

審査報告書

平成 22 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①アマリール 1 mg 錠、②同 3 mg 錠、③同 0.5 mg 錠
[一 般 名]	グリメピリド
[申 請 者]	サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日]	①②平成 21 年 6 月 30 日 ③平成 22 年 3 月 5 日
[剤形・含量]	1 錠中に、グリメピリドを①1 mg、②3 mg 又は③0.5 mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 5 月 12 日

[販 売 名] ①アマリール 1 mg 錠、②同 3 mg 錠、③同 0.5 mg 錠
[一 般 名] グリメピリド
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] ①②平成 21 年 6 月 30 日
③平成 22 年 3 月 5 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の開始用量として 1 日 0.5 mg を追加することで、小児も含めた 2 型糖尿病に対する有効性は期待できるものと判断し、そのベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、検討された症例数が少数であったことから、本剤の安全性及び有効性について製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の指示事項を付すこととした。

[効能・効果] 2 型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）

（下線部変更）

[用法・用量] 通常、グリメピリドとして 1 日 0.5～1 mg より開始し、1 日 1～2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 1～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。

（下線部追加、変更（「通常、成人には」の「成人には」を削除））

[指 示 事 項] 小児 2 型糖尿病患者における本剤の投与症例数が限定的であることから、製造販売後において、本剤の小児に対する安全性及び有効性に関する情報を収集し、適切に医療現場に情報提供すること。

審査報告 (1)

平成 22 年 3 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①アマリール 1 mg 錠、②同 3 mg 錠、③同 0.5 mg 錠
[一 般 名] グリメピリド
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] ①②平成 21 年 6 月 30 日
③平成 22 年 3 月 5 日
[剤形・含量] 1 錠中にグリメピリドを①1 mg、②3 mg 又は③0.5 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果] インスリン非依存型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）

(変更なし)

[申請時用法・用量] 通常、成人にはグリメピリドとして 1 mg より開始し、1 日 1～2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 1～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。
通常、小児にはグリメピリドとして 0.5～1 mg より開始し、1 日 1～2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 0.5～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アマリール錠（以下、「本剤」）は、ヘキスト社（現サノフィ・アベンティス社）により開発されたグリメピリド（以下、「本薬」）を有効成分として含有するスルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」）である。本剤は 1995 年に米国及び欧州諸国で承認され、2010 年 3 月現在 100 カ国以上で販売されている。本邦においては、アマリール 1 mg 錠及び同 3 mg 錠が 1999 年 9 月、同 0.5 mg 錠が 2009 年 12 月に承認された。

近年、小児 2 型糖尿病患者は世界的に増加しており、本邦におけるその発症率は小児 10 万人当たり 4～6 人/年と推定され、最近 20～25 年間では 3～4 倍に増加していると考えられている。小児 2 型糖尿病の治療においては、これまでインスリン製剤が一般的に用いられてきたが、近

年、経口血糖降下剤による治療が普及してきており、本邦の使用実態調査（日本糖尿病学会編、小児・思春期糖尿病管理の手びき 改訂第2版、南江堂、東京、2007; 125-130、以下、「糖尿病管理の手びき」）によると、肥満例と非肥満例のいずれにおいてもSU剤と α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI剤」）の使用頻度が高いとされている。しかしながら、それらの薬剤を含めて、小児2型糖尿病に対する経口血糖降下剤の有効性や安全性等に関する十分な情報が集積されておらず、医療現場では医師の責任において経口血糖降下剤による治療をせざるを得ない状況にある。

以上の状況を踏まえアベンティス ファーマ社（現サノフィ・アベンティス社）は、本剤の再審査期間（2005年9月21日まで）中に、日本人小児2型糖尿病患者における本剤の定常状態での薬物動態を成人2型糖尿病患者と比較検討することを主要目的とした製造販売後臨床試験（POP6739試験）の実施を計画した。当該試験実施計画書案をもとに、薬事・食品衛生審議会において、当該試験を実施する必要があると認められたことにより、再審査期間が延長された（2009年3月21日まで）。

今般申請者は、POP6739試験成績から、小児2型糖尿病患者における本剤の薬物動態は成人2型糖尿病患者と同様であり、また、小児2型糖尿病患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料

新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、製造販売後臨床試験（POP6739試験）における母集団薬物動態解析結果が提出された。血清中本薬濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定され、定量下限は1 ng/mLであった。

母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1：試験番号 POP6739<20■年■月～20■年■月>）

POP6739試験より得られた517点¹の血清中本薬濃度を用いて、1-コンパートメントモデル

¹2週間以上同一投与量が投与された任意の時点（原則として最終来院時）において、①本剤服薬前、②本剤服薬後の1時間超～3時間後（吸収相）、③本剤服薬後の3時間超～6時間後（消失第Ⅰ相）、④本剤服薬後の6時間超～9時間後（消失第Ⅱ相）の4

を基本モデルとし、非線形混合効果モデル法(ソフトウェア:NONMEM (version VI, level 1.1))による母集団薬物動態解析が実施された(POP6739 試験の試験デザイン並びに有効性及び安全性の成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項を参照)。母集団薬物動態解析対象者は136例(小児被験者31例、成人被験者105例)であり、平均年齢(最小値～最大値)は小児13.4歳(9～16歳)、成人61.9歳(17～88歳)、平均体重は小児66.7 kg(24.0～103.1 kg)、成人63.5 kg(41.4～106 kg)であった。共変量として、年齢、体重、身長、体表面積、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、乳酸脱水素酵素、クレアチニン、性別、肝機能障害若しくは脂肪肝を有する被験者又はALT及びASTのベースライン値が基準値上限の1.5倍以上の被験者が検討された。共変量のスクリーニングの結果、クリアランス(CL/F)についてはALT及び総ビリルビン、分布容積(V_{ss}/F)については体重、身長、性別及びクレアチニンが有意な影響を与えた。これらの背景因子を共変量として基本モデルに組み入れたフルモデル²に変数減少法を適用した検討の結果、最終モデルは基本モデルと同じとなった。また、ブートストラップ法による最終モデルのバリデーションが実施された。最終モデルを用いたベイズ推定による被験者ごとのAUC及び C_{max} は表1のとおりであり、小児被験者及び成人被験者のCL/F(平均値±標準偏差、以下同様)は 1.79 ± 0.77 L/h及び 1.64 ± 0.59 L/h、 V_{ss}/F は 6.84 ± 0.09 L及び 6.83 ± 0.11 L、半減期($t_{1/2}$)は 3.15 ± 1.38 h及び 3.30 ± 1.60 hであった。推定された被験者ごとの薬物動態パラメータ(CL/F及び V_{ss}/F)と背景因子(年齢、体重、身長、性別、体表面積、臨床検査値)との関連性を検討した結果、いずれも明らかな関連は認められなかった。AUCと効果(HbA_{1c} 値及び空腹時血糖値の低下)及び安全性(主要な有害事象として低血糖症及び胃腸障害の発現)との関連性については、AUCと空腹時血糖値の低下にわずかな関連が認められたが、AUCと HbA_{1c} 値の低下及びAUCと安全性に関連は認められなかった。

表1 最終モデルから推定された被験者ごとのAUC及び C_{max}

最終投与量	AUC (ng・h/mL)		C_{max} (ng/mL)	
	小児被験者	成人被験者	小児被験者	成人被験者
0.5 mg	328.3±99.5 (n=5)	342.1±115.2 (n=36)	65.5±0.8 (n=5)	64.3±8.3 (n=36)
1 mg	659.4±403.5 (n=13)	710.6±399.2 (n=60)	128.9±6.4 (n=13)	127.5±16.8 (n=60)
1.5 mg	—	1014.8±287.1 (n=3)	—	198.2±5.9 (n=3)
2 mg	1460.4±428.5 (n=7)	1283.6±195.5 (n=3)	207.1±98.0 (n=7)	259.0±3.2 (n=3)
3 mg	1790.8±367.2 (n=6)	1751.4±505.1 (n=3)	339.3±120.1 (n=6)	386.8±9.9 (n=3)

平均値±標準偏差

<審査の概略>

機構は、以下のように考える。モデル構築のプロセス、各種診断プロット及びモデルのバリデーション結果等を踏まえると、構築された最終モデルを用いて小児被験者と成人被験者の薬物動態を比較することに特段の問題はないと考える。比較の結果、最終投与量によっては(特に1.5 mg/日以上)症例数が少ないものの、検討された範囲において小児被験者と成人

点で採血を行い、4点の採血が困難な場合、①、②及び④の3点、④の時点において採血が困難な場合、①、②及び③の3点であらかじめ採血を行うこととされた。

² V_{ss}/F に対する体型に関する共変量は、体重と身長に相関がみられたことから、体重のみを組み入れた。

被験者の薬物動態に大きな相違はみられていないと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、製造販売後臨床試験（POP6739試験）の成績が提出された。

