

## 承認内容の要旨

一般名： 塩酸ピオグリタゾン  
販売名： 塩酸ピオグリタゾン、アクトス錠 15、同 30  
承認取得者名： 武田薬品工業株式会社

承認日： 平成 11 年 9 月 22 日

### 効能・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ずインスリン抵抗性が推定される場合あるいはスルホニルウレア剤が効果不十分な場合に限る）

# 調査報告書

平成11年6月14日

新医薬品第一調査会

調 査 品 目	一 般 名	塩酸ピオグリタゾン
	販 売 名	塩酸ピオグリタゾン、アクトス錠15、同30
製造承認を 申請した会社名		武田薬品工業株式会社
<p><b>調査の概要</b></p> <p><b>&lt;調査品目の概要&gt;</b></p> <p>塩酸ピオグリタゾンは、武田薬品工業（株）において新規に合成されたインスリン抵抗性を軽減するタイプの糖尿病薬であり、化学名は、(±)-5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride である。本薬は、インスリン分泌を介して作用する糖尿病薬や消化管のα-グルコシダーゼを阻害して糖の吸収を遅延・抑制する糖尿病薬と異なり、インスリン受容体のインスリン結合部以降に働いてインスリン抵抗性を軽減するとともに、肝における糖産生を抑制して、末梢組織における糖利用を高めて血糖を低下させる特徴を有する糖尿病薬である。</p> <p>今回、「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ずインスリン抵抗性が推定される場合あるいはスルホニルウレア剤が効果不十分な場合に限る）」を効能・効果とする薬剤として、1錠中にピオグリタゾン15mg又は30mgを含有する錠剤の製造承認申請が武田薬品工業（株）からなされたものである。</p> <p><b>&lt;規格及び試験方法&gt;</b></p> <p>物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する調査会審議では、1) 安全性試験や臨床試験に用いられたロット中の不純物プロファイルを一覧表として提出すること、2) 製剤の溶出試験について、バイオアベイラビリティを保証するものとなっているかどうかについてコメントすること、3) 原薬の類縁物質試験及び定量法並びに製剤の定量法の分析法バリデーションについて、室内再現精度の評価が不十分であるので再検討することなどの点についてコメントを求めた。これらに対する回答も含めて検討した結果、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。</p> <p><b>&lt;安定性&gt;</b></p>		

原薬については、ポリエチレン袋中に密閉して行われた長期保存試験（25℃、60%RH、36箇月）及び加速試験（40℃、75%RH、6箇月）において、いずれの測定項目においても変化は認められず安定であった。また、製剤についても、PTP包装品あるいはガラス容器包装品として行われた長期保存試験（25℃、60%RH、36箇月）及び加速試験（40℃、75%RH、6箇月）において、いずれの包装においても、すべての測定項目において変化は認められず安定であった。以上の結果から、原薬は、ポリエチレン袋に入れて室温で保存するとき、また、製剤は、PTP包装品あるいはガラス容器包装品として室温で保存するとき、長期間品質を保証できるものと判断されたため、有効期間についてはいずれも室温で3年間とした。

#### <一般毒性>

急性毒性試験はマウス、ラット及びサルを用いて経口投与で行われ、マウス・ラットのLD<sub>50</sub>値は1,814mg/kg以上、サルの概略の致死量は240mg/kg以上であった。反復投与毒性試験はラット、イヌ及びサルを用いて経口投与にて13週、26週及び52週の試験が行われ、これらの成績から共通の所見として、本薬の薬理作用に起因すると考えられる心重量の高値及び貧血がみられたが、いずれも回復性を示した。調査会では無毒性量と臨床用量との関係から、本薬の安全性についての見解を求めたところ、本薬の主要な毒性である心重量の高値は病的な心肥大ではなく、本薬の薬理作用であるインスリン感受性増強作用により、血漿容量が増加した結果発現した変化であり、サルの無毒性量は臨床用量に対し十分な安全域があることから心臓への影響は少ないと考えるとの回答が得られたが、調査会では、使用上の注意に重篤な心疾患のある患者には慎重投与することを記載させた。変異原性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣培養細胞(CHO, AS52)及びマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びにラット肝初代培養細胞を用いた不定期DNA合成試験を実施し、いずれの試験においても陰性の結果が得られた。さらに類縁物質であるI、IIIと本薬の混合物は細菌を用いた復帰突然変異試験において陰性結果を示した。ラットを用いたがん原性試験では、膀胱腫瘍の増加が認められた。調査会では本薬の膀胱への影響について臨床試験に参加した患者のフォローアップの状況を報告させると共に、膀胱増殖性病変発生と結石形成との相関について説明を求めたところ、現時点でのフォローアップ成績よりヒトに膀胱腫瘍を発現させる可能性は少なく、さらに種々の動物試験の検討結果からラットでみられた膀胱腫瘍は膀胱結石等の石灰化病変が誘因となり膀胱上皮に腫瘍を含む増殖性病変を誘発したもので、ラットに特有の変化であると考えられ、本薬がヒトでの結石形成や膀胱の増殖性病変を増加させる可能性は極めて低いと考えられるとの回答が得られ、これを了承し、「ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。」と発現頻度増加の事実のみを、さらに類縁で報告されているマウス結腸腫瘍発生報告についても事実のみを「その他の注意」に記載させた。代謝物及び類縁物質の毒性試験では新たな毒性の発現及び

