

メトホルミン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

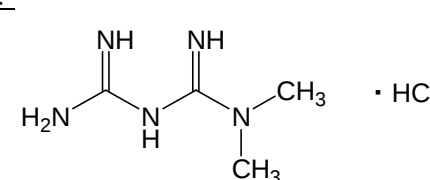
2.5 臨床に関する概括評価

大日本住友製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価	
2.5.1 製品開発の根拠	5
2.5.1.1 2型糖尿病の病態	5
2.5.1.2 2型糖尿病の治療	6
2.5.1.3 2型糖尿病治療におけるメトホルミン塩酸塩の位置付け	9
2.5.1.4 臨床開発の意義	12
2.5.1.5 臨床開発の経緯	13
2.5.1.6 臨床試験データパッケージ	24
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	27
2.5.2.1 生物学的同等性	27
2.5.2.2 食事の影響	27
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	27
2.5.3.1 薬物動態	27
2.5.4 有効性の概括評価	30
2.5.4.1 有効性評価方法の概観	30
2.5.4.2 有効性の評価結果	36
2.5.4.3 部分集団での検討	43
2.5.4.4 有効性のまとめ	46
2.5.5 安全性の概括評価	48
2.5.5.1 安全性評価方法の概観	48
2.5.5.2 安全性評価対象	51
2.5.5.3 曝露状況	51
2.5.5.4 安全性の評価結果	52
2.5.5.5 部分集団における検討	64
2.5.5.6 投与量、投与期間及び投与方法との関連性	68
2.5.5.7 有害事象の予防、軽減・対処方法	70
2.5.5.8 過量投与に対する反応	72
2.5.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響	73
2.5.5.10 市販後データ	73
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	75
2.5.6.1 ベネフィット	75
2.5.6.2 リスク	79
2.5.6.3 申請する効能・効果及び用法・用量	80
2.5.6.4 申請する用法・用量の設定根拠について	81
2.5.6.5 結論	85
2.5.7 参考文献	87

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
メトホルミン塩酸塩	化学名： 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride 化学式（分子量）： $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ (165.62) 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
75g OGTT	75g Oral glucose tolerance test	75g 経口ブドウ糖負荷試験
ADA	American Diabetes Association	米国糖尿病学会
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body Mass Index	体格指数
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial	—
EASD	European Association for the Study of Diabetes	欧州糖尿病学会
FC	Film-coated	フィルムコート
hOCT	Human organic cation transporter	ヒト有機カチオントランスポーター
IDF	International Diabetes Federation	国際糖尿病連合
MORE study	Melbin Observational Research study	メルビン®錠の使用実態に関する観察研究
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of life	日常生活の質
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア
T _{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study	—
α-GI	α-glucosidase Inhibitors	α-グルコシダーゼ阻害

【臨床検査に関する略号】

略号	省略しない表現	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	Aspartate acid aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CK (CPK)	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体濾過量
FBS	Fasting blood sugar	空腹時血糖
GA	Glycated albumin	グリコアルブミン
γ -GTP	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HbA _{1C}	Hemoglobin A _{1C}	ヘモグロビン A _{1C}
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

2.5.1 製品開発の根拠

本剤（開発コード：SMP-862）は、メトホルミン塩酸塩を含有するビッグアニド系経口血糖降下剤である。本剤は、フランス Lipha（現、Merck Santé）社が開発し、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、2007年12月末現在世界主要国を含む100カ国以上で承認されている。日本では1961年に同一成分の製造承認を受けている。主な作用機序は、肝臓における糖新生抑制であり、それ以外にも末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収抑制等を有しており、このような多彩な作用が複合的に寄与し、血糖降下作用を示すと考えられている。

本剤の申請適応症は、2型糖尿病である。

2.5.1.1 2型糖尿病の病態

日本糖尿病学会による糖尿病の診断基準^{文献1)}では、空腹時血糖値126 mg/dL以上、75 g OGTT 2時間値200 mg/dL以上、随時血糖値200 mg/dL以上の高血糖が、別の日に行った検査で2回以上認められた場合に糖尿病と診断できる、と定めている。ただし、糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少等）、 $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6.5\%$ 、明らかな糖尿病網膜症の存在、の条件のうち1つ以上に該当し、高血糖が1回認められれば糖尿病と診断される。

糖尿病は、インスリン作用の不足により生じる慢性高血糖を主徴とした、種々の特徴的な代謝異常を伴う症候群である。糖尿病の成因による分類において、2型糖尿病の成因は、インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性（血中インスリン濃度に見合ったインスリン作用が得られない状態）が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うもの等がある^{文献1)}。2型糖尿病は、家族歴等の複数の遺伝因子に過食、運動不足、肥満、ストレス等の生活環境因子及び加齢が加わり発症する。その他、高血圧や高脂血症も独立した危険因子である。国内においては、糖尿病患者全体のうち2型糖尿病は95%以上を占める^{文献1)}。

糖尿病は、糖代謝をはじめ、脂質、たん白質を含むほとんどすべての代謝に異常を来す。特に、2型糖尿病患者では、インスリンの作用不足により空腹時血糖の上昇、更に標的組織での糖取り込み能低下や肝臓での糖放出抑制低下による食後血糖の上昇がみられ、これらに加えて脂肪組織をはじめとした脂質代謝異常が複雑に関与して血糖上昇を惹起している。

糖尿病に伴う代謝異常が長く続くと、網膜、腎臓、神経を代表とする臓器・組織で細小血管の形態的、機能的異常を来し、糖尿病特有の慢性合併症が出現する。更にこれらの細小血管症が進展すると、視力障害、失明、腎不全、下肢の壊疽等の重篤な障害に至る可能性がある。また、糖尿病患者では糖代謝異常と合わせて、脂質代謝異常が全身の動脈硬化を促進して大血管症の危険因子となりうることが報告されており^{文献2)}、心筋梗塞等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳血管障害、下肢の閉塞性動脈硬化症を合併症として発症する割合が増加することもよく知られている。こうした合併症により、糖尿病患者の日常生活の質

(quality of life ; QOL) は著しく損なわれることになる。

2002 (平成 14) 年度に実施された厚生労働省による糖尿病実態調査^{文献 3)}をみると、調査対象の 5346 人のうち、「糖尿病が強く疑われる人 (HbA_{1c} 値が 6.1%以上、又は、現在糖尿病の治療を受けている人)」は男性の 12.8%、女性の 6.5%であり、「糖尿病の可能性を否定できない人 (HbA_{1c} 値が 5.6%以上 6.1%未満で上記以外の人)」は、男性の 10.0%、女性の 11.0%であった。この値に推計人口を乗じたところ、「糖尿病が強く疑われる人」は約 740 万人であり、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約 1620 万人と推計された。1997 (平成 9) 年の調査に比べて、「糖尿病が強く疑われる人」は約 50 万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると全体で約 250 万人増加した。また、男女とも年齢が高くなるとともに、「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせた割合は高くなり、男性の 70 歳以上では 37.4%であった。以上の調査結果からも高齢の糖尿病患者の割合は今後も増加していくと推測される。また、厚生労働省が発表した「平成 18 年人口動態統計 (概数) の概況」^{文献 4)}によると、糖尿病による 1 年間の死亡者数は、全死因の 1.3%に当たる 13,632 人であり、死因順位を性別でみると、男性では 10 位、女性では 9 位にあげられており、糖尿病を適切に治療することは重要である。

2.5.1.2 2 型糖尿病の治療

糖尿病による代謝異常は時として死に至るような心筋梗塞等の合併症を引き起こすことから、糖尿病の早期発見及び早期治療は重要である。日本糖尿病学会では、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」において「糖尿病治療の目標は、糖尿病症状を除くことはもとより、糖尿病に特徴的な合併症、糖尿病に併発しやすい合併症の発症、増悪を防ぎ、健康人と同様な日常生活の質 (QOL) を保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることにある」として、代謝異常の改善だけが治療目標ではないことを明確にしている^{文献 1)}。

2 型糖尿病の治療は病態や代謝異常の程度によって異なるが、十分な食事療法・運動療法を 2~3 ヶ月行っても良好な血糖コントロールが得られない場合には、経口血糖降下剤又はインスリンによる治療を開始する。代謝異常の程度によっては、治療開始時からインスリンや経口血糖降下剤の薬物療法を食事療法・運動療法に加えて実施する。

2 型糖尿病に対する経口血糖降下剤としては、現時点では 5 種類の薬剤があり (表 2.5.1.2-1)、インスリンの作用不足を是正する目的で様々なアプローチがなされている。

表 2.5.1.2-1 経口血糖降下剤の特徴

名称	一般名	主な効果	特徴的な副作用
ビグアナイド剤	メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	肝臓での糖新生抑制が主であるが、その他、消化管からの糖吸収抑制、末梢組織でのインスリン感受性の改善等により、血糖降下作用を発揮	乳酸アシドーシス 胃腸障害
スルホニルウレア剤 (SU 剤)	グリベンクラミド グリクラジド グリメピリド 等	強い血糖降下作用を発揮	低血糖 (重篤かつ遷延性低血糖) 体重増加
速効型インスリン分泌促進剤	ナテグリニド ミチグリニドカルシウム水和物	服用後短時間で血糖降下作用を発揮 SU 剤と比較し吸収及び血中からの消失が速く、効果の持続時間が短い 食後高血糖の改善	低血糖
α -グルコシダーゼ阻害剤 (α -GI 剤)	アカルボース ボグリボース ミグリトール	腸管での糖分解を抑制し吸収を遅らせる 食後の高血糖を抑制	腹部膨満感、放屁の増加、下痢等 重篤な肝機能障害
チアゾリジン剤	ピオグリタゾン塩酸塩	インスリン抵抗性の改善を介して血糖降下作用を発揮	心不全 浮腫 肝機能障害 貧血 血清 LDH、血清 CPK の上昇 体重増加

経口血糖降下剤による治療は、個々の薬物作用の特性や副作用を考慮に入れながら個々の糖尿病患者の病態に応じて使い分けられ、1 剤の単独療法から開始される。単独療法で血糖コントロールが不十分な場合には、食事療法・運動療法の徹底を図り、更に必要であれば、作用機序の異なる経口血糖降下剤を追加するか、インスリンへの切り替えあるいは併用による治療を行う。

2.5.1.2.1 ビグアナイド剤について

(1) 血糖降下作用

ビグアナイド剤は、肝臓における糖新生抑制を主な作用機序とする唯一の経口血糖降下剤である。ヒトにおける血糖の調節は、大別して空腹時での調節と食後での調節に分けることができる。空腹時は、膵 β 細胞からのインスリンの基礎分泌によって、肝臓からの糖放出と全身の糖利用が平衡状態にあり、血糖は狭い範囲でほぼ一定状態に制御されている。したがって、インスリンの基礎分泌が低下すると、肝臓からの糖放出が全身の糖利用を上回り、食事をしていないにもかかわらず血糖値の上昇を招くことになる。食後は、食事によって大量の糖が門脈中に流入すると同時に、膵 β 細胞から放出されるインスリンの追加分泌によって肝臓からの糖放出が抑制され、併せて肝臓での糖の取り込みが促進される。一部の糖は肝臓を通過し、同様に肝臓を通過したインスリンにより、末梢循環を介して、骨格筋や脂肪に取り込まれる。このように、肝臓は、空腹時及び食後の糖の放出と糖の取り込みを調節することによって全身の血糖を一定に保つ重要な役割を担っている。そのた

め、肝臓での糖の放出量／取り込み量を調節するビッグアニド剤は、膵β細胞の機能を介さずに全身の血糖をコントロールできる薬剤として2型糖尿病治療に有用であるとされている。

ビッグアニド剤は肝臓での糖新生抑制のほか、末梢組織における糖取り込みの促進や小腸からの糖吸収抑制により血糖降下作用を発揮することも報告されている（2.6.2.2 参照）。これらの作用はいずれもインスリン分泌を直接刺激することなく血糖を低下させる。そのため、インスリンの過剰分泌による膵β細胞の疲弊を招くことはなく、機能が低下した膵臓を間接的に保護し、その機能維持に寄与する可能性がある。また、インスリン及びインスリン分泌を直接刺激する薬剤で懸念される低血糖を起こす可能性はビッグアニド剤の単独療法では極めて低い文献^{5),6),7)}。更には、SU 剤やチアゾリジン剤で懸念される体重増加も少ないことが示されている文献^{7),8),9),10),11)}。

(2) 乳酸アシドーシス

ビッグアニド剤は1950年代後半から使用され、フェンホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩の3剤が市販されていたが、1970年代後半にフェンホルミン塩酸塩を服用中の患者において、致死性の副作用である乳酸アシドーシスの発現が相次いで報告され、フェンホルミン塩酸塩はほとんどの国において市場より撤退することとなった。

乳酸アシドーシスの特徴は、動脈血の乳酸上昇(> 45 mg/dL)、動脈血pHの低下(pH ≤ 7.35) 文献¹²⁾、及びアニオンギャップの増加($[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] > 25 \text{ mEq/L}$) 文献¹³⁾である。一般的に発現する臨床症状は様々であり分かりにくいことが多い。典型的な症状として倦怠感、筋肉痛、呼吸窮迫、傾眠増加、非特異的な腹部苦悶、胃腸症状、及び過呼吸等があげられる。ビッグアニド剤での乳酸アシドーシスの発現原因は、ビッグアニド剤を投与することによりミトコンドリア代謝が阻害され文献¹⁴⁾、肝臓での糖新生が阻害されて乳酸利用が低下するうえ、肝臓及び骨格筋では嫌氣的解糖が亢進し、結果として乳酸産生が増加することが考えられている。

メトホルミン塩酸塩とフェンホルミン塩酸塩の作用に関しては、以下の違いが明らかとなっている。

- 両剤の化学構造、荷電状態、物性の違い等から生体膜（細胞膜、ミトコンドリア）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鎖複合体Iを抑制する程度及び乳酸の酸化阻害はメトホルミン塩酸塩に比べてフェンホルミン塩酸塩で強いと考えられること文献^{15),16),17)}。
- メトホルミン塩酸塩はフェンホルミン塩酸塩に比べて血中半減期が短く、また肝臓や筋肉に集積し難いこと、フェンホルミン塩酸塩では、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、メトホルミン塩酸塩では、酸化的糖利用が亢進し、乳酸放出には変化がないこと文献^{17),18),19),20)}。
- メトホルミン塩酸塩はヒトでは代謝されず未変化体として腎排泄されるのに対し、フェンホルミン塩酸塩は体内で代謝される。すなわち、フェンホルミン塩酸塩の体

- 内動態には個人差があること、フェンホルミンの poor metabolizer は extensive metabolizer に比べてフェンホルミンの血中濃度が高く、乳酸値も高値を示すこと^{文献 17),18),21)}。
- 2 型糖尿病患者においてメトホルミン塩酸塩は乳酸を基質とする肝糖新生を減少させるものの骨格筋組織からの乳酸放出に影響を与えず、かつこれらの作用は骨格筋組織からの乳酸放出を増加させるフェンホルミン塩酸塩の作用とは異なるものであること^{文献 20)}。
 - 海外文献では、フェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスの発現頻度は、約 0.40～0.64 cases/1000 patient-years^{文献 22)}、メトホルミン塩酸塩による発現頻度は 0～0.09 cases/1000 patient-years^{文献 6),23),24),25),26)}と報告されていること。また、文献 206 報 (1959～2005 年、47,846 patient-years) のメタアナリシスの結果、メトホルミン塩酸塩が各試験で種々の背景を持つ患者に処方されたが、メトホルミン塩酸塩が他の血糖降下剤と比べて血中乳酸濃度を増加させることはなく、乳酸アシドーシスの発現リスクも増加させないことが示されたこと^{文献 23)}。

以上のことから、メトホルミン塩酸塩投与における乳酸アシドーシスの発現リスクは、フェンホルミン塩酸塩と比較して非常に小さいと考えることができる。

また、メトホルミン塩酸塩に関連した乳酸アシドーシスの発現頻度は、2 型糖尿病患者において自然発現頻度と差がなかった^{文献 27)}。なお、メトホルミン塩酸塩投与によって乳酸アシドーシスが発現しやすい、又は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^{文献 6),17),24)}。メトホルミン塩酸塩は肝臓で代謝されず腎臓を介して未変化体のまま尿中に排泄されることから、メトホルミン塩酸塩を腎機能障害者に投与する場合には、メトホルミンの排泄が減少するため血漿中メトホルミン濃度が増加し、乳酸アシドーシスを発現する危険性が高い。米国で販売が開始された 1995 年 5 月から 1996 年 6 月の FDA の調査では、メトホルミン塩酸塩で治療中に乳酸アシドーシスが発現し確定診断された 47 例のうち、43 例が心疾患や腎機能障害等の少なくとも 1 つ以上の危険因子を有していたことが報告されており^{文献 28)}、メトホルミン塩酸塩使用例での乳酸アシドーシスは腎機能障害を有する患者への処方等の不適正使用によるものであることが明らかになっている。

2.5.1.3 2 型糖尿病治療におけるメトホルミン塩酸塩の位置付け

2.5.1.3.1 海外でのメトホルミン塩酸塩の臨床試験成績及びガイドライン上での位置付け

近年、メトホルミン塩酸塩は、SU 剤やチアゾリジン剤と同等の 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^{文献 5),7),10),11)}、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^{文献 7)}等の特徴を有してい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) 追跡し、メトホルミン塩酸塩治療群では、食事療法群及び SU 剤若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たこと、体重増加や低血糖の発現症例は 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^{文献 7)}。この確固たるエビデンスをもとに、メトホルミン塩酸塩は、肥満を伴う 2 型糖尿病治療における第一選択薬として位置付けられた。また、メトホルミン塩酸塩又は他の血糖降下剤が単独投与された臨床試験 29 試験におけるメタアナリシスの結果^{文献 29)}、メトホルミン塩酸塩の単独療法は過体重又は肥満の 2 型糖尿病患者の主要な治療法と考えられる、と結論づけられている。

更に、メトホルミン塩酸塩は、単独療法の外に作用機序の相違から現在使用可能な血糖降下剤 (インスリン製剤、SU 剤、速効型インスリン分泌促進剤、 α -GI 剤、チアゾリジン剤) との併用が可能であり、他剤との併用療法による有用性が多数報告されている^{文献 30),31),32)}。

以上、海外での臨床試験から、メトホルミン塩酸塩による治療の特徴は以下の通りまとめることができる。

- 1) 他の強力な血糖降下作用をもつ薬剤と同等の効果を示すにもかかわらず、単独療法では低血糖を起こしにくい。
- 2) 大血管症及び糖尿病合併症である細小血管症の相対リスクを軽減させる。
- 3) 体重増加を来しにくい。
- 4) インスリン治療との併用、他の経口血糖降下剤との併用でより良い血糖コントロールが期待できる。

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、メトホルミン塩酸塩を第一選択薬として投与することが推奨されている^{文献 33)}。また、2006 年に米国糖尿病学会 (American Diabetes Association : ADA) 及び欧州糖尿病学会 (European Association for the Study of Diabetes : EASD) 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、2 型糖尿病と診断し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共にメトホルミン塩酸塩を処方すべきであると提唱され、メトホルミン塩酸塩は欧米では 2 型糖尿病に対する第一選択薬となっている^{文献 34)}。

2.5.1.3.2 国内及び欧米での添付文書の比較

国内及び欧米におけるメトホルミン塩酸塩の適応症及び用法・用量を表 2.5.1.3-1、禁忌事項を表 2.5.1.3-2 に示した。欧米ではメトホルミン塩酸塩の単独療法が制限なく認められていること、1 日最高投与量が 2550~3000 mg であること、高齢者にも適応可能であるこ

と、用法は必ずしも食後に限定していないこと等、国内での適応症及び用法・用量とは異なっている。なお、禁忌事項は、腎機能障害の患者等であり、国内と欧米とはほぼ同様である。

表 2.5.1.3-1 国内及び欧米におけるメトホルミン塩酸塩の適応症及び用法・用量

国	適応症	用法・用量	最高投与量
日本	インスリン非依存型糖尿病（ただし、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當な場合に限る。）	・ 開始用量：500 mg/日 ・ 効果を観察しながらその後適宜調整 ・ 用法：1 日 2～3 回食後に分割投与	750 mg/日
米国	2 型糖尿病（食事療法・運動療法で効果不十分な場合） 単独療法：10 歳以上 併用療法：SU 剤又はインスリンと併用、17 歳以上	・ 開始用量：500 mg 錠を 1 日 2 回又は 850 mg 錠を 1 日 1 回 ・ 1 週間ごとに 500 mg、又は 2 週間ごとに 850 mg、適宜増量。1 日最高 2000 mg ・ 用法：with meals、分割投与 ・ 2000 mg/日以上は 1 日 3 回食事と共に投与（with meals）が望ましい	17 歳以上： 2550 mg/日 10 歳以上： 2000 mg/日
欧州	2 型糖尿病（特に過体重の患者、食事療法・運動療法で効果不十分な場合） 単独療法：10 歳以上 併用療法：他の経口糖尿病治療薬（成人）又はインスリンとの併用療法（10 歳以上）	・ 開始用量：500 mg 錠又は 850 mg 錠 1 錠を 1 日 2～3 回 ・ 10～15 日後血糖に基づき適宜増量 ・ 用法：during or after meals、2～3 回に分割投与	成人： 3000 mg/日 10 歳以上： 2000 mg/日

日本：メルビン®錠添付文書（2008 年 2 月改訂）

米国：Glucophage®添付文書（2006 年 6 月改訂）（1.6 3 項参照）

欧州：Summary of Product Characteristics（2007 年 10 月）（1.6 4 項参照）

表 2.5.1.3-2 国内及び欧米におけるメトホルミン塩酸塩の禁忌事項

国	禁忌事項
日本	・ 次を示す状態の患者 - 乳酸アシドーシスの既往 - 腎機能障害（軽度障害も含む） - 透析患者（腹膜透析を含む） - 肝機能障害 - ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態 - 過度のアルコール摂取者 - 脱水症 - 下痢、嘔吐等の胃腸障害 - 高齢者 ・ 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病の患者 ・ 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 ・ 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者 ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 ・ 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
米国	【禁忌】 ・ 循環虚脱（ショック）、急性心筋梗塞及び敗血症等の症状により生じうる腎疾患腎機能障害（例、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 [男性] 又は 1.4 mg/dL 以上 [女性]、又はクレアチニンクリアランス異常） ・ メトホルミン塩酸塩に対する過敏症の既往 ・ 昏睡の有無にかかわらず、糖尿病性ケトアシドーシスを含む急性又は慢性代謝性アシドーシス ・ ヨード造影剤の血管内投与を行う際には、一時的に投与を中止する。

表 2.5.1.3-2 国内及び欧米におけるメトホルミン塩酸塩の禁忌事項（続き）

国	禁忌事項
米国 (続き)	【使用上の注意で投与を避けることが必要とされている患者】 ・肝機能障害 ・外科的手技を受ける場合 ・低酸素状態〔循環虚脱（ショック）（原因は問わず）、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞、その他血中酸素減少を特徴とする状態〕 ・アルコール摂取 ・妊婦及び授乳婦
欧州	【禁忌】 ・メトホルミン塩酸塩又は添加物のいずれかに対する過敏症 ・糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性前昏睡状態 ・腎不全又は腎機能障害（クレアチニンクリアランス< 60 mL/min） ・腎機能を変化させる可能性がある以下の急性状態 - 脱水症 - 重度感染症 - ショック - ヨード造影剤の血管内投与 等 ・組織低酸素症を引き起こす以下の急性又は慢性疾患 - 心不全又は呼吸器不全 - 最近発症した心筋梗塞 - ショック 等 ・肝機能不全、急性アルコール中毒、アルコール依存症 ・授乳期 【使用上の注意で投与を避けることが必要とされている患者】 ・全身、脊髄又は硬膜外麻酔下の待期的手術前後 ・妊婦

日本：メルビン[®]錠添付文書（2008年2月改訂）

米国：Glucophage[®]添付文書（2006年6月改訂）（1.6 3項参照）

欧州：Summary of Product Characteristics（2007年10月）（1.6 4項参照）

国内では1961年にメトホルミン塩酸塩製剤としてメルビン[®]錠等が発売され、当初「糖尿病」を効能・効果として、通常1日750 mgから1500 mgの用量で、年齢の上限なく承認されていた。しかし、1970年代に類薬であるフェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスに起因した死亡例が海外で相次いで報告されたことを受け、1977～78年の規制当局からの指導により効能・効果及び用法・用量を制限された。1977年以降現在に至るまで、効能・効果は「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」と制限され、用法・用量は「1日最高投与量は750 mgとする」と減量され、高齢者への投与も禁忌とされたままである。

近年では海外での臨床試験成績を受けて日本人2型糖尿病治療に対するメトホルミン塩酸塩の位置付けも見直しが必要と考えられており、日本人2型糖尿病患者における適正な効能・効果及び用法・用量を設定することによって、2型糖尿病治療の新たな選択肢を医療現場に提供できる。

2.5.1.4 臨床開発の意義

メトホルミン塩酸塩は、肝臓における糖新生抑制に基づく血糖降下作用を示し、その他末梢組織における糖取り込み促進、小腸における糖吸収抑制等を併せ持つ。また、近年、

メトホルミン塩酸塩の血糖降下の作用機序として、Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) を活性化することにより、糖代謝及び脂質代謝の改善を示すという報告もある (2.6.2.2 参照)。このように、様々な薬理作用を併せ持つ本剤は、他の経口血糖降下剤とは異なる薬剤として位置付けることができる。

安全性においても、本剤はフェンホルミン塩酸塩で懸念される乳酸アシドーシスの危険性は低く、適切な患者へ投与することにより乳酸アシドーシスが問題となる可能性は極めて低いと考えられる。また、消化器症状（下痢、食欲不振、悪心、腹痛等）の副作用が比較的高頻度に発現するものの一過性であり、漸増法等の投与方法の工夫により軽減できる。

しかしながら、国内では効能・効果に「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」とされ単独療法に制限があり、1 日最高投与量は 750 mg と制限されている。更に、海外では高齢者にも投与可能であるが、国内では当初認められていたものの現在は高齢者への投与は禁忌である。

現行の効能・効果及び用法・用量ではある程度の有効性は認められるものの、日本人 2 型糖尿病患者では、海外と比較して、治療の選択肢が狭く、メトホルミン塩酸塩の持つ本来の特性を十分に活用できていない可能性がある。なお、2007 年に日本糖尿病学会が発行した「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」においても、「2 型糖尿病の病態、体格、摂取カロリー、健康保険での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。」と指摘されている^{文献 1)}。

以上より、本剤の適切な効能・効果及び用法・用量を設定し、早期に医療現場に供給することは日本人 2 型糖尿病患者の治療に対する臨床的意義が大きいと考える。

2.5.1.5 臨床開発の経緯

本剤は、フランス Lipha（現、Merck Santé）社が開発し、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、2007 年 12 月末現在世界主要国を含む 100 カ国以上で承認されている。

日本においても、1961 年にメトホルミン塩酸塩が承認されたが、1970 年代に類薬であるフェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスに起因した死亡例が海外で相次いで報告されたことを受け、効能・効果及び用法・用量が制限され現在に至っている。

最近の国内外におけるメトホルミン塩酸塩の位置付けに鑑み、住友製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）ではメルビン[®]錠と比較して海外臨床及び非臨床データが豊富な Glucophage[®]を導入し、メトホルミン塩酸塩の効能・効果及び用法・用量の早期見直しを目的とした臨床開発を計画し、第 1 相臨床試験から実施することとした。

本剤は主として肝臓での糖新生抑制作用に基づく血糖降下作用を示す薬剤であり、他の経口血糖降下剤とは作用機序が異なることから、いずれの薬剤との併用でも相加効果が期待できる。そのうち、メトホルミン塩酸塩は既に国内で SU 剤との併用療法が認められていることや、SU 剤が国内における経口血糖降下剤の主要な薬剤であること等を考慮し、

単独療法と併せて SU 剤との併用療法について検討することとした。

また、現在のメトホルミン塩酸塩製剤では認められていない高齢者への投与及び食直前投与を可能にするため、高齢者 PK 比較試験、食直前/食後投与 PK 比較試験を実施することとした。更には、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験においても、高齢者における有効性及び安全性、並びに食直前投与における有効性及び安全性を確認することとした。

