

再審査報告書

平成 22 年 5 月 14 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アマリール1mg錠 アマリール3mg錠
有 効 成 分 名	グリメピリド
申 請 者 名	サノフィ・アベンティス株式会社
承 認 の 効 能 又 は 効 果	インスリン非依存型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）
承 認 の 用 法 及 び 用 量 *	通常、成人にはグリメピリドとして1mgより開始し、1日1～2回朝又は朝夕、食前又は食後に経口投与する。維持量は通常1日1～4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。
承認年月日	平成11年9月22日
再審査期間	平成11年9月22日～平成21年3月21日**
備 考	* 平成21年4月2日：医薬品製造販売承認事項軽微変更にて【用法及び用量】から「(1錠)」を削除した。 ** 平成17年9月12付けの薬食発第0912003号により再審査期間延長が通知され、再審査期間は9年6ヵ月となった。

## 1. 製造販売後調査全般

申請者は、使用成績調査1件、特定使用成績調査3件及び製造販売後臨床試験1件を実施した。

使用成績調査					
目的	本剤の使用実態下における有効性、安全性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握すること。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2000年4月～2003年3月	標準的観察期間	6ヵ月
調査予定症例数	3,000例	回収	682施設、3,537例		
登録症例数	3,676例		安全性解析対象症例数：3,409例、有効性解析対象症例数：2,940例		
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目的	本剤の長期使用（15ヵ月）時の有効性、安全性を把握すること。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2000年4月～2003年3月	観察期間	15ヵ月以上
調査予定症例数	300例	回収	100施設、636例		
登録症例数	673例		安全性解析対象症例数：611例、有効性解析対象症例数：533例		
特定使用成績調査（肥満患者におけるインスリン分泌状況と体重の変動に関する調査）					
目的	肥満患者（BMI* $\geq$ 25）における本剤投与時のインスリン分泌状況及び体重の変動について調査し、肥満患者に対する本剤の安全性について検討すること（* body mass index）。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2000年12月～2002年11月	観察期間	6ヵ月
調査予定症例数	300例	回収	69施設、394例		
登録症例数	396例		安全性解析対象症例数：321例、有効性解析対象症例数：279例		
特定使用成績調査（1日1回投与時の副作用発現状況と血糖コントロールに関する調査）					
目的	本剤の1日1回投与時における用量別の副作用発現状況と血糖コントロールについて検討すること。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2000年12月～2002年11月	観察期間	6ヵ月
調査予定症例数	1,000例	回収	183施設、1,236例		
登録症例数	1,244例		安全性解析対象症例数：1,093例、有効性解析対象症例数：955例		
製造販売後臨床試験					
目的	小児2型糖尿病患者（8～17歳未満）に対する本剤の定常状態での薬物動態を成人2型糖尿病患者（17歳以上）と比較し検討すること。				
試験方式	多施設共同、非盲検、無対照、漸増法	試験期間	2006年7月～2008年5月	投与期間	12～28週間
予定被験者数	130例（小児：30例、成人：100例）	投与	34施設、141例（小児：35例、成人：106例）		
登録症例数	142例（小児：35例、成人：107例）		安全性解析対象症例数：141例、有効性解析対象症例数：141例		

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1. 安全性

調査票を収集した3,537例のうち、計128例（契約不備症例25例、登録違反症例32例、投薬関連不備症例71例）を除外し、3,409例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現症例率は4.3%（146/3,409例）であった。本調査において認められた器官別大分類別の副作用は、主に「代謝および栄養障害」50例、「臨床検査」31例、「肝胆道系障害」21例であった。また、主な副作用の種類は、「低血糖症」49例、「肝機能異常」17例、「浮動性めまい」、「悪心」、「 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 $\gamma$ -GTP」という。）増加」、「体重増加」が各5例であった。なお、重篤な副作用を発現した症例は、「低血糖症」3例、「肝障害」1例であったが、転帰はいずれも回復であった。

患者背景、投与期間等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における発現症例率は承認時までの臨床試験の発現症例率16.5%（158/955例）を上回ることにはなかった。

安全性解析対象症例から除外した128例中、副作用は3例5件発現し、副作用発現症例率は2.3%であった。副作用の内訳は、「低血糖症」2例、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）増加」、「 $\gamma$ -GTP増加」が各1例であり、重篤又は使用上の注意から予測できない副作用（以下、「未知の副作用」という。）はなかった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子（性別、年齢、診療区分、使用理由、罹病期間、合併症〔腎機能障害、肝機能障害〕の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、過度のアルコール摂取状況の有無、投与前HbA<sub>1c</sub>（糖化ヘモグロビンA<sub>1c</sub>）、前治療薬の有無、併用薬剤の有無、処置薬を除く併用薬剤の有無、併用療法の有無、初期1日投与量、最終1日投与量）別の副作用発現症例率を検討した。その結果、「既往歴の有無」で副作用発現症例率に有意差が認め

られ、「初期1日投与量」及び「最終1日投与量」と副作用発現症例率の間に有意な一定の傾向性が認められた。

「既往歴」有群が無群より副作用発現症例率が高かったが、器官別大分類別の副作用の発現傾向に偏りは認められなかった。主な既往疾患(脳動脈の狭窄〔症〕、胆石症、本態性高血圧〔症〕、子宮平滑筋腫、胃潰瘍)の有無別に副作用発現状況を検討したが有意な副作用発現症例率の上昇は認められなかった。また、「1日投与量」別では、「初期1日投与量」、「最終1日投与量」いずれの場合も投与量が低いほど副作用の発現が高い傾向が認められた。申請者はいずれの要因についても安全対策上特記すべき事項はないと考察した。

## 2-2. 有効性

安全性解析対象症例3,409例から、計469例(有効性評価不能症例459例、効能・効果外の疾患に使用した症例10例\*)を除外し、2,940例を有効性解析対象症例とした(\*使用理由:インスリン依存型糖尿病1例、不明9例)。

有効性の評価には最終評価時点<sup>1</sup>の総合判定を用い、「有効、無効、判定不能」の2段階3区分にて担当医師が判定した。なお、総合判定の根拠には、空腹時血糖値、HbA<sub>1c</sub>、インスリン値、食後血糖値、尿糖、体重、その他を用いた。「有効」と判定された症例の割合を有効率として算出した。本調査における有効率は80.7% (2,373/2,940例)であった。

承認時までの臨床試験のうち、国内第Ⅲ相比較試験では全般改善度「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」により評価されており、「軽度改善」以上の症例を「改善」症例とし、「判定不能」の症例も含めて改善率を算出していた。そのため、申請者は本調査の有効率に合わせて「判定不能」の症例を除いた改善率を算出した結果、国内第Ⅲ相比較試験の改善率は51.7% (108/209例)であった。有効性の評価方法、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における有効率は第Ⅲ相比較試験における成績を下回ることにはなかった。

臨床経過の投与開始時の値と観察終了までの最終値を比較すると、本調査ではHbA<sub>1c</sub>及び空腹時血糖値が有意に低下した(表1)。

表1 臨床経過項目の投与開始時の値と観察終了までの最終値の比較

検査項目	症例数	開始時		最終時		最終時-開始時		対応のあるt検定
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
使用成績調査								
HbA <sub>1c</sub>	2,781	8.3	1.63	7.2	1.45	-1.1	1.63	*
空腹時血糖値	1,526	186.4	64.37	150.1	50.39	-36.3	64.91	*
空腹時インスリン	163	11.0	24.15	9.5	12.89	-1.5	20.37	n.s.
Cペプチド	49	9.7	27.82	7.2	18.94	-2.5	14.49	n.s.
第Ⅲ相比較試験(参考)								
HbA <sub>1c</sub>	225	8.6	1.3	8.3	1.5	-0.3	1.2	
空腹時血糖値	223	179.5	45.0	169.4	44.7	-10.1	46.1	
空腹時インスリン	181	9.5	7.1	9.3	8.5	-0.1	5.8	

