。 C_{CR} と CL/F 及び CL_R との間に相関関係がみられ、加齢による薬物動態の変化は主に腎機能の変化によるものと考えられた。

6) 海外薬物相互作用試験（参考資料）

① グリベンクラミドとの相互作用試験（5.3.3.4.4：試験番号■■-2B-6023<19■■年■■月～■■月>）

2型糖尿病患者男女[‡]を対象に、本剤とグリベンクラミド併用投与時の薬物動態及び薬力学的な薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検3期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 850 mg、グリベンクラミド 5 mg、本剤 850 mg+グリベンクラミド 5 mg

*機構注：4)～6)の参考資料については薬物動態の結果のみを記述した

[†]機構注：腎機能障害者の結果は示されていない

[‡]主な選択基準：14日間の休薬後の空腹時血糖値が140～250mg/dLで、年齢が40歳以上67歳以下、体重が74 kg以上117 kg以下の合併症がない患者

を食直前単回経口投与とされた。

治験薬が投与された 15 例（男性 6 例、女性 9 例）のうち、投与前血清にグリベンクラミドが検出された 1 例を除く 14 例が薬物動態及び薬力学解析対象とされた。

薬物動態について、併用投与時のグリベンクラミドの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は単独投与時と比較してそれぞれ約 37 % 及び 22 % 有意に減少したが（分散分析、 $p<0.05$ ）、メトホルミンの薬物動態パラメータは単独投与時と同様であった。

薬力学について、血糖及び血清インスリンについては、メトホルミン又はグリベンクラミド単独投与時と比較して、併用による大きな影響は認められなかった。

② シメチジンとの相互作用試験（5.3.3.4.5：試験番号■■-03-6023<19■■年■■月（総括報告書作成）>）

健康成人男性を対象に、本剤とシメチジン併用投与時の薬物動態学的な薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 850 mg、シメチジン 400 mg、本剤 850 mg+シメチジン 400 mg を空腹時単回経口投与とされた。

治験薬が投与された 16 例（年齢 18 以上 45 歳以下）のうち、治験に関係ない理由による中止 1 例を除く 15 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、併用投与時のメトホルミンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24hr} は単独投与時と比較してそれぞれ約 60 % 及び 40 % 増加したが（分散分析、 $p<0.05$ ）、シメチジンの薬物動態パラメータは単独投与時と同様であった。

③ ニフェジピンとの相互作用試験（5.3.3.4.6：試験番号■■-04-6023<19■■年■■月（総括報告書作成）>）

健康成人男性を対象に、本剤とニフェジピン併用投与時の薬物動態学的な薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 850 mg、ニフェジピン 10 mg、本剤 850 mg+ニフェジピン 10 mg を空腹時単回経口投与とされた。

治験薬が投与された 18 例（年齢 18 以上 45 歳以下）全例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、併用投与時のメトホルミンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24hr} は単独投与時と比較してそれぞれ約 21 % 及び 16 % 増加し、尿中排泄率も単独投与時の約 47 % から 68 % に増加し（分散分析、いずれも $p<0.01$ ）、ニフェジピンの AUC_{0-24hr} は約 10 % 増加した（同、 $p<0.05$ ）。

④ フロセミドとの相互作用試験（5.3.3.4.7：試験番号■■-05-6023<19■■年■■月（総括報告書作成）>）

健康成人を対象に、本剤とフロセミド併用投与時の薬物動態学的な薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 850 mg、フロセミド 40 mg、本剤 850 mg+フロセミド 40 mg を空腹

時単回経口投与とされた。

治験薬が投与された 18 例（年齢 18 以上 45 歳以下）全例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、併用投与時のメトホルミンの $C_{\max}$ は単独投与時と比較して約 22 % 上昇し（分散分析、 $p<0.05$ ）、フロセミドの $C_{\max}$ 、 AUC_{0-36hr} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約 31 %、約 12 % 及び約 13 % 減少し（同、いずれも $p<0.05$ ）、 $t_{1/2}$ は約 32 % 短縮した。

⑤ イブプロフェンとの相互作用試験（5.3.3.4.8：試験番号 ■-06-6023<19 ■年 ■月（総括報告書作成）>）

健康成人男女を対象に、本剤とイブプロフェン併用投与時の薬物動態学的な薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 850 mg、イブプロフェン 400 mg、本剤 850 mg+イブプロフェン 400 mg を空腹時単回経口投与とされた。

治験薬が投与された 18 例（男女各 9 例、年齢 18 以上 45 歳以下）のうち、併用投与時の薬物濃度が検出不可能であった 1 例を除く 17 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、併用投与時にメトホルミンの $t_{\max}$ のみ約 23 分短縮したが（分散分析、 $p<0.05$ ）、その他の薬物動態パラメータは単独投与時と差はなかった。

⑥ プロプラノロールとの相互作用試験（5.3.3.4.9：試験番号 ■-01-6023<19 ■年 ■月（総括報告書作成）>）

健康成人男性を対象に、本剤とプロプラノロール併用投与時の薬物動態学的な薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 850 mg、プロプラノロール 40 mg、本剤 850 mg+プロプラノロール 40 mg を空腹時単回経口投与とされた。

治験薬が投与された 18 例（年齢 18 以上 45 歳以下）全例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、併用投与時のメトホルミンの AUC_{0-24hr} は単独投与時と比較して約 10 %、尿中排泄率も単独投与時の約 52 % から約 45 % に減少し（分散分析、いずれも $p<0.05$ ）、プロプラノロールの $t_{1/2}$ は約 4.2 時間から約 3.8 時間に短縮した（同、 $p<0.05$ ）。

<審査の概略>

(1) 高齢者における薬物動態と安全性について

申請資料において、既承認のメトホルミン製剤は高齢者に対して禁忌であるが、2 型糖尿病患者を対象とした本剤の国内臨床試験において、腎機能障害等を認めない高齢者における有効性及び安全性は非高齢者と比較して明らかな違いは認められなかったことから、本剤は高齢者に対し投与可能であると申請者は説明している。加齢による薬物動態の変化は主に腎機能の変化によるとの申請者の考察に関して、機構は、臨床試験成績や公表論文等に基づき、高齢者におけるメトホルミンの曝露量と腎機能（ C_{CR} ）の関係について示すとともに、非高齢者と比較して変化が認められた $C_{\max}$ の上昇等が安全性の観点から問題とならないか説明を求

めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の論文を調査した結果、高齢者におけるメトホルミンの血中濃度と腎機能の相関関係が示されている 2 報の論文 (Chalmers J, *et al.*, *Pract Diabetes*, 1992; 9: 51-53, 本郷ら、医療薬学 2007; 33: 8-14) では、本剤の高齢者薬物動態試験の結果と同様に年齢よりも腎機能がメトホルミンの薬物動態に与える影響は大きいと結論されている。また、国内高齢者薬物動態試験において、非高齢者と比較して高齢者で認められた C_{max} 、 AUC_{0-48hr} 及び $AUC_{0-\infty}$ 増加の程度は約 1.6 倍、消失半減期の延長は 1.3 倍、見かけの全身クリアランス及び腎クリアランスの減少は 3~4 割であり、これらの変動は非高齢者の個体間変動の程度より小さかった。国内高齢者薬物動態比較試験は 24 時間蓄尿による C_{CR} が >60 mL/min の高齢者が対象であったが、スクリーニング時の血清クレアチニン値はすべて基準値内であったことから、顕著な腎機能の低下がない場合には、高齢者であってもメトホルミンの血中濃度の顕著な上昇はみられないと考える。さらに、2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験では、高齢者及び非高齢者間で有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止の発現割合に大きな相違はみられなかった。以上より、国内外の高齢者薬物動態試験でみられた薬物動態パラメータの変動に関して、安全性の観点から問題とはならないと判断している。

機構は、以下のように考える。高齢者薬物動態比較試験から、高齢者では腎機能の低下に伴いメトホルミンの血中濃度が上昇するため、高齢者への投与については、腎機能等に留意しながら慎重に投与する必要があると考える (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 1) 乳酸アシドーシス①高齢者」の項を参照)。

(2) 薬物相互作用について

機構は、薬物相互作用試験で有意差が認められた薬物動態パラメータの変動に関わる機序及び臨床上的の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。メトホルミンの血漿タンパク結合率は低く、ヒトの CYP 分子種に対して阻害作用を示す濃度等を踏まえると、タンパク結合率が高い薬剤又は CYP 分子種で代謝される薬剤とメトホルミンの併用時に薬物相互作用が認められる可能性は低いと考える。一方、メトホルミンは吸収された後、大部分が未変化体として腎排泄を受けることから、消化管からの吸収過程及び腎からの排泄過程における他剤との相互作用の可能性が考えられる。メトホルミンの腎排泄において、hOCT2 (有機カチオントランスポーター) が高い輸送能を示すことが認められており、有機カチオン性薬剤と併用する場合には hOCT2 を介する薬物相互作用が生じる可能性がある。メトホルミンの小腸における吸収には p-glycoprotein は関与しないが、plasma membrane monoamine transporter を介すること、腸管運動が低下することにより吸収は増加するが、腸管運動が亢進しても吸収は減少しないことが報告されている (Song NN, *et al.*, *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 4064-4070, Zhou M, *et al.*, *Drug Metab Dispos*, 2007; 35: 1956-1962, Marathe PH, *et al.*, *Br J Clin Pharmacol*, 2000; 50: 325-332)。薬物相互作用試験でみられた有意な薬物動態パラメータの変動は、以下のとおりであった。メ

トホルミンの C_{max} 及び AUC はシメチジン及びニフェジピンにより増加、メトホルミンの AUC はプロプラノロールにより減少、メトホルミンの C_{max} はフロセミドにより増加、併用薬については、グリベンクラミド及びフロセミドの C_{max} 及び AUC は減少、ニフェジピンの AUC は増加した。また、イブプロフェンによりメトホルミンの t_{max} が短縮、プロプラノロールの $t_{1/2}$ はメトホルミン併用時に短縮した。メトホルミン及び併用薬の薬物動態特性を踏まえると、グリベンクラミドの曝露量の変動は、メトホルミンによるグリベンクラミドの吸収阻害及びグリベンクラミドのバイオアベイラビリティが非常に低いことに起因する薬物動態のばらつきの影響の可能性、ニフェジピンによるメトホルミンの曝露量の増加についても吸収過程に影響した可能性が考えられる。

機構は、メトホルミンの腎排泄に寄与する hOCT2 の遺伝多型がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響の有無及び腎機能低下と hOCT2 発現量との関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。hOCT2 の 3 種の遺伝多型 (596C>T、602C>T、808G>T) がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響が報告されており (Song IS, *et al.*, *Clin Pharmacol Ther*, 2008; 84: 559-562)、腎クリアランスは、対照群 (0.59 L/h/kg) に対して、596CT 群で 0.29 L/h/kg、602CT 群で 0.31 L/h/kg、808GT 群で 0.41 L/h/kg、808TT 群で 0.29 L/h/kg と低下した。一方、腎クリアランスの低下が最も大きかった 596CT 及び 808TT 群において、 C_{max} は対照群のそれぞれ 1.4 倍及び 1.6 倍、AUC は 1.5 倍及び 1.7 倍であり、国内高齢者薬物動態比較試験で認められた変動と同程度であったことから、hOCT2 の遺伝多型の有無がメトホルミンの反復投与時の安全性に及ぼす影響は大きくないと考える。腎機能障害患者の腎組織では、hOCT2 遺伝子の発現量に低下傾向が認められるとの報告 (土井、厚生労働科学研究費補助金 腎薬物トランスポーターの遺伝子機能解析を基盤とした高齢者の医薬品適正使用推進に関する研究 平成 15 年度 総括・分担研究報告書 2004; 9-12) があることを踏まえると、現時点では腎機能に留意することにより、hOCT2 の遺伝子発現量が低下している患者にメトホルミンが投与されるリスクを低減することは可能と考える。

機構は、薬物相互作用試験で認められたメトホルミンの薬物動態の変化については、有効性及び安全性の情報を踏まえ、臨床的に大きな問題はないと判断し、申請者の回答を了承した。

(iii) 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、国内第Ⅱ相臨床試験 4 試験 (D3002006、D3002008、D3002053 及び D3002009) の成績が提出された。

(1) 用量反応検討試験 (単独療法) (5.3.5.1.1 : 試験番号 D3002006<20 年 月~20 年 月>)

食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者*（目標症例数 250 例：プラセボ群 50 例、750 mg/日群 100 例、1500 mg/日群 100 例）を対象に、本剤 750 mg/日群に対する本剤 1500 mg/日群の優越性の検証及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が国内 33 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 週には本剤 250 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕食後、第 2 週には本剤 250 mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食後、第 3～14 週にはプラセボ群はプラセボ、750 mg/日群は本剤 250 mg、1500 mg/日群は本剤 500 mg をそれぞれ 1 日 3 回毎食後に経口投与とされた。

治験薬が投与された 270 例のうち、治験実施計画書からの重要な逸脱があった 2 例（同一医療機関の 750 mg/日群、1500 mg/日群の各 1 例において、両被験者の治験薬が取り違えられて処方された）を除いた 268 例（プラセボ群 55 例、750 mg/日群 107 例、1500 mg/日群 106 例）が安全性解析対象集団とされ、さらに 1 例（750mg/日群：投与開始後に 1 度も HbA_{1c} の測定が行われなかった）を除いた 267 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。