製造販売後臨床試験（5.3.3.5-1：試験番号 POP6739<20 年 月～20 年 月>）

日本人の小児及び成人の2型糖尿病患者³（目標被験者数130例：小児被験者30例、成人被験者100例）を対象に、小児被験者における本剤の定常状態での薬物動態を成人被験者と比較検討することを主要目的として、非盲検非対照試験が実施された。また、副次目的として、HbA_{1c}値の変動による有効性及び安全性が検討された。

用量は、通常1 mg/日から投与を開始し（ただし、低体重の被験者の場合は0.5 mg/日から投与を開始することが可能とされ⁴、登録時に既に本剤投与を受けている小児被験者の場合は登録時の投与量が本試験における開始投与量とされた）、空腹時血糖値、空腹時血糖自己測定値（以下、「空腹時SMBG値」）及びHbA_{1c}値を参考として、4週間ごとに最大6 mg/日まで増量することとされた。増量する場合は、原則として「(0.5 mg/日→) 1 mg/日→2 mg/日→4 mg/日→6 mg/日」の順で増量するとされた。なお、維持投与量の投与期間を含む試験期間中に、低血糖症等の有害事象発現による減量、血糖コントロール悪化による増量等、規定された増量時期以外に投与量の変更が必要になった場合は、試験責任医師又は試験分担医師の判断により投与量の増減が可能とされた。

用法は、0.5 mg/日及び1 mg/日の場合は1日1回朝食前又は朝食後、2～6 mg/日の場合は1日1～2回、朝食前若しくは朝食後又は朝夕食前若しくは朝夕食後とされた。

目標とするHbA_{1c}値は6.5 %未満、空腹時血糖値及び空腹時SMBG値は80～130 mg/dL未満とされた。

投与期間は、被験者ごとに開始投与量や増量の必要性等が異なると考えられたため、12～28週間とされた（最終の維持投与量の投与期間8週間を含む）。

総投与症例数141例（未治療小児被験者⁵10例、既治療小児被験者⁶25例、成人被験者⁷106例）の全例がIntent-to-treat population（ITT集団）とされ、安全性及び主たる有効性の解析対象集団

³登録前に2型糖尿病と診断され、少なくとも2週間の食事・運動療法が行われ、かつ登録前8週間以内に本剤以外の経口血糖降下剤、インスリン製剤又はinsulin-like growth factor-1製剤（以下、「IGF-1製剤」）の投与を受けていない8～16歳の小児2型糖尿病患者又は17歳以上の成人2型糖尿病患者で、①登録時のHbA_{1c}値が6.5 %以上かつ12.0 %未満（-28日から登録日までの院内データが利用可能とされた）、②本剤を投与されたことがない者（小児及び成人2型糖尿病患者）又は2 mg/日以下の本剤の投与を受けている者（小児2型糖尿病患者）。本試験の計画立案時において、小児被験者の対象年齢は6～16歳と設定されていたが、6～7歳の2型糖尿病発症例は少なく、また、十分な薬物動態の検討はできないことが予想されたため、海外試験での投与経験から8歳を対象年齢の下限として試験が実施された。

⁴低体重と判断する基準は設けられず、試験責任医師又は試験分担医師の判断とされた。

⁵登録時までに本剤投与を受けたことがなく、登録前8週間以内に本剤以外の経口血糖降下剤、インスリン製剤又はIGF-1製剤の投与を受けていない小児2型糖尿病患者。

⁶登録時に2 mg/日以下の本剤投与を受けており、登録前8週間以内に本剤以外の経口血糖降下剤、インスリン製剤又はIGF-1製剤の投与を受けていない小児2型糖尿病患者。

⁷登録時までに本剤投与を受けたことがなく、登録前8週間以内に本剤以外の経口血糖降下剤、インスリン製剤又はIGF-1製剤の投与を受けていない成人2型糖尿病患者。

とされた（母集団薬物動態解析については、「(ii) 臨床薬理試験の概要 母集団薬物動態解析」の項を参照）。試験期間中の中止例は4例（未治療小児被験者2例、既治療小児被験者1例、成人被験者1例）であり、中止理由は、「被験者が継続を望まない」が2例（未治療小児被験者、既治療小児被験者各1例）、「有害事象」が1例（成人被験者）、「その他」（医師の判断（服薬不良のため））が1例（未治療小児被験者）であった。

有効性について、主たる有効性評価項目はベースラインから最終観察時までのHbA_{1c}値の変化量とされ、表2に示したように、主要な解析である未治療小児被験者での結果は -0.63 ± 3.15 %（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）であった。また、参考として解析された既治療小児被験者及び成人被験者の結果は、 -0.32 ± 1.17 %及び -1.50 ± 1.08 %であった。

表2 ベースラインから最終観察時までのHbA_{1c}値の変化量（ITT集団）

HbA _{1c} 値	未治療小児被験者	既治療小児被験者	成人被験者
ベースライン	8.24 $\pm$ 1.79 (n=10)	8.27 $\pm$ 2.09 (n=25)	8.70 $\pm$ 1.37 (n=105 ^b)
最終観察時	7.61 $\pm$ 2.75 (n=10)	7.94 $\pm$ 1.74 (n=25)	7.18 $\pm$ 0.85 (n=106)
ベースラインからの変化量	-0.63 $\pm$ 3.15 (n=10)	-0.32 $\pm$ 1.17 (n=25)	-1.50 $\pm$ 1.08 (n=105 ^b)
p 値 ^a (両側)	0.5430	0.1796	<0.0001

平均値 $\pm$ 標準偏差 (%)

a) 1 標本 t 検定

b) ベースラインのHbA_{1c}値が測定されなかった1例をITT集団から除外した症例数

その他の有効性評価項目であるベースラインから最終観察時までの空腹時血糖値の変化量は、未治療小児被験者で 19.9 ± 84.9 mg/dL、既治療小児被験者で -13.1 ± 46.7 mg/dL、成人被験者で -32.0 ± 34.4 mg/dLであった。

安全性について、すべての有害事象⁸の発現率は66.7 %（94/141例）で、内訳は小児被験者全体で71.4 %（25/35例）（未治療小児被験者80.0 %（8/10例）、既治療小児被験者68.0 %（17/25例））、成人被験者で65.1 %（69/106例）であった。製造販売後臨床試験薬（以下、「試験薬」）との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現率は21.3 %（30/141例）で、内訳は小児被験者全体で11.4 %（4/35例）（未治療小児被験者20.0 %（2/10例：低血糖症、蛋白尿各1例）、既治療小児被験者8.0 %（2/25例：いずれも低血糖症））、成人被験者で24.5 %（26/106例）であった。成人被験者でみられた副作用のうち、低血糖症が20例と最も多くみられた。いずれかの被験者群で5 %以上に認められた有害事象を表3に示す。

⁸試験薬の服薬開始日から試験実施計画書の最終来院日/試験薬最終服薬日までの期間に発現又は悪化した有害事象、及び試験としての最終服薬時以降も本剤を継続して服薬していない場合で試験薬の最終服薬後に発現した試験薬との因果関係が否定できない有害事象。

表3 いずれかの被験者群で5%以上に認められた有害事象 (ITT 集団)

	小児被験者			成人被験者 (n=106)
	全体 (n=35)	未治療 (n=10)	既治療 (n=25)	
すべての有害事象	71.4 (25)	80.0 (8)	68.0 (17)	65.1 (69)
上気道の炎症	17.1 (6)	10.0 (1)	20.0 (5)	4.7 (5)
鼻咽頭炎	8.6 (3)	0.0 (0)	12.0 (3)	12.3 (13)
アレルギー性鼻炎	8.6 (3)	20.0 (2)	4.0 (1)	0.9 (1)
頭痛	8.6 (3)	20.0 (2)	4.0 (1)	0.0 (0)
蛋白尿	8.6 (3)	10.0 (1)	8.0 (2)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8.6 (3)	10.0 (1)	8.0 (2)	0.9 (1)
低血糖症	8.6 (3)	10.0 (1)	8.0 (2)	18.9 (20)
結膜炎	5.7 (2)	20.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹痛	5.7 (2)	20.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
湿疹	5.7 (2)	20.0 (2)	0.0 (0)	3.8 (4)
インフルエンザ	5.7 (2)	0.0 (0)	8.0 (2)	0.9 (1)

発現率% (発現例数)、MedDRA/J ver.12.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として、既治療小児被験者の1例で精神障害がみられたが、後遺症なく回復し、試験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象として、成人被験者の1例で便秘がみられ、後遺症なく回復したが副作用とされた。