\* p<0.05 (Bonferroni補正後、有意水準 $\alpha/2$ )

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子(性別、年齢、診療区分、罹病期間、合併症〔腎機能障害、肝機能障害〕の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、過度のアルコール摂取状況の有無、投与前HbA<sub>1c</sub>、前治療薬の有無、併用薬剤の有無、処置薬を除く併用薬剤の有無、併用療法の有無、初期1日投与量、最終1日投与量、投与期間)別に総合判定における有効率を検討した。その結果、「性別」、「年齢」、「腎機能障害の有無」、「肝機能障害の有無」、「投与前のHbA<sub>1c</sub>」、「前治療薬の有無」、「併用薬剤の有無」、「処置薬を除く併用薬剤の有無」で有効率に有意な差が認められた。また、「罹病期間」、「初期1日投与量」、「最終1日投与量」及び「投与期間」と有効率の間に有意な一定の傾向性が認められた。

「男性」に比べ「女性」の有効率が低く、「高齢者」に比べ「非高齢者」の有効率が低かったが、いずれも原因は不明であった。「罹病期間」が長いほど有効率が低かった。「投与前HbA<sub>1c</sub>」が「8.0%以上」の症例が「8.0%未満」の症例に比べて有効率が低かった。「前治療薬」無群に比べ有群で有効率が低かった。前治療薬として最も多く使用されていた薬剤は本剤と同じスル

<sup>1</sup> 最終評価時点とは6ヵ月以上の投与期間がある症例に関しては6ヵ月時点、6ヵ月未満で投与終了した症例は投与終了時点を指す。

ホニル尿素薬（以下、「SU薬」という。）であり、66.8%（1,064/1,592例）に使用されていた。「前治療薬」有群で有効率が低かった理由として、本剤と同様の薬効の薬剤で効果の得られなかった症例が多く含まれていた可能性があるとして申請者は考察した。「併用薬」、「処置薬を除く併用薬剤」はいずれも「無」の症例に比べ「有」の症例の有効率が低かった。併用薬剤別の有効率では、ボグリボース、メトホルミン塩酸塩、アカルボースを併用していた症例の有効率が低かったことから、「併用薬」有群の有効率が低かった理由として、病態が進み、血糖コントロールがより困難になっている症例が多く含まれていたことが一因であると申請者は考察した。また、初期及び最終の「1日投与量」のいずれにおいても、投与量が高いほど有効率が低い傾向が認められた。通常、低用量で治療を開始し、血糖コントロールが思わしくなかった場合に増量するため、結果的に高用量の症例ほど血糖コントロールがより困難になっている症例が多く含まれていたと申請者は考察した。「投与期間」別では、投与期間が短いほど有効率が低い傾向が認められた。効果が十分に得られず投与を中止した症例により、投与期間180日未満の症例での有効率が低くなったと申請者は考察したが、投与期間が180日以上は全体の80%を超えており、有効率は83.2%であったことから、有効性の視点から特記すべき事項はないと申請者は考察した。「腎機能障害の有無」及び「肝機能障害の有無」別の有効率については、特別な背景を有する患者の項にて詳述する。

### 2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については使用成績調査から該当する症例を抽出し、安全性及び有効性の検討を行った。なお、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

- **高齢者（65歳以上）**：高齢者の副作用発現症例率は4.8%（70/1,455例）であり、非高齢者（65歳未満）の発現症例率3.9%（76/1,953例）と比べ有意な差は認められなかった。高齢者において認められた器官別大分類別の副作用は、主に「代謝および栄養障害」2.1%（31例）、「臨床検査」0.8%（12例）及び「神経系障害」0.5%（7例）であった。非高齢者では主に「代謝および栄養障害」、「臨床検査」1.0%（19例）、「肝胆道系障害」0.8%（15例）であった。また、有効性について、高齢者の総合判定の有効率は82.4%（1,061/1,288例）であり、非高齢者79.5%（1,312/1,651例）と比べて有意な差が認められた。その原因は不明であるが、それぞれの有効率に問題はないと申請者は考察した。
- **腎機能障害**：「有」群の症例の副作用発現症例率は3.2%（14/433例）であり、「無」群の症例の発現症例率4.5%（132/2,958例）と比べ有意な差は認められなかった。「有」群に認められた器官別大分類別の副作用は、主に「代謝および栄養障害」1.2%（5例）、「臨床検査」0.9%（7例）及び「皮膚および皮下組織障害」0.7%（3例）であった。「無」群では主に「代謝および栄養障害」1.5%（45例）、「臨床検査」0.9%（27例）、「肝胆道系障害」0.7%（21例）であった。また、有効性について、「有」群の総合判定の有効率は72.3%（274/379例）であり、「無」群の有効率82.0%（2,092/2,552例）に比べ低かった。「有」群で総合判定が「無効」とされた症例104例のうち、糖尿病性腎症を合併していた症例は73例であったことから、腎機能障害「有」の症例で有効率が低かったのは、病態が進み、血糖コントロールがより困難になっている症例が多く含まれていたことが一因であると申請者は考察した。
- **肝機能障害**：「有」群の症例の副作用発現症例率は5.5%（31/559例）であり、「無」群の症例の発現症例率4.5%（115/2,832例）と比べ有意な差は認められなかった。「有」群に認められた器官別大分類別の副作用は、主に「代謝および栄養障害」1.6%（9例）、「肝胆道系障害」、「臨床検査」がそれぞれ1.3%（7例）であった。「無」群では主に「代謝および栄養障害」1.4%（41例）、「臨床検査」0.8%（24例）、「肝胆道系障害」0.5%（14例）であった。また、有効性について、「有」群の総合判定の有効率は84.1%（401/477例）であり、「無」群の有効率80.1%（1,965/2,454例）に比べ有意に高かったが、特定の要因は検出されなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査における本剤の安全性及び有効性について、新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

### 3. 特定使用成績調査の概要

#### 3-1. 長期使用に関する特定使用成績調査

##### 3-1-1. 安全性

調査票を収集した636例のうち、計25例（契約不備症例15例、登録違反症例1例、投薬関連不備症例9例）を除外し、611例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現症例率は7.2%（44/611例）であった。本調査において認められた器官別大分類別の副作用は、主に「臨床検査」18例、「代謝および栄養障害」16例、「皮膚および皮下組織障害」4例であった。また、主な副作用の種類は、「低血糖症」16例、「発疹」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「ヘモグロビン減少」が各3例であった。なお、重篤な副作用を発現した症例は「低血糖症」2例であったが、転帰はいずれも回復であった。投与開始から6ヵ月以内では29例31件の副作用が発現し、副作用発現症例率は4.7%（29/611例）であった。投与開始から6ヵ月以内では発現せず、7ヵ月から12ヵ月以内に発現した新たな副作用は、「ALT増加」、「血圧上昇」、「血中トリグリセリド増加」、「肝酵素上昇」が各1例であった。また、12ヵ月を超えて発現した新たな副作用は、「AST増加」、「血中尿酸増加」、「赤血球数減少」が各1例であった。これらの副作用はいずれも「臨床検査」に分類され、重篤なものはなかった。長期投与症例にのみ発現した新たな副作用はいずれも発現件数が少なく、未知の副作用として「血圧上昇」、「血中トリグリセリド増加」、「血中尿酸増加」があげられるが、副作用発現と本剤との関連性が強く疑われる症例はなかった。