毒性の増強はみられなかった。

#### <生殖・発生毒性>

生殖・発生毒性試験は、ラットとウサギ（器官形成期投与）を用いて経口投与により行われ、催奇形作用は認められなかった。高用量群で胎児死亡率が上昇し、胎児・出生児の体重低下、生後発育の遅延傾向がみられたため、使用上の注意に記載して注意を喚起するとともに、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本薬を投与禁忌とした。次世代の発生に対する無毒性量は、ラット繁殖試験で 3mg/kg、ラット及びウサギの器官形成期投与試験でそれぞれ 10mg/kg 及び 80mg/kg、ラット周産期及び授乳期投与試験で 3mg/kg であった。

#### <薬理>

本薬は肥満型インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) モデルマウス (KKA') 及びラット (Wistar fatty)、非肥満型インスリン NIDDM モデルである Goto-Kakizaki ラット、肥満ラット (Zucker fatty)、肥満ビーグル犬において、それぞれ 2.4mg/kg/day、1.0mg/kg/day、10mg/kg/day、3mg/kg/day、100  $\mu$  g/kg/day の反復投与で血液あるいは血漿中のグルコースあるいは TG 値を有意に低下させた。一方、ストレプトゾトシン処置により作成したインスリン依存性糖尿病 (IDDM) ラットに対しては 100mg/kg/day でも高血糖に影響しなかった。正常ラット (SD) に対しては 100mg/kg/day でも血漿グルコースやインスリンレベルに影響しなかったが、血漿 TG は 10mg/kg/day で有意に低下させた。これらの結果から本薬がインスリン抵抗性を軽減して、糖及び脂質代謝を改善すると思われた。本薬 3 あるいは 10mg/kg/day は Wistar fatty ラット及び Zucker fatty ラットの耐糖能を改善するとともに、インスリン感受性を増強させた。また、KKA' マウスに反復投与すると横隔膜や脂肪組織におけるグルコース取り込みが促進した。また、Wistar fatty ラットのインスリンによる肝糖産生抑制作用や末梢糖利用促進効果を高めた。なお、インスリン感受性の高い lean ラットにおいては作用を示さなかった。これらは本薬が糖尿病時のインスリン抵抗性を軽減することを示唆している。Wistar fatty ラットにおいては高血糖に伴い、腎症を発現するが、本薬 (3mg/kg/day) はこれらを抑制した。本薬の作用機序として Wistar fatty ラットの末梢組織（後肢ヒラメ筋）におけるインスリンによるグリコーゲン合成や解糖の促進作用が示された。一方、脂肪細胞のインスリン結合には影響しないが、インスリンによるグルコース酸化及び総脂質合成亢進作用を有意に増強した。これらは本薬の作用部位がインスリン受容体結合部位以後にあることを示している。また、本薬は Wistar fatty ラットにおける糖尿病的变化と並行して現れる TNF- $\alpha$  値の上昇を抑制した。

以上のように本薬が各種糖尿病モデルにおいて作用を示すこと、また、末梢における糖利用を高め、インスリン感受性を高めることが示されたが、本薬の本質的な作用機序については不明確であった。そこで、調査会では本薬がアンカップラーとして作用する可能性、及び発熱作用について問い合わせたが、それらについては否定する回