国内で実施したすべての臨床試験を表 2.5.1.5-1 に示した。また、参考資料として利用した Lipha（現、Merck Santé）社により海外で実施された臨床試験を表 2.5.1.5-2 に示した。

すべての国内臨床試験は GCP 省令及び関連通知を遵守して実施した。

表 2.5.1.5-1 国内で実施した臨床試験一覧（評価資料）

試験番号	試験の略名 (試験区分)	試験デザイン、 対照の種類	対象	被験者数 ^{a)}	投与量 投与方法	使用製剤	投与 期間	試験期間	添付資 料番号
D3002002	単回投与及び食 事の影響試験 (第1相)	(単回投与試験) 無作為割付、二重盲 検、プラセボ対照	健康成人 男性	46	プラセボ、250、500、750、 1500、2250 mg 空腹時経口投与	250 mg 錠 500 mg 錠	単回	20 年 月 日～ 20 年 月 日	5.3.3.1.1
		(食事の影響試験) 無作為割付、二重盲 検、プラセボ対照、2 用法 2 期クロスオー バー	健康成人 男性	14	プラセボ、750 mg 空腹時及び食後経口投 与	250 mg 錠 500 mg 錠	単回		
D3002004	反復投与試験 (第1相)	無作為割付、二重盲 検、プラセボ対照	健康成人 男性	24	プラセボ、1500 mg/日、 2250 mg/日 1日3回食後経口投与	250 mg 錠	9日間 (反復投 与期間 :6日間)	20 年 月 日～ 20 年 月 日	5.3.3.1.2
D3002006	用量反応検討試 験（単独療法） (第2相)	医療機関及び登録前 直近の HbA _{1c} を要因 とした動的割付、二重 盲検、並行群間比較、 プラセボ対照	2 型糖尿病 患者	登録:285 非投与:15 投与:270 プラセボ群 55 750 mg/日群 108 1500 mg/日群 107	プラセボ群： 第1～14週 0 mg/日 750 mg/日群： 第1週 500 mg/日 第2～14週 750 mg/日 1500 mg/日群： 第1週 500 mg/日 第2週 750 mg/日 第3～14週 1500 mg/日 1日2回又は3回食後経 口投与	250 mg 錠	14週間	20 年 月 日～ 20 年 月 日	5.3.5.1.1

a) 第1相試験、臨床薬理試験及び BE 試験は投与例数

表 2.5.1.5-1 国内で実施した臨床試験一覧（評価資料）（続き）

試験番号	試験の略名 (試験区分)	試験デザイン、 対照の種類	対象	被験者数 ^{a)}	投与量 投与方法	使用製剤	投与 期間	試験期間	添付資 料番号
D3002008	用量反応検討試験 (SU 剤併用療法) (第 2 相)	医療機関及び登録前 直近の HbA _{1c} を要因 とした動的割付、二重 盲検、並行群間比較、 プラセボ対照	2 型糖尿病 患者	登録:278 非投与:19 投与:259 プラセボ群 53 750 mg/日群 102 1500 mg/日群 104	プラセボ群 : 第 1～14 週 0 mg/日 750 mg/日群 : 第 1 週 500 mg/日 第 2～14 週 750 mg/日 1500 mg/日群 : 第 1 週 500 mg/日 第 2 週 750 mg/日 第 3～14 週 1500 mg/日 1 日 2 回又は 3 回食後経口 投与	250 mg 錠	14 週間	20 年 月 日～ 20 年 月 日	5.3.5.1.2
D3002053	増量効果検討試験 (第 2 相)	非盲検、無対照	2 型糖尿病 患者	登録:54 非投与:2 投与:52 単独療法 22 SU 剤併用療法 30	1500 mg/日 1 日 3 回食後経口投与	250 mg 錠	12 週間	20 年 月 日～ 20 年 月 日	5.3.5.2.1

a) 第 1 相試験、臨床薬理試験及び BE 試験は投与例数

表 2.5.1.5-1 国内で実施した臨床試験一覧（評価資料）（続き）

試験番号	試験の略名 (試験区分)	試験デザイン、 対照の種類	対象	被験者数 ^{a)}	投与量 投与方法	使用製剤	投与 期間	試験期間	添付資 料番号
D3002009	長期投与試験 (長期)	非盲検、無対照、漸増 漸減法	2 型糖尿病 患者	登録:174 非投与:5 投与:169 単独療法 83 SU 剤併用療法 86	1500 mg/日を維持用量と し、750～2250 mg/日に増 減可能 第 1 週 500 mg/日 第 2 週 750 mg/日 第 3 週以降 1500 mg/日 第 11 週以降 2250 mg/日* 有害事象発現等の場合は 減量を可とする。 *: 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 1 日 2 回又は 3 回食直前又 は食後経口投与	250 mg 錠	54 週間	20 年 月 日～ 20 年 月 日	5.3.5.2.2
D3002012	食直前/食後投 与 PK 比較試験 (臨床薬理)	無作為割付、非盲検、 2 用法 2 期クロスオー バー	健康成人 男性	12	500 mg 食直前及び食後経口投与	250 mg 錠	単回	20 年 月 日～ 20 年 月 日	5.3.3.4.2
D3002010	高齢者 PK 比較 試験 (臨床薬理)	非盲検	健康高齢 男性、健康 非高齢男 性	18 健康高齢者 12 健康非高齢者 6	500 mg 空腹時経口投与	250 mg 錠	単回	20 年 月 日～ 20 年 月 日	5.3.3.3.1
D3002067	既承認製剤との PK 比較試験 (臨床薬理)	無作為割付、非盲検、 2 剤 2 期クロスオーバ ー	健康成人 男性	12	250 mg 空腹時経口投与	F250 mg 錠	単回	20 年 月 日～ 20 年 月 日	5.3.5.4.1
D3002011	BE 試験 () (BE)	無作為割付、非盲検、 2 剤 2 期クロスオーバ ー	健康成人 男性	16	500 mg 空腹時経口投与	F250 mg 錠 250 mg 錠	単回	20 年 月 日～ 20 年 月 日	5.3.1.2.1

a) 第 1 相試験、臨床薬理試験及び BE 試験は投与例数

2.5.1.5.1 国内臨床試験

2.5.1.5.1.1 第1相試験

国内での治験実施に先立って、20██（平成██）年██月██日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）による治験相談（#██、資料 1.13.1）を実施し、助言内容を参考に、反復投与試験計画を修正した上で、健康成人男性を対象とした単回投与試験、食事の影響試験及び反復投与試験に着手した。単回投与試験では 250～2250 mg の用量にて安全性及び薬物動態を検討した。食事の影響試験では 750 mg の用量にて空腹時投与と食後投与での薬物動態を比較した。反復投与試験では、単回投与で 2250 mg までの安全性及び忍容性が確認されたことから、1 回 500 mg、1 日 3 回（1500 mg/日）及び 1 回 750 mg、1 日 3 回（2250 mg/日）を 6 日間投与し、反復投与時の安全性及び薬物動態を検討した。

2.5.1.5.1.2 第2相試験

第1相試験の結果より、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]と判断し、第2相試験として、用量反応検討試験(2試験)及び長期投与試験を計画した。

用量反応検討試験は、本剤の単独療法及び SU 剤併用療法における有効性及び安全性に関する用量反応性の検討を目的とし、本剤 750 mg/日、1500 mg/日の用量を用いて、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較法による 2 試験を実施した。また、主目的は、1500 mg/日投与の 750 mg/日（既承認用量）投与に対する優越性を検証することとした。

それらの試験計画について、20██（平成██）年██月██日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）による対面助言（#██、資料 [1.13.1](#)）を受けた。その結果、

との助言を受けた。その助言を踏まえ、消化器症状の副作用を軽減する目的で、開始用量は現行のメトホルミン塩酸塩で認められている用量と同様に 500 mg/日とし、食事療法・運動療法で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者、食事療法・運動療法に加えて SU 剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした用量反応検討試験 2 試験を 20 年 月より開始した。

用量反応検討試験の結果、本剤の単独療法及び SU 剤併用療法のいずれにおいても、本剤 750 mg/日並びに 1500 mg/日の有効性が確認されると共に、既承認用量（750 mg/日）に比べて 1500 mg/日の優越性が検証された。

また、総合機構による対面助言（# [REDACTED]、資料 1.13.1）において、[REDACTED]
[REDACTED]について相談した結果 [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]との助言を受けた。その
助言に基づき、長期投与試験着手に必要な情報〔当該用量における有効性（増量効果）
及び安全性に関する情報等〕を得るためのパイロット試験として、増量効果検討試験を新

たに計画した。

20 年 月より、既承認用量のメトホルミン塩酸塩（750 mg/日）を服用しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象として本剤 1500 mg/日を 12 週間投与する増量効果検討試験を開始した。

2.5.1.5.1.3 長期投与試験

増量効果検討試験の結果、メトホルミン塩酸塩の既承認用量（750 mg/日）から本剤 1500 mg/日への増量による血糖コントロールの改善作用が確認されるとともに、患者によっては 1500 mg/日を上回る更なる増量により血糖コントロールの改善が期待されることが示唆された。長期投与試験への移行に必要とされた情報が得られたため、長期投与試験を計画し、20（平成）年 月 日に総合機構による対面助言（#、資料 1.13.1）を受けた。得られた助言を踏まえ

。なお、。ことを総合機構から提案された。しかし、安全性を検討する上でバイアスがかかる等の問題点があることから、対象は食事療法・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 2 型糖尿病患者とし、可能な限り 1500 mg/日以上以上の投与を継続することを治験実施計画書に規定し、20 年 月より長期投与試験を開始した。また、増量効果検討試験で 65 歳以上の高齢者における安全性に特に問題がなかったこと、海外高齢者 PK 比較試験において、高齢者の薬物動態学的特徴は年齢よりも腎機能に影響することが示唆された。そのため、肝機能障害の患者及び腎機能障害の患者を除外し、乳酸及びクレアチニンの中止基準を設定することによって、本試験では、年齢の上限を設定しないこととした。なお、国内で実施した高齢者 PK 比較試験でも海外高齢者 PK 比較試験と同様の結果が得られたことから、治験実施計画書は変更せずに長期投与試験を開始することとした。

2.5.1.5.1.4 食直前/食後投与 PK 比較試験

国内の既承認メトホルミン塩酸塩の用法は食後投与に限定されているが、食前に服用すべき薬剤と併用する場合には食事の前後にそれぞれの薬剤を服用する必要がある。本剤の欧米における用法は「with meals（米国）」、「during or after meals（欧州）」であり、必ずしも食後投与に限定されたものではない（1.6 2 項参照）。以上を踏まえ、本剤の用法を「食直前又は食後投与」とすることを目的とし、健康成人男性を対象とし、本剤 500 mg の食直前及び食後投与のクロスオーバー法による薬物動態比較検討試験を 20 年 月より実施した。

食直前及び食後投与の薬物動態比較検討試験の結果より、20（平成）年 月 日に総合機構による対面助言（#、資料 1.13.1）において、

との助言が得られ、患者対象試験の必要性はないと判断した。しかしながら、2 型糖尿病患者において食直前投与に関するデータを充実させるため、長期投与試験において食直前投与の用法を取り入れ、食後投与から食直前投与への変更を可能とするよう試験計画を変更した。

2.5.1.5.1.5 高齢者 PK 比較試験

高齢者における本剤の薬物動態を検討することを目的とし、健康高齢者における薬物動態試験を 20 年 月より実施した。

健康高齢者の C_{max} 及び AUC_{0-48} は健康非高齢者に比べ増加したが、これらの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可能性が示唆された。

2.5.1.5.1.6 既承認製剤との PK 比較試験

20 平成 年 月 日に実施した医薬品機構による治験相談（# 、資料 1.13.1）での助言を踏まえ、 、国内で市販されているメトホルミン塩酸塩製剤であるメルビン®錠と F250 mg 錠との薬物動態比較試験を 20 年 月より実施した。

2.5.1.5.1.7 BE 試験（ ）

F250 mg 錠を開発し、250 mg 錠と F250 mg 錠との生物学的同等性試験を 20 年 月より実施した。

その結果、臨床試験で用いた 250 mg 錠と F250 mg 錠は生物学的に同等と判定され、F250 mg 錠を申請製剤とした。

2.5.1.5.2 海外臨床薬理試験

海外では、19 年より、Lipha（現、Merck Santé）社にて臨床試験が実施された。本申請に参考資料として利用した海外臨床試験一覧を表 2.5.1.5-2 に示した。

表 2.5.1.5-2 利用した海外臨床試験一覧（参考資料）

試験番号	試験の略名 (試験区分)	試験デザイン、 対照の種類	対象	被験者数 ^{a)}	投与量 投与方法	使用製剤	投与 期間	試験期間	添付資 料番号
■-11-6023	海外 BE 及び食 事の影響試験 (臨床薬理)	無作為割付、非盲検、 4 期クロスオーバー	健康成人男 性	26	500 mg、850 mg 空腹時経口投与	500 mg 錠 850 mg 錠 850 mg 液 剤	単回	19 年 月～ 19 年 月	5.3.3.1.3
					850 mg 食後投与	850 mg 錠			
■-12-6023	海外反復投与試 験 (臨床薬理)	無作為割付、単盲検、 プラセボ対照、4 期 クロスオーバー	健康成人男 性・女性 2 型糖尿病 患者	22 健康成人 10 2 型糖尿病患者 12	プラセボ、850 mg、1700 mg、2550 mg 空腹時経口投与	850 mg 錠	単回	19 年 月～ 19 年 月	5.3.3.1.4
		非盲検			1～5 日目 2550 mg/日 1 日 3 回食後経口投与 6 日目 2550 mg/日 1 日 3 回 8 時間ごと経口 投与 7 日目 850 mg 空腹時単回経口投与		6 日間		
■-13-6023	海外高齢者 PK 比較試験 (臨床薬理)	非盲検	健康高齢男 性・女性 健康非高齢 男性・女性	18 健康高齢者 12 健康非高齢者 6	850 mg 空腹時経口投与	850 mg 錠	単回	19 年 月～ 19 年 月	5.3.3.3.2

a) 投与例数

表 2.5.1.5-2 利用した海外臨床試験一覧（参考資料）（続き）

試験番号	試験の略名 (試験区分)	試験デザイン、 対照の種類	対象	被験者数 ^{a)}	投与量 投与方法	使用製剤	投与 期間	試験期間	添付資 料番号
■-2B-6023	海外薬物相互作用試験（グリベンクラミド） (臨床薬理)	無作為割付、非盲検、 3期クロスオーバー	2 型糖尿病 患者	15	Treatment A:本剤 850 mg B:グリベンクラミド 5 mg C:本剤 850 mg 及びグリ ベンクラミド 5 mg 食直前経口投与	850 mg 錠	単回	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	5.3.3.4.4
■-03-6023	海外薬物相互作用試験（シメチジン） (臨床薬理)	無作為割付、非盲検、 3期クロスオーバー	健康成人男 性	16	Treatment A:本剤 850 mg B:シメチジン 400 mg C:本剤 850 mg 及びシメ チジン 400 mg 空腹時経口投与	850 mg 錠	単回	19■■年■■月■■日 (総括報告書作成日)	5.3.3.4.5
■-04-6023	海外薬物相互作用試験（ニフェジピン） (臨床薬理)	無作為割付、非盲検、 3期クロスオーバー	健康成人男 性	18	Treatment A:本剤 850 mg B:ニフェジピン 10 mg C:本剤 850 mg 及びニフ ェジピン 10 mg 空腹時経口投与	850 mg 錠	単回	19■■年■■月■■日 (総括報告書作成日)	5.3.3.4.6
■-05-6023	海外薬物相互作用試験（フロセミド） (臨床薬理)	無作為割付、非盲検、 3期クロスオーバー	健康成人男 性	18	Treatment A:本剤 850 mg B:フロセミド 40 mg C:本剤 850 mg 及びフロ セミド 40 mg 空腹時経口投与	850 mg 錠	単回	19■■年	5.3.3.4.7

a) 投与例数

表 2.5.1.5-2 利用した海外臨床試験一覧（参考資料）（続き）

試験番号	試験の略名 (試験区分)	試験デザイン、 対照の種類	対象	被験者数 ^{a)}	投与量 投与方法	使用製剤	投与 期間	試験期間	添付資 料番号
■-06-6023	海外薬物相互作用試験（イブプロフェン） (臨床薬理)	無作為割付、非盲検、 3期クロスオーバー	健康成人男性・女性	18	Treatment A:本剤 850 mg B:イブプロフェン 400 mg C:本剤 850 mg 及びイブ プロフェン 400 mg 空腹時経口投与	850 mg 錠	単回	19■年	5.3.3.4.8
■-01-6023	海外薬物相互作用試験（プロプラノロール） (臨床薬理)	無作為割付、非盲検、 3期クロスオーバー	健康成人男性	18	Treatment A:本剤 850 mg B:プロプラノロール 40 mg C:本剤 850 mg 及びプロ プラノロール 40 mg 空腹時経口投与	850 mg 錠	単回	19■年■月■日 (総括報告書作成日)	5.3.3.4.9

a) 投与例数

2.5.1.6 臨床試験データパッケージ

本剤の臨床試験データパッケージを表 2.5.1.6-1 に示した。

本剤の臨床データパッケージ案について、20██（平成██）年██月██日に実施した医薬品機構による治験相談（#██、資料 1.13.1）において、███

との見解を得た。

国内における第1相試験（単回投与試験及び食事の影響試験、反復投与試験）では、本剤の健康成人における安全性及び薬物動態を検討した。その結果、安全性については1回750 mg、1日量2250 mgまでの忍容性が確認された。

第2相試験としては、本剤の単独療法及びSU剤併用療法における有効性及び安全性に関する用量反応性の検討を目的とし、本剤750 mg/日、1500 mg/日の用量を用いて、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較法による2試験を実施した。また、増量効果検討試験では、メトホルミン塩酸塩750 mg/日（既承認用量）で血糖コントロール不十分な患者に対し1500 mg/日へ増量することによる有効性及び安全性を確認した。

長期投与試験は、日本人 2 型糖尿病患者における本剤の中心となる投与量と想定される 1500 mg/日を維持用量とし、750 mg/日～2250 mg/日で適宜増減した場合における長期投与の安全性及び有効性の検討を目的として実施した。更には、2 型糖尿病患者において食直前投与に関するデータを充実させるため、長期投与試験において食直前投与の用法を取り入れ、食後投与から食直前投与への変更を可能とするよう [REDACTED] 試験計画を変更した。

第3相試験については、治験相談（#、資料 1.13.1）において、

との医薬品機構の見解を得た。用量反応検討試験の 2 試験（単独療法及び SU 剤併用療法）において、高用量（1500 mg/日）は、既承認用量（750 mg/日）及びプラセボに対して有用性が認められた。また、日本人 2 型糖尿病患者に対する 750 mg/日までの有用性については、メルビン[®]錠の使用実態に関する観察研究（MORE study）（資料 5.3.6.11）等の公表論文から本剤の有用性を考察することが可能と判断した。したがって、医薬品機構の見解及び第 2 相試験の

結果を踏まえ、第3相試験は実施しなかった。

臨床薬理試験としては、食直前/食後投与 PK 比較試験、高齢者 PK 比較試験、既承認製剤との PK 比較試験の3試験を実施した。食直前/食後投与 PK 比較試験の結果、食直前投与と食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-24} は同等であった。高齢者 PK 比較試験の結果、高齢者では非高齢者と比較して C_{max} 及び AUC_{0-48} 増加が認められたが、これらの薬物動態学的特徴は、年齢よりも腎機能による影響を大きく受けることが示された。既承認製剤との PK 比較試験の結果、既承認製剤と F250 mg 錠の C_{max} 及び AUC_{0-24} は同等であった。

更に、250 mg 錠と申請製剤である F250 mg 錠との生物学的同等性試験を実施し、250 mg 錠と F250 mg 錠は生物学的に同等であると判定された。

以上の日本人を対象とした臨床試験成績の評価資料に加えて、海外臨床試験データ、国内におけるメルビン®錠の使用実態に関する観察研究（資料 5.3.6.11）を参考資料として利用することとした。

参考資料とした海外臨床試験は、生物学的同等性及び食事の影響試験、反復投与試験、高齢者 PK 比較試験、薬物相互作用試験（グリベンクラミド、シメチジン、ニフェジピン、フロセミド、イブプロフェン及びプロプラノロールとの併用）である。薬物相互作用試験は、20██（平成██）年██月██日の総合機構による対面助言（#██、資料 1.13.1）においても██との見解を得た。しかしながら██

██参考資料とした。

なお、治験相談時（#██、資料 1.13.1）に予定していた乳酸値日内変動の検討を目的とした臨床薬理試験については、メトホルミン塩酸塩に関連した乳酸アシドーシスの発現頻度が $0 \sim 0.09$ cases/1000 patient-years ^{文献 6),23),24),25),26)} と非常に低く、乳酸値日内変動と乳酸アシドーシス発現の関連性を検討するための有益な情報を得ることは困難と考えられたことから実施しないこととした。そこで、すべての2型糖尿病患者対象試験において、被験者の来院ごとに空腹時乳酸を測定し、本剤の乳酸に対する影響を検討した。

表 2.5.1.6-1 臨床試験データパッケージ

国内／ 海外	資料 区分	試験区分	試験名（略名）	試験番号
国内	評価	第 1 相	単回投与及び食事の影響試験	D3002002
			反復投与試験	D3002004
国内	評価	第 2 相	用量反応検討試験（単独療法）	D3002006
			用量反応検討試験（SU 剤併用療法）	D3002008
			増量効果検討試験	D3002053
国内	評価	長期	長期投与試験	D3002009
国内	評価	臨床薬理	食直前/食後投与 PK 比較試験	D3002012
			高齢者 PK 比較試験	D3002010
			既承認製剤との PK 比較試験	D3002067
国内	評価	BE	BE 試験（ XXXXXXXXXX ）	D3002011
国内	参考	-	メルビン®錠の使用実態に関する観察研究（MORE study）	-
海外	参考	臨床薬理	BE 及び食事の影響試験	XXXX 11-6023
			反復投与試験	XXXX 12-6023
海外	参考	臨床薬理	高齢者 PK 比較試験	XXXX 13-6023
海外	参考	臨床薬理	薬物相互作用検討試験	
			グリベンクラミド	XXXX 2B-6023
			シメチジン	XXXX 03-6023
			ニフェジピン	XXXX 04-6023
			フロセミド	XXXX 05-6023
			イブプロフェン	XXXX 06-6023
			プロプラノロール	XXXX 01-6023

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 生物学的同等性

製造販売承認申請製剤は、250 mg 錠の[REDACTED] F250 mg 錠である。F250 mg 錠を使用した臨床試験は既承認製剤との PK 比較試験のみであり、それ以外の臨床試験に用いた製剤は、白色[REDACTED]錠である 250 mg 錠及び 500 mg 錠の 2 種である。250 mg 錠は既承認製剤との PK 比較試験を除くすべての臨床試験で使用し、500 mg 錠は第 1 相試験（単回投与及び食事の影響）のみで利用したため、250 mg 錠及び F250 mg 錠にて健康成人を対象に生物学的同等性試験を実施した。その結果、両製剤間の血漿中メトホルミン濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24} は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の生物学的同等性の判定基準を満たした。

以上の結果から 250 mg 錠及び F250 mg 錠は生物学的に同等と判定し、F250 mg 錠を製造販売承認申請製剤とすることは妥当であると判断した（2.7.1.2.2 参照）。

2.5.2.2 食事の影響

本剤 750 mg を空腹時あるいは食後に単回投与した場合、食後では空腹時に比べて T_{max} の延長、 C_{max} の低下がみられたが、 AUC_{0-48} 及び尿中排泄率には差がなく、食事による吸収量への影響はみられなかった。

本剤 500 mg を食事開始 10 分前（食直前）及び食事開始 30 分後（食後）に単回投与した場合、食事の摂取時期によって T_{max} に差がみられたが、 C_{max} 及び AUC_{0-24} は同等であった。

本剤の経口投与においては食事の影響がみられるものの、食直前投与と食後投与では C_{max} 及び AUC_{0-24} が同等であったことから、食直前投与では食後投与と同等の有効性及び安全性が期待できると考える（2.7.1.2.3 (1)及び(2)参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 健康成人における薬物動態

国内において、本剤 250～2250 mg を空腹時に単回経口投与した結果、血漿中メトホルミン濃度は投与量の増加に伴い増加し、250～750 mg 投与時の C_{max} には線形性が認められ、 AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$ についてもほぼ線形性が認められた。しかしながら、1500 mg 及び 2250 mg 投与時の C_{max} 、 AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加比率は用量増加比率より低かった。この時の尿中排泄率は用量増加につれて低くなったことから高用量では吸収の低下が起こる可能性が示唆された（2.7.2.2.1 (1)参照）。

国内において、本剤 1 回あたり 500 mg 及び 750 mg（それぞれ 1 日量として 1500 mg 及び 2250 mg）を 1 日 3 回 6 日間反復投与した結果、両用量とも C_{min} の推移から投与 2～4 日後に血漿中メトホルミン濃度はほぼ定常状態に達し、初回投与と最終投与の C_{max} 及び

AUC₀₋₈ がほぼ同様であったことから、蓄積性はないと考えられた (2.7.2.2.2.1 (2)参照)。

異なる時期及び異なる条件で実施された試験であるが、日本人と外国人で本剤を経口投与したときの薬物動態を比較したところ、日本人の血漿中メトホルミン濃度は外国人と比べて 20～60%高くなる可能性が考えられた (2.7.2.3.2 (10)参照)。

なお、公表文献^{文献 35)}にて ¹⁴C-メトホルミン塩酸塩の経口投与時の生物学的利用率は約 61%であったことが報告されている。また、この報告からメトホルミンは代謝されないと考えられた。(2.7.2.2.2.1 (5)参照)。

2.5.3.1.2 2 型糖尿病患者における薬物動態

海外において、本剤 850 mg、1700 mg 及び 2550 mg を空腹時に単回投与した場合、並びに 850 mg を 1 日 3 回 6 日間反復投与した場合、単回及び反復投与ともに薬物動態パラメータに健康成人と 2 型糖尿病患者とで差がみられなかった。以上より、本剤を 2 型糖尿病患者に投与した場合においても健康成人と同様の血漿中メトホルミン濃度推移を示すと考えられた (2.7.2.2.2.2 参照)。

2.5.3.1.3 内因性要因における影響

(1) 年齢の影響

本剤 500 mg を空腹時に単回投与した場合、高齢者では非高齢者と比較して C_{max} 及び AUC₀₋₄₈ は約 60%上昇、増加し、t_{1/2} の延長、見かけの全身クリアランス及び腎クリアランスの減少も認められ、血漿中からのメトホルミンの消失あるい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、臨床上特に問題となる程度ではないと考えられた。また、C_{max} の上昇や AUC₀₋₄₈ の増加等は高齢者一般に認められるわけではなく、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られた。

したがって、高齢者では腎機能が低下することがあるため、本剤の投与においては腎機能の程度等に留意する必要があると考える。

なお、海外試験においても同様の高齢者での薬物動態学的特徴がみられた (2.7.2.2.2.3 (1)、2.7.2.3.2 (5)及び(10)参照)。

(2) 腎機能障害

公表文献^{文献 36),37)}にて、腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩を静脈内投与あるいは経口投与した場合、消失の遅延と血漿中メトホルミン濃度の上昇が報告されている。したがって、腎機能障害者への本剤の投与は避けるべきであると考え (2.7.2.2.2.3 (3)参照)。

(3) 性別の影響

本剤を単回投与した場合、血漿中メトホルミン濃度に性差はみられなかった。以上より、

本剤は薬物動態においては男性と女性に差はないと考えられた (2.7.2.2.3 (4)参照)。

2.5.3.1.4 外因性要因における影響

(1) 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用については、併用される可能性が高い SU 剤のグリベンクラミド、及び腎排泄型薬剤の腎排泄に影響を与える可能性がある、あるいは主に腎から排泄される薬剤のうち、一般に薬物相互作用の試験に汎用される薬剤（シメチジン、ニフェジピン、フロセミド、イブプロフェン、プロプラノロール）を用いて検討した。