低血糖症の発現率は、小児被験者全体では8.6% (3/35例) (未治療小児被験者10.0% (1/10例)、既治療小児被験者8.0% (2/25例))、成人被験者では18.9% (20/106例)であった。いずれの被験者群においても重篤な低血糖症は認められなかった。夜間低血糖 (午前0時から午前6時までの間に発現した低血糖症) については、小児被験者では認められず、成人被験者で1.9% (2/106例) 認められた。

体重については、ベースラインから最終観察時までの変化量は、小児被験者全体で 1.62 ± 2.76 kg (未治療小児被験者 1.80 ± 3.31 kg、既治療小児被験者 1.56 ± 2.61 kg)、成人被験者で 0.99 ± 1.87 kgであった。肥満度⁹については、ベースラインから最終観察時までの変化量は、小児被験者全体で 1.70 ± 5.28 % (未治療小児被験者 2.17 ± 5.68 %、既治療小児被験者 1.53 ± 5.25 %)であった。ベースラインから最終観察時に肥満度に基づく肥満の区分¹⁰が悪化した小児被験者は、未治療小児被験者1例 (軽度肥満→中等度肥満) 及び既治療小児被験者2例 (正常→軽度肥満) であった。一方、肥満の区分が改善した被験者は、未治療小児被験者1例 (軽度肥満→正常) 及び既治療小児被験者1例 (高度肥満→中等度肥満) であった。

<審査の概略>

(1) 小児2型糖尿病患者に対する本剤投与の臨床的意義について

機構は、小児2型糖尿病患者に対する本剤投与の臨床的意義について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。小児2型糖尿病患者では、成人2型糖尿病患者に比べてインスリン抵抗性を示す肥満患者が多く、非肥満患者の割合は20～30%と報告されている (大和田操、似鳥嘉一、糖尿病学の進歩2001、2001; 260-264)。小児2型糖尿病の薬物治療においても、個々の病態に応じて薬剤が選択されるという点では成人2型糖尿病と同様と考えられる。

⁹ 肥満度 (%) = (実測体重 - 標準体重) / 標準体重 × 100 の式により算出。標準体重は平成12年度学校保健統計調査報告書に基づく年齢、性、身長別標準体重を使用 (村田光範、小児科臨床 2003; 56: 2315-2326)。

¹⁰ 学童以降の小児における肥満の判定区分: 正常 (肥満度 20%未満)、軽度肥満 (肥満度 20%以上 30%未満)、中等度肥満 (肥満度 30%以上 50%未満)、高度肥満 (肥満度 50%以上) を使用 (朝山ら、肥満研究 2002; 8: 96-103)。

このため、第一選択薬として、小児2型糖尿病の肥満患者に対してはインスリン抵抗性改善作用を有するメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）が使用され、非肥満患者に対してはインスリン分泌促進作用を有するSU剤が使用され则认为られる（Sugihara S, *et al.*, *Clin Pediatr Endocrinol*, 2005; 14: 65-75）。また、経口血糖降下剤の単独療法で効果不十分な場合は併用療法が考慮され、メトホルミン先行例ではSU剤、SU剤先行例ではメトホルミンが併用される場合が多いと认为られる。小児2型糖尿病では、成人2型糖尿病と比べて罹病期間が長くなることから、合併症の発症やその進展予防が重要であり、インスリン分泌不全が成因の主体と认为られる非肥満小児2型糖尿病患者に対してのみでなく、インスリン抵抗性の高い肥満小児2型糖尿病患者の治療においても本剤は重要な役割を果たすと认为られる。なお、米国糖尿病学会の小児2型糖尿病治療のガイドライン（American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 2000; 23: 381-389）では、メトホルミンが第一選択薬とされており、メトホルミンで効果が不十分な場合はSU剤の追加投与が推奨されている。

機構は、日本人小児2型糖尿病治療における本剤の使用実態について詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2003年に日本小児内分泌学会により行われた小児2型糖尿病患者の治療実態調査の結果（Sugihara S, *et al.*, *Clin Pediatr Endocrinol*, 2005; 14: 65-75）によると、小児2型糖尿病患者の66%（172/259例）に対して何らかの薬物治療が行われていた。薬物治療例172例のうち、2型糖尿病診断時に主に α -GI剤（61例）及びインスリン（51例）が使用されていたが、SU剤（17例）も使用されており、 α -GI剤とSU剤の併用（2例）及びメトホルミンとSU剤の併用（2例）も行われていた。さらに、本調査時点でSU剤が使用されていた患者の内訳は、SU剤単独が6例、メトホルミンとSU剤の併用が5例、 α -GI剤とSU剤の併用が2例、 α -GI剤とメトホルミンとSU剤の3剤併用が3例であった。なお、SU剤の内訳（種類ごとの患者数や投与量）については示されていないかった。院外処方データ（20■年■月～20■年■月で約1500万枚）から、処方時点で20歳未満の本剤処方患者30例における186の処方データを分析したところ（表4）（株式会社 医療情報総合研究所）、本剤の平均投与量は17歳未満では1.69 mg/日、17歳以上では1.78 mg/日とほぼ同様であった。本剤処方時に他の経口血糖降下剤が併用されていた割合は、17歳未満で62.8%、17歳以上で44.0%であり、低年齢から併用療法が行われていることが示唆された。また、他の経口血糖降下剤併用の有無別の本剤の平均投与量は、17歳未満において、併用なしでは1.47 mg/日、併用ありでは1.82 mg/日であった。17歳以上において、併用なしでは1.69 mg/日、併用ありでは3.15 mg/日で、いずれの年齢層でも併用ありの方が本剤の平均投与量は多かった。調査期間において、本剤の投与量が変更されなかった患者は17例、増量された患者は8例、減量された患者は6例（増量された患者及び減量された患者のうち1例は同一患者であり、調査期間内に増量された後減量された）であり、約半数の患者において病態や症状に合わせて本剤の投与量が調節されていた。さらに、本剤の1日投与量の最小値及び最大値は0.25 mg及び6.0 mgであり、成人の承認用量と比べて最小値は低いものの、ほぼ同様の範囲内で投与されていた。

以上より、小児においても成人の承認用量の範囲内で本剤が投与されている実態が示された。ただし、小児では年齢や体重を考慮して、成人での最小用量の1 mg/日より低用量が選択

される場合が少なくないと考えられた。

表 4 20 歳未満の本剤処方患者における院外処方データ

例数	本剤の平均投与量 ^{b)} (mg/日)			他の経口血糖降下剤 の併用割合 ^{c)} (%)
	他の経口血糖降下剤 併用なし	他の経口血糖降下剤 併用あり	全体	
全体 (n=30)	1.65 (n=13)	2.56 (n=17)	1.75	50.9
17 歳未満 ^{a)} (n=11)	1.47 (n=4)	1.82 (n=7)	1.69	62.8
17 歳以上 ^{a)} (n=19)	1.69 (n=9)	3.15 (n=10)	1.78	44.0

a) 本剤処方期間において、患者ごとに平均年齢を算出

b) 本剤処方期間における患者ごとの平均値を算出した後、全体平均値を算出

c) 本剤処方期間における他の経口血糖降下剤処方回数/本剤処方回数

機構は、以下のように考える。「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第 2 版」(日本糖尿病学会編、南江堂、東京、2007、以下、「国内ガイドライン」)の小児思春期糖尿病「2 型糖尿病」の項において、小児 2 型糖尿病は自覚症状が乏しいために治療の放置や中断が多く、小児 1 型糖尿病に比較して合併症の頻度が高い旨(Yokoyama H, *et al.*, *Kidney Int.* 2000; 58: 302-311)、わが国では食事・運動療法のみで血糖コントロールが得られるのは 60 ~ 70 %で、残りの症例において薬物療法が行われている旨が記載されている。また、申請者の回答においても、小児 2 型糖尿病患者に対して本剤を含めた経口血糖降下剤が使用されている実態が示されており、さらに、日本小児内分泌学会及び日本内分泌学会から本剤の適応外使用(小児への適応)に関する要望が提出されており、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討されている。以上を勘案すると、本剤による治療が適切と判断される小児 2 型糖尿病患者に対する本剤投与の臨床的意義はあると考える。

(2) POP6739 試験のデザインについて

機構は、本剤の小児における有効性を検討する上で特に重要と考えられる未治療小児被験者について、登録症例数が計画症例数(1.5年の登録期間中に約23例の登録を想定¹¹⁾)の約半数(10例)にとどまった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本試験では、小児被験者における本剤の定常状態での薬物動態を成人被験者と比較検討することを主要目的としたため、症例数は薬物動態の検討に必要な症例数を考慮した上で、未治療小児被験者のみでなく既治療小児被験者の組み入れも可能とした。その上で、小児被験者と成人被験者との間に本剤の薬物動態の差異がないことが確認され、かつ成人被験者と同様に小児被験者においても HbA_{1c} 値が低下する傾向がみられれば、小児に対する用量の検討が可能と考えた。しかしながら、未治療小児被験者の登録が予定どおりに進まず、結果的に未治療小児被験者(10例)より既治療小児被験者(25例)が多くなった。

