

# グルベス<sup>®</sup>配合錠

## CTD 第2部

### 2.5 臨床に関する概括評価

キッセイ薬品工業株式会社

2010年4月6日



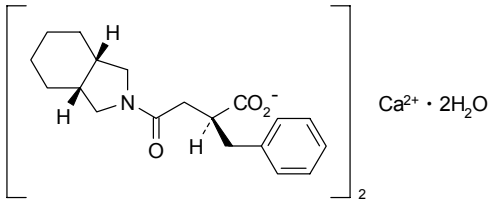
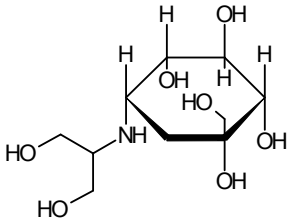
## 目次

2.5 臨床に関する概括評価 .....	5
2.5.1 製品開発の根拠.....	8
2.5.1.1 糖尿病について .....	8
2.5.1.2 糖尿病の治療実態（糖尿病治療ガイドで推奨された治療法） .....	8
2.5.1.3 ミチグリニドとボグリボースとの併用療法の臨床的意義について .....	9
2.5.1.4 配合剤としての KMV-0207 錠の臨床的意義について .....	10
2.5.1.5 KMV-0207 錠の臨床的位置付け（想定される使用方法） .....	10
2.5.1.6 KMV-0207 錠の開発の経緯 .....	11
2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言 .....	11
2.5.2 生物製剤学に関する概括評価 .....	14
2.5.2.1 溶出挙動の同等性試験 .....	14
2.5.2.2 ヒトにおける生物学的同等性試験 .....	14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	15
2.5.4 有効性の概括評価 .....	16
2.5.4.1 治験デザイン.....	16
2.5.4.2 対象となった被験者集団の特性 .....	17
2.5.4.3 有効性の結果.....	17
2.5.4.3.1 主要評価項目（最終評価時の HbA <sub>1c</sub> 変化量） .....	17
2.5.4.3.2 HbA <sub>1c</sub> 変化量の推移 .....	18
2.5.4.3.3 HbA <sub>1c</sub> 測定値 .....	19
2.5.4.3.4 HbA <sub>1c</sub> 目標達成率 .....	21
2.5.4.3.5 HbA <sub>1c</sub> 改善率 .....	22
2.5.4.3.6 FPG .....	23
2.5.4.3.7 食後血糖 1 時間値 .....	24
2.5.4.3.8 食後血糖 2 時間値 .....	25
2.5.5 安全性の概括評価 .....	27
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 .....	27
2.5.7 参考文献 .....	29



## 2.5 臨床に関する概括評価

### 臨床試験の化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
KMV-0207  ミチグリニド カルシウム 水和物 (Mitiglinide Calcium Hydrate) (KAD-1229)	(+)-Monocalcium bis[(2 <i>S</i> ,3 <i>a</i> ,7 <i>a</i> - <i>cis</i> )- $\alpha$ - benzylhexahydro- $\gamma$ -oxo-2- isoindolinebutyrate] dihydrate		原薬
ボグリボース (Voglibose)	3,4-Dideoxy-4-[2-hydroxy- 1-(hydroxymethyl)- ethylamino]-2- <i>C</i> - (hydroxymethyl)-)- <i>D</i> - <i>epi</i> - inositol		

### 略号一覧表

略号・用語	略していない表現	説明
AUC	Area Under Concentration-Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量限界未満
BMI	Body Mass Index	体格指数
BW	Body Weight	体重
Cmax	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
Cmin	Minimum Plasma Concentration	最低血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
FPG	Fasting Plasma Glucose	空腹時血糖
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA <sub>1C</sub>	Hemoglobin A <sub>1C</sub>	ヘモグロビン A <sub>1C</sub>
LLT	Lowest Level Terms	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Terms	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
Tmax	Reach Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
$\lambda_z$	Elimination Rate Constant	消失速度定数

## 検査に関する用語及び測定単位

### 薬物動態パラメータ

図表中の表記	項目名	測定単位
AUC <sub>0-5</sub>	治験薬投与後 5 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	ng・hr/mL
AUC <sub>0-∞</sub>	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	ng・hr/mL
Cmax	最高血漿中濃度	ng/mL
MRT <sub>0-∞</sub>	無限大時間までの平均滞留時間	hr
Tmax	最高血漿中濃度到達時間	hr
t1/2	消失半減期	hr
λz	消失速度定数	L/hr

### 薬力学的パラメータ

図表中の表記	項目名	測定単位
ΔAUC <sub>0-3</sub>	治験薬投与前後のショ糖負荷後 3 時間までの血漿中グルコース濃度－時間曲線下面積の差	mg・hr/dL
ΔCmax	治験薬投与前後の最高血漿中グルコース濃度の差	mg/dL

### 血液学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
WBC	白血球数	/μL
Neutro	好中球	%
Lympho	リンパ球	%
Mono	単球	%
Eosino	好酸球	%
Baso	好塩基球	%
RBC	赤血球数	×10 <sup>4</sup> /μL
Hb	血色素量	g/dL
Ht	ヘマトクリット	%
Plt	血小板数	×10 <sup>4</sup> /μL

### 血液生化学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
TP	総蛋白	g/dL
ALB	アルブミン	g/dL
T-Bil	総ビリルビン	mg/dL
AST	AST	IU/L
ALT	ALT	IU/L
γ-GTP	γ-GTP	IU/L
ALP	ALP	IU/L
LDH	LDH	IU/L
TC	総コレステロール	mg/dL
TG	TG	mg/dL
FFA	遊離脂肪酸	mEq/L
BUN	尿素窒素	mg/dL
Cre	クレアチニン	mg/dL
UA	尿酸	mg/dL
Na	Na	mmol/L
K	K	mmol/L
Cl	Cl	mmol/L

## 尿検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
U-Pro	蛋白	—
U-Glc	糖	—
U-Uro	ウロビリノゲン	—
U-OB	潜血	—
U-pH	pH	—
U-Ket	ケトン体	—

## 生理学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
SBP	収縮期血圧	mmHg
DBP	拡張期血圧	mmHg
PR	脈拍数	bpm
BT	体温	°C

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 糖尿病について

糖尿病はインスリン作用の不足による慢性の高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群であり、その成因から、1 型糖尿病（免疫機序・特発性）と 2 型糖尿病に分類される。本邦における糖尿病の 90～95%は 2 型糖尿病であり、膵β細胞からのインスリン分泌不足と各組織におけるインスリン抵抗性が組み合わさることにより発症するとされている。厚生労働省の「平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要」（2007 年）によると、本邦での糖尿病が強く疑われる人は約 890 万人、糖尿病の可能性が否定できない人は約 1320 万人であり、近年、増加傾向が認められている。糖尿病治療の大きな目標は、合併症の発症や進展を予防し、健康人と変わらない QOL を維持しつつ良好な予後を確保することである。糖尿病患者の QOL を考えると糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症及び糖尿病性腎症に代表される糖尿病性細小血管障害は重要な合併症であり、また患者の予後を決定する因子としては虚血性心疾患や脳血管障害などの大血管障害の関与が大きい。近年実施された大規模臨床試験結果<sup>1)~3)</sup>から、糖尿病性細小血管障害の発症を抑制するためには、早期からの厳格な血糖コントロールが必要であることが明らかにされ、UKPDS 80 study<sup>4)</sup>、Steno-2 study<sup>5)</sup>などの大規模臨床試験では、2 型糖尿病発症早期から積極的な治療を行うことにより大血管障害の発症を抑制することが示された。また、ヨーロッパで実施された 3 つの大規模臨床試験の統合解析<sup>6)</sup>、DECODE Study<sup>7)</sup>、Funagata Study<sup>8)</sup>などの疫学調査結果から、食後高血糖は心血管系合併症の独立した危険因子であることが示された。さらに、ADVANCE study<sup>9)</sup>、ACCORD study<sup>10)</sup>、VADT study<sup>11)</sup>などの大規模臨床試験において、HbA<sub>1c</sub> 値を指標とした血糖管理だけでは、大血管障害の発症が抑制されないことが示されていることから、糖尿病性合併症とされる網膜症、腎症などの細小血管障害に加え、動脈硬化、心血管イベントなどの大血管障害の合併症を予防するために、HbA<sub>1c</sub> 値を指標とした血糖コントロール管理のみではなく、食後高血糖の改善を含む総合的な血糖コントロールの管理が重要とされている。