安全性解析対象症例から除外された25例中、副作用は3例3件発現し、副作用発現症例率は12.0%であった。副作用の内訳は、「低血糖症」2例、「口渇」1例であり、重篤な副作用はなかった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については使用成績調査と同一の要因別の副作用発現症例率を検討した。その結果、「既往歴の有無」及び「アレルギー歴の有無」で副作用発現症例率に有意差が認められた。「既往歴」有群が無群より副作用発現症例率が高く、「既往歴」有群においてのみ発現した器官別大分類別の副作用は、「皮膚および皮下組織障害」並びに「全身障害および投与局所様態」であったが、いずれにおいても重篤な副作用は認められなかった。主な既往疾患（脳動脈の狭窄〔症〕、胆石症、性質不明の虫垂炎、子宮平滑筋腫、急性心筋梗塞〔症〕）の有無別に副作用発現状況を検討したが有意な副作用発現症例率の上昇は認められなかった。また、「アレルギー歴」有群が無群より副作用発現症例率が高かったが、器官別大分類別の副作用に発現傾向の偏りは認められなかった。申請者はいずれの要因についても安全対策上特記すべき事項はないと考察した。

##### 3-1-2. 有効性

安全性解析対象症例611例から、計78例（有効性評価不能症例76例、効能・効果外の疾患に使用した症例2例\*）を除外し、533例を有効性解析対象症例とした（\*使用理由：ステロイド糖尿病1例、不明1例）。

有効性の評価は最終評価時点（観察期間が15ヵ月に満たない症例を含む）の総合判定を用いた。本調査における有効率は73.0%（389/533例）であった。臨床経過の投与開始時の値と観察終了までの最終値を比較すると、本調査ではHbA<sub>1c</sub>及び空腹時血糖値が有意に低下した（表2）。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については使用成績調査と同一の要因別の総合判定における有効率を検討した。その結果、「前治療薬」、「併用療法」で有効率に有意な差が認められた。また、「罹病期間」、「初期1日投与量」、「最終1日投与量」及び「投与期間」と有効率の間に有意な一定の傾向性が認められた。「前治療薬」無群に比べ有群で有効率が低かった。前治療薬として最も多く使用されていた薬剤は本剤と同じSU薬であり、60.9%（201/330例）に使用されていた。「併用療法」無群に比べ有群で有効率が低かった。「併用療法」有群は本剤投与以外に治療を要する状態であり、病態が進み血糖コントロールがより困難になっている症例が多く含まれていた可能性があると申請者は考察した。「罹病期間」が長いほど有効率が低かった。また、初期及び最終の「1日投与量」のいずれにおいても、投与量が高いほど有効率が低い傾向が認められた。「投与期間」別では、投与期間が短いほど有効率が低い傾向が認められた。効果が十分に得られず投与を中止した症例により、投与期間450日未満の症例での有効率が低くなっ

たと申請者は考察したが、投与期間が450日以上 of 症例は全体の約70%であり、有効率は78.0%であったことから、有効性の視点から特記すべき事項はないと申請者は考察した。

表2 臨床経過項目の投与開始時の値と観察終了までの最終値の比較

検査項目	症例数	開始時		最終時		最終時－開始時		対応のあるt検定
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
HbA <sub>1c</sub>	516	8.4	1.63	7.4	1.36	-1.0	1.74	*
空腹時血糖値	239	180.0	53.61	153.1	53.67	-26.9	59.01	*
空腹時インスリン	34	9.3	6.02	11.2	7.26	1.9	4.90	n.s.
Cペプチド	25	3.1	1.96	2.8	1.71	-0.3	2.14	n.s.

\* p<0.05 (Bonferroni補正後、有意水準  $\alpha/2$ )

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用における安全性及び有効性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

### 3-2. 肥満患者におけるインスリン分泌状況と体重の変動に関する特定使用成績調査

#### 3-2-1. 安全性

調査票を収集した394例のうち、計73例（契約不備症例25例、登録違反症例33例、他の血糖降下薬使用12例、投薬関連不備症例3例）を除外し、321例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現症例率は4.7%（15/321例）であった。本調査において認められた器官別大分類別の副作用は、主に「代謝および栄養障害」8例、「神経系障害」、「肝胆道系障害」、「臨床検査」が各2例であった。また、主な副作用の種類は、「低血糖症」7例、「頭痛」2例であった。なお、重篤な副作用を発現した症例はなかった。安全性解析対象症例の臨床経過を表3に示したが、いずれの値も有意な変化は認められなかった。また、投与前BMIが「25.0以上27.5未満」の症例における体重の「投与開始時の値」と「観察終了までの最終時の値」の差の平均値は有意な増加が認められた（表4）が、0.4 kgの増加であり、安全対策上特記すべき事項はないと申請者は考察した。

安全性解析対象症例から除外された73例中、副作用は2例2件発現し、副作用発現症例率は2.7%であった。副作用の内訳は、「低血糖症」、「血圧上昇」が各1例であり、重篤な副作用はなかった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については使用成績調査と同一の要因に加えて、投与前BMI別の副作用発現症例率を検討した。その結果、「肝機能障害の有無」で副作用発現症例率に有意差が認められ、「投与前BMI」と副作用発現症例率の間に有意な一定の傾向性が認められた。「肝機能障害」有群が無群より副作用発現症例率が高く、「肝機能障害」有群においてのみ発現した器官別大分類別の副作用は、「肝胆道系障害」であったが、重篤な副作用は認められなかった。「投与前BMI」別では、BMI値が高いほど副作用の発現症例率が高かったが、器官別大分類別の副作用に発現傾向の偏りは認められなかった。申請者はいずれの要因についても安全対策上特記すべき事項はないと考察した。

表3 臨床経過項目の投与開始時の値と観察終了までの最終値の比較

検査項目	症例数	開始時		最終時		最終時－開始時		対応のあるt検定	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		
BMI	311	28.4	3.26	28.5	3.30	0.1	0.90	n.s.	
血清総コレステロール	246	204.8	34.31	206.9	34.32	2.1	26.14	n.s.	
血清トリグリセリド	235	156.1	92.87	159.9	119.12	3.9	100.55	n.s.	
血圧（最高）	286	135.3	16.67	135.6	15.90	0.3	16.55	n.s.	
血圧（最低）	286	78.3	11.24	78.2	10.82	-0.1	11.38	n.s.	
体重	投与前BMI								
	25.0以上27.5未満	158	66.0	7.81	66.4	8.12	0.4	2.03	*
	27.5以上30.0未満	83	72.7	8.13	73.0	8.62	0.3	2.08	n.s.
	30.0以上	70	82.2	13.97	81.8	13.59	-0.5	2.97	n.s.
	合計	311	71.5	11.55	71.6	11.48	0.2	2.31	n.s.

