

衛 研 発 第 2708 号

平成 14 年 5 月 14 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] アクトス錠 15、アクトス錠 30

[一般名] 塩酸ピオグリタゾン

[申請者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 5 月 30 日

[薬効分類名] 396 (糖尿病用剤)

[申請区分] 新効能医薬品 (4)

[化学構造式]

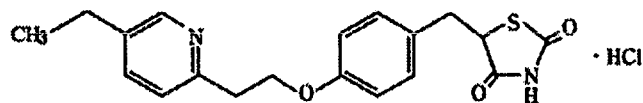
分子式

$C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

分子量

392.90

構造式



化学名

(日本名)

(±)-5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]ベンジル]-
チアゾリジン-2,4-ジオン 一塩酸塩

(英名)

(±)-5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-
thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

[特記事項]

製造承認事項一部変更承認申請

[審査担当部]

審査第一部

審査結果

平成 14 年 5 月 14 日作成

[販売名] アクトス錠 15、アクトス錠 30
[一般名] 塩酸ピオグリタゾン
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 5 月 30 日

[審査結果]

有効性について

第Ⅲ相非盲検試験、プラセボ対照二重盲検比較試験の結果より、インスリン抵抗性が推定される 2 型糖尿病に対する α -グルコシダーゼ阻害剤と本薬の 2 剤併用療法の有効性は確認されると判断した。

安全性について

第Ⅲ相非盲検試験、プラセボ対照二重盲検比較試験、本薬の市販後調査の成績より、2 剤併用療法における安全性に大きな問題は認められなかったが、適正使用に向けた注意喚起及び情報提供のため、添付文書を適切に整備するとともに、その徹底を図り、安全性評価を中心とした市販後調査を実施する必要があると判断した。

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目を下記の効能・効果及び用法・用量のもと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ずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。

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

③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

(下線部、今回変更及び③部分追加)

<用法・用量>

通常、成人にはピオグリタゾンとして 15~30mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mg を上限とする。

(下線部、今回追加)

審査報告 (1)

平成 14 年 2 月 21 日作成

1. 申請品目

[販売名]	アクトス錠 15、アクトス錠 30
[一般名]	塩酸ピオグリタゾン
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 5 月 30 日
[剤型・含量]	アクトス錠 15 : 1 錠中にピオグリタゾン 15mg (塩酸ピオグリタゾンとして 16.53mg) を含有する。 アクトス錠 30 : 1 錠中にピオグリタゾン 30mg (塩酸ピオグリタゾンとして 33.06mg) を含有する。
[申請時効能・効果]	インスリン非依存型糖尿病 ただし、 <u>下記のいずれかの治療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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</u> <u>③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> (下線部、今回変更及び③部分追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはピオグリタゾンとして 30mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、45mg を上限とする。
[特記事項]	製造承認事項一部変更承認申請

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ. 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

塩酸ピオグリタゾン (以下、本薬) はチアゾリジンジオン誘導体であり、インスリン抵抗性を改善することにより、血糖低下作用を発揮する経口血糖降下薬である。既に本薬は、食事療法、運動療法のみ、又はスルホニルウレア剤 (以下、SU 剤) で効果不十分なインスリン非依存型糖尿病に対して、1 日 15mg~45mg での有効性及び安全性が評価され、「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)」の効能・効果にて平成 11 年 9 月 22 日に承認されている。本薬の作用機序はインスリン抵抗性の改善にあることから、この承認効能に含まれる SU 剤の併用以外にも、本薬と異なる作用機序を有する糖尿病用薬の併用が考えられる。

一般に軽症の糖尿病に対しては、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (以下、 α -GI 剤) であるアカルボース (平成 5 年 10 月 1 日承認) 又はボグリボース (平成 6 年 7 月 1 日承認) が第一選択薬の一つとして使用されている。 α -GI 剤の作用機序は、糖質吸収遅延作用により食後過血糖を改善することにあるため、食後にのみ高血糖を示すような

軽症の糖尿病においては、 α -GI 剤単独でも有効性が期待できるが、病態の進行に伴い、良好な血糖コントロールが維持できなくなると、血糖を降下させるためにSU 剤、場合によってはインスリン製剤が併用されている。本薬は、SU 剤とは異なり、膵臓からのインスリン分泌促進作用を介さず、インスリンの作用効率を高めることにより血糖降下作用を発揮し、低血糖発現のリスクも少ないと思われることから、 α -GI 剤単独では血糖コントロールが不十分な患者に対しても、本薬の併用療法の有用性が期待され得る。実際に、本薬使用例の 12% (210/1736 例) が α -GI 剤と併用されている (SU 剤との 3 剤併用を含む) ことが、市販後調査により明らかにされている。

以上のような背景のもと、申請者は得られた成績に基づき、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しても十分な効果が得られない患者に対する併用療法を追加する、製造承認事項一部変更承認申請を行った。今回の申請にともない、効能・効果の記載が下記のとおり整備されている。

現在の効能・効果	申請された効能・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)	インスリン非依存型糖尿病 ただし、 <u>下記のいずれかの治療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に限る</u> ① <u>食事療法、運動療法のみ</u> ② <u>食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</u> ③ <u>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> (下線部、今回変更及び③部分追加)

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

ハ. 安定性に関する資料

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

今回新たに提出された資料はない。

ホ. 薬理作用に関する資料

今回新たに実施した試験はないが、初回承認時にボグリボースの併用効果を検討した試験結果が提出されている。

Wistar fatty ラットにおけるインスリン感受性増強薬と α -グルコシダーゼ阻害薬の併用効果

糖尿病モデルである雄性 Wistar fatty ラットにおいて、(a) 0.5%メチルセルロース溶液の投与 (対照群)、(b) ボグリボース 5ppm 配合飼料の自由摂取 (平均投与量は 0.31mg/kg/日) による単独投与、(c) 本薬 1mg/kg/日の強制経口投与、(d) 本薬 1mg/kg/日の強制経口投与+ボグリボース 5ppm 配合飼料の自由摂取 (平均投与量は 0.31mg/kg/日) の併用投与による薬理効果を検討した。

14 日間の体重増加量は、(a) 対照群 (4±7g) と (b) ボグリボース単独群 (8±7g) との間で大きな差はなかったが、(c) 本薬単独投与群 (45±5g) では増加し、(d) 本薬と

ボグリボースの併用 (36±2g) によりその増加量は軽減した。また、(b) ボグリボース単独投与群では、血漿グルコース、トリグリセリド及び HbA_{1c} の有意な変化は認められなかったが、(d) ボグリボースと本薬を併用すると、本薬による血漿グルコース、トリグリセリド及び HbA_{1c} の低下作用を増強する傾向が見られ、二要因分散分析の結果、HbA_{1c} に対する両薬剤の有意な交互作用が認められた。続く 15 日目に行った経口ブドウ糖負荷試験の結果、(a) 対照群の血漿グルコース増加面積については、(b) ボグリボース単独投与群及び(c) 本薬単独投与群との間で差は認められなかったが、(d) 両薬剤の併用により有意に減少した。

審査センターは、試験期間が14日間と短いにもかかわらず、評価項目をHbA_{1c}とした妥当性について、説明を求めた。

申請者は、ラットのストレプトゾトシン誘発高血糖モデルにおいて、HbA_{1c}の変化は速やかで、血糖値の上昇に並行して増加することが報告されている (Res. Exp. Med. 196: 9-16, 1996) と回答した。

審査センターは、本薬とボグリボースの交互作用は、血漿グルコース及び血漿トリグリセリドに関しては有意でないにもかかわらず、HbA_{1c}に関しては有意となり、ボグリボースが本薬の薬理効果を大きく増強することについて、考察を求めた。