### 2.5.1.2 糖尿病の治療実態（糖尿病治療ガイドで推奨された治療法）

2 型糖尿病治療の基本は食事療法及び運動療法であるが、それでも十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が行われる。

1990 年代初頭まで、本邦における糖尿病の経口薬物療法は、膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進するスルホニル尿素薬（以下、SU 薬）が中心であったが、現在では SU 薬以外に、膵 β 細胞の SU 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速効型インスリン分泌促進薬、小腸での糖の分解・吸収を遅らせる α-グルコシダーゼ阻害薬（以下、α-GI）、インスリン抵抗性を改善するチアゾリジン薬、肝での糖新生を抑制するビグアナイド薬、消化管ホルモンであるインクレチンを分解する DPP-4（Dipeptidyl peptidase-4）を阻害する DPP-4 阻害薬などが臨床使用されている。種類も作用機序も多岐に亘るこれらの糖尿病治療薬の登場により、患者の特性に応じた薬物治療の幅は広がった。しかしながら、糖尿病治療において治療目標（HbA<sub>1c</sub> 6.5%未満）を達成することは、脂質や血圧の治療目標達成と比較して困難であることが示されており<sup>12)</sup>、特に血糖降下薬による単独療法では十分な血糖コントロールが得られず、治療目標到達が困難なケースが多々あるため、作用機序の異なる血糖降下薬を組み合わ



せた併用療法も一般的に行われている状況にある。主な経口血糖降下薬の併用療法の組み合わせを図 2.5.1-1に示した。

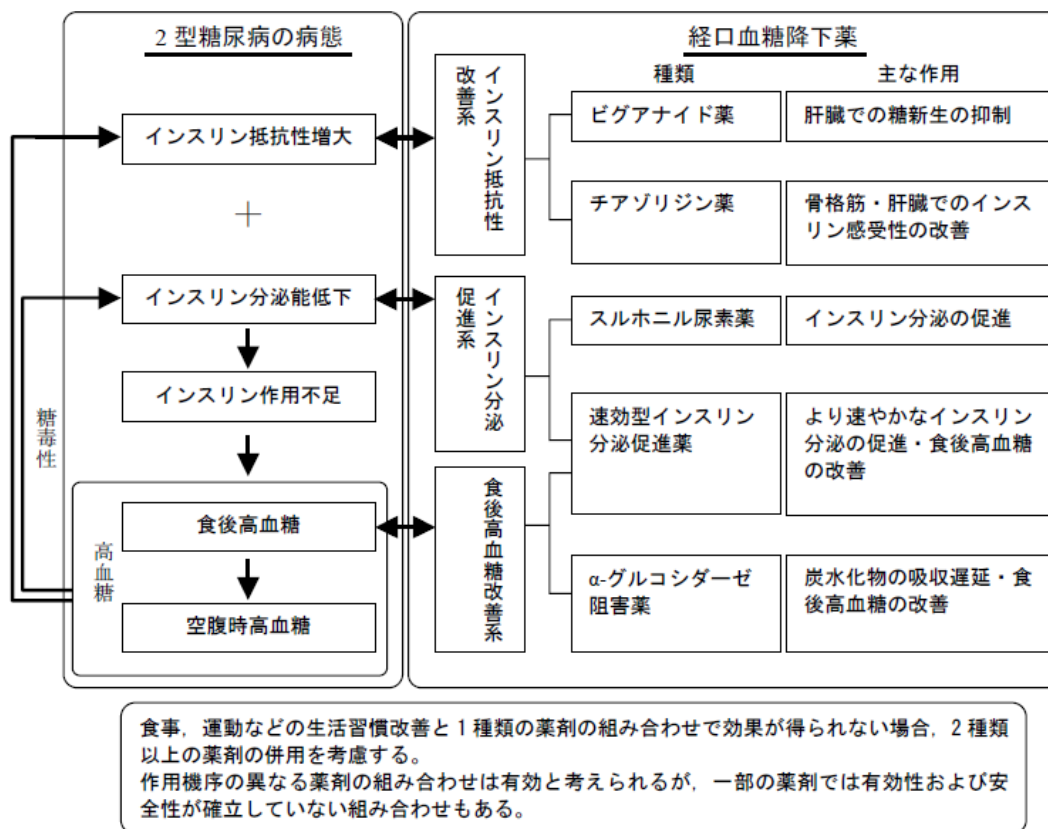


図 2.5.1-1 2型糖尿病の病態にあわせた経口血糖降下薬の選択

日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2008-2009。文光堂，2008；29 ページより引用

### 2.5.1.3 ミチグリニドとボグリボースとの併用療法の臨床的意義について

「耐糖能が軽度低下し、空腹時血糖値が少々高い、あるいは正常域であっても食後血糖応答が異常に高くなっている」状況を、「早期軽症糖尿病状況」と呼ぶ<sup>13)</sup>。「軽症糖尿病」とは、「糖尿病を早期発見・管理することで、病態を軽症の状態にとどめ、結果として膵 β 細胞の保護や、慢性合併症の発症予防に結びつく」との考えに基づいて導入された病期概念<sup>14)-16)</sup>であり、臨床的には発症から時間が経過していないことに加え、進行した合併症がみられないことが特徴とされる。さらに、病態学的には、インスリン総分泌量は保たれているものの、インスリン追加分泌の低下及び遅延分泌が認められ、インスリン抵抗性が増大するために食後高血糖がみられる。糖尿病における「早期」や「軽症」については、罹病期間や血糖コントロール指標などの具体的な数字で明確に定義されていないものの、糖尿病の診断・治療に関する一般的な概念として医療現場に浸透している。

早期の2型糖尿病患者では、空腹時血糖（以下、FPG）があまり高くなくても食後血糖値は高値を示すことが多いため<sup>17)</sup>、早期の2型糖尿病の段階では、SU薬ではなく食後高血糖に対する治療から開始することが望ましいとされる。現在では、長年2型糖尿病の薬物療法の中心的薬剤として使用されてきたSU薬に代わり、短時間作用型のインスリン分泌促進作用を有し、食後高血糖を改善するミチグリニドや、小腸での糖の分解・吸収を遅らせ、食後高血糖を改善

するボグリボースの上市により、食後高血糖に対する治療が普及した。しかしながら、ミチグリニド又はボグリボースの単独療法では必ずしも満足な血糖降下作用が得られない場合がある。このため、本邦における糖尿病の薬物療法は、前述したように、1 種類の血糖降下薬で良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なる薬剤の併用療法が推奨されている。

KMV-0207 錠の配合成分であるミチグリニドは、単独療法、 $\alpha$ -GI との併用療法及びチアゾリジン薬との併用療法に関する有用性が確認され、「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善（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  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用 3) 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用）」を効能・効果として臨床使用されている（グルファスト<sup>®</sup>錠 5 mg, 同 10 mg）。また、KMV-0207 錠の配合成分であるボグリボースは、「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）」及び「耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制（錠 0.2 のみ）（ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る）」を効能・効果として臨床使用されている（ベイスン<sup>®</sup>錠 0.2, 同 0.3）。