\* p<0.05 (Bonferroni補正後、有意水準  $\alpha/2$ )

### 3-2-2. 有効性

安全性解析対象症例321例から、計42例（有効性評価不能症例42例）を除外し、279例を有効性解析対象症例とした。有効性解析対象症例の本剤投与前の空腹時インスリン値、HOMA-R（homeostasis model assessment insulin resistance index）、HOMA-β（homeostasis model assessment β cell）値の基本統計量を投与前BMI値で層別し算出した結果を表4に示した。

有効性の評価は最終評価時点<sup>1</sup>の総合判定を用いた。本調査における有効率は67.0%（187/279例）であった。臨床経過の投与開始時の値と観察終了までの最終値を比較すると、本調査では空腹時血糖値が有意に低下した（表5）。また、投与前BMI値で層別した場合は、投与前BMI値が「25.0以上27.5未満」群のHbA<sub>1c</sub>値及び空腹時血糖値が有意に低下した（表5）。

表4 投与前BMI値別の空腹時インスリン値、HOMA-R、HOMA-β値の基本統計量

評価指標	投与前BMI	症例数	平均	標準偏差
空腹時インスリン	25.0以上27.5未満	59	8.2	4.00
	27.5以上30.0未満	27	9.8	3.82
	30.0以上	30	23.7	30.86
HOMA-R <sup>1)</sup>	25.0以上27.5未満	58	3.2	1.77
	27.5以上30.0未満	27	3.9	1.58
	30.0以上	30	8.9	11.58
HOMA-β <sup>2)</sup>	25.0以上27.5未満	58	34.9	21.78
	27.5以上30.0未満	27	40.7	22.50
	30.0以上	30	112.5	146.11

1) HOMA-R=空腹時インスリン値（μU/mL）×空腹時血糖値（mg/dL）÷405

2) HOMA-β=空腹時インスリン値（μU/mL）×360÷（空腹時血糖値（mg/dL）-63）

表5 投与前BMI値別の臨床経過項目の投与開始時の値と観察終了までの最終値の比較

検査項目	症例数	開始時		最終時		最終時-開始時		対応のあるt検定	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差		
HbA <sub>1c</sub>	25.0以上27.5未満	137	7.4	0.62	7.1	1.24	-0.2	1.14	*
	27.5以上30.0未満	76	7.2	0.82	7.1	1.11	-0.1	1.11	n.s.
	30.0以上	65	7.3	0.80	7.2	1.07	-0.1	1.16	n.s.
	合計	278	7.3	0.72	7.2	1.16	-0.2	1.13	n.s.
空腹時血糖値	25.0以上27.5未満	81	157.8	35.60	140.9	43.39	-16.9	44.26	*
	27.5以上30.0未満	46	163.3	48.41	152.0	48.78	-11.3	44.81	n.s.
	30.0以上	43	151.9	31.26	143.1	36.67	-8.7	42.42	n.s.
	合計	170	157.8	38.52	144.5	43.37	-13.3	43.84	*
空腹時インスリン	25.0以上27.5未満	44	8.2	3.72	10.2	8.63	2.0	7.11	n.s.
	27.5以上30.0未満	20	10.2	3.92	10.6	4.66	0.4	4.46	n.s.
	30.0以上	18	21.1	21.22	17.3	17.12	-3.8	9.08	n.s.
	合計	82	11.5	11.49	11.8	10.70	0.3	7.36	n.s.
Cペプチド	25.0以上27.5未満	4	2.0	0.22	2.1	0.46	0.1	0.26	n.s.
	27.5以上30.0未満	2	4.0	0.42	5.0	0.49	1.0	0.07	n.s.
	30.0以上	3	3.5	0.93	3.5	0.32	0.1	1.24	n.s.
	合計	9	2.9	1.04	3.2	1.25	0.3	0.75	n.s.

\* p<0.05（Bonferroni補正後、有意水準α/2）

表6 投与前BMI値別の有効率及び最終1日投与量

投与前BMI	解析対象症例数	総合判定	症例数	有効率（%）	最終1日投与量	
					平均	標準偏差
25.0以上27.5未満	138	有効	93	67.4	1.6	1.10
		無効	45		2.8	1.55
27.5以上30.0未満	76	有効	51	67.1	1.8	1.55
		無効	25		3.0	1.81
30.0以上	65	有効	43	66.2	2.1	1.67
		無効	22		2.5	1.67

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については使用成績調査と同一の要因に加えて、投与前BMI値別の総合判定における有効率（表6）を検討した。その結果、「前治療薬」で有効率に有意な差が認められた。また、「罹病期間」、「初期1日投与量」及び「最終1日投与量」と有効率の間に有意な一定の傾向性が認められた。「前治療薬」無群に比べ有群で有効率が低かった。前治療薬として最も多く使用されていた薬剤は本剤と同じSU薬であり、81.6%（146/179例）に

使用されていた。「罹病期間」が長いほど有効率が低かった。また、初期及び最終の「1日投与量」のいずれにおいても、投与量が高いほど有効率が低い傾向が認められた。また、いずれの投与前BMI値の層においても、総合判定が「無効」と判定された症例の「最終1日投与量」が高い傾向が認められた（表6）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、肥満患者における本剤の安全性及び有効性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

### 3-3. 1日1回投与時の副作用発現状況と血糖コントロールに関する特定使用成績調査

承認時までの臨床試験では、プロトコルの規定により1日投与量が3 mg以上で1日1回投与されている症例は少数であり、日本人における1日1回投与の安全性に関する情報は十分ではなかった。血糖コントロールと低血糖の発現率とは密接な関係があることから、一定の血糖コントロール目標下で1日1回投与された症例を収集し、安全性のシグナル探索を行い、本剤の1日1回投与時の各投与量における安全性について使用実態下で確認することを申請者は目的とした。

#### 3-3-1. 安全性

調査票を収集した1,236例のうち、計143例（契約不備症例27例、登録違反症例79例、他の血糖降下薬使用33例、投薬関連不備症例4例）を除外し、1,093例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現症例率は8.9%（97/1,093例）であった。本調査において認められた器官別大分類別の副作用は、主に「代謝および栄養障害」31例、「臨床検査」30例、「肝胆道系障害」11例であった。また、主な副作用の種類は、「低血糖症」28例、「体重増加」7例、「肝機能異常」、「 $\gamma$ -GTP増加」が各6例であった。なお、重篤な副作用を発現した症例は「低血糖症」3例、「高カリウム血症」、「食欲減退」、「血小板減少症」、「感覚鈍麻」が各1例であった。

安全性解析対象症例から除外された143例中、副作用は5例8件発現し、副作用発現症例率は3.5%であった。副作用の内訳は、「高血糖」、「低血糖症」、「呼吸困難」、「ALT増加」、「AST増加」、「血中尿酸脱水素酵素増加」、「血中トリグリセリド増加」、「肝酵素上昇」が各1例であった。重篤な副作用は「高血糖」及び「低血糖症」、未知の副作用は「呼吸困難」及び「血中トリグリセリド増加」であった。

なお、重篤な副作用を発現した症例の転帰はいずれも軽快又は回復であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については使用成績調査と同一の要因別の副作用発現症例率を検討した。その結果、「腎機能障害の有無」、「既往歴の有無」、「併用療法の有無」で副作用発現症例率に有意差が認められ、「最終1日投与量」と副作用発現症例率の間に有意な一定の傾向性が認められた。「腎機能障害」有群が無群より副作用発現症例率が高かったが、器官別大分類別の副作用に発現傾向の偏りは認められなかった。「既往歴」有群が無群より副作用発現症例率が高かったが、器官別大分類別の副作用に発現傾向の偏りは認められなかった。主な既往疾患（脳動脈の狭窄〔症〕、胆石症、子宮平滑筋腫、胃潰瘍、性質不明の虫垂炎）の有無別に副作用発現状況を検討したが有意な副作用発現症例率の上昇は認められなかった。「併用療法」無群が有群より副作用発現症例率が高かった。「最終1日投与量」別では、投与量が低いほど副作用の発現が高い傾向が認められた。申請者はいずれの要因についても安全対策上特記すべき事項はないと考察した。

