

審議結果報告書

平成 23 年 3 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] グルベス配合錠
[一 般 名] ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース
[申 請 者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 4 月 6 日

[審 議 結 果]

平成 23 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 23 年 1 月 31 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]	グルバス配合錠
[一 般 名]	ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース
[申 請 者 名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 4 月 6 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 及びボグリボース 0.2 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 1 月 31 日

[販 売 名] グルベス配合錠
[一 般 名] ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース
[申 請 者 名] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 4 月 6 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の配合意義は認められ、また、2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、単剤併用投与から本配合剤への切り替えによる有効性、安全性、服薬遵守への影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。また、製造販売後において、ミチグリニドカルシウム水和物を使用しても十分な効果が得られない患者における有効性及び安全性についても情報収集する必要がある。

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

[効能・効果] 2 型糖尿病
ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。
[用法・用量] 通常、成人には 1 回 1 錠（ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして 10 mg/0.2 mg）を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 22 年 12 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名]	グルベス配合錠
[一 般 名]	ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース
[申 請 者 名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 4 月 6 日
[剤形・含量]	1 錠中にミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 及びボグリボース 0.2 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病における食後血糖推移の改善
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 回 1 錠（ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして 10 mg/0.2 mg）を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。

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

グルベス配合錠（以下、「本配合剤」）は、速効型インスリン分泌促進薬であるミチグリニドカルシウム水和物と α -グルコシダーゼ阻害薬（以下、「 α -GI」）であるボグリボースの 2 成分を有効成分とする配合剤である。本邦において、申請者が製造販売しているミチグリニドカルシウム水和物製剤（販売名：グルファスト錠 5 mg、同錠 10 mg）は、2004 年 1 月に「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合に限る）」の効能・効果で承認され、その後 2007 年 5 月に α -GI との併用療法、2009 年 2 月にチアゾリジン系薬剤との併用療法が承認されている。一方、ボグリボース製剤（販売名：ベイスン錠 0.2 及び同錠 0.3、製造販売元：武田薬品工業株式会社）は、1994 年 7 月に「糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る）」の効能・効果にて承認され、その後ベイスン錠 0.2 については、2009 年 10 月に「耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制（ただし、食事療法・運動療法を行っても改善されない場合に限る）」の効能・効果が承認されている。

速効型インスリン分泌促進薬は、膵 β 細胞のスルホニルウレア受容体に結合し、短時間作用型のインスリン分泌促進作用を有するのに対し、 α -GI は小腸での糖の分解・吸収を遅らせるという作用機序の違いがある。早期の 2 型糖尿病患者では、空腹時血糖があまり高くなくても食後血糖値が高値を示すことが多いため、食後の高血糖を改善する速効型インスリン分泌促進薬

や α -GI等による治療が普及しているが、それらの単独療法では必ずしも十分な血糖コントロールが得られない場合があり、そのような場合には作用機序の異なる薬剤との併用療法が推奨されている。以上のことから、単独療法で十分な効果が得られない2型糖尿病患者の食後高血糖を改善し、HbA1cの治療目標を達成するための治療法としてミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用療法の意義は高いと申請者は考え、また、医療用配合剤とすることで患者の利便性向上及び服薬コンプライアンスの改善が期待できるとして本配合剤の開発が行われた。

今般申請者は、得られた臨床試験成績等よりミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを配合剤とすることの科学的合理性がある等の観点から、医療用配合剤としての承認要件を満たすと判断し、製造販売承認申請を行った。なお、2010年10月現在、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの配合剤については、海外で承認されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬（ミチグリニドカルシウム水和物）は、既承認製剤「グルファスト錠5mg」及び「同錠10mg」（承認番号21600AMZ00035000及び21600AMZ00036000）の原薬と同一である。

原薬（ボグリボース）については、MF登録番号 []（ [] ）を用いる。なお、原薬（ボグリボース）は、申請者により日本薬局方「ボグリボース」の適合品として管理されている。

(2) 製剤

製剤は、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを有効成分とする配合錠であり、有効成分、賦形剤、崩壊剤、着色剤及び滑沢剤により構成される素錠である。包装形態は、PTP包装（ポリプロピレン/アルミニウム箔）とされ、1錠中にミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースとして、それぞれ10mg及び0.2mgを含有する製剤が申請されている。

製剤は、キッセイ薬品工業株式会社において製造される。製造工程は、製剤工程として第一工程（ [] ）、第二工程（ [] ）、第三工程（ [] ）、第四工程（打錠）及び第五工程（試験・保管）、並びに包装工程として第一工程（包装・表示）及び第二工程（試験・保管）からなる。製剤の品質特性に影響を与える製造パラメータを評価した結果から、製造工程のうち、製剤工程の第 [] 工程（ [] ）及び第 [] 工程（ [] ）が重要工程とされている。なお、第 [] 工程（ [] ）では、 []、 []、 [] の製造パラメータが管理され、第 [] 工程（ [] ）では、 [] 及び [] について、管理項目・管理目標値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル（UV）（ [] [] ）、薄層クロマトグラフィー（TLC）（ [] ）、純度試験（類縁物質（液体クロマトグラフィー（HPLC））（ [] ）、製剤均一性（ミチグリニドカルシウム水和物、ボグリボース）、溶出性（ミチグリニドカルシウム水

和物)及び含量(ミチグリニドカルシウム水和物、ボグリボース)が設定されており、審査の過程において溶出性(ボグリボース)も設定された。なお、規格には設定されていないが、純度試験(類縁物質(HPLC)(██████████))、鏡像異性体(HPLC)(██████████)、水分、硬度、崩壊試験及び微生物限度試験(総好気性微生物数、総真菌数、大腸菌)についても検討されている。

製剤の安定性については、PTP包装品3ロット(██████████)について、長期保存試験(25°C/60%RH、18ヵ月)、加速試験(40°C/75%RH、6ヵ月)が実施された。また、製剤1ロット(██████████)について、苛酷試験(温度[60°C/成り行き湿度、シャーレ(開放)、3ヵ月]、湿度[25°C/84%RH、シャーレ(開放)、3ヵ月]及び光[D65ランプ、シャーレ(開放)、積算照度124万lx・hr及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²以上])が実施された。試験項目は、性状、確認試験(UV(██████████))、TLC(██████████)、純度試験(類縁物質(HPLC)(██████████))、鏡像異性体(HPLC)(██████████)、溶出性(██████████)、含量(██████████)、水分及び硬度とされた。なお、長期保存試験では、微生物限度(総好気性微生物数、総真菌数、大腸菌)も試験項目とされた。その結果、長期保存試験において類縁物質(A*由来)の増加が認められたものの、規格値内であった。加速試験において、類縁物質(A*由来)及び水分の増加、並びに含量(██████████)の低下が認められたものの、規格値内であった。苛酷試験(温度)において、類縁物質(A*由来)の増加、並びに硬度、水分及び含量(██████████)の低下が認められた。苛酷試験(湿度)において、類縁物質(A*由来)及び水分の増加、並びに硬度及び含量(██████████)の低下が認められた。その他の測定項目においては、苛酷試験(光)も含め、品質の経時変化は認められなかった。

以上、長期保存試験(18ヵ月)及び加速試験の結果から、製剤の有効期間はPTP包装品で室温保存するとき、██████ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヵ月まで継続される。

<審査の概略>

製剤におけるボグリボースの溶出性について、申請者は以下のように説明している。各種安定性試験において、ボグリボースの溶出性は変化せず、いずれの溶出条件においても、ミチグリニドカルシウム水和物の溶出挙動と類似し、15分間に90%以上の溶出がみられたことから、ボグリボースの溶出性の評価はミチグリニドカルシウム水和物の溶出性の評価により代用可能と判断し、ボグリボースの溶出性は規格及び試験方法に設定しない。

機構は、ボグリボースの溶出性の評価はミチグリニドカルシウム水和物の溶出性の評価により代用可能とされているが、本配合剤の規格及び試験方法においてボグリボースの溶出性は設定されておらず、実際にはボグリボースの溶出性は管理されず、ミチグリニドカルシウム水和物の溶出性評価によってボグリボースの溶出性に係る規格及び試験方法を代用するわけではな

いこと、また、ボグリボースの溶出性試験を代替する指標が検討されておらず、ボグリボースが食後過血糖の改善を目的とする医薬品であることから、速やかな溶出が担保される必要があると考えた。以上を踏まえ、ボグリボースの溶出性を製剤の規格及び試験方法に設定するよう申請者に求めた。

申請者は、ボグリボースの溶出性を製剤の規格及び試験方法に設定し管理する旨を回答した。機構は、申請者の回答を了承した。

以上、機構は、原薬の規格及び試験方法、安定性、製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯法及び有効期間は、いずれも妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

グルファスト錠における α -GIとの併用療法に係る承認事項一部変更承認申請時に併用投与時の薬理試験について評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

なお、評価済みの当該薬理試験は、効力を裏付ける試験として、正常ラット及びニコチンアミド前処置ストレプトゾトシン誘発2型糖尿病ラットを用いて、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースとの併用効果を確認する試験が実施され、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用投与により併用効果が認められ、その作用は相加的であるという結果であった（詳細はグルファスト錠5 mg及び同錠10 mgの審査報告書（平成19年4月18日付）を参考）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

グルファスト錠における α -GIとの併用療法に係る承認事項一部変更承認申請時に併用投与時の薬物動態試験について評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

併用投与時の毒性について検討されていない。

<審査の概略>

申請者は、グルファスト錠の α -GIとの併用療法に係る承認申請時に、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボース併用投与時の毒性について、以下のように説明した。

インスリン分泌促進薬と α -GI併用時の毒性試験について文献調査を行った。その結果、スルホニル尿素薬であるグリベンクラミド（10 mg/kg/日）又はグリクラジド（30 mg/kg/日）と α -GIであるボグリボース（3 mg/kg/日）をラットに13週間併用投与した場合に、あるいは、速効型インスリン分泌促進薬であるナテグリニド（30～300 mg/kg/日）とボグリボース（0.07～0.67 mg/kg/日）をラットに13週間併用投与した場合に、単独投与ではみられなかった新たな毒性の発現は認められていない（土井孝良他. 薬理と治療, 1994; 22: 3759-3770、ナテグリニ

ド新医薬品情報公開資料 p133)。また、本薬 (1 mg/kg) とボグリボース (0.1 mg/kg) 又はアカルボース (3 mg/kg) をラットに併用投与した場合、本薬の薬物動態パラメータは併用投与による影響をほとんど受けないと考えられる。以上より、ヒトに本薬と α -GI を併用投与した際に、単独投与による毒性試験からヒトでの発現が予想できなかった変化又は単独投与による毒性試験で認められたがヒトで発現しなかった変化などが、新たに危惧すべき副作用として発現する可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。ミチグリニドカルシウム水和物は α -GI との併用療法が既に承認された薬剤であり、併用療法の承認から 3 年以上経過し、これまでに実施されているミチグリニドカルシウム水和物の製造販売後調査においてミチグリニドカルシウム水和物 (10 mg/回以上、1 日 3 回) とボグリボース (0.2 mg/回以上、1 日 3 回) の併用例は 628 例あり、XXXXXXXXXX の処方統計 (2007~2009 年) におけるミチグリニドカルシウム水和物 (10 mg/回以上、1 日 3 回) とボグリボース (0.2 mg/回以上、1 日 3 回) の併用療法の延べ患者数は XXXXXXXXXX 人とされている。以上のように、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースについては相当の併用実態があり、かつ、ミチグリニドカルシウム水和物の市販後データにおいてボグリボースとの併用時に安全性上の特段の懸念もみられていないことを踏まえると、本申請に際しミチグリニドカルシウム水和物とボグリボース併用投与時の毒性について検討されていないことに大きな問題はないと判断した。

