

審査報告書

平成 21 年 2 月 5 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]	アクトス錠 15、アクトス錠 30
[一 般 名]	ピオグリタゾン塩酸塩
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 6 月 27 日
[剤型・含量]	1 錠中にピオグリタゾンとして 15 mg 又は 30 mg (ピオグリタゾン塩酸塩として 16.53 mg 又は 33.06 mg) を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) (6) 新効能医薬品、新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 2 月 5 日

[販 売 名] アクトス錠 15、アクトス錠 30
[一 般 名] ピオグリタゾン塩酸塩
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 6 月 27 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、食事療法、運動療法に加えインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない 2 型糖尿病における本剤の有効性及び安全性は示されていると判断する。

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ずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。

1. 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
 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

(下線部追加)

【用法・用量】 1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又は α -グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合

通常、成人にはピオグリタゾンとして 15~30 mg 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、45 mg を上限とする。

2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合
通常、成人にはピオグリタゾンとして 15 mg 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、30 mg を上限とする。

(下線部追加)

審査報告（1）

平成 20 年 12 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アクトス錠 15、アクトス錠 30
[一 般 名]	ピオグリタゾン塩酸塩
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 6 月 27 日
[剤型・含量]	1 錠中にピオグリタゾンとして 15 mg 又は 30 mg（ピオグリタゾン塩酸塩として 16.53 mg 又は 33.06 mg）を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 <u>（1）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 <u>（2）食事療法、運動療法に加えインスリン製剤を使用しており、インスリン抵抗性が推定される場合に限る。</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
[申請時用法・用量]	通常、成人にはピオグリタゾンとして 15～30 mg 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、45 mg を上限とする。 <p style="text-align: right;">（変更なし）</p>
[特記事項]	特になし

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

アクトス錠 15、同 30（以下、「本剤」）は、チアゾリジン系薬剤であるピオグリタゾン塩酸塩（以下、「本薬」）を有効成分とし、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。既に本剤は、1999 年 9 月に「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・効果にて承認されている。その後、2002 年 6 月に α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」）との併用療法が承認され、本申請後の 2008 年 12 月にビグアナイド系薬剤との併用療法も承認されている。

2 型糖尿病治療においては、良好な血糖コントロールを長期間維持することが重要であるが、病態の進展によっては経口血糖降下薬を使用しても十分な血糖コントロールが得られないことがある。このような場合には、インスリン療法への変更又はインスリン製剤と経口血糖降下薬の併用療法が考慮される。

今般申請者は、インスリン抵抗性改善剤である本剤とインスリン製剤との併用療法により血糖コントロールの改善が期待できるだけでなく、指示インスリン使用量を減量できる可能性があるとして、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験等の成績に基づき、本剤とインスリン製剤の併用療法に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2008年7月現在、本剤は海外において103カ国で承認されており、インスリン製剤との併用療法についても米国及びEUを含む82カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、ショ糖溶液摂取 Goto-Kakizaki (GK) ラット (非肥満 2 型糖尿病モデル) 及び Wistar fatty ラット (肥満 2 型糖尿病モデル) を用いて、本薬とインスリンの併用効果が検討されている。なお、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験については新たに実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ショ糖溶液摂取 GK ラットにおける本薬とインスリンの併用効果の検討 (4.2.1.1-1)

雄性 GK ラット (12 週齢、各群 6~7 例) に自由摂水・摂餌下で 30 %ショ糖溶液を自由摂取させ、高血糖を誘発させた。ショ糖溶液摂取 1 週間後より、本薬 3 mg/kg 又は 0.5 %メチルセルロース溶液が 1 日 1 回 4 週間強制経口投与され、レギュラーインスリンについては、1 週目は 2 単位/ラット、2 週目は 4 単位/ラット、3 及び 4 週目は 1 単位/ラットが、単独又は併用で 1 日 2 回腹腔内投与された。その結果、血漿グルコース値 (平均値±標準偏差、以下同様) は、対照群 (メチルセルロース溶液のみ)、本薬群、インスリン群及び併用 (本薬+インスリン) 群でそれぞれ 508.00 ± 209.90、362.43 ± 142.66、308.43 ± 138.31 及び 188.29 ± 34.73 mg/dL であり、インスリン群及び併用群で対照群と比べて有意な低下が認められ、併用群については本薬群と比べても有意な低下が認められた。糖化ヘモグロビンは対照群、本薬群、インスリン群及び併用群でそれぞれ 3.31 ± 0.41、3.10 ± 0.31、2.97 ± 0.26 及び 2.74 ± 0.20 % であり、併用群では対照群及び本薬群と比べて有意な低下が認められた。尿糖排泄量は対照群、本薬群、インスリン群及び併用群でそれぞれ 7.49 ± 5.50、5.37 ± 4.71、1.83 ± 1.94 及び 0.08 ± 0.20 g/日 であり、インスリン群及び併用群で対照群と比べて有

意な低下が認められ、併用群については本薬群と比べても有意な低下が認められた。

2) Wistar fatty ラットにおける本薬とインスリンの併用効果の検討 (4.2.1.1-2)