有効性について、主要評価項目である最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} の変化量は、表 5 のとおりであった。最終評価時における HbA_{1c} 変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 0.27±1.03 %、750 mg/日群-0.67±0.63 %、1500 mg/日群-1.07± 0.67 %であり、本剤 1500 mg/日群のプラセボ群に対する優越性、本剤 750 mg/日群のプラセボ群に対する優越性及び本剤 1500 mg/日群の 750 mg/日群に対する優越性が検証された（いずれも p<0.001、投与前値を共変量とした共分散分析、閉手順による検定の多重性の調整）。

表 5 投与群別の HbA_{1c} (FAS)

HbA _{1c}	プラセボ群 (n=55)	750 mg/日群 (n=106)	1500 mg/日群 (n=106)
投与開始前	7.54±1.14	7.49±1.05	7.42±0.98
最終評価時	7.80±1.64	6.82±0.89	6.35±0.73
変化量	0.27±1.03	-0.67±0.63	-1.07±0.67
変化量の プラセボ群との群間差 ^a [95 %信頼区間]	—	-0.95 [-1.20, -0.69]	-1.36 [-1.61, -1.10]
p 値 ^a	—	p<0.001	p<0.001
変化量の 750 mg/日群との群間差 ^b [95 %信頼区間]	—	—	-0.42 [-0.56, -0.28]
p 値 ^b	—	—	p<0.001

平均値±標準偏差

a：プラセボ群との比較、投与開始前の値を共変量とした共分散分析（群間差は最小二乗平均値）

b：750 mg/日群との比較、投与開始前の値を共変量とした共分散分析（群間差は最小二乗平均値）

血糖コントロールに係る評価項目（副次評価項目及びその他の評価項目）の変化量は、表 6 のとおりであった。

* 主な選択基準：投与開始前 12 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法のみで治療中、登録前直近の HbA_{1c} が 6.5 %以上 12.0 %未満で、登録前直近 4 週間以上にわたって HbA_{1c} の変動率が 10 %以内、年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者

表 6 血糖コントロールに係る評価項目の変化量 (FAS)

評価項目	プラセボ群 (n=55)	750 mg/日群 (n=106)	1500 mg/日群 (n=106)
グリコアルブミン値 (%)	1.02±3.20 [-0.15, 1.88]	-2.71±2.63 [-3.22, -2.20]	-4.50±2.61 [-5.00, -4.00]
空腹時血糖値 (mg/dL)	4.8±26.4 [-2.3, 11.9]	-18.3±35.3 [-25.1, -11.5]	-28.3±25.2 [-33.2, -23.5]
空腹時血清インスリン値 (μU/mL)	-0.41±2.01 [-0.95, 0.13]	-0.87±3.16 [-1.48, -0.26]	-0.18±3.37 [-0.83, 0.47]
HbA _{1c} 6.5 %未満達成割合 (%)	18.2 (10)	37.7 (40)	69.8 (74)
HOMA-R 値	-0.13±0.84 [-0.36, 0.09]	-0.54±1.83 [-0.89, -0.19]	-0.55±1.76 [-0.89, -0.21]

平均値±標準偏差 [95 %信頼区間]、HbA_{1c} 6.5 %未満達成割合は% (目標達成例数)

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合は、プラセボ群 69.1 % (38/55 例)、750 mg/日群 71.0 % (76/107 例)、1500 mg/日群 83.0 % (88/106 例) で、このうち副作用の発現割合は、プラセボ群 38.2 % (21/55 例)、750 mg/日群で 47.7 % (51/107 例)、1500 mg/日群 69.8 % (74/106 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5 %以上であった有害事象及び副作用は、表 7 のとおりであった。

表 7 いずれかの群で発現割合が 5 %以上であった有害事象及び副作用

事象名	プラセボ群 (n=55)		750mg/日群 (n=107)		1500mg/日群 (n=106)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
下痢	30.9 (17)	23.6 (13)	37.4 (40)	30.8 (33)	55.7 (59)	48.1 (51)
悪心	3.6 (2)	3.6 (2)	18.7 (20)	15.9 (17)	23.6 (25)	22.6 (24)
腹痛	10.9 (6)	3.6 (2)	15.9 (17)	15.0 (16)	17.0 (18)	16.0 (17)
嘔吐	1.8 (1)	1.8 (1)	6.5 (7)	4.7 (5)	4.7 (5)	4.7 (5)
食欲不振	5.5 (3)	3.6 (2)	12.1 (13)	11.2 (12)	17.9 (19)	15.1 (16)
鼻咽頭炎	23.6 (13)	0.0 (0)	19.6 (21)	0.0 (0)	16.0 (17)	0.0 (0)
血中乳酸増加	5.5 (3)	1.8 (1)	5.6 (6)	5.6 (6)	7.5 (8)	6.6 (7)

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例 4 件（プラセボ群 1 例 1 件：声帯ポリープ、750 mg/日群 2 例 2 件：急性心筋梗塞及び耳下腺炎、1500 mg/日群 1 例 1 件：熱射病）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。なお、重篤な有害事象として、治験薬が取り換えられたため安全性解析対象集団から除外された 1 例（実際に投与されたのは本剤 1500mg/日）に「椎間板突出」が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。750 mg/日群の 2 例では、本有害事象により治験薬の投与が中止された。治験薬の中止、休薬に至った有害事象は 25 例 44 件（プラセボ群 1 例 1 件、750 mg/日群 9 例 16 件、1500 mg/日群 15 例 27 件）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった 23 例 40 件（750 mg/日群 8 例 14 件、1500 mg/日群 15 例 26 件）については、重症度はいずれも軽度か中等度であり、中止又は休薬により軽快あるいは回復した。有害事象による治験薬の投与中止のうち、消化器症状による中止は、10 例 16 件（750 mg/日群 3 例 5 件、1500 mg/日群 7 例 11 件）で、内訳は下痢 5 例（750 mg/日群 1 例、1500 mg/日群 4 例）、悪心 3 例（750 mg/日群 1 例、1500 mg/日群 2 例）、食欲不振 3 例（750 mg/日群 1 例、1500 mg/日群 2 例）、腹痛 3 例（750 mg/日群 2 例、1500 mg/日群 1 例）、胃不快感 1 例（1500 mg/日群）、胃腸障害 1 例（1500 mg/日群）であった。また、重大な副作用である乳酸アシドーシスとの関連性が懸念される血中

乳酸増加による中止が3例（1500 mg/日群）に認められた。低血糖症状^{*}は、いずれの投与群でも認められなかった。

(2) 用量反応検討試験（SU 剤併用療法）（5.3.5.1.2：試験番号 D3002008<20 年 月～20 年 月>）

食事療法・運動療法に加え、SU 剤を服用しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者[†]（目標症例数 250 例：プラセボ群 50 例、750 mg/日群 100 例、1500 mg/日群 100 例）を対象に、本剤 750 mg/日群に対する本剤 1500 mg/日群の優越性の検証及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が国内 29 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 週には本剤 250 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕食後、第 2 週には本剤 250 mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食後、第 3～14 週にはプラセボ群はプラセボ、750 mg/日群は本剤 250 mg、1500 mg/日群は本剤 500 mg をそれぞれ 1 日 3 回毎食後に経口投与とされた。なお、基礎治療薬として服用している SU 剤（グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド）については、治験薬投与開始後も可能な限り用量を変更しないこととされた[‡]。

治験薬が投与された 259 例（プラセボ群 53 例、750 mg/日群 102 例、1500 mg/日群 104 例）全例が安全性解析対象集団とされ、投与開始前 12 週間の SU 剤の用量が一定でなかった 1 例（1500mg/日群）を除いた 258 例が FAS とされ、有効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最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} の変化量の投与群別の結果は、表 8 のとおりであった。最終評価時における HbA_{1c} 変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 0.12±0.61 %、750 mg/日群 -0.73±0.67 %、1500 mg/日群 -1.21±0.74 % であり、本剤 1500 mg/日群のプラセボ群に対する優越性、本剤 750 mg/日群のプラセボ群に対する優越性及び本剤 1500 mg/日群の 750 mg/日群に対する優越性が検証された（いずれも $p<0.001$ 、投与前値を共変量とした共分散分析、閉手順による検定の多重性の調整）。

^{*}有害事象のうち、「低血糖症」の他、治験責任医師又は治験分担医師により低血糖症状と判定されたその他の有害事象を合わせて「低血糖症状」と定義した（以下、同様）

[†]主な選択基準：投与開始前 12 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法に加え、グリベンクラミド（1.25 mg/日以上）、グリクラジド（20 mg/日以上）、グリメピリド（1 mg/日以上）のいずれか 1 剤を一定の用量で継続投与中、登録前直近の HbA_{1c} が 6.5 %以上 12.0 %未満で、登録前直近の 4 週間以上にわたって HbA_{1c} の変動率が 10 %以内、年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者

[‡]低血糖発現の懸念がある等の理由で、治験責任医師又は治験分担医師が減量を必要とした場合には、減量又は休薬することを可とされた

表 8 投与群別の HbA_{1c} (FAS)

HbA _{1c}	プラセボ群 (n=53)	750 mg/日群 (n=102)	1500 mg/日群 (n=103)
投与開始前	7.86±1.12	7.81±0.99	7.80±0.99
最終評価時	7.98±1.33	7.07±1.01	6.58±0.84
HbA _{1c} 変化量	0.12±0.61	-0.73±0.67	-1.21±0.74
HbA _{1c} 変化量の プラセボ群との群間差 ^a [95 %信頼区間]	—	-0.86 [-1.07, -0.64]	-1.35 [-1.57, -1.13]
p 値 ^a	—	p<0.001	p<0.001
HbA _{1c} 変化量の 750 mg/日群との群間差 ^b [95 %信頼区間]	—	—	-0.48 [-0.66, -0.31]
p 値 ^b	—	—	p<0.001

平均値±標準偏差

a : プラセボ群との比較、投与開始前の値を共変量とした共分散分析（群間差は最小二乗平均値）

b : 750 mg/日群との比較、投与開始前の値を共変量とした共分散分析（群間差は最小二乗平均値）

血糖コントロールに係る評価項目（副次評価項目及びその他の評価項目）の変化量は、表 9 のとおりであった。

表 9 血糖コントロールに係る評価項目の変化量 (FAS)

評価項目	プラセボ群	750 mg/日群	1500 mg/日群
グリコアルブミン値 (%)	0.13±2.04 (n=53) [-0.43, 0.69]	-3.17±2.46 (n=102) [-3.65, -2.68]	-5.35±3.34 (n=103) [-6.00, -4.70]
空腹時血糖値 (mg/dL)	3.3±29.6 (n=53) [-4.9, 11.4]	-15.9±35.6 (n=101) [-22.9, -8.9]	-36.4±33.1 (n=103) [-42.8, -29.9]
空腹時血清インスリン値 (μU/mL)	-0.15±4.00 (n=53) [-1.25, 0.95]	-0.65±3.19 (n=101) [-1.28, -0.02]	-0.58±4.23 (n=103) [-1.41, 0.24]
HbA _{1c} 6.5 %未満達成割合 (%)	5.7 (3/53)	30.4 (31/102)	50.5 (52/103)
HOMA-R 値	-0.20±1.34 (n=53) [-0.57, 0.17]	-0.40±2.36 (n=101) [-0.87, 0.06]	-0.77±2.24 (n=103) [-1.20, -0.33]

平均値±標準偏差（例数）[95 %信頼区間]、HbA_{1c} 6.5 %未満達成割合は%（目標達成例数/評価例数）

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合は、プラセボ群 69.8 % (37/53 例)、750 mg/日群 81.4 % (83/102 例)、1500 mg/日群 86.5 % (90/104 例) で、副作用の発現割合は、プラセボ群 47.2 % (25/53 例)、750 mg/日群 58.8 % (60/102 例)、1500 mg/日群 75.0 % (78/104 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5 %以上であった有害事象及び副作用は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現割合が 5 %以上であった有害事象及び副作用

事象名	プラセボ群 (n=53)		750mg/日群 (n=102)		1500mg/日群 (n=104)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
下痢	17.0 (9)	15.1 (8)	35.3 (36)	26.5 (27)	51.9 (54)	40.4 (42)
悪心	5.7 (3)	5.7 (3)	7.8 (8)	5.9 (6)	17.3 (18)	13.5 (14)
腹痛	3.8 (2)	3.8 (2)	11.8 (12)	5.9 (6)	8.7 (9)	6.7 (7)
嘔吐	3.8 (2)	3.8 (2)	5.9 (6)	3.9 (4)	6.7 (7)	5.8 (6)
食欲不振	3.8 (2)	3.8 (2)	11.8 (12)	7.8 (8)	18.3 (19)	14.4 (15)
低血糖症	5.7 (3)	5.7 (3)	9.8 (10)	9.8 (10)	21.2 (22)	21.2 (22)
鼻咽頭炎	17.0 (9)	0.0 (0)	14.7 (15)	0.0 (0)	13.5 (14)	0.0 (0)
上気道の炎症	5.7 (3)	0.0 (0)	2.0 (2)	0.0 (0)	1.9 (2)	0.0 (0)
血中乳酸増加	15.1 (8)	15.1 (8)	7.8 (8)	7.8 (8)	10.6 (11)	9.6 (10)
血中 CK 増加	3.8 (2)	3.8 (2)	5.9 (6)	3.9 (4)	1.0 (1)	1.0 (1)