本剤とグリベンクラミドを併用した場合、本剤の薬物動態には影響がみられなかった。一方、グリベンクラミドの C_{max} は約 37%低下し、 $AUC_{0-\infty}$ は約 22%減少したが、ばらつきが大きかった。本剤との併用にてグリベンクラミドの薬力学作用（血糖の低下、血清インスリンの増加）に影響はなかった。グリベンクラミドとの併用にて明確な薬物相互作用はみられていないが、SU 剤との併用のデータは本検討のみであり、SU 剤を継続して投与する場合、低血糖の危険性が高まる可能性が否定できないことから SU 剤との併用には十分な注意が必要である。

本剤と H2 受容体拮抗剤であるシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンの C_{max} は約 60%上昇し、 AUC_{0-24} は約 40%増加した。一方、ヒト各種トランスポーター遺伝子を発現させた細胞での検討において、本剤は特に腎臓に発現している有機カチオン輸送系のトランスポーターである hOCT2 を介して輸送されることが認められた。有機カチオン性薬剤であるシメチジンは hOCT2 の競合的阻害剤として作用することが知られていることから^{文献 38)}、hOCT2 を介したメトホルミンとの競合的阻害作用によって血漿中メトホルミン濃度の上昇が起こったものと推察された。シメチジンのような有機カチオン性薬剤を併用する場合、尿細管の有機カチオン輸送系の競合による相互作用が考えられるため、注意が必要である。

本剤と Ca 拮抗剤であるニフェジピンとの併用では、メトホルミンの C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び尿中排泄量が増加し、ニフェジピンが本剤の吸収量を増加させる可能性が考えられた。一方、本剤はニフェジピンの薬物動態に大きな影響を与えないと考えられた。ニフェジピンとの併用にてメトホルミンの C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び尿中排泄量が増加した理由は不明であるが、 C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は临床上問題のない程度（20%程度）であり、本剤との併用に際して特に注意は必要ないと判断した。

本剤と利尿降圧剤であるフロセミドとの併用では、メトホルミンの C_{max} は増加し、フロセミドの C_{max} 、 AUC_{0-36} は低下及び減少し、 $t_{1/2}$ は短縮したが、それぞれの腎クリアランスに変化はなかった。フロセミドは尿細管からの Na、Cl の再吸収抑制作用を持ち、ほぼ代謝されずに尿中に排泄されることから、本剤との併用において腎排泄に基づいた薬物相互作用がみられる可能性が考えられた。しかし、フロセミドとの併用にて、本剤及びフロセミドの薬物動態パラメータに影響がみられたものの临床上問題のない程度（30%程度の増減）であり、また腎クリアランスには影響がみられなかったことから、本剤との併用に際

して特に注意は必要ないと判断した。

非ステロイド性消炎鎮痛剤であるイブプロフェン及び β 受容体拮抗剤であるプロプラノロールと併用した場合、薬物動態に臨床的意義のある薬物相互作用はみられなかった(2.7.2.2.2.5 及び 2.7.2.3.2 (9)参照)。

本剤は主要な CYP 分子種を阻害しないこと、及び誘導する可能性が低いことから、主に CYP 分子種にて代謝される薬剤の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられた。実際に海外で実施された薬物相互作用試験では、グリベンクラミド (CYP2C9 で代謝^{文献 39)})、ニフェジピン (CYP3A4 で代謝^{文献 40)})、イブプロフェン (CYP2C9 で代謝^{文献 40)}) 及びプロプラノロール (CYP2D6 で代謝^{文献 40)}) の薬物動態に臨床的意義のある薬物相互作用は認められなかった。

また、本剤は血漿中たん白結合率が低いことから、たん白結合への影響が懸念される薬剤との薬物相互作用は検討しなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価方法の概観

2.5.4.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験

本剤の有効性評価には用量反応検討試験 2 試験、増量効果検討試験及び長期投与試験を用いた。有効性評価に用いた試験の試験方法を表 2.5.4.1-1 に示した。なお、臨床試験の主要な被験者の人口統計学的特性を 2.7.3.3.1 の表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示した。

表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた試験の試験方法

	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
試験番号	D3002006	D3002008	D3002053	D3002009
試験デザイン	動的割付、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	動的割付、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	非盲検、無対照	非盲検、無対照、漸増漸減法
対象	食事療法・運動療法にて血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者	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 2 型糖尿病患者	食事療法・運動療法に加え既承認薬のメトホルミン塩酸塩（750 mg/日）を服用しても血糖コントロール不十分な 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塩酸塩（750 mg/日）を服用しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者	食事療法・運動療法のみ、又は食事療法・運動療法に加え SU 剤を服薬しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者
主な選択基準	1) 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の患者 2) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ が $6.5\% \leq \text{HbA}_{1\text{C}} < 12.0\%$ 3) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 測定日以前、4 週間以上にわたって $\text{HbA}_{1\text{C}}$ の変動率（該当期間の最大値を基準とする）が 10% 以内 4) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 測定日から 3 週間以内に治験薬投与開始が可能 5) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 6) 外来患者 7) 本人から自由意思による同意を文書で得られた患者	1) 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、グリクラジド、グリメピリドのいずれか 1 剤を一定の用量で継続投与中の患者 2) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ が $6.5\% \leq \text{HbA}_{1\text{C}} < 12.0\%$ 3) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 測定日以前、4 週間以上にわたって $\text{HbA}_{1\text{C}}$ の変動率（該当期間の最大値を基準とする）が 10% 以内 4) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 測定日から 3 週間以内に治験薬投与開始が可能 5) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 6) 外来患者 7) 本人から自由意思による同意を文書で得られた患者	1) 以下の a) 又は b) に該当する患者 a) 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塩酸塩（750 mg/日）を一定の用量で継続服用中 b) 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塩酸塩（750 mg/日）及び SU 剤（グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド）のいずれか 1 剤を一定の用量で継続服用中 2) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ が $7.0\% \leq \text{HbA}_{1\text{C}} < 10.0\%$ 3) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 測定日以前、4 週間以上にわたって $\text{HbA}_{1\text{C}}$ の変動率（該当期間の最大値を基準とする）が 10% 以内 4) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 測定日から 3 週以内に治験薬投与開始が可能 5) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者 6) 外来患者 7) 本人から自由意思による同意を文書で得られた患者	1) 以下の a) 又は b) に該当する患者 a) 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 b) 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、グリクラジド、グリメピリドのいずれか 1 剤を一定の用量で継続投与中 2) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ が $6.5\% \leq \text{HbA}_{1\text{C}} < 12.0\%$ 3) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 測定日以前、4 週間以上にわたって $\text{HbA}_{1\text{C}}$ の変動率が 10% 以内（変動率 = [(最大値 - 最小値) / 最大値 × 100%] 4) 登録前直近の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 測定日から 3 週間以内に治験薬投与開始が可能 5) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者 6) 外来患者 7) 本人から自由意思による同意を文書で得られた患者

表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた試験の試験方法（続き）

	用量反応検討試験（単独療法）	用量反応検討試験（SU 剤併用）	増量効果検討試験	長期投与試験
主な除外基準	1) 投与開始前 12 週間以内に経口血糖降下剤、インスリン製剤又は副腎皮質ステロイド剤が投与された患者 2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者 3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 4) 登録前直近の AST(GOT)又は ALI(GPT)が各測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の患者、肝硬変患者 5) 腎機能障害を有する患者（登録前直近のクレアチニン値が男性：1.3 mg/dL 以上、女性：1.2 mg/dL 以上） 6) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者、及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態の患者 7) 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者 8) 乳酸アシドーシスの既往を有する患者 9) アルコール常用者 10) 脱水症の患者、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 11) 悪性腫瘍のある患者 12) ビグアナイド系薬剤に対しアレルギーの既往歴のある患者、その他薬剤アレルギーの既往歴のある患者 13) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者			
投与期間	14 週間	14 週間	12 週間	54 週間
投与量及び投与方法	1 日 2 回又は 3 回食後経口投与 プラセボ群： 第 1～14 週 0 mg/日 750 mg/日群： 第 1 週 500 mg/日 第 2～14 週 750 mg/日 1500 mg/日群： 第 1 週 500 mg/日 第 2 週 750 mg/日 第 3～14 週 1500 mg/日	1 日 2 回又は 3 回食後経口投与 プラセボ群： 第 1～14 週 0 mg/日 750 mg/日群： 第 1 週 500 mg/日 第 2～14 週 750 mg/日 1500 mg/日群： 第 1 週 500 mg/日 第 2 週 750 mg/日 第 3～14 週 1500 mg/日	1 日 3 回食後経口投与 1500 mg/日	1 日 2 回又は 3 回食後又は食直前経口投与 1500 mg/日を維持用量とし、750～2250 mg/日に増減可能 第 1 週 500 mg/日 第 2 週 750 mg/日 第 3 週以降 1500 mg/日 第 11 週以降 2250 mg/日* 有害事象発現等の場合は減量を可とする。 *：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
目標被験者数	250 例（プラセボ群：50 例、750 mg/日群：100 例、1500 mg/日群：100 例）	250 例（プラセボ群：50 例、750 mg/日群：100 例、1500 mg/日群：100 例）	50 例	145 例
主要評価項目	HbA _{1c}	HbA _{1c}	HbA _{1c}	HbA _{1c}
副次的評価項目	グリコアルブミン、空腹時血糖、空腹時血清インスリン、血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール）	グリコアルブミン、空腹時血糖、空腹時血清インスリン、血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール）	グリコアルブミン、空腹時血糖、空腹時血清インスリン、血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール）、治療目標達成の有無	グリコアルブミン、空腹時血糖、空腹時血清インスリン、血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール）、治療目標達成の有無

2.5.4.1.2 有効性の評価方法

本剤の有効性の主要評価項目は、すべての試験において HbA_{1c} とした。HbA_{1c} は赤血球中のヘモグロビン (Hb) の糖化物であり、赤血球の寿命がおおよそ 120 日であることから、一般には検査前の 1～2 ヶ月の平均血糖を反映する指標である。糖尿病の診断で重要なことは、慢性的な高血糖状態の確認であり、こうした観点から HbA_{1c} は治療の目安として用いるべき血糖コントロール状態の最も重要な指標とされ、主要な判定は HbA_{1c} を用いるべきであるとされている^{文献 1), 41)}。

国内外における大規模臨床研究^{文献 42), 43), 44), 45)}において、糖尿病合併症の発症又は進展抑制に対する HbA_{1c} を用いた血糖コントロールの重要性が科学的に証明された。DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) では、1 型糖尿病患者 1441 例をランダムに強化インスリン療法群と従来インスリン療法群に分け、血糖コントロール及び糖尿病の合併症の累積発症率を平均 6.5 年間追跡して比較検討した^{文献 42)}。その結果、強化インスリン療法群では従来インスリン療法群に比較し HbA_{1c} が有意に改善され、糖尿病網膜症の発症リスク及び進展率を各々 76% 及び 54% 軽減した。国内で 2 型糖尿病患者 (110 例) を対象として実施された Kumamoto Study では、中間型インスリン治療による従来療法とインスリン頻回注射治療による強化療法を無作為に割り付け、6 年間に及ぶ追跡調査がなされた^{文献 45)}。その結果、海外で実施された DCCT と同様に、強化療法群は従来療法群と比較して血糖コントロールが良好であり、6 年間の追跡後に従来療法群の HbA_{1c} が 9.4% であったのに対し、強化療法群は 7.1% であり、網膜症の発症率並びに進展率は強化療法群で有意に低かった。腎症及び神経障害に対しても、従来療法群で有意な悪化がみられたのに対し、強化療法群では有意な改善が認められた。

これらの海外及び国内での大規模臨床研究により、糖尿病合併症の発症及び進展に対し、血糖コントロール指標としての HbA_{1c} の有用性が明確となった。

日本糖尿病学会より示されている血糖コントロール指標と評価を表 2.5.4.1-2 に示した。

表 2.5.4.1-2 血糖コントロール指標と評価

指標	コントロールの評価とその範囲				
	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA _{1c} (%)	5.8 未満	5.8～6.5 未満	6.5～7.0 未満	7.0～8.0 未満	8.0 以上
空腹時血糖値 (mg/dL)	80～110 未満	110～130 未満	130～160 未満		160 以上
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	80～140 未満	140～180 未満	180～220 未満		220 以上

血糖コントロール「優」とは、耐糖能正常者の上限値に基づいて選択された領域である。血糖コントロール「良」の上限値は細小血管症の発症予防や進展抑制のための基準として設定されており、HbA_{1c} が 6.5% 未満、食後 2 時間血糖が 180 mg/dL 未満であれば細小血管合併症を発現する可能性が少ないことを示唆した Kumamoto Study^{文献 45)}に基づき設定された。したがって、糖尿病治療の目標として、細小血管症の発症予防や進展抑制のためには、

血糖コントロール指標と評価（表 2.5.4.1-2）における「優」又は「良」を目指すことが望ましいとされている^{文献 4)}。

副次的評価項目として、すべての試験において空腹時血糖、グリコアルブミン、空腹時血清インスリン、血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール）を設定した。空腹時血糖は代謝状態を示す指標としては比較的安定しており、有用な指標である。グリコアルブミンはアルブミンに糖が結合した糖化たん白であり、検査前の 1～2 週間の血糖変動を反映する^{文献 46)}。そのため、HbA_{1c} よりも短期的な指標であり HbA_{1c} 以外の血糖コントロールの指標として設定した。また、本剤のインスリン分泌に与える影響及び脂質代謝に与える影響を検討するため空腹時血清インスリン及び血清脂質を設定した。

また、増量効果検討試験においては、2250 mg/日への増量が必要と考えられる患者の割合を検討するため、日本糖尿病学会より示されている治療目標（HbA_{1c}：6.5%未満）の達成の有無を副次的評価項目として設定した。長期投与試験においても治療目標（HbA_{1c}：6.5%未満）の達成の有無を同様に設定した。

2.5.4.1.3 試験デザイン

2.5.4.1.3.1 デザイン

用量反応検討試験においては本剤の有効性及び安全性を客観的に評価するため、プラセボ対照試験とした。投与前の HbA_{1c} が、主要評価項目である HbA_{1c} 変化量に影響することを考慮し、登録前直近の値を要因とした動的割付を用いることとした。

増量効果検討試験及び長期投与試験においては、試験の目的から対照群を設置しなかった。

2.5.4.1.3.2 対象患者

用量反応検討試験（単独療法）は、12 週間以上にわたって食事療法・運動療法にて治療中の 2 型糖尿病患者を、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）は、12 週間以上にわたって食事療法・運動療法に加え、SU 剤にて治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、長期投与試験はいずれの患者も対象とした。日本糖尿病学会が提唱している血糖コントロールの達成としての HbA_{1c} が 6.5%未満であることから、選択基準として HbA_{1c} の下限を 6.5%に設定した。上限は、インスリン治療が必要と判断される血糖コントロールが極端に不良の患者を除外するため、12.0%未満に設定した。

増量効果検討試験では、既承認用量である 750 mg/日から本剤 1500 mg/日への増量効果を検討することを目的としていたことから、12 週間以上にわたって既承認のメトホルミン塩酸塩 750 mg/日で治療中の患者を対象とした。また、既にメトホルミン塩酸塩を服用中の患者が対象であることから、選択基準として HbA_{1c} の下限を 7.0%に、上限を 10.0%未満に設定した。

いずれの試験においても血糖コントロールの変動が大きい患者を除くため、4 週間以上

にわたって HbA_{1c} の安定した患者を選択することとした。投与開始時も登録直近の血糖コントロールと大きく変動がない患者を選択するため、登録前直近の HbA_{1c} 測定日から 3 週間以内に投与を開始することとした。

糖尿病患者の年齢分布から、高齢者が本剤による治療対象となることが予想される^{文献 3)}。用量反応検討試験 2 試験及び増量効果検討試験では、75 歳未満を対象として実施した。長期投与試験では、増量効果検討試験で 65～74 歳の被験者 11 例に本剤が投与され、臨床上特に問題となる有害事象は確認されなかったこと、海外高齢者 PK 比較試験で高齢者の薬物動態学的特徴は年齢よりも腎機能による影響が大きいことが示唆されたことを踏まえ、年齢の上限は設定しなかった。更には、長期投与試験開始前に国内における高齢者 PK 比較試験において海外高齢者 PK 比較試験と同様の結果を得た。なお、高齢者に対する安全性の配慮としては、既承認のメトホルミン塩酸塩では「乳酸アシドーシスを起こしやすい患者」として高齢者が禁忌とされていることから、すべての 2 型糖尿病患者対象試験において、乳酸アシドーシスが発現しやすい腎機能障害患者等を除外し、乳酸の測定を行い、乳酸の上昇及びクレアチニンの上昇による中止基準を設定した。

2.5.4.1.3.3 投与期間、投与量及び投与方法

(1) 投与期間

主要評価項目である HbA_{1c} は、検査前の 1～2 ヶ月の平均血糖を反映する指標であるため、HbA_{1c} の変動が評価可能な投与期間を 12 週間と考え、用量反応検討試験においては漸増期間を含めて投与期間を 14 週間と設定した。長期投与試験では、1995（平成 7）年 5 月 24 日付薬審第 592 号 薬務局審査課長通知「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」に従い、約 1 年間（54 週間）を設定した。

(2) 投与量

メトホルミン塩酸塩で主な副作用として知られている消化器症状を軽減するために、投与初期においては低用量から投与を開始する用量漸増法を用いることとし、開始用量は、国内におけるメトホルミン塩酸塩の承認用量に基づき、用量反応検討試験 2 試験及び長期投与試験において 500 mg/日とした。

国内で実施した健康成人での単回投与試験において 2250 mg まで、反復投与試験において 1 回 750 mg（2250 mg/日）まで投与し、安全性及び忍容性が確認された。

用量反応検討試験 2 試験では、承認用量を上回る高用量投与群の比較対照として、メトホルミン塩酸塩の現在の日本での承認最高用量が 750 mg/日であることから、750 mg/日を設定した。

既承認用量を上回る高用量については、海外で実施された大規模臨床試験で報告された有効性に加え、日本人と外国人の薬物動態パラメータを参考に設定した。すなわち、海外の大規模臨床試験では、2550 mg/日の用量で糖尿病に伴う細小血管症や脳卒中、心筋梗塞

等の合併症リスクの軽減作用^{文献7)}が、1700 mg/日の用量で耐糖能異常者に対する糖尿病発症抑制・遅延作用^{文献47)}がそれぞれ報告されている。海外 BE 及び食事の影響試験と国内の単回投与試験成績における本剤の血漿中メトホルミン濃度 ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-48}) を空腹時及び食後で比較したところ、日本人は外国人と比較して空腹時、食後いずれも血漿中メトホルミン濃度が高くなる傾向を示しており、日本人では 1500 mg/日投与で安全性に問題がなく、有効性が期待できると考えられた。以上のことから、用量反応検討試験 2 試験における高用量群及び増量効果検討試験における投与量として 1500 mg/日を設定した。

増量効果検討試験では、メトホルミン塩酸塩 750 mg/日を服用しても HbA_{1c} が 7.0%以上の血糖コントロール不十分な患者を対象とし、メトホルミン塩酸塩を 750 mg/日から 1500 mg/日へ増量することにより、明らかな血糖コントロール指標の改善効果が確認された。なお、 HbA_{1c} の治療目標 (6.5%未満) 達成割合は 23.1%であり、1500 mg/日に増量しても多くの患者が治療目標に達していなかった。したがって、更なる増量で血糖コントロールの改善が期待された。安全性に関しては、下痢、悪心、嘔吐の有害事象が発現したものの、乳酸アシドーシス並びに乳酸アシドーシスに関連するような臨床症状を伴った乳酸の上昇及び特に問題となる副作用は認められなかった。

以上より、長期投与試験では、日本人で既承認用量を上回るメトホルミン塩酸塩の長期投与時の安全性及び有効性を検討するために、本剤の中心となる投与量を 1500 mg/日とした。また、経口血糖降下剤の投与量は、血糖コントロール状態にあわせて適宜増減されることが臨床の場で一般的に行われていることから、安全性及び有効性を考慮し、国内の健康成人での反復投与試験で安全性及び忍容性が確認されている 2250 mg/日まで増量するとし、被験者ごとに適宜増減することとした。

(3) 用法

国内におけるメトホルミン塩酸塩の承認用法が「1 日 2～3 回食後に分割経口投与」であることから、500 mg/日を投与する場合は 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与とし、750 mg/日以上投与量では 1 日 3 回毎食後に経口投与することとした。

また、欧米の添付文書における用法は「with meals (米国)」、「during or after meals (欧州)」であること、健康成人を対象として食直前投与と食後投与の薬物動態を比較検討した結果、両投与法における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} が同等であったことから、2 型糖尿病患者において食直前投与に関するデータを充実させるために、長期投与試験においては、一部の被験者に食直前投与を実施することとした。

2.5.4.2 有効性の評価結果

2.5.4.2.1 単独療法

用量反応検討試験 (単独療法) における最大解析対象集団 (以下、FAS) は、750 mg/日群 106 例、1500 mg/日群 106 例、プラセボ群 55 例であった。

図 2.5.4-1 に HbA_{1c} の経時的推移を示し、表 2.5.4.2-1 に主な有効性評価項目の結果を示した。

血糖コントロールの指標（HbA_{1c}、グリコアルブミン、空腹時血糖）及び血清脂質（総コレステロール、LDL-コレステロール）は、750 mg/日群及び 1500 mg/日群で、プラセボ群に対し、いずれも有意に低下し、更に 1500 mg/日群では、750 mg/日群に対し有意に低下した。主要評価項目である HbA_{1c} の最終評価時における投与開始前からの変化量は、プラセボ群では $0.27 \pm 1.03\%$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）であったのに対し、750 mg/日群では $-0.67 \pm 0.63\%$ 、1500 mg/日群では $-1.07 \pm 0.67\%$ であった。プラセボ群に対して 1500 mg/日群、750 mg/日群共に有意な HbA_{1c} の低下が認められた（共に $p < 0.001$ ）。更に、1500 mg/日群では 750 mg/日群に比べて HbA_{1c} が有意に低下し（ $p < 0.001$ ）、メトホルミン塩酸塩の 750 mg/日（既承認用量）に対する 1500 mg/日の優越性が検証された。治療目標「優」又は「良」（HbA_{1c} : 6.5%未満）の達成割合は、750 mg/日群及び 1500 mg/日群で 37.7%（40/106）及び 69.8%（74/106）となり、1500 mg/日群では 750 mg/日群と比較し、治療目標を達成した割合が有意に高かった。

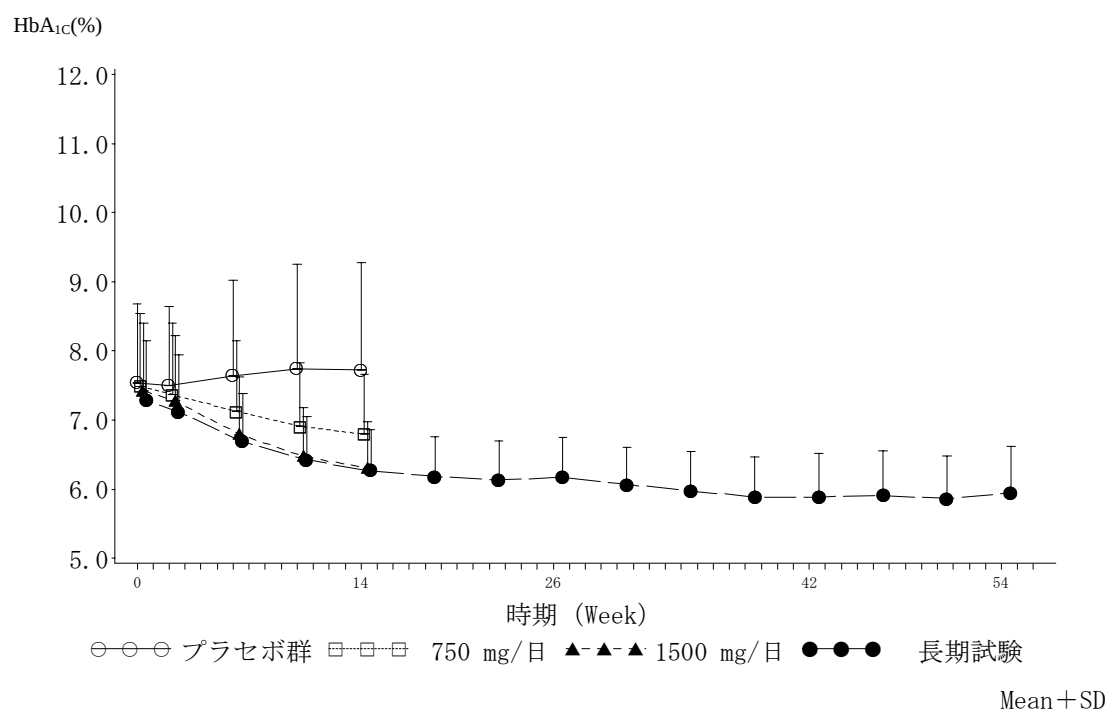


図 2.5.4-1 HbA_{1c} の経時的推移（単独療法）

【用量反応検討試験（単独療法）、長期投与試験（単独療法）】

表 2.5.4.2-1 主な有効性評価項目の結果【用量反応検討試験（単独療法）】

解析対象集団：FAS

評価項目	投与群	N	評価項目の推移		最終評価時における変化量	プラセボ群との差	750 mg/日群との差	検定結果
			投与開始前	最終評価時				
HbA _{1c} (%)	P	55	7.54±1.14	7.80±1.64	0.27±1.03	—	—	P vs H : p<0.001
	L	106	7.49±1.05	6.82±0.89	-0.67±0.63	-0.95±0.13	—	P vs L : p<0.001
	H	106	7.42±0.98	6.35±0.73	-1.07±0.67	-1.36±0.13	-0.42±0.07	H vs L : p<0.001
GA (%)	P	55	22.34±4.89	23.36±6.56	1.02±3.20	—	—	P vs H : p<0.001
	L	106	22.19±4.37	19.48±3.56	-2.71±2.63	-3.75±0.46	—	P vs L : p<0.001
	H	106	22.40±3.78	17.89±2.46	-4.50±2.61	-5.51±0.45	-1.70±0.27	H vs L : p<0.001
FBS (mg/dL)	P	55	154.4±37.1	159.2±47.5	4.8±26.4	—	—	P vs H : p<0.001
	L	106	153.2±36.4	134.9±35.9	-18.3±35.3	-23.5±5.1	—	P vs L : p<0.001
	H	106	150.1±33.2	121.8±19.2	-28.3±25.2	-34.7±3.8	-11.7±3.3	H vs L : p=0.001

評価項目の推移及び変化量 Mean±SD

プラセボ群、750 mg/日群との差 LS Mean±SE

P:プラセボ L:750 mg/日 H:1500 mg/日

各投与群間の比較は、投与開始前値を共変量とした共分散分析により実施した。

多重性の調整は閉手順により実施した。

長期投与試験における FAS の 165 例中単独療法は 80 例であった。

図 2.5.4-1 に HbA_{1c} の経時的推移を示し、表 2.5.4.2-2 に主な有効性評価項目の結果を、表 2.5.4.2-3 に HbA_{1c} を指標とした治療目標達成割合を示した。

投与開始前の HbA_{1c} は 7.29±0.85% であったのに対し、最終評価時の HbA_{1c} は 5.98±0.67% であり、最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量は -1.31±0.76% (95%信頼区間：-1.48～-1.14%) であった。また、投与開始 14 週、26 週及び 54 週後の HbA_{1c} はそれぞれ 6.26±0.59%、6.17±0.58% 及び 5.94±0.68% と推移した。治療目標「優」又は「良」(HbA_{1c} : 6.5%未満) の達成割合は、14 週後 72.7%、26 週後 79.7%、54 週後 82.6%、最終評価時 80.0% であり、多くの被験者で治療目標を達成した。グリコアルブミン及び空腹時血糖についても同様な改善が認められ、本剤は良好な血糖コントロール状態を長期間維持した。

最頻投与量が 750 mg/日、1500 mg/日及び 2250 mg/日であった被験者数はそれぞれ 3 例、62 例及び 15 例であり、HbA_{1c} の最終評価時における投与開始前からの変化量は、750 mg/日で -0.73±0.50%、1500 mg/日で -1.23±0.61%、2250 mg/日では -1.78±1.11% であった。