申請者は、今回の試験で用いた用量では、ボグリボース単独で飽食時における血漿グルコースを軽度低下させるだけであるため、絶食時も含めて血漿グルコースのコントロールを反映するHbA_{1c}には影響を及ぼさなかったが、本薬との併用下では、ボグリボースが、本薬の飽食時の血漿グルコース低下作用を更に強め、それに本薬の絶食時グルコース低下作用が加わったため、ボグリボースと本薬の併用によってHbA_{1c}の低下がより顕著となり、有意な交互作用が検出されたと考えると回答した。

審査センターは、本薬の作用機序に関し、初回承認後に得られた知見について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。本薬はインスリン抵抗性改善作用に関与すると考えられるPPAR γ の強力なリガンドであると同時に、血中中性脂肪の低下に関与するPPAR α に対してもアゴニスト作用を持つこと、更にこれらの作用はHDLの構成タンパクであるアポA1の産生促進に関連することが示唆されている (Biochem. Biophys. Res. Commun. 278: 704-711, 2000)。なお、貧血、浮腫等の副作用の発現機序に関しては、本薬のインスリン作用増強による腎尿細管ナトリウム貯留の亢進とそれに引き続く体液量の増加が第一義的と考えられるが、臨床において赤血球数・ヘモグロビン量の低下や浮腫が男性よりも女性に発現しやすいことから、現在、腎尿細管ナトリウム貯留に性ホルモンの影響がどの程度あるのかを細胞及び動物を用いて検討中である。

審査センターは、アカルボースとの併用効果について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。本薬とアカルボースの併用試験は実施していない。アカルボースは、ボグリボースに比べて、スクラーゼ及びマルターゼ等の α -グルコシダーゼに対する作用は弱いものの、強力な膵アミラーゼ阻害作用を有しており、結果的には同質の食後過血糖抑制作用を示すことから (日本栄養・食糧学会誌 45: 27-31, 1992)、ボグリボースと同等な食後過血糖低下作用を示すことができるようなアカル

ボースの用量にて、本薬と併用すれば、ボグリボースと同様な食後過血糖低下作用の増強がもたらされると考える。

審査センターは、以上の回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回新たに実施した試験はないが、初回承認時にボグリボース併用における本薬の薬物動態を検討した試験結果が提出されている。

動物における成績

ラットの体内動態における本薬とボグリボースの相互作用が *in vivo* にて検討された。

ラットに(a) 本薬 1 mg/kg 単独経口投与したとき、本薬の t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 3.2 ± 0.8 h、 1.452 ± 0.222 $\mu\text{g/mL}$ 、 15.32 ± 3.00 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。(b) 本薬 1mg/kg 経口投与+ボグリボース 0.1 mg/kg の併用（経口）投与したとき、本薬の t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 3.4 ± 0.9 h、 1.287 ± 0.106 $\mu\text{g/mL}$ 、 13.85 ± 1.42 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

以上のことから、申請者は、ボグリボースを併用投与しても、本薬の薬物動態は変化することなく、本薬はボグリボースにより吸収阻害を受けないことが示唆されると判断した。なお、ボグリボースはほとんど吸収されないとの理由から、ボグリボースの血漿中濃度推移に及ぼす本薬の影響は検討されていない。

ヒトにおける成績

ヒトの体内動態における本薬とボグリボースの相互作用が、第Ⅲ相非盲検試験Ⅰにおいて、ボグリボースを使用中の NIDDM 患者を対象に検討された ((a) ボグリボース単独使用例：本薬を朝食前投与、(b) ボグリボースと SU 剤併用使用例：本薬を朝食前投与)。本薬の活性化化合物合計の C_{min} は、投与 5 日目頃に定常状態に達することから、投与 4 週目以降の活性化化合物合計の C_{min} と初回承認時添付資料 ((c) 健常高齢者における 10 日目：本薬を朝食後投与)、初回承認時添付資料 ((d) 食事療法のみ NIDDM 患者：本薬を朝食 30 分後投与) 及び初回承認時添付資料 ((e) SU 剤使用中の NIDDM 患者：本薬を朝食 30 分前投与) を比較することにより、ボグリボースが本薬の薬物動態に与える影響を推察できるものと考えられた。

投与 4 週目以降における本薬の活性化化合物合計の C_{min} は、(a) ボグリボース単独使用例 (0.8 ± 0.4 $\mu\text{g/mL}$)、(b) ボグリボースと SU 剤併用使用例 (1.4 ± 0.7 $\mu\text{g/mL}$) それぞれにおいて、(c) 健常高齢者における 10 日目 (1.0 ± 0.3 $\mu\text{g/mL}$)、(d) 食事療法のみ NIDDM 患者 (1.4 ± 0.4 $\mu\text{g/mL}$) 及び(e) SU 剤使用中の NIDDM 患者 (1.2 ± 0.4 $\mu\text{g/mL}$) と大きな差はなかった。

以上のことから、申請者は、ヒトにおいても、ボグリボースの併用によって本薬の血清中濃度は影響を受けないと判断した。

審査センターは、ラットにおいて本薬の C_{max} (単独： 1.452 ± 0.222 $\mu\text{g/mL}$ →ボグリボース併用： 1.287 ± 0.106 $\mu\text{g/mL}$) 及び AUC_{0-24h} (単独： 15.32 ± 3.00 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ →ボグリボース併用： 13.85 ± 1.42 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) について、ボグリボースの併用投与による低下傾向

が見られることについて、説明を求めた。

申請者は、ボグリボース 0.1mg/kg 併用時に本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値は低値を示したが、有意差はなかったことから、本薬の吸収に及ぼすボグリボース併用の影響はないものと考えたと回答した。

審査センターは、ボグリボースを 0.1 mg/kg 以上併用投与した場合の本薬の吸収阻害の可能性について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。ボグリボース高用量 (0.1 mg/kg 以上) 併用投与による本薬の吸収に及ぼす影響は検討していない。しかし、ヒトの体重を 60 kg として単純に換算すれば、ボグリボース 0.1 mg/kg は 6 mg/ヒトであり、最大臨床用量 (0.3 mg/ヒト) の 20 倍に相当する用量であることから、ボグリボース 0.1 mg/kg での併用試験により、本薬の吸収に及ぼす影響は十分評価されていると考える。

審査センターは、第Ⅲ相非盲検試験Ⅰにおけるボグリボースの併用による本薬の血清中濃度の影響が、 C_{min} を中心に評価されていたことから、AUC についてもボグリボースの併用の影響を評価するよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。ボグリボース併用の本薬 AUC に対する影響について検討するため、比較可能なデータとして C_{min} 、服用 1 時間後、2 時間後の 3 時点ともデータがそろった症例のみを対象として集計を行った。(a) ボグリボース単独使用例：本薬を朝食前投与 (3 例)、(b) ボグリボースと SU 剤併用使用例：本薬を朝食前投与 (7 例)、(c) 健常高齢者における 10 日目：本薬を朝食後投与 (6 例)、(e) SU 剤使用中の NIDDM 患者：本薬を朝食 30 分前投与 (9 例) における AUC_{0-24h} は、それぞれ 2.7 ± 0.7 、 3.5 ± 1.5 、 2.7 ± 0.8 、 $3.5 \pm 1.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、それぞれの AUC に大きな差はなかった。また、ボグリボースが併用薬の薬物動態に影響を与えることは、現在までのところ報告されていない。以上のことから、ボグリボースは本薬の AUC にほとんど影響を与えないと考える。

これに対し審査センターは、用法・用量 (朝食前/後) 等の試験条件が異なる試験結果の比較であるため、ボグリボースの本薬の AUC に及ぼす影響を正確に評価したとはいえないと考える。しかし、①今回示されたデータの限りにおいては、ボグリボースによる特段の影響が認められていないこと、②ボグリボースは体内にほとんど吸収されないため、相互作用の「場」としては吸収過程が考えられるが、本薬の AUC が食事の影響を受けないことを考慮すると、本薬の AUC は吸収過程において、ボグリボースによる相互作用を受けにくいと考えられること、③ボグリボースが併用薬の薬物動態に影響を与えることは、現在までのところ報告されていないことを勘案し、申請者の回答を了承した。