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

<提出された資料の概略>

評価資料として、生物学的同等性試験 (KMV1101 試験) の成績が提出された。血漿中ミチグリニドカルシウム水和物の定量には高速液体クロマトグラフィー/蛍光法が用いられ、定量下限は 5 ng/mL であった。なお、濃度はミチグリニドに換算した値で記載している。

生物学的同等性試験 (5.3.1.2.3 : 試験番号 KMV1101 <20XXXX 年 XX 月 ~ 20XXXX 年 XX 月 >)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 : 薬物動態試験及び薬力学的試験各 40 例) を対象に、血漿中ミチグリニド濃度 (薬物動態試験) 及びショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果 (薬力学的試験) を指標として、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 単剤 (グルファスト錠 10 mg) とボグリボース 0.2 mg 単剤 (ベイスン錠 0.2) の併用投与と、本配合剤投与の生物学的同等性を検討するため、それぞれ無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、薬物動態試験については、第 I 期及び第 II 期に本配合剤 1 錠又はグルファスト錠 10 mg 及びベイスン錠 0.2 (各 1 錠) をいずれも絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた。薬力学的試験については、第 I 期及び第 II 期に本配合剤 1 錠又はグルファスト錠 10 mg 及びベイスン錠 0.2 (各 1 錠) をいずれも 1 日目は昼夕食直前の 2 回、2~4 日目は 1 日 3 回毎食直前、5 日目は朝のショ糖負荷前の 1 回反復経口投与とさ

れ、各期の休薬期間は7日間以上とされた。

薬物動態試験については、総投与例数40例全例が生物学的同等性及び安全性解析対象とされた。薬力学的試験については、総投与例数40例全例が安全性解析対象とされ、「治験実施計画書の遵守が不可能になったためもしくは治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を必要と判断したため」に第Ⅱ期の単剤併用投与前に治験を中止した1例を除く39例が生物学的同等性解析対象とされた。

薬物動態について、血漿中ミチグリニドの C_{max} 及び AUC_{0-5hr} の幾何平均比（本配合剤投与/単剤併用投与）とその両側90%信頼区間は、1.00 [0.90, 1.12] 及び1.04 [0.99, 1.09] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成9年12月22日付 医薬審第487号平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号により一部改正、以下、「ガイドライン」）における同等性の判定基準（パラメータの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲）内であった。本配合剤投与時及び単剤併用投与時の薬力学的作用について、投与1日目及び5日目の、朝のシヨ糖負荷後の血漿中グルコースの ΔC_{max} 及び ΔAUC_{0-3hr} の平均値の差（（本配合剤投与-単剤併用投与）/単剤併用投与 $\times 100$ ）とその両側90%信頼区間は、6.5% [-2.9, 16.0] 及び7.9% [-0.4, 16.2] であり、本配合剤投与及び単剤併用投与のいずれにおいても、投与1日目（治験薬投与前）に比較して投与5日目で血漿中グルコース濃度の上昇抑制が認められた。

安全性について、薬物動態試験における有害事象は本配合剤投与で40例中12例（30.0%）に14件、単剤併用投与で40例中13例（32.5%）に17件認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、本配合剤投与で11例に11件、単剤併用投与で11例に15件認められた。低血糖症は本配合剤投与で7例に7件（いずれも軽度）、単剤併用投与で9例に10件（いずれも軽度）認められ、すべて副作用とされた。薬力学的試験における有害事象は本配合剤投与で40例中5例（12.5%）に6件、単剤併用投与で40例中6例（15.4%）に9件認められた。副作用は、本配合剤投与で4例に5件、単剤併用投与で2例に4件認められた。低血糖症は認められなかった。薬力学的試験の第Ⅰ期に本配合剤が投与され、そう痒症及び発疹が認められた1例は治験中止となったが、薬物動態試験及び薬力学的試験のいずれにおいても死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 生物学的同等性試験について

申請者は、以下のように説明している。ボグリボースは経口投与後、消化管からほとんど吸収されないことから、生物学的同等性試験（薬力学的試験）では、既に実施されているベイスンOD錠のベイスン錠との生物学的同等性試験（ベイスンOD錠インタビューフォーム、坂田之訓、他、診療と新薬 2007; 44: 77-90）と同様に、ガイドラインに規定されている薬力学的効果（本配合剤の場合はシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果）を指標として、標準製剤（各単剤）及び試験製剤（本配合剤）間の生物学的同等性を評価した。なお、本配合剤投与時及び単剤併用投与時のシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果は、

ボグリボースによる薬力学的効果だけでなく、ミチグリニドカルシウム水和物による効果も上乘せられて評価されるため、別途、ミチグリニドカルシウム水和物の薬物動態を指標とした生物学的同等性試験（KMV1101 試験（薬物動態試験））を実施し、薬物動態試験及び薬力学的試験の結果を総合的に評価した上で、単剤併用投与と本配合剤投与の生物学的同等性を評価することを計画した。なお、本配合剤の生物学的同等性試験において用いた標準製剤（ベイスン錠 0.2）及び試験製剤（本配合剤）の溶出試験において、いずれの溶出条件においてもラグ時間は認められず、15 分以内に平均 85 %以上の溶出性を示したことから、両製剤からのボグリボースの溶出挙動の類似性が確認されている。

機構は、以下のように考える。ミチグリニドカルシウム水和物については、提出された生物学的同等性試験（KMV1101 試験（薬物動態試験））の成績より、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 単剤と本配合剤は生物学的に同等とみなして差し支えないと判断する。ボグリボースについては、薬力学的試験においてみられたショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果におけるボグリボースの寄与の程度は不明であるものの、単剤併用投与時及び本配合剤投与時の薬力学的作用の差は小さいこと、pH1.2、pH5.0、pH6.8 及び水（いずれもパドル法、50 rpm）並びに pH5.0（パドル法、100 rpm）の条件下での溶出試験において、ボグリボース 0.2 mg 単剤及び本配合剤のいずれもすべての溶出試験条件において 15 分以内に平均 85 %以上のボグリボースが溶出し、ボグリボース単剤と本配合剤からのボグリボースの溶出挙動には大きな差が認められないことから、ボグリボース 0.2 mg 単剤と本配合剤は生物学的に同等とみなして差し支えないと判断する。

(2) 本配合剤の食事の影響について

機構は、本配合剤を用いた食事の影響試験を実施しなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康成人におけるグルファスト錠を用いた単回投与時の薬物動態の検討^{*}において、グルファスト錠 10 mg 投与時（食直前投与）の血漿中ミチグリニド濃度は、投与 0.23±0.05（平均値±標準偏差、以下同様）時間後に C_{max} （1390.7±234.4 ng/mL）に到達した後、1.19±0.10 時間の半減期で消失することが確認されている。一方、ボグリボースは、経口投与後ほとんど体内に吸収されないことが報告されており（平賀興吾. 基礎と臨床 1992; 26: 283-294）、ボグリボース（0.2 又は 0.3 mg）を投与中の 2 型糖尿病患者にミチグリニドカルシウム水和物 10 mg を単回併用投与したとき[†]、血漿中ミチグリニド濃度は投与 0.28±0.09 時間後に C_{max} （1395.8±548.4 ng/mL）に到達した後、1.29±0.16 時間の半減期で消失することが確認されている。また、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg の単剤投与時及びボグリボースとの併用投与時の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1382.91±197.34 及び 1309.59±205.62 ng·hr/mL であり、併用投与時のミチグリニドの血漿中濃度推移は、単剤投与時と同様の推移を示したことから、ボグリボースはミチグリニドカルシウム水和物の経口吸収及び代謝に影響を及ぼさないことが確認されている。本配合剤の生物学的同等性試験（KMV1101 試験（薬

* グルファスト錠 10 mg 他の α -GI 併用療法承認申請時添付資料（KAD107 試験）

† グルファスト錠 10 mg 他の α -GI 併用療法承認申請時添付資料（KAD220 試験）

物動態試験)) においては、グルファスト錠 10 mg 及びベイスン錠 0.2 の併用投与時と本配合剤投与時のミチグリニドカルシウム水和物に係る生物学的同等性が確認されている。また、本配合剤では、XXXXXXXXXX 0.2 mg のボグリボース及び着色剤として微量の三二酸化鉄と黄色三二酸化鉄を添加しており、XXXXXXXXXX にXXXXXXXXXX これらの成分は、いずれも 1 錠当たりの配合割合が XX %以下とXX であり、処方変更の程度はXXXXXXXXXX、本配合剤とグルファスト錠からのミチグリニドカルシウム水和物の溶出性は pH の異なる試験液間 (pH1.2、5.0、6.8 及び水) において同等であることを確認している。なお、本配合剤の安定性試験結果から、ミチグリニドカルシウム水和物の含量及び溶出性は経時的に変化せず、類縁物質の経時的な変化もグルファスト錠と同一であったことから、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX に添加したボグリボース及び着色剤はミチグリニドカルシウム水和物の安定性に影響を及ぼさず、また、ミチグリニドカルシウム水和物の水に対する飽和溶解度 (1.44~1.45 mg/mL) より、10 mg のミチグリニドカルシウム水和物は、服用時に十分に溶解すると考える。

以上のことから、本配合剤投与時とグルファスト錠単剤投与時のミチグリニドカルシウム水和物に対する食事の影響は同様と考え、本配合剤を用いた食事の影響試験を追加実施する必要はないと判断した。

機構は、回答を了承した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

グルファスト錠における α -GI との併用療法に係る承認事項一部変更承認申請時に併用投与時の臨床薬理試験について評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

(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、日本人を対象とした生物学的同等性試験 (KMV1101 試験)、第 II/III 相試験 (KAD2301 試験)、長期併用試験 (KAD2302 試験)、及び併用投与試験 (KAD2303 試験) の成績が提出された。それらのうち、KAD2301、KAD2302 及び KAD2303 試験の成績については、2007 年 5 月承認のグルファスト錠 5 mg 及び同錠 10 mg の承認事項一部変更承認申請時に提出されたものであり、既に評価済みである。なお、KAD2303 試験については、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 及びボグリボース 0.2 mg の併用投与を受けた患者数が 10 例と少数例であったことから、機構は、本配合剤の評価に用いる成績として不十分であると判断し、当該成績は記載しなかった。