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 5 例 8 件（プラセボ群 1 例 2 件：肺炎及び肝機能異常、750 mg/日群 2 例 4 件：転移性肝癌及び肺小細胞癌（病期不明）1 例、前立腺癌及び膀胱結石 1 例、1500 mg/日群 2 例 2 件：急性心筋梗塞、肺炎各 1 例）認められたが、肝機能異常（多分関連あり）と転移性肝癌及び肺小細胞癌（関連不明）以外はいずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の中止、休薬に至った有害事象は 22 例 31 件（プラセボ群 3 例 3 件、750 mg/日群 8 例 11 件、1500 mg/日群 11 例 17 件）であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった 19 例 26 件（プラセボ群 3 例 3 件、750 mg/日群 7 例 10 件、1500 mg/日群 9 例 13 件）については、重症度はいずれも軽度か中等度であり、中止又は休薬により軽快あるいは回復した。有害事象による治験薬の投与中止のうち、消化器症状による中止は 9 例 15 件（750 mg/日群 2 例 5 件、1500 mg/日群 7 例 10 件）で、内訳は下痢 5 例（750 mg/日群 1 例、1500 mg/日群 4 例）、悪心 4 例（750 mg/日群 1 例、1500 mg/日群 3 例）、食欲不振 2 例（750 mg/日群 1 例、1500 mg/日群 1 例）、腹痛 2 例（750 mg/日群 1 例、1500 mg/日群 1 例）、消化不良 1 例（750 mg/日群）、胃炎 1 例（1500 mg/日群）であった。また、重大な副作用である乳酸アシドーシスとの関連性が懸念される血中乳酸増加による中止が 4 例（プラセボ群 3 例、1500 mg/日群 1 例）に認められ、プラセボ群 1 例が中等度である以外は軽度であり、乳酸アシドーシスの発症は認められなかった。低血糖症状は、36 例 74 件（プラセボ群 3 例 3 件、750 mg/日群 10 例 16 件、1500 mg/日群 23 例 55 件）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。5 例（750 mg/日群 2 例及び 1500 mg/日群 3 例）が中等度と判定された。

(3) 増量効果検討試験（5.3.5.2.1：試験番号 D3002053<20 年 月～ 月>）

食事療法・運動療法に加え、既承認薬のメトホルミン 750 mg/日を服用しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者、又は、食事療法・運動療法に加え、SU 剤及び既承認薬のメトホルミン 750 mg/日を服用しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿

病患者*（目標症例数 50 例）を対象に、本剤 1500 mg/日投与の有効性（増量効果）及び安全性の検討を目的として、非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 500 mg を 1 日 3 回毎食後に 12 週間経口投与とされた。基礎治療薬として服用している SU 剤（グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド）については、治験薬投与開始後も可能な限り用量を変更しないこととされた[†]。

治験薬が投与された 52 例（単独群 22 例、SU 剤併用群 30 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効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最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} の変化量は、表 11 のとおりであった。最終評価時における HbA_{1c} の変化量（平均値±標準偏差）は -0.57±0.45 % であり、投与群別では単独群 -0.64±0.53 %、SU 剤併用群 -0.51±0.38 % であった。

表 11 投与群別の HbA_{1c} (FAS)

HbA _{1c}	単独群 (n=22)	SU 剤併用群 (n=30)	合計 (n=52)
投与開始前	7.30±0.50	7.69±0.77	7.52±0.69
最終評価時	6.65±0.67	7.18±0.68	6.96±0.72
HbA _{1c} 変化量	-0.64±0.53	-0.51±0.38	-0.57±0.45
HbA _{1c} 変化量の 平均値 [95 %信頼区間]	-0.64 [-0.87, -0.41]	-0.51 [-0.65, -0.37]	-0.57 [-0.69, -0.44]

平均値±標準偏差

血糖コントロールに係る評価項目（副次評価項目及びその他の評価項目）の変化量は、表 12 のとおりであった。

表 12 血糖コントロールに係る評価項目の変化量 (FAS)

評価項目	単独群 (n=22)	SU 剤併用群 (n=30)	合計 (n=52)
グリコアルブミン値 (%)	-2.71±1.61 [-3.43, -2.00]	-3.02±1.82 [-3.70, -2.34]	-2.89±1.72 [-3.37, 2.41]
空腹時血糖値 (mg/dL)	-17.73±30.18 [-31.11, -4.35]	-23.83±34.69 [-36.79, -10.88]	-21.25±32.69 [-30.35, -12.15]
空腹時血清インスリン値 (μU/mL)	-1.63±3.97 [-3.39, 0.13]	-0.42±4.62 [-1.30, 2.15]	-0.45±4.44 [-1.68, 0.79]
HbA _{1c} 6.5 %未満達成割合 (%)	50.0 (11)	3.3 (1)	23.1 (12)
HOMA-R 値	-0.97±2.28 [-1.98, 0.04]	-0.37±2.53 [-1.32, 0.57]	-0.62±2.42 [-1.30, 0.05]

平均値±標準偏差 [95 %信頼区間]、HbA_{1c} 6.5 %未満達成割合は %（目標達成例数）

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合は、単独群 77.3 %（17/22 例）、SU 剤併用群 80.0 %（24/30 例）、全体で 78.8 %（41/52 例）であり、副作用の発現割合は、単独群 63.6 %（14/22 例）、SU 剤併用群 60.0 %（18/30 例）、全体で 61.5 %

* 主な選択基準：投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法に加え、既承認薬のメトホルミン（750 mg/日）を一定の用量で継続服用中、又は投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法に加え既承認薬のメトホルミン（750 mg/日）及び SU 剤 [グリベンクラミド（1.25 mg/日以上）、グリクラジド（20 mg/日以上）、グリメピリド（1 mg/日以上）のいずれか 1 剤] を一定の用量で継続服用中、登録前直近の HbA_{1c} が 7.0 %以上 10.0 %未満で、登録前直近 4 週間以上にわたって HbA_{1c} の変動率が 10 %以内、年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者

[†] 低血糖発現の懸念がある等の理由で、治験責任医師又は治験分担医師が減量が必要とした場合には、減量又は休薬することを可とされた

(32/52 例) であった。

いずれかの群で発現割合が 5 %以上であった有害事象及び副作用は、表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現割合が 5 %以上であった有害事象及び副作用

事象名	単独群 (n=22)		SU 剤併用群 (n=30)		合計 (n=52)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
下痢	36.4 (8)	36.4 (8)	30.0 (9)	30.0 (9)	32.7 (17)	32.7 (17)
悪心	22.7 (5)	22.7 (5)	20.0 (6)	16.7 (5)	21.2 (11)	19.2 (10)
嘔吐	13.6 (3)	13.6 (3)	10.0 (3)	10.0 (3)	11.5 (6)	11.5 (6)
腹痛	9.1 (2)	9.1 (2)	6.7 (2)	6.7 (2)	7.7 (4)	7.7 (4)
食欲不振	4.5 (1)	4.5 (1)	10.0 (3)	6.7 (2)	7.7 (4)	5.8 (3)
低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	6.7 (2)	6.7 (2)	3.8 (2)	3.8 (2)
鼻咽頭炎	4.5 (1)	0.0 (0)	6.7 (2)	0.0 (0)	5.8 (3)	0.0 (0)
節足動物刺傷	9.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (2)	0.0 (0)
血中乳酸増加	13.6 (3)	13.6 (3)	3.3 (1)	3.3 (1)	7.7 (4)	7.7 (4)
血中 CK 増加	0.0 (0)	0.0 (0)	10.0 (3)	6.7 (2)	5.8 (3)	3.8 (2)

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 1 件 (SU 剤併用群：子宮頸部癌) 認められたが、治験薬との因果関係については関連なしと判断された。治験薬の中止、休薬又は減量に至った有害事象は 7 例 10 件 (血中乳酸増加 3 例、下痢 2 例、異常感 1 例、腹痛 1 例、うち下痢 1 例は食欲不振、悪心、嘔吐を併発) で、いずれも本剤との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度であった。重大な副作用である乳酸アシドーシスとの関連性が懸念される血中乳酸増加が 4 例に認められ、上述のとおり 3 例では投与が中止された。低血糖症状は 3 例 4 件 (5.8 %、いずれも SU 剤併用群) 認められたが、いずれも軽度であった。

(4) 長期投与試験 (5.3.5.2.2 : 試験番号 D3002009<20 年 月~20 年 月>)

食事療法・運動療法のみ、又は食事療法・運動療法に加え、SU 剤を服用しても血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者* (目標症例数 145 例) を対象に、本剤を長期間投与 (1500 mg/日を維持用量とし、750~2250 mg/日に増減可能) したときの安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 週には本剤 250 mg を 1 日 2 回朝夕食後、第 2 週には本剤 250 mg を 1 日 3 回毎食後、第 3 週以降には本剤 500 mg を 1 日 3 回毎食後に経口投与とされた。第 11 週以降に治験責任医師又は治験分担医師が安全性及び有効性 (HbA_{1c}の推移) を考慮し増量が必要と判断した場合には、本剤 750 mg を 1 日 3 回毎食後に経口投与とされた。治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、750 mg/日又は 1500 mg/日への減量、もしくは減量後の再増量も可とされた。基礎治療薬として服用している SU 剤 (グリベンクラミド、

* 主な選択基準：投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法のみで治療中、又は投与開始前 12 週間以上にわたって、一定の食事療法・運動療法に加え、SU 剤 [グリベンクラミド (1.25 mg/日以上)、グリクラジド (20 mg/日以上)、グリメピリド (1 mg/日以上) のいずれか 1 剤] を一定の用量で継続服用中、登録前直近の HbA_{1c} が 6.5 %以上 12.0 %未満で、登録前直近 4 週間以上にわたって HbA_{1c} の変動率が 10 %以内、年齢が 20 歳以上の患者

グリクラジド、グリメピリド) については、治験薬投与開始後も可能な限り用量を変更しないこととされた^{*}。投与期間は 54 週とされた。なお、本剤の投与方法について、これまでの臨床試験ではいずれも「食後投与」で実施されたが、食直前投与に関するデータを充実させるため、本治験の途中で食後投与から食直前投与への変更を可能とするよう治験実施計画書が変更された（食直前投与とする場合は、安全性及び有効性において問題がない限り、原則として 6 週間以上食直前投与を継続するとされた）。

治験薬が投与された 169 例（単独群 83 例、SU 剤併用群 86 例）全例が安全性解析対象集団とされ、登録前の HbA_{1c} の基準を満たしていなかった 3 例及び評価可能な HbA_{1c} のデータが得られなかった 1 例を除いた 165 例（単独群 80 例、SU 剤併用群 85 例）が FAS とされ、有効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最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} の変化量は、表 14 のとおりであった。

表 14 基礎治療別の HbA_{1c} (FAS)

HbA _{1c}	単独群 (n=80)	SU 剤併用群 (n=85)	合計 (n=165)
投与開始前	7.29±0.85	7.55±0.91	7.42±0.88
最終評価時	5.98±0.67	6.26±0.73	6.12±0.71
HbA _{1c} 変化量	-1.31±0.76	-1.29±0.81	-1.30±0.78
HbA _{1c} 変化量の 平均値 [95 %信頼区間]	-1.31 [-1.48, -1.14]	-1.29 [-1.47, -1.12]	-1.30 [-1.42, -1.18]

平均値±標準偏差

また、HbA_{1c} 変化量の推移は、図 1 のとおりであった。

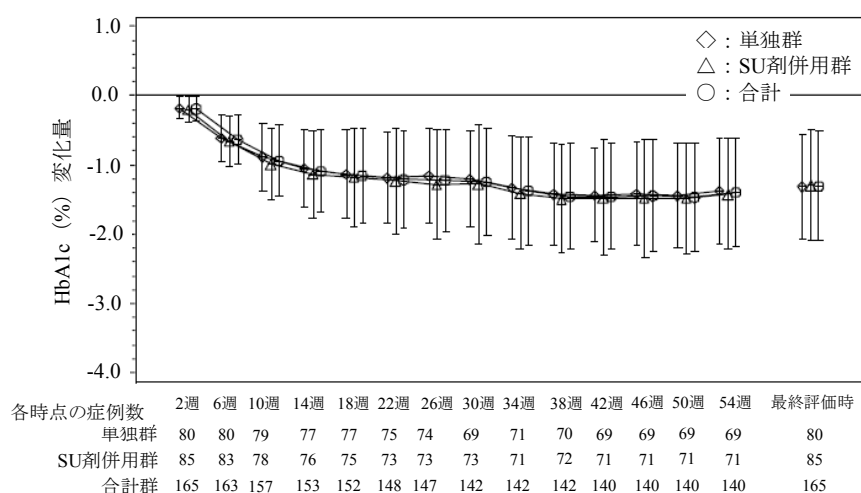


図 1 HbA_{1c} 変化量の推移（平均値及び標準偏差）(FAS)

^{*} SU 剤の用量を変更せず、本剤を 2250 mg/日まで増量しても HbA_{1c} が 6.5 %未満となるよう血糖をコントロールできない場合に限り、SU 剤の増量可。低血糖発現等安全性に懸念がある場合、又は治験薬投与開始後に HbA_{1c} が 6.5 %未満となり更に血糖コントロールが改善傾向を示す場合で、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合には、減量又は休薬することも可とされた。

血糖コントロールに係る副次評価項目の変化量は、表 15 のとおりであった。

表 15 血糖コントロールに係る副次評価項目の変化量 (FAS)