審査センターは、アカルボースの併用による本薬の薬物動態に及ぼす影響について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。「グルコバイ錠 50mg、グルコバイ錠 100mg」の添付文書 (パイエル薬品株式会社) には、アカルボースは併用されたジゴキシンの血中濃度を低下又は上昇させることがある (その発現機序の詳細は不明である) との記載があるが、現在までのところ、アカルボースが併用薬の薬物動態に対して臨床上大き

な影響を与えるとの公表論文はない。アカルボース併用時における本薬の薬物動態は検討していないが、アカルボースが本薬の薬物動態に対し顕著な影響を与える可能性は少ないと推察する。

これに対し審査センターは、アカルボースと本薬が併用された症例は、第Ⅲ相非盲検試験Ⅱにおける17例であるが、本薬の血中濃度は測定されていない。アカルボース併用の薬物動態に及ぼす影響については、動物においてもヒトにおいてもデータがない以上、その可能性を完全に否定することはできないが、臨床上も大きな問題が認められていないこと（臨床試験成績の項を参照）、併用薬との相互作用が特に報告されていないアカルボースが、その物理的・化学的・薬理学的性質から考えても、本薬に対してのみ特異的に顕著な相互作用を発現するとは考え難いことを考慮し、申請者の回答を了承した。

ト．臨床試験の成績に関する資料

【提出された臨床試験成績の概略】

臨床試験開始（ 年 月～ 年 月）以降に糖尿病の病型分類は変更されているが、提出資料に記載された当時の分類に従い、NIDDM、IDDM と記載する。

第Ⅲ相非盲検試験Ⅰ

ボグリボース単独使用中又はボグリボースとSU剤を併用使用中のNIDDM患者52例（ボグリボース単独使用群16例、ボグリボースとSU剤併用使用群36例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、非盲検多施設共同試験が実施された。本薬の投与期間は12週間であり、用法・用量は本薬15mg又は30mgを1日1回朝食前投与であった（実際の投与量は、ボグリボース単独使用中の1例が15mgであった以外は、全て30mgであった）。

本薬の有効性は、主要評価項目である投与開始12週後の空腹時血糖下降率及び投与開始12週後のHbA_{1c}下降量により評価された。投与開始12週後の空腹時血糖下降率は、投与対象患者全体で19.2±25.4%、ボグリボース単独使用群で11.8±28.9%、ボグリボースとSU剤併用使用群では23.0±23.0%であった。また、投与開始12週後のHbA_{1c}下降量は、投与対象患者全体で1.52±1.34%、ボグリボース単独使用群で1.09±1.29%、ボグリボースとSU剤併用使用群では1.75±1.33%であった。

一方、安全性については、重篤な有害事象として、動悸・不整脈を1例に認めたが、本薬との関連性はないと判定された。また、本薬との関連を否定できない有害事象は19.2%（10/52例）であり、浮腫13.5%（7/52例）、LDH上昇8.0%（4/52例）、CK（CPK）上昇5.8%（3/52例）等が認められた。なお、浮腫を発現した症例のなかでボグリボース単独使用群は1例であった。

第Ⅲ相非盲検試験Ⅱ

α-GI剤（ボグリボース又はアカルボース）単独使用中又はα-GI剤とSU剤併用使用中のNIDDM患者40例に対する本薬の有効性及び安全性を検討するために、多施設共同非盲検試験が実施された。対象患者はα-GI剤単独使用中のNIDDM患者群12

例、 α -GI 剤と SU 剤併用使用中の NIDDM 患者群 28 例 (α -GI 剤種類別：ボグリボース使用例 23 例、アカルボース使用例 17 例) であった。用法・用量は、本薬 30mg (有害事象が発生した場合は本薬 15mg に減量可能) を 1 日 1 回朝食前投与、投与期間は 16 週間であった。

本薬の有効性は、主要評価項目である投与開始 16 週後の HbA_{1c} 下降量により評価された。投与開始 16 週後の HbA_{1c} 下降量は、投与対象患者全体で $1.01 \pm 0.88\%$ 、 α -GI 剤単独使用群で $0.79 \pm 0.664\%$ 、 α -GI 剤と SU 剤併用使用群では $1.10 \pm 0.950\%$ であった。 α -GI 剤の種類別では、ボグリボース使用例、アカルボース使用例の投与開始 16 週後の HbA_{1c} 下降量は、それぞれ $1.05 \pm 0.845\%$ 、 $0.98 \pm 0.946\%$ であった。また、副次評価項目である投与 16 週後の空腹時血糖下降率及び食後血糖下降率 (1 時間値及び 2 時間値) については、投与対象患者全体でそれぞれ $22.45 \pm 14.109\%$ 、 $18.36 \pm 14.856\%$ 、 $20.17 \pm 16.503\%$ であり、投与開始時に比べて有意な改善を認めたとされた。

一方、安全性については、重篤な有害事象は心筋梗塞が 5.0% (2/40 例) であり、本薬との関連性はないと判定された。死亡例は認められていない。また、本薬との関連性を否定できない有害事象として、浮腫 10.0% (4/40 例)、低血糖性反応 7.5% (3/40 例)、LDH 上昇 7.5% (3/40 例)、CK (CPK) 上昇 7.5% (3/40 例) が認められた。

第Ⅲ相二重盲検比較試験

第Ⅲ相非盲検試験 I の成績をもとに、ボグリボース単独使用中の NIDDM 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検証するため、第Ⅲ相二重盲検比較試験が実施された。対象症例はボグリボース単独使用中の NIDDM 患者 130 例 (本薬 30mg 投与群 66 例、プラセボ投与群 64 例) であった。用法・用量は、本薬 30mg 又はプラセボを二重盲検下にて 1 日 1 回朝食前投与、投与期間は 16 週間であった。

本薬の有効性は、主要評価項目である投与開始 16 週後の HbA_{1c} 下降量により評価された。投与開始 16 週後の HbA_{1c} 下降量は、30mg 群で $0.91 \pm 0.893\%$ 、プラセボ群では $-0.03 \pm 0.833\%$ (すなわち HbA_{1c} 上昇) であり、本薬 30mg 群はプラセボ群に比べて有意に優れていたとされた。

一方、安全性については、死亡を含む重篤な有害事象は本薬群で 4.7% (3/64 例)、プラセボ群では 6.3% (4/63 例) であった。このうち本薬群では、脳血栓 1 例、心室性頻拍 1 例、発疹・呼吸困難 1 例が認められたが、本薬との関連性は否定されると判定された。プラセボ群では、胃がん 1 例、肺がん 1 例、足首ガングリオン 1 例、右被殻出血 1 例が認められた。また、その他の有害事象は、本薬群で 67.2% (43/64 例)、プラセボ群では 63.5% (40/63 例) であった。本薬との関連性を否定できない主な有害事象は、本薬 30mg 群で浮腫 9.4% (6/64 例)、浮腫増悪 1.6% (1/64 例)、体重増加 4.7% (3/64 例)、 γ -GTP 上昇 6.3% (4/64 例)、赤血球数減少 6.3% (4/64 例)、CK (CPK) 上昇 4.7% (3/64 例) であり、プラセボ群では血清 ALT (GPT) 上昇 4.8% (3/63 例) であった。

以上 3 つの試験成績から、申請者は、本薬は既に承認されている食事療法のみ及び SU 剤使用中の NIDDM 患者と同様に、 α -GI 剤使用中の NIDDM 患者に対しても 1 日

1回 30mg を投与することにより、HbA_{1c} が明らかに下降したことから、本薬の有効性が確認されたと判断した。また、安全性については、副作用として浮腫、LDH 上昇、CK (CPK) 上昇が見られたが、いずれも重篤な症例は認められず、食事療法のみ及びSU 剤使用中の NIDDM 患者における既知の所見と同様であったと判断した。