(1) 第 II/III 相試験及び長期投与試験

1) 第 II/III 相試験 (5.3.5.1.1: KAD2301 試験<20XX年XX月~20XX年XX月>)

食事療法に加えてボグリボース (1 回 0.2 mg、1 日 3 回) の単独療法で血糖コントロール

不十分な2型糖尿病患者[‡]（目標症例数360例、各群90例）を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボース併用時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ボグリボース1回0.2mgを1日3回、毎食直前に16週間経口投与した後（観察期）、治療期としてミチグリニドカルシウム水和物5mg（以下、「5mg併用群」）、10mg（以下、「10mg併用群」）又はプラセボ（以下、「ボグリボース単独群」）を上乗せするか、又はボグリボースからミチグリニドカルシウム水和物10mgに切り替えて（以下、「ミチグリニド単独群」）、1日3回毎食直前に経口投与とされた。投与期間（治療期）は12週間とされた。

総投与例数385例（ボグリボース単独群89例、5mg併用群91例、10mg併用群102例及びミチグリニド単独群103例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS: Full Analysis Set）とされ、有効性の主たる解析対象集団はFASとされた。投与中止例は20例（ボグリボース単独群4例、5mg併用群6例、10mg併用群6例及びミチグリニド単独群4例）であり、主な中止理由は有害事象の発現17例（ボグリボース単独群3例、5mg併用群5例、10mg併用群5例及びミチグリニド単独群4例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた0週時からの最終評価時のHbA1c変化量は表1のとおりであり、各本剤併用群とボグリボース単独群との間に、いずれも統計学的に有意な差が認められた。

表1 HbA1cの結果（FAS）

投与群	0週時	最終評価時	変化量	ボグリボース単独群との群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{a) b)}
ボグリボース単独群 (n=89)	7.18±0.49	7.16±0.57	-0.02±0.36	—	—
5mg併用群 (n=91)	7.03±0.46	6.59±0.56	-0.44±0.43	-0.42 [-0.55, -0.29]	p<0.001
10mg併用群 (n=101)	7.12±0.48	6.48±0.54	-0.64±0.46	-0.62 [-0.74, -0.49]	p<0.001
ミチグリニド単独群 (n=101)	7.10±0.44	6.75±0.56	-0.34±0.48	-0.33 [-0.45, -0.20]	—

平均値±標準偏差（%）

a) 対比を用いた分散分析（ボグリボース単独群との2群比較）

b) 閉検定手順による検定の多重性の調整、有意水準両側5%

副次評価項目とされたHbA1c目標達成率（HbA1cが6.5%未満に達した症例の割合）は、ボグリボース単独群4.7%、5mg併用群41.4%、10mg併用群52.1%及びミチグリニド単独群24.5%であった。

また、0週時からのHbA1c、空腹時血糖値及び食後（1時間及び2時間）血糖値の推移は、表2のとおりであった。

[‡] 主な選択基準：観察期開始時において、8週以上の継続した食事療法により十分な血糖コントロールが得られず薬物療法の導入が必要な患者、又は8週以上の食事療法に加えてボグリボースの単独療法を実施している患者

表 2 0 週時からの HbA1c、空腹時血糖値及び食後（1 時間及び 2 時間）血糖値の変化量（FAS）

投与群	評価時期	HbA1c (%)	空腹時血糖値 (mg/dL)	食後 1 時間血糖値 (mg/dL)	食後 2 時間血糖値 (mg/dL)
ボグリボース 単独群	4 週	-0.02±0.25 (n=89)	-2.1±17.5 (n=88)	—	—
	8 週	-0.04±0.29 (n=87)	-0.4±25.2 (n=87)	—	—
	12 週	-0.03±0.32 (n=84)	-5.6±18.7 (n=84)	-6.2±32.0 (n=83)	-4.2±33.2 (n=83)
	最終評価時	-0.02±0.36 (n=89)	-5.5±18.3 (n=89)	-6.2±32.0 (n=83)	-4.2±33.2 (n=83)
5 mg 併用群	4 週	-0.22±0.23 (n=90)	-10.7±19.7 (n=90)	—	—
	8 週	-0.37±0.34 (n=87)	-9.3±17.1 (n=87)	—	—
	12 週	-0.45±0.43 (n=85)	-10.5±16.4 (n=85)	-44.4±32.0 (n=85)	-41.6±36.6 (n=85)
	最終評価時	-0.44±0.43 (n=91)	-10.3±16.4 (n=91)	-44.4±32.0 (n=85)	-41.6±36.6 (n=85)
10 mg 併用群	4 週	-0.33±0.25 (n=100)	-14.9±18.8 (n=100)	—	—
	8 週	-0.57±0.38 (n=100)	-14.7±19.9 (n=99)	—	—
	12 週	-0.64±0.46 (n=96)	-15.5±16.5 (n=96)	-48.6±33.6 (n=96)	-44.6±29.9 (n=96)
	最終評価時	-0.64±0.46 (n=101)	-15.4±16.4 (n=100)	-48.6±33.6 (n=96)	-44.6±29.9 (n=96)
ミチグリニド 単独群	4 週	-0.22±0.23 (n=100)	-9.3±22.1 (n=100)	—	—
	8 週	-0.34±0.39 (n=100)	-8.3±19.3 (n=99)	—	—
	12 週	-0.35±0.48 (n=100)	-6.4±19.9 (n=100)	-7.6±35.7 (n=98)	-39.1±37.1 (n=98)
	最終評価時	-0.34±0.48 (n=101)	-6.4±19.8 (n=101)	-7.6±35.7 (n=98)	-39.1±37.1 (n=98)

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、ボグリボース単独群 76.4 %（68/89 例）、5 mg 併用群 69.2 %（63/91 例）、10 mg 併用群 78.4 %（80/102 例）及びミチグリニド単独群 63.1 %（65/103 例）であり、いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象は表 3 のとおりであった。

表 3 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象

有害事象	ボグリボース単独群	5 mg 併用群	10 mg 併用群	ミチグリニド単独群
全体	68/89 (76.4)	63/91 (69.2)	80/102 (78.4)	65/103 (63.1)
低血糖症状	1/89 (1.1)	4/91 (4.4)	7/102 (6.9)	5/103 (4.9)
浮動性めまい	0/89 (0.0)	0/91 (0.0)	4/102 (3.9)	2/103 (1.9)
異常感	0/89 (0.0)	0/91 (0.0)	4/102 (3.9)	1/103 (1.0)
飢餓	1/89 (1.1)	3/91 (3.3)	0/102 (0.0)	2/103 (1.9)
腹部膨満	1/89 (1.1)	2/91 (2.2)	4/102 (3.9)	0/103 (0.0)
鼓腸	3/89 (3.4)	0/91 (0.0)	3/102 (2.9)	1/103 (1.0)
鼻咽頭炎	10/89 (11.2)	13/91 (14.3)	21/102 (20.6)	13/103 (12.6)
足部白癬	1/89 (1.1)	3/91 (3.3)	1/102 (1.0)	1/103 (1.0)
動悸	0/89 (0.0)	3/91 (3.3)	1/102 (1.0)	0/103 (0.0)
湿疹	3/89 (3.4)	2/91 (2.2)	1/102 (1.0)	0/103 (0.0)
関節痛	1/89 (1.1)	1/91 (1.1)	5/102 (4.9)	2/103 (1.9)
背部痛	5/89 (5.6)	2/91 (2.2)	6/102 (5.9)	0/103 (0.0)
筋固縮	3/89 (3.4)	1/91 (1.1)	0/102 (0.0)	1/103 (1.0)
四肢痛	1/89 (1.1)	0/91 (0.0)	5/102 (4.9)	1/103 (1.0)
胸部不快感	0/89 (0.0)	3/91 (3.3)	0/102 (0.0)	0/103 (0.0)
WBC 増加	1/89 (1.1)	1/90 (1.1)	3/101 (3.0)	1/101 (1.0)
Eosino 増加	3/88 (3.4)	1/91 (1.1)	2/101 (2.0)	2/101 (2.0)
AST 上昇	2/89 (2.2)	3/91 (3.3)	4/101 (4.0)	1/101 (1.0)
ALT 上昇	7/89 (7.9)	4/91 (4.4)	5/101 (5.0)	6/101 (5.9)
γ-GTP 上昇	5/89 (5.6)	7/91 (7.7)	9/101 (8.9)	6/102 (5.9)
TG 上昇	10/89 (11.2)	7/90 (7.8)	11/101 (10.9)	12/103 (11.7)
TC 上昇	4/89 (4.5)	1/91 (1.1)	6/101 (5.9)	4/101 (4.0)
LDL-C 上昇	4/89 (4.5)	2/91 (2.2)	6/101 (5.9)	4/101 (4.0)
FFA 上昇	2/89 (2.2)	1/91 (1.1)	4/101 (4.0)	0/101 (0.0)
BUN 上昇	1/89 (1.1)	4/91 (4.4)	1/101 (1.0)	3/101 (3.0)
UA 上昇	2/89 (2.2)	5/91 (5.5)	4/101 (4.0)	3/101 (3.0)
尿蛋白上昇	1/89 (1.1)	2/91 (2.2)	4/101 (4.0)	0/101 (0.0)
尿糖上昇	5/89 (5.6)	1/91 (1.1)	3/101 (3.0)	5/102 (4.9)
尿潜血上昇	3/89 (3.4)	4/90 (4.4)	4/101 (4.0)	3/101 (3.0)

発現例数/例数 (発現割合%)、MedDRA/J Ver.6.1

WBC : 白血球数、Eosino : 好酸球、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-GTP : ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ

TG : トリグリセリド、TC : 総コレステロール、LDL-C : LDL-コレステロール、FFA : 遊離脂肪酸

BUN : 尿素窒素、UA : 尿酸

副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現割合は、ボグリボース単独群 25.8 % (23/89 例)、5 mg 併用群 19.8 % (18/91 例)、10 mg 併用群 34.7 % (35/101 例) 及びミチグリニド単独群 21.4 % (22/103 例) であり、いずれかの投与群で 3%以上に発現した副作用は表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの投与群で 3%以上に発現した副作用

副作用	ボグリボース単独群	5 mg 併用群	10 mg 併用群	ミチグリニド単独群
全体	23/89 (25.8)	18/91 (19.8)	35/101 (34.7)	22/103 (21.4)
低血糖症状	1/89 (1.1)	3/91 (3.3)	7/102 (6.9)	4/103 (3.9)
浮動性めまい	0/89 (0.0)	0/91 (0.0)	4/102 (3.9)	2/103 (1.9)
異常感	0/89 (0.0)	0/91 (0.0)	4/102 (3.9)	0/103 (0.0)
腹部膨満	1/89 (1.1)	2/91 (2.2)	4/102 (3.9)	0/103 (0.0)
AST 上昇	0/89 (0.0)	3/91 (3.3)	1/101 (1.0)	1/101 (1.0)
ALT 上昇	3/89 (3.4)	2/91 (2.2)	1/101 (1.0)	2/101 (2.0)
γ-GTP 上昇	2/89 (2.2)	3/91 (3.3)	4/101 (4.0)	3/102 (2.9)

