

審査報告書

平成 26 年 7 月 8 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]	メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg
[一 般 名]	メトホルミン塩酸塩
[申 請 者 名]	大日本住友製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 10 月 24 日
[剤 形・含 量]	1錠中にメトホルミン塩酸塩を 250 mg 又は 500 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 7 月 8 日

[販 売 名] メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg

[一 般 名] メトホルミン塩酸塩

[申 請 者 名] 大日本住友製薬株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 10 月 24 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の小児における 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。

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、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

(1) 食事療法・運動療法のみ

(2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

(変更なし)

[用法・用量]

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し、1 日 2~3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 750~1,500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,250 mg までとする。

通常、10 歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し、1 日 2~3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 500~1,500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,000 mg までとする。

(下線部追加)

審査報告（1）

平成 26 年 5 月 15 日

I. 申請品目

[販売名]	メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg
[一般名]	メトホルミン塩酸塩
[申請者名]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 24 日
[剤形・含量]	1錠中にメトホルミン塩酸塩を 250 mg 又は 500 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 (変更なし)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し、1 日 2~3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 750~1,500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,250 mg までとする。 <u>通常、10歳以上のお児にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し、1 日 2~3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 500~1,500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2,000 mg までとする。</u>

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。また、「非臨床に関する資料」については、初回承認申請時に提出された資料により評価可能であるとして、新たな資料は提出されていない。

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

メトグルコ錠 250 mg 及び同錠 500 mg（以下、「本剤」）は、フランス Lipha 社（現 Merck Santé 社）により開発されたビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤である。成人の 2 型糖尿病に対しては、本邦で 250 mg 錠が 2010 年 1 月、500 mg 錠が 2012 年 8 月に承認され、2013 年 5 月現在 100 カ国以上で販売されている。一方、小児の 2 型糖尿病に対しては、2000 年 12 月に米国、2004 年 3 月に欧州で承認され、2013 年 5 月現在 57 カ国で承認されている。

近年、ライフスタイルの欧米化が進み、小児の肥満や 2 型糖尿病が問題となっているものの、成長期での食事制限は成長を妨げる可能性もあることから、小児 2 型糖尿病患者において成人と同様なカロリー制限を実施することは困難であり、学校生活により定期的に来院しにくいことから、治療の中斷をきたしやすい。また、小児・思春期に発症した 2 型糖尿病患者が 30~40 歳代で重症合併症を併発

しやすいことが報告されている¹。本邦における平成 17 年度の小児 2 型糖尿病の推定患者数は約 1000 例（小児慢性特定疾患治療研究事業の登録数）であり、その約 3 分の 1 は血糖コントロール不良（登録時の HbA1c が 9.0 %以上（JDS 値、NGSP 換算値で 9.4 %以上））と報告されている²。日本全国を対象とした小児 2 型糖尿病患者を調査した報告はないが、小児を対象に糖尿病検診を実施した東京都の一部地域において、2009～2012 年度の 10 万人あたりの年間発病者数は、小学生で 1.4 人、中学生で 12.5 人と推定されていることから³、地域差がないと仮定した場合に全国における小児 2 型糖尿病患者の年間発病者数は約 870 人と推定される。また、米国における 20 歳未満の 2 型糖尿病の年間発病者数は約 3,600 人と推定されている⁴。

小児 2 型糖尿病の治療について、2011 年に国際糖尿病連合（IDF）及び国際小児思春期糖尿病学会（ISPAD）により共同で発表された小児及び思春期の糖尿病に関するガイドライン⁵において、症状の無い場合は食事療法・運動療法から治療を開始し、効果不十分な場合には薬物療法の第一選択薬としてメトホルミン製剤を使用するとされている。一方、本邦ではスルホニルウレア系薬剤（以下、「SU」）であるグリメピリドにおいて 2010 年 6 月に小児 2 型糖尿病を含めた用法・用量の追加がなされた。しかしながら、現在小児 2 型糖尿病を含めた用法・用量が設定されている経口血糖降下薬は SU のみであり、多くの患者では他の経口血糖降下薬が医師の責任のもと使用されており、使用薬剤はメトホルミン製剤が最も多く、次いでインスリン製剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、SU の順と報告されている⁶。

以上の背景から、本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が検討され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 12 月 13 日付 医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号）により開発要請がなされた。

今般、申請者は、国内長期投与試験（D3004001 試験）等により本剤の小児 2 型糖尿病患者に対する有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 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

初回承認申請時に提出された資料により評価可能であるとして、新たな資料は提出されていない。

(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、小児 2 型糖尿病患者を対象とした国内長期投与試験（D3004001 試験）、参考資料として、小児 2 型糖尿病患者を対象とした海外臨床薬理試験（CV138-072 試験）の成績が提出された。

¹ 大谷敏嘉、他. 2 型糖尿病の疫学. 小児・思春期糖尿病の対応マニュアル. 中山書店. 東京. 2012; 14-9

² 厚生労働科学研究費補助金 子ども家庭総合研究事業 法制化後的小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究 平成 20 年度総括研究報告書

³ 浦上達彦. 糖尿病検診. 東京都予防医学協会年報 2014 年版; 第 43 号: 27-32

⁴ American Diabetes Association. FAST FACTS Data and Statistics about Diabetes. Revised 3/2013

⁵ Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011; 22-30

⁶ 小林基章、他. 第 46 回日本小児内分泌学会学術集会. 2012; P-196

ヒト生体試料中の本薬の定量には、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、血漿中本薬濃度の定量下限は 10 ng/mL であった。なお、本薬濃度としては遊離塩基濃度が測定された。

(1) 国内長期投与試験 (5.3.3.5.1、5.3.5.2.1 : D3004001 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人小児 2 型糖尿病患者（目標被験者数 40 例）を対象に、本剤長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 国内長期投与試験」の項を参照）。

総投与例数 37 例のうち解析可能な血漿中本薬濃度測定値がない被験者 1 例を除く 36 例（男性 10 例、女性 26 例）が薬物動態解析対象集団⁷とされた。薬物動態解析対象 36 例の投与開始時の年齢（平均値（最小値～最大値）、以下同様）は 13.8（11～17）歳、体重は 70.3（44.4～112.0）kg、BMI は 28.3（19.5～40.9）kg/m² であった。

本剤 250、500、750 及び 1000 mg/回投与時における血漿中本薬濃度のトラフ値（平均値±標準偏差（例数））は、それぞれ 110.6±57.6（7 例）、323.2±309.2（33 例）、338.4±223.6（24 例）及び 459.1±304.5（5 例）ng/mL であった。

本試験より得られた 173 点の血漿中本薬濃度を用いて、1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法（ソフトウェア：NONMEM（version 7.2.0））による母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。共変量として、身長、年齢、性別、体重、推定除脂肪量⁸、体表面積、BMI、肥満度、血清クレアチニン、推定糸球体濾過速度（eGFR）、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、白血球、赤血球、ヘマトクリット、総タンパク、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「γ-GTP」）、乳酸脱水素酵素、尿素窒素、尿酸及び併用薬（SU、α-グルコシダーゼ阻害剤（以下、「α-GI」）又は他の併用薬⁹）が検討された結果、基本モデルでの見かけの全身クリアランス（CL/F）に対する共変量として推定除脂肪量が有意な影響を及ぼすものとされた。基本モデルに推定除脂肪量を共変量として組み入れたフルモデルに変数減少法を適用して検討された結果、最終モデルは基本モデルと同じとなった。また、ブートストラップ法による最終モデルのバリデーションが実施された。

最終モデルを用いたペイズ推定による小児の本剤単回経口投与時¹⁰の推定薬物動態パラメータが検討された結果、本剤 500 mg 単回投与時の血漿中本薬濃度の C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は 763±32 ng/mL、t_{max} は 1.67±0.48 h、AUC_{0-24h} は 6835±1600 ng·h/mL、AUC_{0-∞} は 7336±2285 ng·h/mL、t_{1/2} は 5.39±1.66 h であった。また、最終モデルを用いたペイズ推定による小児の本剤反復経口投与

⁷ 血漿中本薬濃度測定のための採血は、下記の本剤投与前及び投与後に行われ、薬物動態解析は投与 24 週時までの血漿中本薬濃度のデータが用いられた。

・本剤投与前の採血：本剤投与 8 週時、24 週時及び必要に応じて 52 週時の来院日に採血され、さらに可能な限り投与中止時の来院日にも採血された。
・本剤投与後の採血：本剤投与 8 週時から最終評価時までのいずれかの来院日に、本剤投与後 1～3 時間までに 1 点以上、3～6 時間までに 1 点以上、6～8 時間までに 1 点以上を目安として採血された。

⁸ 13 歳以下は Peters 式、14 歳以上は Boer 式から算出された。

⁹ 3 人以上が 1 週間以上使用している併用薬

¹⁰ 小児 2 型糖尿病患者に本剤を単回投与した海外 CV138-072 試験と同一の採血時点を仮定してシミュレートした血漿中濃度から算出された。

時¹¹の推定薬物動態パラメータは、表1のとおりであった。

表1 小児の本剤反復経口投与時の推定薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-48h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
250 mg/回を1日3回	521±119	1.50±0.00	5095±2815	5149±2958	5.39±1.67
500 mg/回を1日3回	1042±237	1.50±0.00	10191±5629	10298±5916	5.39±1.67
750 mg/回を1日3回	1562±356	1.50±0.00	15286±8443	15447±8873	5.39±1.67

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-48h}：投与48時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、t_{1/2}：消失半減期

a) 日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験（D3002004試験）と同一の採血時点を仮定してシミュレートした血漿中濃度から算出

（2）海外臨床薬理試験（5.3.3.2.1：CV138-072 試験<20■年■月～20■年■月>参考資料）

外国人の小児2型糖尿病患者¹²及び健康成人¹³（目標被験者数、各14例）を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、朝食開始30分後に本剤500mgを単回経口投与とされた。

総投与例数28例（小児2型糖尿病患者14例、健康成人14例）全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団¹⁴とされた。

本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータは、表2のとおりであった。

表2 本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
小児2型糖尿病患者（n=14）	925±226	2.93±0.73	6409±1763	6526±1807	4.22±0.61
健康成人（n=14）	959±273	3.93±0.73	6642±1820	6859±1887	4.41±0.53

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-24h}：投与24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、t_{1/2}：消失半減期

安全性について、有害事象は小児の1/14例に1件（熱傷）、成人の1/14例に1件（頭痛）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。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査値について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、小児と成人の薬物動態について、薬物動態を検討した各試験における試験デザイン（被験者背景、採血ポイント、投与タイミング、薬物動態パラメータの算出方法等）の影響を含め説明を求めた。

¹¹ 小児における反復投与時の薬物動態パラメータは、初回承認申請時に提出された日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験（D3002004試験）と同一の採血時点を仮定して推定された。D3002004試験は、日本人健康成人男性（本剤500mg群9例、750mg群8例）に第1日及び9日目は本剤500及び750mgを1日1回朝食後のみ投与、第2日目は投与せず、第3～8日目（6日間）には本剤500及び750mg（1日量はそれぞれ1500及び2250mg）を1日3回食事開始30分後に経口投与とされた。本剤500mg及び750mgを反復投与したときの最終投与時（投与9日目）における血漿中本薬濃度のC_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は1058±141及び1529±409ng/mL、AUC_{0-48h}は10465±1877及び15751±3995ng·h/mL、AUC_{0-∞}は10760±2082及び16542±4863ng·h/mL、t_{max}は3.56±0.46及び2.06±0.90h、t_{1/2}は9.61±3.03及び10.85±4.29hであった。