以上のことを背景とし、本邦においては今後も糖尿病患者の増加が予測され、単独療法で十分な効果が得られない糖尿病患者の食後高血糖を改善し、HbA<sub>1c</sub> 値を治療目標に達成するための治療法としてミチグリニドとボグリボースの併用治療の意義は高いと考えられる。

#### 2.5.1.4 配合剤としての KMV-0207 錠の臨床的意義について

KMV-0207 錠はミチグリニド 10 mg とボグリボース 0.2 mg を含有する配合剤である。本薬の臨床的意義として、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、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場合が多いことから、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<sup>18)</sup>。また、配合剤は服薬コンプライアンスの向上に伴い、併用療法に比較して、より適切な薬効の維持などが期待される。

以上のことから、KMV-0207 錠は服薬錠数の低減により、患者の利便性を向上させ、服薬コンプライアンスを改善することにより、併用療法に比較してより適切な薬効の維持が期待されるなど、本薬の臨床的意義は高いと考えられる。

#### 2.5.1.5 KMV-0207 錠の臨床的位置付け（想定される使用方法）

KMV-0207 錠の想定される使用法は、原則として、ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースで効果不十分な場合など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が考えられる。

本薬の想定される使用法を表 2.5.1-1に示した。

表 2.5.1-1 KMV-0207 錠の想定される使用方法

パターン		前治療	使用方法
単独療法からの切り替え	1	ミチグリニド	ミチグリニド 10 mg で十分な効果が得られず、ボグリボース 0.2 mg を併用することが適切と判断される場合は、本薬に切り替えることが考えられる。
	2	ボグリボース	ボグリボース 0.2 mg で十分な効果が得られず、ミチグリニド 10 mg を併用することが適切と判断される場合は、本薬に切り替えることが考えられる。
	3	他の速効型インスリン分泌促進薬又は $\alpha$ -GI	他の速効型インスリン分泌促進薬又は $\alpha$ -GI で十分な効果が得られない場合、原則として、ミチグリニド 10 mg 又はボグリボース 0.2 mg への切り替えを経て、本薬に切り替えることが考えられる。また、他の速効型インスリン分泌促進薬又は $\alpha$ -GI から、本薬に切り替えることも考えられる。
併用療法からの切り替え	4	ミチグリニド+ボグリボース	ミチグリニド 10 mg とボグリボース 0.2 mg の併用療法で効果が認められている場合は、コンプライアンスの向上を目的として、本薬に切り替えることが考えられる。ただし、ミチグリニド 10 mg とボグリボース 0.2 mg の併用療法で十分な効果が得られない場合（又は安全性に問題がある場合）は切り替えの適応とならない。
	5	他の速効型インスリン分泌促進薬+ボグリボース又はミチグリニド+他の $\alpha$ -GI	他の速効型インスリン分泌促進薬又は $\alpha$ -GI から、ミチグリニド又はボグリボースに切り替えることが適切と考えられる場合、コンプライアンスの向上を目的として本薬に切り替えることが考えられる。

#### 2.5.1.6 KMV-0207 錠の開発の経緯

ミチグリニドとボグリボースの併用療法については、2007 年 5 月に効能追加承認済みである。KMV-0207 錠の開発については、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との医薬品後期第 II 相試験開始前相談（20 年 月 日実施、受付番号 ）の助言内容に基づき、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）（以下、「後発医薬品ガイドライン」）に従い、本薬とグルファスト®錠 10 mg 及びベイスン®錠 0.2 の併用投与との生物学的同等性を検討する目的で、溶出挙動の同等性試験及びヒトにおける生物学的同等性試験を実施した。

#### 2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言

本薬の開発において、総合機構との医薬品後期第 II 相試験開始前相談を実施し、  
 について治験相談を行った。その結果、以下の助言を得た。なお、治験相談記録は 1.13 に示した。

■	■
■	■
	■
	■
	■

[Redacted content]

＜申請者の対応＞

機構相談での助言を参考にして，ミチグリニド及びボグリボースの併用療法における有効性

及び安全性を検証した KAD2301 試験成績に基づいて、本薬とグルファスト<sup>®</sup>錠 10 mg 及びベイスン<sup>®</sup>錠 0.2 の併用投与における生物学的同等性を確認することにより、臨床データパッケージを構築する開発方針を進めた。

ヒトにおける生物学的同等性試験については、機構相談での助言に従い、血漿中ミチグリニド濃度を指標とした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を指標とした薬力学的試験において、本薬とグルファスト<sup>®</sup>錠 10 mg 及びベイスン<sup>®</sup>錠 0.2 の併用投与における生物学的同等性を検討した。

## 2.5.2 生物製剤学に関する概括評価

### 2.5.2.1 溶出挙動の同等性試験

ヒトにおける生物学的同等性試験に使用した治験薬（KMV-0207 錠，グルファスト<sup>®</sup>錠 10 mg 及びベイスン<sup>®</sup>錠 0.2）について，「後発医薬品ガイドライン」に従って溶出試験を実施した。

試験製剤（KMV-0207 錠）及び標準製剤（グルファスト<sup>®</sup>錠 10 mg 及びベイスン<sup>®</sup>錠 0.2）は，いずれの試験条件においても溶出にラグ時間は認められず，15 分以内に平均 85%以上溶出した。これらの結果は，「後発医薬品ガイドライン」の溶出挙動の類似性判定基準を満たしたことから，溶出挙動は類似していると判定された。

### 2.5.2.2 ヒトにおける生物学的同等性試験

KMV-0207 錠（試験製剤）とグルファスト<sup>®</sup>錠 10 mg 及びベイスン<sup>®</sup>錠 0.2 併用投与（標準製剤）の生物学的同等性を「後発医薬品ガイドライン」に従って検討した。なお，ボグリボースは経口投与において体内にほとんど吸収されないことから，本治験においては，血漿中ミチグリニド濃度を指標とした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を指標とした薬力学的試験において，両製剤間の生物学的同等性を検討した。

試験方法は，薬物動態試験及び薬力学的試験ともに健康成人男性各 40 例を対象として，試験製剤先行群及び標準製剤先行群からなる 2 群 2 期のクロスオーバー法による無作為化非盲検試験とした。

その結果，薬物動態試験において，試験製剤群と標準製剤群の血漿中ミチグリニド濃度は類似の推移を示し，生物学的同等性判定パラメータとして設定した血漿中ミチグリニド濃度の  $AUC_{0-5}$  及び  $C_{max}$  の標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.04 [0.99～1.09] 及び 1.00 [0.90～1.12] であり，いずれのパラメータの幾何平均値の比 [90%信頼区間] も，「後発医薬品ガイドライン」の生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。また，薬力学的試験において，ショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度は，試験製剤群及び標準製剤群で類似の推移を示し，いずれの投与群においても，治験薬投与 1 日目（治験薬投与前）に比較して治験薬投与 5 日目で血漿中グルコース濃度の上昇抑制が認められ，生物学的同等性判定パラメータとして設定した血漿中グルコース濃度の  $\Delta AUC_{0-3}$  及び  $\Delta C_{max}$  の標準製剤に対する試験製剤の平均値の差 [90%信頼区間] (%) はそれぞれ 7.9% [-0.4～16.2%] 及び 6.5% [-2.9～16.0%] であり，いずれのパラメータの平均値の差 [90%信頼区間] (%) も「後発医薬品ガイドライン」に準じて事前に定めた生物学的同等性の判定基準 ( $\pm 20\%$ ) の範囲内であった。これらの結果から，KMV-0207 錠とグルファスト<sup>®</sup>錠 10 mg 及びベイスン<sup>®</sup>錠 0.2 併用投与は生物学的に同等であると判定した。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