評価項目	単独群	SU 剤併用群	合計
グリコアルブミン値 (%)	-3.96±2.57 (n=80) [-4.53, -3.39]	-4.33±2.83 (n=85) [-4.94, -3.72]	-4.15±2.71 (n=165) [-4.57, -3.73]
空腹時血糖値 (mg/dL)	-27.4±28.9 (n=79) [-33.8, -20.9]	-29.5±36.2 (n=85) [-37.3, -21.7]	-28.5±32.8 (n=164) [-33.5, -23.4]
空腹時血清インスリン値 (μU/mL)	-0.68±3.60 (n=80) [-1.48, 0.12]	-0.30±5.20 (n=85) [-1.42, 0.82]	-0.49±4.48 (n=165) [-1.18, 0.20]
HbA _{1c} 6.5 %未満達成割合 (%)	80.0 (64/80)	69.4 (59/85)	74.5 (123/165)

平均値±標準偏差 (例数) [95 %信頼区間]、HbA_{1c} 6.5 %未満達成割合は% (目標達成例数/評価例数)

安全性について、有害事象は91.1 % (154/169例) 874件発現した。主な有害事象は、下痢 (56.8 %)、悪心 (16.0 %)、食欲不振 (16.0 %)、腹痛 (11.2 %) 等の消化器症状や鼻咽頭炎 (35.5 %) 等で、重症度はほとんどが軽度であり、鼻咽頭炎は1例を除きすべて治験薬との因果関係は否定された。消化器症状 (本治験では「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲不振」、「腹痛」と定義) の有害事象の発現割合は、61.5 % (104/169例) であり、発現した消化器症状のほとんどは軽度であった。消化器症状により10例 (5.9 %) が治験を中止した。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は5.9 % (10/169例) 12件 (単独群7例9件、SU剤併用群3例3件) 認められたが、治験薬との因果関係はすべて否定された。重篤な有害事象以外で、治験薬の中止、休薬又は減量に至った有害事象は20.7 % (35/169例) 64件発現した。

副作用は67.5 % (114/169例) 490件認められ、主な副作用は消化器症状であった。

基礎治療別では、単独群とSU剤併用群において、有害事象の発現割合に大きな違いはなかった (単独群91.6 %、SU剤併用群90.7 %) が、低血糖症及び食欲不振については単独群に比べSU剤併用群において発現割合が高かった (低血糖症: 単独群0.0 %、SU剤併用群15.1 %、食欲不振: 単独群10.8 %、SU剤併用群20.9 %)。その他の有害事象では基礎治療間で違いはなかった。

有害事象の発現時期は14週未満が最も高く、長期投与により発現割合が高くなることはなかった。消化器症状の初回発現は、治験薬投与開始後の初期 (6週未満) に多くみられた。

乳酸アシドーシスは発症せず、血中乳酸増加が3例に発現したが、いずれも重症度は軽度で乳酸アシドーシスに関連すると思われるような臨床症状はみられなかった。また、血中乳酸値 (平均値) の推移においても、評価期間を通じて臨床的に問題となる上昇は認められなかった。

低血糖症状は、単独群の被験者では発現しなかった。SU剤併用群では22.1 % (19/86例) 48件発現し、主な低血糖症状は低血糖症、空腹、浮動性めまい等で、いずれも軽度で治験薬の投与は継続された。

高齢者での有害事象及び副作用の発現割合は非高齢者と大きな違いはなかった (有害事象: 高齢者95.0 %、非高齢者89.0 %、副作用: 高齢者73.3 %、非高齢者64.2 %)。また、重篤な有害事象及び副作用、重要な有害事象及び副作用、消化器症状、低血糖症状の発現割合、

乳酸値の推移においても高齢者及び非高齢者で大きな違いはなかった。

食後投与から食直前投与に変更した被験者と食後投与のみの被験者では、発現した有害事象の種類及び発現割合（食直前投与に変更した被験者81.6%、食後投与のみの被験者93.9%）に大きな違いはなく、食直前投与への変更により特に問題となる有害事象は発現しなかった。また、食直前投与による消化器症状の増悪は認められなかった。臨床検査、体重及びバイタルサインはいずれも食直前投与変更前後で特に変動はみられなかった。基礎治療別のいずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象及び副作用は表16のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象及び副作用（基礎治療別）

事象名	単独群 (n=83)		SU 剤併用群 (n=86)		合計 (n=169)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
下痢	57.8 (48)	55.4 (46)	55.8 (48)	53.5 (46)	56.8 (96)	54.4 (92)
悪心	18.1 (15)	16.9 (14)	14.0 (12)	14.0 (12)	16.0 (27)	15.4 (26)
腹痛	12.0 (10)	9.6 (8)	10.5 (9)	10.5 (9)	11.2 (19)	10.1 (17)
胃不快感	8.4 (7)	7.2 (6)	10 (11.6)	10.5 (9)	10.1 (17)	8.9 (15)
嘔吐	8.4 (7)	7.2 (6)	10.5 (9)	7.0 (6)	9.5 (16)	7.1 (12)
便秘	8.4 (7)	3.6 (3)	1.2 (1)	1.2 (1)	4.7 (8)	2.4 (4)
上腹部痛	1.2 (1)	1.2 (1)	5.8 (5)	2.3 (2)	3.6 (6)	1.8 (3)
空腹	0.0 (0)	0.0 (0)	7.0 (6)	5.8 (5)	3.6 (6)	3.0 (5)
鼻咽頭炎	38.6 (32)	0.0 (0)	32.6 (28)	1.2 (1)	35.5 (60)	0.6 (1)
胃腸炎	6.0 (5)	0.0 (0)	7.0 (6)	0.0 (0)	6.5 (11)	0.0 (0)
咽頭炎	2.4 (2)	0.0 (0)	7.0 (6)	0.0 (0)	4.7 (8)	0.6 (1)
血中 CK 増加	6.0 (5)	1.2 (1)	7.0 (6)	0.0 (0)	6.5 (11)	0.6 (1)
ALT 増加	6.0 (5)	4.8 (4)	4.7 (4)	2.3 (2)	5.3 (9)	3.6 (6)
食欲不振	10.8 (9)	9.6 (8)	20.9 (18)	19.8 (17)	16.0 (27)	14.8 (25)
低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	15.1 (13)	11.6 (10)	7.7 (13)	5.9 (10)
頭痛	4.8 (4)	1.2 (1)	7.0 (6)	2.3 (2)	5.9 (10)	1.8 (3)
上気道の炎症	9.6 (8)	0.0 (0)	7.0 (6)	0.0 (0)	8.3 (14)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、既承認のメトホルミン製剤（最高用量：750 mg/日）よりも高用量の投与が可能となる本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。SU 剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る旨の効能・効果及び用法・用量の制限を見直すことを目的にメルビンの製造販売承認事項一部変更承認申請がなされ、その結果、メルビンの単独療法及びSU 剤との併用療法について平成 21 年 5 月に承認されている。本剤についてもメルビンと同様に単独療法での使用が可能となるよう、単独療法及びSU 剤との併用療法に係る国内臨床試験（最高用量：2250 mg/日）が実施され、有効性及び安全性が検討されたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を参照）、メトホルミンは海外で2型糖尿病治療の第一選択薬とされていること（Nathan DM, et al., Diabetes Care, 2009; 32: 193-203）等から、本剤の2250 mg/日までの投与による単独療法又はSU 剤との併用療法によって効果が期待される場合に、本剤は新たな治療の選択肢の1つになり得る薬剤であると考ええる。

(2) 有効性について

機構は、被験者背景の違いによる本剤の有効性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。用量反応検討試験（単独療法）における被験者背景と HbA_{1c} 変化量に係る部分集団解析結果（表 17）から、被験者背景の違いは本剤の有効性に大きな影響を与えないことが示された。また、SU 剤併用療法についても用量反応検討試験（SU 剤併用療法）の結果を同様に部分集団解析し、被験者背景の違いが本剤の有効性に大きな影響を与えないことを確認した。

表 17 被験者背景と HbA_{1c} 変化量に係る部分集団解析結果（用量反応検討試験（単独療法））

背景因子	区分	プラセボ群 (n=55)	750 mg/日群 (n=106)	1500 mg/日群 (n=106)
BMI (kg/m ²)	<25	0.10±0.98 (32)	-0.69±0.67 (54)	-1.01±0.64 (61)
	25≤	0.50±1.07 (23)	-0.65±0.59 (52)	-1.31±0.71 (45)
食事療法指示カロリー (kcal/日)	<1400	-0.20±0.28 (6)	-0.74±0.51 (7)	-0.85±0.48 (4)
	1400≤<1600	0.13±1.57 (10)	-0.58±0.61 (32)	-1.11±0.72 (29)
	1600≤<1800	0.12±0.70 (22)	-0.81±0.69 (30)	-1.03±0.49 (36)
	1800≤	0.71±1.10 (17)	-0.62±0.62 (37)	-1.09±0.80 (37)
空腹時血清インスリン (μU/mL)	<5	0.23±0.90 (27)	-0.70±0.59 (51)	-1.00±0.64 (62)
	5≤<10	0.39±1.26 (22)	-0.73±0.53 (37)	-1.17±0.78 (31)
	10≤	0.00±0.69 (6)	-0.48±0.88 (18)	-1.15±0.52 (13)
HOMA-R	<1.6	0.25±0.98 (22)	-0.65±0.59 (44)	-0.86±0.49 (52)
	1.6≤<2.5	-0.05±0.86 (19)	-0.70±0.50 (27)	-1.14±0.74 (23)
	2.5≤	0.73±1.21 (14)	-0.68±0.77 (35)	-1.36±0.76 (31)
HOMA-β	<20	0.31±1.28 (27)	-0.82±0.68 (44)	-1.12±0.69 (51)
	20≤<40	0.33±0.76 (22)	-0.68±0.49 (38)	-1.09±0.74 (36)
	40≤	-0.15±0.50 (6)	-0.38±0.66 (24)	-0.86±0.42 (19)

平均値±標準偏差（例数）

機構は、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）において、併用された SU 剤の種類・用量により、本剤の有効性に違いがなかったか説明を求めた。

申請者は、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）の部分集団解析結果（表 18）を示した上で、併用された SU 剤の種類・用量により、本剤の有効性に違いはみられなかったと説明した。

表 18 SU 剤の種類・用量と HbA_{1c} 変化量に係る部分集団解析結果（用量反応検討試験（SU 剤併用療法））

併用された SU 剤		プラセボ群 (n=53)	750 mg/日群 (n=102)	1500 mg/日群 (n=103)
種類	用量			
グリベンクラミド	≤2.5 mg/日	0.21±0.64 (7)	-0.91±0.46 (14)	-1.21±0.52 (15)
	2.5 mg/日<	0.90±1.20 (4)	-1.00±0.83 (12)	-1.78±0.95 (11)
	合計	0.46±0.89 (11)	-0.95±0.65 (26)	-1.45±0.77 (26)
グリクラジド	≤60 mg/日	0.06±0.21 (8)	-0.50±0.56 (10)	-1.22±0.66 (14)
	60 mg/日<	-0.28±0.65 (6)	-1.00±1.14 (8)	-1.43±0.50 (6)
	合計	-0.09±0.46 (14)	-0.72±0.87 (18)	-1.29±0.61 (20)
グリメピリド	≤2 mg/日	0.10±0.47 (22)	-0.61±0.60 (42)	-0.92±0.50 (35)
	2 mg/日<	0.02±0.57 (6)	-0.73±0.61 (16)	-1.34±0.99 (22)
	合計	0.08±0.48 (28)	-0.64±0.60 (58)	-1.08±0.75 (57)

平均値±標準偏差（例数）

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。用量反応検討試験における主要評価項目の HbA_{1c} 変化量（平均値±標準偏差）は、単独療法ではプラセボ群 0.27 ± 1.03 %、750 mg/日群 -0.67 ± 0.63 %、1500 mg/日群 -1.07 ± 0.67 %、SU 剤併用療法では同様に 0.12 ± 0.61 %、-0.73 ± 0.67 %、-1.21 ± 0.74 % であり、単独療法、SU 剤併用療法ともに本剤 750 mg/日群のプラセボ群に対する優越性及び本剤 1500 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証されている。また、単独療法、SU 剤併用療法ともに本剤 1500mg/日群の 750mg/日群に対する優越性が検証され、増量効果検討試験において既承認のメトホルミン 750 mg/日から本剤 1500 mg/日へ増量したときの HbA_{1c} 変化量 [95 %信頼区間] は、単独療法では -0.64 [-0.87, -0.41]、SU 剤併用療法では -0.51 [-0.65, -0.37] であり、ともに改善が認められたこと、長期投与試験において単独療法及び SU 剤併用療法ともに最終評価時には -1.30 % 程度の HbA_{1c} 低下が認められたことから、既承認のメトホルミン製剤の承認用法・用量から、用量を増加した本剤の単独療法及び SU 剤併用療法の有効性は示されていると考える。

(3) 安全性について

1) 乳酸アシドーシス

申請者は、本剤投与による乳酸アシドーシス発症の可能性について以下のように説明している。

致死性の副作用である乳酸アシドーシスの発症が相次いだフェンホルミンと比較すると、メトホルミンは、化学構造、荷電状態、物性の違い等から生体膜の透過性や結合性が異なり、ラットの肝ミトコンドリア呼吸酵素の抑制及び乳酸の酸化阻害作用がフェンホルミンより弱いと考えられること (Schäfer G, *Pharmacol Ther*, 1980; 8: 275-295, Owen MR, *et al.*, *Biochem J*, 2000; 348: 607-614, Lee AJ, *Pharmacotherapy*, 1996; 16: 327-51)、フェンホルミンに比して血中半減期が短く、肝臓や筋肉に蓄積しにくいこと、フェンホルミンでは乳酸の酸化が阻害され、骨格筋組織からの乳酸放出が増加するのに対し、メトホルミンでは酸化的糖利用が亢進し、