¹² 新規に2型糖尿病と診断された患者又は食事療法、メトホルミン塩酸塩若しくはインスリン製剤で治療中の2型糖尿病患者で、血清クレアチニン値1.2mg/dL以下、BMIが20～45kg/m²の12歳以上16歳以下の者

¹³ 血清クレアチニン値1.4mg/dL以下かつBMIが20～45kg/m²の20歳以上45歳以下の健康成人男女

¹⁴ 被験者背景について、スクリーニング時的小児2型糖尿病患者及び健康成人的体重（平均値（最小値～最大値）、以下同様）は97.8（54.0～130.0）及び90.6（59.4～127.1）kg、BMIは35.7（22.8～42.5）及び31.7（22.4～46.4）kg/m²であり、年齢（調査時期不明）は14.8（12～16）及び30.8（20～45）歳であった。

申請者は、以下のように回答した。日本人の成人 2 型糖尿病患者において薬物動態は検討していないが、外国人の健康成人と成人 2 型糖尿病患者において、本剤 850 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 、本剤 850 mg/回を 1 日 3 回反復経口投与したときの反復投与後の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に大きな違いは認められなかった¹⁵。また、外国人の健康成人と小児 2 型糖尿病患者においても薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった (CV138-072 試験)。したがって、日本人の健康成人と小児 2 型糖尿病患者の薬物動態を比較検討することとした。日本人小児 2 型糖尿病患者を対象とした国内長期投与試験 (D3004001 試験) の各被験者について、本剤 500 mg/回を 1 日 3 回反復投与したときの薬物動態パラメータを、PPK 解析で構築した最終モデルに基づき推定した。その結果、日本人小児 2 型糖尿病患者では C_{max} は 1042 ± 237 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 10298 ± 5916 ng·h/mL と推定され (表 1)、日本人健康成人男性における曝露量¹¹ (C_{max} : 1058 ± 141 ng/mL, $AUC_{0-\infty}$: 10760 ± 2082 ng·h/mL) と大きな違いは認められなかった。なお、D3002004 試験 (日本人健康成人男性) では食後投与、D3004001 試験 (日本人小児 2 型糖尿病患者) では食直前又は食後投与と投与タイミングが異なるが、日本人健康成人男性に本剤 500 mg を食直前又は食後に単回投与した D3002012 試験において C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に投与タイミングによる違いはみられていないことから¹⁶、投与タイミングの違いによる影響も小さいと考える。また、小児 2 型糖尿病患者においてさらに高用量である本剤 750 mg/回を 1 日 3 回反復投与したときの薬物動態パラメータも同様に推定したところ¹¹、小児患者と健康成人で大きな違いは認められなかった¹⁷。 $t_{1/2}$ は、小児対象の D3004001 試験及び成人対象の D3002004 試験から、小児 2 型糖尿病患者では健康成人と比較して 4 時間以上短いと推定された。しかしながら、この差は小児対象の D3004001 試験では投与後最大で約 26.3 時間までの血漿中本薬濃度データに基づき 1 相性の消失過程を示すと仮定して薬物動態パラメータを推定したのに対し、成人対象の D3002004 試験では投与後 48 時間までの血漿中本薬濃度データに基づき 2 相性の消失過程として薬物動態パラメータが算出されたことに起因したものであると考えられた。なお、海外臨床薬理試験 (CV138-072 試験) では、健康成人と小児 2 型糖尿病患者の $t_{1/2}$ に大きな違いは認められなかった。

本薬の薬物動態については、代謝をほとんど受けずに未変化体のまま有機カチオントランスポーター2 (以下、「OCT2」) を介して尿中に排泄される。本薬の尿中排泄では糸球体濾過と尿細管分泌が主たる変動要因であり、これらに影響する要因として腎血流速度、糸球体濾過速度、蛋白結合率、尿細管分泌が考えられる。しかし、これら要因のうち腎血流速度は 2 歳、糸球体濾過速度は生後 6 カ月で成人と同程度となり、10 歳以上の小児では腎機能は成熟しており成人と変わらないものと報

¹⁵ 初回承認申請時に提出された海外反復投与試験 (89-12-6023 試験)において、外国人の健康成人及び 2 型糖尿病患者に本剤 850 mg、1700 mg 及び 2550 mg を空腹時に単回経口投与並びに本剤 850 mg/回を毎食後 1 日 3 回 6 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討された。健康成人及び 2 型糖尿病患者 (各 9 例) に本剤 850 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 1.81 ± 0.61 及び 1.51 ± 0.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 12.23 ± 3.30 及び 11.65 ± 3.82 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、本剤 850 mg で標準化した 1700 mg 及び 2550 mg 投与時の薬物動態パラメータも健康成人と 2 型糖尿病患者で同様であった。また、本剤 850 mg (各 9 例) を反復投与したときの 6 日間反復投与後における血漿中本薬濃度の C_{max} は 2.01 ± 0.42 及び 1.90 ± 0.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 10.73 ± 2.78 及び 10.83 ± 4.03 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であった。

¹⁶ 初回承認申請時に提出された食直前/食後投与薬物動態比較試験 (D3002012 試験)において、日本人健康成人男性に本剤 500 mg を食直前又は食後に単回経口投与したとき、食直前及び食後投与における血漿中本薬濃度の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 1060 ± 237 及び 1014 ± 162 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 6285 ± 1258 及び 6583 ± 825 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、 t_{max} は 1.46 ± 0.58 h 及び 3.38 ± 0.61 h、 $t_{1/2}$ は 4.50 ± 0.81 h 及び 3.99 ± 0.55 h であった。

¹⁷ 日本人小児 2 型糖尿病患者に本剤 750 mg/回を 1 日 3 回反復経口投与したときの推定薬物動態パラメータと日本人健康成人男性に本剤 750 mg/回を 1 日 3 回反復経口投与 (D3002004 試験) したときの薬物動態パラメータの比較について、小児 2 型糖尿病患者及び健康成人における血漿中本薬濃度の C_{max} は 1562 ± 356 及び 1529 ± 409 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 15447 ± 8873 及び 16542 ± 4863 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、 t_{max} は 1.50 ± 0.00 h 及び 2.06 ± 0.90 h、 $t_{1/2}$ は 5.39 ± 1.67 h 及び 10.9 ± 4.3 h であった。

告されている¹⁸。本剤の小児での蛋白結合率の情報はないものの、成人では1.1～2.8%と低いことから大部分が非結合型であり、蛋白結合率の変動が糸球体濾過速度やトランスポーターによる腎取り込みに与える影響は小さいと考える。また、OCT2基質の尿細管分泌について小児の報告はないが、OAT1基質であるp-aminohippurateの尿細管分泌については生後7～8カ月で成人と同程度に達するとの報告がある¹⁸。

以上より、日本人の小児と成人の2型糖尿病患者における直接的な薬物動態の比較結果は得られていないものの、小児と成人では本剤投与時の曝露量に大きな違いはなく、本薬の薬物動態学的特徴等も踏まえると小児と成人での薬物動態に大きな違いはないものと考える。

機構は、以下のように考える。日本人の小児と成人の2型糖尿病患者における薬物動態について、直接的な比較検討はなされていない。しかしながら、検討された範囲において小児と成人の薬物動態に大きな相違はみられておらず、本薬の薬物動態学的特徴等も踏まえると日本人の小児と成人の2型糖尿病患者においても薬物動態に大きな違いはないとする申請者の説明は受け入れ可能であると考え、申請者の回答を了承した。

(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、国内長期投与試験(D3004001試験)の成績が提出された。また、参考資料として、国内医師主導臨床研究、海外プラセボ対照試験及びその継続長期投与試験(CV138-039試験)の成績が提出された。なお、HbA1cはNGSP値¹⁹で表記されている。

(1) 国内長期投与試験(5.3.5.2.1:D3004001試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人小児2型糖尿病患者²⁰(目標被験者数40例)を対象に、本剤長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された(薬物動態については、「(ii)臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>(1)国内長期投与試験」の項を参照)。

本試験は治療期(24週間)及び継続治療期(28週間)から構成された。

用法・用量は、本剤を食直前又は食後に1日2～3回52週間経口投与とされた。本剤の開始時の用量は、治験薬投与開始前に本邦で市販されているメトホルミン塩酸塩(以下、「メトホルミン」)投与を受けていない場合(以下、「メトホルミン未治療患者群」)は500mg/日(1日2回)、治験薬投与開始前にメトホルミン投与を受けている場合(以下、「メトホルミン既治療患者群」)は1000mg/日(1日2～3回)とされ、いずれの患者群もその後4週間毎に有効性(HbA1c及びグリコアルブミン値の推移)及び安全性を確認した上で500mg/日ずつ、1500mg/日(1日2～3回)まで增量し、治験担当医師の判断により2000mg/日(1日2～3回)を上限²¹として適宜増減が可能とされた。

¹⁸ Fernandez E, et al., *Pharmaceutics*, 2011; 3: 53-72

¹⁹ Japan Diabetes Society (JDS)値で測定された値は以下の換算式にてNGSP値に換算された。HbA1c (NGSP) = HbA1c (JDS) × 1.02 + 0.25

²⁰ 主な選択基準：登録前直近(治験薬投与開始前5週間以内)のHbA1c(NGSP換算値)が7.0%以上12.1%未満であり、かつ登録前直近のHbA1c測定日からさらに4週間以上10週間前までの間にHbA1cの変動率が15%以内であり、肥満度0%超の6歳以上18歳未満(ただし年齢が6歳の場合は就学児童に限る)の小児2型糖尿病患者で以下を満たす者。治験薬投与開始前8週間以上にわたり一定の食事療法・運動療法で治療中、又は治験薬投与開始前12週間以上にわたり一定の食事療法・運動療法に加え、SU、α-GI若しくは750mg/日以下のメトホルミン塩酸塩のいずれかを一定の用量で継続投与中である者。

²¹ 1500mg/日に增量した後にHbA1c(NGSP換算値)が7.0%超又はグリコアルブミン値が20.0%超の場合は2000mg/日まで增量が可能とされた。

総投与例数37例（メトホルミン未治療患者群20例²²、メトホルミン既治療患者群17例²³）全例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）及び安全性解析対象集団とされた。治療期の中止例は2例であり、その内訳はメトホルミン未治療患者群2例（単独療法、SU併用療法、各1例）（医師判断）であった。継続治療期の中止例は3例であり、その内訳はメトホルミン未治療患者群1例（単独療法）（医師判断）、メトホルミン既治療患者群2例（同意撤回、医師判断）であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおけるベースラインから治療期の最終評価時及び継続治療期の最終評価時までのHbA1c変化量は、表3のとおりであった。