該当なし。

## 2.5.4 有効性の概括評価

KMV-0207 錠の有効成分であるミチグリニドとボグリボースの併用療法による有効性については、ミチグリニドと  $\alpha$ -GI の併用療法で既に効能追加承認済みである（1.13 参照）。なお、既提出資料のうち、ミチグリニド 10 mg とボグリボース 0.2 mg を併用投与した第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）の有効性に関する成績を以下に示した。

### 2.5.4.1 治験デザイン

本治験は、食事療法に加えてボグリボース（1 回 0.2 mg）単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者（HbA<sub>1c</sub> が 6.5%以上かつ 8.5%未満及び食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL を超える）を対象に、HbA<sub>1c</sub> の変化量を主要評価項目として、ボグリボースにミチグリニド（1 回 5 mg 及び 10 mg）を上乗せで併用し、二重盲検群間比較法により、ボグリボース単独群に対するミチグリニド併用群の優越性を検証した。また、副次目的としてミチグリニド 5 mg 併用群及び 10 mg 併用群の用量反応性、並びにミチグリニド単独療法に対するミチグリニド併用療法の臨床的な位置付けを検討した。

「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」（平成 13 年 2 月 27 日医薬審第 136 号）を考慮して、ミチグリニドと  $\alpha$ -GI の併用療法の治療効果を明らかにするため、ボグリボース単独群及びミチグリニド単独群を対照群とした。なお、HbA<sub>1c</sub> は糖尿病の進展や糖尿病性合併症の発現の抑制効果と相関する血糖コントロールの指標であることから、HbA<sub>1c</sub> を主要評価項目とした。

主たる解析は、ボグリボース単独群に対するミチグリニド併用群の優越性について、分散分析及び対比による群間比較を用いて、次の 2 段階の閉手順により検証した。

- 1) ミチグリニド 10 mg 併用群のボグリボース単独群に対する優越性を、対比を用いた群間比較にて検証する。
- 2) ミチグリニド 10 mg 併用群のボグリボース単独群に対する優越性が検証された後に、ミチグリニド 5 mg 併用群のボグリボース単独群に対する優越性を、対比を用いた群間比較にて検証する。

副次解析として、ミチグリニド 5 mg 併用群とミチグリニド 10 mg 併用群の比較を対比による群間比較を用いて行い用量反応性を検討した。さらに、ミチグリニド 10 mg 単独群に対するミチグリニド 5 mg 及び 10 mg 併用群の比較を対比による群間比較を用いて行いミチグリニド併用療法の臨床的な位置付けを検討した。

目標症例数の設定において、第 II/III 相併用試験の対象患者は、すでに実施したミチグリニドの単独療法における第 III 相検証試験（KAD-320/ト-7（ミチグリニド単独療法申請時））の対象患者に類似していると考えられる。第 III 相検証試験において、最終評価時の HbA<sub>1c</sub> の変化量は、ミチグリニド 10 mg 群で  $-0.44 \pm 0.75\%$ 、ボグリボース 0.2 mg 群で  $-0.11 \pm 0.64\%$  であった。この結果より、第 II/III 相併用試験におけるボグリボース単独群の HbA<sub>1c</sub> の変化量を  $-0.11\%$  と見積り、ミチグリニド 10 mg 併用群の変化量は第 III 相検証試験のミチグリニド単独治療群の変化量を上回ると予測されるが、その変化量の増加の程度は明らかでないため、単独治療群と同じ変化量である  $-0.44\%$  と見積もった。また、変化量の標準偏差は、各群共通で  $0.75\%$  と想定した。これらのことから、ミチグリニド 10 mg 併用群のボグリボース単独群に対する優越性の



検証に必要な症例数を有意水準両側 5%，検出力を 80%と設定して計算すると，1 群当たり 84 例となった。以上より，実施可能性と解析除外の発生などを考慮し，1 群当たりの目標症例数を 90 例と設定した。

治療期の治験薬投与期間については，HbA<sub>1c</sub> は 1～2 ヶ月前の平均血糖値を反映することから，臨床評価に十分な治療期間として 12 週間に設定した。

#### 2.5.4.2 対象となった被験者集団の特性

本治験の対象は，食事療法に加えてボグリボース（1 回 0.2 mg）単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない HbA<sub>1c</sub> が 6.5%以上かつ 8.5%未満の 2 型糖尿病患者とした。

有効性の主要評価対象である「最大の解析対象集団」はミチグリニド 10 mg 併用群 102 例，ミチグリニド 5 mg 併用群 91 例，ボグリボース単独群 89 例及びミチグリニド 10 mg 単独群 103 例の計 385 例であった。

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-9 に示したが，本申請効能取得後に治療対象になると予想される患者集団との差異はないと考えられることから，本治験の結果はこれら患者集団への一般化が可能と考えられた。

なお，被験者の背景因子のうち，FPG（P=0.124）及び食後血糖 1 時間値（P=0.150）で投与群間に不均衡が認められ，FPG 及び食後血糖 1 時間値による調整解析を行った結果，有効性の主要評価項目である最終評価時の HbA<sub>1c</sub> 変化量に影響は認められなかった。

#### 2.5.4.3 有効性の結果

##### 2.5.4.3.1 主要評価項目（最終評価時の HbA<sub>1c</sub> 変化量）

最終評価時の HbA<sub>1c</sub> 変化量の群間比較を表 2.5.4-1 に示した。

最終評価時の HbA<sub>1c</sub> 変化量（平均値±標準偏差，以下同様）は，ミチグリニド 10 mg 併用群  $-0.64 \pm 0.46\%$ ，ミチグリニド 5 mg 併用群  $-0.44 \pm 0.43\%$ ，ボグリボース単独群  $-0.02 \pm 0.36\%$  及びミチグリニド 10 mg 単独群  $-0.34 \pm 0.48\%$  であった。

対比を用いた分散分析により，ボグリボース単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群で HbA<sub>1c</sub> の有意な改善が認められた（P<0.001）。ボグリボース単独群とミチグリニド 5 mg 併用群との比較においても，ボグリボース単独群に対しミチグリニド 5 mg 併用群で HbA<sub>1c</sub> の有意な改善が認められ（P<0.001），ボグリボース単独群に対するミチグリニド 10 mg 併用群及びミチグリニド 5 mg 併用群の優越性が検証された。

さらに，HbA<sub>1c</sub> 変化量の対比を用いた分散分析による探索的解析の結果，ミチグリニド 5 mg 併用群に対しミチグリニド 10 mg 併用群が有意な改善を示した（P=0.002）。ミチグリニド 5 mg 併用群とミチグリニド 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった（P=0.129）。ミチグリニド 10 mg 単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群が有意な改善を示した（P<0.001）。

表 2.5.4-1 HbA<sub>1c</sub> 変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-1 改変)

最終評価時

単位:%

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
ミチグリニド 10 mg 併用群	101	1	-0.64	0.46	-2.6	0.7	-0.60	P<0.001
ミチグリニド 5 mg 併用群	91	0	-0.44	0.43	-1.9	0.4	-0.40	
ボグリボース単独群	89	0	-0.02	0.36	-0.7	1.6	-0.10	
ミチグリニド 10 mg 単独群	101	2	-0.34	0.48	-1.7	1.0	-0.40	

優越性の検証 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P<0.001	-0.62 (-0.74, -0.49)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群	P<0.001	-0.42 (-0.55, -0.29)