雄性 Wistar fatty ラット (27 週齢、各群 9 例) に本薬 3 mg/kg 又は 0.5 %メチルセルロース溶液が 1 日 1 回 14 日間反復経口投与され、一晩絶食後にレギュラーインスリン 0.5 単位/kg 又は生理食塩液が腹腔内に単回投与された。インスリン又は生理食塩液投与 60 分後の血漿グルコース値 (平均値±標準偏差、以下同様) は、対照 (0.5 %メチルセルロース溶液+生理食塩液) 群、インスリン群、本薬群及び併用群でそれぞれ 133.8 ± 16.5 、 152.4 ± 38.7 、 106.0 ± 4.8 及び 79.5 ± 8.0 mg/dL であり、本薬群及び併用群で対照群と比べて有意な低下が認められ、併用群については各単独群と比べても有意な低下が認められた。インスリン又は生理食塩液投与 60 分後における投与前からの血漿グルコース値変化量は、インスリン群、本薬群及び併用群でそれぞれ 7.2 ± 6.7 、 13.5 ± 3.7 及び -21.1 ± 10.5 mg/dL であり、対照群の 17.1 ± 10.1 mg/dL と比べて、併用群でのみ血漿グルコース値の有意な低下が認められた。また、血漿グルコース値 $AUC_{0\sim 180\text{min}}$ は、対照群、インスリン群、本薬群及び併用群でそれぞれ 22792.2 ± 2624.2 、 25991.0 ± 6487.8 、 18191.5 ± 798.7 、及び 15838.2 ± 1089.0 mg·min/dL であり、本薬群及び併用群で対照群と比べて有意な低下が認められ、併用群においては各単独群と比べても有意な低下が認められた。

単独投与では血漿グルコース値の低下作用が認められなかった用量のインスリンと本薬を併用投与した場合に本薬単独投与よりも強い血漿グルコース値の低下作用が認められたことから、申請者は、2 型糖尿病においても本薬とインスリン製剤を併用することにより指示インスリン使用量を減量しても良好な血糖コントロールが達成できると考えると説明した。

以上より申請者は、本薬とインスリン製剤の併用療法は血糖低下作用を増強し、良好な血糖コントロール及び指示インスリン使用量の減量に有用であると説明した。

<審査の概略>

機構は、本薬とインスリンの併用による血糖低下作用の増強については、提出された試験成績から示されていると考える。しかしながら、良好な血糖コントロール及び指示インスリン使用量の減量に有用であるとの申請者の説明については、その可能性を否定するものではないが推測の範囲であると考え。

(ii) 薬物動態試験成績の概略

効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概略

効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、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略

効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-101 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、国内第Ⅱ相非盲検試験（OCT-002 試験）及び海外臨床試験4 試験（PNFP-014、PNFP-343、EC444 及び GLAT）の成績、及び国内市販後調査結果が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（5.3.5.1-1：試験番号 CCT-101<19■■年■■月～20■■年■■月>）

インスリン製剤で治療中¹の2型糖尿病患者（目標症例数130例、各群65例）を対象に、インスリン製剤に本剤を併用した場合の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、8週間の対照観察期後、本剤30 mg（併用群）又はプラセボ（インスリン単独群）を、1日1回朝食前又は朝食後（同一症例においてはいずれかに統一）に16週間経口投与とされた。試験期間（対照観察期及び治療期）を通じ、過度の血糖下降が認められた場合を除いてインスリン製剤の種類、用法、用量は変更しないこととされ、インスリンの増量が必要な場合には治療薬の投与を中止し、中止例として取扱うこととされた。なお、本試験の開始後に公表された「臨床試験のための統計的原則」（平成10年11月30日医薬審第1047号）への対応を考慮し、主要評価項目の解析において、主解析（投与16週後のHbA_{1c}の対照観察期終了時からの下降量についてPPS（Per Protocol Set）を解析対象とした解析）の感度分析として、投与終了時（投与16週後又は中止時）のHbA_{1c}の対照観察期終了時からの下降量についてFAS（Full Analysis Set）を解析対象とした解析を副解析として行うこととされた。解釈に際しては、副解析を主解析と同程度に重要な治療薬の薬効を検証するための解析として位置づけることとされ、階層手順を用い、主解析の検定結果が有意となった場合には、副解析の結果を検証的に評価するということが盲検下レビュー時に計画された。

総投与症例数121例（併用群60例、インスリン単独群61例）全例がFAS及び安全性解析対象とされた。FASのうち、治療実施計画書に適合しなかった26例（併用群15例、インスリン単独群11例）が除外され、95例（併用群45例、インスリン単独群50例）がPPSとされ、有効性の主たる解析対象

¹対照観察期開始時（-8 週）及び対照観察期開始4 週後（-4 週）のHbA_{1c}がいずれも8.0～12.0%で、かつこれら2回の測定値の差が1.0%以内の患者。