表3 ベースラインから治療期の最終評価時及び継続治療期の最終評価時までのHbA1c変化量（D3004001試験、FAS）

投与群	ベースライン のHbA1c	治療期（投与24週）		継続治療期（投与52週）	
		HbA1c	ベースラインからの 変化量 [95%CI]	HbA1c	ベースラインからの 変化量 [95%CI]
全体（n=37）	8.47±1.58	7.67±1.60	-0.81 [-1.24, -0.37]	8.02±1.79	-0.46 [-0.83, -0.08]
メトホルミン未治療患者群（n=20）	8.34±1.61	7.68±1.80	-0.66 [-1.11, -0.21]	7.97±2.13	-0.37 [-0.88, 0.15]
メトホルミン既治療患者群（n=17）	8.64±1.59	7.66±1.38	-0.98 [-1.81, -0.14]	8.07±1.35	-0.56 [-1.18, 0.05]

単位：%、平均値±標準偏差、CI：信頼区間、LOCF

主な副次評価項目の解析結果は、表4のとおりであった。

表4 主な副次評価項目の解析結果（D3004001試験、FAS）

		全体（n=37）	メトホルミン未治療 患者群（n=20）	メトホルミン既治療 患者群（n=17）
治療期 (投与 24週)	グリコアルブミン値変化量（%）	-3.57±3.64 (n=35)	-3.36±3.20 (n=18)	-3.78±4.16 (n=17)
	空腹時血糖値変化量（mg/dL）	-25.8±41.8 (n=35)	-25.9±36.3 (n=18)	-25.7±48.1 (n=17)
	空腹時血清インスリン値変化量 (μ U/mL)	-10.111±32.811 (n=34)	-4.555±7.888 (n=18)	-16.363±47.109 (n=16)
	HbA1c 7.5%未満達成割合（%） ^{a)}	60.0 (21/35例)	66.7 (12/18例)	52.9 (9/17例)
	HbA1c 6.05%未満達成割合（%） ^{a)}	5.7 (2/35例)	11.1 (2/18例)	0.0 (0/17例)
	肥満度変化量（%） ^{b)}	-1.03±6.18 (n=35)	-2.11±6.03 (n=18)	0.10±6.32 (n=17)
継続 治療期 (投与 52週)	グリコアルブミン値変化量（%）	-2.80±2.95 (n=27)	-2.47±3.24 (n=14)	-3.15±2.69 (n=13)
	空腹時血糖値変化量（mg/dL）	-16.1±30.5 (n=27)	-12.2±26.9 (n=14)	-20.3±34.6 (n=13)
	空腹時血清インスリン値変化量 (μ U/mL)	-5.820±11.717 (n=27)	-3.196±9.125 (n=14)	-8.645±13.805 (n=13)
	HbA1c 7.5%未満達成割合（%） ^{a)}	51.9 (14/27例)	64.3 (9/14例)	38.5 (5/13例)
	HbA1c 6.05%未満達成割合（%） ^{a)}	3.7 (1/27例)	7.1 (1/14例)	0.0 (0/13例)
	肥満度変化量（%） ^{b)}	-3.03±6.12 (n=27)	-3.83±5.74 (n=14)	-2.17±6.63 (n=13)

平均値±標準偏差

a) 糖尿病治療目標達成割合（目標達成例数/解析対象例数）は、2011年に国際糖尿病連合（IDF）と国際小児思春期糖尿病学会（ISPAD）により共同で発表された小児及び思春期の糖尿病に関するガイドラインに基づき、「理想」（HbA1c (NGSP) が 6.05%未満）及び「適切」（HbA1c (NGSP) が 7.5%未満）と設定された。

b) 肥満度（%）＝（実測体重－標準体重）/標準体重×100 の式により算出。標準体重は平成 12 年度学校保健統計調査報告書に基づく年齢、性、身長別標準体重を使用（村田光範、小児科臨床 2003; 56: 2315-26）。ただし 18 歳の標準体重は身長（m）²×22 で算出。

ベースラインから継続治療期終了時（投与52週時）までのHbA1c変化量（%）の推移は、図1のとおりであった。

²² メトホルミン未治療患者のうち単独療法は14例、SU併用療法は4例（いずれもグリメビリドで用量は2mg/日3例、4mg/日1例）、 α -GI併用療法は2例（ボグリボース0.6mg/日1例、ミグリトール75mg/日1例）

²³ メトホルミン既治療患者（17例）における治験薬投与開始前のメトホルミンの用量は、750mg/日11例、500mg/日5例、250mg/日1例

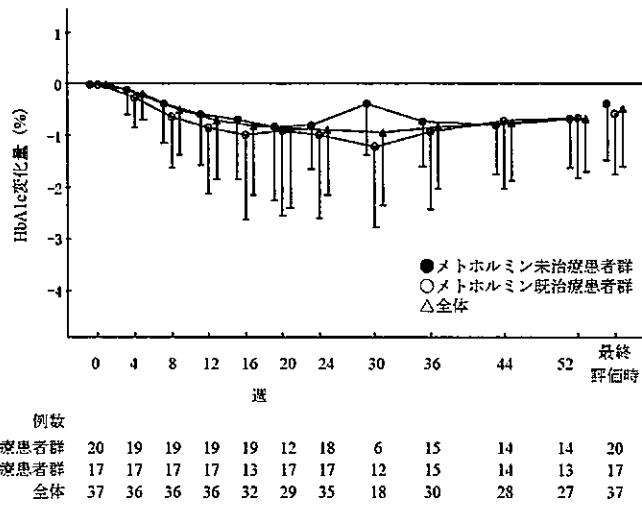


図1 ベースラインから継続治療期終了時（投与52週時）までのHbA1c変化量（%）の推移（平均値-標準偏差、FAS）

安全性について、有害事象²⁴及び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」）の発現割合は、全体で94.6%（35/37例）及び51.4%（19/37例）、メトホルミン未治療患者群で100.0%（20/20例）及び70.0%（14/20例）、メトホルミン既治療患者群で88.2%（15/17例）及び29.4%（5/17例）であった。いずれかの被験者群で10%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況は、表5のとおりであった。

表5 いずれかの被験者群で10%以上に発現した有害事象及びそのうち副作用とされた事象の発現状況
(D3004001試験、安全性解析対象集団)

	全体(n=37)		メトホルミン未治療患者群(n=20)		メトホルミン既治療患者群(n=17)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての有害事象	35(94.6)	19(51.4)	20(100.0)	14(70.0)	15(88.2)	5(29.4)
下痢	11(29.7)	11(29.7)	9(45.0)	9(45.0)	2(11.8)	2(11.8)
恶心	8(21.6)	7(18.9)	5(25.0)	4(20.0)	3(17.6)	3(17.6)
腹痛	5(13.5)	4(10.8)	4(20.0)	3(15.0)	1(5.9)	1(5.9)
嘔吐	5(13.5)	2(5.4)	3(15.0)	1(5.0)	2(11.8)	1(5.9)
発熱	3(8.1)	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)
鼻咽頭炎	13(35.1)	0(0.0)	6(30.0)	0(0.0)	7(41.2)	0(0.0)
胃腸炎	5(13.5)	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	4(23.5)	0(0.0)
インフルエンザ	3(8.1)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)
咽頭炎	3(8.1)	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)
上気道の炎症	5(13.5)	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	4(23.5)	0(0.0)
咳嗽	2(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)
蕁麻疹	2(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)

発現例数(発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象はメトホルミン未治療患者群で1例（急性扁桃炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

低血糖症状は認められなかった。

体重について、ベースラインから継続治療期（投与52週）の最終評価時までの変化量（平均値[両側95%信頼区間]）は、全体1.33 [0.28, 2.37] kg、メトホルミン未治療患者群1.09 [-0.38, 2.55] kg、メトホルミン既治療患者群1.61 [-0.04, 3.26] kgであった。血圧及び臨床検査値について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

²⁴ 治験薬の投与開始日から最終評価日（又は中止時）までに発現した有害事象、及び最終評価日以降に発現した事象のうち治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断した事象。HbA1c、グリコアルブミン値、血糖値の上昇又は尿糖の悪化は原則として有害事象として取り扱わず、治験責任（分担）医師が原疾患の悪化と判断した場合は有害事象に含めることとされた。

(2) 海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1.1 : CV138-039 試験<1998年9月～1999年11月>参考資料)

外国人小児2型糖尿病患者²⁵（目標被験者数72例、各群36例）を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。なお、本試験は16週間の二重盲検期終了後に36週間の非盲検期²⁶に移行することとされた。

用法・用量は、第1週には本剤500mg/回又はプラセボを1日2回朝夕食時に経口投与とされ(1000mg/日)、本剤群は1週間毎に500mg/日ずつ增量し、本剤群の最高投与量は2000mg/日(1日2回)とされた。忍容性が認められない場合は減量可とされた。二重盲検期の各来院時に血糖コントロールが不良である場合は救済治療²⁷を行うことが可能とされ、救済治療をした場合は救済治療開始時に非盲検期に移行することとされた。なお、本試験では、プラセボ群に割付けられた被験者の投与期間を最小にすることを目的として、ランダム化された36例について8週時又はそれ以前の中止時のデータが得られた時点で中間解析を実施する計画とされた。

割付け後患者が来院しなかったため治験薬が投与されなかった2例(本剤群)を除く総投与例数80例(プラセボ群40例、本剤群40例)全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は8例であり、その内訳は、プラセボ群4例(有害事象2例、同意撤回1例、その他1例)、本剤群4例(有害事象1例、同意撤回2例、治験担当医師の判断1例)であった。救済治療が行われた被験者は30例(プラセボ群26例、本剤群4例)であった。また、本試験では中間解析の結果を踏まえ、Data and Safety Monitoring Board(DSMB)により二重盲検性の解除が勧告され、20例(プラセボ群7例、本剤群13例)が二重盲検期を完了せずに非盲検期に移行した。以上より、最終的に二重盲検期の完了例はプラセボ群3例、本剤群19例であり、投与期間の平均値はプラセボ群で43.5日(n=40)、本剤群で79.7日(n=42²⁸)であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから二重盲検期終了時までの空腹時血糖値変化量は、表6のとおりであり、本剤の有効性は示された(p<0.001、有意水準両側0.03355、共分散分析モデル、O'Brien-Flemingの方法により検定の多重性を調整²⁹)。

²⁵ 主な選択基準：スクリーニング時に空腹時血糖値が126mg/dL以上240mg/dL以下かつHbA1c(NGSP値)が7.0%以上、経口栄養剤(Sustacal)摂取90分後のC-ペプチドが1.5ng/mL以上、血清クレアチニンが1.0mg/dL以下又はクレアチニクリアランスが正常であり、かつBMIが該当年齢の50パーセンタイル超である8歳以上16歳以下の小児2型糖尿病患者で以下を満たす者。スクリーニング時に経口血糖降下薬による治療を行っている場合は、割付け前3ヵ月以内にメトホルミン治療を受けていない、割付け前6ヵ月以内にトログリタゾン治療を受けていない、又はスクリーニング時にSUによる治療を受けておりスクリーニング時のHbA1cが7.5%以上かつスクリーニング時までに体重増加が認められている患者で割付けの28日以上前からSUを中止している者とされた。

²⁶ 海外プラセボ対照試験(CV138-039試験)を完了した被験者を対象に、本剤を36週間非盲検下で継続投与した(プラセボ対照試験を併せた総投与期間は52週間)。プラセボ対照試験完了前に救済療法の実施又はData and Safety Monitoring Board(DSMB)の勧告により非盲検期に移行した被験者は、プラセボ対照試験を併せた総投与期間が52週間になるよう投与した。二重盲検期にプラセボが投与されており非盲検期に本剤が投与された群(以下、「プラセボ/本剤群」)34例、二重盲検期に本剤が投与され非盲検期も継続して本剤が投与された群(以下、「本剤継続群」)33例が非盲検期に移行し、当該67例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