また、FAS の単独療法 80 例のうち 2250 mg/日に増量された被験者は 21 例で、そのうち 2250 mg/日を 12 週間以上連続処方された被験者は 17 例であった。2250 mg/日を 12 週間以上連続処方された被験者では、2250 mg/日への増量直前(増量 0 週)における HbA_{1c} は 6.86±0.67% であったのに対し、2250 mg/日での最終評価時においては 6.11±0.67% に低下し、増量 0 週からの HbA_{1c} 変化量は、増量後 12 週、24 週、36 週及び 2250 mg/日での最終評価時でそれぞれ -0.41±0.48% (95%信頼区間、以下同様：-0.66～-0.17%)、-0.66±0.54% (-0.98～-0.35%)、-0.83±0.68% (-1.29～-0.37%) 及び -0.76±0.62% (-1.08～-0.44%) であり、1500 mg/日から増量が必要と判断された場合における 2250 mg/日への増量による本剤の血糖降下作用が確認された(表 2.7.3.4-3 参照)。

表 2.5.4.2-2 主な有効性評価項目の結果【長期投与試験（単独療法）】

解析対象集団：FAS

評価項目	最頻投与量 (mg/日)	N	評価項目の推移		最終評価時における変化量	95%信頼区間
			投与開始前	最終評価時		
HbA _{1c} (%)	750	3	6.77±0.64	6.03±1.14	-0.73±0.50	-1.98～0.52
	1500	62	7.14±0.71	5.91±0.59	-1.23±0.61	-1.38～-1.07
	2250	15	8.01±1.05	6.23±0.85	-1.78±1.11	-2.39～-1.17
	合計	80	7.29±0.85	5.98±0.67	-1.31±0.76	-1.48～-1.14
GA (%)	750	3	21.07±1.27	18.30±2.56	-2.77±1.43	-6.32～0.78
	1500	62	21.35±3.44	17.62±2.51	-3.74±2.13	-4.28～-3.19
	2250	15	23.09±4.74	17.95±4.26	-5.13±3.91	-7.30～-2.97
	合計	80	21.67±3.70	17.71±2.88	-3.96±2.57	-4.53～-3.39
FBS (mg/dL)	750	2	150.0±38.2	120.5±20.5	-29.5±17.7	-188.3～129.3
	1500	62	143.7±28.2	119.4±22.1	-24.3±22.9	-30.1～-18.5
	2250	15	164.7±47.9	125.1±35.4	-39.7±46.1	-65.2～-14.1
	合計	79	147.8±33.5	120.5±24.9	-27.4±28.9	-33.8～-20.9

Mean±SD

N：投与開始前値がない場合及び投与開始前値のみ（投与開始前以外の評価時期にデータがない）の場合は評価対象から除外。

表 2.5.4.2-3 HbA_{1c} を指標とした治療目標達成割合【長期投与試験（単独療法）】

解析対象集団：FAS

評価	HbA _{1c} (%)	14 週後 (N=77)	26 週後 (N=74)	54 週後 (N=69)	最終評価時 (N=80)
優	<5.8	10 (13.0%)	15 (20.3%)	35 (50.7%)	37 (46.3%)
良	5.8≤ <6.5	46 (59.7%)	44 (59.5%)	22 (31.9%)	27 (33.8%)
優又は良	<6.5	56 (72.7%)	59 (79.7%)	57 (82.6%)	64 (80.0%)

例数、割合 (%)

増量効果検討試験における FAS 52 例のうち、単独療法は 22 例であった。投与開始前(750 mg/日投与時)からの最終評価時(1500 mg/日増量後)の HbA_{1c} 変化量は、 $-0.64\pm0.53\%$ (95% 信頼区間: $-0.87\sim-0.41\%$) であり、本剤の 1500 mg/日への増量による改善効果が確認された (2.7.3.2.3 参照)。

以上の結果より、単独療法での本剤 750 mg/日並びに 1500 mg/日の有効性が確認されると共に、既承認メトホルミン塩酸塩の 1 日最高用量 (750 mg/日) に比べて 1500 mg/日の方がより有効であることが検証された。また、本剤は、1500 mg/日を維持用量とし 750～2250 mg/日に増減可能とした長期投与において、良好な血糖コントロール状態を長期間維持することが示され、更に 1500 mg/日からの増量が必要と判断された場合における 2250 mg/日への増量効果が確認された。したがって、日本人 2 型糖尿病患者に対する本剤の単独療法は有効であり、既承認用量の 750 mg/日及び既承認用量を上回る 1500 mg/日、更には 1500 mg/日から増量が必要と判断された場合の 2250 mg/日投与による良好な血糖コントロールが期待できると考えられた。また、長期間投与した場合でも効果の減弱を認めることなく良好な血糖コントロールの維持が可能であると考えられた。

2.5.4.2.2 SU 剤併用療法

用量反応検討試験（SU 剤併用療法）における FAS は、750 mg/日群 102 例、1500 mg/日群 103 例、プラセボ群 53 例であった。

図 2.5.4-2 に HbA_{1c} の経時的推移を示し、表 2.5.4.2-4 に主な有効性評価項目の結果を示した。

血糖コントロールの指標（HbA_{1c}、グリコアルブミン、空腹時血糖）は、750 mg/日群及び 1500 mg/日群で、プラセボ群に對しいずれも有意に低下し、更に 1500 mg/日群では、750 mg/日群に對し有意に低下した。主要評価項目である HbA_{1c} の最終評価時における投与開始前からの変化量は、プラセボ群では $0.12 \pm 0.61\%$ であったのに対し、750 mg/日群では $-0.73 \pm 0.67\%$ 、1500 mg/日群では $-1.21 \pm 0.74\%$ であった。プラセボ群に對して 1500 mg/日群、750 mg/日群共に有意な HbA_{1c} の低下が認められた（共に $p < 0.001$ ）。更に、1500 mg/日群では 750 mg/日群に比べて HbA_{1c} が有意に低下し（ $p < 0.001$ ）、メトホルミン塩酸塩の 750 mg/日（既承認用量）に對する 1500 mg/日の優越性が検証された。治療目標「優」又は「良」（HbA_{1c}：6.5%未満）の達成割合は、750 mg/日群及び 1500 mg/日群で 30.4%（31/102）及び 50.5%（52/103）となり、1500 mg/日群では 750 mg/日群と比較し、治療目標を達成した割合が有意に高かった。血清脂質のうち総コレステロール、中性脂肪及び LDL-コレステロールは、1500 mg/日群でプラセボに對して有意な低下が認められた。

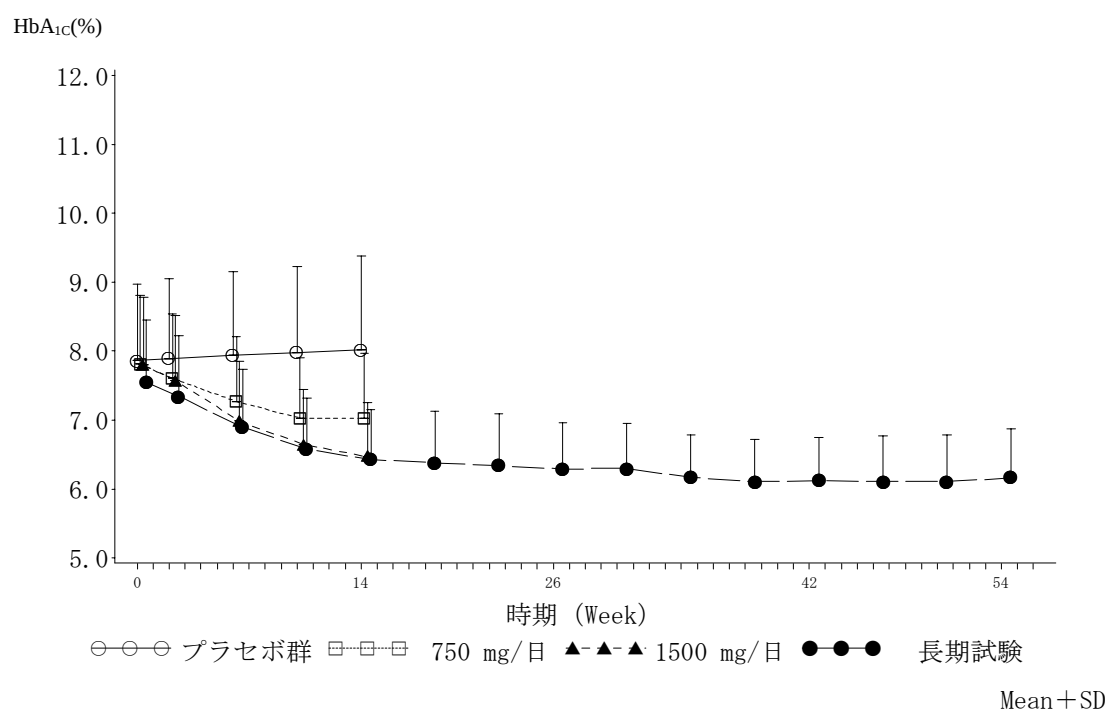


図 2.5.4-2 HbA_{1c} 値の経時的推移（SU 剤併用療法）
【用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、長期投与試験（SU 剤併用療法）】

表 2.5.4.2-4 主な有効性評価項目の結果【用量反応検討試験（SU 剤併用療法）】

解析対象集団：FAS

評価項目	投与群	N	評価項目の推移		最終評価時における変化量	プラセボ群との差	750 mg/日群との差	検定結果
			投与開始前	最終評価時				
HbA _{1c} (%)	P	53	7.86±1.12	7.98±1.33	0.12±0.61	—	—	P vs H : p<0.001
	L	102	7.81±0.99	7.07±1.01	-0.73±0.67	-0.86±0.11	—	P vs L : p<0.001
	H	103	7.80±0.99	6.58±0.84	-1.21±0.74	-1.35±0.11	-0.48±0.09	H vs L : p<0.001
GA (%)	P	53	24.21±4.38	24.34±4.78	0.13±2.04	—	—	P vs H : p<0.001
	L	102	24.18±4.44	21.02±3.76	-3.17±2.46	-3.30±0.37	—	P vs L : p<0.001
	H	103	24.01±4.41	18.66±3.08	-5.35±3.34	-5.55±0.42	-2.26±0.32	H vs L : p<0.001
FBS (mg/dL)	P	53	166.3±37.3	169.6±45.6	3.3±29.6	—	—	P vs H : p<0.001
	L	101	162.1±39.6	146.2±49.2	-15.9±35.6	-19.6±5.7	—	P vs L : p=0.001
	H	103	162.1±36.2	125.8±32.1	-36.4±33.1	-41.2±4.9	-20.5±4.5	H vs L : p<0.001

評価項目の推移及び変化量 Mean±SD

プラセボ群、750 mg/日群との差 LS Mean±SE

P:プラセボ L:750 mg/日 H:1500 mg/日

各投与群間の比較は、投与開始前値を共変量とした共分散分析により実施した。

多重性の調整は閉手順により実施した。

長期投与試験における FAS の 169 例中 SU 剤併用療法は 85 例であった。

図 2.5.4-2 に HbA_{1c} の経時的推移を示し、表 2.5.4.2-5 に主な有効性評価項目の結果を、表 2.5.4.2-6 に HbA_{1c} を指標とした治療目標達成割合を示した。

投与開始前の HbA_{1c} は 7.55±0.91% であったのに対し、最終評価時の HbA_{1c} は 6.26±0.73% であり、最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量は -1.29±0.81% (95%信頼区間：-1.47～-1.12%) であった。また、投与開始 14 週、26 週及び 54 週後の HbA_{1c} はそれぞれ 6.43±0.73%、6.29±0.68% 及び 6.16±0.71% と推移した。治療目標「優」又は「良」(HbA_{1c} : 6.5%未満) の達成割合は、14 週後 57.9%、26 週後 67.1%、54 週後 78.9%、最終評価時 69.4% であり、多くの被験者で治療目標を達成した。グリコアルブミン及び空腹時血糖についても同様な改善が認められ、本剤は良好な血糖コントロール状態を長期間維持した。

最頻投与量が 500 mg/日、750 mg/日、1500 mg/日及び 2250 mg/日であった被験者数はそれぞれ 2 例、6 例、64 例及び 13 例であった。最頻投与量別では、HbA_{1c} の最終評価時における投与開始前からの変化量は、750 mg/日で -0.62±0.68%、1500 mg/日で -1.34±0.81%、2250 mg/日では -1.55±0.68% であった。

また、FAS の SU 剤併用療法 85 例のうち 2250 mg/日に増量された被験者は 21 例で、そのうち 2250 mg/日を 12 週間以上連続処方された被験者は 15 例であった。2250 mg/日を 12 週間以上連続処方された被験者では、2250 mg/日への増量直前(増量 0 週)における HbA_{1c} は 7.02±1.01% であったのに対し、2250 mg/日での最終評価時においては 6.34±0.98% に低下し、増量 0 週からの HbA_{1c} 変化量は、増量後 12 週、24 週、36 週及び 2250 mg/日での最終評価時でそれぞれ -0.43±0.35% (95%信頼区間、以下同様：-0.63～-0.24%)、-0.65±0.50% (-0.97～-0.33%)、-0.74±0.41% (-1.01～-0.46%) 及び -0.68±0.46% (-0.93～-0.43%) であり、1500 mg/日から増量が必要と判断された場合における 2250 mg/日への増量による本剤の血糖降下作用が確認された(表 2.7.3.4-4 参照)。

表 2.5.4.2-5 主な有効性評価項目の結果【長期投与試験（SU 剤併用療法）】

解析対象集団：FAS

評価項目	最頻投与量 (mg/日)	N	評価項目の推移		最終評価時 における変化量	95%信頼区間
			投与開始前	最終評価時		
HbA _{1c} (%)	500	2	7.35±0.64	7.15±0.92	-0.20±0.28	-2.74～2.34
	750	6	7.17±0.52	6.55±0.62	-0.62±0.68	-1.33～0.09
	1500	64	7.52±0.82	6.18±0.64	-1.34±0.81	-1.54～-1.13
	2250	13	7.89±1.35	6.35±1.03	-1.55±0.68	-1.96～-1.13
	合計	85	7.55±0.91	6.26±0.73	-1.29±0.81	-1.47～-1.12
GA (%)	500	2	23.75±3.46	22.85±3.75	-0.90±0.28	-3.44～1.64
	750	6	21.73±2.07	19.00±2.68	-2.73±2.33	-5.18～-0.29
	1500	64	22.84±3.42	18.52±2.46	-4.33±2.73	-5.01～-3.64
	2250	13	25.76±6.00	20.17±3.95	-5.59±3.11	-7.47～-3.71
	合計	85	23.23±3.95	18.90±2.85	-4.33±2.83	-4.94～-3.72
FBS (mg/dL)	500	2	152.5±21.9	147.5±19.1	-5.0±2.8	-30.4～20.4
	750	6	158.2±14.6	141.3±20.6	-16.8±18.0	-35.7～2.0
	1500	64	153.9±39.2	126.9±25.5	-27.1±31.6	-35.0～-19.2
	2250	13	194.5±82.9	143.5±37.0	-51.0±55.4	-84.5～-17.5
	合計	85	160.4±48.7	130.9±27.6	-29.5±36.2	-37.3～-21.7

Mean±SD

N：投与開始前値がない場合及び投与開始前値のみ（投与開始前以外の評価時期にデータがない）の場合は評価対象から除外。

表 2.5.4.2-6 HbA_{1c} 値を指標とした治療目標達成割合
【長期投与試験（SU 剤併用療法）】

解析対象集団：FAS

評価	HbA _{1c} (%)	14 週後 (N=76)	26 週後 (N=73)	54 週後 (N=71)	最終評価時 (N=85)
優	<5.8	9 (11.8%)	14 (19.2%)	21 (29.6%)	23 (27.1%)
良	5.8≤ <6.5	35 (46.1%)	35 (47.9%)	35 (49.3%)	36 (42.4%)
優又は良	<6.5	44 (57.9%)	49 (67.1%)	56 (78.9%)	59 (69.4%)

例数、割合 (%)

増量効果検討試験における FAS 52 例のうち、SU 剤併用療法は 30 例であった。投与開始前（750 mg/日投与時）からの最終評価時（1500 mg/日増量後）の HbA_{1c} 変化量は、 $-0.51\pm0.38\%$ （95%信頼区間： $-0.65\sim-0.37\%$ ）であり、本剤の 1500 mg/日への増量による改善効果が確認された（2.7.3.2.3 参照）。

以上の結果より、SU 剤併用療法での本剤 750 mg/日並びに 1500 mg/日の有効性が確認されると共に、既承認用量（750 mg/日）に比べて 1500 mg/日の方がより有効であることが検証された。また、本剤は、1500 mg/日を維持用量とし 750～2250 mg/日に増減可能とした長期投与において、良好な血糖コントロール状態を長期間維持することが示され、更に 1500 mg/日からの増量が必要と判断された場合における 2250 mg/日への増量効果が確認された。したがって、日本人 2 型糖尿病患者に対する SU 剤併用療法での既承認用量を上回る 1500 mg/日は有効であり、更には 1500 mg/日から増量が必要と判断された場合の 2250 mg/日投与による良好な血糖コントロールが期待できると考えられた。また、長期間投与した場合でも効果の減弱を認めることなく良好な血糖コントロールの維持が可能であると考えられ

た。

2.5.4.3 部分集団での検討

肝機能障害又は腎機能障害を有する患者は、本剤の投与により乳酸アシドーシスが発現しやすいと考えられるため、これらの患者に対して本剤を投与すべきではない^{文献 6), 28)}。そのため、肝機能障害患者又は腎機能障害患者を対象に有効性を検討した臨床試験は実施していない。また、すべての臨床試験の除外基準に、登録前直近の AST (GOT) 又は ALT (GPT) が各測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の患者、肝硬変患者及び登録前直近のクレアチニンが男性：1.3 mg/dL 以上、女性：1.2 mg/dL 以上の患者を設定し、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者は除外して臨床試験を実施した。

小児については、欧米では小児に対する本剤の適応が認められているが、国内における臨床試験はすべて 20 歳以上を対象として実施した。なお、日本人の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

本剤は妊娠ラット及び妊娠ウサギにおいて胎児にメトホルミンが移行することが示されており (2.6.4.4 参照)、妊婦での安全性は確立されていないこと、授乳ラットで乳汁中への移行が報告されている (2.6.4.6 参照) ことから、妊婦及び授乳中の婦人に投与すべきではない。そのためすべての臨床試験で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、妊娠を希望している女性及び授乳中の女性は除外とした。なお、糖尿病診療ガイドラインでは、妊婦へは原則としてインスリン療法が推奨されている^{文献 1)}。

したがって、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者、小児、妊婦及び授乳中の婦人における検討は実施しなかった。

2.5.4.3.1 高齢者における検討

メトホルミン塩酸塩は、海外では高齢者にも投与可能であるが、高齢者は一般に腎機能又は肝機能が低下しているため乳酸アシドーシスを起こしやすいと考えられており、国内においては、高齢者への投与は禁忌である。しかし、糖尿病患者の年齢分布から、今後高齢の糖尿病患者の割合は増加することが予想される^{文献 3)}。用量反応検討試験 2 試験及び増量効果検討試験では、乳酸の測定を行い、乳酸による中止基準を設定することにより安全性に十分配慮しながら、対象患者の年齢上限を 74 歳として臨床試験を実施した。また、増量効果検討試験における高齢者への投与実績、及び海外及び国内高齢者 PK 比較試験における高齢者の薬物動態学的特徴から、長期投与試験では年齢上限を設定せずに臨床試験を実施した。その結果、単独療法における 65 歳以上の高齢者は、用量反応検討試験において 750 mg/日で 21 例 (19.8%)、1500 mg/日で 31 例 (29.2%)、増量効果検討試験 (1500 mg/日) において 5 例 (22.7%)、長期投与試験 (500～2250 mg/日) においては 22 例 (27.5%) であった。SU 剤併用療法における 65 歳以上の高齢者は、用量反応検討試験において 750 mg/日で 32 例 (31.4%)、1500 mg/日で 37 例 (35.9%)、増量効果検討試験 (1500 mg/日) で 6

例（20.0%）、長期投与試験（500～2250 mg/日）においては 38 例（44.7%）であった。

高齢者（65 歳以上）の 2 型糖尿病に対する本剤の有効性を検討するために、用量反応検討試験（2 試験）、増量効果検討試験、長期投与試験の部分集団解析を行った。

HbA_{1c} の最終評価時における投与開始前からの変化量について、高齢者と非高齢者（65 歳未満）での部分集団解析の結果を表 2.5.4.3-1 に示した。

単独療法、SU 剤併用療法いずれにおいても、高齢者、非高齢者共に HbA_{1c} が低下し、本剤は高齢者でも非高齢者と同様に血糖低下作用を示すことが明らかとなった。

表 2.5.4.3-1 高齢者/非高齢者別 HbA_{1c} 変化量

解析対象集団：FAS

試験名	投与群	区分	N	HbA _{1c} (%) 変化量
用量反応検討試験 (単独療法)	750 mg/日	高齢者	21	-0.91±0.67
		非高齢者	85	-0.61±0.61
	1500 mg/日	高齢者	31	-1.08±0.63
		非高齢者	75	-1.06±0.69
用量反応検討試験 (SU 剤併用療法)	750 mg/日	高齢者	32	-0.83±0.57
		非高齢者	70	-0.69±0.71
	1500 mg/日	高齢者	37	-1.44±0.71
		非高齢者	66	-1.09±0.74
増量効果検討試験	単独	高齢者	5	-1.12±0.44
		非高齢者	17	-0.50±0.47
	SU 併用	高齢者	6	-0.53±0.55
		非高齢者	24	-0.50±0.34
長期投与試験	単独	高齢者	22	-1.30±0.61
		非高齢者	58	-1.32±0.81
	SU 併用	高齢者	38	-1.29±0.75
		非高齢者	47	-1.29±0.86

Mean±SD

2.5.4.3.2 肥満者/非肥満者における検討

メトホルミン塩酸塩は、海外では肥満 2 型糖尿病患者で得られたエビデンスにより、肥満を伴う 2 型糖尿病治療における第一選択薬として位置付けられてきた^{文献 1)}。現在では肥満に限らず、第一選択薬として推奨されている^{文献 33),34)}が、日本人 2 型糖尿病患者における肥満による影響を検討するため、用量反応検討試験 2 試験、増量効果検討試験、長期投与試験の部分集団解析を行った。その結果、単独療法、SU 剤併用療法いずれにおいても、肥満、非肥満共に HbA_{1c} が低下し、本剤は肥満/非肥満にかかわらず血糖降下作用を示すことが明らかとなった。

表 2.5.4.3-2 肥満者/非肥満者別 HbA_{1c} 変化量

解析対象集団：FAS

試験名	投与群	区分	N	HbA _{1c} (%) 変化量
用量反応検討試験 (単独療法)	750 mg/日	肥満	52	-0.65±0.59
		非肥満	54	-0.69±0.67
	1500 mg/日	肥満	45	-1.13±0.71
		非肥満	61	-1.01±0.64
用量反応検討試験 (SU 剤併用療法)	750 mg/日	肥満	35	-0.52±0.59
		非肥満	67	-0.84±0.69
	1500 mg/日	肥満	49	-1.28±0.87
		非肥満	54	-1.16±0.60
増量効果検討試験	単独	肥満	18	-0.68±0.57
		非肥満	4	-0.45±0.26
	SU 併用	肥満	13	-0.44±0.51
		非肥満	17	-0.56±0.24
長期投与試験	単独	肥満	40	-1.37±0.80
		非肥満	40	-1.25±0.72
	SU 併用	肥満	39	-1.37±0.90
		非肥満	46	-1.22±0.73

Mean±SD

2.5.4.3.3 被験者背景による部分集団解析

被験者背景による本剤の有効性への影響については、有効性を評価した各試験で検討した (2.7.3.3.3.1 項参照)。

主要評価項目である HbA_{1c} の投与開始前からの変化量について、以下に示す主な被験者背景により部分集団解析を行った。

性別、年齢、BMI、罹病期間、食事療法指示カロリー、運動療法の有無、糖尿病合併症並びにその他合併症の有無、投与開始前 HbA_{1c}、投与開始前空腹時血糖、投与開始前空腹時血清インスリン、SU 剤併用療法の場合は併用する SU 剤

単独療法では、用量反応検討試験の 750 mg/日群及び 1500 mg/日群、並びに長期投与試験のいずれにおいても、投与開始前 HbA_{1c} が高いほど HbA_{1c} 変化量が大きかった。用量反応検討試験の 1500 mg/日群及び長期投与試験で投与開始前空腹時血糖が高いほど、HbA_{1c} 変化量が大きかった。その他の背景因子では HbA_{1c} 変化量に大きな違いは認められなかった (表 2.7.3.3-21 参照)。

SU 剤併用療法においては、用量反応検討試験の 750 mg/日群及び 1500 mg/日群、並びに長期投与試験で、投与開始前 HbA_{1c} が高いほど HbA_{1c} 変化量が大きかったが、その他の背景因子では HbA_{1c} 変化量に大きな違いは認められなかった (表 2.7.3.3-22 参照)。

以上の部分集団解析の結果から、単独療法、SU 剤併用療法共に、投与開始前 HbA_{1c} が高いほど HbA_{1c} の低下が大きいことが明らかとなった。また、単独療法では投与開始前空腹時血糖が高いほど HbA_{1c} の低下が大きかった。一方、背景因子のうち、BMI や性別、年齢、罹病期間、食事療法指示カロリー、糖尿病合併症及びその他の合併症の有無、併用する SU 剤の種類、投与開始前空腹時血清インスリンは、本剤の有効性に大きな影響を与える背景因子ではないことが示唆された。

2.5.4.3.4 投与方法による部分集団解析

長期投与試験では、試験途中より食直前投与へ投与方法の変更を可能として、一部の被験者で食後投与から食直前投与に投与方法を変更した。その結果、投与開始時はすべての被験者が食後投与であったが、単独療法では 80 例中 16 例、SU 剤併用療法では 85 例中 22 例、合計 38 例の被験者が試験途中で食直前投与に変更された。食直前投与への変更時期はすべての被験者で投与開始 34 週後以降であり、食直前投与から再度食後投与に変更した被験者はなかった。食直前投与での投与期間は 81.2 ± 28.3 日（平均値 $\pm$ 標準偏差）であった。

試験途中（投与開始 34 週後以降）で食直前投与に変更していること、被験者背景を考慮せず変更が可能な被験者のみで投与方法を変更していること等から、投与方法別に有効性を厳密に比較することはできないが、食後投与から食直前投与に変更した被験者を「食直前投与」、食直前投与に変更せず食後投与のみを実施した被験者（投与期間を通して食後投与であった）を「食後投与」とし、部分集団解析を行い両投与方法の有効性を検討した。

単独療法では、食直前投与 16 例の食直前投与変更時及び最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量は、 $-1.53 \pm 0.85\%$ 及び $-1.59 \pm 0.82\%$ であり、食直前投与への変更に HbA_{1c} の大きな変動はなく、最終評価時まで血糖コントロールは良好に維持された。食直前投与への変更時期が、食直前投与のすべての被験者で投与開始 34 週後以降であるため、食後投与 64 例における投与開始 34 週後以降の HbA_{1c} 変化量の推移をみたところ、投与開始 34 週後及び 54 週後で $-1.30 \pm 0.70\%$ 及び $-1.31 \pm 0.73\%$ であり、34 週後以降の HbA_{1c} 変化量は 54 週後までほぼ一定で維持された。なお、最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量は、食直前投与で $-1.59 \pm 0.82\%$ 、食後投与で $-1.24 \pm 0.73\%$ で、いずれの投与方法の被験者でも HbA_{1c} は有意に低下した。

SU 剤併用療法では、食直前投与 22 例の食直前投与変更時及び最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量は、 $-1.80 \pm 0.88\%$ 及び $-1.79 \pm 0.84\%$ であり、食直前投与への変更に HbA_{1c} の大きな変動はなく、最終評価時まで血糖コントロールは良好に維持された。食後投与 63 例における投与開始 34 週後以降の HbA_{1c} 変化量の推移は、投与開始 34 週後及び 54 週後で $-1.32 \pm 0.76\%$ 及び $-1.25 \pm 0.72\%$ であり、34 週後以降 HbA_{1c} 変化量は 54 週後までほぼ一定で維持された。なお、最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量は、食直前投与で $-1.79 \pm 0.84\%$ 、食後投与で $-1.12 \pm 0.73\%$ で、いずれの投与方法の被験者でも HbA_{1c} は有意に低下した。