【審査センターにおける審査の概略】

審査センターでは、以下のとおり審査を行った。

1) 有効性について

効能・効果の妥当性について

審査センターは、今回の追加効能（下記③部分）の対象として、具体的にどのような患者を想定しているのか、尋ねた。

【申請時効能・効果】 インスリン非依存型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る
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
③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

申請者は、次のとおり回答した。まず、インスリン抵抗性については、一般的な指標として、The homeostasis model insulin resistance index (HOMA-R) = 空腹時血糖値 [mg/dL] × 空腹時血中インスリン値 (FIRI) [μU/mL] ÷ 405 が用いられている。今回の3つの試験においてα-GI 剤に本薬を上乗せした症例を対象に、HOMA-R を層別項目として、HbA_{1c} 下降量の要約統計量を算出した。その結果、HOMA-R の指標が大きくなるほど HbA_{1c} の下降量は大きく、本薬は、HOMA-R からみたインスリン抵抗性が大きい場合に、より有効であることが示唆された。更に、主要な背景項目と HOMA-R との相関性を検討したところ、強い相関を示すものとして、空腹時血中インスリン値 (Spearman の順位相関係数 $\rho = 0.91481$ 、 $N=80$)、BMI (Spearman の順位相関係数 $\rho = 0.52952$ 、 $N=79$) が考えられたことから、本薬の適応となるインスリン抵抗性の指標は、BMI と空腹時血中インスリン値とすることが妥当と考える。集計全体を BMI、空腹時血中インスリン値で層別した結果、BMI では 24kg/m² 以上、空腹時血中インスリン値では 5μU/mL 以上の層で HbA_{1c} 下降量が大きく、本薬単独使用あるいはSU 剤との併用使用時とほぼ同じ結果が得られたことから、インスリン抵抗性を推定する目安としては、BMI 24kg/m² 以上及び空腹時血中インスリン値 5μU/mL 以上とすることが妥当と考える。次に、本薬を選択するうえで参考となる数値としては、「①食事療法、運動療法のみ」の場合、空腹時血糖値が 126mg/dL 以上でインスリン抵抗性が推定される場合であり、「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」の場合は、インスリン分泌障害はある程度是正されているが、空腹時血糖値が 140mg/dL 以上でインスリン抵抗性が推定される場合であると考えられ、今回の追加効能の対象患者である「③

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」の場合は、②と同様に空腹時血糖値が 140mg/dL 以上でインスリン抵抗性が推定される場合であると考えられるため、これらの具体的目安を以下のとおり添付文書に記載する。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適応を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (2) 本薬を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度（BMI）で 24 以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で $5\mu\text{U/mL}$ 以上とする。
- (3) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際、空腹時血糖値が 126mg/dL 以上を目安とする。
- (4) 食事療法・運動療法に加えて他の糖尿病用薬を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は 140mg/dL 以上を目安とする。

これに対し審査センターは、本薬の対象範囲を明らかにしていく趣旨は妥当と考えるが、インスリン抵抗性の基準、BMI 及び空腹時血中インスリン値等の具体的数値の妥当性、情報提供のあり方（添付文書、参考情報としての医療機関向け説明文書等）について、診断・治療上の問題点がないかどうか、専門委員の意見を参考のうえ判断したい。

また、審査センターは、効能・効果の「 α -グルコシダーゼ阻害剤」との記載について、アカルボースと本薬の併用例は、第Ⅲ相非盲検試験Ⅱにおける 17 例（SU 剤との 3 剤併用を含む）と少ないものの、今回示された成績の限りにおいては、ボグリボースと同様に有効性が確認され、安全性にも大きな問題が認められなかったこと、本薬との併用に関してボグリボースとアカルボースとの間に臨床的大きな差異があるとは考え難いことを考慮し、ボグリボースとアカルボースをまとめて「 α -グルコシダーゼ阻害剤」とすることは妥当と考える。そして、糖尿病の分類における用語が変更されたことをふまえ、病型として「インスリン非依存型糖尿病」と「2 型糖尿病」はほぼ同義であること、「2 型糖尿病」との用語は既に浸透しており、診断・治療上の混乱はないと思われることから、効能・効果の「インスリン非依存型糖尿病」を「2 型糖尿病」に変更して差し支えないと考える。

α -GI 剤と本薬の 2 剤併用療法の臨床的意義について

審査センターは、 α -GI 剤は「糖尿病の食後過血糖の改善」効果を有する薬剤であり、血糖降下効果（HbA_{1c} 下降量）は小さいことから、本薬が投与された際には α -GI 剤を継続投与する意味が臨床的乏しくなる可能性が考えられるため、 α -GI 剤への本薬の「上乗せ効果」との申請者の主張の妥当性について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。本薬をはじめ α -GI 剤、SU 剤等の糖尿病用薬は、作用機序、作用時期について、それぞれの特徴を有しており、各薬剤は糖尿病患者の

高血糖の原因や血糖の日内変動、血糖の状態等に応じて単独もしくは併用投与されている。効能・効果としては、 α -GI 剤と本薬で異なっているが、これは α -GI 剤の効果が主として食後過血糖の改善にあり、本薬の効果がインスリン非依存型糖尿病における血糖コントロール全体の改善にあるためである。 α -GI 剤は毎食後に血糖降下作用を示すのに対し、本薬は空腹時、食後とも一日を通して血糖降下作用を示すことから、血糖日内変動において血糖降下作用を示す時期という点では異なるが、糖尿病の治療における血糖コントロールの改善を目的としている点においては、いずれの薬剤も同じである。そして、第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、 α -GI 剤+本薬投与群は、 α -GI 剤単独投与群に比べて、主要評価項目（投与開始 16 週後の HbA_{1c} 下降量）において有意に優れたことから、血糖コントロールの改善という観点から、 α -GI 剤への本薬の上乗せ効果が示されたと考える。

審査センターは、第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、本薬の上乗せ投与群は、 α -GI 剤単独投与群に優り、血糖コントロールの改善という意味で上乗せされるとの説明は了承した。しかし、一部の症例においては、食後 2 時間血糖値が 400mg/dL を越えており、 α -GI 剤が無効な状態に達していると考えられることから、 α -GI 剤無効例に本薬を上乗せすれば、得られる効果は本薬のみの効果であって、上乗せ効果とはいえないのではないかと尋ねた。

申請者は、食後 2 時間血糖値が 400mg/dL 以上であった症例の経過を示したうえで、次のとおり回答した。食後 2 時間血糖値が 413mg/dL の症例は、ボグリボースが約 4 カ月間投与されていた症例であったが、ボグリボース投与前後の HbA_{1c} の推移（10.4% → 9.6%）から、過去にボグリボースの効果があつたと治験責任医師等により判断されている。その他の症例についても、ボグリボース投与により血糖改善の反応を示していることから、本薬投与開始時にボグリボースの効果が必ずしも無効であつたとはいえないと考える。

これに対し審査センターは、今回の臨床試験により、 α -GI 剤と本薬の 2 剤併用療法の有効性は示されたと判断するが、 α -GI 剤の効果の目安となる食後 2 時間血糖値が高値を示すような症例に対してまで、本薬を上乗せする（ α -GI 剤を継続投与する）臨床的意義については疑問が残ると考える。実際の臨床においては個々の症状に応じて薬剤の種類・数が選択されているとは思われるものの、 α -GI 剤から本薬に切り替えた症例（16/958 例）も見られることから、 α -GI 剤から本薬への切り替えの方がより適切な患者については、今後、市販後臨床試験、市販後調査により検討していくことが重要であると考え、これらの点については、専門委員の意見を参考のうえ判断したい。