²⁷ 毛細血管血の血糖値が投与2週では230mg/dL以上、投与4週では180mg/dL以上、投与6週以降では140mg/dL以上の場合、救済治療を行うこととされた。救済治療の薬剤はプラセボ群は本剤、それでも効果不十分な場合にはさらにインスリン製剤、本剤群はインスリン製剤とされた。

²⁸ 本剤が投与されなかった2例が0週として計算に含まれている

²⁹ 中間解析時の有意水準は0.025、有効性評価項目は8週時又はそれ以前の中止時の空腹時血糖値とされた。

表6 ベースラインから二重盲検期終了時までの空腹時血糖値変化量 (CV138-039 試験、FAS)

	プラセボ群 (n=36)	本剤群 (n=37)
ベースライン	192.3±49.1	162.4±48.7
二重盲検期終了時 (投与 16 週)	207.3±81.6	125.9±39.4
ベースラインからの変化量 ^{a)}	21.4±9.9	-42.9±9.7
ベースラインからの変化量の群間差 ^{a)}	—	-64.3 [-91.9, -36.7]
p 値 ^{a)}		<0.001

単位 : mg/dL、— : 該当せず、平均値±標準偏差、LOCF、ベースラインからの変化量については調整済み平均値±標準誤差、ベースラインからの変化量の群間差については調整済み平均値 [両側 95 % 信頼区間]
治験薬投与後の空腹時血糖値の値が欠測であった症例は解析から除外されている。

a) ベースラインの空腹時血糖値を共変量、主効果を投与群とした共分散分析モデル、有意水準両側 0.03355、O'Brien-Fleming の方法により検定の多重性を調整

副次評価項目について、ベースラインから二重盲検期終了時までのHbA1c変化量は、表7のとおりであった。

表7 ベースラインから二重盲検期終了時までのHbA1c変化量 (CV138-039 試験、FAS)

	プラセボ群 (n=37)	本剤群 (n=39)
ベースライン	8.9±1.4	8.2±1.3
二重盲検期終了時 (投与 16 週)	8.9±1.6	7.2±1.2
ベースラインからの変化量の群間差 ^{a)}	—	-1.2 [-1.6,-0.7]

単位 : %、— : 該当せず、平均値±標準偏差、LOCF

ベースラインからの変化量の群間差については調整済み平均値 [両側 95 % 信頼区間]

a) ベースラインの HbA1c を共変量、主効果を投与群とした共分散分析モデル

安全性について、二重盲検期における有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群60.0% (24/40例) 及び27.5% (11/40例)、本剤群70.0% (28/40例) 及び37.5% (15/40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うち副作用とされた事象の発現状況は表8のとおりであった。

表8 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うち副作用とされた事象の発現状況
(CV138-039 試験 (二重盲検期)、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (n=40)		本剤群 (n=40)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての有害事象	24 (60.0)	11 (27.5)	28 (70.0)	15 (37.5)
腹痛	5 (12.5)	5 (12.5)	10 (25.0)	9 (22.5)
下痢	7 (17.5)	5 (12.5)	7 (17.5)	6 (15.0)
恶心/嘔吐	4 (10.0)	0 (0.0)	7 (17.5)	5 (12.5)
頭痛	6 (15.0)	0 (0.0)	6 (15.0)	3 (7.5)
上気道感染	5 (12.5)	0 (0.0)	5 (12.5)	0 (0.0)
鼻炎	1 (2.5)	0 (0.0)	5 (12.5)	0 (0.0)
消化不良/胸焼け	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)	2 (5.0)
発熱	1 (2.5)	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)
筋骨格痛	5 (12.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
表在性真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)
めまい	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
視力障害	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多飲症	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿異常	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞異常	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、International Classification of Disease (ICD)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群の 7.5% (3/40 例、血清グルコース増加、ケトアシドーシス、糖尿病、各 1 例)、本剤群の 5.0% (2/40 例、腹痛、B 型肝炎、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。投与中止に至った有害事象はプラセボ

群の 5.0 % (2/40 例、ケトアシドーシス/頻脈/呼吸異常、糖尿病/肝機能検査値上昇、各 1 例) 、本剤群の 2.5 % (1/40 例、B 型肝炎) 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。

低血糖は本剤群の 2.5 % (1/40 例、血糖低下) に認められ、中等度かつ副作用と判断された。

体重について、ベースラインから二重盲検期終了時（投与16週）までの変化量（調整済み平均値 [両側95 %信頼区間] ）は、プラセボ群-0.9 [-1.9, 0.1] kg、本剤群-1.5 [-2.5, -0.5] kgであった。身体所見について臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(3) 国内医師主導臨床研究 (5.3.5.2.3 : <2004 年 7 月～2006 年 6 月>参考資料)

日本人小児 2 型糖尿病患者³⁰ (目標被験者数 50 例) を対象に、メトホルミン投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検の臨床研究が実施された。

用法・用量は、本邦で市販されているメトホルミンを1日2回朝夕食後に24週間経口投与とされた。投与開始前28日以内に経口血糖降下薬（メトホルミン又はα-GI）による治療を受けていた患者（以下、「メトホルミン投与を受けている患者」）は「メトホルミン継続群」、α-GI投与を受けている患者は「α-GI既治療患者のメトホルミン群」）は、臨床研究におけるメトホルミンの投与開始前日までにメトホルミン以外の経口血糖降下薬を中止することとされた。投与開始前28日以上にわたり経口血糖降下薬の投与を受けていなかった患者（以下、「新規患者のメトホルミン群」）、及び投与開始前28日以内に経口血糖降下薬による治療を受けていた患者はいずれも、メトホルミン750 mg/日を12週間投与された後、投与12週時のHbA1cが6.8 %以下の場合は投与12週以降24週まで750 mg/日の用量を維持することとされ、投与12週時のHbA1cが6.9 %以上の場合は投与12週以降24週まで1500 mg/日に增量することとされた。

総投与例数47例（新規患者のメトホルミン群24例、メトホルミン継続群19例、α-GI既治療患者のメトホルミン群4例）全例が安全性解析対象集団³¹とされ、α-GI既治療患者のメトホルミン群4例を除いた43例が有効性解析対象集団³²とされた。中止例は9例であり、その内訳は、新規患者のメトホルミン群4例（原疾患の悪化2例、被験者又は代諾者都合1例、被験者又は代諾者都合かつその他、医師判断1例）、メトホルミン継続群4例（原疾患の悪化4例）、α-GI既治療患者のメトホルミン群1例（原疾患の悪化1例）であった。

有効性について、有効性評価項目の結果は、表9のとおりであった。

³⁰ 主な選択基準：投与開始予定日前 7 日以内の HbA1c (NGSP 換算値) が 6.2 %以上、肥満度が 0 %以上のメトホルミン単独治療が可能と想定される 10 歳以上 20 歳未満の小児 2 型糖尿病患者で以下を満たす者。スクリーニング時より少なくとも 4 週間以上前から食事療法・運動療法を実施し、投与開始前 28 日以内に糖尿病用薬による治療を受けていない者、又は糖尿病用薬のうちメトホルミンを服用している場合はメトホルミンの 1 日投与量が 750 mg/日以下であり、登録時に SU を服用しておらずかつ経口血糖降下薬の併用は 2 劑以内である者。

³¹ 前治療におけるメトホルミン投与の有無により副作用の発現割合が異なると考えられるため、前治療にメトホルミン投与を受けていなかった新規患者のメトホルミン群及び α-GI 既治療患者のメトホルミン群を併合した群と前治療にメトホルミン投与を受けていたメトホルミン継続群に分けて解析が行われた。

³² 前治療にメトホルミン以外を服用していた被験者（α-GI 既治療患者のメトホルミン群）においては、前治療の経口血糖降下薬による血糖降下への影響が否定出来ないことから、有効性解析対象集団から除外され、前治療におけるメトホルミン投与の有無により有効性が異なると考えられることから、新規患者のメトホルミン群とメトホルミン継続群に分けて解析が行われた。

表9 有効性評価項目の結果（国内医師主導臨床研究、FAS）

		新規患者のメトホルミン群 (n=24)	メトホルミン継続群 (n=19)
HbA1c (%)	ベースライン	8.02±1.99	8.75±1.74
	最終評価時（投与 24 週）	7.18±2.06	8.94±1.84
	変化量	-0.83±1.39 [-1.42, -0.25]	0.19±1.10 [-0.34, 0.72]
グリコアルブミン値変化量 (%)		-1.90±3.86 (n=20)	0.65±4.05 (n=19)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)		-19.0±28.6 (n=21)	-11.3±42.6 (n=16)
空腹時血清インスリン値変化量 (μU/mL)		-9.59±20.87 (n=17)	1.29±26.08 (n=16)
HbA1c7.5 %未満達成割合 (%)		75.0 (18/24 例)	21.1 (4/19 例)
HbA1c 6.05 %未満達成割合 (%)		25.0 (6/24 例)	0.0 (0/0)
肥満度変化量 (%)		-3.61±6.48 [-6.34, -0.87]	-0.92±6.63 [-4.11, 2.28]
HOMA-R 値変化量		-3.44±6.98 (n=16)	-0.16±12.50 (n=15)

平均値±標準偏差、HbA1c 及び肥満度変化量については平均値 [両側 95 %信頼区間]、LOCF

肥満度 (%) = (実測体重-標準体重) / 標準体重×100 の式により算出。標準体重は平成 12 年度学校保健統計調査報告書に基づく年齢、性、身長別標準体重を使用（村田光範、小児科臨床 2003; 56: 2315-26）。ただし、18 歳及び 19 歳の標準体重は身長 (m)²×22 で算出。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、前治療でのメトホルミン未使用例（新規患者のメトホルミン群とα-GI既治療患者のメトホルミン群の併合群）で28.6% (8/28例) 及び3.6% (1/28例) 、前治療でのメトホルミン使用例（メトホルミン継続群）で42.1% (8/19例) 及び0.0% (0/19例) であった。有害事象及び副作用の発現状況は、表10のとおりであった。なお、α-GI既治療患者のメトホルミン群で認められた有害事象は、AST増加1例及び過敏性腸症候群/アトピー性皮膚炎1例であった。

表10 有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	前治療でのメトホルミン未使用例 ^{a)} (n=28)		前治療でのメトホルミン使用例 ^{b)} (n=19)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての有害事象	8 (28.6)	1 (3.6)	8 (42.1)	0 (0.0)
おくび	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
恶心	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT 増加	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
AST 増加	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
尿蛋白	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ケトン体陽性	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.15.0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ

a) 新規患者のメトホルミン群とα-GI 既治療患者のメトホルミン群の併合群

b) メトホルミン継続群

死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象はα-GI 既治療患者のメトホルミン群 1 例（過敏性腸症候群）に認められたが、試験薬との因果関係は否定された。

低血糖は認められなかった。

体重、血圧及び臨床検査値について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 小児 2 型糖尿病患者に対する本剤投与の臨床的意義について