とされた。

有効性について、主要評価項目である投与16週後のHbA_{1c}の対照観察期終了時からの下降量(平均値±標準偏差、以下同様)は、併用群-1.22±1.11%、インスリン単独群-0.10±0.84%、群間差とその両側95%信頼区間は-1.12% [-1.52, -0.72]であり、群間に有意差が認められた(p<0.001、2標本t検定、以下同様)。PPSでの解析において群間に有意差が認められたため、階層手順を用い、FASにおける投与終了時のHbA_{1c}の対照観察期終了時からの下降量について検討した結果、併用群-1.13±1.03%、インスリン単独群-0.07±0.79%、群間差とその両側95%信頼区間は-1.06% [-1.39, -0.72]であり、群間に有意差が認められた(p<0.001)。HbA_{1c}及びその変化量の推移は、図1のとおりであった。

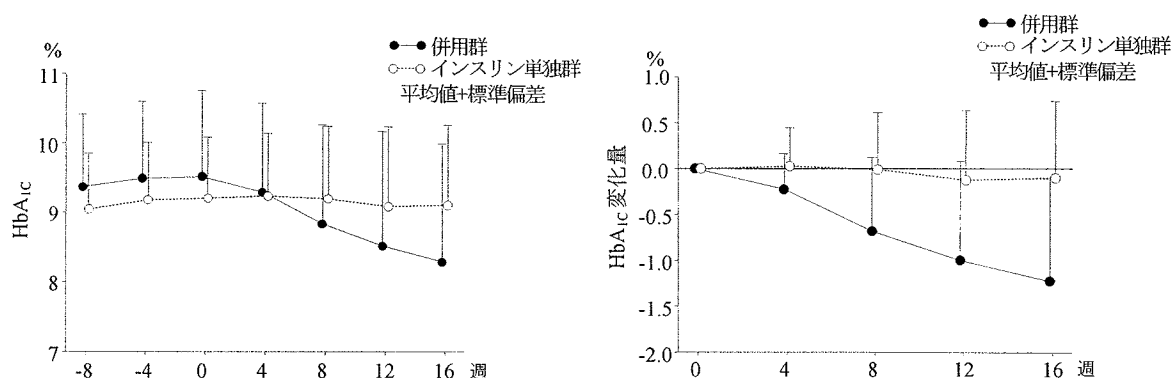


図1 HbA_{1c}及びその変化量の推移 (PPS)

副次評価項目とされた投与16週後のHbA_{1c}下降度(判定基準は表1を参照)は表2のとおりであり、両群の下降度の分布に有意差が認められた(p<0.001、2標本Wilcoxon検定)。また、「中等度下降」以上の率は、併用群55.6%(25/45例)、インスリン単独群8.0%(4/50例)であり、群間に有意差が認められた(p<0.001、 χ^2 検定)。群間差とその両側95%信頼区間は47.6% [31.2, 63.9]であった。

表1 HbA_{1c} 下降度判定基準

対照観察期終了時HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} 下降量						
	2.0%以上 下降	1.5%以上 2.0%未満下降	1.0%以上 1.5%未満下降	0.5%以上 1.0%未満下降	± 0.5%未満 の変動	0.5%以上 1.0%未満上昇	1.0%以上 上昇
<7	著明下降	著明下降	著明下降	中等度下降	不変	悪化	悪化
7 ≤ <10	著明下降	著明下降	中等度下降	軽度下降	不変	悪化	悪化
≤10	著明下降	中等度下降	軽度下降	不変	不変	不変	悪化

表2 投与16週後のHbA_{1c} 下降度

	著明 下降	中等度 下降	軽度 下降	不変	悪化	合計	検定結果	
							2標本 Wilcoxon 検定	「中等度下降」 以上の率に対する 2×2 分割表χ ² 検定
併用群	16 (35.6) [35.6]	9 (20.0) [55.6]	8 (17.8) [73.3]	9 (20.0)	3 (6.7)	45	p<0.001	p<0.001
インスリン単独群	1 (2.0) [2.0]	3 (6.0) [8.0]	13 (26.0) [34.0]	23 (46.0)	10 (20.0)	50		

数字は例数、()内はカテゴリーパーセント、[]内は著明下降から軽度下降までの累積パーセント

その他の評価項目とされた空腹時血糖、指示インスリン使用量及び体重の推移は、表3のとおりであった。

表3 空腹時血糖、指示インスリン使用量及び体重の推移 (PPS)

有効性評価項目	評価時期	インスリン単独群	併用群
空腹時血糖 (mg/dL)	投与開始時	210.79 ± 74.96 n=29	201.32 ± 68.94 n=25
	4週	218.48 ± 70.57 n=29	140.17 ± 40.24 n=24
	8週	217.54 ± 80.50 n=28	158.20 ± 80.99 n=25
	12週	210.36 ± 81.35 n=28	154.30 ± 70.84 n=23
	16週	206.46 ± 71.67 n=28	138.30 ± 46.95 n=23
	投与終了時	206.41 ± 70.38 n=29	142.08 ± 47.63 n=25
指示インスリン 使用量 (単位/日)	投与開始時~4週	32.30 ± 10.11 n=50	33.11 ± 14.01 n=45
	4~8週	32.26 ± 10.16 n=50	32.82 ± 13.93 n=45
	8~12週	32.22 ± 10.14 n=50	32.71 ± 13.92 n=45
	12~16週	32.06 ± 10.14 n=50	32.36 ± 13.72 n=45
	投与終了時	31.98 ± 10.12 n=50	32.47 ± 13.71 n=45
体重 (kg)	投与開始時	61.38 ± 11.10 n=49	61.15 ± 9.49 n=44
	4週	61.37 ± 11.14 n=49	61.96 ± 9.79 n=44
	8週	61.59 ± 11.23 n=49	62.41 ± 10.14 n=44
	12週	61.59 ± 11.12 n=49	62.71 ± 10.63 n=43
	16週	61.60 ± 11.08 n=49	63.28 ± 10.52 n=44
	投与終了時	61.60 ± 11.08 n=49	63.28 ± 10.52 n=44

