

審査報告書

平成 25 年 8 月 2 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〕	グルファスト錠 5 mg、同錠 10 mg
〔一 般 名〕	ミチグリニドカルシウム水和物
〔申 請 者 名〕	キッセイ薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 12 月 25 日
〔剤形・含量〕	1 錠中に、ミチグリニドカルシウム水和物を 5 mg 又は 10 mg 含有する錠剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 8 月 2 日

[販 売 名] グルファスト錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ミチグリニドカルシウム水和物
[申 請 者 名] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 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、低血糖、肝機能障害等の安全性に係る情報、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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
[用法・用量] 通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。
(下線部変更)

審査報告（1）

平成 25 年 6 月 13 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	グルファスト錠 5 mg、同錠 10 mg
〔一 般 名〕	ミチグリニドカルシウム水和物
〔申 請 者〕	キッセイ薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 12 月 25 日
〔剤形・含量〕	1 錠中に、ミチグリニドカルシウム水和物を 5 mg 又は 10 mg 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 <u>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。</u> <u>①食事療法・運動療法のみ</u> <u>②食事療法・運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を使用</u> <u>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</u> （下線部削除¹）
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 （変更なし）

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

グルファスト錠 5 mg、同錠 10 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるミチグリニドカルシウム水和物（以下、「本薬」）は、キッセイ薬品工業株式会社により開発された速効型インスリン分泌促進薬である。本邦では 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、2007 年 5 月には α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」）との併用療法、2009 年 2 月にはチアゾリジン系薬剤（以下、「TZD 剤」）との併用療法が承認されている。今般申請者は、国内併用療法長期投与試験等の成績に基づき、効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することを目的として、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2013 年 5 月現在、海外において本剤は韓国、中国、台湾、タイ、フィリピンで承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

¹ 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき、現時点の医療現場で本剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬（ビグアナイド系薬剤及びジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬）との併用療法に係る長期投与試験が実施され、当該試験成績と既承認効能に係る臨床試験成績を以って効能・効果を「2 型糖尿病」に変更することが可能と申請者は判断し、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、本薬とジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4 以下、「DPP-4」) 阻害薬であるシタグリブチンリン酸塩水和物 (以下、「シタグリブチン」) 及びビグアナイド系薬剤 (以下、「BG 系薬剤」) であるメトホルミン塩酸塩 (以下、「メトホルミン」) との併用効果が検討された。副次的薬理試験として、*in vitro* 及び *in vivo* において DPP-4 活性に対する作用が検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) シタグリブチンとの併用効果の検討 (4.2.1.1.1)

雄性ラット (8 週齢、各群 24 例) に、ニコチンアミド (以下、「NA」) (150 mg/kg) が腹腔内投与及びブストレプトゾシン (以下、「STZ」) (50 mg/kg) が静脈内投与された。9～10 週齢時に絶食下で本薬 (1 mg/kg)² 単独、シタグリブチン (10 mg/kg)³ 単独、又は本薬とシタグリブチンの併用にて単回経口投与され、投与直後にグルコース (1 g/kg) が経口負荷された。その結果、糖負荷後の血糖値 $AUC_{0-2\text{ h}}$ (平均値±標準誤差) は対照群、本薬群、シタグリブチン群及びシタグリブチン+本薬群 (以下同順) でそれぞれ 347.5 ± 6.4 、 295.9 ± 11.1 、 296.8 ± 8.4 及び $243.9\pm11.9\text{ mg}\cdot\text{h/dL}$ であり、統計学的に交互作用は認められなかった⁴。なお、シタグリブチン+本薬群において各単独群と比較して統計学的に有意な血糖値 $AUC_{0-2\text{ h}}$ の減少が認められた⁵。また、糖負荷後の血漿中インスリン濃度 $AUC_{0-1\text{ h}}$ (平均値±標準誤差) はそれぞれ 0.7 ± 0.0 、 0.9 ± 0.1 、 0.9 ± 0.0 及び $1.2\pm0.1\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であった。

2) メトホルミンとの併用効果の検討 (4.2.1.1.2)

雄性 Zucker fatty ラット (13 週齢、各群 12 例) に、メトホルミン (300 mg/kg) 又は溶媒⁶が 1 日 1 回 14 日間反復経口投与され、最終投与終了翌日に絶食下で本薬 (1 mg/kg) 又は溶媒²が単回経口投与された。投与直後にグルコース (1 g/kg) が経口負荷された。その結果、糖負荷後の血糖値 $AUC_{0-2\text{ h}}$ (平均値±標準誤差) は対照群、本薬群、メトホルミン群及びメトホルミン+本薬群 (以下同順) でそれぞれ 533.6 ± 14.7 、 457.7 ± 18.7 、 461.7 ± 20.9 及び $417.4\pm22.0\text{ mg}\cdot\text{h/dL}$ であり、統計学的に交互作用は認められなかった⁷。なお、メトホルミン+本薬群において各単独群と比較して統計学的に有意な血糖値 $AUC_{0-2\text{ h}}$ の減少は認められなかった⁸。また、糖負荷後の血漿中インスリン濃度 $AUC_{0-1\text{ h}}$ (平均値±標準誤差) はそれぞれ 15.1 ± 1.6 、 21.2 ± 2.3 、 13.8 ± 1.6 及び $15.4\pm1.0\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であった。

² 溶媒：0.5 %カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液

³ 溶媒：0.25 %メチルセルロース溶液

⁴ $p=0.9462$ 、二元配置分散分析

⁵ 本薬群に対して $p=0.0025$ 、シタグリブチン群に対して $p=0.0007$ 、t 検定

⁶ 蒸留水

⁷ $p=0.4181$ 、二元配置分散分析

⁸ 本薬群に対して $p=0.1774$ 、シタグリブチン群に対して $p=0.1583$ 、t 検定

(2) 副次的薬理試験

1) DPP-4 活性に対する作用 (*in vitro*) (4.2.1.2.1)

ヒト組換え DPP-4 及びラット血漿に基質を加えることにより、本薬及び DPP-4 阻害薬であるシタグリプチン、ビルダグリプチン及びアログリプチン安息香酸塩（以下、「アログリプチン」（以下同順）の DPP-4 活性に対する作用が検討された。その結果、本薬（ヒト組換え DPP-4 に対して 0.1～100000 nmol/L、ラット血漿 DPP-4 に対して 0.01～10000 nmol/L）は、いずれの DPP-4 に対しても阻害作用を示さなかった。一方、各 DPP-4 阻害薬はいずれの DPP-4 に対しても濃度依存的な阻害作用を示し、IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間はヒト組換え DPP-4 に対してそれぞれ 23.2 [19.6, 27.3]、42.1 [36.6, 48.4] 及び 9.53 [8.90, 10.2] nmol/L、ラット血漿 DPP-4 に対してそれぞれ 15.8 [11.7, 21.4]、7.19 [5.40, 9.57] 及び 4.02 [2.64, 6.10] nmol/L であった。

2) DPP-4 活性に対する作用 (*in vivo*) (4.2.1.2.2)

雄性ラット（8 週齢、各群 5 例）に、NA（150 mg/kg）が腹腔内投与及び STZ（50 mg/kg）が静脈内投与された。9～10 週齢時に絶食下で本薬（1 mg/kg）² 及び溶媒³（本薬単独群）、DPP-4 阻害薬（シタグリプチン（10 mg/kg）³、ビルダグリプチン（3 mg/kg）² 及びアログリプチン（3 mg/kg）⁹）及び溶媒²（DPP-4 阻害薬単独群）、又は本薬と各 DPP-4 阻害薬の併用（併用群）にて単回経口投与され、投与 24 時間後までラット血漿 DPP-4 活性に対する作用が検討された。その結果、本薬単独群では対照群¹⁰と、併用群では各 DPP-4 阻害薬単独群と同様の血漿中 DPP-4 活性の推移を示し、本薬はラット血漿 DPP-4 活性に影響を及ぼさなかった。

<審査の概略>

申請者は、以下のように説明している。インスリン分泌促進作用を有する本薬とシタグリプチンの併用により、インスリン分泌量の増加を伴う血糖値上昇抑制作用に対する併用効果が認められた。また、インスリン抵抗性改善作用を有するメトホルミンと本薬の併用により、本薬単独投与時と比較してより少ないインスリン分泌量で血糖値上昇抑制作用を示す可能性が示唆された。以上より、本薬と作用機序の異なる DPP-4 阻害薬及び BG 系薬剤との併用療法はいずれも有用な治療法になり得ると考える。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

初回申請時に評価済みであるため、新たな資料は提出されていない。

⁹ 溶媒：0.5 %メチルセルロース溶液

¹⁰ 0.5 %カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液及び 0.25 %メチルセルロース溶液が単回経口投与された群

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血漿中の本薬、メトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）及びシタグリブチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリブチン」）濃度の定量には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、定量下限はそれぞれ 5、5 及び 1 ng/mL であった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験（KAD4101 試験）及びシタグリブチンとの薬物相互作用試験（KAD4102 試験）の成績が提出された。

(1) 薬物相互作用の検討

1) メトホルミンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4.1：KAD4101 試験<■年■月～■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 15 例）を対象に、本剤及びメトホルミン併用投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、1 日目に本剤 10 mg を朝食直前に単回経口投与、2 日目から 7 日目までメトホルミン¹¹ 1 回 250 mg を 1 日 3 回毎食直前に反復経口投与、8 日目に本剤 10 mg 及びメトホルミン¹¹ 250 mg を朝食直前に経口投与とされた。

総投与例数 15 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち有害事象（鼻咽頭炎、白血球数増加）により治験を中止した 1 例を除く 14 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-5\text{ h}}$ の幾何平均値の比（併用投与/本剤単独投与）とその 90 %信頼区間は、1.08 [0.90, 1.30] 及び 0.98 [0.94, 1.03] であり、血漿中メトホルミン濃度の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-5\text{ h},ss}$ の幾何平均値の比（併用投与/メトホルミン単独投与）とその 90 %信頼区間は、1.00 [0.92, 1.10] 及び 1.00 [0.93, 1.07] であった。

安全性について、有害事象は本剤単独投与時の 1/15 例に 2 件、メトホルミン単独投与時の 6/15 例に 12 件、併用投与時の 4/15 例に 9 件認められ、このうちメトホルミン単独投与時の 6/15 例に発現した 12 件の事象（下痢 8 件、頭痛 2 件、倦怠感、白血球数減少、各 1 件）については、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）と判断された。本剤単独投与時に有害事象（鼻咽頭炎、白血球数増加）により 1 例が治験中止とされたが、副作用とは判断されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) シタグリブチンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4.2：KAD4102 試験<■年■月～■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 15 例）を対象に、本剤及びシタグリブチン併用投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、1 日目に本剤 10 mg を朝食直前に単回経口投与、2 日目から 7 日目までシタグリブチン 50 mg を 1 日 1 回朝食直前に反復経口投与、8 日目に本剤 10 mg 及びシタグリブチン 50 mg を朝食直前に経口投与、さらに本剤 10 mg を昼食及び夕食直前に経口投与とされた。

¹¹ メトグルコ錠 250 mg が用いられた。

総投与例数 15 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬濃度の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-5\text{ h}}$ の幾何平均値の比（併用投与/本剤単独投与）とその 90 %信頼区間は、1.20 [1.08, 1.32] 及び 0.99 [0.96, 1.02] であり、血漿中シタグリプチン濃度の $C_{\max,ss}$ 及び $AUC_{0-24\text{ h},ss}$ の幾何平均値の比（併用投与/シタグリプチン単独投与）とその 90 %信頼区間は、0.92 [0.85, 1.00] 及び 0.95 [0.93, 0.97] であった。

安全性について、有害事象はシタグリプチン単独投与時の 1/15 例に 1 件、併用投与時の 1/15 例に 2 件認められたが、いずれも副作用と判断されなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、申請者が KAD4101 試験及び KAD4102 試験の成績並びに「薬物相互作用の検討方法について」（平成 13 年 6 月 4 日付、医薬審発第 813 号）を基に本剤と BG 系薬剤及び本剤と DPP-4 阻害薬との薬物相互作用が生じる可能性が低いことを説明した内容に特段の問題はないと判断した。なお、本剤と BG 系薬剤及び本剤と DPP-4 阻害薬との併用における有効性及び安全性については、臨床の項において検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を参照）。

(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、BG 系薬剤及び DPP-4 阻害薬併用療法長期投与試験（KAD4301 試験）及び既承認時に評価済みである単独療法に関する臨床試験（KAD-320 及び KAD-311 試験）、 α -GI 併用療法に関する臨床試験（KAD2301、KAD2302 及び KAD2303 試験）、TZD 剤併用療法に関する臨床試験（KAD3301 及び KAD3302 試験）の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。なお、以下において HbA1c は特記しない限り JDS 値で表記されている。

(1) BG 系薬剤及び DPP-4 阻害薬併用療法長期投与試験（5.3.5.2.1 : KAD4301 試験< 年 月 ~ 年 月 >）

2 型糖尿病患者¹²（目標被験者数 100 例、各併用群 50 例）を対象に、本剤と BG 系薬剤及び本剤と DPP-4 阻害薬との長期併用時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、観察期（4 週間）、治療期（52 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前（5 分以内）に 52 週間経口投与とされた。基礎治療薬（BG 系薬剤及び DPP-4 阻害薬）は、観察期の用法・用量を変更せず 52 週間経口投与とされた。なお、治験責任（分担）医師の判断により、投与 12 週後の HbA1c が目標値¹³に到達せず、かつ安全性（低血糖を含む副作用及び臨床検査値の異常変動）に問題がない場合、本剤の用量を投与 16 週後の来院時に 1 回 20 mg へ増量するとされた。増量後、安全性に問題があると判断さ