以上より、食直前投与に変更した場合及び食後投与のみの場合の有効性が確認され、本剤は食後投与及び食直前投与のいずれの投与方法においても有効性が期待できると考えられた。

2.5.4.4 有効性のまとめ

日本人 2 型糖尿病患者を対象として国内で実施した臨床試験成績より、単独療法及び SU 剤併用療法のいずれにおいても、本剤の 750 mg/日及び 1500 mg/日は 2 型糖尿病患者の血

糖コントロールを改善することが確認された。更に、メトホルミン塩酸塩の既承認用量(750 mg/日)に対する 1500 mg/日の優越性が検証されたことから、本剤の 750 mg/日及び 1500 mg/日は維持用量として適切であると考えられた。

また、1500 mg/日を投与し、更に増量が必要と判断された場合に 2250 mg/日へ増量することによる効果が認められたことから、日本人 2 型糖尿病患者における有効性が期待できる最高用量として、2250 mg/日は適切であると判断した。

現在のメトホルミン塩酸塩製剤では高齢者は禁忌とされているが、本剤は 65 歳以上の高齢者においても有効性が認められた。また、メトホルミン塩酸塩は肥満 2 型糖尿病患者に対して有効であることが示されていたが、本剤は肥満/非肥満にかかわらず有効であることが確認された。

更に、食直前投与と食後投与の有効性を検討した結果、本剤は食後投与及び食直前投与のいずれの投与方法においても有効性が期待できると考えられた。

以上より、日本人 2 型糖尿病患者の治療に際し、本剤は単独療法及び SU 剤併用療法で有効であることが確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価方法の概観

2.5.5.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本剤の安全性を評価した臨床試験は、2 型糖尿病患者については、国内で実施した用量反応検討試験（単独療法）、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、増量効果検討試験及び長期投与試験の 4 試験である。健康成人については、国内で実施した第 1 相試験、臨床薬理試験及び BE 試験の 6 試験である。

表 2.5.5.1-1 2 型糖尿病患者対象試験一覧表（評価資料）

試験番号 試験名（試験区分）	試験デザイン	基礎治療 ^{a)}	投与群 ^{b)} (mg/日)	安全性 評価例数	投与 期間	添付資 料番号
D3002006 用量反応検討試験 (単独療法) (第 2 相)	動的割付 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	単独	750	107	14 週間	5.3.5.1.1
			1500	106		
			プラセボ	55		
D3002008 用量反応検討試験 (SU 剤併用療法) (第 2 相)	動的割付 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	SU 剤併用	750	102	14 週間	5.3.5.1.2
			1500	104		
			プラセボ	53		
D3002053 増量効果検討試験 ^{c)} (第 2 相)	非盲検 無対照	単独	1500	22	12 週間	5.3.5.2.1
		SU 剤併用	1500	30		
		計	1500	52		
D3002009 長期投与試験 (長期)	非盲検 無対照 漸増漸減法	単独	500～2250	83	54 週間	5.3.5.2.2
		SU 剤併用	500～2250	86		
		計	500～2250	169		
安全性評価例数 合計				748		

a) 2 型糖尿病に対する基礎治療

単独：食事療法・運動療法のみ、SU 剤併用：食事療法・運動療法に加え SU 剤を併用

b) 用量反応検討試験 2 試験は割り付けられた投与群、長期投与試験は開始用量～最大投与量（各被験者の投与期間中の 1 日指示投与量のうち、最も高い投与量）で示した。投与方法は 1 日 3 回。開始用量は、増量効果検討試験（1500 mg/日）を除き、500 mg/日（1 日 2 回）。

c) 既承認メトホルミン塩酸塩 750 mg/日を服用中の患者を対象

表 2.5.5.1-2 健康成人対象試験一覧表（評価資料）

試験番号 試験名（試験区分）	試験デザイン	投与量	安全性 評価例数	投与期間 投与方法	添付資 料番号
D3002002 単回投与及び食事の影響試験 （第1相）	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照 食事の影響検討用量 750mg のみ：無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、2用法2期クロスオーバー	250 mg	6	単回 空腹時経口投与 750mg のみ： 単回 空腹時及び食後経口投与	5.3.3.1.1
		500 mg	6		
		750 mg	12		
		1500 mg	6		
		2250 mg	6		
		プラセボ	10		
D3002004 反復投与試験 （第1相）	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照	1500 mg/日	9	6日間 ^{a)} 1日3回食後経口投与	5.3.3.1.2
		2250 mg/日	9		
		プラセボ	6		
D3002010 高齢者 PK 比較試験 （臨床薬理）	非盲検	500 mg	高齢 12	単回 空腹時経口投与	5.3.3.3.1
		500 mg	非高齢 6		
D3002012 食直前/食後投与 PK 比較試験 （臨床薬理）	無作為割付、非盲検、2用法2期クロスオーバー	500 mg	12	単回 食直前及び食後経口投与	5.3.3.4.2
D3002011 BE 試験（ XXXXXXXXXX ） （BE）	無作為割付、非盲検、2剤2期クロスオーバー	試験製剤 500 mg	16	単回 空腹時経口投与	5.3.1.2.1
		標準製剤 500 mg			
D3002067 既承認製剤との PK 比較試験 （臨床薬理）	無作為割付、非盲検、2剤2期クロスオーバー	本剤 250 mg	12	単回 空腹時経口投与	5.3.5.4.1
		既承認製剤 250 mg			
安全性評価対象例数 合計			128		

a) 1日3回6日間毎食後投与（第3～8日目）。第1日目、第9日目は1日1回朝食後投与、第2日目は投与なし。

2.5.5.1.2 安全性の評価方法

下痢、悪心等の消化器症状は、メトホルミン塩酸塩投与で発現する最も頻度の高い副作用であることが知られている^{1.6 3、4及び5項、文献48}。また、健康成人対象試験（反復投与試験）でも「下痢」、「食欲不振」、「悪心」、「嘔吐」、「腹痛」が発現した。このため、2型糖尿病患者対象試験では「下痢」、「食欲不振」、「悪心」（吐き気）、「嘔吐」、「腹痛」を「消化器症状」と定義し、患者自らが記載する患者日誌にこれらの症状の記載欄を設け発現の有無を調査した。

ビグアナイド剤の重大な副作用として乳酸アシドーシスが知られている。本剤の臨床試験においては、本剤と乳酸アシドーシスとの関連性を検討するため、その指標のひとつである乳酸を測定し、乳酸に及ぼす影響を検討した。

血糖降下剤では薬理作用に基づく低血糖症状が懸念される。SU 剤では重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。また、既承認メトホルミン塩酸塩の添付文書では重大な副作用として「低血糖」の記載があり、他の経口血糖降下剤との併用により血糖降下作用が増強することが考えられ併用注意とされている。このため、SU 剤を併用する患者を対

象とする用量反応検討試験（SU 剤併用療法）、増量効果検討試験及び長期投与試験においては、患者自らが記録する患者日誌に低血糖症状に関する記載欄を設けて調査し、治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象の報告に際し、低血糖症状（血糖値の低下が原因と考えられる有害事象）に該当するか否かを判定した。なお、メトホルミン塩酸塩の単独使用では低血糖を起こしにくいとされている^{文献 5),6),7)}ことから、用量反応検討試験（単独療法）では上記の低血糖症状としての調査は実施しなかった。

2 型糖尿病患者対象試験については、表 2.5.5.1-1 に示した通り、各試験の試験デザイン、基礎治療、投与量及び投与期間は異なるが、各試験間の有害事象の発現割合、発現した有害事象の種類、主な有害事象の発現時期が大きく異なることから（2.7.4.2.1 (1) 参照）、本項では各試験の安全性評価対象例を併合集計した結果を示し、安全性の評価を行った。

また、既承認用量（500～750 mg/日）を上回る 1500 mg/日及び 2250 mg/日投与の安全性を評価するため、次の定義による投与群ごとで検討した。用量反応検討試験 2 試験の実薬群では、500 mg/日から開始し維持用量に達するまで 1 週ごとに 750 mg/日、1500 mg/日と順次漸増する投与方法とした。安全性の評価は、割り付けられた投与群ごとに検討した。増量効果検討試験では既承認薬のメトホルミン塩酸塩（750 mg/日）が前治療薬であるため本剤を 500 mg/日から開始する漸増法を用いず 1500 mg/日を投与した。投与群は 1500 mg/日群とした。長期投与試験では、500 mg/日から開始し、第 2 週に 750 mg/日に増量後、第 3 週以降は安全性を確認しながら投与開始 10 週後の来院時まで維持用量である 1500 mg/日に増量することとした。更に 1500 mg/日を 8 週間以上投与した後、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、2250 mg/日に増量することとした。有害事象発現等の場合は減量又は休薬を可とした。このため、投与群は最大投与量（各被験者の投与期間中の 1 日指示投与量のうち、最も高い投与量）とした。なお、開始用量である 500 mg/日投与後に中止した長期投与試験の 2 例（うち 1 例は有害事象による中止）は、被験者数が少ないことから安全性の結果に関する図表では 500 mg/日群として集計せず、長期投与試験の全投与群の合計及び 2 型糖尿病患者対象試験の実薬合計の集計に含めた。

投与群ごとの検討に加え、治験薬以外の 2 型糖尿病に対する基礎治療（単独療法及び SU 剤併用療法）別の検討を実施した。

更に、有害事象発現割合の推移を検討するため、14 週間隔の評価時期ごとで、持続している事象も含め当該時期に発現がみられた有害事象の発現割合を検討した。評価時期ごとの検討は、500 mg/日を開始用量とし漸増法で実施した用量反応検討試験 2 試験及び長期投与試験の結果を併合集計し検討した。

2.5.5.2 安全性評価対象

2.5.5.2.1 治験対象集団

2 型糖尿病患者対象試験における安全性評価対象例（安全性解析対象集団）は、治験薬を 1 回以上投与された被験者 750 例のうち、解析から完全除外とされた 2 例を除く 748 例であった。投与群ごとの内訳は、プラセボ群 108 例、500 mg/日群 2 例、750 mg/日群 213 例、1500 mg/日群 382 例、2250 mg/日群 43 例で、本剤を投与された被験者は 640 例であった。試験ごとの内訳は、用量反応検討試験（単独療法）が 750 mg/日群 107 例、1500 mg/日群 106 例、プラセボ群 55 例の計 268 例、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）が 750 mg/日群 102 例、1500 mg/日群 104 例、プラセボ群 53 例の計 259 例、増量効果検討試験が 1500 mg/日群 52 例、長期投与試験が 500 mg/日群 2 例、750 mg/日群 4 例、1500 mg/日群 120 例、2250 mg/日群 43 例の計 169 例であった（表 2.7.4.1-6 参照）。

健康成人対象試験における安全性評価対象例は、治験薬を 1 回以上投与された被験者 128 例であった。

2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

2 型糖尿病患者対象の各試験の安全性評価対象例の人口統計学的特性及びその他の特性（以下、被験者背景）は、男性の割合が 50.0～64.9%、年齢（平均値）が 56.3～59.7 歳、65 歳以上の高齢者の割合が 21.2～35.5%、BMI（平均値）が 24.80～25.88 kg/m²、BMI 25 kg/m² 以上の肥満者の割合が 40.2～59.6%、罹病期間（平均値）が 4.4～7.5 年、投与開始前の HbA_{1c}（平均値）が 7.44～7.81%であった。各試験を基礎治療別で比較した場合、単独療法の被験者に比べて、SU 剤併用療法の被験者の罹病期間が長く、投与開始前の HbA_{1c} が高かった。その他の被験者背景に大きな違いはみられなかった（2.7.4.1.3 (1) 参照）。

健康成人対象試験の安全性評価対象例の年齢（平均値）は、高齢者 PK 試験の高齢者が 71.3 歳、非高齢者が 29.7 歳であった。その他の試験では、年齢（投与量ごとの平均値、以下同）は 21.2～23.7 歳、BMI は 20.20～22.41 kg/m²であった（2.7.4.1.3 (2) 参照）。

2.5.5.3 曝露状況

2 型糖尿病患者対象の各試験における投与期間は、用量反応検討試験 2 試験が 14 週間、増量効果検討試験が 12 週間、長期投与試験が 54 週間と設定した。各試験の投与期間の状況を以下に示した。

用量反応検討試験（単独療法）の実薬群（750 mg/日群及び 1500 mg/日群）では、「12 週以上 14 週未満」（84 日以上 98 日未満）が 17.8%（38/213）、「14 週以上」（98 日以上）が 73.2%（156/213）であった。用量反応検討試験（SU 剤併用療法）の実薬群（750 mg/日群及び 1500 mg/日群）では、「12 週以上 14 週未満」が 24.3%（50/206）、「14 週以上」が 65.5%（135/206）であった。増量効果検討試験（1500 mg/日群）では「10 週以上 12 週未満」（70 日以上 84 日未満）が 28.8%（15/52）、「12 週以上 14 週未満」が 51.9%（27/52）であった。

長期投与試験では、「50 週未満」（350 日未満）が 17.2%（29/169）、「50 週以上」（350 日以上）が 82.8%（140/169）であった。2 型糖尿病患者対象の全試験における被験者一人当たりの最大総投与量は、長期投与試験での 784.75 g であった（2.7.4.1.2（1）参照）。

2.5.5.4 安全性の評価結果

2 型糖尿病患者対象試験における有害事象及び副作用の発現状況（発現例数、発現割合及び発現件数）を表 2.5.5.4-1 に示した。有害事象は、プラセボ群で 108 例中 75 例（69.4%）に 180 件、750 mg/日群で 213 例中 163 例（76.5%）に 497 件、1500 mg/日群で 382 例中 329 例（86.1%）に 1340 件、2250 mg/日群で 43 例中 39 例（90.7%）に 223 件発現した。500 mg/日群の 1 例 2 件を含む実薬合計では 640 例中 532 例（83.1%）に 2062 件発現した。このうち、副作用は、プラセボ群で 108 例中 46 例（42.6%）に 79 件、750 mg/日群で 213 例中 115 例（54.0%）に 304 件、1500 mg/日群で 382 例中 264 例（69.1%）に 822 件、2250 mg/日群で 43 例中 29 例（67.4%）に 133 件発現した。500 mg/日群の 1 例 2 件を含む実薬合計では 640 例中 409 例（63.9%）に 1261 件発現した。投与量増加に伴い有害事象及び副作用の発現割合は増加したが、1500 mg/日群と 2250 mg/日群では大きな違いはなかった。

基礎治療別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.4-2 に示した。有害事象及び副作用の発現割合及び発現件数は、基礎治療による違いは認められなかった。

健康成人対象試験における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.5.5.4-3 に示した。反復投与では 1500 mg/日群で 9 例中 8 例、2250 mg/日群で 9 例全例に有害事象及び副作用が発現した。2250 mg/日群で発現した有害事象は、「下痢」、「悪心」、「食欲不振」等の消化器症状、「頭痛」及び「血中乳酸増加」であり、中等度の「頭痛」以外はいずれも軽度であり、処置を必要とせず回復した。したがって、本剤 2250 mg/日までの投与は忍容性に問題ないと考えられた。

表 2.5.5.4-1 有害事象及び副作用の集計（2 型糖尿病患者対象試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群（mg/日）	プラセボ （N=108）		750 （N=213）		1500 （N=382）		2250 （N=43）		実薬合計 ^{a)} （N=640）	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
有害事象	75 (69.4%)	180	163 (76.5%)	497	329 (86.1%)	1340	39 (90.7%)	223	532 (83.1%)	2062
重篤な有害事象	2 (1.9%)	3	5 (2.3%)	7	12 (3.1%)	14	1 (2.3%)	1	18 (2.8%)	22
重要な有害事象	4 (3.7%)	4	20 (9.4%)	31	56 (14.7%)	99	8 (18.6%)	13	85 (13.3%)	145
副作用	46 (42.6%)	79	115 (54.0%)	304	264 (69.1%)	822	29 (67.4%)	133	409 (63.9%)	1261
重篤な副作用	1 (0.9%)	1	1 (0.5%)	2	.	.	.	.	1 (0.2%)	2
重要な副作用	3 (2.8%)	3	18 (8.5%)	28	51 (13.4%)	89	7 (16.3%)	11	77 (12.0%)	130

重要な有害事象（副作用）：重篤を除く治験薬の中止、休薬及び減量に至った有害事象（副作用）

a) 長期投与試験の 500 mg/日群 2 例含む。うち 1 例で中止に至った重篤でない有害事象（副作用）2 件発現。

表 2.5.5.4-2 基礎治療別有害事象及び副作用の集計（2 型糖尿病患者対象試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 (mg/日)	プラセボ				実薬合計			
	単独 (N=55)		SU 剤併用 (N=53)		単独 (N=318)		SU 剤併用 (N=322)	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
基礎治療								
有害事象	38 (69.1%)	92	37 (69.8%)	88	257 (80.8%)	973	275 (85.4%)	1089
重篤な有害事象	1 (1.8%)	1	1 (1.9%)	2	10 (3.1%)	12	8 (2.5%)	10
重要な有害事象	1 (1.8%)	1	3 (5.7%)	3	43 (13.5%)	73	42 (13.0%)	72
副作用	21 (38.2%)	33	25 (47.2%)	46	193 (60.7%)	560	216 (67.1%)	701
重篤な副作用	.	.	1 (1.9%)	1	.	.	1 (0.3%)	2
重要な副作用	.	.	3 (5.7%)	3	40 (12.6%)	66	37 (11.5%)	64

重要な有害事象（副作用）：重篤を除く治験薬の中止、休薬及び減量に至った有害事象（副作用）

表 2.5.5.4-3 有害事象及び副作用の集計（健康成人対象試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与量	単回投与 ^{a)}							反復投与 ^{b)}		
	プラセボ (N=10)	250 mg ^{c)} (N=18)	500 mg 非高齢者 (N=40)	500 mg 高齢者 (N=12)	750 mg (N=12)	1500 mg (N=6)	2250 mg (N=6)	プラセボ (N=6)	500 mg (1500 mg/日) (N=9)	750 mg (2250 mg/日) (N=9)
有害事象	.	.	6 (15.0%)	4 (33.3%)	.	.	1 (16.7%)	1 (16.7%)	8 (88.9%)	9 (100.0%)
副作用	.	.	4 (10.0%)	3 (25.0%)	.	.	1 (16.7%)	1 (16.7%)	8 (88.9%)	9 (100.0%)

例数、割合 (%)

a) 単回投与及び食事の影響試験 ([D3002002]、食直前/食後投与 PK 比較試験 [D3002012]、高齢者 PK 比較試験 [D3002010]、BE 試験 [D3002011]、既承認製剤との PK 比較試験 [D3002067])

b) 反復投与試験 [D3002004]

c) 既承認製剤との PK 比較試験の試験製剤（本剤）は含めるが、標準製剤（既承認製剤）は含めず

2.5.5.4.1 比較的良好に見られる有害事象

2.5.5.4.1.1 比較的良好に見られる有害事象（発現割合：5%以上）

比較的良好に見られる有害事象として、2 型糖尿病患者対象試験を併合集計した場合に本剤投与で 5%以上発現した有害事象について検討した。

本剤（実薬合計）での発現割合が 5%以上の有害事象（以下、主な有害事象）について、因果関係別発現割合を表 2.5.5.4-4 に、基礎治療別発現割合を表 2.5.5.4-5 に示した。

本剤投与による主な有害事象は、「下痢」、「鼻咽頭炎」、「悪心」、「食欲不振」、「腹痛」、「嘔吐」、「低血糖症」、「血中乳酸増加」であった。本剤投与で発現割合が最も高かった有害事象は、「下痢」（47.2%）であった。「鼻咽頭炎」は 1500 mg/日群の 1 例を除き因果関係が否定された。主な有害事象のうち、「下痢」、「悪心」、「嘔吐」は投与量の増加に伴い発現割合が増加したが、「下痢」及び「悪心」の発現割合は 1500 mg/日群と 2250 mg/日群で大きな違いはなかった。

主な有害事象の重症度はほとんどが軽度であり、「下痢」、「悪心」、「腹痛」、「嘔吐」、「鼻咽頭炎」、「食欲不振」、「低血糖症」で中等度が認められたが、本剤投与によるそれらの発

現割合は 0.2～2.2%と低かった。主な有害事象では重度の有害事象は認められなかった (2.7.4.2.1.1.1 (2) 参照)。

基礎治療別で有害事象発現割合を比較した結果、主な有害事象のうち「低血糖症」は単独療法の被験者では発現せず、SU 剤併用療法の被験者のみに発現した。その他の主な有害事象では、基礎治療間で発現割合に大きな違いはなかった (2.7.4.2.1.1.1 (3) 参照)。したがって、有害事象の発現は「低血糖症」を除き、基礎治療に影響されないと考えられた。

主な有害事象の発現時期を検討するため、14 週間隔での評価時期ごとの発現割合を検討した結果、14 週未満での発現割合が最も高く、長期投与により発現割合が増加することはない (2.7.4.2.1.1.1 (4) 参照)。

表 2.5.5.4-4 因果関係別有害事象発現割合（発現割合：5%以上）【2 型糖尿病患者対象試験】

解析対象集団：安全性解析対象集団

SOC	PT	プラセボ (N=108)		750 mg/日 (N=213)		1500 mg/日 (N=382)		2250 mg/日 (N=43)		実薬合計 ^{a)} (N=640)	
		有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
胃腸障害	下痢	26 (24.1%)	21 (19.4%)	79 (37.1%)	63 (29.6%)	197 (51.6%)	173 (45.3%)	25 (58.1%)	25 (58.1%)	302 (47.2%)	262 (40.9%)
	悪心	5 (4.6%)	5 (4.6%)	29 (13.6%)	24 (11.3%)	72 (18.8%)	65 (17.0%)	8 (18.6%)	8 (18.6%)	109 (17.0%)	97 (15.2%)
	腹痛	8 (7.4%)	4 (3.7%)	31 (14.6%)	24 (11.3%)	43 (11.3%)	39 (10.2%)	5 (11.6%)	4 (9.3%)	79 (12.3%)	67 (10.5%)
	嘔吐	3 (2.8%)	3 (2.8%)	13 (6.1%)	9 (4.2%)	28 (7.3%)	24 (6.3%)	6 (14.0%)	5 (11.6%)	47 (7.3%)	38 (5.9%)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	22 (20.4%)	.	36 (16.9%)	.	81 (21.2%)	1 (0.3%)	13 (30.2%)	.	130 (20.3%)	1 (0.2%)
臨床検査	血中乳酸増加	11 (10.2%)	9 (8.3%)	14 (6.6%)	14 (6.6%)	25 (6.5%)	21 (5.5%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	40 (6.3%)	36 (5.6%)
代謝および栄養障害	食欲不振	5 (4.6%)	4 (3.7%)	26 (12.2%)	21 (9.9%)	62 (16.2%)	52 (13.6%)	5 (11.6%)	5 (11.6%)	94 (14.7%)	79 (12.3%)
	低血糖症	3 (2.8%)	3 (2.8%)	10 (4.7%)	10 (4.7%)	34 (8.9%)	32 (8.4%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)	47 (7.3%)	44 (6.9%)

例数、投与群ごとの割合（%）

実薬合計の発現割合が5%以上の有害事象を抽出

a) 長期投与試験の500 mg/日群2例含む。うち1例で下痢1件、食欲不振1件発現。

表 2.5.5.4-5 基礎治療別有害事象発現割合（発現割合：5%以上）【2 型糖尿病患者対象試験】

解析対象集団：安全性解析対象集団

SOC	PT	プラセボ		750 mg/日		1500 mg/日		2250 mg/日		実薬合計	
		単独 (N=55)	SU 併用 (N=53)	単独 (N=108)	SU 併用 (N=105)	単独 (N=188)	SU 併用 (N=194)	単独 (N=22)	SU 併用 (N=21)	単独 (N=318)	SU 併用 ^{a)} (N=322)
胃腸障害	下痢	17 (30.9%)	9 (17.0%)	40 (37.0%)	39 (37.1%)	99 (52.7%)	98 (50.5%)	16 (72.7%)	9 (42.9%)	155 (48.7%)	147 (45.7%)
	悪心	2 (3.6%)	3 (5.7%)	20 (18.5%)	9 (8.6%)	40 (21.3%)	32 (16.5%)	5 (22.7%)	3 (14.3%)	65 (20.4%)	44 (13.7%)
	腹痛	6 (10.9%)	2 (3.8%)	17 (15.7%)	14 (13.3%)	25 (13.3%)	18 (9.3%)	5 (22.7%)	.	47 (14.8%)	32 (9.9%)
	嘔吐	1 (1.8%)	2 (3.8%)	7 (6.5%)	6 (5.7%)	12 (6.4%)	16 (8.2%)	3 (13.6%)	3 (14.3%)	22 (6.9%)	25 (7.8%)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	13 (23.6%)	9 (17.0%)	21 (19.4%)	15 (14.3%)	44 (23.4%)	37 (19.1%)	6 (27.3%)	7 (33.3%)	71 (22.3%)	59 (18.3%)
臨床検査	血中乳酸増加	3 (5.5%)	8 (15.1%)	6 (5.6%)	8 (7.6%)	13 (6.9%)	12 (6.2%)	1 (4.5%)	.	20 (6.3%)	20 (6.2%)
代謝および栄養障害	食欲不振	3 (5.5%)	2 (3.8%)	13 (12.0%)	13 (12.4%)	27 (14.4%)	35 (18.0%)	2 (9.1%)	3 (14.3%)	42 (13.2%)	52 (16.1%)
	低血糖症	.	3 (5.7%)	.	10 (9.5%)	.	34 (17.5%)	.	3 (14.3%)	.	47 (14.6%)

例数、基礎治療ごとの割合（%）

実薬合計（単独と SU 合算）の発現割合が 5%以上の有害事象を抽出

a) 長期投与試験の 500 mg/日群 2 例含む。うち 1 例に消化器症状（下痢、食欲不振）発現

以下に、主な有害事象のうち、メトホルミン塩酸塩の主な副作用として知られている下痢、悪心等の消化器症状、ビクアノイド剤で重大な副作用とされている乳酸アシドーシスの指標のひとつである乳酸、並びに血糖降下剤で懸念される低血糖症状について、投与量との関連、投与時期との関連等を検討した。

2.5.5.4.1.2 消化器症状

下痢、悪心等の消化器症状は、メトホルミン塩酸塩投与で発現する最も頻度の高い副作用であることが知られている^{文献⁴⁸⁾} (1.6 3、4 及び 5 項参照) ことから、2 型糖尿病患者対象試験で発現した消化器症状(「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲不振」、「腹痛」)の有害事象について検討した。なお、主な有害事象である「下痢」、「悪心」等の発現割合に基礎治療間で大きな違いがなかったため(表 2.7.4.2-6 参照)、消化器症状は基礎治療別の検討は行わなかった。

消化器症状の発現割合を表 2.5.5.4-6 に示した。消化器症状の発現割合は、プラセボ群 32.4% (35/108)、750 mg/日群 46.0% (98/213)、1500 mg/日群 61.0% (233/382)、2250 mg/日群 60.5% (26/43) であり、実薬合計では 55.9% (358/640) であった。本剤ではいずれの投与群もプラセボ群に比べて高値を示し、投与量の増加に伴い発現割合が増加したが、1500 mg/日群と 2250 mg/日群では大きな違いはなかった。消化器症状のうち、個々の事象で発現割合が最も高かった「下痢」は、プラセボ群 24.1% (26/108) に対し、実薬群 47.2% (302/640) であった。また、重症度は重度の消化器症状は発現せず、ほとんどが軽度で、中等度の発現割合は 0.2~2.2%と低かった(2.7.4.2.1.1.2 (1) 参照)。なお、米国の添付文書(1.6 3 項参照)では、肥満 2 型糖尿病患者を対象として 29 週間投与した臨床試験結果に基づき、消化器症状の副作用発現割合は下痢 53.2%、悪心又は嘔吐 25.5%と記載されている。国内での 2 型糖尿病患者対象試験での「下痢」、「悪心」及び「嘔吐」の副作用発現割合は実薬合計でそれぞれ 40.9% (262/640)、15.2% (97/640) 及び 5.9% (38/640) であり(表 2.7.4.7-12 参照)、一概に比較はできないが米国添付文書に記載されている発現割合と大きく異なるものではないと考えられた。