※優越性の検証は、まずボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群の比較を行い、  
有意な場合のみボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	-0.33 (-0.45, -0.20)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P=0.002	-0.20 (-0.32, -0.07)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.129	0.10 (-0.03, 0.22)
ミチグリニド 10 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	0.29 (0.17, 0.41)

2.5.4.3.2 HbA<sub>1c</sub> 変化量の推移

HbA<sub>1c</sub> 変化量の推移を表 2.5.4-2及び図 2.5.4-1に示した。

ミチグリニド 10 mg 併用群、ミチグリニド 5 mg 併用群及びミチグリニド 10 mg 単独群では、HbA<sub>1c</sub> 変化量は 12 週まで経時的な低下が認められ、すべての評価時期において 0 週時と比較し有意に低下した (いずれも P<0.001)。一方、ボグリボース単独群については、各評価時期における HbA<sub>1c</sub> の低下はわずかであり、いずれの時期においても 0 週時と比較し有意な低下は認められなかった。

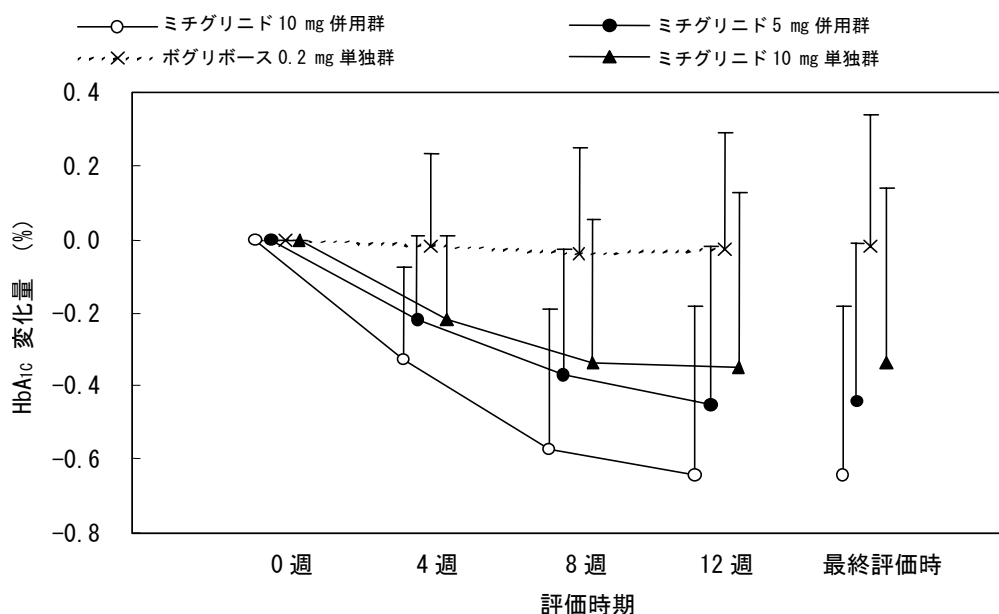
表 2.5.4-2 HbA<sub>1c</sub> 変化量の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-2 改変)

単位:%

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 <sup>a)</sup>
ミチグリニド 10 mg 併用群	4 週	100	2	-0.33	0.25	-1.1	0.2	-0.30	P<0.001
	8 週	100	2	-0.57	0.38	-2.1	0.2	-0.50	P<0.001
	12 週	96	6	-0.64	0.46	-2.6	0.7	-0.60	P<0.001
	最終評価時	101	1	-0.64	0.46	-2.6	0.7	-0.60	P<0.001
ミチグリニド 5 mg 併用群	4 週	90	1	-0.22	0.23	-1.0	0.2	-0.20	P<0.001
	8 週	87	4	-0.37	0.34	-1.3	0.4	-0.30	P<0.001
	12 週	85	6	-0.45	0.43	-1.9	0.3	-0.40	P<0.001
	最終評価時	91	0	-0.44	0.43	-1.9	0.4	-0.40	P<0.001
ボグリボース 単独群	4 週	89	0	-0.02	0.25	-0.6	0.7	0.00	P=0.445
	8 週	87	2	-0.04	0.29	-0.7	1.1	-0.10	P=0.166
	12 週	84	5	-0.03	0.32	-0.7	0.8	-0.10	P=0.439
	最終評価時	89	0	-0.02	0.36	-0.7	1.6	-0.10	P=0.639
ミチグリニド 10 mg 単独群	4 週	100	3	-0.22	0.23	-0.8	0.4	-0.20	P<0.001
	8 週	100	3	-0.34	0.39	-1.5	0.9	-0.30	P<0.001
	12 週	100	3	-0.35	0.48	-1.7	1.0	-0.40	P<0.001
	最終評価時	101	2	-0.34	0.48	-1.7	1.0	-0.40	P<0.001

a) 0 週時との比較

図 2.5.4-1 HbA<sub>1c</sub> 変化量の推移～最大の解析対象集団

平均値+標準偏差

(5.3.5.1.1, 図 11.4-1 改変)

2.5.4.3.3 HbA<sub>1c</sub> 測定値HbA<sub>1c</sub> 測定値の推移を表 2.5.4-3及び図 2.5.4-2に示した。

HbA<sub>1c</sub> 測定値の推移は、4 週～12 週では、ボグリボース単独群に対し、ミチグリニド 10 mg 併用群、ミチグリニド 5 mg 併用群及びミチグリニド 10 mg 単独群ではより大きな減少が認められた。最終評価時の HbA<sub>1c</sub> 測定値は、ミチグリニド 10 mg 併用群 6.48±0.54%、ミチグリニド 5 mg 併用群 6.59±0.56%、ボグリボース単独群 7.16±0.57%及びミチグリニド 10 mg 単独群 6.75±0.56%であった。

表 2.5.4-3 HbA<sub>1c</sub> 測定値の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-3 改変)

単位:%

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
ミチグリニド 10 mg 併用群	-16 週	101	1	7.41	0.45	6.5	8.4	7.40
	-12 週	100	2	7.29	0.49	6.4	8.5	7.20
	-8 週	101	1	7.18	0.46	6.5	8.3	7.10
	-4 週	101	1	7.13	0.42	6.5	8.2	7.10
	0 週	101	1	7.12	0.48	6.1	8.6	7.00
	4 週	100	2	6.78	0.50	5.8	8.2	6.75
	8 週	100	2	6.54	0.50	5.6	8.2	6.50
	12 週	96	6	6.48	0.55	5.4	8.1	6.40
	最終評価時	101	1	6.48	0.54	5.4	8.1	6.40
ミチグリニド 5 mg 併用群	-16 週	91	0	7.30	0.46	6.5	8.4	7.20
	-12 週	90	1	7.21	0.47	6.3	8.9	7.10
	-8 週	90	1	7.10	0.41	6.5	8.4	7.00
	-4 週	91	0	7.02	0.40	6.5	8.0	6.90
	0 週	91	0	7.03	0.46	6.2	8.5	6.90
	4 週	90	1	6.79	0.46	5.9	8.0	6.70
	8 週	87	4	6.64	0.48	5.5	8.3	6.60
	12 週	85	6	6.54	0.49	5.1	7.7	6.50
	最終評価時	91	0	6.59	0.56	5.1	8.6	6.60
ボグリボース 単独群	-16 週	89	0	7.42	0.47	6.5	8.4	7.40
	-12 週	87	2	7.29	0.47	6.5	8.4	7.20
	-8 週	89	0	7.24	0.45	6.5	8.4	7.20
	-4 週	89	0	7.18	0.44	6.5	8.4	7.10
	0 週	89	0	7.18	0.49	6.1	8.6	7.10
	4 週	89	0	7.16	0.56	5.8	8.6	7.10
	8 週	87	2	7.13	0.57	5.8	8.4	7.10
	12 週	84	5	7.15	0.56	5.8	8.5	7.10
	最終評価時	89	0	7.16	0.57	5.8	8.6	7.10
ミチグリニド 10 mg 単独群	-16 週	100	3	7.42	0.42	6.5	8.4	7.40
	-12 週	99	4	7.27	0.42	6.5	8.3	7.20
	-8 週	101	2	7.18	0.40	6.5	8.1	7.10
	-4 週	101	2	7.15	0.43	6.5	8.1	7.10
	0 週	101	2	7.10	0.44	6.2	8.3	7.10
	4 週	100	3	6.87	0.44	5.9	8.5	6.85
	8 週	100	3	6.76	0.50	5.6	8.5	6.80
	12 週	100	3	6.75	0.56	5.4	8.8	6.70
	最終評価時	101	2	6.75	0.56	5.4	8.8	6.70