機構は、組み入れられた未治療小児被験者及び成人被験者は、食事・運動療法のみで十分な効果が得られず、薬物療法が必要な患者であったのか説明を求めた。

¹¹ 本試験の計画立案時において、登録期間は 2.5 年とされていたが、その後申請者が実施した、薬物治療を受けている小児 2 型糖尿病患者数及び本剤投与を受けている小児 2 型糖尿病患者数に関する聞き取り調査の結果、1.5 年の登録期間で計画立案時の未治療小児被験者の目標症例数(20 例)に達すると考えられたため、登録期間が 1.5 年に変更された。

申請者は、以下のように回答した。小児及び成人のいずれにおいても2型糖尿病管理の基本は食事・運動療法とされている（糖尿病管理の手びき；114-117）。また、成人2型糖尿病に関しては、国内ガイドラインにおいて「十分な食事・運動療法を2～3ヵ月間行っても良好な血糖コントロールが得られない場合、経口血糖降下剤により治療する。代謝障害の程度によっては最初よりインスリンや経口血糖降下剤の薬物療法を食事・運動療法に加えて開始する」と記載されている。一方、小児2型糖尿病については、薬物療法を開始するまでの食事・運動療法の実施期間の目安は示されていない。一般的に、小児2型糖尿病は食事・運動療法によく反応するとされているが、病識が低く一旦改善傾向がみられると治療の脱落例が多いとされている（糖尿病管理の手びき；114-117）。以上より、本試験登録前の食事・運動療法の実施期間について長期間の規定を設けることは必ずしも適切ではないと考え、空腹時血糖値の改善度から食事・運動療法の効果を判定するために最低限必要な期間として2週間と規定した。本試験では被験者ごとの食事・運動療法の実施期間や指導内容について記録しなかったが、食事・運動療法は2型糖尿病診断後直ちに開始されると考えられるため、本試験登録前の食事・運動療法の実施期間は2型糖尿病の罹病期間¹²とほぼ等しいと仮定した。その結果、罹病期間が2ヵ月未満の未治療小児被験者のベースラインのBMIは、症例番号AM07*（罹病期間26日）では 15.1 kg/m^2 、症例番号AM01*（罹病期間42日）では 24.7 kg/m^2 であった。小児2型糖尿病の治療において、中等度以上の肥満患者は食事・運動療法によく反応し血糖コントロールが改善するが、非肥満から軽度肥満患者においては薬物療法が多く行われていたとの記載がある（糖尿病管理の手びき；112-113）。したがって、これらの被験者のBMIが 25 kg/m^2 未満であったことを考慮すると、薬物療法が必要であったと考えられる。

一方、成人被験者については、罹病期間が3ヵ月以内の被験者25例と3ヵ月超の被験者81例の背景を比較した。ベースラインのHbA_{1c}値、空腹時血糖値及び空腹時SMBG値（平均値±標準偏差）は、罹病期間3ヵ月以内の被験者ではそれぞれ $9.37 \pm 1.51 \%$ 、 $175.36 \pm 41.44 \text{ mg/dL}$ 及び $161.82 \pm 53.16 \text{ mg/dL}$ と、罹病期間3ヵ月超の被験者（それぞれ $8.50 \pm 1.27 \%$ 、 $163.96 \pm 35.58 \text{ mg/dL}$ 及び $155.09 \pm 41.17 \text{ mg/dL}$ ）に比べて高かった。さらに、罹病期間が1ヵ月未満の被験者9例について検討したところ、個々の被験者におけるベースラインのHbA_{1c}値は、10%以上が3例（15.0%、10.8%、10.7%）、9%以上10%未満が3例（9.9%、9.5%、9.2%）、8%以上9%未満が1例（8.3%）、7%以上8%未満が1例（7.5%）、欠測が1例であった。ベースラインのHbA_{1c}値が7.5%であった1例は、食事・運動療法にて血糖がコントロールできた可能性が否定できないものの、その他の被験者はベースラインのHbA_{1c}値が高く、薬物療法の必要性が高いと判断されたと考えられる。このように、罹病期間が3ヵ月以内であった被験者は、3ヵ月超の被験者に比べてベースラインの血糖コントロールが不良であり、罹病期間は短いものの代謝障害がより高度と考えられ、試験責任医師又は試験分担医師により、診断後直ちに食事・運動療法に加えて薬物療法が開始されたと考える。

以上より、本試験に組み入れられた未治療小児被験者及び成人被験者は、薬物療法が必要な患者であったと考える。

¹²罹病期間＝同意取得日（年月日）－糖尿病診断日（年月日）。

機構は、空腹時血糖値、空腹時SMBG値及びHbA_{1c}値を参考として4週間ごとに「(0.5 mg/日→)→1 mg/日→2 mg/日→4 mg/日→6 mg/日」の順に増量する規定が設定されたことについて、HbA_{1c}値は過去1〜2ヵ月の血糖値を反映すること、及び小児2型糖尿病患者の薬物治療の実態を踏まえ、増量方法の適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。8週間ごとに増量する規定とした場合、維持投与量に達するまでに最大32週間が必要となる。前述したように、小児2型糖尿病患者の診療において重要な問題は治療中の脱落例が多いこと（糖尿病管理の手びき；112-113）であり、臨床試験の場合も試験期間が長い場合は脱落例の増加が危惧された。そのため、増量が必要な場合は4週間ごとに増量することとし、増量の判断基準としてHbA_{1c}値のみでなく空腹時血糖値及び空腹時SMBG値も用いることで適切な増量が可能と考えた。本申請の臨床データパッケージに含めていないが外国人小児2型糖尿病患者を対象とした本剤とメトホルミンの単盲検比較試験であるHOE490/4038試験でも同じく4週間ごとに本剤を増量することとされていた。しかしながら、空腹時血糖値及び空腹時SMBG値は測定当日の血糖コントロール状態により変動する可能性があり、また、小児ではインスリン抵抗性の高い患者が多く、薬剤の効果が認められるまでに比較的長時間を要する可能性があることを踏まえると、4週間ごとに増量の要否を判断することは医療現場では困難であった可能性は否定できない。

機構は、以下のように考える。2003年に日本小児内分泌学会により行われた小児2型糖尿病患者の治療実態調査の結果（Sugihara S, et al., *Clin Pediatr Endocrinol*, 2005; 14: 65-75）によると、薬物療法が行われていた患者は食事・運動療法のみで管理されている患者に比べて診断時の肥満度（平均値）が低く（それぞれ約35%、約46%）、HbA_{1c}値（平均値）が高い傾向（それぞれ9.5%、7.3%）が認められている。POP6739試験では、罹病期間が2ヵ月未満の未治療小児被験者におけるベースラインの肥満度及びHbA_{1c}値は、症例番号AM07*ではそれぞれ21.2%及び6.7%、症例番号AM01*では29.8%及び11.3%で、症例番号AM07*は非肥満であり、症例番号AM01*は非常に高いHbA_{1c}値を示すこと、成人被験者についても、罹病期間が3ヵ月以内であった被験者のベースラインのHbA_{1c}値（平均値9.37%）等を考慮すると、必ずしも早期からとは限らないが、いずれ薬物療法が必要と判断される可能性が高い患者であったと考える。しかしながら、食事・運動療法の規定については、2型糖尿病の診断後に開始された食事・運動療法の実施期間が短期間であった場合は、本剤の有効性評価に影響した可能性は否定できない。また、増量方法については、申請者が説明したように、増量が必要な場合に4週ごとに増量するとされたことは、HbA_{1c}値低下を評価するには十分な期間ではなく、空腹時血糖値及び空腹時SMBG値は測定当日の血糖コントロール状態により変動しうることから、増量方法が本剤の有効性評価に影響した可能性も否定できない。さらに、本剤の有効性を検討する上で重要な未治療小児被験者の組み入れ数が10例と少なかったこと等の理由から、成人2型糖尿病患者を対象とした臨床試験や医療現場の治療実態と比較した場合、試験デザインの一部の適切性にやや疑問がある。しかしながら、成人2型糖尿病患者と比べ

て小児2型糖尿病患者は少ないこと、小児2型糖尿病患者では治療の放置や中断が多いことが医療現場で問題とされており、成人2型糖尿病患者を対象とした臨床試験と同様の食事・運動療法の実施期間や増量方法を規定した場合、脱落例の増加が懸念されること等を踏まえると、計画された試験デザインで実施されたことはやむを得ないと考え。以上の点を考慮し、本剤の小児被験者における有効性については、個々の被験者の成績から評価することが適切と考え、機構はそれに基づいた検討を行った（「(3) 有効性について」の項を参照）。