答が得られ、了承した。また、本薬はチアゾリジンジオン誘導体の一つであるが、それらが peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)- $\gamma$  に結合することが示されていることから、本薬が PPAR に作用し、ペルオキシゾーム増殖を介して脂肪代謝を高めている可能性について問い合わせたが、PPAR- $\gamma$  が脂肪組織にも存在すること及び形態的にペルオキシゾーム増殖は認められないとの回答のみで、ペルオキシゾーム酵素の変化については回答が得られなかった。また、最近、チアゾリジンジオン誘導体が必ずしも PPAR- $\gamma$  にのみ結合するのではないこと、また、PPAR のチアゾリジンジオン誘導体との結合には種差があることが報告されたことから、ヒト肝細胞においてペルオキシゾームに対する作用を形態学的及び生化学的に検討することを求めた。しかし、上の報告はごく最近の学会（平成 11 年度薬理学会総会）において行われたものであり、再現性や信頼性についてまだ不確定なところがあること、及び糖尿病用薬としての一応の作用及び作用機序については既に示されていることから、ヒト肝細胞における検討は速やかに実験を行い、その結果を報告させることとした。

一般薬理試験においては、臨床用量との関係で特に留意すべき作用は認められなかった。

#### <吸収・分布・代謝・排泄>

本薬の代謝は実験動物としてラット、マウス、イヌ及びサルを用いて検討されている。<sup>14</sup>C 塩酸ピオグリタゾンラットに経口投与すると、未変化体の  $T_{1/2}$  は 2.6 時間であり、放射能は各組織に広く分布したが、その組織中濃度は肝臓を除き、血漿中濃度よりも低かった。また、本薬はラットでは主に肝臓及び腎臓で代謝物 (M I - M VI) へと代謝され、代謝に関与するシトクローム (CYP) P-450 として、ヒト CYP 発現細胞を用いた実験から CYP2C8, 2C9 等計 7 種が同定された。

本薬はヒト血清タンパクと高い結合率を示したことから、グリベンクラミド等計 12 種の薬物との間でヒト血清アルブミンとの競合結合性を検討したところ、併用してもこれら薬物の血清中濃度は大きく変化しないと考えられた。

健康成人に対する 5 - 60mg の空腹時単回経口投与では、血清中未変化体及び活性化化合物合計 [未変化体及び活性代謝物 (M II, M III, M IV)] 濃度は用量依存的に増大した。活性化化合物合計の血清中濃度の  $T_{1/2}$  は 20.4 時間 (30mg 投与時) と比較的長く、1日1回投与の可能性が示唆された。

本薬の薬物動態に関する食事の影響を検討したところ、AUC、 $C_{max}$  には差が認められず、食事の影響はないと判断された。ヒトに対する反復投与試験結果から、未変化体及び活性化化合物合計の血清中濃度は共に用量依存的な増加が認められ、また 6 - 7 日目に定常状態に達した。

高齢者を対象にした 1日1回 10 日間の反復投与試験結果から、健常人と同様、高齢者においても反復投与による蓄積性はないと判断され、本薬の薬物動態における加齢の影響は殆どないものと考えられた。

本薬の薬物動態はインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者と健常人との間に差

は認められず、またスルホニルウレア (SU) 剤あるいはボグリボースの併用によっても変化しないものと考えられた。NIDDM 患者においても長期投与により本薬の薬物動態は変化することはなく、蓄積性はないと判断された。

調査会の審議では提出された資料からは特に問題となる点は認められなかった。

#### <臨床>

臨床試験は健康成人男性志願者 99 名、健康高齢男性志願者 11 名、及び NIDDM 患者 1532 名を対象に実施された。

第 I 相試験は健康成人男性を対象に、単回投与では 5mg、15mg、30mg、45mg 及び 60mg、反復投与は 9 日間投与（1 日投与後 2 日目休薬し 3 日目より 7 日間連日投与）で 15mg（1 日用量、以下同様、分 1）、30mg（分 1）、60mg（分 2）及び 60mg（分 1）の安全性について検討された。単回投与では自他覚症状、臨床検査値の異常変動等は認められず、反復投与ではプラセボを含む一部の症例に血中脂質の変動及び肝機能検査値異常がみられたが、いずれも軽度であり回復した。また、健康高齢男性を対象に 15mg 及び 30mg（分 1）の 10 日間投与（2 日目及び 3 日目休薬後 7 日間連日投与）を行い安全性を検討したところ、忍容性は良好であった。

前期第 II 相試験は、食事療法でコントロールされている NIDDM 患者のうち空腹時血糖値が 150mg/dL 以上（以後、食事療法 NIDDM）の原則として外来患者、計 188 例を対象に、BMI 層別無作為割付単盲検法により、30mg、15mg、7.5mg 及びプラセボの 4 用量群で、1 日 1 回朝食前又は朝食後投与 8 週間の有効性及び安全性について検討された。有効性の指標として投与開始時と比較した 8 週後変化率は 75g OGTT 血糖時間曲線下面積、HbA<sub>1c</sub> 及び 1,5-AG のいずれも 30mg 群、15mg 群で有意な減少（1,5-AG は上昇）を示し、また、用量相関性が認められた。安全性では、30mg 群、15mg 群で全般安全度の「問題なし」以外の率がやや高く用量相関性が認められた。