¹² 主な選択基準：観察期開始時（治験薬投与開始4週前）において、HbA1cが6.5以上9.0 %未満、食事負荷試験時の食後1時間血糖値又は2時間血糖値が200 mg/dL以上で、少なくとも観察期開始時の4週前から食事療法に加え一定の用法・用量のBG系薬剤又はDPP-4阻害薬で単独治療されている20歳以上の2型糖尿病患者。

¹³ 投与開始時（0週）のHbA1cが7.0 %以上の場合、投与12週後のHbA1cで7.0 %未満、又は投与開始時（0週）が7.0 %未満の場合、投与12週後のHbA1cで6.5 %未満。

れた場合、又は1回20 mgの継続が適切でないと判断された場合には本剤を1回10 mgに減量するとされたが、再度用量を変更することは不可とされた。また、併用投与後、安全性に問題があると判断された場合、又は本剤1回10 mgの継続投与が適切ではないと判断された場合には本剤を1回5 mgへ減量するとされたが、再度用量を変更することは不可とされた。

総投与例数136例（BG系薬剤併用¹⁴群69例、DPP-4阻害薬併用¹⁵群67例）全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち投与開始時（0週）又は治療期に一度もHbA1cが測定されなかった1例を除く135例（BG系薬剤併用群68例、DPP-4阻害薬併用群67例）が最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は26例でBG系薬剤併用群17例（有害事象4例、有効性効果不十分12例、その他1例）、DPP-4阻害薬併用群9例（有害事象2例、有効性効果不十分5例、その他2例）であった。

有効性について、FASにおける最終評価時の投与開始時（0週）からのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、表1のとおりであった。また、最終評価時の投与開始時（0週）からのHbA1c変化量の推移（平均値±標準偏差）は、図1のとおりであった。

表1 HbA1c変化量（FAS）

投与群	投与開始時（0週）	最終評価時	変化量 ^{a)} [95%信頼区間]
BG系薬剤併用群（n=68）	7.11±0.64	6.98±0.95	-0.13±0.75 [-0.31, -0.05]
DPP-4阻害薬併用群（n=67）	7.08±0.53	6.72±0.74	-0.36±0.68 [-0.53, -0.20]

単位：％、平均値±標準偏差

最終評価時の投与開始時（0週）からの変化量

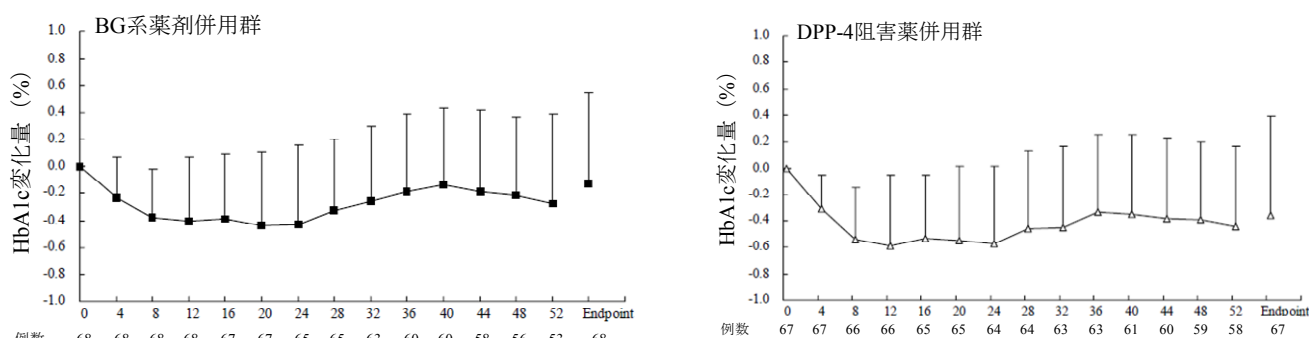


図1 HbA1c変化量の推移（平均値±標準偏差）

FASにおける投与開始時（0週）から最終評価時までの空腹時血糖値の変化量（平均値±標準偏差）は、BG系薬剤併用群で-0.3±31.2 mg/dL（n=68）、DPP-4阻害薬併用で-7.5±24.0 mg/dL（n=67）であった。FASにおける投与開始時（0週）から最終評価時までの食後1時間血糖値及び2時間血糖値の変化量（平均値±標準偏差）は、BG系薬剤併用群で-33.0±44.2及び-36.0±51.6 mg/dL（n=68）、DPP-4阻害薬併用群で-46.6±38.7及び-46.3±47.0 mg/dL（n=65）であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、BG系薬剤併用群では82.6%（57/69例）及び5.8%（4/69例）、DPP-4阻害薬併用群では71.6%（48/67例）及び6.0%（4/67例）であった。いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表2のとおりであった。

¹⁴ メトホルミン塩酸塩66例（500 mg/日：10例、750 mg/日：40例、1000 mg/日：7例、1500 mg/日：8例、2250 mg/日：1例）、ブホルミン塩酸塩3例（100 mg/日：1例、150 mg/日：2例）。

¹⁵ シタグリブチンリン酸塩水和物26例（25 mg/日：1例、50 mg/日：20例、100 mg/日：5例）、ビルダグリブチン18例（50 mg/日：3例、100 mg/日：15例）、アログリブチン安息香酸塩23例（すべて25 mg/日）。

表 2 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	BG 系薬剤併用群		DPP-4 阻害薬併用群	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	82.6 (57/69)	5.8 (4/69)	71.6 (48/67)	6.0 (4/67)
冷汗	0.0 (0/69)	0.0 (0/69)	3.0 (2/67)	3.0 (2/67)
気管支炎	11.6 (8/69)	0.0 (0/69)	3.0 (2/67)	0.0 (0/67)
膀胱炎	4.3 (3/69)	0.0 (0/69)	1.5 (1/67)	0.0 (0/67)
鼻咽頭炎	43.5 (30/69)	0.0 (0/69)	25.4 (17/67)	0.0 (0/67)
咽頭炎	2.9 (2/69)	0.0 (0/69)	9.0 (6/67)	0.0 (0/67)
不眠症	4.3 (3/69)	0.0 (0/69)	0.0 (0/67)	0.0 (0/67)
浮動性めまい	0.0 (0/69)	0.0 (0/69)	3.0 (2/67)	0.0 (0/67)
頭痛	4.3 (3/69)	1.4 (1/69)	1.5 (1/67)	0.0 (0/67)
耳鳴	0.0 (0/69)	0.0 (0/69)	3.0 (2/67)	0.0 (0/67)
上気道の炎症	7.2 (5/69)	0.0 (0/69)	7.5 (5/67)	0.0 (0/67)
結腸ポリープ	4.3 (3/69)	0.0 (0/69)	0.0 (0/67)	0.0 (0/67)
便秘	4.3 (3/69)	1.4 (1/69)	3.0 (2/67)	1.5 (1/67)
齲歯	5.8 (4/69)	0.0 (0/69)	0.0 (0/67)	0.0 (0/67)
湿疹	4.3 (3/69)	0.0 (0/69)	3.0 (2/67)	0.0 (0/67)
発疹	1.4 (1/69)	0.0 (0/69)	3.0 (2/67)	0.0 (0/67)
蕁麻疹	1.4 (1/69)	0.0 (0/69)	3.0 (2/67)	0.0 (0/67)
皮脂欠乏症	0.0 (0/69)	0.0 (0/69)	3.0 (2/67)	0.0 (0/67)
関節痛	1.4 (1/69)	0.0 (0/69)	6.0 (4/67)	0.0 (0/67)
背部痛	1.4 (1/69)	0.0 (0/69)	6.0 (4/67)	0.0 (0/67)
AST 増加	4.3 (3/69)	0.0 (0/69)	4.5 (3/67)	0.0 (0/67)
ALT 増加	7.2 (5/69)	0.0 (0/69)	0.0 (0/67)	0.0 (0/67)
血中トリグリセリド増加	4.3 (3/69)	0.0 (0/69)	0.0 (0/67)	0.0 (0/67)
γ-GTP 増加	10.1 (7/69)	1.4 (1/69)	6.0 (4/67)	0.0 (0/67)
尿中血陽性	5.8 (4/69)	0.0 (0/69)	0.0 (0/67)	0.0 (0/67)
白血球数増加	7.2 (5/69)	0.0 (0/69)	4.5 (3/67)	0.0 (0/67)
血中アルカリホスファターゼ増加	4.3 (3/69)	0.0 (0/69)	1.5 (1/67)	0.0 (0/67)
挫傷	4.3 (3/69)	0.0 (0/69)	0.0 (0/67)	0.0 (0/67)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、MedDRA/J（ver.14.0）

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：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は6例に認められ、その内訳はBG系薬剤併用群5例（前立腺癌、急性心筋梗塞、脳挫傷/頭蓋骨骨折/外傷性肺損傷/肋骨骨折/腰椎骨折、結腸ポリープ、大腸癌、各1例）、DPP-4阻害薬併用群1例（大腸癌）であり、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6例に認められ、その内訳はBG系薬剤併用群4例（前立腺癌、急性心筋梗塞、大腸癌、湿疹、各1例）、DPP-4阻害薬併用群2例（大腸癌、発疹、各1例）であった。

低血糖症状¹⁶の有害事象の発現割合は、BG系薬剤併用群2.9%（2/69例）、DPP-4阻害薬併用群3.0%（2/67例）であり、いずれも副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。

バイタルサイン、臨床検査値及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

（2）単独療法検証試験（5.3.5.1.1：KAD-320試験＜ 年 月～ 年 月＞）

2型糖尿病患者¹⁷（目標被験者数300例：各群100例）を対象に、本剤のボグリボースに対する非劣性及びプラセボに対する優越性を検証するため、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。

¹⁶ 治験責任（分担）医師の判断による分類。以下同様。

¹⁷ 主な選択基準：観察期間におけるHbA1cが6.5%以上で14日間以上空けて測定される2回の測定値の変動幅が0.5%以内、食後1時間血糖値又は2時間血糖値が200 mg/dL以上で、服薬開始日の8週間以上前より食事療法が実施されている20歳以上の2型糖尿病患者。

用法・用量は、プラセボ、ボグリボース 1 回 0.2 mg 又は本剤 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前（食事開始前 5 分以内）に経口投与とされた。投与期間は 12 週間とされた。

総投与例数 314 例（プラセボ群 102 例、ボグリボース群 110 例、本剤群 102 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち不適格症例 2 例を除いた 312 例（プラセボ群 101 例、ボグリボース群 109 例、本剤群 102 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は 15 例で、中止理由の内訳は被験者の申し出（7 例）、低血糖症状以外の副作用（6 例）、有害事象（1 例）、医師の判断（1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における最終評価時の投与開始時(0 週)からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、表 3 のとおりであった。

表 3 HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	投与開始時 (0 週)	最終評価時	変化量 ^{a)}	変化量の群間差 [95 %信頼区間]	P 値 ^{b)}
プラセボ群 (n=100)	7.53±1.10	7.74±1.27	0.21±0.66	—	—
ボグリボース群 (n=109)	7.40±0.99	7.30±1.26	-0.11±0.64	-0.31 [-0.49, -0.14]	—
本剤群 (n=101)	7.47±0.96	7.03±1.14	-0.44±0.75	-0.65 [-0.85, -0.45]	vs プラセボ <0.001 ^{b,c)} vs ボグリボース <0.001 ^{b,d)}

単位：％、平均値±標準偏差

a) 最終評価時の投与開始時（0 週）からの変化量

b) 以下の 2 段階による閉検定手順により検定の多重性を調整

c) 2 標本 t 検定、有意水準両側 5 %

d) ハンディキャップ方式（非劣性限界値 $\Delta=0.2$ ）に基づく非劣性検定、有意水準両側 5 %

主な副次評価項目の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 主な副次評価項目の結果 (FAS)

評価項目		プラセボ群	ボグリボース群	本剤群
空腹時血糖値 (mg/dL)	投与開始時(0 週)	174.9±46.9 (n=99)	165.6±37.3 (n=109)	168.9±30.8 (n=100)
	最終評価時	181.9±48.8 (n=99)	165.3±46.5 (n=108)	160.9±33.9 (n=100)
	変化量 ^{a)}	7.1±28.6 (n=99)	0.5±28.4 (n=108)	-8.0±28.0 (n=100)
食後 1 時間血糖値 (mg/dL)	投与開始時(0 週)	272.5±54.5 (n=96)	259.8±46.6 (n=105)	270.2±40.2 (n=92)
	最終評価時	279.6±58.8 (n=96)	235.0±52.3 (n=105)	217.1±52.1 (n=92)
	変化量 ^{a)}	7.1±41.4 (n=96)	-24.8±36.0 (n=105)	-53.1±43.0 (n=92)
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	投与開始時(0 週)	232.7±64.8 (n=96)	227.6±59.0 (n=105)	239.7±54.7 (n=92)
	最終評価時	242.5±71.4 (n=96)	222.5±62.4 (n=105)	189.6±65.6 (n=92)
	変化量 ^{a)}	9.9±45.1 (n=96)	-5.1±38.1 (n=105)	-50.1±43.5 (n=92)

平均値±標準偏差

a) 最終評価時の投与開始時（0 週）からの変化量

安全性について、有害事象（低血糖症状及び臨床検査値異常を含む）の発現割合は、プラセボ群 71.6 %（73/102 例）、ボグリボース群 79.1 %（87/110 例）、本剤群 81.4 %（83/102 例）、副作用（低血糖症状及び臨床検査値異常を含む）の発現割合は、プラセボ群 32.4 %（33/102 例）、ボグリボース群 42.7 %（47/110 例）、本剤群 43.1 %（44/102 例）であった。いずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 5 のとおりであった。