乳酸放出には変化がないこと (Schäfer G, *Diabete Metab*, 1983; 9: 148-163, Bailey CJ & Puaiah JA, *Diabete Metab*, 1986; 12: 212-218, Stumvoll M, *et al.*, *N Engl J Med*, 1995; 333: 550-554, Lee AJ, *Pharmacotherapy*, 1996; 16: 327-51) が報告されている。また、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症頻度は、0～0.09 cases/1000 patient-years (Howlett HCS & Bailey CJ, *Drug Saf*, 1999; 20: 489-503, Salpeter S, *et al.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; (1): CD002967, Bailey CJ, *et al.*, *N Engl J Med*. 1996; 334: 574-579, Berger W, *Horm Metab Res Suppl*, 1985; 15: 111-115, Bailey CJ, *Diabetes Care*, 1992; 15: 755-772) と報告されている。

国内臨床試験において乳酸アシドーシスは発症せず、「血中乳酸増加」の有害事象の発現割合について各試験を併合集計した結果、プラセボ群10.2 % (11/108例)、750 mg/日群6.6 % (14/213例)、1500 mg/日群6.5 % (25/382例)、2250 mg/日群2.3 % (1/43例) で、500 mg/日群2例を含む本剤群合計では6.3 % (40/640例) であった。「血中乳酸増加」の発現割合は本剤のいずれの投与群もプラセボ群と同程度で、用量増加に伴い発現割合が増加することはなかった。なお、本剤群での「血中乳酸増加」の重症度はいずれも軽度であり、発現した被験者において乳酸アシドーシスに関連すると思われるような臨床症状は認められなかった。各試験の測定値を併合集計した投与群ごとの乳酸値の経時的推移は、表19に示したように、本剤のいずれの投与群でも投与開始前値に比べ経時的な乳酸値の上昇は認められなかった。

表19 乳酸値の経時的推移 (2型糖尿病患者対象試験^aの安全性解析対象集団)

時期	投与群 ^b				
	プラセボ	750 mg/日	1500 mg/日	2250 mg/日	実薬合計 ^c
投与開始前	13.07±6.45 (99)	12.43±5.64 (197)	11.98±5.03 (335)	11.65±4.95 (43)	12.11±5.24 (575)
14週後 ^d	11.30±4.74 (99)	11.16±4.86 (197)	10.92±4.50 (334)	14.06±6.95 (43)	11.24±4.90 (574)
26週後	—	—	10.02±3.99 (104)	11.96±5.34 (43)	10.59±4.49 (147)
54週後	—	—	9.91±3.79 (96)	11.34±5.37 (41)	10.34±4.35 (137)

単位：mg/dL (基準値：4.2～17.0 mg/dL)

平均値±標準偏差 (例数)

a：用量反応検討試験 (単独療法)、用量反応検討試験 (SU剤併用療法)、増量効果検討試験、長期投与試験

b：用量反応検討試験 (単独療法) 及び用量反応検討試験 (SU剤併用療法) は割付られた投与群、増量効果検討試験は1500 mg/日、長期投与試験は最大用量 (各被験者の投与期間中の1日指示用量のうち、最も高い用量) で集計

c：長期投与試験の500 mg/日群2例は、該当時期の測定値がないため含まれていない

d：増量効果検討試験では12週後

Merck Santé社の集計 (PSUR) によると、GLUCOPHAGEによる乳酸アシドーシスの発症頻度はほぼ一定しており、1999年から2007年3月末まで各年での発症頻度 (平均値) は、[REDACTED] cases/1000 patient-yearsであった。同じ期間の各年での乳酸アシドーシスによる死亡頻度は[REDACTED] cases/1000 patient-yearsであった。一方、国内においてはこれまで、メルビンにて治療中の患者10例が乳酸アシドーシスを発症し、このうち4例が死亡したことから、メルビンのこれまでの推定使用量を踏まえると、乳酸アシドーシスの発症頻度は約0.006 cases/1000 patient-years、死亡頻度は約0.003 cases/1000 patient-yearsと推定された。国内におけるメトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症頻度は、1日用量や年間処方患者数など使用状況が海外と異なるため単純には比較できないものの、海外で報告された発症頻度と比べて大きな差はなかった。

機構は、下痢や嘔吐、食欲不振等により脱水を来した場合の乳酸値への影響について説

明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。用量反応検討試験（2試験）、増量効果検討試験、長期投与試験において発現した下痢、嘔吐、食欲不振、食欲減退、食中毒、胃腸障害、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、腸炎、感染性小腸結腸炎、ウイルス性腸炎、大腸炎、食道炎、逆流性食道炎、発熱、熱射病を脱水リスクのある有害事象として検討した結果、脱水リスクのある有害事象を発現した被験者と発現しなかった被験者（本剤群合計）における乳酸値の異常変動の発現割合はそれぞれ6.3 %（22/347例）及び6.1 %（18/293例）と同様であったことから、本剤の投与により脱水を伴う下痢、嘔吐が発現して乳酸アシドーシスが発症する可能性は低いと考えられた。

機構は、メルビンの最高用量（750 mg/日）と本剤の最高用量（2250 mg/日）が異なることから、曝露量上昇の観点から、本剤の投与により日本人における乳酸アシドーシスの発症リスクが上昇する懸念はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2型糖尿病患者を対象とした治療期間1ヵ月間以上のプロスペクティブ比較臨床試験及び観察コホート研究（206報）におけるメタアナリシスの結果、メトホルミンの乳酸アシドーシスの発症頻度の95 %信頼区間の上限は0.063 cases/1000 patient-years、他の血糖降下薬では0.078 cases/1000 patient-yearsと推定され、メトホルミンは他の血糖降下薬と比べて乳酸アシドーシスの発症リスクや血中乳酸値を上昇させないことが示されている（Salpeter S, *et al.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; (1) : CD002967）。なお、当該解析に使用された論文において、メトホルミンの用量は1000～3000 mg/日であった。また、メトホルミンの最大用量が2550 mg/日である米国の調査報告では、2型糖尿病患者における乳酸アシドーシスの自然発症頻度は0.097～0.169 events/1000 patient-yearsと推定され、メトホルミンで報告された乳酸アシドーシス発症頻度と違いがないことが示されている（Brown JB, *et al.*, *Diabetes Care*. 1998; 21: 1659-1663）。なお、乳酸アシドーシスが発症しやすい、又は発症の原因となる可能性の高い既往症及び合併症は、腎機能障害、肝疾患、低酸素状態に至る疾患（心不全、呼吸不全、重症感染症、ショック）、過度のアルコール摂取と報告されており、最もリスクの高いものとして腎機能障害が挙げられている（Howlett HCS & Bailey CJ, *Drug Saf.* 1999; 20: 489-503, Lee AJ, *Pharmacotherapy*. 1996; 16: 327-351, Bailey CJ, *et al.*, *N Engl J Med*. 1996; 334: 574-579）。メルビンにおいて、市販後の重篤な副作用として乳酸アシドーシスが報告され、詳細な患者背景等が確認された9例全例は、乳酸アシドーシスの高リスク患者（腎機能障害、透析患者、心血管系障害、肝機能障害、過度のアルコール摂取者、手術中）であり、いずれもメルビンにおいて禁忌とされた病態を呈する患者での発症であった。

以上より、メトホルミンは、乳酸アシドーシス発症の高リスクと考えられる腎機能障害等の合併症及び既往歴を有する患者に投与されない限り、用量に関わらず発症リスクを上昇させないと考えられた。したがって、メトホルミンの既承認用量を超える高用量を日本人2型糖尿病患者に投与した場合でも、既承認製剤と同様に腎機能障害等の患者を禁忌として除外することで、乳酸アシドーシスの発症リスクが上昇する可能性は極めて低いと推察された。

機構は、以下の場合における乳酸アシドーシスの発症リスクについても、個別に検討した。

① 高齢者

機構は、本剤の高齢者への投与時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。高齢者薬物動態比較試験（D3002010）において検討した結果、高齢者では非高齢者と比較して C_{max} 及び AUC_{0-48} が約 60 % 上昇及び増加し、 $t_{1/2}$ 延長、 CL/F 及び CL_R の減少も認められ、血漿中からのメトホルミンの消失又は腎排泄が遅延した。ただし、変動の程度は非高齢者の個体間変動の程度よりも小さく、臨床特に関心となる変動ではないと考えた。また、図 2 に示す高齢者及び非高齢者における C_{CR} と C_{max} 及び AUC_{0-48hr} の相関から、 C_{max} の上昇や AUC_{0-48hr} の増加等は高齢者一般に認められるものではなく、腎機能が低下している高齢者のみで認められる可能性が示唆されたことから、高齢者でみられた薬物動態学的特徴は年齢よりも腎機能の影響を大きく受けると考えた。

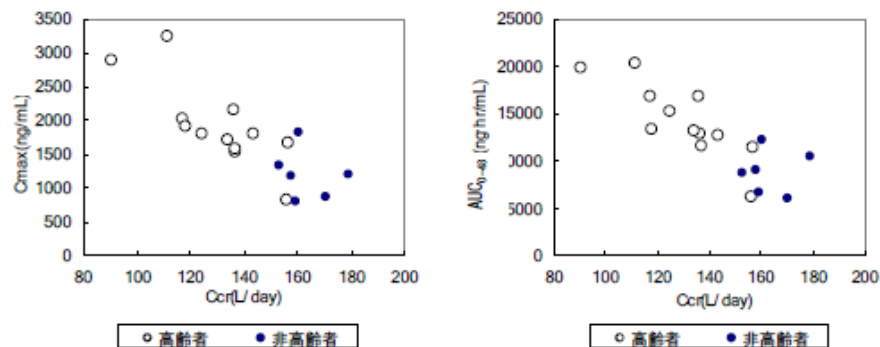


図 2 クレアチニンクリアランス（Ccr）と C_{max} 、及び AUC_{0-48} との相関（国内高齢者薬物動態比較試験）

2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、血清クレアチニン値から推定した糸球体濾過量（以下、「eGFR」）により腎機能を評価すると、非高齢者及び高齢者（65 歳以上）それぞれの eGFR は 88.3 ± 16.6 mL/min/1.73 m^2 及び 75.8 ± 14.7 mL/min/1.73 m^2 であり、高齢者では非高齢者と比較して腎機能の低下が認められた。しかしながら、非高齢者の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による治験中止の発現割合はそれぞれ 82.5 %、2.2 %、8.3 %であったのに対し、高齢者ではそれぞれ 84.5 %、4.1 %及び 10.3 %であり、いずれも非高齢者と大きな違いは認められなかった。また、本剤のすべての国内臨床試験で乳酸アシドーシスは発症せず、乳酸値（平均値）の推移も高齢者と非高齢者で違いは認められなかった。さらに、本剤の有効性について、最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量を確認した結果、いずれの試験でも非高齢者と同様に高齢者でも血糖コントロールが改善した。以上より、添付文書案の「高齢者への投与」の項において、本剤の投与前、投与開始後は定期的に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与することと記載しており、腎機能等に低下がなければ高齢者であっても本剤の投与は可能と判断し、高齢者に対する投与を禁忌としないこととした。

機構はさらに、75 歳以上の高齢者への投与時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。用量反応検討試験（2 試験）及び増量効果検討試験では選択基準として年齢の上限を 75 歳未満と規定したため、組み入れられた 75 歳以上の高齢者は長期投与試験の 7 例のみであった。当該 7 例全例に有害事象が発現し、主な有害事象は消化器症状であり、低血糖症状が 2 例に発現した。しかし、いずれの有害事象も軽度で、有害事象による中止はなかった。また、乳酸アシドーシスの発症はなく、乳酸値が基準値上限（17 mg/dL）を超えた被験者が 4 例あったが、いずれも基準値上限の 1.5 倍（25.5 mg/dL）を超えておらず、問題となる推移を示した被験者はなかった。以上より、75 歳以上の高齢者の安全性について検討例数は少ないものの、1500 mg/日以上での投与時の安全性において、非高齢者や 75 歳未満の高齢者と比べて特に問題はみられなかった。したがって、本剤の投与前及び投与中の腎機能や肝機能等の程度に留意することにより、75 歳以上の高齢者への 1500 mg/日以上での投与は可能であると考えられる。

機構は、提出された臨床試験成績等から判断すると、高齢者への投与については、腎機能等に留意しながら慎重に投与する限り特段の問題はないものと考えるが、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

② 腎機能障害患者

機構は、添付文書案において、腎機能障害（軽度障害も含む）への投与が禁忌とされていることについて、禁忌とすべき患者を判断しやすいよう、糖尿病腎症の第 2 期（微量アルブミン尿）から禁忌とする必要がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。糖尿病腎症の有無及び eGFR の値別に有害事象、副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合を検討した結果（表 20）から、糖尿病腎症の有無、eGFR の値により、有害事象及び副作用等の発現割合に大きな違いはなかったことから、糖尿病腎症の第 2 期から禁忌とすることは適切でないと考える。