2) 安全性について

α -GI 剤と本薬の 2 剤併用療法の評価期間及び症例数について

審査センターは、第Ⅲ相非盲検試験Ⅰ、第Ⅲ相非盲検試験Ⅱ、第Ⅲ相二重盲検比較試験における評価期間はそれぞれ 12 週間、16 週間、16 週間であり、それ以上の期間にわたる臨床試験成績がないことについて、安全性の観点から説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。 α -GI 剤に本薬を上乗せ投与した長期投与試験は

実施していないが、食事療法単独又はSU剤使用中のNIDDM患者を対象とした長期投与試験については、初回承認時に実施しており、投与継続により自他覚的副作用や臨床検査値異常変動の発現頻度が増加することはなかったこと、及び α -GI剤に本薬を上乗せ投与した今回の試験においても自他覚的副作用や臨床検査値異常変動の多くは、投与12週目までに発現していることから、 α -GI剤に本薬を上乗せ投与した長期投与によっても副作用の発現率が増加する可能性や、新たな事象が発現する可能性は低いと推測している。前回及び今回のデータから、 α -GI剤に本薬を上乗せ投与した際の長期にわたる安全性は確保できると考えているが、今後、使用上の注意に基づく適正使用の徹底を図るとともに、本薬の長期使用時における有効性及び安全性についての市販後調査を実施し、長期投与データを集積する。

これに対し審査センターは、 α -GI剤と本薬の2剤併用療法の安全性採用症例数はそれぞれ16例、12例、64例であり、長期の安全性を検討する例数としても十分とはいえないが、初回承認時臨床試験成績(1177例)や市販後調査成績(958例)を参考にすることで、 α -GI剤と本薬の2剤併用療法における安全性を評価することは可能であると判断する。

α -GI剤との併用における本薬の用量について

審査センターは、 α -GI剤と本薬45mgの併用時における安全性について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。今回の臨床試験では本薬45mgの用量群を設定しておらず、 α -GI剤に上乗せ投与を行った成績はない。しかし、初回承認時臨床試験成績より、食事療法単独、SU剤使用中又は α -GI剤単独使用中のNIDDM患者に対する薬剤反応性にはいずれも大きな差がないと考えられることから、 α -GI剤と本薬45mgの併用においても副作用発現頻度が大きく増加する可能性は低いものと推察している。本薬の市販後調査で α -GI剤に本薬45mgの上乗せ投与を行った症例は8/958例で、副作用は全例見られなかった。この8例のうち、4例は、調査期間中45mg投与で用量の変更はなく、投与期間は58日、78日、266日及び305日であった。3例は、30mgから45mgへ増量し、45mgの投与期間は39日、88日及び183日であった。残りの1例は、15mgから30mgへ増量し、更に45mgを8日間投与した症例であった。副作用のなかでは浮腫が比較的高頻度に見られていることから、既に<用法・用量に関連する使用上の注意>に「2.1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多く見られているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。」と記載しているが、当該使用上の注意に基づく適正使用の徹底を図っていくとともに、市販後調査のなかで、 α -GI剤と本薬45mgの併用データを集積していきたいと考える。なお、今回の臨床試験では使用例がなく、市販後調査でも症例数が少ないことから、使用上の注意「2.重要な基本的注意」に下記の項目を追加する。

(8) α -グルコシダーゼ阻害剤と本薬1日45mgの併用経験はほとんどない。

これに対し審査センターは、 α -GI剤と本薬45mgの併用時における安全性が確保されたとはいえず、今後も α -GI剤と本薬45mgの併用についてはデータを集積し、

用量の組み合わせ等に関する検討を含め、安全性を評価する必要があると考える。また、「 α -グルコシダーゼ阻害剤と本薬 1 日 45mg の併用経験はほとんどない。」との記載では十分とはいえ、「 α -グルコシダーゼ阻害剤と本薬 1 日 45mg の併用における安全性は確立されていない（使用経験は少ない）」といった記載の方が適切と考える。これらの点については、専門委員の意見を参考のうえ判断したい。

浮腫・むくみについて

審査センターは、本薬の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉には「1.浮腫が比較的女性に多く報告されている。女性では 1 日 1 回 15mg の投与でも効果が得られているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1 日 1 回 15mg から投与を開始することが望ましい。」と記載されているにもかかわらず、第Ⅲ相二重盲検比較試験では、本薬 30mg を固定用量としたことの妥当性について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。本試験は 年 月に開始したものであり、この後に、初回承認審査過程における審査センターからの指摘に対して、女性では 1 日 1 回 15mg からの投与開始が望ましいことを〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に盛り込む旨を回答（ 年 月 日に提出）し、1999 年 9 月 22 日に承認された時間的経緯がある。本試験を開始した 年 月当時、全国説明会又は施設毎の説明会の際に、各モニターが治験責任医師等に対し、浮腫・むくみに関しては特に留意するようガイダンスを行ったため、治験責任医師等は、浮腫・むくみが発現した際の対応については、十分に理解しているものと考えており、女性においても本薬 30mg の固定用量にて本試験を継続することは可能と考えた。本試験において浮腫が発現した 7/64 例のうち、投与中止例は 1 例、ループ利尿薬投与例は 1 例であり、他の 5 例は本薬投与が継続されたが、治験責任医師等の対応は、治験薬概要書中に記載された治験責任医師へのガイダンスの項目を念頭に入れたうえで、臨床医の立場から個々の症例に最善と判断された処置を行ったものと考えている。以上より、本試験において 30mg を固定用量としたデザインにより試験を開始し、初回承認審査過程において〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に女性に関する記載が追加された後も、治験実施計画の用量を 30mg 固定としたまま継続したことは妥当であったと考える。

これに対し審査センターは、本試験において本薬 30mg を固定用量とした申請者の判断が妥当であったとはいえないと考える。本試験の前に開始された第Ⅲ相非盲検試験Ⅰ（ 年 月開始）、本試験の後に開始された第Ⅲ相非盲検試験Ⅱ（ 年 月開始）のいずれの試験においても、治験薬として本薬 15mg、30mg が交付され、本薬 15mg を選択する余地があったことから、時間的経緯による理由では不十分である。本試験が他の 2 試験とは異なり、検証的試験であることから、本薬を 1 用量に設定すれば試験計画・薬効評価上のメリットがあることは考慮するとしても、本薬 30mg での浮腫・むくみが既知であった以上、被験者の安全性が最大限確保されるべきである。また、治験責任医師等の判断が重視される点是否定しないが、臨床試験を開始するにあたってガイダンスを行えばその後の対応は全て治験責任医師等まかせとの見解であるとすれば、治験依頼者としての責務を全うしたとはいえないと考える。治験依頼者

としては、用量に関して試験デザインを見直すとともに、十分なモニタリングを行って治験責任医師等の処置の妥当性を判断すべきであったと考える。

審査センターは、第Ⅲ相二重盲検比較試験において、本薬の併用投与により、体重の増加が有意（本薬開始時 vs 本薬開始後8週以降、プラセボ開始後8週以降 vs 本薬開始後8週以降）に認められるが、この体重増加と浮腫との関連について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。今回の3つの試験において、副作用として報告された浮腫発現例（増悪例を含む）は18例、体脂肪増加例は0例、体重増加例は3例であったが、浮腫発現例と体重増加例はいずれも異なる症例に発現していた。浮腫発現例18例の体重増加量（ $1.94 \pm 1.93\text{kg}$ ）は、3つの試験での平均体重増加量（第Ⅲ相非盲検試験Ⅰ： $1.4 \pm 1.8\text{kg}$ 、第Ⅲ相非盲検試験Ⅱ： $1.59 \pm 1.631\text{kg}$ 、第Ⅲ相二重盲検比較試験： $1.28 \pm 1.605\text{kg}$ ）に比べて、やや増加量が多かった。一方、初回承認時においては、申請用量範囲内の浮腫発現例は82例、体重増加例は4例で、両方発現している症例は2症例であったが、この2症例とも浮腫発現前より体重増加が認められており、また浮腫消失・軽快後も体重増加の持続が見られた。浮腫発現例の分析を行った結果、浮腫発現例、浮腫非発現例で比較した場合に、体重増加量は浮腫発現例が多かった。これらのことから、体重増加に体液貯留に基づく水分の増加が関与していることは否定できないと考える。しかし、浮腫非発現例についても体重増加は発現していることから、浮腫だけが体重増加の原因ではなく、本薬によりインスリン作用が増強された結果、栄養素の同化に基づき、主として脂肪量（特に皮下脂肪）が増加することが、作用機序の一つとして、現在までのところ考えられている。