上段：平均値±標準偏差、下段：症例数

安全性について、有害事象は、併用群で83.3 % (50/60例) 190件、インスリン単独群では70.5 % (43/61例) 117件に認められた。また、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）は、併用群では66.7 % (40/60例) 115件、インスリン単独群では44.3 % (27/61例) 56件に認められた。重篤な有害事象は、併用群2例（心不全・脳梗塞、硝子体出血）、インスリン単独群2例（硬膜下血腫、鼻咽頭炎）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。いずれかの群で発現率が5 %以上であった有害事象は、表4、副作用は表5のとおりであった。

表4 いずれかの群で発現率が5 %以上であった有害事象

有害事象名	インスリン単独群 (n=61)	併用群 (n=60)
低血糖症*	14.8 (9)	38.3 (23)
血中乳酸脱水素酵素増加	9.8 (6)	26.7 (16)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8.2 (5)	23.3 (14)
末梢性浮腫	4.9 (3)	20.0 (12)
赤血球数減少	1.6 (1)	15.0 (9)
鼻咽頭炎	13.1 (8)	8.3 (5)
ヘマトクリット減少	4.9 (3)	8.3 (5)
ヘモグロビン減少	3.3 (2)	8.3 (5)
浮腫	0.0 (0)	6.7 (4)
血中尿素増加	9.8 (6)	6.7 (4)
尿中血陽性	0.0 (0)	6.7 (4)
体重増加*	1.6 (1)	6.7 (4)
白血球数減少	4.9 (3)	6.7 (4)
腹痛	0.0 (0)	5.0 (3)
下痢	1.6 (1)	5.0 (3)
悪心	1.6 (1)	5.0 (3)
発熱	0.0 (0)	5.0 (3)
総蛋白減少	0.0 (0)	5.0 (3)
AST (GOT) 増加	8.2 (5)	3.3 (2)
血中尿酸増加	8.2 (5)	3.3 (2)
ALT (GPT) 増加	6.6 (4)	1.7 (1)

発現率 (%) (発現例数)

*基準は設定されず、医師の判断による

表5 いずれかの群で発現率が5 %以上であった副作用

副作用名	インスリン単独群 (n=61)	併用群 (n=60)
低血糖症*	14.8 (9)	33.3 (20)
血中乳酸脱水素酵素増加	8.2 (5)	18.3 (11)
末梢性浮腫	4.9 (3)	18.3 (11)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.3 (2)	13.3 (8)
赤血球数減少	1.6 (1)	11.7 (7)
体重増加	1.6 (1)	6.7 (4)
ヘマトクリット減少	3.3 (2)	5.0 (3)
ヘモグロビン減少	1.6 (1)	5.0 (3)
浮腫	0.0 (0)	5.0 (3)
腹痛	0.0 (0)	5.0 (3)
総蛋白減少	0.0 (0)	5.0 (3)
AST (GOT) 増加	6.6 (4)	3.3 (2)
ALT (GPT) 増加	6.6 (4)	1.7 (1)

発現率 (%) (発現例数)

*基準は設定されず、医師の判断による

有害事象のため中止となった症例は、併用群 8 例（浮腫 2 例、末梢性浮腫、末梢性浮腫・不整

脈、異常便・下痢・腹部膨満・腹痛・異常感、胸部不快感、発熱・頭痛・扁桃炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各1例)、インスリン単独群2例(食欲減退・咽喉頭疼痛・鼻咽頭炎・AST増加・ALT増加・ γ -GTP増加、胃腸炎)であった。

(2) 国内第Ⅱ相非盲検試験(5.3.5.2:試験番号 OCT-002<19■■年■■月~19■■年■■月>) <参考資料>

インスリン製剤で治療中の1型及び2型糖尿病患者²(目標症例数:2型糖尿病患者60例、1型糖尿病患者60例)を対象に、インスリン製剤に本剤を併用した場合の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検長期投与試験が実施された。

用法・用量は、1日1回朝食前又は朝食後(同一症例においてはいずれかに統一)に本剤30 mgを12週間経口投与し、血糖コントロールが良好で安全性に問題がなければ、空腹時血糖下降度に応じて用量を1日15~45 mgの範囲で適宜増減し48週以上(最大84週)の長期投与に移行し、長期投与中も空腹時血糖下降度及び安全性に基づき用量を前述の範囲で適宜増減した。なお、治療期間中は原則として指示インスリン使用量は一定とするが、低血糖が推察されるなど、主治医が必要と判断した場合は、指示インスリン使用量の変更は可とされた。