#### 3-3-2. 有効性

安全性解析対象症例1,093例から、計138例（有効性評価不能症例137例、効能・効果外の疾患に使用した症例1例\*）を除外し、955例を有効性解析対象症例とした（\*使用理由：不明1例）。

有効性の評価は最終評価時点<sup>1</sup>の総合判定を用いた。本調査における有効率は74.2%（709/955例）であった。臨床経過の投与開始時の値と観察終了までの最終値を比較すると、本調査ではHbA<sub>1c</sub>及び空腹時血糖値が有意に低下した（表7）。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については使用成績調査と同一の要因別の総合判定における有効率を検討した。その結果、「前治療薬」、「併用療法」で有効率に有意な差が認められた。また、「罹病期間」、「初期1日投与量」、「最終1日投与量」及び「投与期間」と有効率の間に有意な一定の傾向性が認められた。前治療薬「無」の症例に比べ「有」の症例で有効率

が低かった。前治療薬として最も多く使用されていた薬剤は本剤と同じSU薬であり、72.6% (454/625例) に使用されていた。「罹病期間」が長いほど有効率が低かった。また、初期及び最終の「1日投与量」のいずれにおいても、投与量が高いほど有効率が低い傾向が認められた。「投与期間」別では、投与期間が短いほど有効率が低い傾向が認められた。

表7 臨床経過項目の投与開始時の値と観察終了までの最終値の比較

検査項目	症例数	開始時		最終時		最終時－開始時		対応のある t検定
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
HbA <sub>1c</sub>	945	7.4	0.74	7.0	0.98	-0.4	0.94	*
空腹時血糖値	424	154.2	36.20	141.2	36.75	-13.0	41.36	*
空腹時インスリン	47	9.5	11.72	8.0	5.38	-1.5	11.13	n.s.
Cペプチド	9	3.0	1.37	2.2	0.94	-0.8	1.47	n.s.

\* p<0.05 (Bonferroni補正後、有意水準 $\alpha/2$ )

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の1日1回投与における副作用発現症例率は1日2回投与の症例が含まれている使用成績調査と比較して高い傾向を示しているものの、副作用の種類に大きな違いはなく、本剤の1日1回投与における安全性及び有効性について、新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

#### 4. 製造販売後臨床試験の概要

近年、小児での2型糖尿病患者の増加が世界的に報告されている (Diabetes care 2004; 27: 1798-811, 日本臨床2005; 63 Supple. 2: 609-13)。日本においても、10万人当たり4～6人の発症率が推定されており、最近20～25年の間に3～4倍に増加している (糖尿病学の進歩2001, 日本糖尿病学会編2001, p.233-7)。食事療法及び運動療法を行っても血糖コントロールの改善が認められない小児2型糖尿病患者に対する薬物療法の確立が求められている。日本の医療施設における小児2型糖尿病の治療に使用されている経口血糖降下剤のうち、SU剤が使用される頻度は高かった (小児・思春期糖尿病管理の手引き、東京、南江堂2001, p.110-6)。日本の添付文書中に小児での薬物動態及び用法・用量が記載されている経口血糖降下剤はない。グリメピリド錠の薬物動態は健康成人と2型糖尿病患者で違いがないことが報告されている (Amaryl package insert. sanofi-aventis, US: 2006)。海外において小児2型糖尿病患者 (10～17歳) を対象とした薬物動態試験が実施され、1 mg投与時のAUC (血清中濃度－時間曲線下面積) は海外健康成人対象試験におけるAUCと同様であった。海外試験における小児2型糖尿病被験者の平均体重97 kg (平均年齢14歳) は海外健康成人被験者の平均体重78 kgを上回る体重であり、14歳の日本人小児の平均体重が50～55 kgである (文部科学省 平成16年度学校保健統計調査2004) ことを考慮すると、日本人小児2型糖尿病患者に対しても薬物動態の検討が必要と申請者は考えた。そこで、日本人の小児2型糖尿病患者及び成人2型糖尿病患者を対象として薬物動態、有効性、及び安全性について検討し、グリメピリド錠の小児集団における使用経験の情報を集積するために、申請者は本試験を実施した。

##### 4-1. 試験計画の概要

試験の目的	小児2型糖尿病患者 (8～17歳未満) に対する本剤の定常状態での薬物動態を成人2型糖尿病患者 (17歳以上) と比較し検討した。
試験期間	2006年7月 (最初の被験者の組入れ日) ～2008年5月 (最後の被験者の完了日)
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無対照、漸増法
目標症例数	130例 (小児: 30例、成人: 100例)
選択基準	主な選択基準は、以下のとおりであった。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2型糖尿病と診断され、登録前少なくとも2週間の食事療法、運動療法を受けた患者</li> <li>・ 登録時に8～16歳である小児患者又は17歳以上である成人患者</li> <li>・ 登録時のHbA<sub>1c</sub>が6.5%以上、12.0%未満の小児又は成人患者、又は登録時に2 mg/日以下のグリメピリド錠の投与を受けている小児患者</li> </ul>
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。 (1) 2型糖尿病以外の糖尿病と診断された患者 (2) 登録前8週間以内に、グリメピリド錠以外の経口血糖降下剤、インスリン製剤又はInsulin-like growth factor (IGF)-1製剤の投与を受けた患者 (3) グリメピリド錠を投与されたことがある成人患者 (4) 登録前12週間以内に、重症ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡を発症した患者

除外基準	<p>(5) 肝機能検査異常として AST 又は ALT が正常上限の 2.5 倍を超える患者*、腎機能検査異常としてクレアチニンが 2.0 mg/dL を超える患者 (* 脂肪肝を有する患者は ALT、AST が 3 倍を超える患者)</p> <p>(6) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷を持った患者</p> <p>(7) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者</p> <p>(8) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者。授乳中の患者</p> <p>(9) グリメピリド錠の成分又は他のスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(10) 血糖値に影響を与える薬剤 (全身投与のステロイド等) により治療中の患者</p> <p>(11) 登録前 16 週間以内に、他の治験薬の投与を受けた患者</p> <p>(12) その他、試験責任医師又は試験分担医師が、本試験に不適当と判断した患者</p>
試験薬の用法・用量 投与期間	<p><b>被験薬：</b>アマリール 1 mg 錠又は 3 mg 錠</p> <p><b>投与方法：</b>  <b>0.5 mg/日又は 1 mg/日</b>  1 日 1 回、朝、食前又は食後に経口投与した。  <b>2~6 mg/日</b>  1 日 1~2 回、朝又は朝夕、食前又は食後に経口投与した。  通常 1 mg/日から投与を開始し、FPG (空腹時血糖) 値、SMBG (自己測定空腹時血糖) 値、及び HbA<sub>1c</sub> 値を参考として 4 週間ごとに最大 6 mg/日まで増量した。目標とする FPG 値 (mg/dL) は 80~130 未満、SMBG 値 (mg/dL) は 80~130 未満、HbA<sub>1c</sub> 値は 6.5% 未満とした。なお、低体重患者の場合は 0.5 mg/日から投与を開始することも可能とした。また、登録時にグリメピリド錠の投与を受けている小児被験者では、登録時点の投与量を初期用量として試験を開始した。  原則として「(0.5 mg/日)→1 mg/日→2 mg/日→4 mg/日→6 mg/日」の順で増量を行った。漸増後に決定された維持用量がさらに 8 週間投与され、観察検査が終了した時点で試験終了とした。  なお、維持用量を含む試験期間中に、規定された増量時期以外に投与量の変更が必要になった場合 (例えば、低血糖又は有害事象発現による減量、血糖コントロール悪化による増量等) は、試験責任医師/試験分担医師の判断により投与量の増減を行うことも可能とした。</p> <p><b>投与期間：</b>12~28 週間</p>
評価項目	<p>有効性  主な評価項目：投与開始時と最終観察時における HbA<sub>1c</sub> の差  その他の評価項目：投与開始時と最終観察時における空腹時血糖値 (FPG 及び SMBG) の差</p> <p>安全性  有害事象、低血糖、臨床的に重要となる可能性のある検査値異常の出現頻度、投与開始時と最終観察時における体重の変化、投与開始時と最終観察時における BMI の変化、投与開始時と最終観察時における小児被験者の肥満度の変化、発現した主要な有害事象の薬物動態との関連</p> <p>薬物動態  薬物動態パラメータの推定</p>