表 5 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群		ボグリボース群		本剤群	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	71.6 (73/102)	32.4 (33/102)	79.1 (87/110)	42.7 (47/110)	81.4 (83/102)	43.1 (44/102)
腹部膨満感	6.9 (7/102)	6.9 (7/102)	6.4 (7/110)	5.5 (6/110)	3.9 (4/102)	3.9 (4/102)
放屁増加	3.9 (4/102)	3.9 (4/102)	15.5 (17/110)	15.5 (17/110)	4.9 (5/102)	4.9 (5/102)
咳	3.9 (4/102)	0.0 (0/102)	5.5 (6/110)	0.0 (0/110)	2.0 (2/102)	0.0 (0/102)
かぜ症候群	22.5 (23/102)	0.0 (0/102)	14.5 (16/110)	0.0 (0/110)	18.6 (19/102)	0.0 (0/102)
白血球数	5.0 (5/101)	1.0 (1/101)	4.5 (5/110)	2.7 (3/110)	5.0 (5/101)	2.0 (2/101)
AST (GOT)	2.0 (2/101)	2.0 (2/101)	7.3 (8/110)	4.5 (5/110)	4.0 (4/101)	2.0 (2/101)
ALT (GPT)	1.0 (1/101)	1.0 (1/101)	10.9 (12/110)	6.4 (7/110)	5.9 (6/101)	4.0 (4/101)
γ-GTP	5.0 (5/101)	3.0 (3/101)	9.1 (10/110)	4.5 (5/110)	12.9 (13/101)	8.9 (9/101)
LDH	3.0 (3/101)	1.0 (1/101)	4.5 (5/110)	1.8 (2/110)	5.0 (5/101)	3.0 (3/101)
トリグリセリド	11.9 (12/101)	2.0 (2/101)	10.0 (11/110)	2.7 (3/110)	10.9 (11/101)	2.0 (2/101)
総コレステロール	13.9 (14/101)	2.0 (2/101)	9.1 (10/110)	2.7 (3/110)	5.9 (6/101)	5.0 (5/101)
LDL コレステロール	8.9 (9/101)	0.0 (0/101)	7.3 (8/109)	1.8 (2/109)	6.9 (7/101)	3.0 (3/101)
遊離脂肪酸	5.9 (6/101)	1.0 (1/101)	2.8 (3/109)	0.9 (1/109)	7.9 (8/101)	4.0 (4/101)
K	1.0 (1/101)	0.0 (0/101)	0.9 (1/109)	0.9 (1/109)	5.9 (6/101)	3.0 (3/101)
尿蛋白	1.0 (1/101)	0.0 (0/101)	6.4 (7/110)	0.9 (1/110)	2.0 (2/101)	1.0 (1/101)
尿糖	5.9 (6/101)	0.0 (0/101)	1.8 (2/110)	0.0 (0/110)	3.0 (3/101)	1.0 (1/101)
尿潜血	5.0 (5/101)	1.0 (1/101)	4.5 (5/110)	0.9 (1/110)	5.9 (6/101)	0.0 (0/101)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる。医薬品副作用用語集

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：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、K：カリウム

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、ボグリボース群の 1 例（右下腹部痛）、本剤群の 2 例（急性心筋梗塞、大腸ポリープ（大腸癌を含む）、各 1 例）に認められた。このうち急性心筋梗塞については、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。他の 2 事象については、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、プラセボ群の 3 例（心窩部痛/頭痛/背部痛、動悸/体熱感、寒気/悪寒戦慄、各 1 例）、ボグリボース群の 2 例（腹部膨満感/放屁増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/アラニン・アミノトランスフェラーゼ/γ-グルタミルトランスフェラーゼの異常変動、各 1 例）、本剤群の 8 例（寒気/慢性尿道膀胱炎、急性心筋梗塞、腹部膨満/胃潰瘍、嘔気/嘔吐、下痢/放屁増加、胃部不快感、左網膜中心静脈閉塞、大腸ポリープ（大腸癌を含む）/肛門出血、各 1 例）に認められ、プラセボ群の 1 例（寒気/悪寒戦慄）、本剤群の 2 例（左網膜中心静脈閉塞、大腸ポリープ（大腸癌を含む）/肛門出血）を除き副作用と判断された。

低血糖症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.9 % (3/102 例)、ボグリボース群 5.5 % (6/110 例)、本剤群 2.0 % (2/102 例) であり、ボグリボース群の 1 例を除き副作用と判断されたが、重症度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。

(3) 単独療法長期投与試験（5.3.5.2.2：KAD-311試験＜ 年 月～ 年 月＞）

2 型糖尿病患者¹⁸（目標症例数：28 週投与例として 320 例、52 週投与例として 100 例以上）を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前（食事開始前 5 分以内）に 28 週間以上 52 週間経口投与とされた。治験責任（分担）医師の判断により、投与 12 週後の HbA1c が目標値¹⁹に

¹⁸ 主な選択基準：観察期間における HbA1c が 6.5 % 以上、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上で、服薬開始日の 8 週間以上前より食事療法が実施されている 20 歳以上の 2 型糖尿病患者。

¹⁹ 投与開始時（0 週）の HbA1c が 7.0 % を超える場合、投与 12 週後の HbA1c が 7.0 % 以下、又は投与開始時（0 週）が 7.0 % 以下の場合、投与 12 週後の HbA1c が 6.5 % 以下。

到達せず、かつ安全性（低血糖を含む副作用及び臨床検査値の異常変動）に問題がない場合、本剤の用量を投与 16 週後の来院時に 1 回 20 mg へ増量するとされた。増量後、安全性に問題があると判断された場合には本剤を 1 回 10 mg に減量するとされたが、再度用量を変更することは不可とされた。また、治験薬の投与開始後に安全性に問題があると判断された場合には本剤を 1 回 5 mg へ減量するとされた。

総投与例数 357 例のうち「併用禁止薬を複数の期間使用した」1 例を除く 356 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち「選択基準違反」の 5 例を除く 351 例が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は 56 例で、中止理由の内訳は血糖コントロールに改善が認められない（21 例）、有害事象（13 例）、医師の判断（7 例）、被験者の申し出（6 例）、併用禁止薬を使用せざるを得なくなった（4 例）、低血糖以外の副作用（2 例）、低血糖症状（1 例）、合併症の悪化（1 例）、予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった（1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における各時点での投与開始時（0 週）からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、12 週後 $-0.58\pm 0.80\%$ （ $n=331$ ）、28 週後 $-0.85\pm 0.97\%$ （ $n=320$ ）、52 週後 $-0.58\pm 0.83\%$ （ $n=233$ ）であった。また、HbA1c 変化量の推移（平均値+標準偏差）は、図 2 のとおりであった。

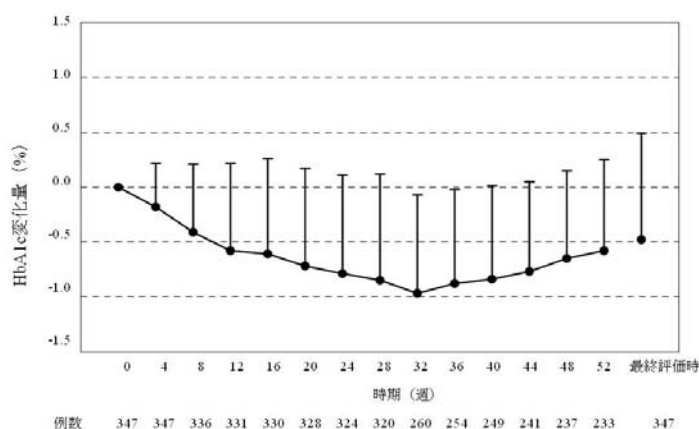


図 2 HbA1c 変化量の推移（平均値+標準偏差）

副次評価項目²⁰である FAS における各時点での投与開始時（0 週）からの空腹時血糖値の変化量（平均値±標準偏差）は、12 週後 $-20.9\pm 36.3\text{ mg/dL}$ （ $n=323$ ）、28 週後 $-22.7\pm 39.8\text{ mg/dL}$ （ $n=315$ ）、52 週後 $-11.8\pm 37.0\text{ mg/dL}$ （ $n=231$ ）であった。

安全性について、有害事象（低血糖症状及び臨床検査値異常を含む）の発現割合は、94.9 %（337/355 例）、副作用（低血糖症状及び臨床検査値異常を含む）の発現割合は、41.8 %（148/354 例）であった。5 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 6 のとおりであった。

²⁰ 食後 1 時間血糖値及び 2 時間血糖値は測定されなかった。

表 6 5%以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象	副作用
すべての事象	94.9 (337/355)	41.8 (148/354)
腰痛	6.5 (23/356)	0.0 (0/356)
眩暈	7.9 (28/356)	2.2 (8/356)
空腹感	6.7 (24/356)	5.3 (19/356)
便秘	5.1 (18/356)	1.7 (6/356)
咽頭痛	5.6 (20/356)	0.0 (0/356)
咳	9.0 (32/356)	0.3 (1/356)
鼻汁	5.3 (19/356)	0.0 (0/356)
かぜ症候群	32.3 (115/356)	0.0 (0/356)
頭痛	5.9 (21/356)	0.8 (3/356)
白血球数	7.8 (27/345)	1.4 (5/345)
リンパ球	5.5 (18/329)	0.9 (3/329)
AST (GOT)	5.6 (20/354)	1.1 (4/354)
ALT (GPT)	7.1 (25/354)	2.0 (7/354)
γ-GTP	13.0 (46/353)	2.0 (7/353)
LDH	5.1 (18/354)	1.1 (4/354)
ビルビン酸	8.8 (30/342)	6.1 (21/342)
乳酸	5.6 (19/342)	2.9 (10/342)
トリグリセライド	21.8 (77/353)	1.7 (6/353)
総コレステロール	12.8 (45/352)	1.1 (4/352)
HDL コレステロール	5.1 (18/353)	0.3 (1/353)
LDL コレステロール	9.9 (35/353)	1.4 (5/353)
遊離脂肪酸	9.6 (34/353)	1.7 (6/353)
尿酸	6.8 (24/353)	1.1 (4/353)
尿蛋白	9.1 (32/352)	2.3 (8/352)
尿糖	11.9 (42/352)	0.6 (2/352)
尿潜血	8.5 (30/352)	1.4 (5/352)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる。医薬品副作用用語集

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：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素

死亡例は2例（急性心不全、播種性血管内凝固症候群/多臓器不全、各1例）認められたが、治験薬との因果関係は否定された²¹。死亡例を除く重篤な有害事象は36例（眩暈2例、視力低下2例、胃癌2例、白内障2例、気胸、肺炎/頭痛/倦怠（感）/咳/発熱、ペースメーカー電池交換手術、高血糖/グリコヘモグロビン上昇、鼠径部ヘルニア、上腹部痛、眩暈/嘔吐、狭心症/検査入院、貧血/大腸憩室炎、意識喪失、脊柱管狭窄症、下肢痛/打撲症/肋骨骨折/胸水、尿閉、ふらふら（感）、卵巣癌、腰痛/下肢痙直/しびれ（感）、統合失調症、喉頭蓋炎/扁桃炎、むち打ち損傷、脱力（感）、教育入院、ボルト除去のための入院、胸内苦悶感、肺結核（症）、硝子体出血、直腸脱、直腸癌、鼻茸、各1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、23例（胃癌2例、頭がボーとする感じ、胃不快感、ふらつき（感）、倦怠（感）/脱力（感）/胃不快感/眠気、胸やけ/腹部膨満感、気胸、播種性血管内凝固症候群/多臓器不全、肺炎/頭痛/倦怠（感）/咳/発熱、高血糖/グリコヘモグロビン上昇、不安、尿閉、抑うつ悪化、ふらふら（感）、卵巣癌/貧血、急性心不全、脳梗塞、統合失調症、胸内苦悶感、肺結核（症）、直腸癌、発疹、各1例）に認められ、4例（頭がボーとする感じ、胃不快感、倦怠（感）/脱力（感）/胃不快感/眠気、胸やけ/腹部膨満感、各1例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

低血糖症状の有害事象の発現割合は、10.7%（38/356例）であり、3例を除き副作用と判断されたが、重症度はいずれも中等度又は軽度であった。

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。

²¹ 播種性血管内凝固症候群に関しては、申請者より因果関係が完全には否定できないとして副作用として扱われた。

(4) α -GI併用療法検証試験（5.3.5.1.2 : KAD2301試験< 年 月～ 年 月 >）

2型糖尿病患者²²（目標被験者数 360 例：各群 90 例）を対象に、本剤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、観察期としてボグリボース 1 回 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前に 16 週間経口投与した後に、治療期としてプラセボ（ボグリボース単独群）、本剤 1 回 5 mg（5 mg 併用群）又は 10 mg（10 mg 併用群）を上乗せするか、本剤 1 回 10 mg（本剤単独群）に切替えて 1 日 3 回毎食直前に経口投与とされた。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、5 mg 併用群 91 例、10 mg 併用群 102 例、本剤単独群 103 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は 20 例（10 mg 併用群 6 例、5 mg 併用群 6 例、ボグリボース単独群 4 例、本剤単独群 4 例）で、中止理由の内訳は有害事象（17 例）、その他（3 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における最終評価時の投与開始時(0 週)からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、