総投与症例数101例(2型糖尿病群64例、1型糖尿病群37例)のうち服薬不良で有害事象が認められなかった症例(2型糖尿病群1例)を除く100例(2型糖尿病群63例、1型糖尿病群37例)が安全性解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、1型糖尿病群で73.0%(27/37例)67件、2型糖尿病群では77.8%(49/63例)135件に認められた。また副作用は、1型糖尿病群で48.6%(18/37例)43件、2型糖尿病群では55.6%(35/63例)84件に認められた。死亡例は2型糖尿病群で2例(直腸癌、肺の悪性新生物)であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また死亡例以外の重篤な有害事象は、1型糖尿病群で1例(急性胃粘膜病変)、2型糖尿病群で8例(全身性浮腫、多発性脳梗塞、脳梗塞、糖尿病性壊疽、網膜症、膝蓋骨骨折、壊疽、肺炎)に発現し、そのうち全身性浮腫の1例以外は治験薬との因果関係は否定された。いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象は表6、副作用は表7のとおりであった。

² 治療期開始前1~2ヵ月のインスリン使用量及び血糖値が比較的安定しており、HbA_{1c}が8.0%以上で安定(±1.0%を目安とする)している患者

表6 いずれかの群で発現率が5%以上であった有害事象

有害事象名	1型糖尿病群 (n=37)	2型糖尿病群 (n=63)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.7 (1)	15.9 (10)
血中乳酸脱水素酵素増加	10.8 (4)	15.9 (10)
鼻咽頭炎	10.8 (4)	9.5 (6)
血中カルシウム減少	8.1 (3)	9.5 (6)
血中尿素増加	5.4 (2)	9.5 (6)
赤血球数減少	8.1 (3)	9.5 (6)
心拡大	2.7 (1)	7.9 (5)
浮腫	8.1 (3)	7.9 (5)
ヘモグロビン減少	8.1 (3)	7.9 (5)
低血糖症*	5.4 (2)	6.3 (4)
末梢性浮腫	8.1 (3)	6.3 (4)
収縮期血圧上昇	0.0 (0)	6.3 (4)
ヘマトクリット減少	5.4 (2)	6.3 (4)
総蛋白減少	8.1 (3)	4.8 (3)
血中アルブミン減少	5.4 (2)	4.8 (3)
血小板数減少	5.4 (2)	1.6 (1)
白血球数減少	5.4 (2)	1.6 (1)
アルブミン・グロブリン比減少	5.4 (2)	0.0 (0)
血中リン増加	5.4 (2)	0.0 (0)
尿中ケトン体陽性	8.1 (3)	0.0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

*基準は設定されず、医師の判断による

表7 いずれかの群で発現率が5%以上であった副作用

副作用名	1型糖尿病群 (n=37)	2型糖尿病群 (n=63)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.7 (1)	14.3 (9)
血中乳酸脱水素酵素増加	10.8 (4)	11.1 (7)
血中尿素増加	2.7 (1)	7.9 (5)
心拡大	2.7 (1)	7.9 (5)
浮腫	8.1 (3)	7.9 (5)
赤血球数減少	5.4 (2)	7.9 (5)
ヘモグロビン減少	8.1 (3)	6.3 (4)
低血糖症*	0.0 (0)	6.3 (4)
末梢性浮腫	8.1 (3)	6.3 (4)
ヘマトクリット減少	5.4 (2)	4.8 (3)
総蛋白減少	5.4 (2)	4.8 (3)
血中アルブミン減少	5.4 (2)	4.8 (3)
血中カルシウム減少	8.1 (3)	3.2 (2)
血小板数減少	5.4 (2)	1.6 (1)
アルブミン・グロブリン比減少	5.4 (2)	0.0 (0)
尿中ケトン体陽性	5.4 (2)	0.0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

*基準は設定されず、医師の判断による

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本剤とインスリン製剤の併用療法の臨床的意義について

申請者は、本剤とインスリン製剤の併用療法（以下、「本併用療法」）の意義について以下のよう
に説明している。本剤は、主として末梢組織のインスリン感受性を高め、グルコースの取り込
みを促進する。また、本併用療法は、既に海外臨床試験で検討されており（Int J Clin Pract
2002;56:251-257、Diabetes Obes Metab 2006;8:164-174、Clin Ther 2005;27:554-567）、また、本剤の国
内市販後調査の全調査併合データ 24,714 例のうち 693 例（2.8%）で行われていたことから、有用

性は認識されていることが示唆される。これらを踏まえると本併用療法は、インスリン製剤投与によって血糖コントロールが十分でない患者のみならず、インスリンが奏効している患者についても、併用による良好な血糖コントロールの達成、指示インスリン使用量の減量及び自己注射回数減少の減少が期待され、臨床的意義はあると考える。