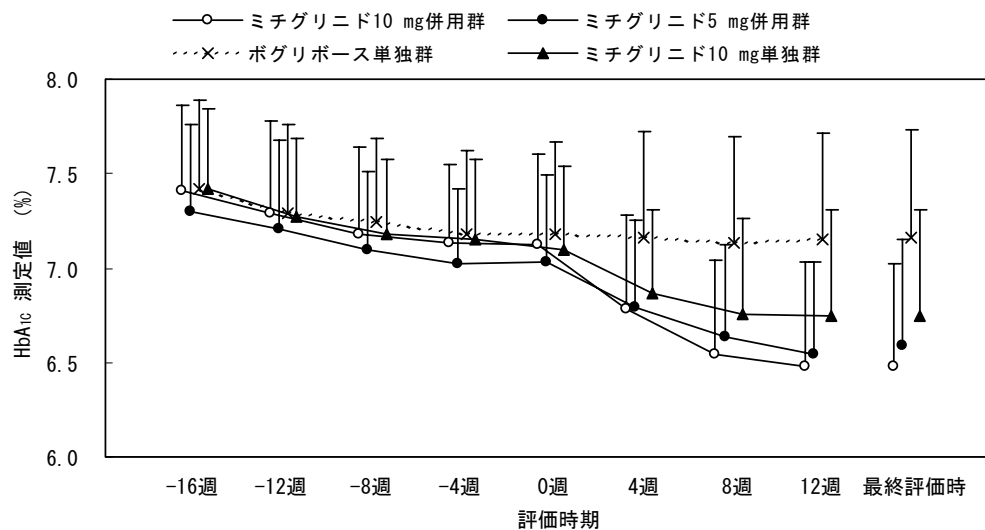


図 2.5.4-2 HbA<sub>1c</sub> 測定値の推移～最大の解析対象集団

平均値+標準偏差

(5.3.5.1.1, 図 11.4-2 改変)

#### 2.5.4.3.4 HbA<sub>1c</sub> 目標達成率

HbA<sub>1c</sub> 目標達成率の群間比較を表 2.5.4-4に示した。

最終評価時において 6.5%未満へ到達した被験者の 0 週時の HbA<sub>1c</sub> が 6.5%以上の被験者に対する割合である HbA<sub>1c</sub> 目標達成率は、ミチグリニド 10 mg 併用群 52.1% (50/96 例)、ミチグリニド 5 mg 併用群 41.4% (36/87 例)、ボグリボース単独群 4.7% (4/85 例) 及びミチグリニド 10 mg 単独群 24.5% (23/94 例) であった。

HbA<sub>1c</sub> 目標達成率について  $\chi^2$  検定によりボグリボース単独群とミチグリニド併用群を比較した結果、ボグリボース単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群及びミチグリニド 5 mg 併用群が有意に高かった (いずれも  $P < 0.001$ )。

さらに、HbA<sub>1c</sub> 目標達成率の  $\chi^2$  検定による探索的解析の結果、ミチグリニド 5 mg 併用群とミチグリニド 10 mg 併用群との間に有意な差は認められなかった ( $P = 0.147$ )。ミチグリニド 10 mg 単独群に対しミチグリニド 5 mg 併用群が有意に高かった ( $P = 0.015$ )。ミチグリニド 10 mg 単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群が有意に高かった ( $P < 0.001$ )。

表 2.5.4-4 HbA<sub>1c</sub> 目標達成率～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-4 改変)

最終評価時

投与群	例数	目標 達成例数	目標 達成率 (%)
ミチグリニド 10 mg 併用群	96	50	52.1
ミチグリニド 5 mg 併用群	87	36	41.4
ボグリボース単独群	85	4	4.7
ミチグリニド 10 mg 単独群	94	23	24.5

ミチグリニド併用群とボグリボース単独群の比較（有意水準両側 5%）

比較群	$\chi^2$ 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P<0.001	47.4 (36.4, 58.3)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群	P<0.001	36.7 (25.4, 48.0)

※まずボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群の比較を行い、  
有意な場合のみボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析（有意水準両側 5%）

比較群	$\chi^2$ 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	19.8 (10.0, 29.5)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P=0.147	10.7 (-3.7, 25.1)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.015	-16.9 (-30.4, -3.4)
ミチグリニド 10 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	-27.6 (-40.9, -14.4)

2.5.4.3.5 HbA<sub>1c</sub> 改善率

HbA<sub>1c</sub> 改善率の群間比較を表 2.5.4-5に示した。

最終評価時において変化量が 0 週時と比較して 0.5%以上低下した被験者の割合である HbA<sub>1c</sub> 改善率は、ミチグリニド 10 mg 併用群 68.3% (69/101 例)、ミチグリニド 5 mg 併用群 48.4% (44/91 例)、ボグリボース単独群 11.2% (10/89 例) 及びミチグリニド 10 mg 単独群 43.6% (44/101 例) であった。

HbA<sub>1c</sub> 改善率について  $\chi^2$  検定によりボグリボース単独群とミチグリニド併用群を比較した結果、ボグリボース単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群及びミチグリニド 5 mg 併用群が有意に高かった（いずれも P<0.001）。

さらに、HbA<sub>1c</sub> 改善率について  $\chi^2$  検定による探索的解析の結果、ミチグリニド 5 mg 併用群に対しミチグリニド 10 mg 併用群が有意に高かった (P=0.004)。ミチグリニド 5 mg 併用群とミチグリニド 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった (P=0.506)。ミチグリニド 10 mg 単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群が有意に高かった (P<0.001)。

表 2.5.4-5 HbA<sub>1c</sub> 改善率～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-5 改変)

最終評価時

投与群	例数	改善例数	改善率 (%)
ミチグリニド 10 mg 併用群	101	69	68.3
ミチグリニド 5 mg 併用群	91	44	48.4
ボグリボース単独群	89	10	11.2
ミチグリニド 10 mg 単独群	101	44	43.6

ミチグリニド併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

比較群	$\chi^2$ 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P<0.001	57.1 (45.9, 68.3)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群	P<0.001	37.1 (24.9, 49.3)

※まずボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群の比較を行い、  
有意な場合のみボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	$\chi^2$ 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	32.3 (20.6, 44.0)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P=0.004	20.0 (6.3, 33.7)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.506	-4.8 (-18.9, 9.3)
ミチグリニド 10 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	-24.8 (-38.0, -11.5)