表 7 のとおりであった。

表 7 HbA1c 変化量（FAS）

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

単位：％、平均値±標準偏差

a) 最終評価時の投与開始時（0 週）からの変化量

b) 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）

c) 閉検定手順による検定の多重性の調整（高用量から）、有意水準両側 5 %

また、主な副次評価項目の結果は、表 8 のとおりであった。

表 8 主な副次評価項目の結果（FAS）

評価項目		ボグリボース単独群	5 mg 併用群	10 mg 併用群	本剤単独群
空腹時血糖値 (mg/dL)	投与開始時 (0 週)	158.8±24.6 (n=89)	151.5±26.5 (n=91)	154.6±23.9 (n=101)	150.8±23.8 (n=101)
	最終評価時	153.4±25.5 (n=89)	141.2±27.1 (n=91)	138.7±22.8 (n=100)	144.4±24.5 (n=101)
	変化量 ^{a)}	-5.5±18.3 (n=89)	-10.3±16.4 (n=91)	-15.4±16.4 (n=100)	-6.4±19.8 (n=101)
食後 1 時間血糖値 (mg/dL)	投与開始時 (0 週)	236.8±33.4 (n=83)	225.0±31.7 (n=85)	232.7±31.5 (n=96)	227.9±33.6 (n=98)
	最終評価時	230.6±42.2 (n=83)	180.6±33.4 (n=85)	184.1±41.2 (n=96)	220.2±38.5 (n=98)
	変化量 ^{a)}	-6.2±32.0 (n=83)	-44.4±32.0 (n=85)	-48.6±33.6 (n=96)	-7.6±35.7 (n=98)
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	投与開始時 (0 週)	221.7±39.7 (n=83)	212.3±35.9 (n=85)	216.6±39.4 (n=96)	215.4±32.9 (n=98)
	最終評価時	217.5±42.3 (n=83)	170.8±34.9 (n=85)	172.0±38.5 (n=96)	176.3±44.2 (n=98)
	変化量 ^{a)}	-4.2±33.2 (n=83)	-41.6±36.6 (n=85)	-44.6±29.9 (n=96)	-39.1±37.1 (n=98)

平均値±標準偏差

a) 最終評価時の投与開始時（0 週）からの変化量

²² 主な選択基準：観察期開始時において、HbA1c 6.5以上8.5 %未満、かつ治療期開始8週前及び4週前のHbA1cが6.5以上8.5 %未満で変動幅が0.5 %以内、治療期開始4週前の食後2時間血糖値が160 mg/dLを超えており、食事療法（8週以上）のみ又は食事療法（8週以上）に加えてボグリボースの単独療法で治療中の20歳以上の2型糖尿病患者。

安全性について、有害事象（低血糖症状及び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）、本剤単独群 63.1 %（65/103 例）、副作用（低血糖症状及び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）、本剤単独群 21.4 %（22/103 例）であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	ボグリボース単独群		5 mg 併用群		10 mg 併用群		本剤単独群	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	76.4 (68/89)	25.8 (23/89)	69.2 (63/91)	19.8 (18/91)	78.4 (80/102)	34.7 (35/101)	63.1 (65/103)	21.4 (22/103)
鼻咽頭炎	11.2 (10/89)	0.0 (0/89)	14.3 (13/91)	0.0 (0/91)	20.6 (21/102)	0.0 (0/102)	12.6 (13/103)	0.0 (0/103)
背部痛	5.6 (5/89)	0.0 (0/89)	2.2 (2/91)	0.0 (0/91)	5.9 (6/102)	0.0 (0/102)	0.0 (0/103)	0.0 (0/103)
ALT 上昇	7.9 (7/89)	3.4 (3/89)	4.4 (4/91)	2.2 (2/91)	5.0 (5/101)	1.0 (1/101)	5.9 (6/101)	2.0 (2/101)
γ-GTP 上昇	5.6 (5/89)	2.2 (2/89)	7.7 (7/91)	3.3 (3/91)	8.9 (9/101)	4.0 (4/101)	5.9 (6/102)	2.9 (3/102)
トリグリセリド上昇	11.2 (10/89)	0.0 (0/89)	7.8 (7/90)	0.0 (0/90)	10.9 (11/101)	2.0 (2/101)	11.7 (12/103)	1.0 (1/103)
総コレステロール上昇	4.5 (4/89)	1.1 (1/89)	1.1 (1/91)	0.0 (0/91)	5.9 (6/101)	0.0 (0/101)	4.0 (4/101)	1.0 (1/101)
LDL コレステロール上昇	4.5 (4/89)	1.1 (1/89)	2.2 (2/91)	0.0 (0/91)	5.9 (6/101)	0.0 (0/101)	4.0 (4/101)	0.0 (0/101)
尿酸上昇	2.2 (2/89)	1.1 (1/89)	5.5 (5/91)	2.2 (2/91)	4.0 (4/101)	1.0 (1/101)	3.0 (3/101)	0.0 (0/101)
尿糖上昇	5.6 (5/89)	0.0 (0/89)	1.1 (1/91)	0.0 (0/91)	3.0 (3/101)	0.0 (0/101)	4.9 (5/102)	0.0 (0/102)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる。MedDRA/J (ver.6.1)

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

死亡例は治療期には認められなかったが、観察期に 1 例（転移性膵がん）認められた。重篤な有害事象は、ボグリボース単独群の 1 例（白内障）、5 mg 併用群の 3 例（帯状疱疹、乳癌、関節捻挫/頸部損傷、各 1 例）、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、各 1 例）、本剤単独群の 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、各 1 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。重篤な有害事象以外の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の 2 例（関節硬直/関節痛、末梢性浮腫、各 1 例）、5 mg 併用群の 3 例（腹部膨満、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇、各 1 例）、10 mg 併用群の 1 例（異常感）、本剤単独群の 2 例（浮動性めまい、異常感、各 1 例）に認められ、ボグリボース単独群の 1 例（関節硬直/関節痛）、5 mg 併用群の 1 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇）を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

低血糖症状の有害事象の発現割合は、ボグリボース単独群 1.1 %（1/89 例）、5 mg 併用群 4.4 %（4/91 例）、10 mg 併用群 6.9 %（7/102 例）及び本剤単独群 4.9 %（5/103 例）であり、5 mg 併用群の 1 例、本剤単独群の 1 例を除き副作用と判断されたが、重症度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。

(5) α-GI併用療法長期投与試験（5.3.5.2.3：KAD2302試験＜ 年 月～ 年 月＞）

KAD2301 試験を完了し、本試験移行を希望した 2 型糖尿病患者（目標被験者数 100 例）を対象に、本剤とボグリボースを 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²³が実施された。

²³ KAD2301 試験（二重盲検比較試験）の開票までは二重盲検下で実施された。

用法・用量は、KAD2301 試験で割り付けられた治験薬をそのまま継続し、KAD2301 試験においてボグリボース単独群及び本剤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、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 例のうち本剤とボグリボース併用群の総投与例数 161 例（5 mg 併用群 73 例、10 mg 併用群 88 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、FAS における最終評価時の投与開始時（0 週）²⁴からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、5 mg 併用群 $-0.20\pm0.62\%$ （n=73）、10 mg 併用群 $-0.48\pm0.62\%$ （n=88）であった。また、HbA1c 変化量（平均値+標準偏差）の推移は、図 3 のとおりであった。

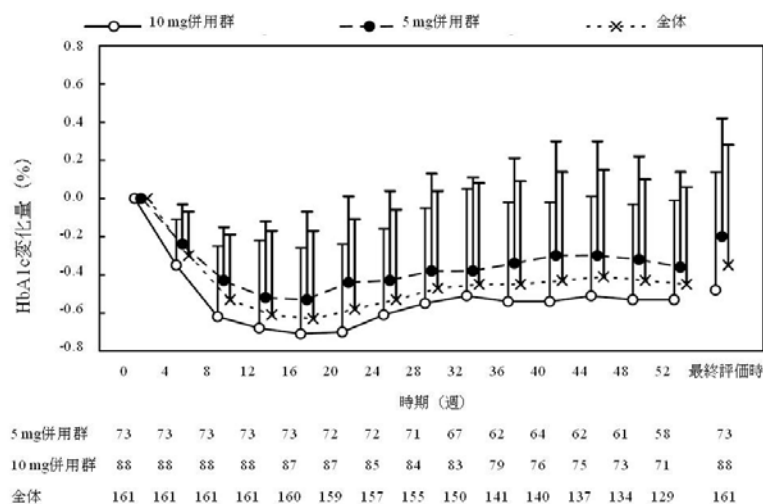


図 3 HbA1c 変化量の推移（平均値+標準偏差）

また、食後血糖値及び空腹時血糖値（平均値±標準偏差）は、表 10 のとおりであった。

表 10 食後血糖値及び空腹時血糖値（FAS）

投与群		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	投与開始時(0 週)	148.5±21.1 (n=73)	225.1±31.0 (n=73)	210.4±34.8 (n=73)
	最終評価時	141.5±28.1 (n=72)	183.5±35.8 (n=73)	177.6±36.0 (n=73)
	変化量 ^{a)}	-7.1±24.1 (n=72)	-41.6±34.5 (n=73)	-32.8±39.3 (n=73)
10 mg 併用群	投与開始時(0 週)	154.9±23.5 (n=88)	232.7±31.4 (n=88)	217.6±39.3 (n=88)
	最終評価時	144.3±27.8 (n=87)	191.5±42.6 (n=88)	176.5±42.4 (n=88)
	変化量 ^{a)}	-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

a) 最終評価時の KAD2301 試験の投与開始時（0 週）からの変化量

安全性について、有害事象（低血糖症状及び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）、副作用（低血糖症状及び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。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 11 のとおりであった。

²⁴ KAD2301 試験の投与開始時（0 週）

表 11 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	5 mg 併用群		10 mg 併用群	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	94.5 (69/73)	32.9 (24/73)	96.6 (85/88)	45.5 (40/88)
鼻咽頭炎	46.6 (34/73)	0.0 (0/73)	53.4 (47/88)	0.0 (0/88)
足部白癬	2.7 (2/73)	0.0 (0/73)	5.7 (5/88)	0.0 (0/88)
不眠症	2.7 (2/73)	0.0 (0/73)	5.7 (5/88)	0.0 (0/88)
頭痛	5.5 (4/73)	1.4 (1/73)	6.8 (6/88)	0.0 (0/88)
感覚減退	2.7 (2/73)	0.0 (0/73)	6.8 (6/88)	2.3 (2/88)
咳嗽	5.5 (4/73)	0.0 (0/73)	2.3 (2/88)	0.0 (0/88)
腹部膨満	4.1 (3/73)	0.0 (0/73)	5.7 (5/88)	5.7 (5/88)
上腹部痛	5.5 (4/73)	1.4 (1/73)	2.3 (2/88)	0.0 (0/88)
便秘	5.5 (4/73)	0.0 (0/73)	3.4 (3/88)	1.1 (1/88)
下痢	6.8 (5/73)	1.4 (1/73)	4.5 (4/88)	0.0 (0/88)
消化不良	5.5 (4/73)	1.4 (1/73)	3.4 (3/88)	1.1 (1/88)
悪心	6.8 (5/73)	1.4 (1/73)	4.5 (4/88)	0.0 (0/88)
湿疹	6.8 (5/73)	1.4 (1/73)	8.0 (7/88)	0.0 (0/88)
そう痒症	4.1 (3/73)	0.0 (0/73)	5.7 (5/88)	0.0 (0/88)
関節痛	9.6 (7/73)	0.0 (0/73)	10.2 (9/88)	1.1 (1/88)
背部痛	12.3 (9/73)	0.0 (0/73)	10.2 (9/88)	0.0 (0/88)
四肢痛	1.4 (1/73)	0.0 (0/73)	8.0 (7/88)	2.3 (2/88)
胸部不快感	5.5 (4/73)	1.4 (1/73)	2.3 (2/88)	1.1 (1/88)
倦怠感	6.8 (5/73)	1.4 (1/73)	2.3 (2/73)	0.0 (0/88)
血圧上昇	8.2 (6/73)	2.7 (2/73)	6.8 (6/88)	0.0 (0/88)
白血球増加	5.5 (4/73)	0.0 (0/73)	2.3 (2/88)	0.0 (0/88)
好中球増加	5.5 (4/73)	0.0 (0/73)	4.5 (4/88)	2.3 (2/88)
AST 上昇	5.5 (4/73)	1.4 (1/73)	10.2 (9/88)	2.3 (2/88)
ALT 上昇	6.8 (5/73)	0.0 (0/73)	14.8 (13/88)	3.4 (3/88)
γ-GTP 上昇	6.8 (5/73)	1.4 (1/73)	17.0 (15/88)	4.5 (4/88)
ALP 上昇	5.5 (4/73)	2.7 (2/73)	1.1 (1/88)	0.0 (0/88)
LDH 上昇	9.6 (7/73)	4.1 (3/73)	10.2 (9/88)	3.4 (3/88)
トリグリセライド上昇	13.7 (10/73)	1.4 (1/73)	19.3 (17/88)	3.4 (3/88)
総コレステロール上昇	6.8 (5/73)	0.0 (0/73)	9.1 (8/88)	0.0 (0/88)
LDL コレステロール上昇	8.2 (6/73)	0.0 (0/73)	9.1 (8/88)	0.0 (0/88)
BUN 上昇	4.1 (3/73)	0.0 (0/73)	5.7 (5/88)	3.4 (3/88)
尿酸上昇	9.6 (7/73)	4.1 (3/73)	12.5 (11/88)	1.1 (1/88)
K 上昇	5.5 (4/73)	2.7 (2/73)	3.4 (3/88)	0.0 (0/88)
尿蛋白上昇	5.5 (4/73)	1.4 (1/73)	10.2 (9/88)	3.4 (3/88)
尿糖上昇	9.6 (7/73)	0.0 (0/73)	12.5 (11/88)	1.1 (1/88)
尿潜血	13.7 (10/73)	1.4 (1/73)	10.2 (9/88)	2.3 (2/88)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる。

MedDRA/J (ver.6.1)

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：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、BUN：尿素窒素、K：カリウム