審査センターは、以上の回答を了承した。

用法・用量の妥当性について

審査センターは、今回の3つの試験成績において、同用量（30mg）では女性の方が男性に比べて有効性で優り、安全性においても女性の方が男性に比べて浮腫・むくみ等の発現率が高いことから、用法・用量の妥当性を確認するため、性差に関して、説明を求めた。

申請者は、本薬に関する全ての臨床試験成績及び市販後調査成績（本薬単独、SU剤併用、 α -GI剤併用等）における有効性及び安全性を性別に層別解析した結果を示したうえで、今回の3つの試験成績と同様の性差が認められたと回答した。

これに対し審査センターは、①<用法・用量に関連する使用上の注意>には「1.浮腫が比較的女性に多く報告されている。女性では1日1回15mgの投与でも効果が得られているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。」との記載があるものの、現在の用法・用量には「通常、成人にはピオグリタゾンとして30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。」と「30mg」しか記載されていないことから、今回の性差に関する検討結果をふまえる

と、用法・用量に開始用量としての「15mg」を明記する必要があること、②本薬 15mg での有効性（総合血糖改善率：「中等度改善」以上）は、女性において 50%（30/60 例）である成績が初回承認時に得られており、安全性の観点より、慎重に投与する必要があることから、用法・用量の「30mg」は「15～30mg」に変更することが適当と考える。

心血管障害について

審査センターは、併用の有無にかかわらず、本薬には心血管障害が知られていることから、 α -GI 剤との併用療法においても慎重に評価する必要があると考え、この重篤な副作用に関して、現在申請者が国内で取っている対応について尋ねた。

申請者は、次のとおり回答した。国内において本薬投与との因果関係が否定できない心不全の発現が 5 例（死亡例なし）報告されたことから、緊急安全性情報が 2000 年 10 月に出され、添付文書の「禁忌」に新たに心不全の項目を設ける等の対応を行うとともに、「患者用服薬注意書」を作成し、医療機関に対して、この緊急安全性情報の伝達とあわせて、患者自身の注意を喚起してもらうよう患者の指導も依頼している。また、医療機関向けに別途作成している「使用上の注意」の解説書についても、この緊急安全性情報と、2001 年 3 月の肝機能障害に関する使用上の注意の改訂をふまえ、2001 年 7 月には心不全、浮腫、肝機能障害についての改訂を行い、医療機関に配布して、適正使用の徹底を図っている。これらの対応の結果、国内での心不全報告症例数は、緊急安全性情報が出された当初は一時的に増加したものの、その後減少し、新たな増加傾向は見られていない。

これに対し審査センターは、国内で効能・効果としては併用が認められていないものの、北米（米国：2001 年 11 月、カナダ：2002 年 1 月）でインスリン製剤と本薬を併用する場合の心血管障害について、「WARNINGS」が新設されたことから、国内においてもインスリン製剤と本薬が併用されている可能性を懸念し、国内における申請者の対応について、説明を求めた。

申請者は、本薬の心臓への影響に関する、米国及びカナダの「使用上の注意」の改訂内容を示したうえで、次のとおり回答した。今回の北米における改訂は、本薬の緊急安全性情報（2000 年 10 月、日本）、マレイン酸ロシグリタゾンの使用上の注意の改訂（2001 年 2 月、米国）：「臨床試験において、インスリン製剤併用群では、マレイン酸ロシグリタゾン単独投与群よりも、心不全及び他の心疾患に関する有害事象の発現率が増加した」旨の追記等を勘案して、米国及びカナダ両当局が出した指示に基づくものであり、本薬の心臓への影響に関する新たな情報が得られたための措置ではない。そして、既に心不全等への注意を喚起するために行っている国内の「使用上の注意」の範囲を越えるものではないため、現時点では当該措置をふまえた国内での特別な対応は必要ないと考え。本薬の長期投与における安全性については、国内外で留意しているが、臨床試験としても、①本薬の抗動脈硬化の可能性を期待して、年月に開始された欧州大規模・長期投与試験「PROactive」では、心筋梗塞の既往その他の心疾患を有する患者や脳卒中の既往のある患者等、心循環器系合併症の好発因子を有する患者を対象に、死亡や脳卒中、心臓に関わるイベント等の発現状況を調査し、安

全性に関しても有用な情報を得ることができるものと考えており、②国内においても、心不全に関する緊急安全性情報が出されてから、本薬の長期投与時の有効性だけでなく安全性のイベントについても評価する市販後臨床試験「PROBE」（ 年 月開始予定）を計画してきた。両試験において、本薬の長期投与における各種データを得、心循環器系合併症好発因子や併用薬ほかのバックグラウンド、浮腫・体重増加の発現等の情報と、心不全ほか心循環器系疾患発症との関連を検討することにより、本薬の心循環器系疾患に対する安全性について、有用な情報が得られる可能性があると考えられる。

これに対し審査センターは、 α -GI剤と本薬の2剤併用療法においても、市販後調査により、インスリン製剤のみならず他の併用薬を含めた使用実態の把握に努め、注意深く副作用報告を収集し、必要に応じて市販後臨床試験を実施して、得られた知見を医療現場に提供していくことが重要であると考え、安全性に関する情報収集のあり方については、専門委員の意見を参考のうえ判断したい。

α -GI剤+SU剤+本薬の3剤併用療法について

審査センターは、 α -GI剤と本薬の併用方法として、SU剤も加えた、 α -GI剤+SU剤+本薬の3剤併用療法の実態についての説明及びこれに対する申請者の見解を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。 α -GI剤、SU剤、本薬は、それぞれ作用機序が異なることから、これらの3剤を組み合わせることには意義があると思われるが、市販後調査により、本薬使用例の8.4%（145/1736例）に、 α -GI剤+SU剤+本薬の3剤が併用されていることが判明している。この使用実態をふまえ、3剤併用については、第Ⅲ相非盲検試験Ⅰ及び第Ⅲ相非盲検試験Ⅱにおけるデータがあることから、今回の効能追加申請に3剤併用療法を加えることも検討したが、①これらの非盲検試験では、対照群がないため正確な比較ではないものの、3剤併用療法における副作用発現率（自他覚的副作用：23.8%（15/63例）、低血糖性反応：4.8%（3/63例）、浮腫（増悪含む）：14.3%（9/63例））は、例えば α -GI剤と本薬の2剤併用療法（自他覚的副作用：19.6%（18/92例）、低血糖性反応：1.1%（1/92例）、浮腫（増悪含む）：9.8%（9/92例））に比べてやや高くなったこと、②経口糖尿病用薬の3剤併用については、これまでには十分な科学的データが得られておらず、今後検討する必要があるとの見解（Diabetes Mellitus - A Fundamental And Clinical Text - Second Edition., p804-811, A Wolters Kluwer Company., 2000）があり、3剤併用については「糖尿病治療ガイド1999」（日本糖尿病学会編，文光堂，1999）にも明確な記載がないこと、③3剤併用についての二重盲検比較試験を実施しておらず、有効性及び安全性を検証していないことを考慮し、今回は3剤併用を効能追加申請しないこととした。そして、3剤併用療法に関する今回の臨床試験成績をふまえ、適正使用の観点から、使用上の注意の「2.重要な基本的注意」の項に下記の項目を追加する必要があると判断した。