表 20 糖尿病腎症の有無別の有害事象及び副作用の発現割合（2 型糖尿病患者対象試験^aの安全性解析対象集団）

	糖尿病腎症あり（n=82）			糖尿病腎症なし（n=558）		
	eGFR（mL/min/1.73 m ² ）			eGFR（mL/min/1.73 m ² ）		
	90≤ (n=28)	60<90 (n=49)	<60 (n=5)	90≤ (n=192)	60<90 (n=341)	<60 (n=25)
有害事象	21 (75.0)	43 (87.8)	4 (80.0)	157 (81.8)	284 (83.3)	23 (92.0)
重篤な有害事象	1 (3.6)	1 (2.0)	0 (0.0)	6 (3.1)	8 (2.3)	2 (8.0)
副作用	16 (57.1)	31 (63.3)	3 (60.0)	119 (62.0)	222 (65.1)	18 (72.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

発現例数（割合%）

a：プラセボ群を除く用量反応検討試験（単独療法）、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、増量効果検討試験、長期投与試験

さらに機構は、禁忌となる腎機能障害を GFR 等の具体的な数値で示す必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験で

は、腎機能障害に係る除外基準として、クレアチニン値 1.3 mg/dL 以上（男性）、1.2 mg/dL 以上（女性）、脱水症の患者等、腎機能障害が懸念される患者を規定し、さらに中止基準として血清クレアチニン値及び乳酸値について規定した結果、乳酸アシドーシスは認められず、また、安全性上の大きな問題はみられなかった。近年、腎機能の評価方法として eGFR を求めることが重視され国際基準になりつつあるが、eGFR はあくまでも腎機能評価の推算式であり、患者の状態によっては腎機能を正確に評価できない可能性がある。また、GFR やクレアチニン-クリアランスはより正確に腎機能进行评估可能であるとされているものの、簡便性に欠け、医療現場では一般的ではない。いずれの数値も腎機能障害を示す 1 つの指標であるが、医療現場では血液検査や尿検査だけでなく、患者背景、自覚症状、他覚所見、病理所見等を含め総合的に腎機能障害が判断される。したがって、禁忌となる腎機能障害について GFR 等の数値を添付文書案に記載した場合、当該数値のみによって腎機能障害が判断され、本剤が投与されるおそれがあるため、GFR 等の具体的な数値を記載することは適切ではないと考える。

機構は、糖尿病腎症の第 2 期から一概に禁忌とすることは適切ではないとする申請者の回答は理解するものの、申請者が本剤の投与を禁忌としている「腎機能障害（軽度障害も含む）」については、慢性腎臓病（以下、「CKD」）の定義、ステージ分類が確立されつつある現状を踏まえてより適切な表現に改めることを検討する必要があると考え、軽度障害を含む腎機能障害の臨床像について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CKD 診療ガイド（日本腎臓学会編、東京医学社 2007）では、CKD は GFR で表される腎機能の低下があるか、腎臓の障害を示唆する所見が慢性的に持続するすべてを包含した疾患であるとされ、腎機能の評価指標である GFR を用いて病期ステージが分類されている。American Diabetes Association（ADA）と European Association for the Study of Diabetes（EASD）は共同で 2 型糖尿病の薬物療法に関するアルゴリズムを 2006 年に発表し、2009 年に改訂を行った（Nathan DM, *et al.*, *Diabetes Care*, 2009; 32: 193-203）。その中に、「eGFR が 30 mL/min/1.73 cm² 未満でない限り安全との報告がある（Shaw JS, *et al.*, *Diabet Med*, 2007; 24: 1160-1163）」と記載されている。一方、CKD 診療ガイドでは、ビッグアナイド薬は CKD ステージ 3～5 では投与しないと記載されている。しかし、「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」には、ビッグアナイド薬の使用における注意喚起や糖尿病腎症に関する投与禁忌の記載はない。以上を踏まえ、本剤の投与禁忌とされる軽度障害を含む腎機能障害の臨床像とは、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者であると考え。なお、腎機能障害患者に対する適正使用の観点から、参考となる臨床検査値や臨床像に関する情報を医療機関向け資材等で医療現場に提供することにより、十分な注意喚起を行う。

機構は、安全性の観点から、禁忌となる腎機能障害を GFR 等の具体的な数値で示すことが困難であるとする申請者の回答を了承し、既承認のメトホルミン製剤と同様に腎機能障害（軽度障害も含む）患者を禁忌とすることで差支えないと判断した。

③ 肝機能障害患者

機構は、本剤の肝機能障害患者への投与時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能障害患者では乳酸の代謝能の低下により乳酸の血中濃度が上昇するおそれがあることから、2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験では、肝硬変患者及び登録前直近の AST 又は ALT が各測定機関における基準値上限の 2.5 倍以上の患者を除外した。肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施しなかったため、本剤を肝機能障害患者へ投与した臨床試験成績はないものの、国内臨床試験における被験者のうち投与開始前値の AST 又は ALT が基準値上限を超えた被験者を「肝機能低下あり」と定義し、安全性を検討した。肝機能低下の有無別で有害事象及び副作用の発現割合を比較した結果、発現割合に大きな差は認められなかった（表 21）。また、「肝機能低下あり」の被験者における乳酸値の経時的推移を確認した結果、本剤の投与により臨床問題となる乳酸値の上昇は認められなかった（表 22）。

表 21 肝機能低下の有無別の有害事象及び副作用の発現割合（2 型糖尿病患者対象試験^aの安全性解析対象集団）

	肝機能低下あり				肝機能低下なし
	40<AST≤60 or 45<ALT≤67.5 (n=81)	60<AST≤100 or 67.5<ALT≤112.5 (n=27)	AST>100 or ALT>112.5 (n=4)	合計 (n=112)	合計 (n=528)
有害事象	68 (84.0)	24 (88.9)	4 (100.0)	96 (85.7)	436 (82.6)
重篤な有害事象	4 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.6)	14 (2.7)
副作用	53 (65.4)	17 (63.0)	3 (75.0)	73 (65.2)	336 (63.6)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

発現例数（割合%）

a：プラセボ群を除く用量反応検討試験（単独療法）、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、増量効果検討試験、長期投与試験

表 22 肝機能低下の有無別の乳酸値の経時的推移（2 型糖尿病患者対象試験^aの安全性解析対象集団）

	肝機能低下あり				肝機能低下なし
	40<AST≤60 or 45<ALT≤67.5 (n=81)	60<AST≤100 or 67.5<ALT≤112.5 (n=27)	AST>100 or ALT>112.5 (n=4)	合計 (n=112)	合計 (n=528)
投与開始前	13.37±5.09 (66)	13.17±4.96 (23)	17.90±10.23 (4)	13.52±5.34 (93)	11.84±5.19 (482)
14 週後 ^b	14.30±6.54 (66)	13.69±4.72 (23)	13.50±4.27 (4)	14.12±6.02 (93)	10.68±4.45 (481)
26 週後	14.39±6.32 (19)	8.72±1.01 (5)	7.20±1.70 (2)	12.75±6.07 (26)	10.13±3.96 (121)
54 週後	13.91±4.87 (17)	9.52±2.72 (5)	9.20±0.00 (2)	12.60±4.70 (24)	9.85±4.14 (113)

単位：mg/dL

平均値±標準偏差（投与開始前及び投与後（14 週後、26 週後、54 週後のいずれか）の測定値がある被験者のうち、該当時期に測定値がある例数）

a：プラセボ群を除く用量反応検討試験（単独療法）、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、増量効果検討試験、長期投与試験

b：増量効果検討試験では 12 週後

以上より、AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍未満の 2 型糖尿病患者に本剤を投与した

場合、AST 又は ALT が基準値を超えた場合でも基準値内の患者と比べて安全性に問題はないと考える。臨床試験では、基準値上限の 2.5 倍を超えるような肝機能障害患者に対する本剤投与時の十分な検討は行っていないため、添付文書案においては重度の肝機能障害患者を禁忌とし、重度を除く肝機能障害患者に対しては慎重投与とする。

機構は、以下のように考える。肝細胞障害型肝障害の指標として、AST/ALT 300～500 IU/L 以上の上昇を挙げている成書（内科学第 9 版、朝倉書店 2007）があることから、国内臨床試験において肝機能障害患者への本剤投与時の安全性が十分検討されたとはいえず、既承認のメトホルミン製剤と同様に肝機能障害患者への投与を禁忌とすることが適切であると考ええる。

④ ヨード造影剤検査時

機構は、メルビンにおいては、ヨード造影剤との併用について併用注意とされていることを踏まえ、本剤とヨード造影剤との併用について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験では、ヨード造影剤を用いた X 線検査 72 時間前及び検査後 48 時間は本剤の投与を中断（休薬）し、検査後可能な限り速やかに腎機能を再評価することとした。治験期間中に造影剤が使用された被験者のうち、治験実施計画書を逸脱して造影剤使用 72 時間前及び検査後 48 時間の休薬を行わなかった被験者は 4 例〔用量反応検討試験（単独療法）2 例、長期投与試験 2 例〕であった。いずれの被験者も造影剤使用後クレアチニン、BUN 及び乳酸値の増加はなく、腎機能及び乳酸アシドーシスに関連した有害事象は発現せず、安全性に大きな問題はなかった。なお、2 型糖尿病患者を対象としたすべての国内臨床試験において、本剤投与により特に問題となる腎機能に対する有害事象は認められておらず、腎機能低下に関連した乳酸アシドーシスの発症もなかった。しかしながら、本剤の CCDS 及び欧米の添付文書ではヨード造影剤について禁忌とされていることから、本剤の承認申請時の添付文書案では、ヨード造影剤との併用は禁忌と設定した。現時点で、CCDS 及び欧米の添付文書におけるヨード造影剤に関する記載は変更されていないが、一方で、メトホルミンと腎機能あるいはメトホルミンとヨード造影剤との併用に関して、最近の海外のガイドラインにおいて以下のような改訂がなされている。米国放射線学会のガイドラインでは「腎機能が正常で明らかな合併症がない場合にはヨード造影剤の血管内投与前にメトホルミンを中止する必要はなく、48 時間後、患者にメトホルミンの再開を指示する前に検査や処置の後のクレアチニンのチェックを行う必要もない」、欧州尿路放射線学会のガイドラインでは「検査前の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² を超える患者ではメトホルミンの投与を継続できる」とされた。メルビンでは、これらの欧米における改訂されたガイドラインの記載を踏まえ、ヨード造影剤による検査前後にメルビンの投与をどのようにすべきか、また緊急に検査を行う場合にどうすべきかを明確にした記載になるよう検討を行った。その結果、ヨード造影剤との併用については併用注意とした上で、対応の詳細については重要な基本的注意に記載することで注意喚起した。以上の状況を踏まえ、本剤に関してもメルビンと同様に、ヨード造影剤併用に

関する注意喚起は、併用注意とし、本剤の投与を一時的に中止することとした上で、検査を行う際の本剤の中止・再開の方法を「重要な基本的注意」に追記することが適切であると考え。

機構は、回答を了承した。

機構は、本剤投与による乳酸アシドーシスの発症リスクについて以下のように考える。既存の海外臨床データから、メトホルミン投与時の乳酸アシドーシスの発症リスクはフェンホルミンと比較して小さいと考えられること、海外では2250 mg/日を超える用量での使用実績が相当あり、2型糖尿病治療の第一選択薬としてメトホルミンの使用が推奨されていること、国内臨床試験における「血中乳酸増加」の発現割合は、本剤群とプラセボ群とで同程度であり、本剤群での「血中乳酸増加」の重症度はいずれも軽度で、乳酸アシドーシスに関連すると思われるような臨床症状は認められなかったこと等から、適正使用がなされる限り本剤投与により日本人における乳酸アシドーシスの発症リスクが外国人より高くなるとは考え難い。しかしながら、日本人における乳酸アシドーシスの発症リスクに関する既存データは、既承認用量（750 mg/日以下）を基本としたものであり、750 mg/日を超える本剤投与時の日本人における乳酸アシドーシスの発症リスクが高くなる可能性を完全には否定できないと考えることから、添付文書案において注意喚起を行うのみでなく、製造販売後に乳酸アシドーシスに関して情報収集する必要があると考える。

2) 低血糖

機構は、表 23 に示されているように、本剤の国内臨床試験（単独療法）において低血糖症がみられなかったのに対し、SU 剤併用療法においてはみられたことから、SU 剤併用療法において併用された SU 剤の種類・用量と低血糖症状の発現割合及び重症度との関連性について説明を求めた。

表 23 低血糖症の発現割合（2 型糖尿病患者対象試験^aの安全性解析対象集団）

試験名	プラセボ群	本剤群		
		750 mg/日	1500 mg/日	500～2250 mg/日 ^b
用量反応検討試験（単独療法）	0/55 (0.0)	0/107 (0.0)	0/106 (0.0)	—
用量反応検討試験（SU 剤併用療法）	3/53 (5.7)	10/102 (9.8)	22/104 (21.2)	—
増量効果検討試験	単独療法	—	0/22 (0.0)	—
	SU 剤併用療法	—	2/30 (6.7)	—
長期投与試験	単独療法	—	—	0/83 (0.0)
	SU 剤併用療法	—	—	13/86 (15.1)

発現例数/評価例数（発現割合%）

a：用量反応検討試験（単独療法）、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、増量効果検討試験、長期投与試験

b：長期投与試験における用量の範囲

申請者は、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、増量効果検討試験及び長期投与試験における SU 剤併用療法群のデータを集計した結果（表 24）から、併用された SU 剤の種類・用量と低血糖症状の発現割合に明らかな関連性は見い出せなかったこと、重症度については重

度の低血糖症状は発現せず、中等度の低血糖症状発現割合はグリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリド併用においてそれぞれ 1.3 % (1/75 例)、0.0 % (0/66 例) 及び 2.2 % (4/181 例) であったことを説明した。