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、各 1 例）、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、各 1 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。重篤な有害事象以外の治験薬の投与中止に至った有害事象は、5 mg 併用群の 2 例（意識消失、アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇、各 1 例）、10 mg 併用群の 2 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇/アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、各 1 例）に認められ、5 mg 併用群の 1 例（アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇）、10 mg 併用群の 1 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇/アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇）を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

低血糖症状の有害事象の発現割合は、5 mg 併用群 4.1 % (3/73 例)、10 mg 併用群 10.2 % (9/88 例) であり、5 mg 併用群の 1 例を除き副作用と判断されたが、重症度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。

(6) TZD剤併用療法検証試験 (5.3.5.1.3 : KAD3301試験< 年 月～ 年 月>)

2 型糖尿病患者²⁵ (目標被験者数 300 例：各群 100 例) を対象に、ピオグリタゾン単独群に対する本剤併用群の優越性を検証すること及び本剤 5 mg、10 mg 併用群の用量間の検討を行うため、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、観察期開始 8 週前から一定用量 (15 mg 又は 30 mg/日) のピオグリタゾンで治療中の患者に本剤 1 回 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前 (5 分以内) にピオグリタゾンに上乗せして経口投与とされた。投与期間は 16 週間とされた。

総投与例数 381 例 (ピオグリタゾン単独群 127 例、5 mg 併用群 127 例、10 mg 併用群 127 例) 全例が安全性解析対象とされた。そのうち評価可能な HbA1c のデータが得られなかった 3 例を除く 378 例 (ピオグリタゾン単独群 127 例、5 mg 併用群 125 例、10 mg 併用群 126 例) が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS における最終評価時の投与開始時 (0 週) からの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、表 12 のとおりであった。

表 12 HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	投与開始時 (0 週)	最終評価時	変化量 ^{a)}	変化量の群間差 [95 %信頼区間]	P 値 ^{b,c)}
ピオグリタゾン単独群 (n=127)	7.45±0.69	7.43±0.97	-0.02±0.60	—	—
5 mg 併用群 (n=125)	7.56±0.76	7.11±1.03	-0.45±0.77	-0.43 [-0.59, -0.27]	<0.001
10 mg 併用群 (n=126)	7.51±0.61	6.84±0.73	-0.67±0.59	-0.65 [-0.81, -0.49]	<0.001

単位：%、平均値±標準偏差

a) 最終評価時の投与開始時 (0 週) からの変化量

b) 対比を用いた分散分析 (ピオグリタゾン単独群との 2 群比較)、対比係数：[-1, 0, 1] (ピオグリタゾン単独群 vs 10 mg 併用群)、[-1, 1, 0] (ピオグリタゾン単独群 vs 5 mg 併用群)

c) 閉検定手順による検定の多重性の調整 (高用量から)、有意水準両側 5 %

また、主な副次評価項目の結果は、表 13 のとおりであった。

表 13 主な副次評価項目の結果 (FAS)

評価項目		ピオグリタゾン単独群	5 mg 併用群	10 mg 併用群
空腹時血糖値 (mg/dL)	投与開始時 (0 週)	149.1±28.0 (n=127)	151.1±26.0 (n=122)	153.4±27.8 (n=126)
	最終評価時	145.6±29.4 (n=126)	137.8±23.8 (n=122)	137.8±23.3 (n=126)
	変化量 ^{a)}	-3.5±19.4 (n=126)	-13.3±23.7 (n=122)	-15.6±25.9 (n=126)
食後 1 時間血糖値 (mg/dL)	観察期開始時 (-4 週)	263.5±39.1 (n=117)	261.8±32.9 (n=120)	256.9±32.6 (n=121)
	最終評価時	245.7±45.0 (n=117)	208.4±43.5 (n=120)	198.3±40.3 (n=121)
	変化量 ^{a)}	-17.8±35.1 (n=117)	-53.4±38.3 (n=120)	-58.6±41.5 (n=121)
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	観察期開始時 (-4 週)	242.5±51.8 (n=117)	245.2±38.3 (n=120)	240.3±43.1 (n=121)
	最終評価時	232.1±52.6 (n=117)	201.9±49.9 (n=120)	184.0±41.9 (n=121)
	変化量 ^{a)}	-10.4±44.3 (n=117)	-43.3±44.2 (n=120)	-56.3±44.3 (n=121)

平均値±標準偏差

a) 最終評価時の観察期開始時 (-4 週) 又は投与開始時 (0 週) からの変化量

²⁵ 主な選択基準：観察期開始時に HbA1c 6.5 以上 9.0 % 未満、食後 1 時間血糖値又は 2 時間血糖値が ≥ 200 mg/dL を超えており、観察期開始 8 週以上前から食事療法又は一定用量のピオグリタゾンの単独療法で治療中の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者。

安全性について、有害事象（低血糖症状及び臨床検査値異常を含む）の発現割合は、ピオグリタゾン単独群 81.1 %（103/127 例）、5 mg 併用群 80.3 %（102/127 例）、10 mg 併用群 81.9 %（104/127 例）、副作用の発現割合は、ピオグリタゾン単独群 22.8 %（29/127 例）、5 mg 併用群 27.8 %（35/126 例）、10 mg 併用群 28.3 %（36/127 例）であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	ピオグリタゾン単独群		5 mg 併用群		10 mg 併用群	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	81.1 (103/127)	22.8 (29/127)	80.3 (102/127)	27.8 (35/126)	81.9 (104/127)	28.3 (36/127)
鼻咽頭炎	18.1 (23/127)	0.0 (0/127)	18.9 (24/127)	0.0 (0/127)	22.8 (29/127)	0.0 (0/127)
CK 上昇	11.8 (15/127)	2.4 (3/127)	7.2 (9/125)	1.6 (2/125)	11.9 (15/126)	0.8 (1/126)
BNP 上昇	11.8 (15/127)	6.3 (8/127)	8.8 (11/125)	6.4 (8/125)	11.1 (14/126)	7.9 (10/126)
総コレステロール上昇	4.7 (6/127)	0.8 (1/127)	2.4 (3/125)	0.0 (0/125)	8.7 (11/126)	4.0 (5/126)
体重増加	3.9 (5/127)	3.1 (4/127)	5.5 (7/127)	3.1 (4/127)	7.9 (10/127)	3.9 (5/127)
トリグリセライド上昇	7.1 (9/127)	0.8 (1/127)	3.2 (4/125)	0.8 (1/125)	7.9 (10/126)	1.6 (2/126)
LDL コレステロール上昇	3.9 (5/127)	0.8 (1/127)	3.2 (4/125)	0.0 (0/125)	7.9 (10/126)	3.2 (4/126)
LDH 上昇	7.1 (9/127)	0.8 (1/127)	0.8 (1/125)	0.0 (0/125)	3.2 (4/126)	0.0 (0/126)
尿糖上昇	6.3 (8/127)	0.0 (0/127)	4.0 (5/125)	0.0 (0/125)	2.4 (3/126)	0.0 (0/126)
尿蛋白上昇	4.7 (6/127)	0.8 (1/127)	5.6 (7/125)	0.0 (0/125)	2.4 (3/126)	0.0 (0/126)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる。MedDRA/J（ver.8.1）

CK：クレアチニンキナーゼ、BNP：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド、LDH：乳酸脱水素酵素

死亡例は治験終了後に 10 mg 併用群に 1 例（多臓器不全）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、ピオグリタゾン単独群の 2 例（大腸癌、膀胱癌、各 1 例）、5 mg 併用群の 1 例（ラクナ梗塞）及び 10 mg 併用群の 2 例（喘息発作重積、肺炎、各 1 例）に認められ、投与中止とされたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象以外の治験薬の投与中止に至った有害事象は、ピオグリタゾン単独群の 6 例（空腹/気分変動、アルツハイマー型認知症、蕁麻疹、腹部膨満/浮腫、体重増加、乳酸脱水素酵素上昇/クレアチンキナーゼ上昇/ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇、各 1 例）、5 mg 併用群の 4 例（異常感/振戦/空腹/動悸、浮動性めまい、下痢、眼の異常感、各 1 例）及び 10 mg 併用群の 4 例（多汗症/悪寒/空腹、悪心、胸水/腹水、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇/アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇、各 1 例）に認められた。

低血糖症状の有害事象の発現割合は、ピオグリタゾン単独群 3.1 %（4/127 例）、5 mg 併用群 2.4 %（3/127 例）及び 10 mg 併用群 3.9 %（5/127 例）であり、ピオグリタゾン単独群の 1 例を除き副作用と判断されたが、重症度はいずれも中等度又は軽度であった。

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。

(7) TZD 剤併用療法長期投与試験（5.3.5.2.5：KAD3302 試験＜ 年 月 ～ 年 月 ＞）

2 型糖尿病患者²⁶（目標被験者数 100 例以上）を対象に、ピオグリタゾンと本剤を長期間併用したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

²⁶ 主な選択基準：観察期開始時に HbA1c 6.5 以上 9.0 % 未満、食後 1 時間血糖値又は 2 時間血糖値が 200 mg/dL を超えており、観察期開始 8 週以上前から食事療法又は一定用量のピオグリタゾンの単独療法で治療中の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者。

用法・用量は、観察期開始 8 週前から食事療法及び一定用量（15 mg、30 mg 又は 45 mg/日）のピオグリタゾンで治療中の患者に、本剤 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前（5 分以内）にピオグリタゾンに上乗せして経口投与とされた。投与期間は 52 週間とされた。治験責任（分担）医師の判断により、投与 12 週後の HbA1c が目標値²⁷に到達せず、かつ安全性（低血糖を含む副作用及び臨床検査値の異常変動）に問題がない場合、本剤の用量を投与 16 週後の来院時に 1 回 20 mg へ増量するとされた。増量後、安全性に問題があると判断された場合には本剤を 1 回 10 mg に減量するとされたが、再度用量を変更することは不可とされた。また、併用投与後、安全性に問題があると判断された場合、又は本剤 1 回 10 mg の継続投与が適切ではないと判断された場合には本剤を 1 回 5 mg へ減量するとされたが、再度用量を変更することは不可とされた。

総投与例数 171 例全例が安全性解析対象とされた。そのうち評価可能な HbA1c のデータが得られなかった 1 例を除く 170 例が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、FAS における最終評価時の投与開始時（0 週）からの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、 $-0.76 \pm 0.75 \%$ （ $n=170$ ）であった。また、HbA1c 変化量の推移（平均値+標準偏差）は、図 4 のとおりであった。

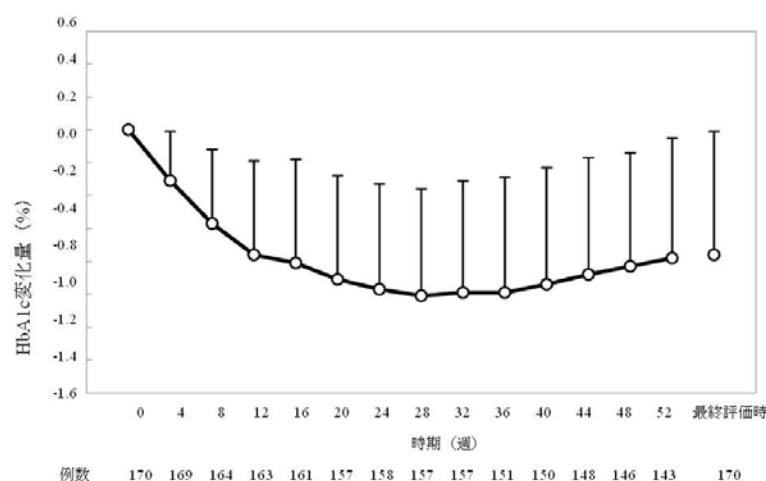


図 4 HbA1c 変化量の推移（平均値+標準偏差）

食後血糖値及び空腹時血糖値（平均値±標準偏差）は、表 15 のとおりであった。

表 15 食後血糖値及び空腹時血糖値（FAS）

評価項目	観察期開始時（-4 週） 又は投与開始時（0 週）	最終評価時	変化量 ^{c)}
空腹時血糖値（mg/dL）	160.1±27.4（n=169） ^{b)}	142.5±26.9（n=167）	-17.2±29.0（n=167）
食後 1 時間血糖値（mg/dL）	270.0±41.2（n=162） ^{a)}	212.5±45.0（n=162）	-57.5±45.9（n=162）
食後 2 時間血糖値（mg/dL）	255.0±57.4（n=162） ^{a)}	200.8±53.8（n=162）	-54.3±54.7（n=162）

平均値±標準偏差

a) 観察期開始時（-4 週）

b) 投与開始時（0 週）

c) 最終評価時の観察期開始時（-4 週）又は投与開始時（0 週）からの変化量

安全性について、有害事象（低血糖症状及び臨床検査値異常を含む）の発現割合は 93.6 %（160/171 例）、副作用の発現割合は 57.3 %（98/171 例）であった。5 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 16 のとおりであった。

²⁷ 投与開始時（0 週）の HbA1c が 7.0 % 以上の場合、投与 12 週後の HbA1c で 7.0 % 未満、又は投与開始時（0 週）が 7.0 % 未満の場合、投与 12 週後の HbA1c で 6.5 % 未満。