機構は、以下のように考える。本併用療法について、本剤のインスリン抵抗性改善効果により、指示インスリン使用量の減量の可能性があるとの申請者の説明は、作用機序の面から理解できる。しかしながら、CCT-101 試験では、試験期間中に過度の血糖下降が認められた場合を除いてインスリン製剤の種類、用法、用量を変更しないとされていたことから、本併用療法による指示インスリン使用量の減量や自己注射回数の減少を明確にすることは困難である。実際に、当該試験の併用群における指示インスリン使用量（平均値）は、-4週～0週では33.13単位/日、投与終了時では32.47単位/日とわずかな減少（0.66単位/日）であり、また、自己注射回数減少については検討されていない。したがって、申請者の主張する本併用療法の臨床的意義のうち、指示インスリン使用量の減量及び自己注射回数減少については、明確になっていないと考える。さらにインスリンが奏効している患者を本併用療法の適用対象とすることについては、インスリンが奏効している患者はCCT-101試験における投与対象とされておらず、困難と考える（「(5) 効能・効果について」の項を参照）。一方、インスリン製剤投与によって血糖コントロールが十分でない患者を対象としたCCT-101試験の成績から、本併用療法の有効性（次項の「(2) 有効性について」を参照）及び安全性が示されたことを踏まえると、インスリン製剤投与によって血糖コントロールが十分でない患者に対して本併用療法により良好な血糖コントロールが達成可能であるという点において、本併用療法の臨床的意義はあるものとする。

(2) 有効性について

機構は、CCT-101試験において、有効性の主要評価項目であるPPSにおける投与16週後のHbA_{1c}の対照観察期終了時からの下降量（平均値±標準偏差）は、併用群-1.22±1.11%、インスリン単独群-0.10±0.84%、群間差とその両側95%信頼区間は-1.12% [-1.52, -0.72]であり、群間に有意差が認められており（ $p < 0.001$ 、2標本t検定）、また、以下の1）、2）の申請者の説明についても検討し、有効性に関して問題はないことが確認できたことから、本併用療法の有効性は示されていると判断した。

1) BMIと有効性の関係について

本剤の添付文書における重要な基本的注意の項には、本剤の適用対象であるインスリン抵抗性が推定される患者の目安の一つとして「BMIが24 kg/m²以上」と記載されている。CCT-101試験では、BMIが24 kg/m²未満の患者が半数程度含まれており、BMIと有効性の関係について、申請者は以下のように説明している。

CCT-101試験のBMI（BMI<24 kg/m²、BMI≥24 kg/m²）で層別したときのPPSにおける16週後のHbA_{1c}下降量（平均値±標準偏差）は、BMI<24 kg/m²の層では併用群-0.61±0.93%、インスリ

ン単独群 $-0.22 \pm 0.76 \%$ 、BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ の層では併用群 $-1.74 \pm 0.99 \%$ 、インスリン単独群 $-0.01 \pm 0.92 \%$ であり、併用群のHbA_{1c}下降量はBMI $< 24 \text{ kg/m}^2$ の層よりBMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ の層で大きいものの、いずれの層においてもインスリン単独群と比べて大きな下降がみられた。なお、FASでの解析においても、PPSでの解析と同様の結果であった。

2) 指示インスリン使用量、種類及び投与回数と有効性の関係について

CCT-101試験における指示インスリン使用量、種類及び投与回数と有効性の関係について、申請者は以下のように説明している。

CCT-101試験のPPSにおける治験薬投与開始時の指示インスリン使用量（単位/日）（ < 30 単位/日、 ≥ 30 単位/日）で層別したときの16週後のHbA_{1c}下降量（平均値 \pm 標準偏差）は、 < 30 単位/日の層では併用群 $-0.90 \pm 1.17 \%$ 、インスリン単独群 $-0.04 \pm 0.65 \%$ 、 ≥ 30 単位/日の層では併用群 $-1.53 \pm 0.97 \%$ 、インスリン単独群 $-0.14 \pm 0.94 \%$ であり、併用群のHbA_{1c}下降量は指示インスリン使用量が < 30 単位/日の層より ≥ 30 単位/日の層で大きいものの、いずれの層においてもインスリン単独群と比べて大きな下降がみられた。

指示インスリンの種類及び投与回数と16週後のHbA_{1c}下降量の関係は表8のとおりであり、その種類及び投与回数にかかわらず、併用群のHbA_{1c}下降量はインスリン単独群に比べて大きかった。なお、FASでの解析においても、指示インスリン使用量、種類及び投与回数別にみた16週後のHbA_{1c}下降量は、PPSでの解析と同様の結果であった。

表8 指示インスリンの種類及び投与回数と16週後のHbA_{1c}下降量の関係（PPS）

指示インスリン		インスリン単独群 (n=50)		併用群 (n=45)	
		該当割合% (例数)	HbA _{1c} 下降量 (%) *	該当割合% (例数)	HbA _{1c} 下降量 (%) *
種 類	混合型	48.0 (24)	-0.200 ± 0.794	37.8 (17)	-1.276 ± 0.933
	速効型+中間型	30.0 (15)	-0.067 ± 1.001	24.4 (11)	-0.927 ± 0.888
	中間型	16.0 (8)	0.013 ± 0.706	24.4 (11)	-1.164 ± 1.576
	その他	6.0 (3)	**	13.3 (6)	**
投与回数	1回/日	2.0 (1)	0.300	8.9 (4)	-1.550 ± 1.816
	2回/日	62.0 (31)	-0.161 ± 0.775	55.6 (25)	-1.128 ± 1.119
	3回/日	8.0 (4)	0.100 ± 0.812	8.9 (4)	-2.150 ± 0.466
	4回/日	28.0 (14)	-0.057 ± 1.038	26.7 (12)	-1.008 ± 0.892