食事療法 NIDDM の入院患者 16 例を対象とした臨床薬理試験では、1 日 1 回 60mg、30mg 及び 15mg の 3 用量を用い、2 週間の投与期間で、本薬の血糖日内変動及び安全性について検討された。投与前と 14 日後の血糖日内変動を比較すると、60mg 及び 30mg 投与では、本薬投与後の血糖平均値は投与前の値をいずれも下まわったが、15mg では投与前後の差は小さなものであった。本薬との関連性が否定できない自他覚症状 1 例 2 件（下痢、嘔吐）、臨床検査値異常変動 2 例 3 件が発現したがいずれも軽度であった。また、SU 剤を使用中の NIDDM 入院患者 10 例を対象とした臨床薬理試験では、SU 剤に本薬（1 日 1 回 30mg 分 1）を 7 日間併用した場合の、それぞれの薬剤の血清中濃度、SU 剤の蛋白結合率に及ぼす本薬の影響、安全性及び血糖日内変動について検討された。SU 剤と本薬の併用により低血糖などの危惧すべき薬物相互作用はみられず、自他覚的副作用及び臨床検査値の異常変動も認められなかった。SU 剤併用患者における有効性については、7 日間という短期投与であったが有意な血糖下降作用が認められた。

後期第 II 相試験では、食事療法 NIDDM の原則として外来患者に対する単独投与試

験及び SU 剤使用中の NIDDM 患者に対する SU 剤との併用投与試験の 2 試験が、45mg、30mg、15mg 及びプラセボ群の 4 用量を用いた 12 週間投与で実施された。食事療法でコントロールされている NIDDM 患者 273 例を対象とした二重盲検比較試験は、主要評価項目である 12 週後空腹時血糖下降率において、実薬群は 3 群ともプラセボ群と比較して有意な改善を示し、投与量に依存して改善率の上昇が認められたが、15mg 群と 45mg 群には有意差があったが、30mg 群と 45mg 群には明確な差は認められなかった。SU 剤との併用試験は、臨床薬理試験で 7 日間投与の安全性が確認されているのみであるため、276 例を対象とした単盲検比較試験で検討された。主要評価項目である 12 週後の空腹時血糖下降率において、実薬群は 3 群ともプラセボ群と比較して有意な改善を示したが、15mg 群と比較して 30mg 群、45mg 群は改善傾向を示しており 15mg 群と 45mg 群には有意差が認められたが、45mg 群と 30mg 群には明確な差が認められなかった。安全性は、両試験共通して、自他覚的副作用では浮腫及び消化器症状、臨床検査では貧血及び LDH、CPK の上昇を主とするもので、特に重篤なものはみられなかった。以上より、本薬の通常用量としては 1 日 1 回 30mg が適切であり、年齢、症状により 15mg への減量又は 45mg への増量を可として第Ⅲ相試験に移行することは妥当と判断した。

第Ⅲ相試験は、本薬（1 日 1 回 30mg）を用い、食事療法 NIDDM の原則として外来患者 152 例を対象とした単独投与並びに SU 剤使用中の NIDDM 患者 149 例に対する SU 剤との併用試験が、プラセボを対照薬として 12 週間投与により実施された。いずれも主要評価項目は 12 週後の空腹時血糖下降率及び HbA<sub>1c</sub> 下降量である。食事療法 NIDDM に対する単独投与では、空腹時血糖及び HbA<sub>1c</sub> は本薬群で有意に下降し、プラセボ群ではほとんど変化はみられなかった。空腹時血糖下降率、下降量及び HbA<sub>1c</sub> 下降量については投与 4 週後、8 週後及び 12 週後のいずれの時点においても両群間に有意差がみられた。12 週後の空腹時血糖下降率は本薬群では 14.0 ± 16.2 %（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、プラセボ群では 3.2 ± 16.5 %（上昇）、12 週後の HbA<sub>1c</sub> 下降量はそれぞれ 1.08 ± 1.47 %、0.02 ± 0.99 %であった。SU 剤使用中の NIDDM 患者に対する併用投与においても、空腹時血糖及び HbA<sub>1c</sub> は本薬群では有意に下降し、一方、プラセボ群ではほとんど変化はみられなかった。空腹時血糖下降率、下降量及び HbA<sub>1c</sub> 下降量については投与 4 週後、8 週後及び 12 週後のいずれの時点においても両群間に有意差がみられた。12 週後の空腹時血糖下降率は本薬群では 19.3 ± 18.8 %、プラセボ群では 1.9 ± 16.9 %（上昇）、12 週後の HbA<sub>1c</sub> 下降量はそれぞれ 1.24 ± 1.33 %、0.08 ± 1.19 %であった。安全性は、食事療法 NIDDM では両群間に有意差はなかったが、SU 剤使用中の NIDDM において、有意差がみられ、本薬群で「問題なし」以外の率がやや高かった。自他覚的副作用では浮腫、臨床検査値異常変動では LDH 上昇、CPK 上昇が 30mg 群に比較的多くみられ、本薬の臨床適用にあたり留意すべき所見と考えられた。