- (9) α -グルコシダーゼ阻害剤及びスルホニルウレア系薬剤に本薬を上乗せする場合、十分注意すること（副作用発現率が高くなる可能性がある）。

なお、今後、3剤併用の使用実態により、効能追加の必要性があると判断されれば、有効性及び安全性の検証を目的とした二重盲検比較試験を実施することも検討したい。この臨床試験を実施すべきか否かを決定する時期等については、今回申請した2剤併用が効能・効果として承認された後に、適正使用の観点から追加設定した上記の「2.重要な基本的注意(9)」にもかかわらず、3剤併用例が多い場合には、3剤併用療法の臨床的意義及び必要性があるとの認識に立ちつつ、その時点でこの臨床試験を実施すべきか否かを検討したいと考える。従って、現時点では具体的な時期等は未定である。ただし、市販後調査成績（2剤併用：3.1%（53/1736例）、3剤併用：8.4%（145/1736例））より、3剤併用の必要性が推察されることが考慮され、第Ⅲ相非盲検試験Ⅰ及び第Ⅲ相非盲検試験Ⅱにおけるデータ（92例）により、3剤併用が承認効能に含まれることになれば、承認後に市販後臨床試験として、3剤併用の有効性及び安全性を確認するための二重盲検比較試験を実施する。

これに対し審査センターは、提出された資料では、 α -GI剤+SU剤+本薬の3剤併用療法における有効性及び安全性を十分に評価できないため、効能・効果としては承認できず、むしろ安全性の観点からは3剤併用を制限する必要があると考える。使用上の注意としても「 α -GI剤とSU剤と本薬を併用投与する場合の安全性は確立されていない（臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が見られている）。」といった記載の方が適切であると考え。これらの点については、専門委員の意見を参考のうえ判断したい。

3. 資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により書面調査を実施したところ、一部に不適合が認められたものの、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査を実施したところ、GCP 不適合に該当する違反事例はなかったことから、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、既に α -GI剤と本薬が併用投与されている実態と市販後調査成績をふまえ、今回提出された臨床試験成績において、 α -GI剤と本薬の2剤併用療法の

有効性が確認され、安全性にも大きな問題が認められなかったことから、本薬の追加効能自体は承認して差し支えないと考える。しかし、国内外で報告されている本薬の重篤な副作用が、今後、 α -GI 剤との併用下においても発現する可能性は否定できないことから、適正使用に向けた十分な情報提供、医療現場における遵守の徹底とともに、追加効能における本薬の安全性の評価を中心とした市販後調査を申請者に求める必要があると考える。

なお、臨床試験成績の性差に関する検討結果等より、用法・用量の開始用量は「15～30mg」とすることが妥当と考える。また、現在の病型分類に従い、効能・効果は「2型糖尿病」とすることが適切と考える。

[効能・効果 (案)]	<u>2型糖尿病</u> ただし、 <u>下記のいずれかの治療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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</u> <u>③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> (下線部、今回変更及び③部分追加)
[用法・用量 (案)]	通常、成人にはピオグリタゾンとして <u>15～30mg</u> を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、45mg を上限とする。 (下線部、今回追加)

以上の点について、専門協議での議論をふまえ、最終的な判断を下したい。

審査報告 (2)

平成 14 年 5 月 14 日作成

1. 申請品目

[販売名]	アクトス錠 15、アクトス錠 30
[一般名]	塩酸ピオグリタゾン
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 5 月 30 日

2. 審査内容

審査センターは、審査報告 (1) をもとに専門にかかわる委員への意見を求めた。委員との協議を含めた審査結果を報告する。

α -GI 剤と本薬の併用投与の臨床的意義について

今回の臨床試験成績から、 α -GI 剤と本薬の 2 剤併用療法の有効性は確認されたとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。また、本薬の上乗せ投与 (α -GI 剤の継続投与) が適切な患者、 α -GI 剤から本薬単独投与への切り替えの方が適切な患者とは、それぞれどのような患者なのかを今後明らかにしていく必要があるとした審査センターの判断も、専門委員により支持された。審査センターは申請者に対し、2 剤併用療法がより適する患者層についての情報収集を目的とした臨床試験の実施を求めた。

申請者は、 α -GI 剤への本薬の上乗せ療法と α -GI 剤から本薬への切り替え療法を比較する二重盲検比較試験を実施すると回答した。

審査センターは、提出された市販後臨床試験の骨子を確認し、以上の回答を了承した。

α -GI 剤との併用における本薬の用量について

今回提出された資料からは α -GI 剤と本薬 45mg の併用時における安全性が十分に確保されていないことを使用上の注意等に明示する必要があり、今後もデータを集積し、用量の組み合わせ等に関する検討を含め、本薬 45mg での安全性を評価していく必要があるとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。審査センターは、この点に関する申請者の見解及び今後の対応について説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。使用上の注意の重要な基本的注意に「 α -グルコシダーゼ阻害剤と本剤 1 日 45mg の併用における安全性は確立していない (使用経験はほとんどない)」と記載し、医療現場での注意を喚起する。 α -GI 剤と本薬をそれぞれ高用量で併用投与した場合には、特に肝機能障害等の発現に留意する必要があると考えるが、現行どおり定期的な肝機能検査の実施の徹底を図る。また、2 剤併用療法についての特別調査 (観察期間: 6 カ月以上) を今後開始し、現在実施中の市販後調査とあわせて、 α -GI 剤と本薬 45mg の併用例についての安全性情報を集積する。

特別調査においては、 α -GI 剤の用量及び種類（アカルボース又はボグリボース）による副作用発現率の違いの有無及び程度を含め、2 剤併用療法の安全性に影響を与える要因を検討する。

審査センターは、提出された特別調査の骨子を確認し、以上の回答を了承した。

用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意について

提出された資料及び性差に関する検討結果をふまえると、安全性の観点より、低用量から慎重に投与する必要があり、この点を反映させた用法・用量を設定すべきであるとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。審査センターは申請者に対し、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載について、検討を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。用法・用量の記載を「通常、成人にはピオグリタゾンとして 15~30mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mg を上限とする。」（下線部変更）とし、開始用量及び維持用量を調整する際に性差を考慮する旨を明記した。また、用法・用量に関連する使用上の注意に「3.一般に高齢者では生理機能が低下しているので、1 回 15mg から投与を開始することが望ましい。」を今回追加し、用量調整に関する一層の注意喚起を図った。

審査センターは、以上の回答を了承した。

効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意について

効能・効果について「2 型糖尿病」、「 α -グルコシダーゼ阻害剤」との記載は妥当であるとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。＜効能・効果に関連する使用上の注意＞（本審査報告書 12 頁 4~14 行目参照）については、専門委員より、次のような意見が示された。効能・効果に関連する使用上の注意 (3) 及び (4) は、糖尿病の一般的な診断基準を示しているだけであり、(1) に実質上包含されると考えられる。(2) については、設定根拠の妥当性に疑問は残るが、使用上の注意の重要な基本的注意として、インスリン抵抗性の「目安」を示してきた現状の記載に特段の問題があるとまではいえないと思われる。これらの意見をふまえ、審査センターは申請者に対し、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の記載について、検討を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。効能・効果の「インスリン非依存型糖尿病」は「2 型糖尿病」に変更する。効能・効果に関連する使用上の注意 (3) 及び (4) は削除し、(2) は現状どおり使用上の注意の重要な基本的注意に記載する。

審査センターは、以上の回答を了承した。

心血管系への影響について

併用の有無にかかわらず、本薬には心血管障害が知られていることから、 α -GI 剤との併用療法についても、市販後臨床試験等により心血管系への影響を評価していく必要があるとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。審査センター