(3) 有効性について

機構は、POP6739試験での小児被験者における本剤の有効性について、有効性を評価する上で重要と考えられる未治療小児被験者が少なかったこと等から、個々の小児被験者における成績の詳細について提示を求め、申請者から提示された表5及び表6を含めて以下のように考える。

表5 未治療小児被験者における成績の詳細（ITT集団、HbA_{1c}値変化量（%）順に記載）

症例 番号	年齢 (歳) a)	糖尿病 罹病 期間 (日) e)	肥満度 (%) d)	HbA _{1c} 値 (%)			空腹時血糖値 (mg/dL)		本剤投与量 (mg/日) (開始投与量 →維持投与量)	本剤投与 期間 (日)
				ベース ライン	最終 観察時	変化量	ベース ライン	変化量		
AM01	13	42	29.8	11.3	6.1	-5.2	124	-21	1→1	79
AM02	12	66	29.2	11.1	6.6	-4.5	124	4	1→1	93
AM03	15	217	24.3	8.9	7.3	-1.6	201	-74	1→4	182
AM04	9	286	16.4	6.9	5.9	-1.0	87	0	0.5→0.5	85
AM05	16	490	50.8	6.9	6.6	-0.3	153	-44	1→2	115
AM06	16	313	12.1	6.3	6.1	-0.2	109	-13	0.5→0.5	85
AM07	13	26	-21.2	6.7	6.5	-0.2	101	37	0.5→6	184
AM08 ^{a)}	15	63	1.8	7.3	7.2	-0.1	139	15	0.5→6	183
AM09 ^{b)c)}	14	155	72.8	8.4	8.7	0.3	192	59	1→1	89
AM10 ^{a)b)c)}	13	283	81.9	8.6	15.1	6.5	139	236	1→2	67

a) 維持投与量投与期間（8週）不足例、b) 服薬不良例、c) 中止例、d) ベースラインの値

e) 罹病期間（日）＝同意取得日（年月日）－2型糖尿病診断日（年月日）から算出

表6 既治療小児被験者における成績の詳細 (ITT 集団、HbA_{1c}値変化量 (%) 順に記載)

症例 番号	年齢 (歳) ^{a)}	肥満度 (%) ^{a)}	HbA _{1c} 値 (%)			空腹時血糖値 (mg/dL)		本剤投与量 (mg/日) (開始投与量 →維持投与量)	本剤投与期間 (日) ^{a)}
			ベース ライン	最終 観察時	変化量	ベース ライン	変化量		
AM11	13	61.3	11.8	8.6	-3.2	296	-123	2→4	126
AM12 ^{b)}	14	57.4	12.5	9.9	-2.6	322	-116	1→4	197
AM13	11	16.6	11.1	8.9	-2.2	195	-107	1.5→4	198
AM14	12	33.1	11.6	9.6	-2.0	262	-30	1→4	146
AM15	13	59.2	7.0	5.7	-1.3	115	-18	1→1	80
AM16	15	46.2	9.1	8.2	-0.9	233	-43	2→6	113
AM17	12	37.2	9.8	9.2	-0.6	230	-46	1→4	193
AM18	13	24.7	7.2	6.9	-0.3	95	0	0.5→0.5	83
AM19	12	2.9	7.3	7.0	-0.3	115	12	0.5→0.5	83
AM20 ^{a)}	12	52.2	10.8	10.5	-0.3	264	-48	2→6	139
AM21	15	24.9	5.7	5.5	-0.2	96	8	2→1	119
AM22	11	-10.5	6.7	6.5	-0.2	132	14	2→2	84
AM23	9	-2.3	7.4	7.3	-0.1	133	-3	0.5→1	150
AM24	15	68.5	5.6	5.6	0.0	84	2	1→1	87
AM25	12	18.0	5.9	5.9	0.0	98	13	1→1	83
AM26	16	18.3	6.8	6.8	0.0	173	-20	1→1	79
AM27	14	-10.4	7.2	7.2	0.0	152	5	1→1	90
AM28	14	51.2	6.1	6.2	0.1	112	26	1→1	90
AM29 ^{b)}	15	-9.2	6.5	6.8	0.3	121	2	1→2	126
AM30	15	41.3	8.8	9.1	0.3	118	27	1→1	76
AM31	16	70.6	7.5	8.3	0.8	139	15	1→2	140
AM32	14	17.5	8.7	9.6	0.9	191	13	1→6	167
AM33	13	82.2	7.0	8.0	1.0	127	27	1→1	84
AM34	13	40.1	7.9	8.9	1.0	144	74	2→2	115
AM35	14	12.7	10.7	12.4	1.7	271	-12	2→6	194

a) 維持投与量の投与期間 (8 週) 不足例、b) 中止例、c) ベースラインの値、d) 試験薬として本剤が投与された期間

未治療小児被験者において (表5) 本剤投与後にベースラインよりもHbA_{1c}値が低下した8例の個々の成績を検討した。症例番号AM01^{*}及びAM02^{*}では、1 mg/日継続投与でHbA_{1c}値はそれぞれ-5.2 %と-4.5 %の低下を示したものの、空腹時血糖値の変化量がそれぞれ21 mg/dLの低下 (124 mg/dL→103 mg/dL)、4 mg/dLの上昇 (124 mg/dL→128 mg/dL) と、ベースラインの空腹時血糖値がHbA_{1c}値高値に相応な値を示しておらず、両症例の糖尿病罹病期間は3ヵ月以内と短いことから、糖尿病の診断後、本剤投与開始までに行われた食事・運動療法による血糖コントロール改善がHbA_{1c}値変化量に大きく影響した可能性は否定できない。症例番号AM03^{*}及びAM04^{*}では、HbA_{1c}変化量はそれぞれ-1.6 %、-1.0 %と低下しているが、症例番号AM05^{*}、AM06^{*}、AM07^{*}、AM08^{*}では、それぞれのHbA_{1c}変化量は-0.3 %、-0.2 %、-0.2 %、-0.1 %と、その低下はわずかであった。理由として、症例番号AM05^{*}、AM06^{*}、AM07^{*}のベースラインのHbA_{1c}値が目標とする6.5 %に近い値であったこと、症例番号AM08^{*}では維持投与量の投与期間が不足していたことがHbA_{1c}値の変化に影響した可能性が考えられる。一方、2例 (症例番号AM09^{*}及びAM10^{*}) ではHbA_{1c}値の変化量はそれぞれ0.3 %及び6.5 %と、HbA_{1c}値が増加したが、いずれも服薬不良例であったことが影響したものと考えられる。

以上より、未治療小児被験者 (10例) において、主な有効性評価項目であるHbA_{1c}値変化量の平均値の結果から、本剤の有効性が明確に示されたとまではいえないと考える。しかしながら、10例のうち、HbA_{1c}値の低下がみられた症例が存在すること (表5)、既治療小児被験者において、増量によりHbA_{1c}値の大きな低下がみられた症例 (症例番号: AM16^{*}、AM11^{*}、AM12^{*}、

AM13^{*}、AM17^{*}、AM14^{*}）、維持投与によりHbA_{1c}値が低下し目標値の6.5 %未満に達した症例（症例番号：AM15^{*}）が存在すること（表6）、さらに、成人と小児で薬物動態に大きな相違はみられていないことが示されていること（「(ii) 臨床薬理試験の概要 母集団薬物動態解析」の項を参照）も踏まえると、本剤投与によりHbA_{1c}値が低下する小児2型糖尿病患者が存在すると思われる。

近年、小児2型糖尿病では、糖尿病合併症の頻度が小児1型糖尿病より高いとされる（Yokoyama H, *et al.*, *Kidney Int*, 2000; 58: 302-311）等の理由から、治療の重要性が高まっている。また、小児2型糖尿病においてSU剤の使用実態があり、本剤の適応外使用（小児への適応）に関する要望が関連学会から示されていることに鑑みると、小児2型糖尿病に対する本剤の有効性は期待できると考える。さらに、本剤は国内外を通じて多数の成人2型糖尿病患者に使用され、その有効性及び安全性について相当の臨床データが蓄積されていること、小児2型糖尿病の成因は成人2型糖尿病の場合と同様にインスリン分泌不全とインスリン抵抗性であり、両者の病態に本質的な違いはないと考えられること、及び個々の症例で検討した限りでは、小児2型糖尿病に対する本剤の有効性が支持されたと考える。しかしながら、POP6739試験における小児被験者（特に未治療被験者）の検討症例が少数であったことから、製造販売後において引き続き本剤の未治療例・既治療例を含めて有効性に関して可能な限り多くの情報を収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(4) 安全性について