申請者は、以下のように説明している。小児 2 型糖尿病は血糖コントロール不良の患者が多く、30~40 歳代で重症合併症を併発しやすいことが報告されている¹。小児 2 型糖尿病の治療について、2011 年に国際糖尿病連合 (IDF) 及び国際小児思春期糖尿病学会 (ISPAD) により共同で発表された小児及び思春期の糖尿病に関するガイドライン⁵において、症状の無い場合は食事療法・運動療法から治療を開始し、効果不十分な場合には薬物治療の第一選択薬としてメトホルミンを使用するとされている。また、2013 年に米国小児科学会 (American Academy of Pediatrics) により発表された小児 2 型糖尿病ガイドライン³³では、ケトーシス又は糖尿病ケトアシドーシスが認められる場合、1 型・2 型糖尿病の区別が不明確な場合、又は随時血糖値が 250 mg/dL 以上若しくは HbA1c が 9 % を超える場合はインスリン療法を開始し、上記以外は食事療法・運動療法を含む生活習慣改善を行い、薬物治療の第一選択薬としてメトホルミンを投与するとされている。日本糖尿病学会及び日本小児内分泌学会による「小児・思春期糖尿病管理の手引き 改訂第 3 版」³⁴では、患者の病態に応じて経口血糖降下薬やインスリン製剤を選択する必要があるとしており、肥満を伴うインスリン抵抗性の高い患者ではメトホルミン、非肥満でインスリン分泌能の低下が主体の患者では SU、速効型インスリン分泌促進薬又はインスリン製剤を選択するとされている。

日本人の小児 2 型糖尿病患者は、欧米の小児 2 型糖尿病患者と同様に肥満を伴う場合が多く、約 7 割が肥満患者であると報告されている³⁵。しかしながら、本邦において小児 2 型糖尿病患者の用法・用量が設定されている経口血糖降下薬は SU のみであり、多くの患者では医師の責任のもと他の経口血糖降下薬が使用されており、最も多い使用薬剤はメトホルミンであると報告されている⁶。

以上より、本剤は日本人小児 2 型糖尿病患者の治療において、新たな選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013」³⁶では、小児 2 型糖尿病は自覚症状が乏しいために治療の放置や中断になりやすく、小児 1 型糖尿病よりも短期間で合併症が進行するリスクが高い旨³⁷、並びに食事・運動療法で目的とした血糖コントロールが得られない場合には薬物療法を開始する旨が記載されている。本剤は海外では小児 2 型糖尿病患者における経口血糖降下薬による治療の第一選択薬とされ、国内においても肥満を伴うインスリン抵抗性の高い患者での第一選択薬とされていること、本邦において小児 2 型糖尿病患者を含む用法・用量が設定されている経口血糖降下薬は SU のみであること等から、小児 2 型糖尿病患者に対して本剤は新たな選択肢の一つになると考える。

(2) 有効性について

³³ Copeland KC, et al., *Pediatrics*, 2013; 131(2): 364-82

³⁴ 日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会編. 南江堂. 2011

³⁵ Sugihara S, et al., *Clin Pediatr Endocrinol*, 2005; 14: 65-75

³⁶ 日本糖尿病学会編. 南江堂. 2013

³⁷ Yokoyama H, et al., *Kidney Int*, 2000; 58: 302-11

機構は、小児 2 型糖尿病患者の希少性（国内における小児 2 型糖尿病の推定患者数は約 1000 例と報告されていること）等を勘案し、国内医師主導臨床研究並びに外国人小児 2 型糖尿病患者を対象とした海外プラセボ対照試験（CV138-039 試験）の成績等を含めて以下のように検討した。

申請者は、以下のように説明している。国内長期投与試験（D3004001 試験）の本剤単独療法及び SU 併用療法における HbA1c 変化量は表 11 のとおりであった。メトホルミン未治療患者の本剤単独療法群において、HbA1c は治療期（投与 24 週）及び継続治療期（投与 52 週）のいずれの評価時期においてもベースラインからの臨床的に意味のある低下が認められた。メトホルミン既治療患者群（単独療法）においてもいずれの評価時期においてもベースラインからの低下が認められた。メトホルミン未治療患者の SU 併用療法群では、単独療法群より HbA1c の低下が小さく、継続治療期（投与 52 週）においてはベースラインより上昇した。

表 11 単独療法及び SU 併用療法における HbA1c 変化量（D3004001 試験、FAS）

投与群	ベースライン の HbA1c	治療期（投与 24 週）		継続治療期（投与 52 週）	
		HbA1c	ベースラインからの 変化量 [95 %CI]	HbA1c	ベースラインからの 変化量 [95 %CI]
メトホルミン未治療患者の 単独療法群（n=14）	7.71±0.97	6.95±1.13	-0.76 [-1.09, -0.42]	7.18±1.36	-0.53 [-1.04, -0.02]
メトホルミン未治療患者の SU 併用療法群（n=4）	10.55±1.95	10.15±2.03	-0.40 [-3.38, 2.58]	10.90±2.23	0.35 [-1.30, 2.00]
メトホルミン既治療患者群 （単独療法）（n=17）	8.64±1.59	7.66±1.38	-0.98 [-1.81, -0.14]	8.07±1.35	-0.56 [-1.18, 0.05]

単位：%、平均値±標準偏差、CI：信頼区間、LOCF

表 12 単独療法及び SU 併用療法における主な副次評価項目の結果（D3004001 試験、FAS）

評価項目	投与群	ベースライ ンの各評価 項目の値	治療期（投与 24 週）		継続治療期（投与 52 週）	
			各評価項目 の値	ベースラインからの 変化量 [95 %CI]	各評価項目 の値	ベースラインからの 変化量 [95 %CI]
グリコア ルブミン 値（%）	メトホルミン未治療患者 の単独療法群（n=14）	17.01±3.28	14.61±3.25	-2.40 [-3.50, -1.30]	14.90±3.84	-2.11 [-3.48, -0.75]
	メトホルミン未治療患者 の SU 併用療法群（n=4）	27.13±10.21	22.78±5.24	-4.35 [-16.01, 7.31]	24.53±8.36	-2.60 [-9.27, 4.07]
	メトホルミン既治療患者 群（単独療法）（n=17）	19.99±4.71	16.21±4.02	-3.78 [-5.92, -1.65]	17.40±4.51	-2.59 [-4.21, -0.97]
空腹時血 糖値 (mg/dL))	メトホルミン未治療患者 の単独療法群（n=13）	148.8±43.1	131.9±47.6	-16.8 [-29.7, -4.0]	138.5±52.6	-10.2 [-29.1, 8.6]
	メトホルミン未治療患者 の SU 併用療法群（n=4）	235.0±55.9	191.8±25.3	-43.3 [-163.4, 76.9]	216.5±45.6	-18.5 [-103.7, 66.7]
	メトホルミン既治療患者 群（単独療法）（n=17）	171.1±51.8	145.4±47.5	-25.7 [-50.5, -1.0]	156.1±43.4	-14.9 [-32.5, 2.6]

平均値±標準偏差、CI：信頼区間、LOCF

国内医師主導臨床研究において、単独療法である新規患者のメトホルミン群（n=24）におけるベースラインから投与 24 週までの HbA1c 変化量とその両側 95 % 信頼区間は -0.83 [-1.42, -0.25] であり、ベースラインからの低下が認められた。

なお、本剤投与時の有効性をプラセボと比較した海外 CV138-039 試験において、空腹時血糖値変化量について本剤の有効性は示され（表 6）、また、HbA1c についてもベースラインからの低下が認められた（表 7）。

機構は、D3004001 試験において、SU 併用療法では単独療法と比較して HbA1c 変化量が小さい傾向がみられ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。D3004001 試験において SU 併用療法の例数は 4 例と少なかつた。SU 併用療法の各被験者における HbA1c の推移は表 13 のとおりであった。4 例中 1 例（被験者

3) は治療期に投与を中止し、1例(被験者4)は治療期の投与終了後継続治療期に移行しなかった。SU併用療法の4例中3例(被験者1、3及び4)においてHbA1cの低下が認められなかつた。理由として、被験者1では36週以降に食事療法が遵守されなかつたこと、被験者3では1000mg/日では効果不十分であったが、下痢及び肝機能検査値の軽度上昇により增量できなかつたこと、被験者4では消化器症状のため2000mg/日に增量できず、投与106日目から134日目までの間(投与16週～20週までの間)に家庭の事情により服薬状況が悪化したこと(服薬率は26.4%)が考えられた。

表13 SU併用療法の各被験者におけるHbA1cの推移(D3004001試験)

評価時期	被験者1 最頻投与量 2000 mg/日	被験者2 最頻投与量 1500 mg/日	被験者3 最頻投与量 1000 mg/日	被験者4 最頻投与量 1500 mg/日
ベースライン	12.5	9.3	8.5	11.9
投与8週	11.5	9.1	8.7	13.6
投与12週	10.6	8.8	8.5	14.2
投与16週	10.1	8.3	9.0	14.5
投与20週	10.3	7.6	9.8	14.3
投与24週	9.9	8.0	—	12.9
投与30週	—	8.1	—	—
投与36週	11.2	7.9	—	—
投与44週	13.3	8.1	—	—
投与52週	12.6	8.3	—	—

単位: %

また、未治療患者群における単独療法及びSU併用療法の被験者背景について、罹病期間(平均値±標準偏差、以下同様)は0.4±0.6年及び2.5±1.0年、ベースラインのHbA1cは7.71±0.97%及び10.55±1.95%、ベースラインの空腹時血糖値は146.0±42.7mg/dL及び235.0±55.9mg/dL、肥満度は48.6±29.8%及び19.6±20.8%であった。SU併用療法の被験者は単独療法の被験者と比較して罹病期間が長く、ベースラインのHbA1c及び空腹時血糖値が高かつたことから、病態のより重い患者であったと推測され、そのことも本剤を追加投与したときの薬効発現に影響した可能性が考えられた。しかしながら、小児と成人の2型糖尿病患者で薬物動態に大きな違いはないと考えられたこと(「(ii)臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>」の項を参照)、成人2型糖尿病患者においてSU併用療法の有効性が認められ、小児においても少数であるもののHbA1cが低下したSU併用療法の被験者がいることから、小児2型糖尿病患者におけるSU併用時の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の薬物動態は小児と成人の2型糖尿病患者において大きな違いはないものと考えられ、本剤は成人2型糖尿病に対する有効性が確認されていることから、本剤は小児2型糖尿病患者においても成人2型糖尿病患者と同様の有効性が期待される。単独療法における有効性については、プラセボを対照とした海外臨床試験で空腹時血糖値変化量について本剤の有効性が示されている(表6)。また、本邦において非盲検試験ではあるものの、国内長期投与試験(D3004001試験)に組み入れられた未治療患者の本剤単独療法群(14例)において、HbA1c及び空腹時血糖値を含む各評価項目において改善効果が示されている(表11及び表12)。SU併用療法における有効性については、D3004001試験において、単独療法と比較してHbA1c変化量が小さい傾向がみられているものの、被験者数が少なく、被験者背景等の差異が影響したとする申請者の回答は受け入れ可能と考える。以上の国内外の臨床試験成績を総合すれば、本剤の有効性は概ね示されていると解釈して差し支えないと考える。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。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内長期投与試験（D3004001 試験）における有害事象の発現状況について、主に認められた有害事象は鼻咽頭炎（35.1%）、下痢（29.7%）、恶心（21.6%）であった（表 5）。D3004001 試験の安全性データは、海外プラセボ対照試験（CV138-039）及び国内医師主導臨床研究と大きな違いは認められなかった。