発現例数/例数 (発現割合%)、MedDRA/J Ver.6.1

死亡例は治療中には認められず、観察期 7 日目に転移性膵癌による死亡 1 例が認められたが、因果関係は否定された。重篤な有害事象は、ボグリボース単独群で 1 例 (白内障)、5

mg 併用群で 3 例（帯状疱疹、乳癌、関節捻挫・頸部損傷）、10 mg 併用群で 4 例（胃癌、脳梗塞・心房細動、胆石症、椎間板突出）、及びミチグリニド単独群で 3 例（胆管結石、発症時期不明な心筋梗塞、挫傷・関節捻挫・背部損傷）の計 11 例に認められたが、いずれも因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、ボグリボース単独群で 3 例（関節痛・関節硬直、末梢性浮腫、白内障）、5 mg 併用群で 5 例（AST 上昇又は ALT 上昇 2 例、腹部膨満（低血糖症状以外）、乳癌、関節捻挫）、10 mg 併用群で 5 例（胃癌、胆石症、異常感（低血糖症状以外）、椎間板突出、脳梗塞・心房細動）、及びミチグリニド単独群で 4 例（異常感（低血糖症状以外）、挫傷・関節捻挫・背部損傷、胆管結石、浮動性めまい）にみられた。

低血糖症状[§]の有害事象はボグリボース単独群で 1 例、5 mg 併用群で 4 例、10 mg 併用群で 7 例及びミチグリニド単独群で 5 例に認められ、5 mg 併用群の 1 例及びミチグリニド単独群の 1 例を除き因果関係が否定されなかった。なお、低血糖症状はいずれも軽度であった。

その他、血圧、体重において臨床上問題となる変化は認められなかった。

2) 長期併用試験 (5.3.5.2.1 : KAD2302 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

第 II/III 相試験 (KAD2301 試験) を完了し、KAD2302 試験 (以下、「本試験」) への移行を希望した 2 型糖尿病患者 (目標症例数 (ミチグリニドカルシウム水和物併用群 (5 mg 及び 10 mg) の 52 週投与症例数として) 100 例) を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースを 52 週間併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検試験**が実施された。

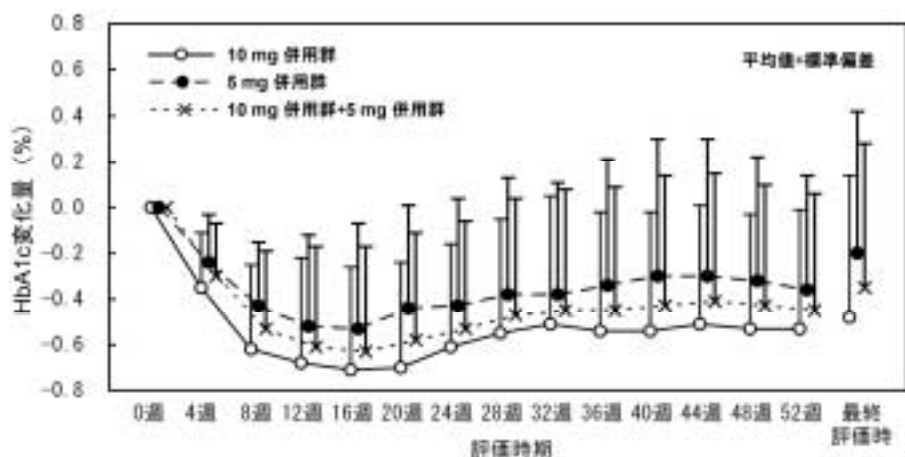
用法・用量は、第 II/III 相試験で割り付けられた治験薬をそのまま継続するとされたが、第 II/III 相試験における關鍵によりボグリボース単独群及びミチグリニド単独群であることが判明した症例は、治験終了とされた。投与期間は、第 II/III 相併用試験 (KAD2301 試験) 開始日から起算して 52 週間と設定された。

本試験に移行した 276 例のうち治験終了とされた 115 例 (ボグリボース単独群 43 例及びミチグリニド単独群 72 例) を除く 161 例 (10 mg 併用群 88 例及び 5 mg 併用群 73 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、0 週時からの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、5 mg 併用群では投与 4 週 $-0.24\pm 0.21\%$ 、12 週 $-0.52\pm 0.40\%$ 、28 週 $-0.38\pm 0.51\%$ 、52 週 $-0.36\pm 0.50\%$ 及び最終評価時 $-0.20\pm 0.62\%$ であり、10 mg 併用群では投与 4 週 $-0.35\pm 0.24\%$ 、12 週 $-0.68\pm 0.46\%$ 、28 週 $-0.55\pm 0.50\%$ 、52 週 $-0.53\pm 0.52\%$ 及び最終評価時 $-0.48\pm 0.62\%$ であり、推移は図 1 のとおりであった。また、0 週時からの空腹時血糖値及び食後 (1 時間及び 2 時間) 血糖値変化量の推移は、表 5 のとおりであった。

[§] 無力症、冷汗、注意力障害、浮動性めまい、体位性めまい、異常感、冷感、頭痛、飢餓、多汗症、倦怠感、末梢冷感、傾眠、振戦、あくび (MedDRA/J Ver6.1) のうち、低血糖と関連すると判断されたもの

** KAD2301 試験 (二重盲検比較試験) の關鍵までは二重盲検下で実施された。



	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週
5 mg 併用群	73 例	73 例	73 例	73 例	73 例	72 例	72 例	71 例
10 mg 併用群	88 例	88 例	88 例	88 例	87 例	87 例	85 例	84 例
5 mg 併用群+10 mg 併用群	161 例	161 例	161 例	161 例	160 例	159 例	157 例	155 例
	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週	最終評価時	
5 mg 併用群	67 例	62 例	64 例	62 例	61 例	58 例	73 例	
10 mg 併用群	83 例	79 例	76 例	75 例	73 例	71 例	88 例	
5 mg 併用群+10 mg 併用群	150 例	141 例	140 例	137 例	134 例	129 例	161 例	

図 1 0 週時からの HbA1c 変化量の推移

表 5 0 週時からの空腹時血糖値及び食後（1 時間及び 2 時間）血糖値変化量の推移（FAS）

投与群	評価時期	空腹時血糖値 (mg/dL)	食後 1 時間血糖値 (mg/dL)	食後 2 時間血糖値 (mg/dL)
5 mg 併用群	12 週	-11.8±16.1 (n=73)	-47.4±30.9 (n=73)	-42.0±36.5 (n=73)
	28 週	-9.4±17.8 (n=71)	-39.6±30.6 (n=69)	-31.3±31.4 (n=69)
	52 週	-12.2±21.5 (n=58)	-44.4±33.6 (n=58)	-34.7±36.4 (n=58)
	最終評価時	-7.1±24.1 (n=72)	-41.6±34.5 (n=73)	-32.8±39.3 (n=73)
10 mg 併用群	12 週	-16.1±16.7 (n=88)	-49.5±33.6 (n=88)	-46.8±29.2 (n=88)
	28 週	-12.7±24.0 (n=84)	-48.9±37.8 (n=83)	-49.1±40.4 (n=83)
	52 週	-12.9±19.5 (n=70)	-41.3±33.4 (n=69)	-39.4±33.7 (n=69)
	最終評価時	-10.8±24.1 (n=87)	-41.1±35.5 (n=88)	-41.1±39.7 (n=88)

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、5 mg 併用群 94.5 %（69/73 例）、10 mg 併用群 96.6 %（85/88 例）であり、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、5 mg 併用群 32.9 %（24/73 例）、10 mg 併用群 45.5 %（40/88 例）であった。いずれかの投与群において 5 %以上に発現した有害事象及び副作用は、表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの投与群において 5%以上に発現した有害事象及び副作用

	有害事象		副作用	
	5 mg 併用群	10 mg 併用群	5 mg 併用群	10 mg 併用群
全体	69/73 (94.5)	85/88 (96.6)	24/73 (32.9)	40/88 (45.5)
低血糖症状	3/73 (4.1)	9/88 (10.2)	2/73 (2.7)	9/88 (10.2)
腹部膨満	3/73 (4.1)	5/88 (5.7)	0/73 (0.0)	5/88 (5.7)
上腹部痛	4/73 (5.5)	2/88 (2.3)	1/73 (1.4)	0/88 (0.0)
便秘	4/73 (5.5)	3/88 (3.4)	0/73 (0.0)	1/88 (1.1)
下痢	5/73 (6.8)	4/88 (4.5)	1/73 (1.4)	0/88 (0.0)
消化不良	4/73 (5.5)	3/88 (3.4)	1/73 (1.4)	1/88 (1.1)
悪心	5/73 (6.8)	4/88 (4.5)	1/73 (1.4)	0/88 (0.0)
鼻咽頭炎	34/73 (46.6)	47/88 (53.4)	0/73 (0.0)	0/88 (0.0)
足部白癬	2/73 (2.7)	5/88 (5.7)	0/73 (0.0)	0/88 (0.0)
不眠症	2/73 (2.7)	5/88 (5.7)	0/73 (0.0)	0/88 (0.0)
頭痛	4/73 (5.5)	6/88 (6.8)	1/73 (1.4)	0/88 (0.0)
感覚減退	2/73 (2.7)	6/88 (6.8)	0/73 (0.0)	2/88 (2.3)
咳嗽	4/73 (5.5)	2/88 (2.3)	0/73 (0.0)	0/88 (0.0)
そう痒症	3/73 (4.1)	5/88 (5.7)	0/73 (0.0)	0/88 (0.0)
湿疹	5/73 (6.8)	7/88 (8.0)	1/73 (1.4)	0/88 (0.0)
関節痛	7/73 (9.6)	9/88 (10.2)	0/73 (0.0)	1/88 (1.1)
背部痛	9/73 (12.3)	9/88 (10.2)	0/73 (0.0)	0/88 (0.0)
四肢痛	1/73 (1.4)	7/88 (8.0)	0/73 (0.0)	2/88 (2.3)
胸部不快感	4/73 (5.5)	2/88 (2.3)	1/73 (1.4)	1/88 (1.1)
倦怠感	5/73 (6.8)	2/88 (2.3)	1/73 (1.4)	0/88 (0.0)
血圧上昇	6/73 (8.2)	6/88 (6.8)	2/73 (2.7)	0/88 (0.0)
WBC 増加	4/73 (5.5)	2/88 (2.3)	0/73 (0.0)	0/88 (0.0)
Neutro 増加	4/73 (5.5)	4/88 (4.5)	0/73 (0.0)	2/88 (2.3)
AST 上昇	4/73 (5.5)	9/88 (10.2)	1/73 (1.4)	2/88 (2.3)
ALT 上昇	5/73 (6.8)	13/88 (14.8)	0/73 (0.0)	3/88 (3.4)
γ-GTP 上昇	5/73 (6.8)	15/88 (17.0)	1/73 (1.4)	4/88 (4.5)
ALP 上昇	4/73 (5.5)	1/88 (1.1)	2/73 (2.7)	0/88 (0.0)
LDH 上昇	7/73 (9.6)	9/88 (10.2)	3/73 (4.1)	3/88 (3.4)
TG 上昇	10/73 (13.7)	17/88 (19.3)	1/73 (1.4)	3/88 (3.4)
TC 上昇	5/73 (6.8)	8/88 (9.1)	0/73 (0.0)	0/88 (0.0)
LDL-C 上昇	6/73 (8.2)	8/88 (9.1)	0/73 (0.0)	0/88 (0.0)
BUN 上昇	3/73 (4.1)	5/88 (5.7)	0/73 (0.0)	3/88 (3.4)
UA 上昇	7/73 (9.6)	11/88 (12.5)	3/73 (4.1)	1/88 (1.1)
K 上昇	4/73 (5.5)	3/88 (3.4)	2/73 (2.7)	0/88 (0.0)
尿蛋白上昇	4/73 (5.5)	9/88 (10.2)	1/73 (1.4)	3/88 (3.4)
尿糖上昇	7/73 (9.6)	11/88 (12.5)	0/73 (0.0)	1/88 (1.1)
尿潜血上昇	10/73 (13.7)	9/88 (10.2)	1/73 (1.4)	2/88 (2.3)