## 2.5.4.3.6 FPG

最終評価時の FPG 変化量の群間比較を表 2.5.4-6に示した。

最終評価時の FPG 変化量は、ミチグリニド 10 mg 併用群 $-15.4 \pm 16.4$  mg/dL, ミチグリニド 5 mg 併用群 $-10.3 \pm 16.4$  mg/dL, ボグリボース単独群 $-5.5 \pm 18.3$  mg/dL 及びミチグリニド 10 mg 単独群 $-6.4 \pm 19.8$  mg/dL であった。

対比を用いた分散分析により、ボグリボース単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群で有意な改善が認められたが (P<0.001), ボグリボース単独群とミチグリニド 5 mg 併用群との間に有意な差は認められなかった (P=0.069)。

さらに、FPG 変化量の対比を用いた分散分析による探索的解析の結果、ミチグリニド 5 mg 併用群に対しミチグリニド 10 mg 併用群が有意な改善を示した (P=0.047)。ミチグリニド 5 mg 併用群とミチグリニド 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった (P=0.127)。ミチグリニド 10 mg 単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群が有意な改善を示した (P<0.001)。

表 2.5.4-6 FPG 変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-6 改変)

最終評価時

単位:mg/dL

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
ミチグリニド 10 mg 併用群	100	2	-15.4	16.4	-76	22	-14.5	P<0.001
ミチグリニド 5 mg 併用群	91	0	-10.3	16.4	-57	25	-7.0	
ボグリボース単独群	89	0	-5.5	18.3	-84	45	-5.0	
ミチグリニド 10 mg 単独群	101	2	-6.4	19.8	-52	81	-7.0	

ミチグリニド併用群とボグリボース単独群の比較（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P<0.001	-10.0 (-15.1, -4.9)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群	P=0.069	-4.8 (-10.0, 0.4)

※まずボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群の比較を行い、  
 有意な場合のみボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.729	-0.9 (-6.0, 4.2)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P=0.047	-5.1 (-10.2, -0.1)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.127	3.9 (-1.1, 9.0)
ミチグリニド 10 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	9.1 (4.1, 14.0)

## 2.5.4.3.7 食後血糖 1 時間値

最終評価時の食後血糖 1 時間値変化量の群間比較を表 2.5.4-7に示した。

最終評価時の食後血糖 1 時間値変化量は、ミチグリニド 10 mg 併用群 $-48.6 \pm 33.6$  mg/dL、ミチグリニド 5 mg 併用群 $-44.4 \pm 32.0$  mg/dL、ボグリボース単独群 $-6.2 \pm 32.0$  mg/dL 及びミチグリニド 10 mg 単独群 $-7.6 \pm 35.7$  mg/dL であった。

対比を用いた分散分析により、ボグリボース単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群が有意な改善を示した (P<0.001)。ボグリボース単独群とミチグリニド 5 mg 併用群との比較においても、ボグリボース単独群に対しミチグリニド 5 mg 併用群が有意な改善を示した (P<0.001)。

さらに、食後血糖 1 時間値変化量の対比を用いた分散分析による探索的解析の結果、ミチグリニド 5 mg 併用群と ミチグリニド 10 mg 併用群との間に有意な差は認められなかった (P=0.406)。ミチグリニド 10 mg 単独群に対しミチグリニド 5 mg 併用群が有意な改善を示した (P<0.001)。ミチグリニド 10 mg 単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群が有意な改善を示した (P<0.001)。



表 2.5.4-7 食後血糖 1 時間値変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-9 改変)

最終評価時

単位:mg/dL

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
ミチグリニド 10 mg 併用群	96	6	-48.6	33.6	-136	56	-49.5	P<0.001
ミチグリニド 5 mg 併用群	85	6	-44.4	32.0	-120	26	-44.0	
ボグリボース単独群	83	6	-6.2	32.0	-77	82	-6.0	
ミチグリニド 10 mg 単独群	98	5	-7.6	35.7	-81	80	-10.0	

ミチグリニド併用群とボグリボース単独群の比較（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P<0.001	-42.4 (-52.2, -32.5)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群	P<0.001	-38.2 (-48.4, -28.1)

※まずボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群の比較を行い、  
 有意な場合のみボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.773	-1.4 (-11.3, 8.4)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P=0.406	-4.1 (-13.9, 5.7)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	36.8 (27.0, 46.5)
ミチグリニド 10 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	40.9 (31.5, 50.4)

## 2.5.4.3.8 食後血糖 2 時間値

最終評価時の食後血糖 2 時間値変化量の群間比較を表 2.5.4-8に示した。

食後血糖 2 時間値の最終評価時の変化量は、ミチグリニド 10 mg 併用群 $-44.6 \pm 29.9$  mg/dL、ミチグリニド 5 mg 併用群 $-41.6 \pm 36.6$  mg/dL、ボグリボース単独群 $-4.2 \pm 33.2$  mg/dL 及びミチグリニド 10 mg 単独群 $-39.1 \pm 37.1$  mg/dL であった。

対比を用いた分散分析により、ボグリボース単独群に対しミチグリニド 10 mg 併用群が有意な改善を示した (P<0.001)。ボグリボース単独群とミチグリニド 5 mg 併用群との比較においても、ボグリボース単独群に対しミチグリニド 5 mg 併用群が有意な改善を示した (P<0.001)。

さらに、食後血糖 2 時間値変化量の対比を用いた分散分析による探索的解析の結果、ミチグリニド 5 mg 併用群とミチグリニド 10 mg 併用群との間に有意な差は認められなかった (P=0.547)。ミチグリニド 5 mg 併用群とミチグリニド 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった (P=0.625)。ミチグリニド 10 mg 併用群とミチグリニド 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった (P=0.260)。

表 2.5.4-8 食後血糖 2 時間値変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-12 改変)

最終評価時

単位:mg/dL

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置 分散分析
ミチグリニド 10 mg 併用群	96	6	-44.6	29.9	-107	45	-47.0	P<0.001
ミチグリニド 5 mg 併用群	85	6	-41.6	36.6	-143	53	-38.0	
ボグリボース単独群	83	6	-4.2	33.2	-66	108	-6.0	
ミチグリニド 10 mg 単独群	98	5	-39.1	37.1	-117	75	-40.5	

ミチグリニド併用群とボグリボース単独群の比較（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた 分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P<0.001	-40.4 (-50.5, -30.3)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群	P<0.001	-37.3 (-47.7, -26.9)

※まずボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群の比較を行い、  
 有意な場合のみボグリボース単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた 分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	-34.8 (-44.9, -24.8)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P=0.547	-3.1 (-13.1, 7.0)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.625	2.5 (-7.5, 12.5)
ミチグリニド 10 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.260	5.6 (-4.1, 15.2)

## 2.5.5 安全性の概括評価

KMV-0207 錠の有効成分であるミチグリニドとボグリボースの併用療法による安全性については、ミチグリニドと  $\alpha$ -GI の併用療法で既に効能追加承認済みである (1.13 参照)。なお、既提出資料のうち、ミチグリニドとボグリボースの併用例の安全性に関する成績を 5.3.5.3.1 に示した。

ミチグリニドとボグリボースの併用投与における有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）発現率は、それぞれ 83.9% (177/211 例) 及び 25.1% (53/211 例) であり、有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）発現率は、それぞれ 59.5% (125/210 例) 及び 17.1% (36/210 例) であった。

有害事象（臨床症状）のうち高頻度（発現率 5%以上）に発現した事象は、「鼻咽頭炎」42.2% (89/211 例), 「背部痛」9.0% (19/211 例), 「関節痛」8.5% (18/211 例), 「低血糖症状」8.1% (17/211 例), 「血圧上昇」6.2% (13/211 例), 「湿疹」5.7% (12/211 例) 及び「下痢」5.2% (11/211 例) であった。また、副作用（臨床症状）のうち高頻度（発現率 3%以上）に発現した事象は、「低血糖症状」7.1% (15/211 例) 及び「腹部膨満」3.3% (7/211 例) であった。