#### 4-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT (intention to treat) 集団において糖尿病性合併症が認められた割合は、小児全体で 2.9% (1/35 例)、成人で 16.0% (17/106 例) であった。糖尿病罹病期間 (平均値±標準偏差) は、小児全体で 21.1±19.7 カ月、成人で 47.9±49.5 カ月であった。2 型糖尿病治療薬の前治療期間 (平均値±標準偏差) は、小児全体で 10.1±7.6 カ月、成人で 35.2±37.0 カ月であった。

ITT 集団におけるインスリン分泌状態の指標である C-ペプチド、IRI (immunoreactive insulin) 及び HOMA-β、並びにインスリン抵抗性の指標である HOMA-R のベースライン値の要約を表 8 に示した。インスリン分泌量が低下していたと考えられる C-ペプチドが 0.7 ng/mL 未満の被験者は、小児、成人いずれの集団でも認められなかった。IRI は小児が成人に比べて高く、小児における高インスリン血症の存在を示唆していた。HOMA-β は成人が小児に比べて低く、成人ではインスリン分泌能が低かったことが示唆された。HOMA-R は小児が成人に比べて高く、小児ではインスリン抵抗性が高かったことを示唆していた。

表 8

項目	小児			成人 (N=106)
	未治療 (N=10)	既治療 (N=25)	全体 (N=35)	
C-ペプチド (ng/mL)	3.82±2.60	3.58±1.98	3.65±2.14	2.46±1.13
IRI (μU/mL)	21.07±21.84 <sup>1)</sup>	20.46±15.46	20.62±17.02 <sup>2)</sup>	8.02±7.07 <sup>3)</sup>
HOMA-β (%)	107.76±98.90 <sup>1)</sup>	101.12±99.61	102.88±97.96 <sup>2)</sup>	31.07±30.52 <sup>3)</sup>
HOMA-R (%)	7.38±7.87 <sup>1)</sup>	8.72±6.95	8.37±7.11 <sup>2)</sup>	3.27±2.84 <sup>3)</sup>

1) n=9、2) n=34、3) n=104

#### 4.3. 有効性

ITT集団において、成人では本剤による治療によりHbA<sub>1c</sub>、FPG、SMBGのいずれも有意に低下したが、小児では、全体、未治療、既治療いずれの集団においても有意な値の変化は認められなかった（表9）。なお、PPS（per protocol set）集団での小児全体の投与開始時と最終観察時におけるHbA<sub>1c</sub>の差は $-0.61 \pm 1.54\%$ （n=30）であり、統計学的に有意な差が認められた。服薬不良及び維持用量相期間違反によりPPSから除外された被験者のHbA<sub>1c</sub>が投与開始時8.6%から最終観察時15.1%に悪化したことが全体の結果に大きく影響したと申請者は考察した。

表9 臨床経過項目の投与開始時の値と観察終了までの最終値の比較（ITT）

検査項目	症例数	開始時		最終時		最終時－開始時		
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
HbA <sub>1c</sub>	小児	35	8.26	1.98	7.85	2.04	-0.41	1.90
	成人	105	8.70	1.37	7.18 <sup>1)</sup>	0.85	-1.50	1.08
空腹時血糖値（FPG）	小児	35	159.6	64.0	155.9	61.3	-3.7	60.6
	成人	106	166.7	37.2	134.7	22.6	-32.0	34.4
自己測定空腹時血糖（SMBG）	小児	24	158.9	69.0	140.8 <sup>2)</sup>	50.0	-18.4	70.5
	成人	63	156.9	44.4	123.8 <sup>3)</sup>	26.9	-32.8	44.8

1) n=106、2) n=26、3) n=64

#### 4.4. 安全性

ITT集団における試験薬の服薬期間平均値（標準偏差）は、小児全体で120.1（±43.0）日、成人で104.4（±34.2）日であった。ITT集団における投与開始時及び最終観察時に最も多く用いられた試験薬の用量は、小児全体で1 mg/日（20/35例）及び1 mg/日（13/35例）、成人で1 mg/日（54/106例）及び1 mg/日（50/106例）であった。

安全性解析対象症例（ITT）141例のうち、小児における副作用発現症例率は11.4%（4/35例）、成人における副作用発現症例率は24.5%（26/106例）であった。小児に発現した副作用の種類は、低血糖症3例、蛋白尿1例であった。成人において発現した副作用の種類は、低血糖症20例、便秘、下痢、口唇痛、倦怠感、ALT増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、関節痛、浮動性めまい、傾眠、上気道の炎症が各1例であった。なお、重篤な副作用はなかった。

投与開始時と比較して最終観察時の体重は、小児と成人いずれも統計学的に有意な増加を示した（表10）。BMIについても同様であった（表10）。

表10 臨床経過項目の投与開始時の値と観察終了までの最終値の比較

検査項目	症例数	開始時		最終時		最終時－開始時		
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
BMI	小児	34	26.02 <sup>1)</sup>	5.93	26.13	6.05	0.41	1.03
	成人	106	24.29	3.78	24.69	3.77	0.39	0.75
体重	小児	34	67.47 <sup>1)</sup>	21.88	67.99	22.31	1.62	2.76
	成人	106	63.50	11.90	64.49	12.08	0.99	1.87

1) n=35

#### 4.5. 薬物動態

FAS/PK（full analysis set/Pharmacokinetics）集団の被験者背景の要約を表11に示した。母集団モデルの構築及び個々の薬物動態パラメータの推定にはFAS/PKの136例（血清中グリメピリド濃度517ポイント）を用いた。最終モデルを用いてベイズ推定により被験者ごとに薬物動態パラメータを推定した結果、小児と成人の薬物動態パラメータの平均値は同程度であった（表12）。投与量ごとのAUC及びC<sub>max</sub>（最高血清中薬物濃度）についても小児と成人で同程度であった（表13）。小児と成人の身長及び体重に若干の差が認められたが、体表面積（小児： $1.7 \pm 0.3 \text{ m}^2$ 、成人： $1.7 \pm 0.2 \text{ m}^2$ ）にはほとんど差が認められなかったためと申請者は考察した。最終モデルから推定した投与量別の薬物動態パラメータを表13に示した。

薬物動態パラメータと効果（HbA<sub>1c</sub>及びFPGの測定値）並びに安全性（主な有害事象として低血糖及び胃腸障害の発現）との関係を検討した。その結果、AUCと投与前後のFPGの差にわずかな関連が認められたが、AUCとHbA<sub>1c</sub>の差との関連は認められなかった。また、AUCと有害事象には関連は認められなかった。

表11 被験者背景 (FAS/PK)

項目	小児 (N=31)	成人 (N=105)
年齢 (歳) *	13.4 (1.8)	61.9 (12.4)
性別 (男/女) *	15/16	65/40
身長 (cm) *	158.8 (11.9)	161.4 (9.2)
体重 (kg) *	66.7 (20.0)	63.5 (12.0)