表 16 5%以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象	副作用
すべての有害事象	93.6 (160/171)	57.3 (98/171)
鼻咽頭炎	36.8 (63/171)	0.0 (0/171)
BNP 上昇	21.9 (37/169)	15.4 (26/169)
CK 上昇	21.2 (36/170)	5.9 (10/170)
体重増加	14.0 (24/171)	9.4 (16/171)
低血糖症状（関連症状を含む）	12.3 (21/171)	12.3 (21/171)
末梢性浮腫	9.9 (17/171)	7.0 (12/171)
トリグリセライド上昇	9.4 (16/170)	1.2 (2/170)
γ -GTP 上昇	8.8 (15/170)	2.4 (4/170)
総コレステロール上昇	8.8 (15/170)	1.8 (3/170)
上気道の炎症	8.8 (15/171)	0.0 (0/171)
背部痛	8.8 (15/171)	0.6 (1/171)
LDL コレステロール上昇	7.1 (12/169)	1.2 (2/169)
尿潜血上昇	7.1 (12/169)	3.6 (6/169)
尿酸上昇	7.1 (12/170)	2.9 (5/170)
血圧上昇	7.0 (12/171)	1.2 (2/171)
関節痛	6.4 (11/171)	0.6 (1/171)
尿蛋白上昇	5.9 (10/170)	1.8 (3/170)
AST 上昇	5.9 (10/170)	1.2 (2/170)
ALT 上昇	5.9 (10/170)	1.2 (2/170)
胃腸炎	5.8 (10/171)	0.0 (0/171)
頭痛	5.8 (10/171)	1.2 (2/171)
便秘	5.8 (10/171)	2.9 (5/171)
関節周囲炎	5.3 (9/171)	0.0 (0/171)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる。MedDRA/J（ver.8.1）

BNP：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド、CK：クレアチンキナーゼ、 γ -GTP： γ -グルタミルトランスフェラーゼ、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

死亡例は2例（肺の悪性新生物、膵癌/肝転移）認められ、1例（膵癌/肝転移）について治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例を除く重篤な有害事象は、11例（動悸/浮動性めまい、肺炎、うつ病、白内障、低カリウム血症/カリウム低下、腹痛/胃癌、骨関節炎、胆管結石、狭心症、塞栓性脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、各1例）に認められ、このうち1例（動悸/浮動性めまい）を除き、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象以外の治験薬の投与中止に至った有害事象は、12例（浮腫3例、動悸/口渇、疼痛、便秘/不眠症/舌乾燥、統合失調感情障害、高血圧、末梢性浮腫/顔面浮腫/体重増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇/アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇2例、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇、各1例）に認められ、3例（統合失調感情障害、高血圧、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇/アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇）を除き副作用と判断された。

低血糖症状の有害事象の発現割合は、12.3%（21/171例）で、すべて副作用と判断されたが、重症度はいずれも中等度又は軽度であった。

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) 臨床的位置付けについて

機構は、単独療法、 α -GI 併用療法及び TZD 系薬剤併用療法が既に承認されており、本申請に際して実施された併用療法長期投与試験（KAD4301 試験）により、BG 系薬剤併用療法、DPP-4 阻害薬併用療法における安全性及び有効性が確認されたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安

全性について」の項を参照) から、本剤を含む新たな併用療法は、2 型糖尿病治療の選択肢の 1 つになり得ると考える。

(2) 有効性について

申請者は、以下のように説明している。併用療法長期投与試験 (KAD4301 試験) における HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) の推移は BG 系薬剤併用群で投与 4 週時-0.23±0.26 %、16 週時-0.39±0.48 %、28 週時-0.33±0.59 %、40 週時-0.14±0.60 %、52 週時-0.28±0.61 %、最終評価時-0.13±0.75 %であり、すべての評価時期において投与開始時 (0 週) と比較して HbA1c が低下する傾向が認められた。また、DPP-4 阻害薬併用群でも投与 4 週時-0.31±0.29 %、16 週時-0.53±0.48 %、28 週時-0.46±0.53 %、40 週時-0.35±0.57 %、52 週時-0.44±0.67 %、最終評価時-0.36±0.68 %であり、すべての評価時期において投与開始時 (0 週) と比較して HbA1c が低下する傾向が認められた。以上から、BG 系薬剤又は DPP-4 阻害薬の単独療法では十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者において、本剤との併用療法で HbA1c のさらなる改善を示すと考える。また、既承認である α -GI 併用療法及び TZD 剤併用療法においても HbA1c の改善が確認されていることを含めて、臨床上本剤と併用され得る他の経口血糖降下薬との併用療法の有効性が確認された。

機構は、BG 系薬剤併用群における最終評価時の HbA1c 変化量 (-0.13±0.75 %) について、既承認効能の臨床試験成績²⁸と比較して小さ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。KAD4301 試験と既承認効能取得時に実施した長期投与試験 (KAD-311 試験、KAD2302 試験 (本剤 10 mg 併用群のデータ)、KAD3302 試験) の主な患者背景を比較したところ、BG 系薬剤併用群では他の群と比較して本剤投与開始前の空腹時インスリンが高値であった (BG 系薬剤併用群 (n=68) : 8.32±6.82 (平均値±標準偏差、以下同様) μ U/mL、単独療法群 (n=351) : 6.94±5.57 μ U/mL、 α -GI 併用群 (n=88) : 7.40±4.58 μ U/mL、ピオグリタゾン併用群 (n=170) : 7.81±5.93 μ U/mL、DPP-4 阻害薬併用群 (n=67) : 7.49±6.55 μ U/mL)。

BG 系薬剤併用群において、効果不十分により治験を中止した症例は 12 例認められ、被験者背景から本剤投与前の血糖コントロールが不良であり、空腹時インスリンや HOMA-R も高値であることから、インスリン抵抗性の強い患者層であったと考える (表 17)。

表 17 BG 系薬剤併用群における被験者背景 (投与開始時)

背景因子	効果不十分による中止例 (n=12)	その他中止例 (n=4)	完了例 (n=52)
男性の割合 (%)	75.0	75.0	73.1
年齢 (歳) ^{a)}	49.7±10.2	61.8±16.8	58.3±10.9
罹病期間 (年) ^{a)}	8.7±7.7	5.8±6.8	8.7±5.3
BMI (kg/m ²) ^{a)}	26.03±5.83	27.23±4.11	25.11±3.86
HOMA-R ^{a)}	4.46±4.91	2.06±1.05	2.72±1.74
空腹時インスリン (μ U/mL) ^{a)}	11.44±12.95	6.83±3.52	7.70±4.57
HbA1c (%) ^{a)}	7.76±0.63	6.55±0.44	7.00±0.56
空腹時血糖値 (mg/dL) ^{a)}	163.5±27.9	126.3±26.4	140.6±24.9
食後1時間血糖値 (mg/dL) ^{a)}	293.2±38.0	237.3±35.6	264.8±38.9
食後2時間血糖値 (mg/dL) ^{a)}	266.7±56.6	203.0±61.4	240.9±50.1

a) 平均値±標準偏差

効果不十分により治験を中止した 12 例を除いた集団の最終評価時の HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、-0.34±0.54 % (n=56) と改善が認められた。以上から、BG 系薬剤併用群で最終評価時の

²⁸ 既承認効能取得時に実施した長期投与試験 (KAD-311試験、KAD2302試験 (本剤10 mg併用群のデータ)、KAD3302試験) における最終評価時のHbA1c変化量はそれぞれ-0.48±0.97 % (単独療法、n=347)、-0.48±0.62 % (α -GI併用療法、n=88)、-0.76±0.75 % (ピオグリタゾン併用療法、n=170) であった。

HbA1c 変化量が小さかった理由は、他の療法と比較して空腹時インスリンが高く、本剤の速効型インスリン分泌促進作用により HbA1c の改善が十分に得られ難かったこと、効果不十分により治験を中止した症例は本剤投与前の血糖コントロールが不良で、インスリン抵抗性も強かったことから、本剤の上乗せ効果が得られ難く、そのことが全体の HbA1c 変化量（最終評価時）を小さくしたものと考える。しかしながら、BG 系薬剤併用群においても、本剤の特長である食後血糖改善は治験期間中を通じて効果の減弱はなく、改善が認められており（表 18）、本併用療法の有効性は確認されたものとする。

表 18 BG 系薬剤併用群における観察期開始時（-4 週）からの食後血糖値変化量

評価時期	食後 1 時間血糖値 (mg/dL)	食後 2 時間血糖値 (mg/dL)
投与 16 週	-42.3±38.1 (n=67)	-42.3±46.7 (n=67)
投与 28 週	-40.0±48.4 (n=65)	-42.3±56.2 (n=65)
投与 52 週	-37.1±44.7 (n=53)	-39.1±53.5 (n=53)
最終評価時	-33.0±44.2 (n=68)	-36.0±51.6 (n=68)

平均値±標準偏差

なお、本剤は長期間使用されることも想定され、効果不十分な場合に漫然と投与されないよう、経過を十分に観察し、本剤を 2～3 ヶ月投与しても効果不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮するよう、添付文書における注意喚起を引き続き行う。

機構は、以下のように考える。BG 系薬剤併用群においては HbA1c 変化量が小さかったものの、食後血糖値の改善は確認できたこと、効果不十分な場合にはより適切と考えられる治療への変更を考慮する旨が注意喚起されていることを踏まえれば、BG 系薬剤併用療法の有効性に大きな問題はないと考える。また、既承認効能（単独療法、 α -GI 併用療法及び TZD 剤併用療法）に係る臨床試験成績や KAD4301 試験における DPP-4 阻害薬併用群の成績を含め、2 型糖尿病に対する本剤の有効性に問題はないと考える。

(3) 安全性について

申請者は、各併用療法における安全性について、以下のように説明している。KAD4301 試験と既承認効能取得時に実施した長期投与試験である KAD-311 試験、KAD2302 試験、KAD3302 試験における有害事象の発現状況は、表 19 のとおりであった。

表 19 有害事象の発現状況（KAD4301、KAD-311、KAD2302、KAD3302 試験）

	KAD4301 試験		KAD-311 試験	KAD2302 試験	KAD3302 試験
	BG 系薬剤併用群	DPP-4 阻害薬併用群	本剤単独群	α -GI 併用群	TZD 剤併用群
すべての有害事象	82.6 (57/69)	71.6 (48/67)	94.9 (337/355)	95.7 (154/161)	93.6 (160/171)
すべての副作用	5.8 (4/69)	6.0 (4/67)	41.8 (148/354)	39.8 (64/161)	57.3 (98/171)
重篤な有害事象	7.2 (5/69)	1.5 (1/67)	10.7 (38/356)	8.1 (13/161)	7.0 (12/171)
投与中止に至った有害事象	5.8 (4/69)	3.0 (2/67)	7.9 (28/356)	3.1 (5/161)	7.6 (13/171)
重症度	高度	2.9 (2/69)	0.0 (0/67)	5.3 (19/356)	7.5 (12/161)
	中等度	5.8 (4/69)	7.5 (5/67)	30.9 (110/356)	24.8 (40/161)
	軽度	82.6 (57/69)	70.1 (47/67)	80.6 (287/356)	86.3 (139/161)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる。

BG 系薬剤併用及び DPP-4 阻害薬併用では、既承認効能に比較して、有害事象及び副作用の発現割合が増加することはなかった。以上から、BG 系薬剤併用及び DPP-4 阻害薬併用において既承認効能に比較して安全性リスクが増加する可能性は低いと考えた。

機構は、KAD4301 試験の各併用療法群において、併用する経口血糖降下薬の用量又は種類による安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。KAD4301試験のBG系薬剤併用におけるメトホルミンの用量別の有害事象及び副作用の発現割合は、500 mg/日以下併用例で70.0 % (7/10例) 及び0.0 % (0/10例)、750 mg/日併用例で87.5 % (35/40例) 及び10.0 % (4/40例)、1000 mg/日以上併用例で81.3 % (13/16例) 及び0.0 % (0/16例) であった。低血糖症状はすべて750 mg/日併用例 (5.0 % (2/40例)) に認められたが、メトホルミンの用量には依存せず、重症度はすべて軽度であった。その他の有害事象では、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」の発現割合が750 mg/日以上で高値 (500 mg/日以下併用例で50.0 % (5/10例) 及び0.0 % (0/10例)、750 mg/日併用例で67.5 % (27/40例) 及び10.0 % (4/40例)、1000 mg/日以上併用例で68.8 % (11/16例) 及び18.8 % (3/16例)) を示したが、副作用の発現はなかった。メトホルミンで懸念される「胃腸障害」の発現割合は750 mg/日併用例で高値 (500 mg/日以下併用例で10.0 % (1/10例)、750 mg/日併用例で27.5 % (11/40例)、1000 mg/日以上併用例で12.5 % (2/16例)) を示したが、副作用の発現割合は低く (500 mg/日以下併用例で0.0 % (0/10例)、750 mg/日併用例で5.0 % (2/40例)、1000 mg/日以上併用例で0.0 % (0/16例))、メトホルミンの用量に依存した発現割合の増加もなかった。それ以外の有害事象及び副作用の発現割合についても、メトホルミンの用量別による違いは認められなかった。以上より、BG系薬剤併用について、メトホルミンの用量の違いによる安全性への影響は小さいと考えられた。