は、この点に関する申請者の見解及び今後の対応について説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。心血管系に対する安全性の評価を主たる目的とした国内大規模臨床試験を別途新たに実施することは、国内でアウトカム試験を実施するための体制が十分に整備されていないこと、大規模介入試験の経験が少ないこと等を考慮し、困難であると判断した。従って、有効性の評価をより重視した欧州大規模・長期投与PROactive試験、国内PROBE試験及び国内市販後臨床試験（今回計画した上乘せ／切り替え比較試験）並びに特別調査を含む市販後調査のなかで安全性を評価する。具体的には、国内臨床試験では、心血管系イベント発生の観察に加え、心電図検査、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）測定を実施する。特別調査を含む市販後調査においては、心臓への影響が示唆される自他覚的随伴症状の観察を中心に、可能な限り多く心電図検査及びBNP測定データを収集する。このため、診療実態下で心電図検査及びBNP測定を実施している施設を優先して調査に組み込む予定である。

審査センターは、以上の回答を了承した。これらの試験・調査で得られた知見を随時、医療現場に提供していくことが、 α -GI剤との併用を含め、本薬投与時の安全性の確保につながると考える。

本薬+ α -GI剤+SU剤の3剤併用療法について

α -GI剤+SU剤+本薬の3剤併用の臨床的意義、対象範囲及び用法・用量が適切な臨床試験により検証されない限りは、安全性の観点より3剤併用を制限する必要があるとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。審査センターは、この点に関する申請者の見解を求めた。

申請者は、使用上の注意の重要な基本的注意に「 α -グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない（臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている）。」と記載するとともに、特別調査を含む市販後調査のなかで、本薬の併用療法に関する実態の把握に努めると回答した。

審査センターは、以上の回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査をふまえ、審査センターは提出された申請内容について、下記のとおり効能・効果及び用法・用量を修正したうえで、承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会に報告することが適当であると判断した。なお、本薬は新効能医薬品であるため、再審査期間は残余期間（初回承認日平成11年9月22日から6年間）が適当であると考える。

<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ずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。

- 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
- ③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

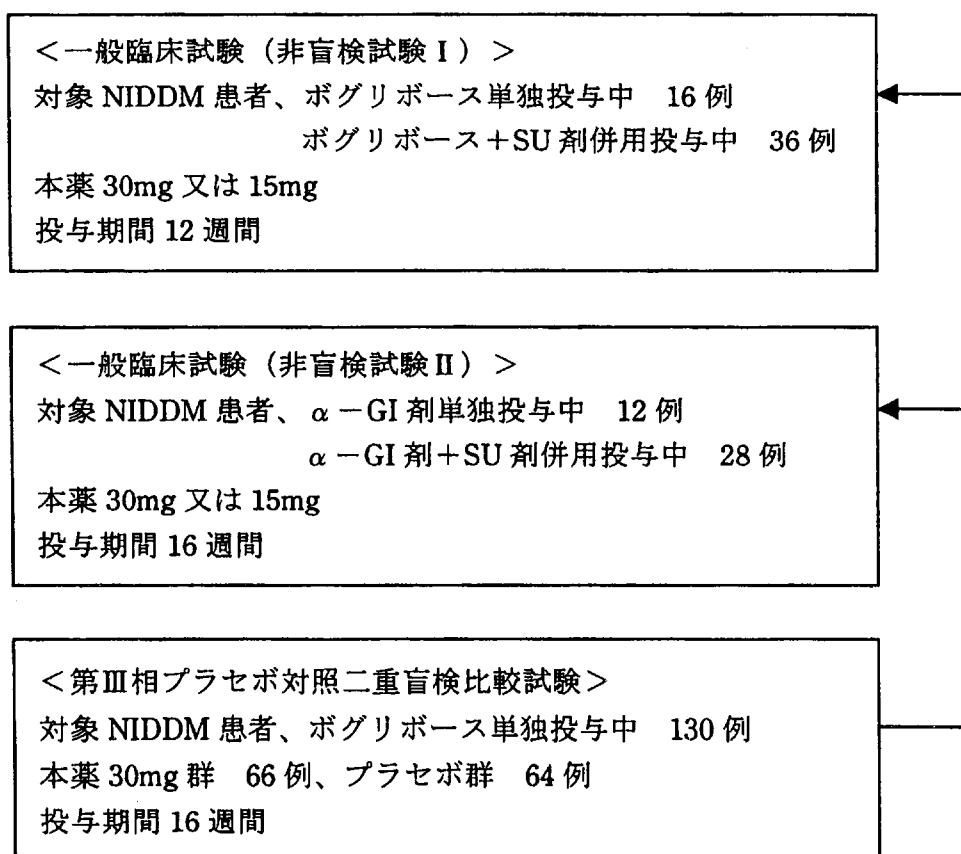
<用法・用量>

通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。

4. 審査報告(1)の修正

- ・本審査報告書の9頁、15行目と16行目の間に、以下の文章及び図を挿入する。

本申請の臨床データパッケージとして、一般臨床試験(非盲検試験Ⅰ)、一般臨床試験(非盲検試験Ⅱ)及びこれらの試験結果を検証するための第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験の成績が提出されている。



・そのほか以下のとおり修正する。

本審査報告書 での該当箇所	誤	正（下線：修正部分）
7頁、1行目	ボグリボースと同様な食後過血糖 低下作用	ボグリボースと同様な <u>血糖低下作 用</u>
7頁、22行目	投与4週目以降の活性化合物合計 のC _{min}	<u>投与12週目</u> の活性化合物合計の C _{min}
7頁、27行目	投与4週目以降における本薬の活 性化合物合計のC _{min}	<u>投与12週目</u> における本薬の活性化 合物合計のC _{min}
8頁、9行目	最大臨床用量（0.3 mg/ヒト）の20 倍	<u>1回</u> の最大臨床用量（0.3 mg/ヒト） の20倍
9頁、29行目	重篤な有害事象として、動悸・不 整脈を1例に認めた	重篤な有害事象として、 <u>動悸</u> を1 例に認めた
9頁、30行目	本薬との関連を否定できない有害 事象は19.2%（10/52例）	本薬との関連を否定できない有害 事象のうち、 <u>自他覚的随伴症状は</u> 19.2%（10/52例）、 <u>臨床検査値異常</u> <u>変動は23.1%（12/52例）</u>
9頁、31行目	LDH上昇8.0%（4/52例）、	LDH上昇8.0%（4/ <u>50</u> 例）、
10頁、29行目	本薬群では、脳血栓1例、心室性 頻拍1例、発疹・呼吸困難1例が 認められたが、本薬との関連性は 否定されると判定された。	本薬群では、脳血栓1例、心室性 頻拍1例、 <u>呼吸困難</u> 1例が認めら れた。 <u>呼吸困難</u> については、本薬 <u>との関連性はないともいえないと</u> <u>判定された。</u> 呼吸困難以外につい ては、 <u>本薬との関連性はないと判</u> <u>定された。</u>
13頁、30行目	α-GI剤から本薬に切り替えた症 例（16/958例）	α-GI剤から本薬に切り替えた症 例（ <u>28</u> /958例）
17頁、9行目	国内において本薬投与との因果関 係が否定できない心不全の発現が 5例（死亡例なし）報告された	国内において本薬投与との因果関 係が否定できない心不全の <u>増悪あ</u> <u>るいは心不全の発現が5例（死亡</u> <u>例なし）</u> 報告された
17頁、21行目	北米（米国：2001年11月、カナ ダ：2002年1月）で	北米（米国： <u>2002年1月</u> 、カナダ： <u>2001年11月</u> ）で
17頁、28行目	インスリン製剤併用群では、マレ イン酸ロシグリタゾン単独投与群 よりも	インスリン製剤とマレイン酸ロシ グリタゾンの併用投与群では、 <u>イ</u> <u>ンスリン製剤単独投与群よりも</u>
19頁、11行目	第Ⅲ相非盲検試験Ⅰ及び第Ⅲ相非 盲検試験Ⅱにおけるデータ（92例）	第Ⅲ相非盲検試験Ⅰ及び第Ⅲ相非 盲検試験Ⅱにおけるデータ（ <u>63</u> 例）