1) 低血糖

機構は、POP6739試験で認められたすべての有害事象の発現率は、未治療小児被験者及び既治療小児被験者のいずれも成人被験者と同様であり（表3）、重要な副作用である低血糖症については、小児被験者では成人被験者より発現率が低く、夜間低血糖は成人被験者のみで認められていることから、低血糖症の診断において小児と成人の差が影響していないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。低血糖症の発現率は、小児被験者全体では8.6 %（3/35例）、成人被験者では18.9 %（20/106例）であった。夜間低血糖の発現率は、成人被験者で1.9 %（2/106例）であり、小児被験者では認められなかった。本試験の試験実施計画書では低血糖症の診断基準は明記されていなかったため、各被験者の低血糖症の自覚症状又は他覚所見から医師により判断された。また、試験開始時に被験者やその保護者に対して低血糖症について説明が行われ、低血糖症が発現した場合は、可能な限りその時点の血糖値を自己測定するよう指導が行われた。SMBG値別の低血糖症発現状況を検討したところ（表7）、小児被験者では血糖値50 mg/dL以上の低血糖症は認められなかったことから、小児被験者では軽度の低血糖症が発現しても、患者又は保護者等に認識されない可能性は否定できないものの、重篤な有害事象として報告された低血糖症は認められていない。

表 7 SMBG 値別の低血糖症発現状況 (ITT 集団)

SMBG 値 (mg/dL)	小児被験者						成人被験者 (n=106)	
	全体 (n=35)		未治療 (n=10)		既治療 (n=25)			
	発現例数 (発現率%)	件数	発現例数 (発現率%)	件数	発現例数 (発現率%)	件数	発現例数 (発現率%)	件数
全体	3 (8.6)	3	1 (10.0)	1	2 (8.0)	2	20 (18.9)	60
70 以上	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	6 (5.7)	7
70 未満	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	7 (6.6)	13
50 未満	1 (2.9)	1	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	3 (2.8)	4
36 未満	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (0.9)	1
不明	2 (5.7)	2	1 (10.0)	1	1 (4.0)	1	14 (13.2)	35

機構は、POP6739試験の未治療小児被験者、既治療小児被験者及び成人被験者それぞれについて、本剤の増量の有無別及び維持投与量別に有害事象全体及び低血糖症の発現状況を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。小児被験者全体、未治療小児被験者、既治療小児被験者及び成人被験者について、本剤の増量の有無別及び維持投与量別にすべての有害事象及び低血糖症の発現割合を検討したところ (表8)、本剤の増量による有害事象及び低血糖症の発現率の上昇は特に認められなかった。

表 8 小児及び成人被験者における有害事象の発現割合 (増量の有無別及び維持投与量別、ITT 集団)

		小児被験者						成人被験者 (n=106)	
		全体 (n=35)		未治療 (n=10)		既治療 (n=25)			
		すべての有害事象	低血糖症	すべての有害事象	低血糖症	すべての有害事象	低血糖症	すべての有害事象	低血糖症
非増量群全体		14/18 (77.8)	1/18 (5.6)	5/5 (100.0)	0/5 (0.0)	9/13 (69.2)	1/13 (7.7)	40/69 (58.0)	13/69 (18.8)
維持投与量別	0.5 mg	2/4 (50.0)	0/4 (0.0)	2/2 (100.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	0/2 (0.0)	20/32 (62.5)	6/32 (18.8)
	1 mg	9/11 (81.8)	1/11 (9.1)	3/3 (100.0)	0/3 (0.0)	6/8 (75.0)	1/8 (12.5)	19/36 (52.8)	7/36 (19.4)
	2 mg	3/3 (100.0)	0/3 (0.0)	—	—	3/3 (100.0)	0/3 (0.0)	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)
増量群全体		11/17 (64.7)	2/17 (11.8)	3/5 (60.0)	1/5 (20.0)	8/12 (66.7)	1/12 (8.3)	29/37 (78.4)	7/37 (18.9)
維持投与量別	1 mg	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	—	—	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	12/15 (80.0)	2/15 (13.3)
	2 mg	3/4 (75.0)	0/4 (0.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	2/2 (100.0)	0/2 (0.0)	13/16 (81.3)	4/16 (25.0)
	3 mg	—	—	—	—	—	—	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)
	4 mg	4/6 (66.7)	1/6 (16.7)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	4/5 (80.0)	1/5 (20.0)	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)
	6 mg	4/6 (66.7)	1/6 (16.7)	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)	2/4 (50.0)	0/4 (0.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)

発現例数/各カテゴリーの例数 (発現率%)

以上より、患者及び保護者等には低血糖症についての教育が実施されることも考慮すると、本剤は小児 2 型糖尿病患者においても安全に使用できると考えられる。しかしながら、小児では成人に比較し糖尿病や低血糖症状に対する理解が困難な場合も想定されるため、添付文書 (案) では、使用上の注意の重要な基本的注意に「小児に投与する際には、低血糖症状及びその対処方法について保護者等にも十分説明すること。」を追記し、注意喚起することとする。また、POP6739 試験で安全性が検討された小児被験者は少数であることから、製造販

売後調査においてさらに多くの安全性情報を収集する予定である。

機構は、以下のように考える。POP6739 試験における低血糖症の発現率は、未治療小児被験者及び既治療小児被験者では成人被験者に比べて低く、重篤な低血糖症及び夜間低血糖は認められなかったことを確認した。しかし、本試験で検討された小児被験者数が少数であること、小児では成人に比べて低血糖症に対する理解が困難な場合があることから、低血糖症の自覚症状や対応方法について、患者のみならず保護者等に十分指導する旨を注意喚起する必要があると考える。添付文書において当該注意喚起を行うとの申請者の対応は適切であるが、小児に対して慎重に投与する旨の注意喚起も行う必要があると考える。また、検討された小児被験者数が少数であり、製造販売後調査において今後も引き続き小児 2 型糖尿病患者の安全性について確認するとの申請者の対応は適切と考える（「(7) 製造販売後調査について」の項を参照）。

2) 体重への影響

機構は、POP6739試験では、小児被験者において最終観察時の体重がベースラインから増加していることを踏まえ、本剤が体重増加に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。POP6739試験のベースラインから最終観察時までの体重変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、小児被験者全体で 1.62 ± 2.76 kg（未治療小児被験者 1.80 ± 3.31 kg、既治療小児被験者 1.56 ± 2.61 kg）、成人被験者で 0.99 ± 1.87 kgであり、小児被験者における本剤投与前後の体重増加量は成人被験者よりやや大きかった。本剤投与前後のBMI変化量は小児被験者全体で 0.41 ± 1.03 kg/m²（未治療小児被験者 0.53 ± 1.13 kg/m²、既治療小児被験者 0.37 ± 1.02 kg/m²）、成人被験者で 0.39 ± 0.75 kg/m²の増加であり、小児被験者と成人被験者で同程度であったことから、小児被験者における体重増加は成長による増加も含まれていたと考えられる。一方、本試験において、ベースラインから最終観察時に肥満度に基づく肥満の区分が悪化した被験者が認められており（未治療小児被験者1例：軽度肥満→中等度肥満、既治療小児被験者2例：正常→軽度肥満）、小児被験者では食事管理が難しく、適切な食事療法が維持できず体重増加をきたした可能性は否定できない。ただし、本剤は長期投与した場合に体重増加を起こしにくいという報告もあることから（Weitgasser R, *et al.*, *Diabetes Res Clin Pract*, 2003; 61: 13-19.11, Bugos C, *et al.*, *Diabetes Res Clin Pract*, 2000; 50: s47）、本剤はSU剤の中で肥満患者に対して使用し易い薬剤と考えられる。

機構は、以下のように考える。小児被験者における本剤の体重増加作用は、成人被験者と比較して特に大きいものではないと判断される。また、添付文書において、本剤投与中は食事摂取量、体重の推移等に留意する旨の注意喚起がなされていることから特段の問題はないと考え、申請者の回答を了承した。

(5) 効能・効果について

本剤は「インスリン非依存型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得

られない場合に限る。)」を効能・効果として1999年9月（0.5 mg錠については2009年12月）に承認されたが、日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（葛谷健、他、糖尿病、1999; 42: 385-404）に基づき、効能・効果の記載を「2型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）」に改めることが適切と考える。

(6) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。小児での用法・用量については、POP6739 試験で検討された母集団薬物動態解析結果において、小児被験者と成人被験者の薬物動態に大きな相違がみられなかったことから、成人での承認用量が小児にも概ね適用できると考えた。

開始投与量について、POP6739 試験で小児被験者に用いられた投与量は1 mg/日が最も多く57.1 %（20/35 例：未治療小児被験者 6 例、既治療小児被験者 14 例）であった。開始投与量が0.5 mg/日であった小児被験者は、小児被験者全体で20 %（7/35 例：未治療小児被験者 4 例、既治療小児被験者 3 例）であった。小児では低体重や低年齢により開始投与量の調整が必要となる可能性が考えられ、小児への安全性を考慮し無用な副作用発現を抑えるためにも、低用量の0.5 mg/日による治療開始を選択可能とすることは適切と考えられた。このため、小児2型糖尿病患者の開始投与量を「0.5～1 mg」と設定することが妥当と考えた。