KAD4301試験のDPP-4阻害薬併用における薬剤の種類別の有害事象及び副作用の発現割合は、シタグリプチン併用例で69.2 % (18/26例) 及び11.5 % (3/26例)、ビルダグリプチン併用例で73.9 % (17/23例) 及び4.3 % (1/23例)、アログリプチン併用例で72.2 % (13/18例) 及び0.0 % (0/18例) であった。なお、用量に関しては、いずれのDPP-4阻害薬も大部分が至適用量で投与されていたことから、有害事象及び副作用の発現状況の検討は薬剤の種類ごとに行った。その結果、有害事象及び副作用の発現状況に、薬剤の種類で大きな違いはなかった。低血糖症状は、シタグリプチン併用及びビルダグリプチン併用の各1例に認められたが、薬剤の種類による明らかな違いはなかった。一方、「胃腸障害」の発現割合については、シタグリプチン併用及びビルダグリプチン併用で高値 (シタグリプチン併用例15.4 % (4/26例)、ビルダグリプチン併用例13.0 % (3/23例)、アログリプチン併用例5.6 % (1/18例)) を示した。そのうち、シタグリプチン併用の2例 (上腹部痛、便秘、各1例) が副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。以上より、DPP-4阻害薬併用について、薬剤の種類により有害事象及び副作用の発現状況に大きな違いはなく、薬剤の種類の違いによる安全性への影響はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。KAD4301 試験成績から、BG 系薬剤併用療法及び DPP-4 阻害薬併用療法における有害事象の発現状況は、既承認効能と比べて大きな違いはないことを確認した。したがって、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考える。なお、併用する経口血糖降下薬の用量による安全性への影響についても特段の問題はないと考えるが、750 mg/日を超えるメトホルミンと併用された被験者数が限られていること等、併用療法によっては用量の違いによる安全性への影響の検討が困難であったことから、各併用療法の安全性に関して、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る。

なお、以下の事象について、機構はさらに検討した。

1) 低血糖

機構は、KAD4301試験成績、これまでの臨床試験成績及び市販後データから、併用薬により低血糖のリスクが異なら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。KAD4301試験でBG系薬剤併用群における低血糖症状の有害事象及び副作用の発現割合はともに2.9 % (2/69例) であり、DPP-4阻害薬併用群ではともに3.0 % (2/67例) であった。発現した低血糖症状の重症度はいずれも軽度であり、低血糖症状で治験中止に至った症例も認められなかった。

既承認効能取得時に実施した長期投与試験における低血糖症状の有害事象及び副作用の発現割合は、単独療法 (KAD-311試験) で10.7 % (38/356例) 及び9.8 % (35/356例)、 α -GI併用療法 (KAD2302試験) で7.5 % (12/161例) 及び6.8 % (11/161例)、TZD剤併用療法 (KAD3302試験) で12.3 % (21/171例) 及び12.3 % (21/171例) であり、既承認効能と比較し、低血糖のリスクが増加する傾向は認められなかった。

市販後データについて、低血糖症状の副作用の発現割合は、使用成績調査²⁹では2.4% (132/5467例)、長期使用に関する特定使用成績調査³⁰では5.2 % (35/674例)、 α -GI併用に関する特定使用成績調査³¹では2.8 % (27/972例)、TZD剤併用に関する特定使用成績調査³²では2.2 % (23/1071例) であった。なお、BG系薬剤併用について、使用成績調査では2.1 % (11/515例)、長期使用に関する特定使用成績調査では7.2 % (6/83例) であった。

以上より、本剤とBG系薬剤又は本剤とDPP-4阻害薬の併用時に低血糖症状の発現割合が増加するリスク及び重篤な低血糖症状が発現するリスクは小さいと考える。

また、本剤とインスリン製剤を併用した際の安全性について、海外臨床試験³³における低血糖症状の有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群27.9 % (22/79例) 及び11.4 % (9/79例)、ボグリボース群28.4 % (23/80例) 及び10.0 % (8/80例) であり、両群で同様であった。

さらに、国内市販後データについて、使用成績調査及び長期使用に関する特定使用成績調査におけるインスリン併用例での低血糖症状の副作用の発現割合は、使用成績調査で6.3 % (10/159例)、長期使用に関する特定使用成績調査で15.6 % (5/32例) であり、他の療法と比較して発現割合は高かったものの、重篤な低血糖症状はなかった。

以上の結果から、本剤とインスリン製剤との併用により低血糖症状の発現が著しく増加する可能性や重篤な低血糖症状が発現する可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。KAD4301試験で検討された各併用療法では、既承認効能と比較して低血糖のリスクが増加する傾向は認められず、注意喚起等の安全対策が適切になされることを前提とすれば各併用療法における低血糖のリスクは許容可能と考える。なお、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害

²⁹ 目標症例数5000例、観察期間24週間、調査期間2004年5月～2007年12月、安全性解析対象5467例 (BG系薬剤併用例515例、インスリン併用例159例を含む)。

³⁰ 目標症例数500例、観察期間18ヵ月、調査期間2004年5月～2008年12月、安全性解析対象674例 (BG系薬剤併用例83例、インスリン併用例32例を含む)。

³¹ 目標症例数300例以上、観察期間18ヵ月、調査期間2007年8月～2010年9月、安全性解析対象972例。

³² 目標症例数300例以上、観察期間18ヵ月、調査期間2009年7月～2012年6月、安全性解析対象1071例。

³³ 組入れ前6ヵ月間において、少なくとも2剤以上の経口血糖降下薬が使用されHbA1c (NGSP値) が7.0 %以上、又は3ヵ月間のインスリン グラルギン (遺伝子組換え) の単独療法が実施されHbA1cが7.0 %以上、BMIが21～41 kg/m²、30歳～70歳の韓国人2型糖尿病患者を対象に第IV相臨床試験が実施された。用法・用量はインスリン グラルギン (遺伝子組換え) に加えて、本剤1回10 mg又はボグリボース1回0.2 mgを1日3回食前に経口投与とされ、インスリン グラルギン (遺伝子組換え) は1日1回就寝前投与とされ、用量は10単位から開始し、早朝空腹時血糖値により2又は4単位ずつ増量、あるいは2単位ずつ減量された。投与期間は16週間とされた。

申請者は、以下のように説明している。肝胆道系障害の有害事象及び副作用の発現割合について、KAD4301試験のBG系薬剤併用群では1.4 % (1/69例) 及び0.0 % (0/69例)、DPP-4阻害薬併用群では1.5 % (1/67例) 及び0.0 % (0/67例) であった。発現割合が2 %以上の肝機能検査項目³⁴の有害事象は、BG系薬剤併用群で「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」10.1 % (7/69例)、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」7.2 % (5/69例)、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」4.3 % (3/69例) 及び「血中アルカリホスファターゼ増加」4.3 % (3/69例) であり、DPP-4阻害薬併用群で「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」6.0 % (4/67例) 及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」4.5 % (3/67例) であった。発現割合が2 %以上の肝機能検査項目の副作用は、BG系薬剤併用群及びDPP-4阻害薬併用群ともに認められなかった。肝機能関連事象（肝胆道系障害及び肝機能検査項目）で治験中止に至った症例は認められなかった。

市販後データについて、肝胆道系障害の副作用は、使用成績調査では0.38 % (21/5467例)、長期使用に関する特定使用成績調査では0.74 % (5/674例)、 α -GI併用に関する特定使用成績調査では0.62 % (6/972例)、TZD剤併用に関する特定使用成績調査では0.09 % (1/1071例) であった。

以上より、本剤とBG系薬剤又は本剤とDPP-4阻害薬の併用時に重篤な肝機能関連事象が発現するリスクは小さいと考えられた。

機構は、現行の注意喚起で大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き肝機能障害に関して情報収集する必要があると考える。

3) 心血管系リスク

機構は、本剤の心血管系リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。KAD4301試験における器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現割合は、BG系薬剤併用群で1.4 % (1/69例)、DPP-4阻害薬併用で1.5 % (1/67例) であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象（心臓障害）はBG系薬剤併用群で「急性心筋梗塞」が1例に認められたが、動脈硬化の危険因子が多い患者であり、これら危険因子が動脈硬化を進行させ、心筋梗塞を発症させたと判断され、治験薬との因果関係は否定された。なお、「心電図異常」に関連する有害事象は認められなかった。

血圧（収縮期及び拡張期）は、BG系薬剤併用群及びDPP-4阻害薬併用群ともに、治験期間を通じて大きな変動は認められなかった。

脂質代謝マーカー（LDLコレステロール、HDLコレステロール、総コレステロール及びトリグリセリド）の推移は、BG系薬剤併用群及びDPP-4阻害薬併用群ともに、いずれのマーカーも治験期間を通じて大きな変動は認められなかった。脂質代謝マーカーに関連する有害事象は、BG系薬剤併用群で「血中トリグリセリド増加」4.3 % (3/69例) のみであったが、いずれも治験薬投与を継続するも経時的な上昇は認められず、治験薬との因果関係は否定されている。

市販後データについて、心臓障害、血管障害、血中コレステロール増加及び血中トリグリセリド増加の副作用は、使用成績調査では0.05 % (3/5467例)、0.05 % (3/5467例)、0.09 % (5/5467例) 及び0.05 % (3/5467例)、長期使用に関する特定使用成績調査では0.59 % (4/674例)、0.0 % (0/674例)、0.0 % (0/674例) 及び0.15 % (1/674例)、 α -GI併用に関する特定使用成績調査では0.21 % (2/972

³⁴ 総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、血中アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素

例)、0.0 % (0/972例)、0.0 % (0/972例) 及び0.0 % (0/972例)、TZD剤併用に関する特定使用成績調査ではいずれも0.0 % (0/1071例) であった。

以上より、BG系薬剤併用群及びDPP-4阻害薬併用群において、心血管系有害事象、血圧、心電図異常及び脂質代謝マーカーについて、心血管系リスクの上昇が疑われるような所見及び変化は認められておらず、両併用療法により心血管系リスクが増加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。国内の臨床試験成績から、BG系薬剤併用療法及びDPP-4阻害薬併用療法において、既承認効能と比較して心血管系リスクの上昇が懸念される傾向は現時点でみられていないことから、既承認効能と同様の注意喚起とすることに特段の問題はないと考える。しかしながら、国内臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関連する血圧、脂質代謝マーカー等に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成22年7月9日付 薬食審査発 0709 第1号）（以下、「OAD ガイドライン」）において、OAD ガイドラインに基づき既承認の経口血糖降下薬と治験薬の2剤併用療法（医療現場で併用が想定される組み合わせ）の臨床試験等から治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。OAD ガイドラインに基づき KAD4301 試験が実施され、BG 系薬剤併用療法、DPP-4 阻害薬併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」へ変更することに問題はないと考える。

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。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。KAD4301 試験では、本剤を1回10 mg、1日3回食直前投与で開始し、安全性に問題があると判断された場合、又は1回10 mgの継続投与が適切でないと医師が判断した場合は、本剤を1回5 mgに減量した。また、12週時のHbA1cが増量基準に該当し、かつ安全性に問題ないと判断された場合は、16週時に1回20 mgに増量して52週間まで併用した。その結果、有効性については、BG系薬剤併用群及びDPP-4阻害薬併用群ともにHbA1cや食後血糖の改善が認められ、両群ともに臨床上問題となる有害事象や臨床検査値の異常変動は認められなかった。また、本剤の最終投与量別の症例の占める割合（BG系薬剤併用群、DPP-4阻害薬併用群の順、以下同様）は1回5 mgが1.5 % (1/68例) 及び0.0 % (0/67例)、1回10 mgが61.8 % (42/68例) 及び79.1 % (53/67例)、1回20 mgが36.8 % (25/68例) 及び20.9 % (14/67例)であり、本剤の単独療法、α-GI併用療法及びTZD剤併用療法と大きく変わらなかった。以上より、BG系薬剤併用群及びDPP-4阻害薬併用群ともに、1回10 mgが本剤の推奨用量であることが確認された。また、増量時の反応性について、単独療法申請時に検討した方法と同様に、投与開始時(0週)のHbA1cを8%未満と8%以上に区分し、16週時と52週時のHbA1c低下をもとに「改善－改善」³⁵、「非改

³⁵ 投与開始時(0週)のHbA1cが8%未満、16週時及び52週時のHbA1cが0週時より0.5%以上低下した場合及び投与開始時(0週)のHbA1cが8%以上、16週時及び52週時のHbA1cが0週時より1.0%以上低下した場合

善－改善」³⁶、「非改善－非改善」³⁷の3つの層に分類した。その結果、一定の患者で増量効果が認められた（表 20）。安全性については、最大投与量による特記すべき相違は認められなかった（有害事象の発現割合 BG 系薬剤併用群：1 回 10 mg 79.5 % (35/44 例)、1 回 20 mg 88.0 % (22/25 例)、DPP-4 阻害薬併用群：1 回 10 mg 69.2 % (36/52 例)、1 回 20 mg 80.0 % (12/15 例)）。

表 20 増量時の反応性

区分	KAD4301 試験		KAD-311 試験
	BG 系薬剤併用群	DPP-4 阻害薬併用群	本剤単独群
改善－改善 ^{a)}	11.8 (2/17)	18.2 (2/11)	23.0 (28/122)
非改善－改善 ^{a)}	29.4 (5/17)	27.3 (3/11)	30.3 (37/122)
非改善－非改善 ^{a)}	58.8 (10/17)	54.5 (6/11)	46.7 (57/122)

割合%（例数/解析対象例数）

a) 改善及び非改善の定義については、脚注 35～37 を参照

以上のことから、本申請における用法・用量を既承認の用法・用量と同一とすることは妥当と考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、現時点での 2 型糖尿病の治療方針を踏まえれば、症状のみではなく臨床検査値等も含めて患者の状態に応じた用量調節が適切と考えるため、以下のように整備することが適切と考える。

【申請時】

通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

【変更案】

通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

（下線部変更）

（6）特別な患者集団について

1) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害を有する患者における BG 系薬剤及び DPP-4 阻害薬併用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「肝疾患」の有無別に KAD4301 試験及び既承認効能取得時に実施した長期投与試験の有害事象及び副作用の発現割合を検討した（表 21）。BG 系薬剤併用群及び DPP-4 阻害薬併用群ともに、「肝疾患」の有無による有害事象及び副作用の発現割合は、既承認効能と比較して増加することはなく、低血糖症状に関しても同様の結果であった。以上より、「肝疾患」を有する患者において、BG 系薬剤併用及び DPP-4 阻害薬併用により既承認効能と比較してリスクが増加する可能性は低いと考えられた。