発現例数/例数 (発現割合%)、MedDRA/J Ver.6.1

Neutro : 好中球、LDH : 乳酸脱水素酵素

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 5 mg 併用群の 4 例 (関節痛、痔核・直腸脱、直腸癌、回転性眩暈)、10 mg 併用群の 9 例 (足関節部骨折、胃腺腫、胆石症、挫傷、膀胱癌、坐骨神経痛・腰部脊椎管狭窄・椎間板突出、鼻嚢胞、内部臓器の熱傷、直腸癌) の計 13 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、5 mg 併用群の 3 例 (直腸癌、意識消失、AST 上昇又は ALT 上昇)、10 mg 併用群の 5 例 (AST 上昇又は ALT 上昇 2 例、膀胱癌、腰部脊椎管狭窄、内部臓器の熱傷) に認められた。

低血糖症状の有害事象は 5 mg 併用群の 3 例、10 mg 併用群の 9 例に認められ、5 mg 併用群の 1 例を除き因果関係は否定されなかった。なお、低血糖症状はいずれも軽度であった。血圧、体重において臨床上問題となる変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置づけについて

機構は、以下のように考える。ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースは、それぞれ6年以上及び16年以上にわたって国内の医療現場で使用されている医薬品であり、また、ボグリボース製剤においては、他の経口血糖降下薬で効果不十分な場合にボグリボースを併用する効能・効果が既に承認されている。ミチグリニドカルシウム水和物製剤においては、 α -GIで効果不十分な場合にミチグリニドカルシウム水和物を併用する効能・効果が承認されてから3年以上が経過している。さらに、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースとの併用療法に関する製造販売後調査結果（グルファスト錠の α -GI併用療法に関する特定使用成績調査）等から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されている（「(4) 安全性について 2) 製造販売後調査結果について」の項を参照）。以上を踏まえると、本配合剤を2型糖尿病の治療薬として位置づけることに大きな問題はないと考える。なお、医療用配合剤としての本配合剤の投与対象の適切性については、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010」（日本糖尿病学会編、以下、「国内診療ガイドライン」）では、2型糖尿病治療において、経口血糖降下薬の単剤による治療により血糖コントロールが不良の場合に、作用機序の異なる経口血糖降下薬を追加すること等が記載されており、併用療法は第一選択とはされていないこと、治療中の薬剤と同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬への切り替えは一般的ではないと考えられること等を含めて、さらに検討する必要があると考える（「(5) 効能・効果について」の項を参照）。

(2) 医療用配合剤の承認要件への該当性について

医療用配合剤の承認要件として、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成17年3月31日付 薬食審査発第0331009号）において、「医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」と記載されている。

1) 配合意義の科学的合理性

機構は、以下のように考える。ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボース各単剤の併用と本配合剤との生物学的同等性については、生物学的同等性試験（KMV1101試験）により同等とみなして差し支えないと判断する（詳細は「(i) 生物学的同等性試験及び関連する分析法の概要<審査の概略> (1) 生物学的同等性試験」の項を参照）。ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースを併用したときの有効性については、KAD2301試験及びKAD2302試験等により示されていること、安全性については、KAD2301試験及びKAD2302試験等により許容可能と考えること、ミチグリニドカルシウム水和物と α -GIの併用療法が既に承認されていること等から、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用療法

には一定の臨床的有用性が認められ、当該併用療法と生物学的に同等と判断される本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されていると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 患者の利便性

申請者は、以下のように説明している。本配合剤の臨床的意義としては、1剤で作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用効果を得られる点に加え、薬物治療を行っている糖尿病患者は、経口血糖降下薬の服薬に加え、高血圧症治療薬や高脂血症治療薬などの複数の薬剤を服薬していることが多いことから、多剤併用による誤服薬の防止や服薬コンプライアンスの向上を実現することが期待される。配合剤の服薬コンプライアンスに対する影響を検討したメタ解析によると、配合剤を服薬した患者群では服薬コンプライアンスの低下リスクを 24～26%低減したと報告されている (Bangalore S *et al.*, *Am J Med*, 2007; 120: 713-719)。以上のことから、本配合剤は服薬錠数の低減等により患者の利便性を向上させ、かつ服薬コンプライアンスを向上させることにより、血糖コントロールの維持が期待される。

機構は、基本的に配合剤は、患者の状態に応じた各有効成分の用量調節が事前になされ、状態が安定した段階で患者の利便性等の観点から適用を考慮することが適切な薬剤と考えられるが、医療現場において本配合剤で治療中の患者の血糖コントロールが不十分となり、本配合剤に加えてミチグリニドカルシウム水和物単剤が併用された場合（本配合剤と単剤の併用）の患者の利便性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本配合剤投与中の血糖コントロール状況により、配合成分であるミチグリニドカルシウム水和物を増量する必要が生じた場合、配合剤と単剤の併用は、その組み合わせが複雑となり、誤処方リスクに繋がる可能性も否定できないことから、本配合剤の投与を中止し各単剤を用いた併用療法に切り替えるなど、本配合剤の使用に際しては、本配合剤投与がミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの各単剤の併用よりも適切であるか、慎重に判断する必要があるものとする。

以上より、本配合剤はミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断された場合に使用する旨の注意喚起が必要と考えており、添付文書(案)の「効能・効果」に「ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。」と記載している。また、本配合剤投与中はミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの各単剤の併用よりも本配合剤の使用が適切であるか慎重に判断する旨の注意喚起を、「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載する。

機構は、以下のように考える。ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回とボグリボース 0.2 mg/回を併用することが適当と判断される患者においては、本配合剤に切り替えることにより、服薬錠数が減少することで、服薬コンプライアンスが向上し、適切な血糖コントロールが期待できるとする申請者の説明は理解できる。しかしながら、医療現場において、本配合剤に切り替えた場合、患者の利便性が向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロ

ールがどの程度改善するのか等については、製造販売後に情報収集する必要があると考える。なお、医療現場において本配合剤で十分な血糖コントロールが得られない場合、本配合剤とミチグリニドカルシウム水和物単剤が併用されることについては、申請者の回答のとおり、推奨できるものではないと考える。単剤での併用療法に比べて、配合剤には服薬錠数や投与回数の減少により服薬コンプライアンスの向上が期待されている一方、患者の状態に応じた用量調節が行いにくくなることや誤処方リスクが高くなる等のデメリットもあることから、本配合剤は原則として、用法・用量の変更が必要なく、状態が安定した患者に投与することが推奨される旨を添付文書等において注意喚起することが適切と考える。以上を踏まえると、申請者が回答したように、本配合剤投与中はミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの各単剤の併用よりも本薬の使用が適切であるか慎重に判断する旨を注意喚起することは適切と考える。

(3) 有効性について

1) ボグリボース効果不十分例における有効性

ボグリボース 0.2 mg/回単独療法により効果不十分な患者に対するミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回併用療法の有効性については、KAD2301 試験における 0 週時からの最終評価時の HbA1c 変化量(平均値±標準偏差)はボグリボース単独群-0.02±0.36 %、10 mg 併用群-0.64±0.46 %、ボグリボース単独群と 10 mg 併用群との比較における群間差 [両側 95 %信頼区間] は-0.62 % [-0.74, -0.49] となり、HbA1c の有意な改善が認められている (p<0.001、対比を用いた分散分析)

また、KAD2301 試験及び長期併用試験 (KAD2302 試験) における HbA1c、空腹時血糖値及び食後 (1 時間及び 2 時間) 血糖値の変化量は表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 KAD2301 試験の 0 週時から最終評価時における HbA1c、空腹時血糖値及び食後 (1 時間及び 2 時間) 血糖値の変化量 (FAS)

投与群	HbA1c (%)	空腹時血糖値 (mg/dL)	食後 1 時間血糖値 (mg/dL)	食後 2 時間血糖値 (mg/dL)
ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/ボグリボース 0.2 mg 併用群	-0.64±0.46 (n=101)	-15.4±16.4 (n=100)	-48.6±33.6 (n=96)	-44.6±29.9 (n=96)
ボグリボース 0.2 mg 単独群	-0.02±0.36 (n=89)	-5.5±18.3 (n=89)	-6.2±32.0 (n=83)	-4.2±33.2 (n=83)
ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 単独群	-0.34±0.48 (n=101)	-6.4±19.8 (n=101)	-7.6±35.7 (n=98)	-39.1±37.1 (n=98)

平均値±標準偏差 (例数)

表 8 KAD2302 試験の HbA1c、空腹時血糖値及び食後 (1 時間及び 2 時間) 血糖値の変化量 (FAS)

投与群	HbA1c (%)	空腹時血糖値 (mg/dL)	食後 1 時間血糖値 (mg/dL)	食後 2 時間血糖値 (mg/dL)
ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/ボグリボース 0.2 mg 併用群				
12 週 ^{a)}	-0.68±0.46 (n=88)	-16.1±16.7 (n=88)	-49.5±33.6 (n=88)	-46.8±29.2 (n=88)
28 週 ^{a)}	-0.55±0.50 (n=84)	-12.7±24.0 (n=84)	-48.9±37.8 (n=83)	-49.1±40.4 (n=83)
52 週 ^{a)}	-0.53±0.52 (n=71)	-12.9±19.5 (n=70)	-41.3±33.4 (n=69)	-39.4±33.7 (n=69)
最終評価時	-0.48±0.62 (n=88)	-10.8±24.1 (n=87)	-41.1±35.5 (n=88)	-41.1±39.7 (n=88)