維持投与量については、最終観察時の本剤の維持投与量（最終投与量）は、1 mg/日が最も多く、小児被験者全体の37.1 %（13/35 例：未治療小児被験者 3 例、既治療小児被験者 10 例）であった。維持投与量（最終投与量）が0.5 mg/日であった被験者は、小児被験者全体で11.4 %（4/35 例：未治療小児被験者 2 例、既治療小児被験者 2 例）であった。小児被験者全体の82.9 %（29/35 例）で維持投与量が0.5～4 mg/日であったことから、小児でも成人の維持投与量4 mg/日までを適用できると考えた。また、最大投与量については、6 mg/日まで増量した被験者は小児被験者全体で17.1 %（6/35 例）、成人で1.9 %（2/106 例）と、成人被験者よりも小児被験者全体に多く、小児被験者において6 mg 投与時に副作用は認められなかったことから、小児においても成人と同様に、1日最大投与量を6 mg とすることに問題はないと考えた。

以上を踏まえ、小児では0.5～1 mg/日より開始し、維持投与量を0.5～4 mg/日とし、必要に応じて適宜増減することとした。また、最大投与量は、成人と同様に6 mg/日と設定した。

一方、成人被験者について、投与開始量が0.5 mg/日の例では、1.0 mg/日の例に比べて年齢が高く、ベースラインのHbA_{1c}値は低かった。したがって、0.5 mg/日で投与開始された未治療小児被験者及び成人被験者の特徴として、未治療小児では低体重であること、成人では高齢者であること、未治療小児及び成人ともにベースラインのHbA_{1c}値及び空腹時血糖値が低かった。

表9 未治療小児被験者及び成人被験者における本剤開始投与量別の背景 (ITT 集団)

	未治療小児被験者 (n=10)		成人被験者 (n=106)		
	0.5 mg/日 (n=4)	1.0 mg/日 (n=6)	0.5 mg/日 (n=51)	1.0 mg/日 (n=54)	2.0 mg/日 (n=1)
年齢 ^{a)}	13.25 (3.10)	13.83 (1.47)	64.94 (10.43)	59.74 (13.51)	41.00
性別					
男性 (%)	3 (75.0)	4 (66.7)	35 (68.6)	30 (55.6)	1 (100)
女性 (%)	1 (25.0)	2 (33.3)	16 (31.4)	24 (44.4)	0
体重 ^{a)}	47.53 (13.25)	84.47 (22.12)	63.75 (10.09)	63.33 (13.58)	60.30
BMI ^{a)}	19.73 (3.41)	29.52 (5.13)	24.56 (3.13)	24.09 (4.34)	21.70
HbA _{1c} ^{a)}	6.80 (0.42)	9.20 (1.70)	7.96 (0.72)	9.36 (1.50)	9.50
空腹時血糖 ^{a)}	109.00 (21.97)	155.50 (33.66)	150.73 (24.18)	181.33 (41.38)	186.00

平均値 (標準偏差)、性別については例数 (%)

a) ベースラインの値

さらに、最終観察時の投与量 (維持投与量) が0.5 mg/日であった成人被験者における有効性を検討したところ、維持投与量が0.5 mg/日であった成人被験者34例のうち、32例は開始投与量の0.5 mg/日が最終観察時まで維持され、2例は開始投与量1.0 mg/日から減量された後、維持投与量として0.5 mg/日が投与されていた。維持投与量が0.5 mg/日であった成人被験者34例において、ベースラインから最終観察時までのHbA_{1c}の変化量は -1.02 ± 0.85 %であり、最終観察時のHbA_{1c}値は 6.89 ± 0.56 %であった。

安全性については、POP6739 試験での成人被験者における低血糖症の投与開始後から4週間ごとの発現状況を検討した (表10)。0.5 mg/日開始例では、4週未満9.8% (5/51例) 8件、4週以上8週未満9.8% (5/51例) 6件、8週以上12週未満5.9% (3/51例) 4件であり、発現時期別の発現頻度に一定の傾向は認められなかったが、1.0 mg/日開始例では、4週未満13.0% (7/54例) 19件、4週以上8週未満9.3% (5/54例) 6件、8週以上12週未満7.5% (4/53例) 4件であり、1.0 mg/日開始例では0.5 mg/日に比べて、投与開始後早期にやや多く低血糖症が発現している傾向が認められた。

以上の結果から、低血糖症の発現頻度は、0.5 mg/日開始例では1.0 mg/日開始例に比べて、投与開始後早期において少ない傾向が認められた。

表 10 本剤開始投与量別及び発現時期別のすべての有害事象及び低血糖症の発現状況
(試験期間全体、成人被験者、ITT 集団)

開始投与量	投与開始後発現時期 ^{a)}	成人被験者 (n=106)				
		例数	すべての有害事象		低血糖症	
			発現例数 (発現率%) ^{b)}	件数	発現例数 (発現率%) ^{b)}	件数
0.5 mg/日	試験期間全体	51	34 (66.7)	97	9 (17.6)	29
	4 週未満	51	17 (33.3)	24	5 (9.8)	8
	4 週以上 8 週未満	51	15 (29.4)	19	5 (9.8)	6
	8 週以上 12 週未満	51	13 (25.5)	29	3 (5.9)	14
	12 週以上 16 週未満	40	6 (15.0)	6	0 (0.0)	0
	16 週以上 20 週未満	18	3 (16.7)	5	0 (0.0)	0
	20 週以上 24 週未満	10	5 (50.0)	10	0 (0.0)	0
	24 週以上 28 週未満	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	不明	51	2 (3.9)	4	1 (2.0)	1
1.0 mg/日	試験期間全体	54	34 (63.0)	77	11 (20.4)	31
	4 週未満	54	17 (31.5)	33	7 (13.0)	19
	4 週以上 8 週未満	54	13 (24.1)	18	5 (9.3)	6
	8 週以上 12 週未満	53	10 (18.9)	11	4 (7.5)	4
	12 週以上 16 週未満	33	9 (27.3)	11	0 (0.0)	0
	16 週以上 20 週未満	14	1 (7.1)	1	0 (0.0)	0
	20 週以上 24 週未満	9	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0
	24 週以上 28 週未満	6	1 (16.7)	2	1 (16.7)	2
	不明	54	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
2.0 mg/日	試験期間全体	1	1 (100.0)	2	0 (0.0)	0
	4 週未満	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	4 週以上 8 週未満	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	8 週以上 12 週未満	1	1 (100.0)	1	0 (0.0)	0
	12 週以上 16 週未満	1	1 (100.0)	1	0 (0.0)	0
	16 週以上 20 週未満	0	-	-	-	-
	20 週以上 24 週未満	0	-	-	-	-
	24 週以上 28 週未満	0	-	-	-	-
	不明	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

a) 発現時期が特定されていない有害事象は不明に含めた

b) 各時点の例数を分母として算出

また、本剤の市販後調査において、2000年の発売以来収集された5989例のデータのうち、薬物療法が行われていない未治療患者（有効性解析対象症例）1978例について、0.5 mg/日及び1.0 mg/日で投与開始された患者数はそれぞれ136例及び1320例であり、0.5 mg/日の136例中89例は0.5 mg/日のまま調査を終了した。1.0 mg/日で投与開始された1320例は、1038例がそのまま調査を終了したが、79例は0.5 mg/日へ減量されていた。最終投与量が0.5 mg/日又は1.0 mg/日であった症例は176例及び1102例であった。0.5 mg/日又は1.0 mg/日投与開始例の平均年齢は、0.5 mg/日が62.71歳、1.0 mg/日が60.99歳であった。投与前のHbA_{1c}値は0.5 mg/日開始例が7.95±1.45 %及び1.0 mg/日開始例が8.26±1.57 %であり、0.5 mg/日開始例の方がわずかに低く、最終的なHbA_{1c}変化量はそれぞれ-1.26±1.25 %及び-1.50±1.49 %であった。安全性については、副作用の発現割合は0.5 mg/日開始例で2.21 % (3/136例)、1.0 mg/日開始例で4.62 % (61/1320例)、低血糖症の副作用の発現割合は0.5 mg/日開始例で2.21 % (3/136例)、1.0 mg/日開始例で1.67 % (22/1320例)と同様であった。

以上、POP6739試験の結果及び国内市販後調査データ等を考慮し、成人に対しても小児と同様に0.5 mg/日を開始投与量及び維持投与量として設定することは、有効性及び安全性の観

点から適切であると判断した。したがって、申請用法・用量を以下のように変更する。

【用法・用量】

<申請時>

通常、成人にはグリメピリドとして 1 mg より開始し、1 日 1～2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 1～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。