評価時期ごとの消化器症状発現割合(持続している事象も含め当該時期に発現がみられた消化器症状の発現割合)は、本剤投与では 14 週未満(54.9%)が最も高く、14 週以降で発現割合は低下した。このことから、消化器症状は比較的投与開始後の初期に多く発現するが、長期投与において発現割合が増加することはなかった(2.7.4.2.1.1.2 (2) 参照)。

消化器症状の初回発現時期は、発現した被験者の 8~9 割程度が 6 週未満であり、初回発現時の投与量は、発現した被験者の 7 割以上が投与初期の投与量である 500 mg/日又は 750 mg/日であった。なお、最大投与量が 2250 mg/日の被験者(2250 mg/日群)では消化器症状は 43 例中 26 例に発現したが、このうち 2250 mg/日投与時に初めて発現した被験者は 5 例であった(2.7.4.2.1.1.2 (3) 及び (4) 参照)。

消化器症状発現時の治療薬の処置を表 2.5.5.4-7 に示した。消化器症状発現により治験を中止した被験者の割合は、750 mg/日群 3.3% (7/213)、1500 mg/日群 5.0% (19/382) で、プ

ラセボ群及び2250 mg/日群では消化器症状発現により治験を中止した被験者はいなかった。なお、500 mg/日群では2例中1例が消化器症状発現により中止となった。本剤投与による消化器症状の発現割合（実薬合計）は55.9%（358/640）と比較的高いが、中止に至った割合は4.2%（27/640）と低く、また、発現した被験者の1/10未満であり、忍容性に問題ないと考えられた。

健康成人対象試験における消化器症状の発現状況は、1500 mg/日反復投与で9例中8例、2250 mg/日反復投与で9例全例に消化器症状が発現した。発現例数は、「下痢」が最も多く、次いで「食欲不振」、「悪心」、「嘔吐」、「腹痛」であった（2.7.4.2.1.1.2（7）参照）。

以上より、本剤投与により「下痢」、「悪心」等の消化器症状の発現割合は高かったが、メトホルミン塩酸塩の副作用として知られている事象であり、重症度もほとんどが軽度で特に問題となるものではなかった。また、消化器症状による中止割合は低く、多くの被験者が投与を継続しており、長期投与により消化器症状の発現割合が増加しなかったことから、消化器症状に対する忍容性に問題ないと考えられた。

表 2.5.5.4-6 消化器症状の発現割合【2型糖尿病患者対象試験】

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名	プラセボ (N=108)	750 mg/日 (N=213)	1500 mg/日 (N=382)	2250 mg/日 (N=43)	実薬合計 ^{a)} (N=640)
消化器症状	35 (32.4%)	98 (46.0%)	233 (61.0%)	26 (60.5%)	358 (55.9%)
下痢	26 (24.1%)	79 (37.1%)	197 (51.6%)	25 (58.1%)	302 (47.2%)
悪心	5 (4.6%)	29 (13.6%)	72 (18.8%)	8 (18.6%)	109 (17.0%)
嘔吐	3 (2.8%)	13 (6.1%)	28 (7.3%)	6 (14.0%)	47 (7.3%)
食欲不振	5 (4.6%)	26 (12.2%)	62 (16.2%)	5 (11.6%)	94 (14.7%)
腹痛	8 (7.4%)	31 (14.6%)	43 (11.3%)	5 (11.6%)	79 (12.3%)

例数、割合（%）

a) 長期投与試験の500 mg/日群2例を含む。うち1例で消化器症状（下痢、食欲不振）発現。

表 2.5.5.4-7 消化器症状発現時の治験薬の処置【2型糖尿病患者対象試験】

解析対象集団：安全性解析対象集団

	プラセボ (N=108)	750 mg/日 (N=213)	1500 mg/日 (N=382)	2250 mg/日 (N=43)	実薬合計 ^{a)} (N=640)
消化器症状発現例数 (発現割合)	35 (32.4%)	98 (46.0%)	233 (61.0%)	26 (60.5%)	358 (55.9%)
継続	33 (30.6%)	81 (38.0%)	189 (49.5%)	21 (48.8%)	291 (45.5%)
中止	.	7 (3.3%)	19 (5.0%)	.	27 (4.2%)
その他 ^{b)}	2 (1.9%)	10 (4.7%)	25 (6.5%)	5 (11.6%)	40 (6.3%)

例数、評価例数に対する割合（%）

a) 長期投与試験の500 mg/日群2例を含む。うち1例で中止に至った消化器症状が発現。

b) その他：休薬、減量等

2.5.5.4.1.3 乳酸

2 型糖尿病患者対象試験において、乳酸アシドーシスの 1 つの指標として用いられる乳酸について検討した。乳酸に関連する有害事象としては「血中乳酸増加」が認められた。投与群ごとの発現割合は、プラセボ群 10.2% (11/108)、750 mg/日群 6.6% (14/213)、1500 mg/日群 6.5% (25/382)、2250 mg/日群 2.3% (1/43) で、500 mg/日群 2 例を含む実薬合計では 6.3% (40/640) 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、投与量増加に伴い増加することはなかった。また、本剤投与による「血中乳酸増加」の重症度はすべて軽度であり、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 (2.7.4.2.1.1.3 (1) 参照)。

2 型糖尿病患者対象試験における乳酸 (平均値) の経時的推移を表 2.5.5.4-8 に示した。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の上昇は認められなかった。

以上より、本剤投与により臨床問題となる乳酸の上昇はみられず、投与量増加及び長期投与による乳酸への影響は認められなかった。

表 2.5.5.4-8 乳酸の経時的推移【2 型糖尿病患者対象試験】

解析対象集団：安全性解析対象集団

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

単位：mg/dL

N：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) 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ず。

b) 増量効果検討試験は 12 週後

2.5.5.4.1.4 低血糖症状

血糖降下剤では薬理作用に基づく低血糖が懸念され、SU 剤では重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。一方、メトホルミン塩酸塩は、その作用機序からインスリン分泌を直接刺激せず、低血糖を起こしにくいことが知られている^{文献 6)}。また、1 日最大投与量 2500～3000 mg で実施された海外の大規模臨床試験でも、低血糖の発現割合は SU 剤と比較して低いことが報告されている^{文献 5),7)}。

2 型糖尿病患者対象試験の本剤投与群では、基礎治療により「低血糖症」の発現状況が異なり、単独療法の被験者では「低血糖症」は認められず、SU 剤併用療法の被験者で 14.6% (47/322) に「低血糖症」が認められた (表 2.5.5.4-5 参照)。そのため、基礎治療別に低血糖症状の発現状況を検討した。

SU 剤併用療法の被験者において、「低血糖症」を含め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有害事象の発現割合を表 2.5.5.4-9 に示した。SU 剤併用療法

の被験者における低血糖症状の発現割合は、プラセボ群 5.7% (3/53)、750 mg/日群 9.5% (10/105)、1500 mg/日群 20.6% (40/194)、2250 mg/日群 23.8% (5/21) であり、実薬合計では 17.1% (55/322) であった。本剤投与ではいずれもプラセボ群に比べて高値を示し、投与量の増加に伴い発現割合が増加したが、1500 mg/日群と 2250 mg/日群では大きな違いはなかった。個々の事象でみると、本剤では「低血糖症」の発現割合が最も高く、その他低血糖症状と判断された有害事象としては、「空腹」、「浮動性めまい」、「多汗症」等が認められたが、重度のものはなく、昏睡等の重篤な症状や遷延性の低血糖症状は認められなかった。低血糖症状による中止は 750 mg/日群の「低血糖症」の 1 例のみで、重症度は軽度であった。また、評価時期ごとの「低血糖症」の発現割合の推移には一定の傾向はなく、長期投与により発現割合が増加することはなかった (2.7.4.2.1.1.4 参照)。

単独療法の被験者では「低血糖症」は認められず、低血糖症状を調査した増量効果検討試験及び長期投与試験において他の低血糖症状も認められなかった (2.7.4.2.1.1.4 参照)。

以上より、本剤の単独療法では低血糖症状を引き起こしにくく、SU 剤併用療法では低血糖症状が認められたが、これは SU 剤によるものあるいは両剤の併用による血糖降下作用増強により発現した可能性が考えられた。

表 2.5.5.4-9 低血糖症状の発現割合【2 型糖尿病患者対象試験】(SU 剤併用療法)

解析対象集団：安全性解析対象集団

事象名	プラセボ (N=53)	750 mg/日 (N=105)	1500 mg/日 (N=194)	2250 mg/日 (N=21)	実薬合計 ^{a)} (N=322)
低血糖症状	3 (5.7%)	10 (9.5%)	40 (20.6%)	5 (23.8%)	55 (17.1%)
低血糖症	3 (5.7%)	10 (9.5%)	34 (17.5%)	3 (14.3%)	47 (14.6%)
空腹	.	.	6 (3.1%)	1 (4.8%)	7 (2.2%)
浮動性めまい	.	.	3 (1.5%)	.	3 (0.9%)
多汗症	.	.	2 (1.0%)	.	2 (0.6%)
貧血	.	.	1 (0.5%)	.	1 (0.3%)
無力症	.	.	1 (0.5%)	.	1 (0.3%)
異常感	.	.	1 (0.5%)	.	1 (0.3%)
頭痛	.	.	.	1 (4.8%)	1 (0.3%)
倦怠感	.	.	.	1 (4.8%)	1 (0.3%)
悪心	.	.	1 (0.5%)	.	1 (0.3%)
動悸	.	.	1 (0.5%)	.	1 (0.3%)
振戦	.	.	1 (0.5%)	.	1 (0.3%)

例数、割合 (%)

a) 長期投与試験の 500 mg/日群 2 例を含む。いずれも低血糖症状は発現せず。

2.5.5.4.2 既存のメトホルミン塩酸塩における特徴的な有害事象

ビグアナイド剤で重大な副作用とされる乳酸アシドーシス及び肝機能に対する影響を検討した。

2.5.5.4.2.1 乳酸アシドーシス

国内で実施した臨床試験では、ビグアナイド剤の重大な副作用とされる乳酸アシドーシスの発現はなかった。また、「血中乳酸増加」の有害事象を発現した被験者が認められたが、いずれも重症度は軽度で、特に問題となる乳酸の推移を示した被験者はなく、これらの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を伴った乳酸上昇はなかった（2.5.5.4.1.3 参照）。

2.5.5.4.2.2 肝機能に対する影響

国内での既承認のメトホルミン塩酸塩の添付文書では、重大な副作用として肝機能障害、黄疸が記載されており、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴うとされている。また、肝疾患を認める患者では乳酸の代謝能低下により血中の乳酸が上昇し乳酸アシドーシスが発現する可能性がある^{文献¹⁷}。これらのことを踏まえ、本剤の肝機能に対する影響を検討するため、2型糖尿病患者対象試験における肝機能に関連する有害事象（臨床検査値に関する有害事象含む）の発現状況を検討した。

本剤投与による肝機能に関連する有害事象としては、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「血中ビリルビン増加」が認められたが、発現割合は 0.2～3.6%と低く、重症度は軽度又は中等度で肝機能に関連する有害事象発現により治験薬投与を中止した被験者はなかった（2.7.4.2.1.5.3 参照）。

以上より、肝機能に関連する有害事象の発現割合は低く、重度の肝機能障害や黄疸等の問題となる有害事象は認められなかった。なお、肝機能に関連する有害事象が認められた被験者において、乳酸アシドーシスの発現はなかった。

2.5.5.4.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

国内で実施した臨床試験において、死亡した被験者は認められなかった。重篤な有害事象の発現状況は、プラセボ群が 108 例中 2 例（1.9%）に 3 件、750 mg/日群が 213 例中 5 例（2.3%）に 7 件、1500 mg/日群が 382 例中 12 例（3.1%）に 14 件、2250 mg/日群が 43 例中 1 例（2.3%）に 1 件であり、実薬合計では 640 例中 18 例（2.8%）に 22 件であった。なお、完全除外の 1 例（750 mg/日群）においても 1 件の重篤な有害事象が認められた（2.7.4.2.1.2 及び 2.7.4.2.1.3 参照）。

プラセボ群では、用量反応検討試験（単独療法）で「声帯ポリープ」が 1 例に、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）で「肝機能異常」及び「肺炎」が 1 例に認められた。「肝機

能異常」は、発現前に追加した薬剤は治験薬のみであることから、治験薬との因果関係は「多分関連あり」とされた。その他はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

750 mg/日群では、用量反応検討試験（単独療法）で「急性心筋梗塞」、「耳下腺炎」が各 1 例に、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）で「前立腺癌」及び「膀胱結石」が 1 例に、「転移性肝癌」及び「肺小細胞癌（病期不明）」が 1 例に、長期投与試験で「咽頭炎」が 1 例に認められた。また、用量反応検討試験（単独療法）で完全除外の 1 例に「椎間板突出」が認められた。これらのうち、「急性心筋梗塞」、「耳下腺炎」、「椎間板突出」及び「咽頭炎」の被験者は治験薬の投与を中止された。「転移性肝癌」及び「肺小細胞癌（病期不明）」の 1 例は、治験薬投与終了以降に発現したもので、「肺小細胞癌（病期不明）」は過去の長期にわたる喫煙習慣が一要因として考えられ、また、「転移性肝癌」は肺小細胞癌の肝転移と考えられるが、いずれも治験薬投与終了直後に発現した有害事象であり因果関係を完全には否定できないとのことから、治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連不明」とされた。なお、第三者的立場から構成された安全性評価委員会では、「転移性肝癌」及び「肺小細胞癌（病期不明）」については、客観的にみて治験薬との因果関係がないことは明らかであり、これらの発現については治験薬の影響とは考えにくいことから、治験薬との因果関係は否定された。その他の事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されている。転帰は、「転移性肝癌」及び「肺小細胞癌（病期不明）」の未回復を除き、その他の事象はいずれも軽快又は回復している。

1500 mg/日群では、用量反応検討試験（単独療法）で「熱射病」が 1 例に、用量反応検討試験（SU 剤併用療法）で「肺炎」、「急性心筋梗塞」が各 1 例に、増量効果検討試験で「子宮頸部癌」が 1 例に、長期投与試験で「再発肝臓悪性新生物」、「ラクナ梗塞」、「肺炎」、「椎間板突出」、「胃癌」、「脳梗塞」、「一過性脳虚血発作」が各 1 例に、「膝蓋骨骨折」、「処置後感染」及び「関節拘縮」が 1 例に認められた。これらのうち、「急性心筋梗塞」、「子宮頸部癌」、「再発肝臓悪性新生物」、「椎間板突出」、「胃癌」の被験者は治験薬の投与が中止された。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は「子宮頸部癌」及び「再発肝臓悪性新生物」の未回復を除き、回復又は軽快している。

2250 mg/日群では、長期投与試験で「冠動脈疾患」が 1 例に認められ、治験薬の投与は中止された。「冠動脈疾患」は治験薬との因果関係は否定されており、転帰は軽快であった。

本剤投与による重篤な有害事象の発現時期は、24 週以降 36 週未満（168 日以降 252 日未満）で発現したものは 2 例 2 件、36 週以降（252 日以降）で発現したものは 1 例 3 件であり、長期投与により発現割合が増加することはなかった。

以上より、重篤な有害事象の発現割合は投与量増加に伴い増加することはなかった。また、発現した有害事象の種類や発現時期に一定の傾向はなく、長期投与により発現割合が増加することはなかった。ほとんどの事象が偶発的あるいは合併症等他の要因により発現したものと判断され、治験薬との因果関係は否定されており、本剤投与により特に問題となる重篤な有害事象はなかった。

2.5.5.4.4 重要な有害事象

重篤な有害事象を除く治験薬の中止、休薬又は減量に至った有害事象を重要な有害事象とした。重要な有害事象の発現状況は、プラセボ群が 108 例中 4 例 (3.7%) に 4 件、750 mg/日群が 213 例中 20 例 (9.4%) に 31 件、1500 mg/日群が 382 例中 56 例 (14.7%) に 99 件、2250 mg/日群が 43 例中 8 例 (18.6%) に 13 件であった。500 mg/日群の 1 例を含む実薬合計では 640 例中 85 例 (13.3%) に 145 件であった。重要な有害事象は投与量増加に伴い発現割合が増加した。また、基礎治療間で重要な有害事象の発現割合及び発現件数に違いは認められなかった (2.7.4.2.1.4 参照)。

重要な有害事象の内訳として、治験薬の処置別発現割合を表 2.5.5.4-10 に示した。重篤な有害事象以外で中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.7%、750 mg/日群 6.1%、1500 mg/日群 9.2%で、2250 mg/日群ではみられなかった。500 mg/日群の 1 例を含む実薬合計は 7.7%であり、有害事象による中止割合は低かった。また、治験薬の休薬及び減量等の処置を実施し治験薬を継続した被験者は 5.6%であった。

個々の重要な有害事象では、本剤（実薬合計）での発現割合が 1%以上の重要な有害事象は、「下痢」、「悪心」、「食欲不振」、「腹痛」、「血中乳酸増加」、「鼻咽頭炎」であった (2.7.4.2.1.4 参照)。

表 2.5.5.4-10 その他の重要な有害事象発現時の治験薬の処置【2 型糖尿病患者対象試験】

解析対象集団：安全性解析対象集団

	プラセボ	750mg/日	1500mg/日	2250mg/日	実薬合計 ^{a)}
重要な有害事象発現例数 (発現割合)	(N=108) 4 (3.7%)	(N=213) 20 (9.4%)	(N=382) 56 (14.7%)	(N=43) 8 (18.6%)	(N=640) 85 (13.3%)
中止	4 (3.7%)	13 (6.1%)	35 (9.2%)	.	49 (7.7%)
その他 ^{b)}	.	7 (3.3%)	21 (5.5%)	8 (18.6%)	36 (5.6%)

例数、評価例数に対する割合 (%)

重要な有害事象：重篤を除く治験薬の中止、休薬及び減量に至った有害事象

a) 長期投与試験の 500 mg/日群 2 例を含む。うち 1 例で中止に至った有害事象発現。

b) その他：休薬、減量等

2.5.5.4.5 臨床検査値、バイタルサイン及び体重

臨床検査値は各試験とも全評価期間を通じ臨床上問題となる変動は認められなかった。なお、メトホルミン塩酸塩で長期投与によりビタミン B₁₂ が減少することが知られている (1.6 3、4 及び 5 項参照)。本剤の長期投与により検査値 (平均値) の推移で基準値内での変動ではあるが、経時的な減少がみられた。なお、有害事象としては 1 例に軽度の「ビタミン B₁₂ 減少」が認められたが、当該被験者においてビタミン B₁₂ の減少を伴う貧血は認められておらず、問題となるものではなかった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) は、2 型糖尿病患者対象試験において特記すべき変

動は認められなかった。

インスリン分泌を直接刺激する SU 剤では、食事療法・運動療法が疎かになると体重増加が起こりやすいとされており、インスリン抵抗性を改善するチアゾリジン剤は脂肪細胞の分化を促進することから体重増加が指摘されている。本剤の体重に対する影響を検討するため、基礎治療ごとの体重（平均値）の推移、更には肥満（BMI 25 kg/m² 以上）及び非肥満（BMI 25 kg/m² 未満）別での体重（平均値）の推移を検討した。その結果、単独療法及び SU 剤併用療法の被験者いずれにおいても、投与開始前値に比べ体重の変化量は小さいが、長期投与により体重は経時的に低下しており、体重増加は認められなかった。また、投与量増加に伴い体重の変化量が大きくなることもなかった。肥満及び非肥満別では、単独療法の非肥満者の体重は変動しなかったが、肥満者は長期投与により 2 kg 以上低下した。SU 剤併用療法では、肥満及び非肥満にかかわらず、体重の変化量は小さいが、長期投与により体重は経時的に低下した。

以上より、基礎治療や肥満・非肥満にかかわらず、本剤投与による体重増加は認められなかった。

2.5.5.5 部分集団における検討

2.5.5.5.1 高齢者に対する検討

高齢者（65 歳以上）の 2 型糖尿病患者に対する本剤の安全性を検討するため、高齢者の有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止の発現割合を非高齢者と比較した（表 2.5.5.5-1）。有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による中止いずれの発現割合も高齢者と非高齢者において大きな違いは認められなかった。

また、高齢者では一般に腎機能等の低下が認められ、乳酸アシドーシスが起こりやすくなる可能性があるため、高齢者及び非高齢者別で本剤投与による乳酸（平均値）の推移を検討した結果、いずれも投与開始前値に比べ乳酸の上昇は認められず、個々の被験者の乳酸の推移においても、本剤投与開始後に基準値上限の 1.5 倍を超えた被験者の割合に大きな違いはなかった。

各試験においては、肝機能及び腎機能障害等の患者は除外されており、2 型糖尿病患者対象試験の対象となった高齢者においては非高齢者と同様の忍容性が確認された。また、乳酸の上昇及び乳酸アシドーシスの発現は認められなかった。

表 2.5.5.5-1 高齢者/非高齢者別有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止の
発現割合【2 型糖尿病患者対象試験】

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与群 (mg/日)		プラセボ (N=108)	750 mg/日 (N=213)	1500 mg/日 (N=382)	2250 mg/日 (N=43)	実薬合計 ^{a)} (N=640)
有害事象	高齢者	21/31 (67.7%)	44/56 (78.6%)	106/124 (85.5%)	13/13 (100.0%)	164/194 (84.5%)
	非高齢者	54/77 (70.1%)	119/157 (75.8%)	223/258 (86.4%)	26/30 (86.7%)	368/446 (82.5%)
重篤な有害事象	高齢者	1/31 (3.2%)	2/56 (3.6%)	5/124 (4.0%)	1/13 (7.7%)	8/194 (4.1%)
	非高齢者	1/77 (1.3%)	3/157 (1.9%)	7/258 (2.7%)	0/30 (0.0%)	10/446 (2.2%)
有害事象による中止	高齢者	1/31 (3.2%)	6/56 (10.7%)	12/124 (9.7%)	1/13 (7.7%)	20/194 (10.3%)
	非高齢者	4/77 (5.2%)	9/157 (5.7%)	28/258 (10.9%)	0/30 (0.0%)	37/446 (8.3%)

a) 長期投与試験の 500 mg/日群 2 例を含む。高齢者、非高齢者各 1 例。
高齢者 1 例は重篤な有害事象の発現はなく、重篤でない有害事象（食欲不振、下痢）により中止。
非高齢者 1 例は、有害事象の発現なし。

2.5.5.5.2 肝機能障害患者に対する検討

乳酸は主に肝臓で代謝されるため、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、国内での 2 型糖尿病患者対象試験では「肝硬変患者」及び「登録前直近の AST (GOT) 又は ALT (GPT) が各測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の患者」を対象から除外した。また、特別な被験者集団として、肝機能障害を有する糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。

このように、臨床試験では肝機能障害患者に対する本剤投与の十分な検討はできなかったが、肝疾患を認める患者では乳酸の代謝能低下により血中の乳酸が上昇し、乳酸アシドーシスを起こすおそれがある^{文献 17)}ため、本剤を投与すべきではないと考えられ、「重度の肝機能障害患者」を「禁忌」とすることとした。

2.5.5.5.3 腎機能障害患者に対する検討

メトホルミン塩酸塩は、大部分が未変化体として尿中排泄される薬剤である。したがって、腎機能に障害を有する患者では、メトホルミンの排泄が減少し、血中濃度が上昇するおそれがあることから、国内での 2 型糖尿病患者対象試験では、血清クレアチニン値が男性：1.3 mg/dL、女性：1.2 mg/dL 以上である患者について、対象から除外した。また、特別な被験者集団として、腎機能障害を有する糖尿病患者を対象とした試験は実施しなかった。

このように、臨床試験では腎機能障害患者に対する本剤投与の十分な検討はできなかったが、腎機能障害患者においてはメトホルミンの血中濃度の上昇と消失過程の遅延により乳酸の蓄積がおり、乳酸アシドーシスを起こすおそれがあるため、腎機能障害患者に対して本剤を投与すべきではないと考えられ、「腎機能障害（軽度障害も含む）」及び「透析患者（腹膜透析を含む）」を「禁忌」とすることとした。

なお、審査の過程で「禁忌」及び「慎重投与」について見直しを行った。

国内での2型糖尿病患者対象試験では、血清クレアチニン値が男性：1.3 mg/dL、女性：1.2 mg/dL 以上、脱水症の患者等、腎機能障害が懸念される患者を対象から除外し、更に血清クレアチニン値及び乳酸値の中止基準を設定して実施した結果、乳酸アシドーシスは認められず、安全性に大きな問題はなかった（2.5.5.4 参照）。

近年では、腎機能の評価方法として推定糸球体濾過量（estimated Glomerular Filtration Rate：eGFR）を求めることが重要視されてきており、国際標準となりつつある。日本腎臓学会でも「CKD 診療ガイド 2009」^{文献 53)}において、「腎機能の評価を行う際には、血清クレアチニン値を基にした推算式にて糸球体濾過量を推定（eGFR）する」としている。そこで、本剤の臨床試験に組み入れられた被験者において、腎機能低下の指標の1つである eGFR による部分集団ごとの有害事象及び副作用の発現割合を表 2.5.5.5-2 に示した。eGFR の違いによる有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 2.5.5.5-2 eGFR の違いによる有害事象、重篤な有害事象、副作用及び重篤な副作用発現割合【2型糖尿病患者対象試験（プラセボ群を除く）】

解析対象集団：安全性解析対象集団

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 ≤ (N=220)	60 ≤ <90 (N=390)	30 ≤ <60 (N=30)
有害事象	178 (80.9%)	327 (83.8%)	27 (90.0%)
重篤な有害事象	7 (3.2%)	9 (2.3%)	2 (6.7%)
副作用	135 (61.4%)	253 (64.9%)	21 (70.0%)
重篤な副作用	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

例数、割合 (%)

$$\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \text{ (女性は} \times 0.739 \text{) } \text{文献 53)}$$

また、糖尿病性腎症を合併している被験者における安全性を検討した。国内での2型糖尿病患者対象試験では、糖尿病性腎症に関する被験者背景として糖尿病性腎症の有無のみを調査し、微量アルブミン尿の有無又は病期については調査しなかった。

糖尿病性腎症の有無別に eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上、60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団ごとに有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用の発現割合を表 2.5.5.5-3 に示した。eGFR による有害事象及び副作用の発現割合の違いを確認した結果、糖尿病性腎症あり及び糖尿病性腎症なしのいずれも eGFR による大きな違いはなかった。

表 2.5.5.5-3 糖尿病性腎症の有無別有害事象及び副作用、重篤な有害事象及び副作用の発現割合【2 型糖尿病患者対象臨床試験（プラセボ群を除く）】

解析対象集団：安全性解析対象集団

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	糖尿病性腎症あり (N=82)			糖尿病性腎症なし (N=558)		
	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%)

例数、割合 (%)

なお、欧米では、ADA と EASD は共同で発表した、2 型糖尿病の薬物療法に関するアルゴリズム「Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes」の 2009 年改訂版^{文献 54)}において、メトホルミン塩酸塩が投与禁忌とされる腎機能障害患者に関しては、推算 GFR (eGFR) を用いて、「eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満でない限り安全との報告がある^{文献 55)}」、と明記している。

以上より、本剤の禁忌となる腎機能障害については、GFR 30 mL/min/1.73m² 未満の患者が該当すると判断した。また、GFR 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満の患者は、腎機能が低下している可能性もあり、定期的に腎機能を確認しながら投与する必要があると考えた。