平均値±標準偏差 (例数)

a) KAD2301 試験の治療期間開始からの期間

機構は、グルファスト錠の α -GI との併用効能取得時の審査において、KAD2302 試験で提示された長期投与における二次無効を判断するためのデータが不十分であり、長期投与時における有効性については、製造販売後調査の中で情報収集する必要があるとされたことから、現時点で得られている製造販売後調査結果から、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用療法における長期投与時の有効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。現在実施中のグルファスト錠の α -GI 併用に関する特定使用成績調査（観察期間：18 ヶ月間）において、20██年██月██日時点までにデータ収集された有効性解析対象例 965 例のうち、観察期間を通じて他の糖尿病治療薬の併用がなく、本配合剤の配合比であるミチグリニドカルシウム水和物（10 mg/回、1 日 3 回）とボグリボース（0.2 mg/回、1 日 3 回）が併用されていた患者 119 例の HbA1c の推移を検討した（図 2）。その結果、ミチグリニドカルシウム水和物（10 mg/回、1 日 3 回）とボグリボース（0.2 mg/回、1 日 3 回）併用療法により、併用後 18 ヶ月の長期間にわたり有効性が維持された。

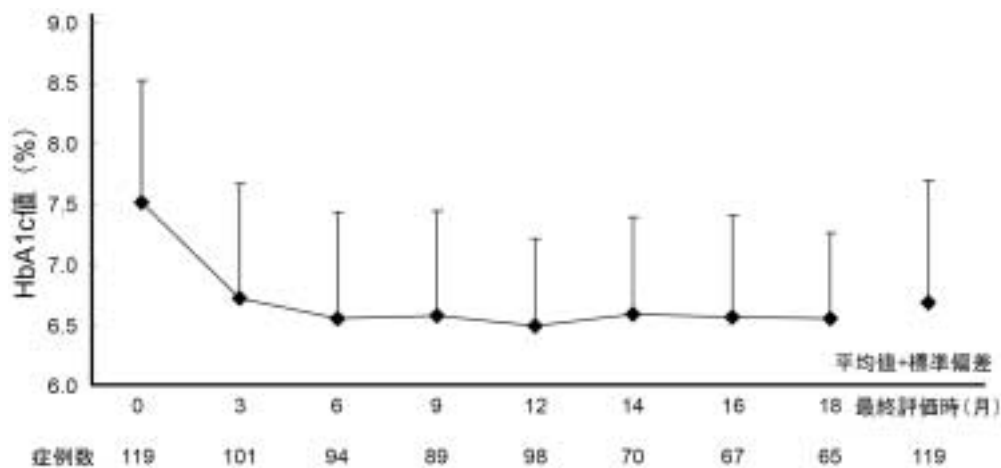


図 2 製造販売後調査におけるミチグリニドカルシウム水和物（10 mg/回、1 日 3 回）とボグリボース（0.2 mg/回、1 日 3 回）併用例における HbA1c の推移

機構は、KAD2301 試験及び KAD2302 試験の成績等から、ボグリボース効果不十分例におけるミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用療法の有効性は示されていると考える。

2) ミチグリニドカルシウム水和物効果不十分な患者について

機構は、ミチグリニドカルシウム水和物で効果不十分な患者に対しボグリボース併用療法を行う医療上の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般的に、「食後高血糖を特徴とする早期の軽症糖尿病患者」の病態は、インスリン総分泌量は保たれているものの、インスリンの追加分泌の低下によって食後高血糖が引き起こされる結果、インスリンの遅延過剰分泌が引き起こされた状態であると考えられている。食後のインスリン追加分泌量の低下に伴う食後高血糖の是正手段としては、ミチグリニドカルシウム水和物をはじめとする速効型インスリン分泌促進薬とボグリボースをはじめとする α -GI が挙げられる。前者は食後早期のインスリン追加分泌を促

進する薬剤、後者は食後の血糖上昇を遅らせる薬剤である。ミチグリニドカルシウム水和物を投与し、インスリン分泌パターンを健康成人に近づけることにより食後高血糖は改善されるが、この際、インスリン分泌パターンが改善しても、インスリンの追加分泌が少ない患者においては食後高血糖の改善が不十分で、期待した血糖コントロールが得られない場合がある。これらの患者に対して、ミチグリニドカルシウム水和物とは異なる作用機序を有する薬剤を併用することにより、心血管系の合併症の独立した危険因子として指摘されている食後高血糖を改善することは、臨床的に有用な治療法であると考えられる。

KAD2301 試験において、10 mg 併用群とミチグリニド単独群の HbA1c 変化量(最終評価時)の群間差 [両側 95 %信頼区間] は 0.29 % [0.17, 0.41] であった。欧州で実施された 2 型糖尿病患者の大規模臨床試験である UKPDS において、HbA1c の低下により、糖尿病細小血管合併症や糖尿病関連の死亡、全死亡、心筋梗塞といったイベントリスクが低下しており (Stratton IM *et al.*, *BMJ*, 321:405-412, 2000)、10 mg 併用群のミチグリニド単独群に対する HbA1c の有意な低下については、臨床的意義があるものと考えられる。

食後 2 時間血糖値については、ミチグリニドカルシウム水和物のボグリボースを対照とした第 III 相検証試験成績 (単独療法承認申請時添付資料番号: ト-7) によれば、ボグリボースを投与した群の食後 1 時間血糖値変化量と食後 2 時間血糖値変化量は、それぞれ、-24.8 mg/dL、-5.1 mg/dL であり、食後 2 時間血糖値の改善効果は食後 1 時間血糖値に比較して小さく、さらに、ミチグリニドカルシウム水和物投与群の食後 2 時間血糖値変化量である -50.1 mg/dL に比較しても、その改善効果は小さいものであった。したがって、KAD2301 試験において、10 mg 併用群の食後 2 時間血糖値がミチグリニド単独群に比較して有意な改善を示さなかった理由として、ボグリボースの食後 2 時間血糖値に対する改善効果の程度が食後 1 時間血糖値より軽度であることが考えられる。一方、KAD2301 試験では、10 mg 併用群はミチグリニド単独群に比較して、2 時間までの血糖推移において、より強い食後血糖上昇抑制効果を示しており、ミチグリニド単独群に比較して有意な HbA1c の低下が認められたことから (p<0.001、対比を用いた分散分析)、ミチグリニドカルシウム水和物で効果不十分な患者に対しボグリボース併用療法は有効な治療法となることが期待できると考える。

機構は、以下のように考える。KAD2301 試験はボグリボース単独療法により効果不十分な患者を対象に実施されており、ミチグリニドカルシウム水和物単独療法により効果不十分な患者に対するボグリボース併用療法の上乗せ効果を検証するための試験ではなかったこと、また、KAD2301 試験におけるミチグリニド単独群では 0 週時からの最終評価時の HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は -0.34±0.48 % であり、ベースラインと比べて最終評価時において HbA1c が低下する傾向が認められていること (p<0.001、1 標本 t 検定)、HbA1c 目標達成率 (最終評価時に HbA1c が 6.5 %未滿となった症例の 0 週時の HbA1c が 6.5 %以上の症例に対する割合) はボグリボース単独群 4.7 % (23/94 症例) に対してミチグリニド単独群 24.5 % (23/94 症例) であり、ミチグリニドカルシウム水和物の単独療法により治療効果が得られる患者が含まれていると考えられることから、提出された資料でミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回単独療法により効果不十分な患者に対するボグリボース併用療法の有効性について十

分に検討されているとは言えず、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回単独療法により効果不十分な患者を対象とした臨床試験により、ボグリボースの上乗せ効果を検討すべきであったと考える。しかしながら、ミチグリニド単独群と 10 mg 併用群の最終評価時における HbA1c 変化量の群間差 [95 %信頼区間] は 0.29 % [0.17, 0.41] であり、ミチグリニド単独群よりも 10 mg 併用群で最終評価時の HbA1c 変化量がさらに低下する傾向が認められたこと、食後血糖の改善において両薬剤を併用することには一定の意義があると考えられることを踏まえれば、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回単独療法により効果不十分な患者に対するミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用療法の有効性を強く疑うほどのものではなく、追加試験が必要とまでは言えないと考える。なお、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回単独療法により十分な効果が得られない患者に対する有効性については検討されていないことについて情報提供するとともに、製造販売後にミチグリニドカルシウム水和物単独療法で効果不十分な患者における本配合剤の有効性について検討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最終的に判断したい。

(4) 安全性について

1) 臨床試験成績について

申請者は、以下のように説明している。KAD2301 試験における有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、10 mg 併用群 78.4 % (80/102 例)、ボグリボース単独群 76.4 % (68/89 例) 及びミチグリニド単独群 63.1 % (65/103 例)、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現割合は、10 mg 併用群 34.7 % (35/101 例)、ボグリボース単独群 25.8 % (23/89 例) 及びミチグリニド単独群 21.4 % (22/103 例) であった。治験期間中の死亡例は認められず、重篤な有害事象は、10 mg 併用群の 4 例（胃癌、脳梗塞・心房細動、胆石症、椎間板突出）、ボグリボース単独群の 1 例（白内障）、ミチグリニド単独群の 3 例（胆管結石、発症時期不明な心筋梗塞、挫傷・関節捻挫・背部損傷）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg 併用群の 5 例（胃癌、胆石症、異常感（低血糖症状以外）、椎間板突出、脳梗塞・心房細動）、ボグリボース単独群の 3 例（関節痛・関節硬直、末梢性浮腫、白内障）、ミチグリニド単独群の 4 例（異常感（低血糖症状以外）、挫傷・関節捻挫・背部損傷、胆管結石、浮動性めまい）に認められた。低血糖症状の有害事象は 10 mg 併用群の 7 例、ボグリボース単独群の 1 例、ミチグリニド単独群の 5 例に認められたが、いずれも軽度であった。

KAD2302 試験の 10 mg 併用群における有害事象（臨床検査値異常を含む）の発現割合は 96.6 % (85/88 例)、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現割合は 45.5 % (40/88 例) であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 9 例（足関節部骨折、胃腺腫、胆石症、挫傷、膀胱癌、坐骨神経痛・腰部脊椎管狭窄・椎間板突出、鼻嚢胞、内部臓器の熱傷、直腸癌）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、5 例（AST 上昇又は ALT 上昇 2 例、膀胱癌、腰部脊椎管狭窄、内部臓器の熱傷）に認められた。低血糖症状の有害事象は 9 例に認められたが、いずれも軽度であった。