通常、小児にはグリメピリドとして 0.5～1 mg より開始し、1 日 1～2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 0.5～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。

<申請者変更案>

通常、グリメピリドとして 0.5～1 mg より開始し、1 日 1～2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 0.5～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。

(申請時の点線部削除、実線部変更)

機構は、以下のように考える。

POP6739 試験の成績から、小児被験者と成人被験者の薬物動態に大きな相違がみられていないこと、安全性について、未治療小児被験者及び既治療小児被験者において成人被験者と特段の差異を認めないことを確認した。有効性については、「(3) 有効性について」の項で述べたように、未治療小児被験者 (10 例) において、主な有効性評価項目である HbA_{1c} 値変化量の平均値の結果から、本剤の有効性が明確に示されたとまではいえないが、小児 2 型糖尿病の成因は成人 2 型糖尿病の場合と同様にインスリン分泌不全とインスリン抵抗性であり、両者の病態に本質的な違いはないと考えられること、及び個々の症例で検討した限りでは、小児においても本剤の有効性は期待できるものとする。

また、年齢や体重等によって本剤投与時の低血糖症の発現リスクが高いと判断される場合があることから、開始投与量として 0.5 mg/日を設定することは成人も含めて許容可能と考える。維持投与量については、未治療及び既治療小児被験者の個々の症例における本剤投与量の範囲 (表 5 及び表 6) や有効性及び安全性に関する臨床成績を勘案すると、小児においても成人と同様の維持用量 (通常 1 日 1～4 mg で、必要に応じて適宜増減する) とすることに大きな問題はないと考える。

以上を踏まえると、POP6739 試験において検討された 9 歳以上の小児については、成人と同様の用法・用量で本剤を使用することに特に問題はないと考えることから、用法・用量を以下のように整備することが適切と考える。なお、9 歳未満の小児での安全性は検討されていないことから、添付文書の小児等への投与の項において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び 9 歳未満の小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない) 旨を注意喚起

することが適切と考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

【用法・用量】

<申請時>

通常、成人にはグリメピリドとして1 mg より開始し、1日1～2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6 mg までとする。

通常、小児にはグリメピリドとして0.5～1 mg より開始し、1日1～2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日0.5～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6 mg までとする。

<機構変更案>

通常、グリメピリドとして1日0.5～1 mg より開始し、1日1～2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6 mg までとする。

(申請時の点線部削除、実線部追加)

(7) 製造販売後調査について

申請者は、本剤の使用実態下における小児の安全性・有効性に関する長期投与情報を収集し、適正使用情報を把握することを目的として、観察期間1年、予定症例数50例、症例登録期間2年間の特定使用成績調査を計画している。

機構は、日本人小児2型糖尿病患者は少数であること、治療の放置や中断が多いこと等の理由から長期間の治療継続例のデータを多数収集することは難しいことを考慮すると、申請者の対応について特段の問題はないと考えるが、長期間投与された症例を可能な限り集積する必要があると考える。製造販売後調査については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.3.5-1)に対してGCP実地調査が実施された。その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の小児 2 型糖尿病に対する有効性は期待できるものと判断し、そのベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は小児 2 型糖尿病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、本剤投与の臨床的意義はあると考える。なお、検討された症例数が少数であったことから、本剤の安全性及び有効性について製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤の新たな用法・用量を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 5 月 11 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①アマリール 1 mg 錠、②同 3 mg 錠、③同 0.5 mg 錠
〔一 般 名〕	グリメピリド
〔申 請 者〕	サノフィ・アベンティス株式会社
〔申請年月日〕	①②平成 21 年 6 月 30 日 ③平成 22 年 3 月 5 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、小児被験者における本剤の有効性について以下のように考えた。近年、小児 2 型糖尿病では、糖尿病合併症の頻度が小児 1 型糖尿病より高いとされる（Yokoyama H, *et al.*, *Kidney Int*, 2000; 58: 302-311）等の理由から、治療の重要性が高まっており、また、小児 2 型糖尿病において SU 剤の使用実態があり、本剤の適応外使用（小児への適応）に関する要望が関連学会から示されていることに鑑みると、小児 2 型糖尿病に対する本剤の有効性は期待できると考えられる。さらに、本剤は国内外を通じて多数の成人 2 型糖尿病患者に使用され、その有効性及び安全性について相当の臨床データが蓄積されていること、小児 2 型糖尿病の成因は成人 2 型糖尿病の場合と同様にインスリン分泌不全とインスリン抵抗性増大であり、両者の病態に本質的な違いはないと考えられること、及び提出された臨床試験成績のうち個々の症例について検討した結果からも、小児 2 型糖尿病に対する本剤の有効性が支持されたと考えた。しかしながら、POP6739 試験における小児被験者（特に未治療被験者）の検討症例が少数であったことから、製造販売後において引き続き本剤の有効性に関して可能な限り多くの情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 用法・用量について

機構は、年齢や体重等によって本剤投与時の低血糖症の発現リスクが高いと判断される場合があることから、開始投与量として 0.5 mg/日を設定することは成人も含めて許容可能と考えた。維持投与量については、未治療及び既治療小児被験者の個々の症例における本剤投与量の範囲

(表 5 及び表 6) や有効性及び安全性に関する臨床成績を勘案すると、小児においても成人と同様の維持投与量(通常 1 日 1~4 mg で、必要に応じて適宜増減する)とすることに大きな問題はないと考えた。なお、9 歳未満の小児での安全性は検討されていないことから、添付文書の小児等への投与の項において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び 9 歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)旨を注意喚起することが適切であり、また、小児に対して慎重に投与する旨の注意喚起も行う必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、申請時の用法・用量を以下のとおり変更するよう申請者に求めるとともに、添付文書において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び 9 歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)旨、及び小児に対して慎重に投与する旨の注意喚起を行うよう申請者に求めた。

<申請時>

通常、成人にはグリメピリドとして 1 mg より開始し、1 日 1~2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 1~4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。

通常、小児にはグリメピリドとして 0.5~1 mg より開始し、1 日 1~2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 0.5~4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。

(下線部追加)

<変更後>

通常、グリメピリドとして 1 日 0.5~1 mg より開始し、1 日 1~2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 1~4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。

(下線部追加、変更(「通常、成人には」の「成人には」を削除))

申請者は、以下のように回答した。上記のとおり用法・用量を変更する。また、添付文書の小児等への投与の項において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び 9 歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)旨を記載するとともに、慎重投与の項に小児を追加し、注意喚起を行う。

機構は、回答を了承した。

(3) 製造販売後調査について

機構は、日本人小児 2 型糖尿病患者は少数であること、治療の放置や中断が多いこと等の理由から長期間の治療継続例のデータを多数収集することは困難であることを考慮すると、申請者の対応について特段の問題はないと考えるが、長期間投与された症例のデータを可能な限り集積する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。さらに、小児 2 型糖尿病患者に本剤を長期間

投与した場合、成人と同様に SU 剤に対する 2 次無効が生じる可能性、及び小児期から投与を開始するため、膵 β 細胞機能障害がより若年時に生じる可能性が懸念されとの意見が述べられた。

以上を踏まえ機構は、本剤の製造販売後調査について、長期投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集するために、長期間投与された症例のデータを可能な限り集積できるよう考慮した調査計画を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示して、以下のように回答した。小児 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。調査項目としては、臨床経過や低血糖症等の有害事象の発現状況等に加えて、内因性インスリン分泌能を検討するために、空腹時インスリン値や空腹時血糖値等を可能な限り収集するとともに、有効性に関して、HbA_{1c} のデータ等を収集することで、本剤の長期投与による二次無効が生じる可能性及び小児期から投与を開始することによって膵 β 細胞機能障害が生じる可能性等について検討する。観察期間については、1 年間とする予定であったが、これらの点について検討できるように最長 3 年（最短 1 年）に変更した。調査予定症例数については、安全性解析対象症例として新たに本剤が投与される小児 2 型糖尿病患者 35 例（最大 15 例の脱落例を考慮し、登録予定症例数は 50 例）とした。なお、可能な限り長期間投与された症例のデータを収集できるよう、糖尿病専門医あるいは内分泌代謝科専門医が所属する小児科等の施設を中心に依頼する予定である。

機構は、申請者の回答に特段の問題はないと考え、回答を了承した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、以下の指示事項を付すこととする。

[効能・効果] 2 型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）

（下線部変更）

[用法・用量] 通常、グリメピリドとして 1 日 0.5～1 mg より開始し、1 日 1～2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 1～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。

（下線部追加、変更（「通常、成人には」の「成人には」を削除））

[指示事項] 小児 2 型糖尿病患者における本剤の投与症例数が限定的であることから、製造販売後において、本剤の小児に対する安全性及び有効性に関する情報を収集し、適切に医療現場に情報提供すること。