発現時期別の有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、メトホルミン未治療患者群及びメトホルミン既治療患者群のいずれも、投与期間が長くなるにつれて発現割合が大きく増加する傾向はなかった。なお、特定の事象で発現割合が高くなることもなかった。

表 14 発現時期別の有害事象の発現状況（複数回生じた事象も含む）（D3004001 試験）

発現時期	メトホルミン未治療患者群			メトホルミン既治療患者群 (n=17)
	全体 (n=20)	単独療法 (n=14)	併用療法 (n=6)	
12週未満	15/20 (75.0)	11/14 (78.6)	4/6 (66.7)	10/17 (58.8)
12週以上 24週未満	11/19 (57.9)	8/13 (61.5)	3/6 (50.0)	10/17 (58.8)
24週以上 36週未満	11/18 (61.1)	8/12 (66.7)	3/6 (50.0)	9/17 (52.9)
36週以上 48週未満	9/15 (60.0)	6/11 (54.5)	3/4 (75.0)	6/15 (40.0)
48週以上	4/15 (26.7)	2/11 (18.2)	2/4 (50.0)	2/14 (14.3)
合計	20/20 (100.0)	14/14 (100.0)	6/6 (100.0)	15/17 (88.2)

発現例数/評価例数（発現割合%）、同一被験者で同一評価時期に同じ事象が複数回発現した場合、当該時期では1例としてカウントし、異なる評価時期で発現した場合はそれぞれで1例とした。

発現時投与量別の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、投与量が多くなるにつれて発現割合が高い傾向がみられた。なお、特定の事象で発現割合が高くなることはなかった。

表 15 発現時投与量別の有害事象の発現状況

		発現時投与量				
		500 mg/日	750 mg/日	1000 mg/日	1500 mg/日	2000 mg/日
メトホルミン 未治療患者群	全体 (n=20)	8/20 (40.0)	1/1 (100.0)	11/18 (61.1)	10/11 (90.9)	4/4 (100.0)
	単独療法 (n=14)	8/14 (57.1)	1/1 (100.0)	8/12 (66.7)	7/7 (100.0)	1/1 (100.0)
	併用療法 (n=6)	—	—	3/6 (50.0)	3/4 (75.0)	3/3 (100.0)
メトホルミン既治療患者群 (n=17)		—	—	8/17 (47.1)	9/15 (60.0)	8/10 (80.0)

発現例数/評価例数（発現割合%）、同一被験者で同一事象が複数回発現した場合、それぞれの発現時投与量で1例としてカウント。

小児 2 型糖尿病患者において、本剤は 2000 年に米国で承認されて以降、世界 50 カ国以上で承認されているが、国内外の市販後データ³⁸のうち最も多かった重篤な有害事象は乳酸アシドーシス（8 例）であり、次いで企図的過量投与及び低血糖症（各 7 例）が報告されたが、いずれも成人において既に報告されている事象である。また、本剤の安全性定期報告（PSUR³⁹）において小児に特有な安全性に関する知見は報告されておらず、海外添付文書においても小児に特有な注意喚起はなされていない。さらに、本剤の成人における特定使用成績調査⁴⁰において認められた主な副作用は下痢であり、単独療法及び SU 併用療法のいずれにおいても新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上より、本剤を小児 2 型糖尿病患者に投与した場合の安全性プロファイルは成人と同様であると考えられ、小児に対する新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、国内長期投与試験、海外プラセボ対照試験及び国内医師主導臨床研究の有害事象の発現状況（表 5、表 8 及び表 10）並びに市販後データから、以下 1)～5) の個別の事象等についての検

³⁸ Glucophage（海外における本剤の商品名）で 1994 年 12 月 29 日から 2013 年 5 月 31 日までに 10 歳から 18 歳までの小児で報告された海外販売会社が保持している重篤な有害事象（ただし、本邦において本剤で 2010 年 5 月 10 日以降に報告された重篤な有害事象も含む）。

³⁹ 1996 年 1 月 1 日～2013 年 4 月 1 日の報告期間に計 15 回発行されている。

⁴⁰ 長期使用に関する特定使用成績調査の安全性解析例数は 1219 例、高齢者又は軽度の腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査の安全性解析例数は 320 例であった。

討も踏まえ、成人2型糖尿病患者と同様の注意喚起がなされることを前提とすれば、小児2型糖尿病患者への本剤投与時の安全性は許容可能と考える。

1) 消化器症状

申請者は、以下のように説明している。国内長期投与試験（D3004001 試験）における消化器症状⁴¹の発現割合は、全体 48.6% (18/37 例、33 件)、メトホルミン未治療患者群 65.0% (13/20 例、24 件)、メトホルミン既治療患者群 29.4% (5/17 例、9 件) と、メトホルミン未治療患者群で高かった。最も多く発現した事象（基本語）は下痢（全体 29.7% (11/37 例)、メトホルミン未治療患者群 45.0% (9/20 例)、メトホルミン既治療患者群 11.8% (2/17 例)、以下同順）であり、次いで恶心（21.6% (8/37 例)、25.0% (5/20 例)、17.6% (3/17 例)）、嘔吐（13.5% (5/37 例)、15.0% (3/20 例)、11.8% (2/17 例)）及び腹痛（13.5% (5/37 例)、20.0% (4/20 例)、5.9% (1/17 例)）であった。重症度について、中等度の事象はメトホルミン未治療患者群の SU 併用療法 1 例に腹痛（発現時の本剤投与量 2000 mg/日）及び恶心（発現時の本剤投与量 1500 mg/日）が認められたが、その他の事象はすべて軽度であった。中等度の腹痛は治験薬の減量により消失し、恶心は投与継続したまま消失した。消化器症状により投与中止に至った被験者はなかった。休薬に至った有害事象は 4 例 6 件（メトホルミン未治療患者群 3 例（胃腸炎、腹痛/下痢/恶心、胃腸障害）、メトホルミン既治療群 1 例（胃腸炎））、減量に至った有害事象は 5 例 8 件（メトホルミン未治療患者群 3 例（恶心、下痢、腹痛）、メトホルミン既治療群 2 例（浮動性めまい/下痢/恶心、腹痛/恶心））に認められ、多くは消化器症状によるものであったが、発現したすべての消化器症状は回復した。

発現時期別の消化器症状の発現状況は表 16 のとおりであり、メトホルミン未治療患者群では投与開始後 4 週未満に多く、その後は減少した。メトホルミン既治療患者群では発現時期に一定の傾向は認められなかった。

表 16 発現時期別の消化器症状の発現状況（複数回生じた事象も含む）（D3004001 試験）

発現時期	メトホルミン未治療患者群			メトホルミン既治療患者群 (n=17)
	全体 (n=20)	単独療法 (n=14)	併用療法 (n=6)	
4 週未満	5/20 (25.0)	5/14 (35.7)	0/6 (0.0)	1/17 (5.9)
4 週以上 8 週未満	4/20 (20.0)	3/14 (21.4)	1/6 (16.7)	1/17 (5.9)
8 週以上 12 週未満	3/20 (15.0)	1/14 (7.1)	2/6 (33.3)	0/17 (0.0)
12 週以上 16 週未満	0/19 (0.0)	0/13 (0.0)	0/6 (0.0)	1/17 (5.9)
16 週以上 20 週未満	3/19 (15.8)	2/13 (15.4)	1/6 (16.7)	0/17 (0.0)
20 週以上 24 週未満	1/19 (5.3)	1/13 (7.7)	0/6 (0.0)	0/17 (0.0)
24 週以上 28 週未満	0/18 (0.0)	0/12 (0.0)	0/6 (0.0)	1/17 (5.9)
28 週以上 32 週未満	1/15 (6.7)	0/11 (0.0)	1/4 (25.0)	1/16 (6.3)
32 週以上 36 週未満	1/15 (6.7)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	1/15 (6.7)
36 週以上 40 週未満	1/15 (6.7)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	0/15 (0.0)
40 週以上 44 週未満	1/15 (6.7)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	0/15 (0.0)
44 週以上 48 週未満	0/15 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/14 (0.0)
48 週以上	1/15 (6.7)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	0/14 (0.0)

発現例数/評価例数（発現割合%）、同一被験者で同一評価時期に同じ事象が複数回発現した場合、当該時期では 1 例としてカウントし、異なる評価時期で発現した場合はそれぞれで 1 例とした。

発現時投与量別の消化器症状の発現状況は表 17 のとおりであり、メトホルミン未治療患者群では 500 mg/日投与時 30.0% (6/20 例)、1000 mg/日投与時 27.8% (5/18 例)、1500 mg/日投与時 45.5% (5/11 例)、2000 mg/日投与時 25.0% (1/4 例) であった。また、メトホルミン未治療患者群において下痢及び腹痛は 500 mg/日以上、恶心は 1000 mg/日以上、嘔吐は 1500 mg/日以上で発現がみら

⁴¹ MedDRA/J の基本語の「下痢」、「恶心」、「嘔吐」、「腹痛」及び「食欲減退」

れた。メトホルミン既治療患者群では発現時の投与量が高い方が消化器症状の発現割合が高くなる傾向がみられた。

表 17 発現時投与量別の消化器症状の発現状況 (D3004001 試験)

		発現時投与量			
		500 mg/日	1000 mg/日	1500 mg/日	2000 mg/日
メトホルミン 未治療患者群	全体 (n=20)	6/20 (30.0)	5/18 (27.8)	5/11 (45.5)	1/4 (25.0)
	単独療法 (n=14)	6/14 (42.9)	3/12 (25.0)	4/7 (57.1)	0/1 (0.0)
	併用療法 (n=6)	0/6 (0.0)	2/6 (33.3)	1/4 (25.0)	1/3 (33.3)
メトホルミン既治療患者群 (n=17)		—	2/17 (11.8)	2/15 (13.3)	2/10 (20.0)

ー：該当せず、発現例数/評価例数（発現割合%）、同一被験者で同一事象が複数回発現した場合、それぞれの発現時投与量で1例としてカウント。

国内医師主導臨床研究では、新規患者のメトホルミン群1例に投与1日目より悪心が1件（発現時のメトホルミン投与量は750 mg/日）認められたのみであった。

海外プラセボ対照試験における消化器症状の発現割合は、プラセボ群30.0%（12/40例）、本剤群37.5%（15/40例）であった。発現時期別では4週未満ではプラセボ群22.5%（9/40例）、本剤群27.5%（11/40例）、4週以上8週未満ではプラセボ群6.9%（2/29例）、本剤群15.8%（6/38例）、8週以上12週未満ではプラセボ群12.5%（1/8例）、本剤群10.3%（3/29例）、12週以上ではプラセボ群0.0%（0/4例）、本剤群16.7%（4/24例）であった。消化器症状の発現割合は本剤群及びプラセボ群ともに投与開始4週未満で高かった。海外プラセボ対照試験後の非盲検期²⁶における消化器症状の発現割合は、プラセボ/本剤群32.4%（11/34例）、本剤継続群27.3%（9/33例）であった。