*: 平均値 \pm 標準偏差

**：指示インスリンの種類が症例ごとに異なる（速効型：併用群2例、インスリン単独群1例、持続型：併用群1例、速効型+混合型：併用群1例、インスリン単独群1例、速効型+持続型：併用群1例、混合型+持続型：併用1例、速効型+中間型+混合型：インスリン単独群1例）ため、算出していない。

注：本試験では、超速効型製剤は使用されていない。

(3) 安全性について

1) 低血糖

CCT-101試験における低血糖症の重症度別発現状況は、表9のとおりであった。

表9 低血糖症の重症度別発現状況 (CCT-101)

重症度	インスリン単独群 (n=61)				併用群 (n=60)			
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
低血糖症 (有害事象)	14.8 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)	14.8 (9)	38.3 (23)	0.0 (0)	0.0 (0)	38.3 (23)
低血糖症 (副作用)	14.8 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)	14.8 (9)	33.3 (20)	0.0 (0)	0.0 (0)	33.3 (20)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、CCT-101 試験で認められた低血糖症は全て軽度であったが、併用群ではインスリン単独群に比べ発現率が高いことから、申請者が添付文書の重大な副作用の項において低血糖症状がインスリン製剤との併用時に多くみられている旨を記載し注意喚起を行うとともに、製造販売後に実施予定の調査において低血糖症状に関する情報を収集するとしたことは適切と判断した。

2) 体重増加、浮腫及び心不全

本剤とインスリン製剤はともに体重を増加させる作用があり、また、本剤では女性において浮腫が比較的多く報告されている。CCT-101 試験における体重増加、浮腫及び心不全について、申請者は以下のように説明している。

体重については、併用群ではインスリン単独群に比べ男女ともに増加し、男性では併用群で投与開始時から 12 週後まで増加し、16 週後は 12 週後と同程度であったが、女性では併用群で投与開始時から 16 週後まで一貫して増加傾向が認められた。

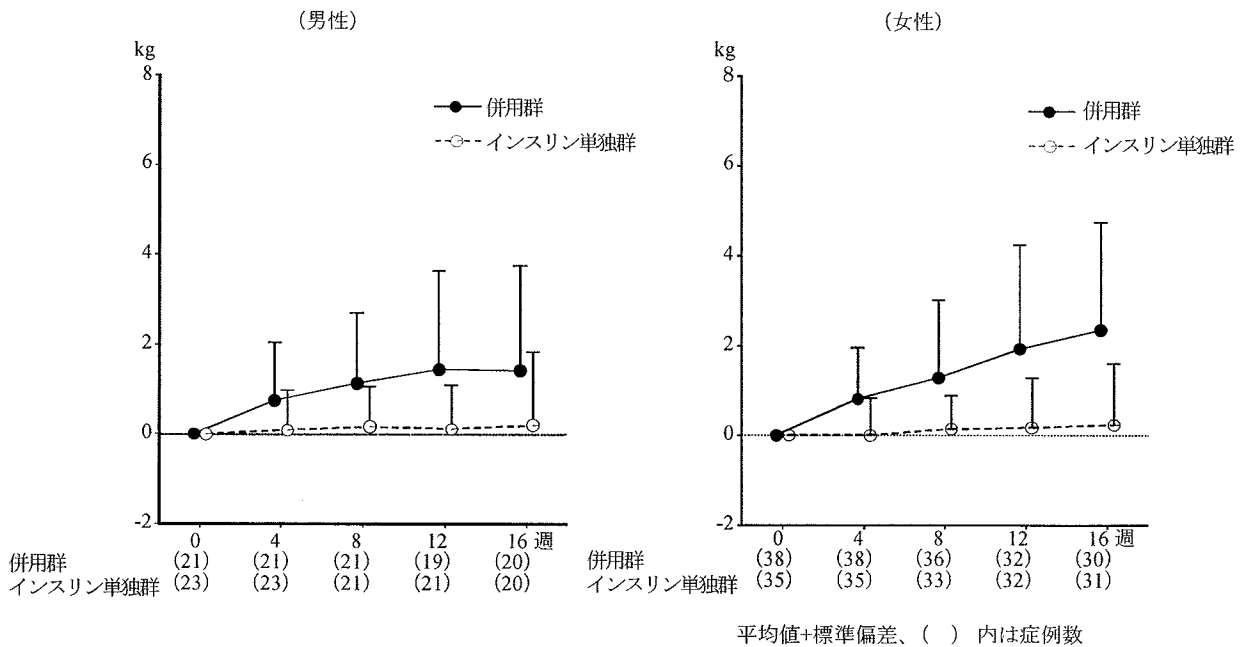


図3 男女別の体重変化量 (CCT-101 試験)

また、体重増加、浮腫、心不全の重症度別発現状況は表 10、体重増加及び浮腫の男女別の発現率は表 11 のとおりであった。なお、臨床的に有意な心胸郭係数の変動は、併用群にのみ 2 例認められた。