表12 最終モデルから推定した薬物動態パラメータ (FAS/PK)

	小児 (N=31)	成人 (N=105)
CL/F (L/h)*	1.79 (0.77)	1.64 (0.59)
Vss/f (L)*	6.84 (0.09)	6.83 (0.11)
T <sub>1/2</sub> (h)*	3.15 (1.38)	3.30 (1.60)

表13 最終モデルから推定した投与量別の薬物動態パラメータ (FAS/PK)

最終投与量	AUC (ng·h/mL)		C <sub>max</sub> (ng/mL)	
	小児	成人	小児	成人
0.5 mg	N=5 328.3 (99.5)*	N=36 342.1 (115.2)*	N=5 65.5 (0.8)*	N=36 64.3 (8.3)*
1.0 mg	N=13 659.4 (403.5)*	N=60 710.6 (399.2)*	N=13 128.9 (6.4)*	N=60 127.5 (16.8)*
1.5 mg		N=3 1,014.8 (287.1)*		N=3 198.2 (5.9)*
2.0 mg	N=7 1,460.4 (428.5)*	N=3 1,283.6 (195.5)*	N=7 207.1 (98.0)*	N=3 259.0 (3.2)*
3.0 mg	N=6 1,790.8 (367.2)*	N=3 1,751.4 (505.1)*	N=6 339.3 (120.1)*	N=3 386.8 (9.9)*

\* 表11～13いずれも平均値 (標準偏差)

#### 4-6. まとめ

日本人の小児2型糖尿病患者 (8～16歳) 及び成人2型糖尿病患者 (17歳以上) を対象としてグリメピリド錠 (0.5～6 mg/日) を投与した場合のグリメピリド錠の薬物動態は成人及び小児で同様であった。小児患者の収集症例数が少なかったこと、小児未治療患者数が少なかったこともあり、ITT集団の小児におけるグリメピリド錠の有効性を明確に示すことはできなかった。

### 5. 副作用及び感染症

#### 5-1. 重篤な副作用

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に副作用・感染症症例報告を行った重篤な副作用は605例683件であった。このうち、「使用上の注意」から予測できる (以下、「既知」という) 重篤な副作用は526例571件であった。その主な内訳は、「低血糖症」191件、「低血糖昏睡」93件、「肝機能異常」77件、「肝障害」46件であった。既知・重篤な副作用について、副作用の発生傾向に注意すべき変化は認められなかった。また、未知の重篤な副作用は99例112件であった。その主な内訳は、「心不全 (急性心不全、心嚢液貯留、胸水含む)」9件、「横紋筋融解」6件、「骨髓異形成症候群」4件、「大球性貧血」、「再生不良性貧血」が各3件であった。

「心不全」関連事象を発現した9件中2件は死亡例であった。死亡例2件中1件は、本剤投与開始から2週間後に「虚血性心不全」により死亡した。患者は10年以上の糖尿病歴、高脂血症の合併及び心筋梗塞の既往を有しており、本剤よりも心血管系基礎疾患に起因した症例と申請者は考察した。他の1件は、本剤投与開始から5ヵ月後に「急性心不全」により死亡した。患者は高脂血症、高血圧及び不整脈を合併しており、長期にわたり血糖及び血圧のコントロールが不良で、動脈硬化、心血管系疾患の存在が疑われた症例であり、患者の基礎疾患に起因したと申請者は考察した。

その他未知の重篤な副作用について、いずれの事象も、本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積は少なく、現時点で「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと申請者は考察した。

再審査期間中に21例23件の死亡例が報告された。副作用の内訳は、「低血糖昏睡」9件、「低血糖症」、「心不全」 (急性心不全を含む) が各2件、「低血糖性脳症」、「血栓性脳卒中」、「無顆粒球

症」、「ショック」、「肝不全」、「劇症肝炎」、「多臓器不全」、「突然死」、「黄疸指数上昇」、「血小板数減少」が各1件であった。

「低血糖」関連事象として12例12件の死亡例が報告された。1例目は、うつ病で拒食・拒薬状態の患者が、本剤投与開始から5ヵ月後に「低血糖症」及び「ショック」を発現した。処置が行われて低血糖症は改善したが、傾眠状態増悪、ショック状態からアシドーシス、播種性血管内凝固症候群に至り、有害事象発現日から10日後に死亡した。「低血糖症」に関しては本剤以外に、拒食や有害事象発現の3日前より併用されていたクロミプラミン塩酸塩の影響も考えられること、「ショック」については糖尿病患者が易感染性であることから、肺炎或いは中心静脈栄養法による感染を来し、敗血症に至った可能性が高いと申請者は考察した。2例目は、本剤の投与増量後に「低血糖症」を発現した（投与期間不明）。処置により一旦回復したため帰宅したが、再度「低血糖症」を発現し、死亡した。低血糖症発現から死亡までの経過、死因等の情報が得られず評価困難な症例であった。3例目は、本剤投与開始から約2週間後に「低血糖昏睡」を発現した。加療を行うも回復せず、尿路感染、呼吸器感染を繰り返し、有害事象発現から2ヵ月後に敗血症、急性循環不全で死亡した。発見が遅れ、約17時間の低血糖状態持続により、意識障害回復が困難になったと申請者は考察した。4例目は、寝たきり状態で認知症の患者が本剤投与1.5ヵ月後に「低血糖昏睡」を発現し、有害事象発現から2週間後に死亡した。死因に関しては医師からの情報が得られず、本剤との因果関係の評価は困難であった。5例目は、本剤投与開始から約3年後（ピオグリタゾン塩酸塩併用1年後）に「低血糖昏睡」を発現し有害事象発現から約2週間後に死亡した。低血糖発現前日に風邪気味で健康状態不良とのことであり、低血糖発現の誘因として食物摂取不十分が疑われ、更に低血糖発現の発見及び処置が遅れたため重篤な脳障害に至ったものと申請者は考察した。6例目は、本剤投与開始から1年後に「低血糖昏睡」を発現し、脱水、心不全により有害事象発現から2日後に死亡した。一人暮らしのため、低血糖状態のまま約1日放置され、発見が遅れたことが、加療後も意識が回復しなかった原因であると申請者は考察した。7例目は、本剤、インスリン及びボグリボースを投与中に低血糖昏睡を発現（投与期間不明）し、有害事象発現から2日後に死亡した。死因等の詳細情報を得られなかったため、本剤との因果関係は評価困難であった。8例目は、本剤投与開始1.5年後（ボグリボース併用）に「低血糖昏睡」を発現し、肝・腎機能障害に至り有害事象発現から2週間後に死亡した。「低血糖昏睡」発現と本剤との関連性については、有害事象発現当日の詳細情報が不足しており、評価困難であった。一人暮らしであったため、少なくとも1日以上低血糖状態のまま放置されたと考えられ、患者の発見、処置の遅れが症状を重篤化し、致命的転帰を辿った可能性があるとして申請者は考察した。9例目は、本剤投与中（投与期間不明）に「低血糖昏睡」を発現し、有害事象発現3週間後に多臓器不全により死亡した。低血糖発現前の投薬状況、詳細経過情報が不明であり、評価困難であった。10例目は、慢性腎不全を有しており、本剤投与開始8ヵ月後に「低血糖昏睡」を発現し、有害事象発現約1ヵ月後に死亡した。死亡と本剤との関連性に関しては、摂食が低下していたにも拘わらず本剤の投与が継続されたことに加え、本剤の禁忌である慢性腎不全の患者に使用したことにより、致命的転帰を辿った可能性があるとして申請者は考察した。11例目は、本剤投与開始約2年後（アカルボース併用）に「低血糖昏睡」を発現し、有害事象発現約3ヵ月後に死亡した。死亡に関しては、肺炎による摂食低下や発熱により基礎代謝が亢進していたことに加え、本剤の禁忌である肝硬変症の患者に使用したことにより、致命的転帰を辿った可能性があるとして申請者は考察した。12例目は、血糖コントロール良好（HbA<sub>1c</sub>5.9%）な高齢者であり、本剤投与後（投与期間不明）に低血糖昏睡を発現し、有害事象発現3週間後に「低血糖性脳症」にて死亡した。血糖コントロール良好な患者に本剤を漫然と投与継続したこと、低血糖発現後の発見、処置の遅れが「低血糖性脳症」となり致命的転帰を辿った可能性があるとして申請者は考察した。死亡時の詳細情報不足で評価困難な症例を除き、本剤と「低血糖」による死亡との関連性を強く示唆する症例は少ないことから、現時点では更なる安全確保措置を講じる必要はないと申請者は考察した。