機構は、消化器症状について、成人と小児の2型糖尿病患者で発現状況に違いが認められないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。小児2型糖尿病患者及び成人2型糖尿病患者⁴²を対象とした臨床試験⁴³における消化器症状の発現割合は、表18のとおりであった。メトホルミン未治療患者では消化器症状の発現割合が小児でやや高かった。事象別では、成人と小児のいずれも下痢の発現割合が高く、発現割合は成人と小児で同程度であった。悪心、嘔吐及び腹痛は小児の方がやや高く、食欲減退は成人のみに認められた。なお、メトホルミン既治療患者では消化器症状の発現割合は小児の方が低く、事象別では下痢は小児の方が低く、悪心、嘔吐及び腹痛は同程度、食欲減退は成人のみに認められた。重症度について、成人で発現した消化器症状はほとんどが軽度で、中等度の事象の発現割合は0.2~2.2%と低く、小児で発現した消化器症状についても、中等度の事象は1例（2.7%）のみであり、他はすべて軽度であった。投与中止に至った有害事象は小児では認められず、成人にのみ認められた。

⁴² 初回承認申請時の用量反応試験（単独療法）（D3002006 試験）、用量反応試験（SU併用療法）（D3002008 試験）、增量効果検討試験（D3002053 試験）及び長期投与試験（D3002009 試験）

⁴³ 成人患者を対象としたすべての国内臨床試験では患者日誌に消化器症状の記載欄を設け、発現の有無を調査していたが、小児患者を対象とした国内長期投与試験（D3004001 試験）では患者日誌による調査は行わず、来院時に医師が問診で確認する方法で調査されており、成人と小児では消化器症状の集積方法が異なり、発現状況の厳密な直接比較は困難であると申請者は説明している。

表 18 小児及び成人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における消化器症状の発現割合

	メトホルミン未治療患者		メトホルミン既治療患者	
	小児 ^{a)} (n=20)	成人 ^{b)} (n=588)	小児 ^{c)} (n=17)	成人 ^{d)} (n=52)
消化器症状	13 (65.0)	334 (56.8)	5 (29.4)	24 (46.2)
下痢	9 (45.0)	285 (48.5)	2 (11.8)	17 (32.7)
恶心	5 (25.0)	98 (16.7)	3 (17.6)	11 (21.2)
嘔吐	3 (15.0)	41 (7.0)	2 (11.8)	6 (11.5)
腹痛	4 (20.0)	75 (12.8)	1 (5.9)	4 (7.7)
食欲減退	0 (0.0)	90 (15.3)	0 (0.0)	4 (7.7)

発現例数（発現割合%）

- a) 小児 2 型糖尿病患者を対象とした国内 D3004001 試験のメトホルミン未治療患者群
- b) 成人 2 型糖尿病患者を対象とした国内 D3002006、D3002008 及び D3002009 試験の併合
- c) 小児 2 型糖尿病患者を対象とした国内 D3004001 試験のメトホルミン既治療患者群
- d) 成人 2 型糖尿病患者を対象とした国内 D3002053 試験

以上より、小児と成人の 2 型糖尿病患者において消化器症状の発現プロファイルに大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。D3004001 試験において、消化器症状の発現割合は、メトホルミン未治療患者群においてメトホルミン既治療患者群より高かったものの、多くは軽度である。また、小児 2 型糖尿病患者における本剤の消化器症状の発現状況は、成人 2 型糖尿病患者と比較して大きな違いはないことが示されている。以上を踏まえると、小児 2 型糖尿病患者における本剤の消化器症状のリスクは許容可能と考える。

2) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。D3004001 試験及び国内医師主導臨床研究では低血糖症状の発現は認められなかった。海外プラセボ対照試験では、中等度の血糖低下が本剤群の 1 例に発現し、副作用と判断された。当該被験者は投与 25 日目の 2000 mg/日投与時に血糖自己測定にて 39 mg/dL となったが低血糖症状は認められず、夕食後には 117 mg/dL に上昇した。1000 mg/日に減量して試験が継続され、その後血糖低下は認められず 1000 mg/日でプラセボ対照試験を完了した。海外プラセボ対照試験後の非盲検期²⁶では、低血糖が 2000 mg/日投与時の 2 例に 3 件認められた。1 例はプラセボ群に割付けられたが、投与 30 日目から本剤による救済治療が開始され、投与 213 日目に血糖自己測定にて血糖低下（約 60 mg/dL）が認められたが低血糖症状は認められず、1500 mg/日に減量して試験が継続された。当該事象は副作用と判断された。もう 1 例は投与 197 日目からインスリン併用療法が開始され、投与 201 日目に軽度の低血糖症状、投与 289 日目に中等度の低血糖症状が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も回復し、インスリンの投与量が調節され、本剤の投与量は変更されることなく試験が継続された。

国内外の市販後データ³⁸では、小児 2 型糖尿病患者において、重篤な有害事象として低血糖症が 7 例報告された。腎機能障害を有することが判明している症例はなく、7 例中 4 例は過量投与と報告された。過量投与と報告された 4 例中 3 例は 1 日最高投与量（2000 mg）の約 7~32 倍の用量を服用していた。残りの 1 例は投与量が不明であり、血中にメトホルミンは検出されずインスリン値が高値であったことから、併用薬の影響が考えられた。過量投与以外の 3 例については、投与量が不明の 1 例を除いていずれも回復した。2 例の 1 日投与量は 500 mg 及び 750 mg であった。750 mg 投与例は日本人で、インスリン製剤を併用しており、併用薬の影響が考えられた。本剤の成人における現行の添付文書では、低血糖を重大な副作用の一つとしており、小児に対する新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、D3004001 試験及び国内医師主導臨床研究では低血糖症状は認められておらず、現行の添付文書において低血糖について重大な副作用として注意喚起されていることから、小児に対する新たな注意喚起は不要とする申請者の説明を了承した。

3) 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。D3004001 試験では、重度の肝機能障害を有する患者（登録前 4 週以内の直近の AST 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）が基準値上限の 3 倍以上）は除外されたが、腹部エコー検査等で脂肪肝と診断された場合は、ウイルス性肝炎など他の肝疾患がなく、かつ登録前直近の AST 及び ALT が基準値上限の 5 倍未満に限り登録可能とされた。その結果、脂肪肝を合併している被験者は、メトホルミン未治療患者群では 20 例中 12 例、メトホルミン既治療患者群では 17 例中 8 例であった。脂肪肝を合併する被験者 3 例に AST、ALT 又は γ -GTP の上昇等を伴う肝機能に関連する有害事象（脂肪肝 2 例、肝機能異常 1 例）が認められた。脂肪肝の 1 例が中等度であったが、他は軽度であった。そのうち脂肪肝の有害事象が認められた 2 例（メトホルミン未治療患者群の単独療法、メトホルミン既治療患者群、各 1 例）は、AST、ALT、 γ -GTP の上昇が認められ、脂肪肝の悪化によると考えられたが、食事及び運動療法の不遵守が原因であり、治験薬との因果関係は否定された。残りの 1 例（既治療患者群）では ALT の上昇が認められ、軟便の治療のため併用投与されたトリメブチンマレイン酸塩の影響が疑われたが、本剤との因果関係は否定されず、副作用と判断された。

国内医師主導臨床研究では、肝機能に関連する有害事象として AST 増加、ALT 増加が各 2 例（4.3 %）認められたが、いずれも軽度で処置することなく軽快した。

海外プラセボ対照試験では、本剤群で中等度の肝機能検査値上昇・重度の B 型肝炎が 1 例に認められた。B 型肝炎は重篤な有害事象とされ、治験薬の投与中止後も未回復であったが、治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群では軽度の肝機能異常、重度の肝機能検査値上昇が各 1 例に認められた。肝機能検査値上昇は治験薬の投与中止後回復した。海外プラセボ対照試験後の非盲検期²⁶では、プラセボ/本剤群で γ -GTP 上昇、肝炎が各 1 例、肝機能検査値上昇が 3 例に認められたが、肝機能検査値上昇の 1 例が中等度であった以外はいずれも軽度であり、肝機能検査値上昇 1 例（軽度）のみ副作用と判断された。海外臨床薬理試験では、肝機能に関連する有害事象は認められなかった。

国内外の市販後データ³⁸では、小児 2 型糖尿病患者において、重篤な有害事象として肝機能障害の報告はなかつたが、重篤な肝胆道系障害の有害事象として肝炎が 1 例報告された。

以上より、国内外臨床試験において肝機能に関連する有害事象が認められたが、本剤の成人における現行の添付文書では、肝機能障害、黄疸を重大な副作用の一つとしており、小児に対する新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、小児 2 型糖尿病患者を対象とした国内外の臨床試験において肝機能に関連する有害事象が認められているものの、現行の添付文書において肝機能障害について重大な副作用として注意喚起されていることから、小児に対する新たな注意喚起は不要とする申請者の説明を了承した。

4) 乳酸アシドーシス

申請者は、以下のように説明している。D3004001 試験において、乳酸アシドーシスの発現は認められなかつた。乳酸値が基準値（3.0～17.0 mg/dL）上限の 2 倍を超えた被験者は 3 例認められ

た。3例のうち2例は投与開始時に基準値を超えており、1例（メトホルミン未治療患者群のSU併用療法）は投与開始時には18.2 mg/dLであり、投与85日目（本剤投与量1500 mg/日）に35.9 mg/dLに上昇した。他の1例（メトホルミン未治療患者群の単独療法）は、投与開始時には18.2 mg/dLであり、投与216日目（本剤投与量1000 mg/日）に36.9 mg/dLに上昇し、血中乳酸増加の有害事象とされ治験薬との因果関係は否定されず副作用と判断された。いずれも上昇の明確な要因は不明であったが、投与開始前から基準値を超えていたこと、臨床症状は認められることから、本剤の投与継続は問題ないと判断された。投与開始時に基準値内であった1例（メトホルミン既治療患者群）では、投与開始時には11.4 mg/dLであり、投与246日目（本剤投与量2000 mg/日）に41.0 mg/dL、投与309日目（本剤投与量2000 mg/日）に60.2 mg/dLに上昇した。血中乳酸増加の有害事象と判断されたが、運動や食生活の影響による一次的な上昇であり、治験薬との因果関係は否定され、投与継続は問題ないと判断された。また、上記の3例以外に、1例（メトホルミン既治療患者群）で投与310日目（本剤投与量2000 mg/日）に38.5 mg/dLと基準値上限の2倍を超えたが、乳酸値の検査手順に逸脱（規定外試料を使用して測定）があり参考値とされた。投与開始時に18.9 mg/dLと基準値を超えていたこと、夏場の体液量減少に起因した事象であると考えられたことから、投与継続は問題ないと判断された。なお、乳酸値が基準値上限の2倍を超えたいずれの被験者についても再検査で低下が確認された。また、脂肪肝の悪化等の肝機能障害及び腎機能障害は発現しなかった。

国内医師主導臨床研究では、乳酸アシドーシスの発現は認められず、乳酸値に大きな変動も認められなかった。海外プラセボ対照試験（後の非盲検期も含む）及び海外臨床薬理試験でも乳酸アシドーシスの発現は認められなかった。