既承認のメトホルミン製剤では「腎機能障害（軽度障害も含む）」患者への投与が禁忌とされているが、その設定時期と現在とでは、腎機能障害に対する考え方やその基準等が異なっている。また、血清クレアチニン値や GFR 等の数値はいずれも腎機能障害を示す 1 つの指標であり、日常診療では血液検査や尿検査で示される数値だけでなく、患者背景、自覚所見、他覚所見、病理所見等を含め総合的な診療のもとで腎機能障害を判断される^{文献 53)}。したがって、添付文書の禁忌となる腎機能障害に GFR 等の数値を表記することにより、これらの数値のみによって腎機能障害を判断し本剤を投与される恐れがあるため、GFR 等の具体的な数値を「禁忌」や「慎重投与」には明記せず、「重要な基本的注意」等に定期的に腎機能の確認を行うよう、注意喚起することとした。

以上を踏まえ、本剤については、「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」患者については慎重投与とすることが妥当と判断した。また、重要な基本的注意において、定期的に腎機能の確認を行うよう、注意喚起することとした。

2.5.5.5.4 小児に対する検討

国内における臨床試験は、すべて 20 歳以上を対象とした。また、小児を対象とした臨床試験は国内では実施していない。

なお、海外では小児にも本剤は使用されている（表 2.5.1.3-1 参照）。

2.5.5.5.5 妊娠患者に対する検討

非臨床の評価において、メトホルミン塩酸塩の生殖毒性は観察されていないが、妊娠ラットあるいは妊娠ウサギにおいて胎児にメトホルミン塩酸塩が移行することが示されている (2.6.4.4 参照)。また、授乳ラットでは乳汁中への移行が認められている (2.6.4.6 参照)。

国内で実施した 2 型糖尿病患者対象試験では、「妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者」を除外基準として設定しており、妊婦又は授乳中の女性を対象とした試験は実施しておらず、妊婦及び授乳中の患者に対する使用経験はない。

以上を踏まえ、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を「禁忌」とし、添付文書（案）の使用上の注意に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」と記載した。また、動物実験で乳汁中への移行が認められていることから、使用上の注意に「授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること」と記載し、注意喚起することとした。

なお、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」では、妊婦患者へは原則としてインスリン療法が推奨されている^{文献 1)}。

2.5.5.5.6 被験者背景による部分集団解析

2 型糖尿病患者の有害事象の発現割合について、主な内因性要因（性別、年齢、BMI、罹病期間、糖尿病合併症の有無、高脂血症の有無及び高血圧症の有無）、主な外因性要因（糖尿病治療歴の有無、喫煙状況、飲酒状況、食事療法指示カロリー、運動療法の有無及び併用 SU 剤）により部分集団解析を実施した (2.7.4.5.1 (1) 及び 2.7.4.5.2 (1) 参照)。また、本剤投与で発現割合の高い消化器症状について主な被験者背景による部分集団解析を実施した (2.7.4.2.1.1.2 (6) 参照)。

消化器症状は、男性と比べて女性で発現割合が高い傾向が認められた。その他では、内因性要因及び外因性要因の各カテゴリー間で有害事象発現割合に大きな違いはみられず、本剤の安全性に影響を及ぼす要因は認められなかった。

2.5.5.6 投与量、投与期間及び投与方法との関連性

2.5.5.6.1 投与量との関連性

2 型糖尿病患者対象試験を併合集計した有害事象発現割合は、プラセボ群 69.4%に対して、750 mg/日群 76.5%、1500 mg/日群 86.1%、2250 mg/日群 90.7%であり、副作用の発現割合はプラセボ群 42.6%、750 mg/日群 54.0%、1500 mg/日群 69.1%、2250 mg/日群 67.4%であった。有害事象及び副作用の発現割合は投与量増加に伴い増加したが、1500 mg/日群と 2250 mg/日群では大きな違いはなかった。

本剤投与で比較的良好に見られる有害事象である消化器症状（「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、

「食欲不振」、「腹痛」の発現割合は、プラセボ群 32.4%に対して、750 mg/日群 46.0%、1500 mg/日群 61.0%、2250 mg/日群 60.5%であり、投与量の増加に伴い発現割合は増加したが、1500 mg/日群と 2250 mg/日群では大きな違いはなかった。消化器症状の初回発現時の投与量は投与初期の投与量である 500 mg/日又は 750 mg/日が多かったが、1500 mg/日又は 2250 mg/日への増量後に初めて消化器症状を発現した被験者も認められた。

健康成人対象試験の反復投与試験では 1500 mg/日群で 9 例中 8 例、2250 mg/日群で 9 例全例に有害事象及び副作用が発現した。主な有害事象は消化器症状に関するもので、患者対象試験に比較し短期間であるが副作用の発現割合が高かった。一般に、メトホルミン塩酸塩投与によって発現する消化器症状は、低用量より投与を開始し、徐々に増量することにより低減できるとされている。反復投与試験では投与開始時より 1500 mg/日（500 mg/回）及び 2250 mg/日（750 mg/回）を投与しており、低用量から投与を開始しなかったことが高い割合で消化器症状が発現した要因であった可能性が考えられた。

低血糖症状の発現割合は、SU 剤併用療法の被験者において、プラセボ群 5.7%、750 mg/日群 9.5%、1500 mg/日群 20.6%、2250 mg/日群 23.8%であり、投与量の増加に伴い発現割合が増加したが、1500 mg/日群と 2250 mg/日群では大きな違いはなかった。

「血中乳酸増加」の発現割合は、本剤はいずれもプラセボ群と同程度であり、投与量増加に伴い増加することはなかった。また、乳酸の経時的推移は、本剤のいずれの投与群でも投与開始前値に比べ臨床上問題となる上昇は認められなかった。なお、国内の臨床試験において「乳酸アシドーシス」は発現せず、適正使用下では発現する可能性が低いと考えられた。また、乳酸アシドーシスの発現はメトホルミン塩酸塩の投与量とは相関なく、リスク因子のある場合に発現していることが報告されている^{文献⁶⁾}。

以上より、1500 mg/日から 2250 mg/日への増量が必要と判断された被験者において、2250 mg/日投与における安全性に大きな問題はなかったが、本剤の投与量の増加により有害事象の発現割合が増加すると考えられるため、増量による有害事象の発現に留意する必要があると考えられた。また、低用量から開始し、安全性を確認しながら徐々に増量することにより、消化器症状の発現を軽減できる可能性が示唆された。

2.5.5.6.2 投与時期との関連性

評価時期ごとの主な有害事象発現割合（持続している事象も含め当該時期に発現がみられた有害事象発現割合）を検討した結果、主な有害事象は投与開始 14 週間までの発現割合が高く、特に消化器症状は投与 6 週間未満の発現割合が高かった。また、長期投与により主な有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

その他の有害事象についても、長期投与による有害事象の発現割合の増加、重症度の高い有害事象の発現割合の増加、新たな問題となる有害事象の発現は認められなかった（2.7.4.2.1 (1) 4 参照）。

したがって、有害事象は投与開始 14 週間までの発現割合が高く、特に消化器症状は投与開始 6 週間までに多く発現することから、本剤の投与開始初期においては有害事象の発現、

特に消化器症状の発現に留意する必要があると考えられた。

なお、長期投与によりビタミン B₁₂ の平均値の推移において経時的な減少が認められた。但し、この低下は基準値内での変動であり、ビタミン B₁₂ の減少を伴う貧血は認められておらず、臨床問題となるものではないと考えられた。

2.5.5.6.3 投与方法との関連性

健康成人男性を対象に空腹時と食後投与時を比較した臨床薬理試験及び食直前投与時と食後投与時を比較した臨床薬理試験では、いずれも単回投与であるが、投与方法による有害事象の発現に違いは認められなかった（2.7.6.2.4 及び 2.7.6.8.4 参照）。

長期投与試験では、試験の実施途中より食直前への投与の変更を可能として一部の被験者で食直前投与を実施し、食直前投与時の安全性を検討した。なお、試験途中での変更のため、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の安全性を比較した（2.7.4.5.2 (2) 参照）。食直前投与に変更した被験者は 169 例中 38 例（単独療法 16 例、SU 剤併用療法 22 例）、食後投与のみの被験者は 169 例中 131 例（単独療法 67 例、SU 剤併用療法 64 例）であった。食直前投与から食後投与へ再変更した被験者はなかった。

食直前投与に変更した被験者において、変更後に新たに発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度で、重度のものはなく、多くは食後投与のみの被験者でも認められている事象であった。また、同一被験者において、食直前投与へ変更前に発現した有害事象で変更後重症度が悪化したものもなかった。なお、食直前投与へ変更した被験者と食後投与のみの被験者において、全期間における有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いはなかった。

したがって、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、発現割合及び重症度に大きな違いはないと考えられた。また、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。

以上より、2 型糖尿病患者に対し投与開始時から食直前投与したときの安全性は確認していないが、臨床薬理試験及び長期投与試験の結果から食直前投与の安全性は食後投与と同様であることが期待された。

2.5.5.7 有害事象の予防、軽減・対処方法

(1) 消化器症状

メトホルミン塩酸塩で発現割合の比較的高い下痢、悪心、食欲不振等の消化器症状の副作用は、一般に低用量から開始することで軽減できることが知られており、欧米の添付文書では、これらの副作用軽減のために漸増法を用いることとされている（1.6 2 項参照）。臨床試験では消化器症状の軽減を目的とした検討は行っていないが、用量反応検討試験 2 試験及び長期投与試験における消化器症状の初回発現時期及び初回発現時投与量を検討し

た結果、本剤ではいずれの投与群においても消化器症状の初回発現時期は投与開始 6 週までが多く、初回発現時の投与量も投与初期の 500 mg/日又は 750 mg/日が多かった。また、漸増法を用いなかった反復投与試験での消化器症状の有害事象及び副作用の発現割合が高かった。これらのことから、投与初期においては消化器症状の発現に留意する必要があり、消化器症状の発現を軽減するため、低用量（500 mg/日）から投与を開始し、忍容性を確認しながら徐々に増量することが推奨される。また、1500 mg/日及び 2250 mg/日へ増量後も消化器症状が発現していることから、投与量を増量する場合にも消化器症状の発現に留意する必要がある。

(2) 低血糖症状

2 型糖尿病患者対象試験の単独療法の被験者では、「低血糖症」は認められず、低血糖症状を調査した増量効果検討試験及び長期投与試験において他の低血糖症状も認められなかった。SU 剤併用療法の被験者での低血糖症状の発現割合は、プラセボ群 5.7%、750 mg/日群 9.5%、1500 mg/日群 20.6%、2250 mg/日群 23.8%であり、本剤投与ではいずれもプラセボ群に比べて高値を示し、投与量の増加に伴い発現割合が増加したが、1500 mg/日群と 2250 mg/日群では大きな違いはなかった。

以上より、本剤の単独療法では、本剤に起因する低血糖症状発現の可能性は低いものと考えられた。しかしながら、SU 剤をはじめとする他剤との併用時には低血糖症状が発現する可能性があり、十分な用量調節、並びに低血糖症状発現時の対処方法に関する患者への指導が必要であると考え。このことから、SU 剤を含む血糖降下剤との併用について、添付文書（案）の使用上の注意の相互作用「併用注意」の項に記載し、注意喚起することとした。

(3) 乳酸アシドーシス

国内の臨床試験において、乳酸アシドーシスは発現しなかった。乳酸アシドーシスの 1 つの指標として用いられる乳酸については、「血中乳酸増加」の有害事象を発現した被験者が認められたが、本剤投与の被験者の重症度はいずれも軽度で、特に問題となる乳酸の推移を示した被験者はなかった。また、これらの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

これまでの海外文献から、メトホルミン塩酸塩投与によって乳酸アシドーシスが発現しやすい、又は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^{文献 6),17),24)}。なお、腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩を静脈内投与あるいは経口投与した場合、顕著な消失過程の遅延と血漿中メトホルミン濃度の上昇が報告されている^{文献 36),37)}。また、肝疾患を認める患者では乳酸の代謝が抑制され、乳酸の血中濃度が上昇するおそれがあるため、乳酸アシドーシスを発現する可能性がある^{文献 17)}。

したがって、メトホルミン塩酸塩投与による乳酸アシドーシスの発症予防には、乳酸アシドーシスの高リスク患者への使用を回避し、患者を正しく選択して投与することが重要と考えられる。このため、高リスク患者として、国内の既承認のメトホルミン塩酸塩の添付文書を踏まえ、以下の状態の患者を「禁忌」とした。

- 1) 乳酸アシドーシスの既往のある患者
- 2) 腎機能障害（軽度障害も含む）のある患者
- 3) 透析患者（腹膜透析を含む）
- 4) 重度の肝機能障害のある患者
- 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態の患者
- 6) 過度のアルコール摂取者
- 7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
- 8) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者

一般的に乳酸アシドーシスで発現する臨床症状は様々であり、分かりにくいことが多い。典型的な症状として倦怠感、筋肉痛、呼吸窮迫、傾眠増加、非特異的な腹部苦悶、胃腸症状、及び過呼吸等があげられる。より著明なアシドーシスでは体温低下、低血圧、治療薬抵抗性の徐脈性不整脈がみられることがある。

本剤の服用中に乳酸アシドーシスが発現した場合は、薬剤の投与を直ちに中止し、アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。このような処置により、症状の消失及び回復が早くなることが多い。

なお、審査の過程で見直しを行い、申請時「腎機能障害（軽度障害も含む）」としていたところを「中等度以上の腎機能障害」に変更した（2.5.5.5.3 参照）。また、腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者は、特に乳酸アシドーシスの発現リスクが高い患者として、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者」に更に注意喚起することとし、同様の内容を警告にも記載することとした。更に、既承認メトホルミン製剤では「禁忌」である「栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者」を「慎重投与」としていたが、これらの患者は、「禁忌」ではなく「1. 慎重投与」とする申請時の根拠が不十分と判断したことから、「禁忌」に設定することとした。

2.5.5.8 過量投与に対する反応

本剤の国内の臨床試験では、2250 mg/日を超えた用量での投与経験はない。

2 型糖尿病患者対象試験では、本剤の用量増加に伴い消化器症状や低血糖症状の発現は増加したが、1500 mg/日と 2250 mg/日での発現割合には大きな違いがなかった。米国の添付文書においては、50 g 以上の過量投与により、過量投与症例の約 10%で低血糖（因果関係は不明）が、約 32%で乳酸アシドーシスが発現したとの報告が記載されている（1.6 3

項参照)。欧州の添付文書では、85 g まで投与量において低血糖は発現しないが、乳酸アシドーシスが発現したと記載されている (1.6 4 項参照)。国内では、過量投与で乳酸アシドーシスを発現したとの報告がある^{文献 49)}。

したがって、過量投与により、乳酸アシドーシス発現の危険性が増大する可能性があることから、添付文書（案）の使用上の注意の「過量投与」の項に「症状：乳酸アシドーシスが起ることがある。処置：アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。」と記載し、注意喚起することとした。

2.5.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価した臨床試験は実施していない。2 型糖尿病患者対象試験において、自動車運転及び機械操作に対し影響する可能性が考えられる有害事象として、「低血糖症」、「耳鳴」、「浮動性めまい」、「頭痛」、「傾眠」等が認められたが、自動車運転や機械操作への影響に関する報告はなかった。

低血糖症は本剤の単独療法の被験者では認められず、SU 剤併用療法の被験者にのみ認められたことから、本剤と SU 剤を含む他の糖尿病用薬と併用する場合には自動車運転や機械操作に注意を要すると考えられる。また、重篤な乳酸アシドーシスは 2 型糖尿病患者対象試験では発現しなかったが、発現した場合を考慮し、添付文書の使用上の注意の「重要な基本的注意」に「まれに重篤な乳酸アシドーシス、他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。」と記載し、注意喚起することとした。

なお、審査の過程で他のメトホルミン製剤を単独使用した場合に低血糖症が発現したとの報告を受け、併用時以外にも低血糖症状に関する注意喚起が必要だと判断し、「重要な基本的注意」について、「まれに重篤な乳酸アシドーシス、低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。」と記載を修正した。

2.5.5.10 市販後データ

(1) Glucophage®の市販後データ

「Glucophage®」の商品名のメトホルミン塩酸塩は、1959 年にフランスで承認されて以降、2007 年 12 月末現在世界 100 ヶ国以上で承認されており、2006 年 4 月～2007 年 3 月の 1 年間で約 [REDACTED] treatment-months の患者に使用されている。

Glucophage®における 1995 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日の間に報告された重篤な有害事象は [REDACTED] (表 2.7.4.7-29 参照)。

[REDACTED]

、新たに特記すべき重篤な有害事象は認められなかった。

市販後の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report、以下 PSUR）（No.1～9）を確認した結果、特筆すべき事項はなかった（2.7.4.6.1.2 参照）。

(2) 国内におけるメルビン®錠の市販後データ

「メルビン®錠」は 2006 年 4 月～2007 年 3 月の 1 年間で約 320,000 patient-years の患者に使用されている。メルビン®錠発売以降 2007 年 12 月 31 日までに厚生労働省へ報告した国内での副作用は 58 例 72 件、うち重篤な副作用は 44 例 57 件であった（5.3.6.10 参照）。また、国内において大規模な使用成績調査（MORE study、調査時期：2002 年 1 月～2004 年 3 月）を実施し、1175 例で安全性を評価した結果、乳酸アシドーシスの発現は認められず、特に問題となる副作用は認められなかった（5.3.6.11 参照）。

(3) 乳酸アシドーシス

海外文献では、フェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスの発現頻度 0.40～0.64 cases/1000 patient-years 文献 22)、メトホルミン塩酸塩による発現頻度は 0～0.09 cases/1000 patient-years 文献 6),23),24),25),26)と報告されている。

なお、メトホルミン塩酸塩による発現頻度はフェンホルミン塩酸塩と比較して低く文献 5),24),25)、2 型糖尿病患者において自然発現頻度と差がないことが報告されている文献 27)。更に、文献 206 報のメタアナリシスの結果、メトホルミン塩酸塩が他の血糖降下剤と比べて血中乳酸濃度を増加させることはなく、乳酸アシドーシスの発現リスクも増加させないことが示されている文献 23)。なお、乳酸アシドーシスが発現しやすい、又は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文献 6),17),24)。

国内のメルビン®錠による乳酸アシドーシスは、詳細不明の 1 例を含む 10 例で発現しており、このうち 4 例が死亡し、乳酸アシドーシスの発現頻度は約 0.006 cases/1000 patient-years と推定された。投与量や年間処方患者数等投与状況が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現頻度と比較して大きな違いはなかった。また、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 例全例が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®錠の禁忌とされた患者での発現であった（5.3.6.10 参照）。

以上より、本剤による乳酸アシドーシスの発現予防には患者の正しい選択が最も重要と考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

国内では1961年にメトホルミン塩酸塩製剤としてメルビン®錠等が発売され、当初「糖尿病」を効能・効果として、通常1日750 mgから1500 mgの用量で承認されていた。しかし、1970年代に類薬であるフェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスに起因した死亡例が海外で相次いで報告されたことを受け、1977～78年の規制当局からの指導により効能・効果及び用法・用量を制限された。1977年以降現在に至るまで、効能・効果は「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當な場合に限る」と制限され、用法・用量は「1日最高投与量は750 mgとする」と減量されたままである。更に、海外では適応が認められている高齢者も国内では当初は認められていたものの現在は投与禁忌である。

以下に、現在承認されている効能・効果及び用法・用量のメトホルミン塩酸塩と比較して、本剤の臨床試験で認められたベネフィットとリスクを示した。また、これらの結果をもとに申請する効能・効果及び用法・用量、禁忌を設定し、ベネフィットとリスクに関する考察を示した。

2.5.6.1 ベネフィット

- (1) 食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対して、単独療法で血糖コントロールを改善するため、2型糖尿病治療に新たな選択肢を与える。
- (2) 単独療法及びSU剤併用療法のいずれにおいても、1500 mg/日、2250 mg/日の高用量の投与により、750 mg/日（既承認メトホルミン塩酸塩の1日最高用量）より強い血糖降下作用が期待できる。
- (3) 長期投与により良好な血糖コントロールの維持が可能であり、血糖降下作用の減弱を認めない。

1) 単独療法

用量反応検討試験（単独療法）において、本剤はプラセボ群に対し有意なHbA_{1C}の低下を認め、更には750 mg/日群に対して、それを上回る1500 mg/日群では優越性が検証された。また、治療目標「優」又は「良」（HbA_{1C}：6.5%未満）の達成割合についても、1500 mg/日群では750 mg/日群と比較し、治療目標を達成した割合は有意に高かった。なお、750 mg/日群では、投与開始前のHbA_{1C}は7.49±1.05%に対し、最終評価時は6.82±0.89%、その変化量は-0.67±0.63%であり、HbA_{1C}は有意に低下した。1500 mg/日群では、投与開始前のHbA_{1C}は7.42±0.98%に対し、最終評価時は6.35±0.73%、その変化量は-1.07±0.67%であり、HbA_{1C}は有意に低下した。したがって、既承認メトホルミン塩酸塩の1日最高用量を超える1500 mg/日投与により、

HbA_{1C} 変化量は-1%を超え、14 週間の短期間投与で HbA_{1C} を 6.5%未満まで低下させたことから、本剤の強い血糖降下作用が示された。

1 日最高用量 2250 mg までとして、維持用量 1500 mg/日で 54 週間の投与を実施した長期投与試験では、投与開始前の HbA_{1C} は $7.29 \pm 0.85\%$ に対し、最終評価時は $5.98 \pm 0.67\%$ 、その変化量は $-1.31 \pm 0.76\%$ であり、HbA_{1C} は 1%を超える有意な低下を認めた。また、最終評価時における治療目標「優」又は「良」(HbA_{1C} : 6.5%未満)の達成割合は 80.0%であり、多くの被験者で治療目標を達成した。投与開始 14 週後、26 週後及び 54 週後の HbA_{1C} は、 $6.26 \pm 0.59\%$ 、 $6.17 \pm 0.58\%$ 及び $5.94 \pm 0.68\%$ と推移し、良好な血糖コントロール状態を長期間維持した。治療目標「優」又は「良」(HbA_{1C} : 6.5%未満)の達成割合は、14 週後 72.7%、26 週後 79.7%、54 週後 82.6%であり、投与を継続することにより治療目標の達成割合は増加した。最頻投与量が 2250 mg/日であった 15 例において、最終評価時における投与開始前からの HbA_{1C} 変化量は $-1.78 \pm 1.11\%$ であった。また、2250 mg/日を 12 週間以上連続処方された被験者で、2250 mg/日投与への増量を行った日を 0 週として、1500 mg/日から 2250 mg/日への増量効果を最終評価時の HbA_{1C} 変化量で確認した結果、 $-0.76 \pm 0.62\%$ と HbA_{1C} の有意な低下を認めた。その結果、1500 mg/日を上回る用量が必要と判断された場合における 2250 mg/日への増量による血糖降下作用が示された。

2) SU 剤併用療法

用量反応検討試験 (SU 剤併用療法) では、用量反応検討試験 (単独療法) と同様に、本剤はプラセボ群に対し有意な HbA_{1C} の低下を認め、更には 1500 mg/日群は 750 mg/日群に対して優越性が検証された。また、治療目標「優」又は「良」(HbA_{1C} : 6.5%未満)の達成割合についても、1500 mg/日群では 750 mg/日群と比較し、治療目標を達成した割合は有意に高かった。なお、750 mg/日群では、投与開始前の HbA_{1C} は $7.81 \pm 0.99\%$ に対し、最終評価時は $7.07 \pm 1.01\%$ 、その変化量は $-0.73 \pm 0.67\%$ であり、HbA_{1C} は有意に低下した。1500 mg/日群では、投与開始前の HbA_{1C} は $7.80 \pm 0.99\%$ に対し、最終評価時は $6.58 \pm 0.84\%$ 、その変化量は $-1.21 \pm 0.74\%$ であり、HbA_{1C} は有意に低下した。したがって、既承認メトホルミン塩酸塩の 1 日最高用量を超える 1500 mg/日投与により、14 週間の短期間投与で HbA_{1C} 変化量は-1%を超えたことから、本剤の強い血糖降下作用が示された。

長期投与試験では、投与開始前の HbA_{1C} は $7.55 \pm 0.91\%$ に対し、最終評価時は $6.26 \pm 0.73\%$ 、その変化量は $-1.29 \pm 0.81\%$ であり、HbA_{1C} は 1%を超える有意な低下を認めた。また、最終評価時における治療目標「優」又は「良」(HbA_{1C} : 6.5%未満)の達成割合は 69.4%であり、単独療法と同様に多くの被験者で治療目標を達成した。投与開始 14 週後、26 週後及び 54 週後の HbA_{1C} の推移は、 $6.43 \pm 0.73\%$ 、 $6.29 \pm 0.68\%$ 、及び $6.16 \pm 0.71\%$ と推移し、良好な血糖コントロール状態を長期間維持した。治療目標の「優」又は「良」(HbA_{1C} : 6.5%未満)を達成した割合は、14 週後 57.9%、26

週後 67.1%、54 週後 78.9%であり、投与を継続することにより治療目標の達成割合は増加した。最頻投与量が 2250 mg/日であった 13 例において、最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量は $-1.55\pm0.68\%$ であった。また、2250 mg/日を 12 週間以上連続処方された被験者で、2250 mg/日への増量を行った日を 0 週として、1500 mg/日から 2250 mg/日への増量効果を最終評価時の HbA_{1c} 変化量で確認した結果、 $-0.68\pm0.46\%$ と HbA_{1c} の有意な低下を認めた。その結果、単独療法と同様に 1500 mg/日を上回る用量が必要と判断された場合における 2250 mg/日への増量による血糖降下効果が示された。

以上より、本剤は、食事療法・運動療法で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者に対して単独療法で血糖コントロールを改善した。また、SU 剤で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者においても血糖コントロールを改善したことより、国内における血糖降下剤の主要な薬剤である SU 剤との併用療法で有効であることが明らかとなった。その血糖降下作用は、HbA_{1c} を 1%以上低下させる強い作用であり、投与初期から認められ 1 年間減弱することなく持続した。治療目標の「優」又は「良」(HbA_{1c}: 6.5%未満)を達成した割合は、単独療法及び SU 剤併用療法のいずれにおいても高かったことから、多くの 2 型糖尿病患者で有用であると考えられた。また、本剤 1500 mg/日の投与は 750 mg/日(既承認用量)より HbA_{1c} 変化量で優越性が検証され、更に 1500 mg/日を上回る用量が必要と判断された場合における 2250 mg/日への増量による血糖降下作用も明らかとなった。

したがって、海外と同程度の有効性を示す高用量が投与可能となることにより、血糖コントロール改善以外にも UKPDS で認められた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軽減^{文献 7)}が期待される。

(4) 肥満/非肥満にかかわらず良好な血糖コントロールが可能である。

海外で実施された大規模臨床試験において、肥満 2 型糖尿病患者に対する有効性が認められており、日本でも「糖尿病治療ガイド 2006-2007」^{文献 50)}においてメトホルミン塩酸塩の使い方について、「とくにインスリン抵抗性の強い過体重・肥満 2 型糖尿病例に有効である」とされ、肥満患者に有効であると広く認識されていた。一方、IDF が発表したガイドラインや ADA 及び EASD が発表した 2 型糖尿病治療アルゴリズムでは、肥満/非肥満にかかわらずメトホルミン塩酸塩を第一選択薬として推奨している^{文献 33),34)}。

肥満の指標である BMI を用いて、BMI 25 kg/m² 以上を肥満被験者、25 kg/m² 未満を非肥満被験者として部分集団解析を行った。その結果、単独療法、SU 剤併用療法いずれにおいても、肥満、非肥満共に最終評価時において投与開始前に比べ HbA_{1c} は有意に低下した。

以上より、本剤は、肥満/非肥満にかかわらず血糖改善効果を示すことが明らかとなった。

(5) 体重増加を起こさない。

糖尿病患者は多くの場合、肥満、高血圧、脂質代謝異常を伴い、合併症の発症並びに進

展抑制には血糖コントロールのみならず、体重、血圧、血中脂質の改善等が重要である。しかしながら、インスリン分泌を刺激する SU 剤では、食事療法・運動療法が疎かになると体重増加が起りやすいとされており、脂肪細胞の分化を促進するチアゾリジン剤でも体重増加が指摘されている。本剤の 2 型糖尿病患者対象試験では、「体重増加」の有害事象は発現しなかった。また、BMI 25 kg/m² 以上の肥満被験者の 54 週後における投与開始前からの体重変化量は、単独療法では -2.31 ± 3.38 kg、SU 剤併用療法では -0.86 ± 2.70 kg であり、SU 剤を併用した場合でも体重増加は認められなかった。