有害事象（臨床検査値）のうち高頻度（発現率 5%以上）に発現した事象は、「TG 上昇」14.8% (31/209 例), 「 $\gamma$ -GTP 上昇」11.9% (25/210 例), 「ALT 上昇」10.5% (22/210 例), 「尿潜血上昇」10.0% (21/209 例), 「UA 上昇」9.5% (20/210 例), 「尿糖上昇」9.0% (19/210 例), 「LDL-C 上昇」8.1% (17/210 例), 「AST 上昇」及び「LDH 上昇」7.6% (16/210 例), 「TC 上昇」7.1% (15/210 例), 「尿蛋白上昇」6.2% (13/210 例) 及び「BUN 上昇」5.2% (11/210 例) であった。また、副作用（臨床検査値）のうち高頻度（発現率 3%以上）に発現した事象は、「 $\gamma$ -GTP 上昇」3.3% (7/210 例) であった。

なお、本薬の使用に際しては、ミチグリニドとボグリボースの併用療法と同様に低血糖症状の発現には十分な注意が必要であることから、添付文書（案）の重要な基本的注意に低血糖症状に関する注意喚起事項を記載した。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

以下に本薬のベネフィット及びリスクを示す。

### 1) 糖尿病患者において、総合的な血糖コントロールが期待できる。

第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1) の主要評価項目である HbA<sub>1c</sub> の変化量において、ミチグリニド 10 mg とボグリボース 0.2 mg の併用群はミチグリニド 10 mg 単独群及びボグリボース 0.2 mg 単独群に比較して有意な改善が示された (表 2.5.4-1参照)。以上のことから、ミチグリニド又はボグリボースで効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し、本薬を投与することで総合的な血糖コントロールを実現できる治療であると考えられる。

### 2) 食後高血糖を改善する。

第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1) のミチグリニド 10 mg とボグリボース 0.2 mg 併用群における最終評価時の食後血糖 1 時間値及び 2 時間値は、0 週時と比べていずれも有意な低下を示し (ともに  $P<0.001$ ), ミチグリニド 10 mg 単独投与及びボグリボースの 0.2 mg 単独投与と比較して、食後高血糖を改善することができる (図 2.5.6-1参照)。

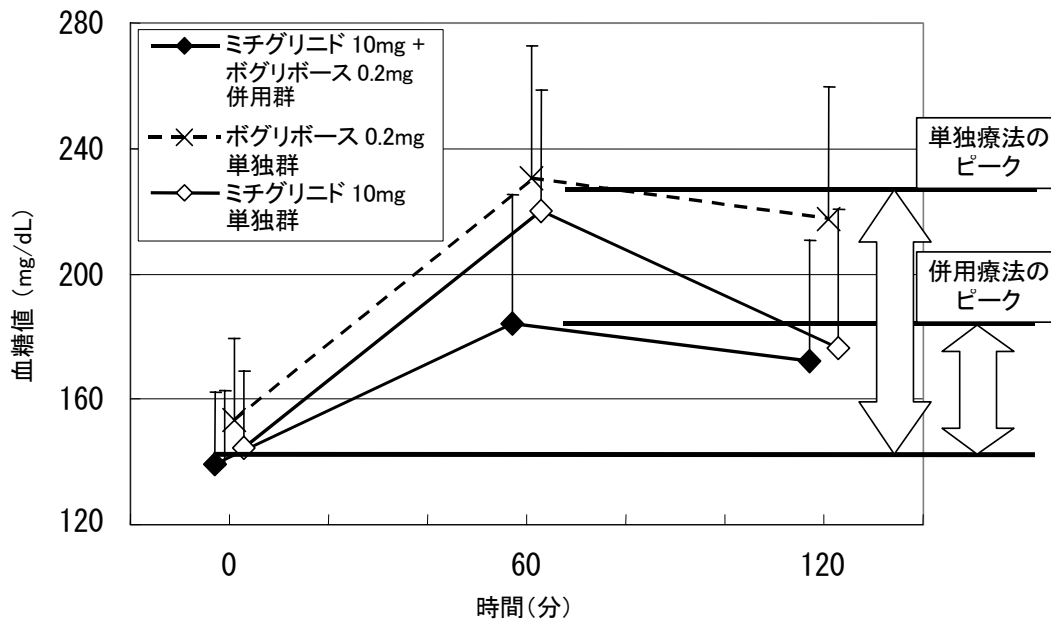


図 2.5.6-1 食後血糖値の推移

平均値+標準偏差

以上のように、ミチグリニドとボグリボースとの併用療法は、それぞれの単独療法で改善しているレベルよりも、急峻な血糖上昇を抑制することが可能となる。近年、糖尿病患者における急峻な血糖の上昇は動脈硬化の促進因子であることが報告されていることから<sup>19)</sup>、本薬の投与により糖毒性の抑制のみならず、動脈硬化リスクを軽減することが期待される。

- 3) 作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用療法が 1 剤で可能であり、利便性及び服薬コンプライアンスの向上が期待される。

作用機序の異なる経口血糖降下薬の組み合わせとして、食後血糖の改善作用を示すミチグリニドとボグリボースの併用療法と同様の効果を本薬 1 剤で得ることが期待できる。服薬錠数の低減により、患者の利便性を高めるとともに、服薬コンプライアンスの向上に寄与することで、より適切な治療効果の維持が期待される。

- 4) 低血糖症状の発現には十分な注意が必要である。

食事療法に加えてボグリボース（1 回 0.2 mg）単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象とした第 II/III 相併用試験において、ミチグリニド 10 mg とボグリボース 0.2 mg 併用群の低血糖症状（副作用）は、すべて軽度と判定されているが、その発現率はミチグリニド 10 mg 単独群及びボグリボース 0.2 mg 単独群に比較して高値を示しており、本薬の使用に際しても、併用療法と同様に低血糖症状の発現には十分な注意が必要である。

## 2.5.7 参考文献

- 1) The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) 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.
- 2) 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.
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352: 837-53.
- 4) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR and Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-89.
- 5) Gaede P, Lund-Andersen H, Paving H-H and Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-91.
- 6) Balkau B, Pyörälä M, Shipley M, Forhan A, Jarrett RJ, Eschwège E, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998, 21: 360-7.
- 7) The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *The Lancet*. 1999; 354: 617-21.
- 8) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-4.
- 9) The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- 10) The action to control cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- 11) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-39.
- 12) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-93.
- 13) 河盛隆造. 糖尿病—1620 万人の最適な治療を目指して＜病期から診た糖尿病治療のストラテジー＞発症早期の糖尿病治療のストラテジー. *内科* 2006; 97 (1): 31-40.
- 14) 河盛隆造, ES Horton, 加来浩平, DE Kelley. 座談会 Round Table Meeting in New Orleans 軽症糖尿病の病態と治療戦略を考える — 食後高血糖への早期介入におけるナテグリニドの可能性 —. *Medical Tribune* 2003; 36 (34): 34.
- 15) 河盛隆造, 門脇孝. 対談 1 今なぜ軽症糖尿病を取り上げるのか その概念・考え方・問題点. 軽症糖尿病 早期発見・早期管理. 中外医学社; 1999: 1-4.
- 16) 加来浩平, 久米淑恵. 軽症糖尿病患者への薬物治療の意義. *内分泌・糖尿病科* 2001; 13 (4): 417-21.
- 17) Louis M, Helene L, Claude C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5.
- 18) Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: A meta-analysis. *Am. J Med*. 2007; 120: 713-9.
- 19) Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am Heart J*. 2004; 147: 803-7.