機構は、本申請において評価資料とされた臨床試験成績から、本配合剤について特段の安全性上の懸念は認められていないと判断した。

2) 製造販売後調査結果について

機構は、製造販売後調査結果から本配合剤の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ミチグリニドカルシウム水和物に係る製造販売後調査としては、現在までのところ、使用成績調査（観察期間：6ヵ月）、長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間：18ヵ月）、 α -GI併用療法に関する特定使用成績調査（観察期間：18ヵ月）、チアゾリジン系薬剤併用療法に関する特定使用成績調査（観察期間：18ヵ月）が実施されているが、各調査において、「観察期間を通じてミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボース以外の糖尿病治療薬の併用がなく、本配合剤の配合比であるミチグリニドカルシウム水和物（10 mg/回、1日3回）とボグリボース（0.2 mg/回、1日3回）が併用された患者」を併用治療群、「観察期間を通じてミチグリニドカルシウム水和物以外の糖尿病治療薬の併用がなく、ミチグリニドカルシウム水和物（10 mg/回、1日3回）を使用した患者」をミチグリニド単独治療群と定義し、製造販売後調査における併用治療群とミチグリニド単独治療群の有害事象及び副作用の発現状況を評価した。併用治療群において複数例に認められた有害事象及び副作用を表9に示す。併用治療群及びミチグリニド単独治療群の有害事象の発現割合は、それぞれ12.61%（42/333例）及び11.05%（335/3031例）、副作用の発現割合は、それぞれ4.50%（15/333例）及び4.65%（141/3031例）であり、有害事象及び副作用ともに、併用治療群及びミチグリニド単独治療群で大きな違いは認められなかった。なお、製造販売後調査において、低血糖症状は「代謝および栄養障害」の「低血糖症」として分類しており、本申請の評価資料と同様に低血糖症状の個別の事象を収集していない。併用治療群に11例（インフルエンザ、膀胱癌、胃癌、肝の悪性新生物、高血糖、小脳梗塞、脳梗塞、食道静脈瘤出血、頸部脊柱管狭窄症、良性前立腺肥大症、交通事故）の重篤な有害事象が発現したが、すべての事象で因果関係は否定された。

以上、有害事象及び副作用ともに、併用治療群及びミチグリニド単独治療群で大きな違いは認められておらず、製造販売後に有害事象及び副作用の発現割合が上昇する傾向も認められず、また、器官分類別及び個別の事象においても、製造販売後に上昇傾向を示した有害事象及び副作用は認められていない。

表 9 併用治療群において複数例に認められた有害事象及び副作用

	有害事象		副作用	
	併用治療群	ミチグリニド単独治療群	併用治療群	ミチグリニド単独治療群
全体	42/333 (12.61)	335/3031 (11.05)	15/333 (4.50)	141/3031 (4.65)
低血糖症	4/333 (1.20)	38/3031 (1.25)	4/333 (1.20)	38/3031 (1.25)
高脂血症	2/333 (0.60)	11/3031 (0.36)	0/333 (0.00)	3/3031 (0.10)
悪心	2/333 (0.60)	5/3031 (0.16)	2/333 (0.60)	5/3031 (0.16)
口の感覚鈍麻	2/333 (0.60)	0/3031 (0.00)	2/333 (0.60)	0/3031 (0.00)
肝機能異常	2/333 (0.60)	22/3031 (0.73)	1/333 (0.30)	15/3031 (0.49)
鼻咽頭炎	4/333 (1.20)	17/3031 (0.56)	0/333 (0.00)	0/3031 (0.00)
BUN 増加	2/333 (0.60)	8/3031 (0.26)	0/333 (0.00)	2/3031 (0.07)
γ-GTP 増加	3/333 (0.90)	17/3031 (0.56)	0/333 (0.00)	4/3031 (0.13)
肝機能検査異常	2/333 (0.60)	2/3031 (0.07)	1/333 (0.30)	0/3031 (0.00)
ALP 増加	3/333 (0.90)	8/3031 (0.26)	1/333 (0.30)	1/3031 (0.03)

発現例数/例数（発現割合%）、MedDRA/J Ver. 13.0

機構は、現時点では製造販売後調査結果からミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用による安全性に大きな問題はみられていないことを確認し、回答を了承した。

機構は、上記 1) 及び 2) より、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による安全性は許容可能と考えることから、本配合剤投与時の安全性への対処は、ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースの単独投与時と同様の注意喚起を、両薬剤について併せて行うことで差し支えないと考える。

(5) 効能・効果について

機構は、国内診療ガイドラインにおいて、2 型糖尿病の血糖降下薬による治療では、併用療法は第一選択ではない旨が記載されていること、同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬への切り替えは一般的ではないと考えられることを踏まえ、効能・効果について再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認の糖尿病治療薬の配合剤における効能・効果を参考に以下のように修正する。ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの効能・効果は、作用機序に基づいて、それぞれ「2 型糖尿病の食後血糖推移の改善」及び「糖尿病の食後過血糖の改善」であり、ともに食後高血糖改善薬として位置づけられる薬剤であるが、KAD2301 試験において、2 型糖尿病の総合的な血糖コントロールの指標である HbA1c の有意な改善が認められていることから、本配合剤の効能・効果を「2 型糖尿病」に変更することは妥当であるとする。また、本配合剤を第一選択薬として用いない旨を添付文書において注意喚起する。

<効能・効果>（承認申請時）

2 型糖尿病における食後血糖推移の改善

<効能・効果>（修正後）

2 型糖尿病

ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

(下線部変更)

機構は、以下のように考える。

本申請においては、ミチグリニドカルシウム水和物製剤及びボグリボース製剤各単剤と本配合剤の生物学的同等性を示すことにより、2007年5月承認のグルファスト錠5 mg及び同錠10 mgの承認事項一部変更承認申請時に提出された臨床試験（KAD2301試験、KAD2302試験及びKAD2303試験）の成績が再度提出されており、本配合剤の効能・効果については、同一の試験成績の評価により承認されたミチグリニドカルシウム水和物製剤の α -GIとの併用療法の効能・効果と整合性が必要と考える。したがって、効能・効果はグルファスト錠の効能・効果と同様に「2型糖尿病における食後血糖推移の改善」とすることが考えられ、この場合においてもミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限ることが妥当と考える。

本配合剤の投与対象については、ミチグリニドカルシウム水和物製剤（グルファスト錠5 mg及び同錠10 mg）については、KAD2301試験等の成績により既に α -GIとの併用療法の承認を取得していることから、既にミチグリニドカルシウム水和物10 mg/回及びボグリボース0.2 mg/回を併用している患者及びボグリボース0.2 mg/回単独療法により十分な効果が得られない患者に対し、本配合剤に切り替えることに問題はないと考える。一方、ミチグリニドカルシウム水和物10 mg/回単独療法により十分な効果が得られない患者を対象とした検証的試験は実施されていないが、KAD2301試験の探索的解析において、ミチグリニド単独群と10 mg併用群の最終評価時におけるHbA1c変化量の群間差〔95%信頼区間〕は0.29%〔0.17, 0.41〕であり、ミチグリニド単独群よりもミチグリニド併用群でHbA1cが低下する傾向が認められていることから、併用による上乗せ効果を強く疑うものではないと考える（「審査の概略（3）有効性について」「（4）安全性について」の項を参照）。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意として、本配合剤の投与対象はミチグリニドカルシウム水和物10 mg/回とボグリボース0.2 mg/回を併用している患者及びミチグリニドカルシウム水和物10 mg/回単剤若しくはボグリボース0.2 mg/回単剤により十分な効果が得られない患者である旨、国内診療ガイドラインにおいて併用療法は第一選択ではない旨が記載されていることも踏まえ、本配合剤は2型糖尿病の第一選択薬ではない旨を注意喚起することが適切と考える。なお、ミチグリニドカルシウム水和物10 mg/回単独療法により十分な効果が得られない患者に対する有効性が検討されていない旨を情報提供するとともに、製造販売後に情報収集することが適切と考える。

以上については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

機構は、本配合剤の配合比としてミチグリニドカルシウム水和物10 mg、ボグリボース0.2

mg を選択し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。2007～2009 年の ██████████ の処方統計における両剤併用の延べ患者数と内訳（表 10）から、併用療法時の投与量の実態から判断すると、主治医の判断に基づいて多角的な治療が行われており、有効性を期待してボグリボースの最大用量である 0.3 mg/回の併用療法の割合が高い傾向にある。

表 10 ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用療法延べ患者数（万人）

	2007年	2008年	2009年	合計
併用療法全体	████ (████)	████ (████)	████ (████)	████ (████)
ミチグリニドカルシウム水和物10 mg +ボグリボース0.2 mg (1日3回)	████ (████)	████ (████)	████ (████)	████ (████)
ミチグリニドカルシウム水和物10 mg +ボグリボース0.3 mg (1日3回)	████ (████)	████ (████)	████ (████)	████ (████)
ミチグリニドカルシウム水和物5 mg +ボグリボース0.2 mg (1日3回)	██ (██)	██ (██)	██ (██)	██ (██)
ミチグリニドカルシウム水和物5 mg +ボグリボース0.3 mg (1日3回)	██ (██)	██ (██)	█ (█)	██ (██)
ミチグリニドカルシウム水和物20 mg +ボグリボース0.3 mg (1日3回)	█ (█)	██ (██)	██ (██)	██ (██)
その他の用法	██ (██)	██ (██)	██ (██)	██ (██)

例数（万人）（全体に対する割合%）

ミチグリニドカルシウム水和物のボグリボースとの併用療法について検討した KAD2301 試験においては、両剤の併用で重篤な低血糖症状の発現は認められなかったものの、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg とボグリボース 0.2 mg の併用群（10 mg 併用群）における低血糖症状の発現割合は 5 mg 併用群、ボグリボース単独群及びミチグリニド単独群と比較して高値を示していることから（表 3）、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg とボグリボース 0.3 mg の併用療法時には、低血糖症状の発現に対してさらに注意が必要であると考え。以上より、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの使用実態からは、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg とボグリボース 0.3 mg の併用患者が多いものの、ボグリボース 0.2 mg 及び 0.3 mg の有効性及び安全性並びに併用療法で一般的に問題となる低血糖症状の発現が増加する可能性を考慮すると、両剤の臨床推奨用量であるミチグリニドカルシウム水和物 10 mg とボグリボース 0.2 mg の本配合剤の配合比は臨床的に妥当であると考え。

機構は、以下のように考える。申請者が引用した併用療法における使用実態を踏まえると、本配合剤の含有量と異なる用量（ボグリボース 0.3 mg/回）での併用療法を受けている患者が多い。一方、KAD2301 試験及び KAD2302 試験（いずれもボグリボースは 0.2 mg/回併用）の成績を踏まえれば、本配合剤の配合比として 10/0.2 mg を選択したことを否定するものではないが、今後とも処方調査等により本配合剤に必要な配合比について継続して検討する必要があると考える。用法については、各単剤の承認用法がいずれも 1 日 3 回毎食直前投与であることを踏まえると、本配合剤の用法を同様とすることは妥当と考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査の計画について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本配合剤の長期使用実態下における安全性及び有効性の確認を目的として、調査予定症例数 300 例以上、観察期間 18 ヶ月の特定使用成績調査の実施を予定している。

機構は、本配合剤により、患者の利便性がどの程度向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのか、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回単独療法により十分な効果が得られない患者に対する有効性及び安全性について、製造販売後に情報収集する必要があると考える。以上の点については、専門協議を踏まえ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を実施した。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。

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（5.3.1.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。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、本配合剤の 2 型糖尿病における食後血糖推移の改善に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本配合剤は、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの配合剤であり、配合意義の科学的合理性が示され、患者の利便性の向上も期待できると考えることから、2 型糖尿病治療の新たな選択肢になり得ると考える。本配合剤導入による服薬コンプライアンスへの効果については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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、本配合剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 1 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	グルベス配合錠
[一 般 名]	ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース
[申 請 者 名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 4 月 6 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) 医療用配合剤の承認要件への該当性について