以上より、本剤は、単独療法及び SU 剤併用療法いずれにおいても体重増加を起こすことなく血糖改善効果を示すことが明らかとなった。

(6) 高齢者において腎機能等の低下を認めない場合には、非高齢者と同様に安全性に大きな問題なく血糖コントロールを改善するため、高齢者の 2 型糖尿病に新たな治療選択肢となりえる。

健康高齢者と健康非高齢者の薬物動態を比較した結果、本剤 500 mg を空腹時に単回投与した場合、高齢者では非高齢者と比較して血漿中からのメトホルミンの消失あるいは腎排泄が遅延した。しかし、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、臨床特上特に問題となる程度ではないと考えられた。また、この高齢者における薬物動態的特徴は高齢者一般に認められるわけではなく、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られた。高齢者では腎機能が低下することがあるため、以上の結果より、本剤の投与においては腎機能の程度等に留意する必要があると考える。

2 型糖尿病患者対象試験では、腎機能障害等の患者を除外して実施した。その結果、高齢者 (65 歳以上) 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 84.5%、4.1%、10.3%であったのに対し、非高齢者は、それぞれ 82.5%、2.2%、8.3%であった。いずれも非高齢者と比べて明らかな違いは認められなかった。また、乳酸の平均値の推移についても高齢者と非高齢者で違いは認められなかった。

高齢者での有効性を、最終評価時における投与開始前からの HbA_{1c} 変化量より確認した結果、いずれの試験でも非高齢者と同様に血糖コントロールを改善した。

以上より、国内における現在の既承認メトホルミン塩酸塩は高齢者に対して禁忌であるが、腎機能障害等を認めない高齢者の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判断した。

(7) 単独療法では低血糖を起こしにくいいため、安全な血糖コントロールが可能である。

低血糖は、糖尿病の薬物療法において頻度が多く注意すべき重大な副作用であり、「糖尿病治療ガイド 2008-2009」^{文献 41)}では「頻度の多い緊急事態である」としている。

臨床試験において、単独療法では低血糖症状は発現せず、SU 剤併用療法では 17.1%に低血糖症状が発現したものの、重度あるいは遷延性の低血糖症状は発現しなかった。本剤は、

肝臓における糖新生抑制、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収抑制等、多彩な作用が複合的に寄与し、インスリン分泌を刺激せずに血糖降下作用を示す。このような作用機序からも SU 剤等のインスリン分泌を刺激する薬剤と比較して低血糖を起こしにくく、重症化しないことが知られている^{文献 5), 6), 7)}。

以上より、低血糖を引き起こしにくい本剤による治療は、糖尿病患者の安全性の観点から有用であると考えられる。

(8) 食後投与に加え食直前投与が可能であり、他剤との併用が容易になる。

現在、国内の既承認メトホルミン塩酸塩の用法は、食後に分割経口投与とされているが、海外における本剤の用法は食後投与に限定されたものではない。2 型糖尿病の経口血糖降下剤による治療において、1 種類の経口血糖降下剤で血糖コントロールが不十分な場合には、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」^{文献 1)}では「作用機序の異なる経口血糖降下薬を追加するか、インスリンへの切り替え、あるいは併用によって血糖改善効果を期待する」とされている。経口血糖降下剤には「食前又は食後」あるいは「食直前（10 分以内、5 分以内）」の用法が認められているものがある。また、2 型糖尿病患者では原疾患のみならず、様々な合併症を有している場合が多く、それぞれの薬物療法において「食直前」や「食後」等用法に制限があることが多い。そのため、多剤併用を複数の用法で行う場合には薬剤の服用方法が煩雑になり、服用コンプライアンスの低下を招くと考えられる。

単回投与試験（食事の影響試験）において、食後投与では空腹時投与と比較して AUC_{0-24} 及び尿中排泄率に差はなく、食事による吸収量への影響はなかった。2 型糖尿病患者対象試験では、食後投与で本剤の有効性及び安全性を確認した。また、食直前/食後投与 PK 比較試験において、本剤は食後投与と食直前投与の C_{max} 及び AUC_{0-24} について同等性が認められた。長期投与試験では、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それぞれ有効性が確認され、安全性に明らかな違いは認められなかった。

以上より、本剤は食直前に投与しても食後投与と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた。

2.5.6.2 リスク

(1) 主な有害事象は消化器症状である。

メトホルミン塩酸塩による副作用は、下痢、悪心、食欲不振等の消化器症状の発現割合が高いことが知られている^{文献 48)} (1.6 3、4 及び 5 項参照)。2 型糖尿病患者対象試験では、本剤の投与で有害事象が 83.1%の被験者で発現し、主な有害事象は下痢、悪心、食欲不振等の消化器症状であった。消化器症状の発現割合は単独療法と SU 剤併用療法で明らかな違いはなかった。その発現時期は 14 週未満に多く、長期投与による発現割合の増加は認められなかった。また、初回発現時期は 6 週未満に多く、初回発現時の投与量は投与初期の用量である 500 mg/日又は 750 mg/日で多かったが、1500 mg/日あるいは 2250 mg/日への増

量による新たな発現も認められた。しかしながら、消化器症状による中止割合は4.2%であり、その忍容性は良好であった。

以上のことから、本剤の主な有害事象は消化器症状であるが、低用量から投与を開始して忍容性を確認しながら徐々に増量することにより、本剤の2250 mg/日までの投与量は消化器症状に対処可能であると考えられた。

(2) 適正使用下では乳酸アシドーシスを発現する可能性は極めて低い、不適正な使用により乳酸アシドーシスを発現する可能性がある。

本剤は肝臓で代謝されず腎臓を介して未変化体のまま尿中に排泄されることから、腎機能障害を有する場合には、本剤の排泄が減少するため血中メトホルミン濃度が増加し、乳酸アシドーシスを発現する危険性がある。海外文献では、2型糖尿病患者においてメトホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスの発現頻度は自然発現頻度と差がないこと^{文献 27)}、フェンホルミン塩酸塩と比較して発現頻度は低いことが示されている^{文献 5), 24), 25)}。また、文献206報のメタアナリシスの結果、メトホルミン塩酸塩が他の血糖降下剤と比べて血中乳酸濃度を増加させることはなく、乳酸アシドーシスの発現リスクも増加させないことが示された^{文献 23)}。なお、乳酸アシドーシスが発現しやすい、又は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^{文献 6), 17), 24)}。

臨床試験では、腎機能障害等の乳酸アシドーシスの発現の懸念がある患者を除外して実施した結果、すべての臨床試験で乳酸アシドーシスは発現せず、乳酸の平均値の増加も認められなかった。「血中乳酸増加」の有害事象が認められたが、これらの被験者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。

以上の結果から、メトホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスの発現リスクは、極めて低いと考えられ、その発現は腎機能障害の患者等を禁忌とすることにより予防できると考えられた。

2.5.6.3 申請する効能・効果及び用法・用量

本剤の臨床試験で得られた有効性及び安全性の結果から、以下の効能・効果及び用法・用量で承認申請を行うこととした。

1) 申請品目

メトグルコ錠 250 mg

2) 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

なお、審査の課程で効能・効果を以下のように変更した。

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

3) 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。

なお、審査の過程で見直しを行った結果、本剤の 2 型糖尿病患者対象試験において、維持用量としての 1 日 500 mg の有効性及び安全性については検討できなかったことから、本剤の維持用量を「1 日 750～1500 mg」とし、用法・用量を以下のように変更した。

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。

2.5.6.4 申請する用法・用量の設定根拠について

(1) 用量の設定根拠

第 1 相試験（単回投与試験及び食事の影響試験、反復投与試験）で健康成人における安全性及び薬物動態に関して検討した結果、2250 mg/日までの忍容性が確認された。また、単回投与試験では、本剤 250～2250 mg を空腹時に単回経口投与した結果、血漿中メトホルミン濃度は投与量の増加に伴い増加し、250～750 mg 投与時の C_{max} には線形性が認められ、 AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$ についてもほぼ線形性が認められた。

1) 開始用量

糖尿病診療ガイドラインでは、経口血糖降下剤の投与量は少量から開始し、血糖コントロール状況を観察しながら、必要に応じて増量することが推奨されている^{文献 1)}。また、薬剤の副作用を軽減するため、少量の薬剤で開始し症状を観察しながら徐々に増量する漸増法が用いられることがある。メトホルミン塩酸塩で発現割合の比較的高い下痢、悪心、食欲不振等の消化器症状の副作用は、一般に低用量から開

始することで軽減できることが知られており^{文献 48)}、欧米の添付文書では、これらの副作用軽減のために漸増法を用いることとされている（1.6 2 項参照）。更に、国内でも通常 500 mg/日より投与開始することと設定されている。

本剤の臨床試験のうち、2 型糖尿病患者対象の用量反応検討試験 2 試験（単独療法、SU 剤併用療法）及び長期投与試験では漸増法を用いたが、増量効果検討試験及び健康成人を対象とした反復投与試験では漸増法を用いなかった。反復投与試験においては、本剤 1 回あたり 500 mg 又は 750 mg を 1 日 3 回（それぞれ 1 日量として 1500 mg 又は 2250 mg）6 日間反復投与した結果、有害事象がプラセボで 6 例中 1 例に認められたのに対し、1500 mg/日で 9 例中 8 例、2250 mg/日で 9 例全例に有害事象が発現した。また、副作用の発現割合も同様であった。この結果を踏まえ、本剤の 2 型糖尿病患者試験（増量効果検討試験は除く）では、既承認メトホルミン塩酸塩の開始用量に基づき、開始用量を 500 mg/日とした。その結果、用量反応検討試験 2 試験において、本剤の開始用量を 500 mg/日とした 750 mg/日、1500 mg/日の有効性が確認された。長期投与試験でも同様に、500 mg/日から開始し 750～2250 mg/日を投与した結果、有効性が確認された。安全性は、2 型糖尿病患者対象試験結果を併合集計した結果、有害事象の発現割合はプラセボ群 69.4%、750 mg/日群 76.5%、1500 mg/日群 86.1%、2250 mg/日群 90.7%であり、投与量の増加に伴い増加が認められた。一方、副作用の発現割合はプラセボ群 42.6%、750 mg/日群 54.0%、1500 mg/日群 69.1%、2250 mg/日群 67.4%であった。有害事象の発現割合は反復投与試験と同様であったが、副作用の発現割合はいずれの投与量も反復投与試験ほど高いものではなかった。

以上より、本剤の開始用量は 500 mg/日が妥当であると判断した。

2) 維持用量

用量反応検討試験 2 試験（単独療法、SU 剤併用療法）において、プラセボ群に対して 750 mg/日群、1500 mg/日群共に HbA_{1c} が有意に低下した。更に、1500 mg/日群では 750 mg/日群に比べて HbA_{1c} が有意に低下し、750 mg/日（既承認用量）に対する 1500 mg/日の優越性が検証された。長期投与試験では、1500 mg/日を維持用量とし、安全性及び有効性を考慮して 750～2250 mg/日に適宜増減として投与した結果、単独療法及び SU 剤併用療法のいずれにおいても良好な血糖コントロールの維持が認められた。

安全性については、2 型糖尿病患者対象試験を併合集計した結果、主な有害事象は、メトホルミン塩酸塩で知られている副作用である「下痢」、「悪心」、「食欲不振」等の消化器症状であった。消化器症状（「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲不振」、「腹痛」）の発現割合は、プラセボ群 32.4%、750 mg/日群 46.0%、1500 mg/日群 61.0%及び 2250 mg/日群 60.5%であったが、その発現時期は 14 週未満に多く、発現割合はその後低下し、投与を継続しても消化器症状の発現割合は増加しなかった。また、消

化器症状の初回発現時期は投与開始 6 週未満に多かった。初回発現時投与量については、投与初期の投与量である 500 mg/日及び 750 mg/日で多かったが、1500 mg/日又は 2250 mg/日で初めて発現した被験者も認められた。消化器症状による中止割合はプラセボ群 0.0%、750 mg/日群 3.3%、1500 mg/日群 5.0%、2250 mg/日群 0.0%であった。したがって、主な有害事象である消化器症状はいずれの投与量でも高い割合で発現するものの、その発現時期は投与初期に認められ、初回発現も投与初期の低用量投与時が多く、また、消化器症状による中止割合も高いものではなかった。ビクアナイド剤で重大な副作用とされる乳酸アシドーシスの発現は、臨床試験では認められず、乳酸の平均値も増加しなかった。有害事象としては「血中乳酸増加」がプラセボ群 11 例、750 mg/日群 14 例、1500 mg/日群 25 例、2250 mg/日群 1 例で発現したが、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。

また、既承認メトホルミン塩酸塩の承認用量は 500～750 mg/日であり、メルビン®錠の使用実態に関する観察研究（MORE study）では、500 mg/日で投与開始し、12 カ月後まで投与量の変更がなかった 372 例では、3 カ月継続時点で HbA_{1c} 変化量は $-1.0 \pm 1.1\%$ 、12 カ月後においても $-1.0 \pm 1.2\%$ であり、メトホルミン塩酸塩製剤 500 mg/日による有効性が報告されている（5.3.6.11 参照）。

以上より、500 mg/日より開始し、500 mg/日、750 mg/日及び 1500 mg/日で維持することの有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の維持用量は 500～1500 mg/日とすることは妥当であると判断した。

なお、審査の過程において見直しを行った結果、前述のように、本剤の 2 型糖尿病患者対象試験において、維持用量としての 1 日 500 mg の有効性及び安全性については検討できなかったことから、本剤の維持用量を「1 日 750～1500 mg」とした。

3) 1 日最高用量

増量効果検討試験において、750 mg/日（既承認用量）で効果不十分な患者に対し 1500 mg/日を投与した結果、HbA_{1c} の低下を認めたが、1500 mg/日でも糖尿病診療ガイドラインの治療目標「優」又は「良」（HbA_{1c}：6.5%未満）を達成した割合は単独療法で 50.0%（11/22）、SU 剤併用療法で 3.3%（1/30）であり、安全性に問題がない場合は 1500 mg/日を上回る増量による血糖コントロールの改善が期待された。また、用量反応検討試験 2 試験においても治療目標達成割合は、1500 mg/日群の単独療法で 69.8%、SU 剤併用療法で 50.5%であった。

長期投与試験において、安全性及び有効性を考慮し 1500 mg/日から増量が必要と判断された被験者に対し 2250 mg/日を投与した。その結果、最頻投与量 1500 mg/日、2250 mg/日の被験者数は、単独療法では 1500 mg/日 62 例、2250 mg/日 15 例、SU 剤併用療法では 1500 mg/日 64 例、2250 mg/日 13 例であった。投与開始前からの最終

評価時における HbA_{1c} 変化量は、単独療法では 1500 mg/日 $-1.23\pm0.61\%$ 、2250 mg/日 $-1.78\pm1.11\%$ であり、SU 剤併用療法では 1500 mg/日 $-1.34\pm0.81\%$ 、2250 mg/日 $-1.55\pm0.68\%$ であった。また、1500 mg/日から 2250 mg/日に増量し 12 週間以上投与継続された単独療法 17 例、SU 剤併用療法 15 例において、2250 mg/日投与での最終評価時における増量時からの HbA_{1c} 変化量は、単独療法で $-0.76\pm0.62\%$ 、SU 剤併用療法で $-0.68\pm0.46\%$ と有意に低下し、1500 mg/日から増量が必要と判断された場合における 2250 mg/日の増量効果が認められた。

安全性については、1500 mg/日群、2250 mg/日群の有害事象の発現割合はそれぞれ 86.1% (329/382)、90.7% (39/43) であり、大きな違いは認められなかった。主な有害事象は「下痢」、「鼻咽頭炎」等であり、発現した有害事象の種類や重症度に 1500 mg/日群と 2250 mg/日群で違いはなかった。また、乳酸アシドーシスは発現しなかった。なお、2250 mg/日群の 43 例における乳酸の平均値は、投与開始前 11.65 ± 4.95 mg/dL であったのに対し、54 週後時点の 41 例の平均値は 11.34 ± 5.37 mg/dL であり、本剤 2250 mg/日投与による乳酸の平均値の増加は認められなかった。低血糖症状は単独療法では認められず、SU 剤併用療法では 2250 mg/日群で 23.8% (5/21) に発現したが、重篤かつ遷延性の低血糖症状は認められなかった。その他、臨床上問題となる有害事象は認められなかった。

以上より、1500 mg/日から 2250 mg/日への増量が必要と判断された被験者において、2250 mg/日投与における有効性が認められ、安全性に大きな問題はなかったことから、本剤の最高用量を 2250 mg/日とすることは妥当であると判断した。

(2) 用法の設定根拠

1) 服用時期の設定根拠

国内の既承認メトホルミン塩酸塩の用法は食後投与とされている。

単回投与試験（食事の影響試験）において、食後投与では空腹時投与と比較して AUC₀₋₄₈ 及び尿中排泄率に差はなく、食事による吸収量への影響はなかった。2 型糖尿病患者対象試験では、食後投与で本剤の有効性及び安全性を確認した。単回投与試験及び 2 型糖尿病患者対象試験の結果及び既承認メトホルミン塩酸塩の用法から、本剤の服用時期として食後投与は妥当と判断した。

また、海外における本剤の用法は食後に限定されたものではない。臨床薬理試験において食直前投与と食後投与の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は同等と判定され、本剤を食直前に投与しても食後投与と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた。長期投与試験では、一部の被験者で食後投与から食直前投与に変更した結果、食後投与から食直前投与に変更した場合の安全性及び有効性が確認された。

以上より、本剤の服用時期は食直前に投与しても食後投与と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられたため、既承認用法の食後投与に加え、食直前投与を設定した。

2) 服用回数の設定根拠

現在、国内の既承認メトホルミン塩酸塩の用法・用量は、通常 500 mg より開始し、1 日最高用量 750 mg、1 日 2～3 回の分割経口投与とされている。

2 型糖尿病患者対象試験においては、500 mg/日では 1 日 2 回、750 mg/日、1500 mg/日及び 2250 mg/日では 1 日 3 回の服用として、本剤の有効性及び安全性を確認した。

以上より、本剤の服用回数は 1 日 2～3 回に分割経口投与することが妥当であると判断した。

2.5.6.5 結論

本剤は、肝臓における糖新生抑制、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収抑制等、多彩な作用が複合的に寄与し、インスリン分泌を刺激せずに血糖降下作用を示す。そのため作用機序の異なる他剤との相加効果も期待でき、インスリン分泌を直接刺激しないことから膵 β 細胞を間接的に保護できると考えられる。

有効性に関して、国内メトホルミン塩酸塩の既承認用量である 750 mg/日を上回る高用量において、食事療法・運動療法のみ、及び食事療法・運動療法に加え SU 剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者に対して、本剤は $\text{HbA}_{1\text{C}}$ を 1%以上低下させた。750 mg/日を上回る高用量投与は、実薬対照比較試験を実施しておらず有効性の比較は困難であるが、現在承認されている SU 剤^{文献 51)}やチアゾリジン剤^{文献 52)}に匹敵する強い血糖降下作用を示すと考えられた。IDF が 2005 年に発表した国際ガイドライン^{文献 33)}や米国と欧州の糖尿病学会が共同で発表した治療アルゴリズム^{文献 34)}で提示されているとおり、欧米では既にメトホルミン塩酸塩は第一選択薬として推奨されている。臨床試験では単独療法により良好な血糖コントロールが可能であったことから、本剤は国内においても第一選択薬となりうると考えられる。また、SU 剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者に対して本剤を投与することにより良好な血糖コントロールが可能であったことから、国内における経口血糖降下剤の主要な薬剤である SU 剤との併用療法が有効であることが示された。

UKPDS、DCCT や Kumamoto study 等の大規模臨床試験^{文献 42),43),44),45)}では、良好な血糖コントロールにより大血管症や細小血管症の発症及び進展のリスクが減少することが示されている。本剤は、1 年間の長期投与においても血糖降下作用が減弱することなく、 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ を投与開始前より 1%以上低下させる強い血糖降下作用を示し、長期間にわたり $\text{HbA}_{1\text{C}}$ を 6.5%未満に維持し続けた。また、単独療法で 80.0%、SU 剤併用療法で 69.4%の高い割合で治療目標の「優」又は「良」を達成した。これらのことから、本剤は良好な血糖コントロールだけでなく、糖尿病合併症の発症や進展抑制が期待できる。

安全性に関して、ビグアナイド剤で重大な副作用とされる乳酸アシドーシスの発現は認められず、本剤の投与による乳酸の増加も認められなかった。主な有害事象は、下痢や悪心等の消化器症状であったが、消化器症状の発現により本剤の投与の中止が必要とされた

被験者は 4.2%と少なく、消化器症状が発現した場合には、休薬や減量等の処置により投与の継続が可能であり、忍容性には問題ないと考えられた。また、SU 剤等のインスリン分泌を促進する薬剤で問題となる低血糖症状は、単独療法では認められず、SU 剤併用療法の被験者で 17.1%に発現したが、重度かつ遷延性の低血糖症状は発現しなかった。更には SU 剤やチアゾリジン剤で問題となる体重増加は、単独療法及び SU 剤併用療法のいずれにおいても認められなかった。

これらの有効性及び安全性は、高齢者/非高齢者や肥満/非肥満、その他、性別、罹病期間、合併症の有無にかかわらず同様であった。特に、高齢者については、国内の既承認メトホルミン塩酸塩において投与は禁忌となっているが、腎機能障害等を認めない高齢者(65歳以上)と非高齢者で有効性及び安全性に明らかな違いを認めなかった。したがって、本剤は、腎機能の程度等に留意すれば高齢者に対しても安全性に特に問題なく投与可能であり、高齢者の 2 型糖尿病患者に新たな治療選択肢を与えることができると考えられる。

服用方法に関しては、食直前投与と食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-24} は同等であり、食直前投与に変更した場合と食後投与のみであった場合でそれぞれ有効性が確認され、安全性における明らかな違いは認められなかったことから、食直前投与も食後投与と同様な有効性及び安全性が期待される。

以上より、本剤は単独療法でも有用であることから第一選択薬となりうること、SU 剤との併用による相加効果も期待できることから日本人 2 型糖尿病治療の選択肢を広げることが可能である。更には、既承認用量よりも高用量を投与することでより厳密な血糖コントロールを長期間維持することが可能となり、細小血管症及び大血管症の発症及び進展抑制も期待されることから、2 型糖尿病治療に大きく貢献できる薬剤と考える。

2.5.7 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編. 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]. 東京: 南江堂; 2007. 【5.4.1】
- 2) 清原 裕. 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連—久山町研究—. 糖尿病合併症. 2000; 14: 80-4. 【5.4.2】
- 3) 厚生労働省健康局. 平成 14 年度糖尿病実態調査報告. 2004 (平成 16) 年 6 月. 【5.4.3】
- 4) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 18 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況. 2007 (平成 19) 年 6 月. 【5.4.4】
- 5) DeFronzo RA, Goodman AM, the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995; 333: 541-9. 【5.4.5】
- 6) Howlett HCS, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. Drug Saf. 1999; 20: 489-503. 【5.4.6】
- 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998; 352: 854-65. 【5.4.7】
- 8) Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: meta-analysis. Diabetes Care. 1999; 22: 33-7. 【5.4.8】
- 9) Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2007; 147: 386-99. 【5.4.9】
- 10) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006; 355: 2427-43. 【5.4.10】
- 11) Golay A. Metformin and body weight. Int J Obes. 2007: 1-12. 【5.4.11】
- 12) Stacpoole PW. Lactic acidosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993; 22: 221-45. 【5.4.12】
- 13) Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. Ann Intern Med. 1980; 92(Pt 1): 227-37. 【5.4.13】
- 14) Arieff AI. Pathogenesis of lactic acidosis. Diabetes Metab Rev. 1989; 5: 637-49. 【5.4.14】
- 15) Schäfer G. Guanidines and biguanides. Pharmacol Ther. 1980; 8: 275-95. 【5.4.15】
- 16) Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. Biochem J. 2000; 348: 607-14. 【5.4.16】
- 17) Lee AJ. Metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Pharmacotherapy. 1996; 16: 327-51. 【5.4.17】
- 18) Schäfer G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. Diabete Metab.

- 1983; 9: 148-63. 【5.4.18】
- 19) Bailey CJ, Puah JA. Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle. *Diabetes Metab.* 1986; 12: 212-8. 【5.4.19】
 - 20) Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995; 333: 550-4. 【5.4.20】
 - 21) Oates NS, Shah RR, Idle JR, Smith RL. Influence of oxidation polymorphism on phenformin kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 1983; 34: 827-34. 【5.4.21】
 - 22) Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care.* 1999; 22: 925-7. 【5.4.22】
 - 23) Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1): CD002967. 【5.4.23】
 - 24) Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996; 334: 574-9. 【5.4.24】
 - 25) Berger W. Incidence of severe sideeffects during therapy with sulfonylureas and biguanides. *Horm Metab Res Suppl.* 1985; 15: 111-5. 【5.4.25】
 - 26) Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care.* 1992; 15: 755-72. 【5.4.26】
 - 27) Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21: 1659-63. 【5.4.27】
 - 28) Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med.* 1998; 338: 265-6. 【5.4.28】
 - 29) Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3): CD002966. 【5.4.29】
 - 30) Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 389-96. 【5.4.30】
 - 31) Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1660-5. 【5.4.31】
 - 32) Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1998; 338: 867-72. 【5.4.32】
 - 33) IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005. 【5.4.33】
 - 34) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the

- European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1963-72. 【5.4.34】
- 35) Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979; 16: 195-202. 【5.4.35】
- 36) Sambol NC, Chiang J, Lin ET, Goodman AM, Liu CY, Benet LZ, et al. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35: 1094-102. 【5.4.36】
- 37) Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, Cighetti G, Galli G, Bondioli A, et al. Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1978; 24: 683-93. 【5.4.37】
- 38) Barendt WM, Wright SH. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization. *J Biol Chem*. 2002; 277: 22491-6. 【5.4.38】
- 39) 加藤 隆一. 臨床薬物動態学－臨床薬理学・薬物療法の基礎として－. 改訂第3版. 東京: 南江堂; 2003. p.73-75. 【5.4.39】
- 40) 加藤 隆一, 鎌滝 哲也. 薬物代謝学. 第2版. 東京: 東京化学同人; 2000. 【5.4.40】
- 41) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2008-2009. 東京: 文光堂; 2008. 【5.4.41】
- 42) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-86. 【5.4.42】
- 43) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9. 【5.4.43】
- 44) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-12. 【5.4.44】
- 45) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 28: 103-17. 【5.4.45】
- 46) 門脇 孝. 糖尿病ナビゲーター. 第1版. 東京: メディカルレビュー社; 2002. p.244-5. 【5.4.46】
- 47) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403. 【5.4.47】
- 48) Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev*. 1998; 6: 89-131. 【5.4.48】
- 49) 岩井 博司, 大野 恭裕, 伊藤 裕進, 遠藤 達治, 小牧 克守, 石井 秀司, 他. 自殺目

- 的でメトホルミンの多量内服後に乳酸アシドーシスと急性腎不全を発症した 2 型糖尿病の 1 例. 糖尿病. 2004; 47: 439-45. 【5.4.49】
- 50) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2006-2007. 東京: 文光堂; 2006. p.43. 【5.4.50】
- 51) 豊田 隆謙, 深尾 彰, 兼子 俊男, 須田 俊宏, 丸浜 喜亮, 佐藤 譲. インスリン非依存型糖尿病に対するグリメピリド (HOE490) の臨床評価-食事療法を対照とした二重盲検比較試験/第 III 相試験 (追加試験) -. 臨床医薬. 1997; 13: 4457-78. 【5.4.51】
- 52) 兼子 俊男, 馬場 茂明, 豊田 隆謙, 赤沼 安夫, 坂本 信夫, 繁田 幸男, 他. インスリン抵抗性改善薬 AD-4833 の食事療法のためのインスリン非依存型糖尿病に対する臨床評価-プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験-. 臨床と研究. 1997; 74: 1491-514. 【5.4.52】
- 53) 社団法人日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2009. 東京: 東京医学社; 2009. 【5.4.56】
- 54) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009; 32: 193-203. 【5.4.57】
- 55) Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES.; Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. Diabet Med. 2007; 24: 1160-3. 【5.4.58】