表 24 SU 剤の種類・用量と低血糖症状の発現割合（用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、増量効果検討試験及び長期投与試験（SU 剤併用療法の被験者のみ）の安全性解析対象集団）

併用された SU 剤		プラセボ群	本剤群 ^a			本剤群合計 ^b
種類	用量		750 mg/日	1500 mg/日	2250 mg/日	
グリベンクラミド	≤2.5 mg/日	1/7 (14.3)	0/14 (0.0)	3/21 (14.3)	1/2 (50.0)	4/37 (10.8)
	2.5 mg/日<	0/4 (0.0)	1/12 (8.3)	5/22 (22.7)	0/3 (0.0)	6/38 (15.8)
	合計	1/11 (9.1)	1/26 (3.8)	8/43 (18.6)	1/5 (20.0)	10/75 (13.3)
グリクラジド	≤60 mg/日	0/8 (0.0)	1/10 (10.0)	8/30 (26.7)	1/3 (33.3)	10/43 (23.3)
	60 mg/日<	1/6 (16.7)	0/8 (0.0)	3/11 (27.3)	1/4 (25.0)	4/23 (17.4)
	合計	1/14 (7.1)	1/18 (5.6)	11/41 (26.8)	2/7 (28.6)	14/66 (21.2)
グリメピリド	≤2 mg/日	1/22 (4.5)	6/45 (13.3)	12/68 (17.6)	2/7 (28.6)	20/121 (16.5)
	2.5 mg/日<	0/6 (0.0)	2/16 (12.5)	9/42 (21.4)	0/2 (0.0)	11/60 (18.3)
	合計	1/28 (3.6)	8/61 (13.1)	21/110 (19.1)	2/9 (22.2)	31/181 (17.1)

発現例数/評価例数（発現割合%）

a：用量反応検討試験（SU 剤併用療法）は割付られた投与群、増量効果検討試験は 1500 mg/日、長期投与試験は最大用量（各被験者の投与期間中の 1 日指示用量のうち、最も高い用量）で集計

b：長期投与試験の 500 mg/日群（SU 剤併用）2 例含む。いずれも低血糖症状は発現せず。

機構は、本剤投与時における低血糖の発現リスクは忍容可能であると判断し、申請者の回答を了承するが、製造販売後に低血糖について情報収集する必要があると考える。

3) 消化器症状

申請者は、本剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験で発現した有害事象のうち、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛を消化器症状に関する有害事象（以下、「消化器症状」と定義し、以下のように説明している。

消化器症状に関する有害事象は表 25 に示すように、本剤のいずれの投与群もプラセボ群に比べて高値を示し、また、用量の増加に伴い発現割合が増加する傾向がみられた。

表 25 消化器症状に関する有害事象発現割合（2 型糖尿病患者対象試験^aの安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤群 ^b			本剤群合計 ^c
		750 mg/日	1500 mg/日	2250 mg/日	
用量反応検討試験（単独療法）	22/55 (40.0)	48/107 (44.9)	69/106 (65.1)	—	—
用量反応検討試験（SU 剤併用療法）	13/53 (24.5)	47/102 (46.1)	66/104 (63.5)	—	—
増量効果検討試験	—	—	24/52 (46.2)	—	—
長期投与試験	—	3/4 (75.0)	74/120 (61.7)	26/43 (60.5)	—
合計	35/108 (32.4)	98/213 (46.0)	233/382 (61.0)	26/43 (60.5)	358/640 (55.9)

発現例数/評価例数（発現割合%）

a：用量反応検討試験（単独療法）、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、増量効果検討試験、長期投与試験

b：用量反応検討試験（単独療法）及び用量反応検討試験（SU 剤併用療法）は割付られた投与群、増量効果検討試験は 1500 mg/日、長期投与試験は最大用量（各被験者の投与期間中の 1 日指示用量のうち、最も高い用量）で集計

c：長期投与試験の 500 mg/日群（SU 剤併用）2 例含む。うち 1 例で消化器症状発現。

消化器症状の評価時期ごとの発現割合は、表 26 に示したように本剤群では 14 週未満が最も高く、長期投与により発現割合は低下した。また、本剤群合計において 14 週未満では 2 週以上 6 週未満が最も高く、次いで 2 週未満で、6 週以降では発現割合は低下した（表 27）。

表 26 評価時期ごとの消化器症状に関する有害事象発現割合（全期間：用量反応検討試験（単独療法）、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、長期投与試験の安全性解析対象集団）

評価時期	プラセボ群	本剤群 ^a				本剤群合計
		500 mg/日	750 mg/日	1500 mg/日	2250 mg/日	
14 週未満	34/108 (31.5)	1/2 (50.0)	98/213 (46.0)	200/330 (60.6)	24/43 (55.8)	323/588 (54.9)
14 週以上 28 週未満	2/25 (8.0)	0/0 (0)	8/68 (11.8)	53/182 (29.1)	16/43 (37.2)	77/293 (26.3)
28 週以上 42 週未満	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	21/105 (20.0)	9/43 (20.9)	30/148 (20.3)
42 週以上 全期間	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	15/99 (15.2)	6/41 (14.6)	21/140 (15.0)
	35/108 (32.4)	1/2 (50.0)	98/213 (46.0)	209/330 (63.3)	26/43 (60.5)	334/588 (56.8)

発現例数/評価例数（発現割合%）、発現例数は当該評価時期に発現した例数。複数の評価時期で発現した場合は、それぞれの評価時期で集計

a：用量反応検討試験（単独療法）及び用量反応検討試験（SU 剤併用療法）は割付られた投与群、長期投与試験は最大用量（各被験者の投与期間中の 1 日指示用量のうち、最も高い用量）で集計

表 27 評価時期ごとの消化器症状に関する有害事象発現割合（14 週未満まで：用量反応検討試験（単独療法）、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、長期投与試験の安全性解析対象集団）

評価時期	プラセボ群	本剤群 ^a				本剤群合計
		500 mg/日	750 mg/日	1500 mg/日	2250 mg/日	
2 週未満	20/108 (18.5)	1/2 (50.0)	73/213 (34.3)	124/330 (37.6)	12/43 (27.9)	210/588 (35.7)
2 週以上 6 週未満	16/107 (15.0)	0/1 (0.0)	56/207 (27.1)	153/328 (46.6)	14/43 (32.6)	223/579 (38.5)
6 週以上 10 週未満	7/104 (6.7)	0/0 (0)	41/202 (20.3)	92/310 (29.7)	8/43 (18.6)	141/555 (25.4)
10 週以上 14 週未満	7/103 (6.8)	0/0 (0)	34/199 (17.1)	78/300 (26.0)	14/43 (32.6)	126/542 (23.2)

発現例数/評価例数（発現割合%）、発現例数は当該評価時期に発現した例数。複数の評価時期で発現した場合は、それぞれの評価時期で集計

a：用量反応検討試験（単独療法）及び用量反応検討試験（SU 剤併用療法）は割付られた投与群、長期投与試験は最大用量（各被験者の投与期間中の 1 日指示用量のうち、最も高い用量）で集計

また、消化器症状は、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）及び長期投与試験において、500 mg/日投与時（588 例）に 161 例に発現した。750 mg/日投与時（582 例）には 500 mg/日投与時に発現しなかった被験者において新たに 78 例に発現した。1500 mg/日投与時（372 例）には新たに 90 例に発現し、2250 mg/日投与時（43 例）には新たに 5 例に発現した。

機構は、本剤の投与開始時及び増量時に消化器症状の発現割合が上昇し、また、本剤の用量の増加とともに投与中止例が増加しているものの、長期投与により消化器症状に関する有害事象の発現割合が上昇する傾向はないことが示されていることから、本剤による消化器症状に関する有害事象については忍容可能であると考ええる。なお、製造販売後に消化器症状について情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえると、効能・効果を既承認のメトホルミン製剤

(1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えて、スルホニルウレア剤を使用」とすることについて、特段の問題はないと考える。なお、メトホルミンとの併用療法が承認されている他の糖尿病治療薬については、メトホルミンの既承認用量 (750 mg/日以下) での併用を前提として承認されているものであることから、スルホニルウレア剤以外の糖尿病治療薬と用量が 750 mg/日を超える本剤との併用時の有効性及び安全性は検討されていない旨を本剤の添付文書案において注意喚起する必要があると考える。

1) 維持用量について

機構は、提出された臨床試験成績により、維持用量としての本剤 750 mg/日及び 1500 mg/日の安全性及び有効性は示されていると考えるが、500 mg/日の有効性及び安全性については検討されていないことから、本剤の維持用量を 750～1500 mg/日に改めることが適切と考える。以上については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

申請者は、以下のように説明している。長期投与試験において、[REDACTED]
[REDACTED]、治験薬が投与された 169 例中 38 例（単独療法 16 例、SU 剤併用療法 22 例；変更時の本剤用量 1500 mg/日 27 例、2250 mg/日 11 例）において、本剤投与開始 34 週以降に食後投与から食直前投与に変更された。表 28 より、これらの症例における全期間における有害事象及び副作用の発現割合から、安全性については食直前投与と食後投与とで同様であることが期待される。なお、食直前投与に変更された被験者には低血糖症状が 6 例に発現したが、このうち食直前投与への変更後に発現した被験者は 3 例であり、いずれも軽度であった。

表 28 投与タイミング別の有害事象及び副作用の発現割合

	食直前投与 (n=38)	食後投与 (n=131)
有害事象	81.6 (31)	93.9 (123)
重篤な有害事象	2.6 (1)	6.9 (9)
重要な有害事象	13.2 (5)	22.9 (30)
低血糖症状	15.8 (6)	9.9 (13)
消化器症状	55.3 (21)	63.4 (83)
副作用	60.5 (23)	69.5 (91)
重篤な副作用	0.0 (0)	0.0 (0)
重要な副作用	7.9 (3)	21.4 (28)
低血糖症状	10.5 (4)	9.2 (12)
消化器症状	50.0 (19)	60.3 (79)

発現割合% (発現例数)

また、有効性について、投与タイミング別の HbA_{1c} は、表 29 のとおりであった。

表 29 投与タイミング別の HbA_{1c} (FAS)

HbA _{1c}	食直前投与 (n=38)	食後投与 (n=127)	全体 (n=165)
投与開始前	7.57±1.14	7.38±0.79	7.42±0.88
食直前投与へ変更時	5.98±0.67	—	—
食直前投与へ変更時 (変化量)	-1.68±0.87	—	—
最終評価時	5.87±0.70	6.20±0.70	6.12±0.71
最終評価時 (変化量)	-1.71±0.83	-1.18±0.73	-1.30±0.78

平均値±標準偏差

したがって、食直前又は食後のいずれのタイミングでも有効性及び安全性に大きな違いはなく、食直前投与も可能と考える。

機構は、現時点において本剤の食直前投与時の安全性データは必ずしも十分とは言えないものの、食直前/食後投与薬物動態比較試験 (D3002012) において、 $t_{\max}$ は食直前投与 (1.458 ± 0.582 hr) では食後投与 (3.375 ± 0.608 hr) に比して短縮が認められた以外には薬物動態パラメータに大きな差がないこと、長期投与試験において、食直前投与に変更された症例において有効性及び安全性に大きな問題はみられなかったことから、食直前投与も可能とする申請者の考えに大きな問題はないと考える。

(7) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査等基本計画書案を提示し、以下のように説明している。本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を確認するため、プロスペクティブな調査により、観察期間を本剤投与開始より 1 年間、調査予定症例数を 1000 例とした長期使用に関する特定使用成績調査を実施する予定である。

機構は、本剤投与時の基本的な有効性及び安全性は示されていると考えるものの、メルビン等の既承認のメトホルミン製剤から本剤へ切り替えられた場合を含めて、製造販売後に安全性 (乳酸アシドーシス、低血糖、消化器症状等) 及び有効性データを引き続き収集する必要があると考えており、申請者に検討を求めているところである。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、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、5.3.5.1.2 及び 5.3.5.2.2）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、2 型糖尿病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、2 型糖尿病を効能・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 10 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名] メトグルコ錠 250 mg
[一 般 名] メトホルミン塩酸塩
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 29 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. 特別な患者集団への投与について

（1）高齢者

機構は、2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験成績等から判断すると、高齢者への投与については、腎機能等に留意しながら慎重に投与する限り特段の問題はないものと考えた。この機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、既承認のメトホルミン製剤において高齢者が禁忌とされていることをふまえ、添付文書における高齢者への投与に関する注意喚起の内容を検討するとともに、高齢者に対する特定使用成績調査を実施し、当該調査において腎機能検査値、肝機能検査値を重点調査項目とし、医療現場に高齢者における安全性データを 1 年以内に提供できるよう検討することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。高齢者では、腎機能や肝機能等が低下していることが多く、乳酸アシドーシスがあらわれやすいので、警告欄に定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与する旨を記載することに加えて、高齢者への投与の項においても注意喚起する。さらに、高齢者または軽度の腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査（調査予定症例数：高齢者 200 例、軽度の腎機能障害を有する患者 50 例、観察期間：本剤投与開始から 12 週間、重点調査事項：腎機能検査値、肝機能検査値、乳酸アシドーシス）を実施し、高齢者における安全性データを 1 年以内に医療現場へ情報提供する予定である。

機構は、回答を了承した。

（2）腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者への投与については、禁忌となる腎機能障害の程度を GFR 等の具体的な数値で示すことが困難であるとする申請者の回答を了承し、既承認のメトホルミン製剤と同様