1) 配合意義の科学的合理性

機構は、以下のように考えた。ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボース各単剤の併用と本配合剤との生物学的同等性については、生物学的同等性試験（KMV1101 試験）により同等とみなして差し支えないと判断した。また、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースを併用したときの有効性については KAD2301 試験及び KAD2302 試験等により示されていること、安全性については、KAD2301 試験及び KAD2302 試験等により許容可能と考えること、ミチグリニドカルシウム水和物と α -GI の併用療法が既に承認されていること等から、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用療法には一定の臨床的有用性が認められ、当該併用療法と生物学的に同等と判断される本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されていると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

2) 患者の利便性

機構は、以下のように考えた。ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回とボグリボース 0.2 mg/回を併用することが適当と判断される患者においては、本配合剤に切り替えることにより、服薬錠数が減少することで、服薬コンプライアンスが向上し、適切な血糖コントロールが期待できるとする申請者の説明は理解できる。しかしながら、医療現場において、本配合剤に切り替えた場合、患者の利便性が向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのか等については、製造販売後に情報収集する必要があると考えた。なお、医療現場において本配合剤で十分な血糖コントロールが得られない場合、本配合剤と

ミチグリニドカルシウム水和物単剤が併用されることについては、申請者の回答のとおり、推奨できるものではないと考えた。単剤での併用療法に比べて、配合剤には服薬錠数や投与回数の減少により服薬コンプライアンスの向上が期待されている一方、患者の状態に応じた用量調節が行いにくくなることや誤処方リスクが高くなる等のデメリットもあることから、本配合剤は原則として、用法・用量の変更が必要なく、状態が安定した患者に投与することが推奨される旨を添付文書等において注意喚起することが適切と考えた。以上を踏まえると、申請者が回答したように、本配合剤投与中はミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの各単剤の併用よりも本配合剤の使用が適切であるか慎重に判断する旨を注意喚起することは適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 有効性及び安全性について

機構は、以下のように考えた。有効性について、KAD2301 試験及び KAD2302 試験の成績等から、ボグリボース効果不十分例におけるミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用療法の有効性は示されており、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボース各単剤の併用と生物学的に同等と判断される本配合剤投与時の有効性（上乘せ効果）を認めることに大きな問題はないと考えた。一方、ミチグリニドカルシウム水和物効果不十分例におけるミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用療法の有効性については、KAD2301 試験がボグリボース単独療法により効果不十分な患者を対象に実施されており、ミチグリニドカルシウム水和物単独療法により効果不十分な患者に対するボグリボース併用療法の上乗せ効果を検証するための試験ではなかったこと、また、KAD2301 試験におけるミチグリニド単独群では 0 週時からの最終評価時の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は $-0.34\pm 0.48\%$ であり、ベースラインと比べて最終評価時において HbA1c が低下する傾向が認められていること（ $p<0.001$ 、1 標本 t 検定）、HbA1c 目標達成率（最終評価時に HbA1c が 6.5 %未満となった症例の 0 週時の HbA1c が 6.5 %以上の症例に対する割合）はボグリボース単独群 4.7 %（4/85 症例）に対してミチグリニド単独群 24.5 %（23/94 症例）であり、ミチグリニドカルシウム水和物の単独療法により治療効果が得られる患者が含まれていると考えられることから、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回単独療法により効果不十分な患者に対するボグリボース併用療法の有効性について十分に検討されているとは言えず、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回単独療法により効果不十分な患者を対象とした臨床試験により、ボグリボースの上乗せ効果を検討すべきであったと考えた。しかしながら、KAD2301 試験ではミチグリニド単独群と 10 mg 併用群の最終評価時における HbA1c 変化量の群間差 [95 %信頼区間] は 0.29 % [0.17, 0.41] であり、ミチグリニド単独群よりも 10 mg 併用群で最終評価時の HbA1c 変化量がさらに低下する傾向が認められたこと、食後血糖の改善において両薬剤を併用することには一定の意義があると考えられることを踏まえれば、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回単独療法により効果不十分な患者に対するミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用療法の有効性を強く疑うほどのものではなく、追加試験が必要とまでは言えないと考えた。なお、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回単

独療法により十分な効果が得られない患者に対する有効性については検討されていないことについて情報提供するとともに、製造販売後にミチグリニドカルシウム水和物単独療法で効果不十分な患者における本配合剤の有効性について検討する必要があると考える。

安全性については、KAD2301 試験、KAD2302 試験成績及び製造販売後調査結果から、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用時の安全性は許容可能と考え、本配合剤投与時の安全性への対処は、ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースの単独投与時と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により概ね支持されたが、一部の専門委員より、ミチグリニドカルシウム水和物効果不十分例における本配合剤投与時の有効性及び安全性については、十分な情報収集が望まれるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、ミチグリニドカルシウム水和物の治療により効果不十分な場合の有効性及び安全性に関する成績は限られている旨を添付文書に記載するとともに、製造販売後に有効性及び安全性の情報を収集する計画について説明を求めた。

申請者は、ミチグリニドカルシウム水和物の治療により効果不十分な場合の有効性及び安全性に関する成績は限られている旨を添付文書において注意喚起するとともに、ミチグリニドカルシウム水和物効果不十分例における本配合剤投与時（ボグリボースの上乗せとなる）の有効性及び安全性データを収集する製造販売後調査を実施し、当該調査で有効性が確認できないと判断された場合には製造販売後臨床試験の実施を検討すると回答した（詳細については、「(5) 製造販売後調査について」の項を参照）。

機構は、回答を了承した。

(3) 効能・効果について

機構は、本配合剤の効能・効果について、以下のように考えた。

本配合剤の承認申請にあたっては、ミチグリニドカルシウム水和物製剤及びボグリボース製剤各単剤と本配合剤の生物学的同等性を示すとともに、2007年5月承認のグルファスト錠5mg及び同錠10mgの承認事項一部変更承認申請時に提出された臨床試験（KAD2301試験、KAD2302試験及びKAD2303試験）の成績が再度提出されており、本配合剤の効能・効果については、同一の試験成績の評価により承認されたミチグリニドカルシウム水和物製剤の α -GIとの併用療法に係る効能・効果の表記との整合性を考慮する必要があると考えた。したがって、効能・効果はグルファスト錠の効能・効果と同様に「2型糖尿病における食後血糖推移の改善」とすることが適切と考えられ、この場合においてもミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限ることが妥当と考えた。また、効能・効果に関連する使用上の注意として、本配合剤の投与対象はミチグリニドカルシウム水和物10mg/回とボグリボース0.2mg/回を併用している患者及びミチグリニドカルシウム水和物10mg/回単剤若しくはボグリボース0.2mg/回単剤により十分な効果が得られない患者である旨、国内診療ガイドラインにおいて併用療法は第一選択ではない旨が記載されていることも踏まえ、本配合剤は2型糖尿病の第一選択薬ではない旨を注意喚起することが適切と考えた。なお、ミチ

グリニドカルシウム水和物 10 mg/回単独療法により十分な効果が得られない患者に対する有効性が検討されていない旨を情報提供するとともに、製造販売後に情報収集することが適切と考えた。

以上の機構の判断は専門委員により概ね支持されたが、一部の専門委員より、食後血糖だけではなく空腹時血糖の低下も認められており、申請者の修正案の「2 型糖尿病」の方が望ましい旨の意見が示された。

専門委員の意見を踏まえ、機構は本配合剤の効能・効果を再度検討した。当初、本配合剤の効能・効果については、ミチグリニドカルシウム水和物製剤の効能・効果との整合性を考慮することが必要と考えたが、ボグリボースの効能・効果は「糖尿病の食後過血糖の改善」であり、ミチグリニドカルシウム水和物との記載が同一ではなく、配合剤の 2 つの有効成分のうち一方のみと記載を揃えることによる医療現場での混乱のおそれについても考慮すべきと考えた。さらに、既存の経口血糖降下薬の配合剤における効能・効果は「2 型糖尿病」と表されていること、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日付け 薬食審査 0709 発第 1 号）に基づいて臨床試験が実施されて有用性が確認された場合は「2 型糖尿病」の効能・効果とすることが適当とされていることも考慮すると、効能・効果の表記を「2 型糖尿病」とすること自体に大きな問題はないことを踏まえ、申請者の回答のとおり効能・効果を承認申請時から次のように変更することがより適切と判断した。

<効能・効果>（承認申請時）

2 型糖尿病における食後血糖推移の改善

<効能・効果>（変更後）

2 型糖尿病

ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

（下線部変更）

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。申請者が引用した併用療法における使用実態（表 10）を踏まえると、本配合剤の含有量と異なる用量（ボグリボース 0.3 mg/回）での併用療法を受けている患者が多いものの、KAD2301 試験及び KAD2302 試験（いずれもボグリボースは 0.2 mg/回併用）の成績を踏まえれば、本配合剤の配合比として 10/0.2 mg を選択したことを否定するものではないと考える。ただし、今後とも処方調査等により本配合剤に必要な配合比について継続して検討することが必要である。用法については、各単剤の承認用法がいずれも 1 日 3 回毎食直前投与であり、本配合剤の用法を同様とすることは妥当と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(5) 製造販売後調査について

申請者は、本配合剤の長期使用実態下における安全性及び有効性の確認を目的として、調査予定症例数 300 例以上、観察期間 18 ヶ月の特定使用成績調査の実施を計画していた。

機構は、本配合剤により、患者の利便性がどの程度向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのかに関する情報を収集することに加えて、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回単独療法により十分な効果が得られない患者に対する有効性及び安全性についても製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持され、また、一部の専門委員より、ミチグリニドカルシウム水和物効果不十分例における本配合剤投与時の有効性及び安全性に関しては、製造販売後に十分調査する必要がある旨の意見が示された。

以上を踏まえ機構は、調査目的に応じた対象患者及び投与期間等を踏まえ、製造販売後調査について再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。観察期間 12 ヶ月、調査予定症例数 1000 例の長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、重点調査項目に低血糖症状の発現状況、調査項目に服薬遵守状況等を設定する。また、ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg から本配合剤へ切り替えられた際の有効性及び安全性を検討することを目的としたミチグリニドカルシウム水和物効果不十分例における特定使用成績調査（観察期間 6 ヶ月、調査予定症例数 100 例以上）を別途実施する。これらの特定使用成績調査の中で、高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本配合剤の安全性、服薬遵守状況と HbA1c の関係について検討する。さらに、ミチグリニドカルシウム水和物効果不十分例における特定使用成績調査において有効性が十分確認できないと判断された場合には、製造販売後臨床試験の実施を検討する。

機構は、回答を了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
21	下から 4	4.7% (23/94 症例)	4.7% (4/85 症例)

IV. 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。本剤の再審査期間は 4 年、製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 2 型糖尿病

ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

[用法・用量] 通常、成人には1回1錠（ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして10 mg/0.2 mg）を1日3回毎食直前に経口投与する。