国内外の市販後データ³⁸では、小児2型糖尿病患者において、重篤な有害事象として乳酸アシドーシスが8例報告された。うち5例は過量投与であり、1日最高投与量（2000 mg）の約9～40倍の用量を服用していたことから、適正に使用されていなかったため発現したと考えられる。過量服用例以外の3例については、2例の1日投与量は1400 mg及び500 mgで、いずれも回復していた。投与量不明の1例については転帰は不明であった。8例中4例（過量投与の2例、1400 mg投与の1例、投与量不明の1例）で腎機能障害の程度が判明しており、いずれも正常であった。本剤の成人における現行の添付文書では、乳酸アシドーシスを起こしやすい患者への投与を禁忌としており、小児に対する新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。小児2型糖尿病患者を対象とした国内外の臨床試験において乳酸アシドーシスの発現は認められず、D3004001試験において乳酸値が増加した被験者が認められているものの、臨床的に問題となる症状は認められていなかったことを確認した。小児における成績は限られているが、現行の添付文書において乳酸アシドーシスについて十分な注意喚起が行われていると考え、小児に対する新たな注意喚起は不要とする申請者の説明を了承した。

5) 横紋筋融解症

申請者は、以下のように説明している。国内長期投与試験、国内医師主導臨床研究、海外プラセボ対照試験（後の非盲検期も含む）及び海外PK試験のいずれにおいても横紋筋融解症の発現は認められなかった。また、国内外の市販後データ³⁸においても、小児2型糖尿病患者において、横紋筋融解症の発現は認められなかった。本剤の成人における現行の添付文書では、横紋筋融解症を重大な副作用の一つとしており、小児に対する新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、国内外の臨床試験及び市販後データにおいて横紋筋融解症が認められなかつたことを確認し、現行の添付文書において横紋筋融解症について重大な副作用として注意喚起されていることから、小児に対する新たな注意喚起は不要とする申請者の説明を了承した。

(4) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。糖尿病診療ガイドラインでは、経口血糖降下剤は少量から投与開始し、血糖コントロール状況を観察しながら必要に応じて增量することが推奨されている⁴⁴。また、消化器症状の副作用は、一般に低用量から開始することで軽減できることが知られている⁴⁵。国内長期投与試験（D3004001 試験）において、未治療患者群では 500 mg/日を開始用量とし効果不十分な場合には 1000 mg/日（1 日 2~3 回）、1500 mg/日（1 日 2~3 回）と 4 週間毎に增量し、2000 mg/日（1 日 2~3 回）を上限として適宜増減して試験が実施された。D3004001 試験における最頻投与量別の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、治療期（投与 24 週、LOCF）では未治療患者群の 500 mg/日で $-0.60 \pm 0.28\%$ (n=4)、1000 mg/日で $-0.64 \pm 1.01\%$ (n=8)、1500 mg/日で $-0.44 \pm 0.99\%$ (n=7) 及び 2000 mg/日で -2.60% (n=1) であり、本剤 500 mg/日以上で概ね臨床的に意味のある HbA1c の低下が認められた。既治療患者群においても、治療期（投与 24 週）では 1000 mg/日で $0.10 \pm 1.49\%$ (n=4)、1500 mg/日で $-1.50 \pm 1.31\%$ (n=6)、2000 mg/日で $-1.14 \pm 1.84\%$ (n=7) と、前治療（750 mg/日以下）と同程度又はそれ以上の HbA1c の低下が認められた。継続治療期（投与 52 週、LOCF）では未治療患者群の 500 mg/日で $-0.20 \pm 0.40\%$ (n=3)、750 mg/日で -0.60% (n=1)、1000 mg/日で $-0.58 \pm 1.42\%$ (n=8)、1500 mg/日で $-0.23 \pm 1.11\%$ (n=7)、2000 mg/日で 0.10% (n=1)、既治療患者群の 1000 mg/日で $-0.23 \pm 1.65\%$ (n=3)、1500 mg/日で $-0.62 \pm 0.90\%$ (n=5) 及び 2000 mg/日で $-0.64 \pm 1.30\%$ (n=9) であった。

安全性について、D3004001 試験での消化器症状の発現割合は、未治療患者群では発現時投与量別で 500 mg/日投与時 30.0% (6/20 例)、1000 mg/日投与時 27.8% (5/18 例) と、ほぼ同程度であったが、1500 mg/日では 45.5% (5/11 例) と高かった。

以上の結果及び成人における本剤の開始用量は 500 mg/日であることを考慮し、小児においても成人と同様に開始用量を 500 mg/日とした。維持量については HbA1c の低下が認められ有効性が期待出来る 500~1500 mg/日とすることが妥当であると判断した。最高投与量について、発現時投与量別の有害事象の発現割合は投与量が高くなるにつれて有害事象の発現割合は高くなるものの（表 15）、本剤の安全性プロファイルは小児と成人で同様であると考えられること、海外では 2000 mg/日までの用量が認められており市販後を含め 2000 mg/日までの用量において安全性は確認されていることから、医師が必要と判断した場合には有効性及び安全性を確認しながら最高投与量を 2000 mg/日とすることは妥当であると考えた。

年齢について、D3004001 試験では、6 歳以上 18 歳未満の 2 型糖尿病患者を対象としたが、組み入れられた 37 例の年齢別の例数は、9 歳 1 例、11 歳 3 例、12 歳以上 16 歳未満 27 例、16 歳以上 6 例であり、そのうち 9 歳の 1 例は治験薬投与開始後に 1 型糖尿病と診断され、インスリン治療が必要と判断されて、31 日目に投与中止となった。本剤は海外では 2000 年に米国、2004 年に欧州で 10 歳以上的小児患者への適応が承認されており、現在までに市販後の使用実績がある。外国人と日本人において小児 2 型糖尿病患者の薬物動態及び安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられ

⁴⁴ 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013（日本糖尿病学会編）

⁴⁵ Cusi K, et al., Diabetes Rev, 1998; 6: 89-131

したことから、国内でも 10 歳以上の患者における安全性に大きな問題はなく治療効果が期待できると考えた。

以上より、10 歳以上の小児患者において、500 mg/日から 2000 mg/日の範囲で 1 日 2~3 回に分割して投与する旨の用法・用量とすることは妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験等を踏まえると、開始用量を 500 mg/日、維持量を 500~1500 mg/日の 1 日 2~3 回投与とすることに特段の問題はないと考える。最高投与量について国内臨床試験における 2000 mg/日の検討例数は少ないものの、海外臨床試験及び市販後を含め 2000 mg/日までの安全性は検討されていることから、必要と判断される場合に有効性及び安全性を確認しながら最高投与量を 2000 mg/日とすることは受け入れ可能と考える。また、当該用法・用量の年齢を 10 歳以上とすることについては、国内外の臨床試験において 10 歳未満の小児患者の検討がされておらず、海外では 10 歳以上の小児患者が適応とされており市販後の使用実績があることから、特段の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) 製造販売後の検討事項について

申請者は、国内外の市販後データ³⁸で報告された小児での主な重篤な有害事象は成人でも既に報告されている事象であること、国内外の小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において小児において特有な安全性に関する知見は報告されていないことから、製造販売後調査を実施する必要はないと説明している。なお、小児に対しても成人と同様に、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を行う予定である。

機構は、小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績及び市販後データ等を踏まえると、成人と比較して小児において特別の懸念は認められておらず、小児における新たな安全性の懸念はないと考えられることから、本申請に関する医薬品リスク管理計画は成人と同様の対応で問題ないと考えられ、小児における追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。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。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、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。本剤は小児 2 型糖尿病の治療の選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考える。

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 26 年 7 月 7 日

I. 申請品目

[販売名]	メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg
[一般名]	メトホルミン塩酸塩
[申請者名]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 24 日

II. 審査内容

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

（1）有効性について

機構は、以下のように考えた。本剤の薬物動態は小児と成人の 2 型糖尿病患者において大きな違いはないものと考えられ、本剤は成人の 2 型糖尿病に対する有効性が確認されていることから、本剤は小児 2 型糖尿病患者においても成人 2 型糖尿病患者と同様の有効性が期待されると考えられた。実際、本剤の単独療法における有効性は、プラセボを対照とした海外臨床試験で空腹時血糖値変化量について本剤の有効性が示された（審査報告（1）表 6）。また、非盲検試験ではあるものの、国内長期投与試験（D3004001 試験）に組み入れられた未治療患者の本剤単独療法群（14 例）において、HbA1c 及び空腹時血糖値を含む各評価項目で改善効果が示された（表 11 及び表 12）。SU 併用療法における有効性については、D3004001 試験において単独療法と比較して HbA1c 変化量が小さい傾向がみられたが、被験者数が少なく、被験者背景等の差異が影響したとする申請者の回答は受け入れ可能と考えた。以上の国内外の臨床試験成績を総合すれば、本剤の有効性は概ね示されていると解釈して差し支えないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

（2）安全性について

機構は、以下のように考えた。国内長期投与試験、海外プラセボ対照試験及び国内医師主導臨床研究の有害事象の発現状況（表 5、表 8 及び表 10）並びに市販後データから、個別の事象等についての検討（審査報告（1）「II. 2. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（3）安全性について」の項参照）も踏まえ、成人 2 型糖尿病患者と同様の注意喚起がなされることを前提とすれば、小児 2 型糖尿病患者への本剤投与時の安全性は許容可能と判断した。なお、ビグアナイド薬による乳酸アシドーシスについては、添付文書において注意喚起がなされ、医療現場においても添付文書遵守の指導が行われている（「ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation」ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会 2014 年 3 月 28 日改訂）ことから、添付文書遵守の徹底が重要であり、現時点で新たな注意喚起は不要であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内臨床試験等を踏まえると、開始用量を 500 mg/日、維持量を 500 ~1500 mg/日の 1 日 2~3 回投与とすることに特段の問題はないと考えた。最高投与量について国内臨床試験における 2000 mg/日の検討例数は少いものの、海外臨床試験及び市販後を含め 2000 mg/日までの安全性は検討されていることから、必要と判断される場合に有効性及び安全性を確認しながら最高投与量を 2000 mg/日とすることは受け入れ可能と判断した。また、当該用法・用量の年齢を 10 歳以上とすることについては、国内外の臨床試験において 10 歳未満の小児患者の検討がされておらず、海外では 10 歳以上の小児患者が適応とされており市販後の使用実績があることから、特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績及び市販後データ等を踏まえると、成人と比較して小児において特別の懸念は認められておらず、小児における新たな安全性の懸念はないと考えられることから、本申請に関する医薬品リスク管理計画は成人と同様の対応で問題ないと考えた。したがって、小児特有の追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、小児を含めた医薬品リスク管理計画の提出を申請者に求めたところ、医薬品リスク管理計画（案）として以下の概要（表 19、表 20）が示され、それらの内容に問題がないことを機構は確認した。

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項 ^{a)}		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・乳酸アシドーシス ・低血糖 ・消化器症状 ・肝機能障害・黄疸 ・横紋筋融解症	該当せず	・高齢者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項 ^{a)}		
該当せず		

a) 再審査申請中であり、成人における特定使用成績調査成績等において評価中である。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当せず	・医療関係者向け資材の提供 ・患者向け資材の提供

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、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。

[効能・効果]

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1) 食事療法・運動療法のみ
- (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

(変更なし)

[用法・用量]

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2~3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750~1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。

通常、10歳以上のお児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2~3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500~1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。

(下線部追加)