³⁶ 投与開始時（0 週）の HbA1c が 8 % 未満、16 週時の HbA1c が 0 週時より 0.5 % 未満の低下及び 52 週時の HbA1c が 0 週時より 0.5 % 以上低下した場合及び投与開始時（0 週）の HbA1c が 8 % 以上、16 週時の HbA1c が 0 週時より 1.0 % 未満の低下及び 52 週時の HbA1c が 0 週時より 1.0 % 以上低下した場合

³⁷ 投与開始時（0 週）の HbA1c が 8 % 未満、16 週時及び 52 週時の HbA1c が 0 週時より 0.5 % 未満の低下の場合及び投与開始時（0 週）の HbA1c が 8 % 以上、16 週時及び 52 週時の HbA1c が 0 週時より 1.0 % 未満の低下の場合

表 21 肝疾患の有無別の安全性の検討

	肝疾患の有無 ^{a)}	KAD4301 試験		KAD-311 試験	KAD2302 試験	KAD3302 試験
		BG 系薬剤併用群 (n=69)	DPP-4 阻害薬併用 群 (n=67)	本剤単独群 (n=356)	α -GI 併用群 (n=161)	TZD 剤併用群 (n=171)
すべての有害事象	なし	88.9 (24/27)	73.2 (41/56)	95.3 (261/274)	94.0 (94/100)	91.7 (100/109)
	あり	78.6 (33/42)	63.6 (7/11)	93.8 (76/81)	98.4 (60/61)	96.8 (60/62)
すべての副作用	なし	14.8 (4/27)	7.1 (4/56)	39.9 (109/273)	35.0 (35/100)	60.6 (66/109)
	あり	0.0 (0/42)	0.0 (0/11)	48.1 (39/81)	47.5 (29/61)	51.6 (32/62)
重篤な有害事象	なし	3.7 (1/27)	1.8 (1/56)	12.0 (33/275)	5.0 (5/100)	8.3 (9/109)
	あり	9.5 (4/42)	0.0 (0/11)	4.9 (4/81)	13.1 (8/61)	4.8 (3/62)
投与中止に至った有害事象	なし	0.0 (0/27)	3.6 (2/56)	8.4 (23/275)	2.0 (2/100)	10.1 (11/109)
	あり	9.5 (4/42)	0.0 (0/11)	6.2 (5/81)	4.9 (3/61)	3.2 (2/62)
低血糖症状 (有害事象)	なし	7.4 (2/27)	3.6 (2/56)	9.8 (27/275)	5.0 (5/100)	12.8 (14/109)
	あり	0.0 (0/42)	0.0 (0/11)	13.6 (11/81)	11.5 (7/61)	11.3 (7/62)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる。

a) 症例報告書における肝疾患の有無の記載に基づく。

KAD4301試験において肝機能障害の重症度分類グレード2以上を示した5例については、いずれも治験薬投与開始前のアラニン・アミノトランスフェラーゼが異常値を示し、脂肪肝と診断、あるいは脂肪肝と推定される患者であった。これらの患者の肝胆道系酵素は、脂質代謝マーカーの上昇及び体重の増加が概ね連動しており、合併症、食事療法・運動療法の乱れ、飲酒が要因となり変動したものであると考えられた。

以上より、BG系薬剤併用及びDPP-4阻害薬併用ともに肝機能障害を有する患者において、有害事象及び副作用の発現が増加するリスクや、肝胆道系酵素が経時的に上昇するリスクは小さいものとする。なお、既に添付文書の慎重投与の項に記載しているように、肝機能障害のある患者については引き続き注意喚起を行う。

機構は、申請者の回答は了承できるものとするが、検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者の安全性に関して情報収集する必要があると考える。

2) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害を有する患者における BG 系薬剤及び DPP-4 阻害薬併用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害の程度別（正常 $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、軽度障害 $60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、中等度障害 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）に KAD4301 試験及び既承認効能取得時に実施した長期投与試験の有害事象及び副作用の発現割合を検討した（表 22）。BG 系薬剤併用群及び DPP-4 阻害薬併用群ともに、腎機能障害の程度別の有害事象及び副作用の発現割合は、既承認効能と比較して増加することはなく、また低血糖症状に関しても同様の結果であった。以上より、腎機能障害を有する患者において、BG 系薬剤併用及び DPP-4 阻害薬併用により既承認効能と比較してリスクが増加する可能性は低いと考えられた。

表 22 腎機能障害の程度別の安全性の検討

	腎機能 ^{a)}	KAD4301試験		KAD-311試験	KAD2302試験	KDA3302 試験
		BG系薬剤併用群 (n=69)	DPP-4阻害薬併用 群 (n=67)	本剤単独群 (n=356)	α -GI併用群 (n=161)	TZD剤併用群 (n=171)
すべての有害事 象	正常	87.0 (20/23)	71.4 (15/21)	96.6 (28/29)	97.1 (34/35)	90.0 (36/40)
	軽度障害	77.5 (31/40)	75.6 (31/41)	92.3 (156/169)	96.1 (99/103)	93.8 (106/113)
	中等度障害	100.0 (5/5)	40.0 (2/5)	97.5 (153/157)	91.3 (21/23)	100.0 (17/17)
すべての副作用	正常	4.3 (1/23)	4.8 (1/21)	51.7 (15/29)	31.4 (11/35)	60.0 (24/40)
	軽度障害	5.0 (2/40)	4.9 (2/41)	38.1 (64/168)	43.7 (45/103)	54.9 (62/113)
	中等度障害	20.0 (1/5)	20.0 (1/5)	43.9 (69/157)	34.8 (8/23)	64.7 (11/17)
重篤な有害事象	正常	0.0 (0/23)	0.0 (0/21)	10.3 (3/29)	5.7 (2/35)	2.5 (1/40)
	軽度障害	10.0 (4/40)	2.4 (1/41)	8.2 (14/170)	5.8 (6/103)	8.0 (9/113)
	中等度障害	0.0 (0/5)	0.0 (0/5)	12.7 (20/157)	21.7 (5/23)	11.8 (2/17)
投与中止に至っ た有害事象	正常	0.0 (0/23)	4.8 (1/21)	6.9 (2/29)	2.9 (1/35)	5.0 (2/40)
	軽度障害	5.0 (2/40)	2.4 (1/41)	6.5 (11/170)	2.9 (3/103)	6.2 (7/113)
	中等度障害	20.0 (1/5)	0.0 (0/5)	9.6 (15/157)	4.3 (1/23)	17.6 (3/17)
低血糖症状 (有害事象)	正常	0.0 (0/23)	0.0 (0/21)	3.4 (1/29)	8.6 (3/35)	10.0 (4/40)
	軽度障害	5.0 (2/40)	2.4 (1/41)	11.2 (19/170)	6.8 (7/103)	11.5 (13/113)
	中等度障害	0.0 (0/5)	20.0 (1/5)	11.5 (18/157)	8.7 (2/23)	23.5 (4/17)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる。

a) 正常 eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²、軽度障害 60 $\leq$ eGFR <90 mL/min/1.73 m²、中等度障害 eGFR <60 mL/min/1.73 m²

機構は、申請者の回答は了承できるものと考え、検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者の安全性に関して情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者について

機構は、高齢者におけるBG系薬剤及びDPP-4阻害薬併用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。年齢別 (65歳未満及び65歳以上) にKAD4301試験及び既承認効能取得時に実施した長期投与試験の有害事象及び副作用の発現割合を検討した (表 23)。BG系薬剤併用群及びDPP-4阻害薬併用群ともに、高齢者における有害事象及び副作用の発現割合に明らかな違いは認められず、年齢別の有害事象及び副作用の発現割合は、既承認効能と比較して増加することはない、また低血糖症状に関しても同様の結果であった。以上より、高齢者において、BG系薬剤併用及びDPP-4阻害薬併用が既承認効能と比較してリスクが増加する可能性は低いと考えられた。

表 23 年齢別の安全性の検討

	年齢 (歳)	KAD4301 試験		KAD-311 試験	KAD2302 試験	KAD3302 試験
		BG 系薬剤併用群 (n=69)	DPP-4 阻害薬併用 群 (n=67)	本剤単独群 (n=356)	α -GI 併用群 (n=161)	TZD 剤併用群 (n=171)
すべての有害事 象	<65	84.6 (44/52)	73.9 (34/46)	93.7 (238/254)	95.1 (98/103)	93.7 (104/111)
	65 $\leq$	76.5 (13/17)	66.7 (14/21)	98.0 (99/101)	96.6 (56/58)	93.3 (56/60)
すべての副作用	<65	3.8 (2/52)	4.3 (2/46)	41.1 (104/253)	39.8 (41/103)	51.4 (57/111)
	65 $\leq$	11.8 (2/17)	9.5 (2/21)	43.6 (44/101)	39.7 (23/58)	68.3 (41/60)
重篤な有害事象	<65	7.7 (4/52)	0.0 (0/46)	8.2 (21/255)	5.8 (6/103)	6.3 (7/111)
	65 $\leq$	5.9 (1/17)	4.8 (1/21)	15.8 (16/101)	12.1 (7/58)	8.3 (5/60)
投与中止に至っ た有害事象	<65	3.8 (2/52)	2.2 (1/46)	5.5 (14/255)	2.9 (3/103)	5.4 (6/111)
	65 $\leq$	11.8 (2/17)	4.8 (1/21)	13.9 (14/101)	3.4 (2/58)	11.7 (7/60)
低血糖症状 (有害事象)	<65	1.9 (1/52)	2.2 (1/46)	9.4 (24/255)	9.7 (10/103)	12.6 (14/111)
	65 $\leq$	5.9 (1/17)	4.8 (1/21)	13.9 (14/101)	3.4 (2/58)	11.7 (7/60)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、項目によって欠測のため解析対象例数が異なる。

機構は、申請者の回答は了承できるものと考え、検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き高齢者の安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査の計画について

申請者は、本剤と他の糖尿病用薬との併用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価を目的として、BG 系薬剤及び DPP-4 阻害薬の各併用療法における特定使用成績調査（目標症例数 300 例以上、観察期間 18 ヶ月）の実施を予定している。

機構は、以下のように考える。低血糖、肝機能障害等の安全性に係る情報に加え、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者における安全性について、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る。なお、製造販売後調査の計画の詳細については、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

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、安全性については許容可能と考える。なお、低血糖、肝機能障害等の安全性に係る情報、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者における安全性について、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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 23 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	グルファスト錠 5 mg、同錠 10 mg
〔一 般 名〕	ミチグリニドカルシウム水和物
〔申 請 者 名〕	キッセイ薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 12 月 25 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、BG 系薬剤併用群においては HbA1c 変化量が小さかったものの、食後血糖値の改善は確認できたこと、効果不十分な場合にはより適切と考えられる治療への変更を考慮する旨が注意喚起されていることを踏まえれば、BG 系薬剤併用療法の有効性に大きな問題はないと考えた。また、既承認効能（単独療法、 α -GI 併用療法及び TZD 剤併用療法）に係る臨床試験成績や KAD4301 試験における DPP-4 阻害薬併用群の成績を含め、2 型糖尿病に対する本剤の有効性に問題はないと考えた。安全性について、KAD4301 試験成績から、BG 系薬剤併用療法及び DPP-4 阻害薬併用療法における有害事象の発現状況は、既承認効能と比べて大きな違いはないことを確認した。したがって、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えた。なお、併用する経口血糖降下薬の用量による安全性への影響についても特段の問題はないと考えたが、750 mg/日を超えるメトホルミンと併用された被験者数が限られていること等、併用療法によっては用量の違いによる安全性への影響の検討が困難であったことから、各併用療法の安全性に関して、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、専門委員に支持された（製造販売後調査については、「(3) 製造販売後調査の計画について」の項を参照）。

(2) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）（以下、「OAD ガイドライン」）において、OAD ガイドラインに基づき既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法（医療現場で併用が想定される組み合わせ）の臨床試験等から治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2 型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。OAD ガイドラインに基づき KAD4301 試験が実施され、BG 系薬剤併用療法、DPP-4 阻害薬併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」へ変更することに問題はないと考えた。OAD ガ

イドラインに基づき「2 型糖尿病」の効能・効果を取得した場合には、一般的には「2 型糖尿病」の効能・効果にインスリン併用療法及びグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」) 受容体作動薬併用療法も含まれるため、医療現場で本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬が併用される可能性があると考ええる。一方、本剤については、日本人で有効性及び安全性を検討する試験が実施されていないことから、重要な基本的注意の項に本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない旨を記載した上で、インスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起することが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持され、機構は、重要な基本的注意に以下の内容を記載した上で、インスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加するおそれがある旨を注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者から以下の追記を含め適切に対応がなされたことから、機構は回答を了承した。

【重要な基本的注意】（以下の内容を追記）

本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。

(3) 製造販売後調査の計画について

機構は、低血糖、肝機能障害等の安全性に係る情報に加え、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者における安全性等について、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、専門委員に支持され、機構は、既承認効能以外の併用療法により本剤が使用された患者を対象に低血糖、肝機能障害等の安全性、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者における安全性、750 mg/日を超えるメトホルミンと併用した場合の安全性及び有効性について情報収集する製造販売後調査の計画案を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認効能以外の併用療法により本剤が使用された患者を対象とする特定使用成績調査（観察期間 18 ヶ月、目標症例数 1000 例以上）を実施する。本調査において、低血糖、肝機能障害等の安全性、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者における安全性、高用量のメトホルミンと併用した場合の安全性及び有効性について情報収集する。

機構は、回答を了承した。

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いて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(5.3.5.2.1)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いて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

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。

[効能・効果] 2 型糖尿病

[用法・用量] 通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

(下線部変更)