他の転帰死亡例についても、報告症例が少ないこと、基礎疾患の影響が考えられる症例、情報不足の症例等であり、現時点ではさらなる安全確保措置を講じる必要はないと申請者は考察した。

## 5.2. 非重篤な副作用

再審査期間中に「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用として597例629件の副作用を収集した。主な副作用は、「感覚障害（感覚鈍麻、錯感覚、感覚障害、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、顔面感覚鈍麻を含む）」43件、「視覚・視力障害（視野欠損、複視、光視、羞明、霧視、視力低下、視力障害を含む）」28件、「味覚障害（味覚消失、味覚異常、味覚減退を含む）」27件、「体重増加」22件、「傾眠」18件、「女性化乳房」14件、「動悸」、「着色尿」、「口渇」、「血圧上昇」が各13件、「腹痛」9件等であった。

これらのうち、「視覚・視力障害」及び「腹痛」については、CCDS（company core data sheets）にそれぞれ「一過性の視力障害」及び「腹痛」の記載があること、本剤との因果関係を否定できない症例が集積したため、2010年3月に「使用上の注意」を改訂し、「一過性の視力障害」及び「腹痛」を「その他の副作用」の項に追記した。その他の副作用に関しては、本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積は少なく、現時点で安全確保措置を講じる必要はないと申請者は考察した。

## 5.3. 本剤投与による又は投与によると思われる感染症の有無

再審査期間中に、感染症症例の報告はなかった。

機構は、「低血糖」関連事象として12例の転帰死亡例が認められている点、「低血糖昏睡」であることを家族が気づかず処置が遅れた症例、摂食不良の状態通常通り本剤を服用したため「低血糖昏睡」に至った症例が複数認められているため、患者、その家族及び介護者に対する「低血糖」への対処法の周知について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の「患者向け医薬品ガイド」<sup>2</sup>において「多く使用した時（過量使用時）の対応」・「この薬の使用中に気をつけなければならないことは？」の項に、低血糖症の臨床症状（脱力感、強い空腹感、冷や汗、動悸、手足のふるえ、意識が薄れるなど）があらわれる可能性について、また、低血糖昏睡の初期症状として意識が薄れてきた場合は、ただちに受診するよう注意喚起している。更に、低血糖昏睡が発現する可能性があることから、本剤を服用していることを必ず家族や周囲の人に知らせるよう、注意喚起している。

この他に、患者やその家族向けの低血糖に関する説明として複数の資料を作成し、納入先の病院・診療所・薬局等への配布・説明会の開催などを通じ、注意喚起を行っている。低血糖発現時の対応として、「糖尿病患者用IDカード」を作成し、患者自身が常に携帯し、低血糖発現時に自分の症状を周囲に知らせるために使用できるようにしている。また、当社ホームページの患者向けページに、糖尿病の治療や予防に関する様々な情報を記載した「糖尿病がよくわかるDM TOWN」を作成し、低血糖の予防及び発現時の対処について掲載している<sup>3</sup>。更に、2006年から毎年、患者やその家族を対象とした、講演会、トークショー等を活動の中心とした「ヘモグロビンエーワンシー（HbA<sub>1c</sub>）認知向上運動」を実施し、その中で、低血糖症に対する認識、発現した場合の対処について理解が深まるよう活動している。

しかしながら、「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」による2010年4月7日付作成（2010年4月19日付修正）のRecommendationを受け、申請者は、DPP-4（Dipeptidyl Peptidase-4）阻害剤と本剤との併用時の注意という視点に留まらず、本剤による低血糖発現の危険性及び発現した場合の対処方法についても、医薬情報担当者を通じて更なる注意喚起の徹底を行うこととし、現在実施中の状況にある。これらの注意喚起は継続的に実施することが肝要であることから、今後とも、患者の視点に立った情報提供について、適宜必要な見直しを行っていく所存である。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して現時点で対応が必要な問題点はないと判断した。

<sup>2</sup> [http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/780069\\_3961008F1020\\_1\\_17G.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/780069_3961008F1020_1_17G.pdf)

<sup>3</sup> <http://www.dm-town.com/>

## 6. 相互作用

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に副作用・感染症症例報告を行った相互作用は19例19件であった。「使用上の注意」、「相互作用」の項から予測できる薬剤との相互作用（以下、「既知の相互作用」という。）の内訳は、「クラリスロマイシン」との併用が6件、「レボフロキサシン」又は「シプロフロキサシン」との併用が5件、「ロキソプロフェンナトリウム」との併用が2件、「ミグリトール」、「スルファメトキサゾール・トリメトプリム」、「ジソピラミド」及び「アテノロール」との併用が各1件であり、報告された臨床症状は「低血糖」関連事象（「低血糖症」又は「低血糖昏睡」）であった。「使用上の注意」、「相互作用」の項から予測できない薬剤との相互作用（以下、「未知の相互作用」という。）の内訳は、「ロサルタンカリウム（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤）」及び「中国産健康食品（聖首牌莽莢膠囊：Qiao Qi Jiao Nang）」との併用が各1件であり、報告された臨床症状は「低血糖症」であった。「使用上の注意」、「相互作用」の項から予測できる薬剤との相互作用であるが、「使用上の注意」に記載された臨床症状と報告内容が一致しないため未知の副作用と申請者が判断した症例は、「ワルファリンカリウム（血液凝固阻止剤）」との併用が2件で、報告された臨床症状は、「高血糖」及び「凝固時間短縮」が各1件であった。未知の相互作用及び未知の副作用のいずれの症例も、本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積は少なく、申請者は現時点で「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと考察した。

なお、2009年12月以降、DPP-4阻害剤が新たに販売開始されたため、申請者は2010年3月に「使用上の注意」を改訂し、「相互作用」の「併用注意」の項にDPP-4阻害剤を追記した。また、2010年4月に新たなDPP-4阻害剤が販売開始されているため、添付文書の記載整備を行う予定である。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、新たな対応の必要はないと判断した。

## 7. 重大な措置、海外からの情報

### 7-1. 外国における承認状況

本剤は、1995年11月にアメリカ合衆国で承認され、2008年12月時点でドイツ、フランス、イギリスを含む100カ国以上において承認・販売されている。

### 7-2. 安全性又は有効性に関する重大な措置（外国を含む）

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に報告した措置報告は海外からの安全性に関するもの2報であった。いずれも、国内における製品の回収や「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置が必要と考えられるものではなかった。国内における重大な措置について該当事項はなかった。

## 8. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省/機構に報告した安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。