これらの臨床試験に加えてボグリボースとの併用投与試験 [ボグリボースと本薬併用試験 (16 例) 及びボグリボースと SU 剤及び本薬との 3 薬併用試験 (36 例)]、長

期投与2試験（食事療法のみ又はSU剤を使用中のNIDDMを対象として、28週間投与105例、48週以上投与250例のいずれもオープン試験）が実施されている。長期投与試験では空腹時血糖及びHbA<sub>1c</sub>は投与期間中長期にわたり安定した下降を示し、効果の減弱はみられなかった。副作用としては、自覚症状の主なものは浮腫であり、臨床検査値異常はLDH上昇、CPK上昇であった。これらに蓄積性は認められていない。また投与期間が長くなることで発現頻度が増すことはなかった。浮腫はインスリン作用を増強させることにより、腎尿細管でのNa再吸収を亢進し循環血漿量を増加させることが関与しているものと考えられ、投与量の減量、中止あるいは利尿剤の投与などにより軽減・消失した。以上より、本薬は長期投与しても特に副作用発現頻度が増加することはなく、新たに発現した問題となる症状・所見もなく、臨床効果の上でも耐薬性はみられず長期投与が可能な薬剤であると判断された。

調査会では、UCGの測定値の変動が大きいため測定方法の妥当性を尋ねたが、描出不良や検査者の違いなどの可能性をあげ、かつこれら症例において随伴症状が認められなかったとの回答であった。また、長期投与試験でのLDH、CPK、BUN、Kの上昇がみられたことから、本薬の心・循環器系に対する影響について検討させたが、これら異常変動例において、CPK(MB)の上昇はなく、自覚随伴症状の併発も認められていないので危惧すべき心臓への明らかな影響を示唆する所見はないとの回答であった。しかしながら、UCG、ECG、心胸郭係数において関連性が否定できない異常変動があったこと、及び動物試験での所見を踏まえ、使用上の注意の慎重投与に記載し、定期的な心電図検査を行うことにすると回答を了承した。

本薬の特徴的な副作用である浮腫については、安全性採用例の7.1%(83/1177例)、申請用量の15-45mgでは7.3%(82/1121例)に発現しており、発現頻度を含めより詳細に添付文書に記載させた。また、女性に多く発現し(83例中63例(76%)が女性)、また女性は1日15mgの投与で効果がみられていることから、女性に投与する場合は15mgから開始することが望ましいと判断され、用法・用量に関連する使用上の注意に反映させた。また、類薬トログリタゾンで重篤な肝機能障害の報告があるため、本薬の臨床試験での発現頻度を検討させたが、本薬との関連性が否定できないGOT上昇は0.69%(8/1163例)、GPT上昇は0.86%(10/1167例)と低く、正常範囲上限の3倍を超えるものは、GOTは2件(最高値105、102U)のみであった。外国において、正常範囲の3倍を超えた異常変動は0.39%(10/2549)に認められている。本薬では動物実験における肝臓への移行の程度や反復投与毒性試験結果についてトログリタゾンと比較しても、本薬の肝臓に及ぼす影響は少ないものと推定されるが、基本骨格がトログリタゾンと共通で、重篤な肝機能障害が発現する可能性を完全には否定できないことから、使用上の注意に反映して注意を喚起することにした。すなわち、「重大な副作用」の項に、観察を十分に行うとともに、定期的(開始1年間は毎月、以降は3ヵ月に1回程度)に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う旨の記載を行った。また、日米欧での市販後調査で30,000例を集積し、肝機能障害発現頻度等の詳細な情報の収集を行うとのことであり了承し



た。

なお、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤やビグアナイド系薬剤との併用に関しては、類薬と同様な記載内容で「 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用経験は少ない。また、ビグアナイド系薬剤との併用経験はほとんどない。」と使用上の注意の「重要な基本的注意」に記載させた。

<結論>

以上のような審議の結果、本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。