に「腎機能障害（軽度障害も含む）」患者を禁忌とすることで差し支えないと判断した。この機構の判断に対して、専門委員より、以下のような意見が述べられた。

- ・ 「CKD 診療ガイドにおいて、ビグアナイド薬は CKD ステージ 3～5 では使用しないと記載されていることについては、明確なエビデンスは示されていない。eGFR が 30～59 mL/min/1.73 m² の患者への投与を禁忌とした場合、メトホルミン投与のメリットが享受できなくなり現実的ではない。医療現場の実態を考慮すると、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者においては慎重投与でよいのではないか」
- ・ 「軽度の腎機能障害患者の血糖管理に用いることができる経口糖尿病治療薬は限られていることから、CKD ステージ 3 の患者においては慎重投与とすべきではないか」
- ・ 「軽度障害の定義が曖昧であることから、禁忌とすべき患者の eGFR を明記した方がよい」
- ・ 「eGFR はあくまで推算値であることから、禁忌とすべき患者の eGFR を明記することは現時点で問題がある」
- ・ 「禁忌とすべき患者の eGFR を明記することは困難であるが、国内臨床試験で設定された腎機能に係る除外基準（クレアチニン値）を明記することは可能ではないか」

機構は、以下のように考える。既承認のメトホルミン製剤において「腎機能障害（軽度障害も含む）」患者への投与が禁忌と規定された時期と現在とでは、腎機能障害に対する考え方や判断方法が異なっていると考ええる。禁忌とすべき患者について、現時点で科学的に妥当と考えられる客観的な判断基準（数値）を添付文書に明記することが望ましいと考えるが、申請者や専門委員の意見をふまえると、禁忌とすべき患者の客観的な判断基準（数値）を添付文書に明記することが困難であることは理解する。一方、国内臨床試験（D3002006、D3002008、D3002053 及びD3002009）における腎機能に係る除外基準は、クレアチニン値が男性で 1.3 mg/dL以上、女性で 1.2 mg/dL以上とされ*、安全上の大きな問題はみられなかった。以上を勘案すると、中等度以上の腎機能障害患者への投与を禁忌とし、軽度の腎機能障害患者に対しては慎重投与とすることで差し支えないと考えるが、医療現場への情報提供の観点から、国内臨床試験で規定された腎機能に係る選択基準又は除外基準を記載する等、添付文書における腎機能障害に係る注意喚起の内容を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書において、中等度以上の腎機能障害患者への投与を禁忌とし、軽度の腎機能患者に対しては慎重投与とする旨を記載する。また、警告欄に、腎機能障害のある患者に投与する場合には、定期的に腎機能を確認するなど慎重に投与する旨を記載し注意喚起する。さらに、腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少する可能性があるため、本剤投与中は定期的に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値など）を確認する旨を重要な基本的注意の項に記載して注意喚起するとともに、臨床成績の項に2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における腎機能に係る組み入れ基準（血清クレアチニン値：男性1.3 mg/dL未満、女性1.2 mg/dL未満）を記載する。

機構は、既承認のメトホルミン製剤では投与が禁忌とされている軽度の腎機能障害患者への投

* 実施された臨床試験における臨床検査集中測定機関でのクレアチニン値の基準範囲は、男性で 0.65～1.09 mg/dL、女性で 0.46～0.82 mg/dL であった

与が可能となることから、軽度の腎機能障害患者に対する特定使用成績調査を実施し、当該調査において腎機能（血清クレアチニン値、eGFR等）を重点調査項目とし、医療現場に軽度の腎機能障害患者における安全性データを1年以内に提供できるよう検討することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。実施予定の長期使用に関する特定使用成績調査とは別に、高齢者または軽度の腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査（調査予定症例数：高齢者200例、軽度の腎機能障害を有する患者50例、観察期間：本剤投与開始から12週間、重点調査事項：腎機能検査値、肝機能検査値、乳酸アシドーシス）を実施し、軽度の腎機能障害患者における安全性データを1年以内に医療現場へ情報提供する予定である。

機構は、添付文書の禁忌の項において「中等度以上の腎機能障害〔腎臓における本剤の排泄が減少する。重要な基本的注意〕の項参照」と記載されることを確認し、回答を了承した。

（3）肝機能障害患者

機構は、国内臨床試験において肝機能障害患者への本剤投与時の安全性が十分検討されたとは言えず、既承認のメトホルミン製剤と同様に肝機能障害患者への投与を禁忌とすることが適切であると考えた。この機構の判断に対して、専門委員より、肝機能障害患者すべてに対する投与を禁忌としてしまうことは適切ではないとして、以下のような意見が述べられた。

- ・ 「国内臨床試験において、AST/ALT が基準値上限の 2.5 倍未満の肝機能障害患者での安全性は、基準値以内の患者と変わらないことが示されており、軽度肝機能障害患者への本剤の投与は禁忌ではない。むしろ、脂肪肝などで軽度に AST/ALT が上昇している患者では、本剤の投与によってインスリン抵抗性や脂肪肝が改善し、AST/ALT が正常化することが期待されることから、AST/ALT が基準値上限の 2.5 倍を超えるような患者への投与を禁忌とすべきと考える」
- ・ 「肥満を合併した 2 型糖尿病患者では、しばしば脂肪肝を合併し、AST/ALT が上昇している患者が少なくないことから、軽度の肝機能障害患者への投与を禁忌とした場合、メトホルミンの良い適応である肥満 2 型糖尿病に投与できなくなってしまう。審査報告（1）の表 21 のデータを見る限り AST が 100 以下又は ALT が 112.5 以下であれば、有害事象の発現割合が増加するリスクは低いと考えられることから、申請者の考えどおり、重度の肝機能障害を禁忌、軽度から中等度の肝機能障害は慎重投与でよいと考える。なお、肝硬変などでは AST/ALT は肝機能を直接反映しないことがあるので、AST/ALT の判断基準は明記しない方がよいかもしれない」
- ・ 「2 型糖尿病患者での肝機能障害には脂肪肝がかなりの部分を占め、脂肪肝は AST/ALT が基準値上限の 2～2.5 倍以内であることが多く、この範囲の肝機能障害患者を本剤の禁忌とすると、本剤の良い適応となる患者の多くが除外されてしまうことになるため、慎重投与とすべきである。ただし、AST/ALT の数値にかかわらず肝硬変患者への投与は禁忌とすることが重要である」。

機構は、専門委員の意見をふまえ以下のように考える。国内臨床試験（D3002006、D3002008、D3002053 及び D3002009）における肝機能に係る除外基準は、AST（GOT）又は ALT（GPT）が

各測定機関の基準値上限の2.5倍以上とされ、それらが基準値上限の2.5倍までの肝機能障害患者において安全上の大きな問題はみられなかった。以上を勘案し、重度の肝機能障害患者への投与を禁忌とし、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対しては慎重投与とすることで差し支えないと考えるが、医療現場への情報提供の観点から、国内臨床試験で規定された肝機能に係る選択基準又は除外基準を記載する等、添付文書における肝機能障害に係る注意喚起の内容を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。重度の肝機能障害患者への投与を禁忌とし、添付文書において軽度～中等度の肝機能障害患者に対しては慎重投与とする旨を記載する。また、警告欄に、肝機能障害のある患者に投与する場合には、定期的に肝機能を確認するなど慎重に投与する旨を記載する。さらに、肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認する旨を重要な基本的注意の項に記載して注意喚起するとともに、臨床成績の項に2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における肝機能に係る組み入れ基準（AST(GOT)又はALT(GPT)：基準値上限の2.5倍未満）を記載する。

機構は、重度を除く肝機能障害患者への投与が可能となることから、重度を除く肝機能障害患者における安全性について個別に検討できるような特定使用成績調査の実施を検討することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。実施予定の長期使用に関する特定使用成績調査（調査予定症例数：1000例、観察期間：本剤投与開始から1年間、重点調査事項：乳酸アシドーシス、低血糖、消化器症状）の中でサブグループ解析を行い、重度を除く肝機能障害患者における安全性に関する検討を行う予定である。

機構は、添付文書の禁忌の項において「重度の肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。『重要な基本的注意』の項参照〕」と記載されることを確認し、回答を了承した。

2. 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績により、維持量としての本剤 750 mg/日及び 1500 mg/日の安全性及び有効性は示されていると考えるが、500 mg/日の有効性及び安全性については検討されていないことから、本剤の維持量を1日 750～1500 mg に改めることが適切と考えた。この機構の判断に対して、一部の専門委員より、「500 mg/日でも十分な患者が存在するため、維持量は1日 500～1500 mg で良いと考える」、「国内臨床研究により 500 mg/日の有効性が確認されていることから、維持量は1日 500～1500 mg とすることが望ましい」旨の意見が述べられた一方で、他の専門委員より機構の判断は支持された。

機構は、国内におけるメトホルミンの臨床使用経験は相当あると考えることから、500 mg/日投与時の有効性を否定するものではないが、維持量として明記する場合は1日 750～1500 mg とすることが適切と考える。以上を勘案し、下記の用法・用量に修正するよう申請者に求めた。

（申請時の用法・用量）

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日 500 mg より開始し、1日 2～3 回食直前又

は食後に分割経口投与する。維持量は1日 500～1500 mg とする。なお、症状を観察しながら適宜増減するが、上限は1日 2250 mg までとする。

(修正後の用法・用量：下線部修正)

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日 500 mgより開始し、1日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日 750～1500 mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は 2250 mgまでとする。

申請者は、上記の用法・用量に修正すると回答した。

機構は、回答を了承した。

3. 製造販売後調査について

機構は、メルビン等の既承認のメトホルミン製剤から本剤へ切り替えられた場合を含めて、製造販売後に安全性（乳酸アシドーシス、低血糖、消化器症状等）及び有効性データを収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、専門委員より「1500 mg/日及び 2250 mg/日投与時の安全性データを重点的に収集すべきである」、「腎機能及び肝機能障害患者への投与時における安全性データを収集すべきである」との意見が述べられた。機構は、以上をふまえた製造販売後調査実施計画書（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、前述した特定使用成績調査（「1. 特別な患者集団への投与について（3）肝機能障害患者」の項を参照）においてサブグループ解析を行い、重度を除く肝機能障害患者における安全性及び高用量投与時の安全性に関する検討を行う予定であり、さらに本調査において、既承認のメトホルミン製剤から本剤へ切り替えられた場合の安全性及び有効性について、本剤投与前の糖尿病治療薬の使用状況に関する情報を収集し、該当する症例に関して解析し検討を行う予定であると回答した。また、腎機能障害患者については、当該調査とは別に、高齢者または軽度の腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査（「1. 特別な患者集団への投与について（2）腎機能障害患者」の項を参照）を実施すると回答した。

機構は、回答を了承した。

4. リスクマネジメントプランについて

機構は、高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者への投与に関して、本剤投与中に高齢者で腎機能と肝機能が定期的に検査されていること、腎機能障害患者で腎機能が定期的に検査されていること、肝機能障害患者において肝機能が定期的に検査されていることを企業として把握できるよう、メルビンを含めたリスクマネジメントプランを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対し定期的な検査等の実施や、禁忌症例への投与の回避が徹底されるよう医療機関向けの依頼文書を作成（本剤の使用上の注意の解説とは別に作成）し、情報提供を行う。また、患者に対しては患者指導せんを用いて情報提供を行う。なお、医療機関向けの依頼文書及び患者指導せんについては、添付

文書が整備された後、作成予定である。さらに、高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における定期的な検査実施状況を把握する。以上に加えて、自発報告の副作用詳細調査を行う際、高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者での検査の実施状況を確認する。

機構は、現時点で大きな問題はないと判断し、リスクマネジメントプランの詳細が策定された段階で速やかに提出するよう指導した。

5. その他

機構は、既承認のメトホルミン製剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者に上乘せする併用効能が承認されている他の糖尿病治療薬は、メトホルミンの既承認用量（750 mg/日以下）での併用を前提として承認されていることから、本剤との併用療法が検討されたスルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」）を除いて、750 mg/日を超える本剤との併用時の有効性及び安全性は確立していない旨を本剤の添付文書において注意喚起する必要があるか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤については、SU 剤以外の糖尿病治療薬との併用療法に係る承認申請は行っていないため、それらの糖尿病治療薬に関する注意喚起を本剤の添付文書に記載する必要はないと考えるが、適正使用の観点から、医療機関向け情報提供資料においてその旨の注意喚起を行う。

機構は、本剤の承認効能ではないこと等を考慮し、医療機関向け情報提供資料において注意喚起するとの申請者の回答を了承した。

6. 審査報告（1）の訂正

審査報告（1）について、内容をより適切に表現するために、以下のとおり記載の一部を訂正する（下線部訂正）。なお、本記載内容の訂正は、本剤の評価に影響しないと判断する。

29 頁下から 3 行目及び 31 頁下から 1 行目

訂正前「共分散分析、閉手順による検定の多重性の調整）。」

訂正後「共分散分析」。なお、本試験では、本剤 1500 mg/日群とプラセボ群の間に有意差が認められた場合に本剤 750 mg/日群とプラセボ群の比較を行い、また、両用量群でプラセボ群に対する有意差が認められた場合に限り、本剤 1500 mg/日群と 750 mg/日群の比較を行うこととされた。」

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量及び添付文書の警告欄の記載を整備した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請品目は新用量医薬品であることから、再審査期間を 4 年とすることが適当であり、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

【効能・効果】

2 型糖尿病

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・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

【用法・用量】

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日 500 mg より開始し、1日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日 750～1500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は 2250 mg までとする。

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。

乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。〔「禁忌」の項参照〕

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