表 10 体重増加、浮腫、心不全の重症度別発現状況 (CCT-101)

有害事象名	インスリン単独群 (n=61)				併用群 (n=60)			
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
体重増加	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	5.0 (3)	1.7 (1)	0.0 (0)	6.7 (4)
浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.0 (3)	1.7 (1)	0.0 (0)	6.7 (4)
末梢性浮腫	3.3 (2)	1.6 (1)	0.0 (0)	4.9 (3)	15.0 (9)	5.0 (3)	0.0 (0)	20.0 (12)
心不全	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (1) *	1.7 (1) *

発現率 (%) (発現例数)

*発現時期が治験薬投与終了6ヵ月後であり、治験薬との因果関係は否定されている。

表 11 体重増加及び浮腫の男女別の発現率 (CCT-101)

有害事象名	インスリン単独群		併用群	
	男性 (n=25)	女性 (n=36)	男性 (n=22)	女性 (n=38)
全ての有害事象	64.0 (16)	75.0 (27)	68.2 (15)	92.1 (35)
全ての副作用	48.0 (12)	41.7 (15)	50.0 (11)	76.3 (29)
体重増加	4.0 (1)	0.0 (0)	4.5 (1)	7.9 (3)
末梢性浮腫	8.0 (2)	2.8 (1)	9.1 (2)	26.3 (10)
浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (2)	5.3 (2)

発現率 (%) (発現例数)

体重変化量は併用群の方がインスリン単独群より大きく、体重増加及び浮腫の発現率は併用群において高く、重症度は併用群で中等度と判定されたものが比較的多い。また、浮腫発現による投与中止例はインスリン単独群では認められなかったが、併用群では6.7% (4/60例)に認められ、体重増加を伴う例 (最大4 kg増加) もあった。したがって、本併用療法中は、体重増加、浮腫、及び心不全への十分な注意が必要と考えられ、また、これらについて十分に観察することにより、早期に心不全の徴候を把握し、適切な処置を行うことが可能になると考える。さらに、本併用療法における体重増加と浮腫 (末梢性浮腫を含む) の副作用発現率 (体重増加: 6.7% (4/60例)、浮腫: 23.3% (16/60例)) は、本剤単独投与時やスルホニルウレア剤 (以下、「SU剤」) 又は α -GI併用時の副作用発現率³ (体重増加: 0.4% (4/1121例)、浮腫: 7.3% (82/1121例)) に比べ高いことから、体重増加及び浮腫の発現状況がインスリン製剤併用時と本剤単独投与時や他の経口糖尿病薬との併用時とは異なることについて、医療従事者へ十分に情報提供する予定である。

機構は、本併用療法において体重増加及び浮腫が多く報告されていること、心不全を起こすおそれがあることを添付文書等の情報提供を通じて注意喚起を行う必要があると考える。また、医療機関向け資材等を用いて、製造販売後に実施される調査の状況等についても併せて十分に情報提供することが望ましいと考える。

3) 長期投与時の安全性について

申請者は、旧 GCP 下で実施された OCT-002 試験について、1型及び2型糖尿病患者を対象とした試験であったこと (本申請は2型糖尿病に係る申請)、社内調査により医療機関における原資料の保存が適切ではないと判断され信頼性を担保できないおそれがある等の理由により、評価資料ではなく参考資料として提出している。

³ 初回承認申請時に提出された13試験のうち、本剤が申請用量範囲内 (15~45 mg/日) で投与された例の併合集計成績。対象試験は、CPH-010、CPH-010A、CPH-010B、CCT-001、OCT-003、CCT-011、CCT-012、OCT-015、CPH-030A、CPH-030、CPH-060、OCT-001、OCT-016。

機構は、CCT-101 試験の投与期間は 16 週間であることから、本併用療法の長期安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内市販後調査における本剤とインスリン製剤が併用された症例において、留意すべき有害事象（低血糖、浮腫、体重増加、心不全）の時期別有害事象発現率（表 12）を示し、海外臨床試験（GLAT 試験：試験期間 12 ヶ月、EC444 試験：試験期間：2.5 年～3.5 年）の結果も踏まえて以下のように回答した。

表 12 主要な有害事象の時期別発現率（国内市販後調査）

時期 (解析対象例数)	1～89 日 (n=693)	90～179 日 (n=599)	180～359 日 (n=518)	360 日～ (n=366)	不明 (n=693)
有害事象発現例数 (合計)	8.4 (58)	5.8 (35)	9.3 (48)	5.7 (21)	21.5 (149)
浮腫関連事象合計	2.2 (15)	1.3 (8)	1.4 (7)	0.8 (3)	8.8 (61)
顔面浮腫	0.1 (1)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.3 (1)	0.6 (4)
全身性浮腫	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.1 (1)
浮腫	1.2 (8)	0.3 (2)	0.6 (3)	0.0 (0)	5.9 (41)
末梢性浮腫	0.7 (5)	1.0 (6)	0.6 (3)	0.3 (1)	2.0 (14)
腎疾患による浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)
心不全関連事象合計	0.1 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.5 (2)	0.3 (2)
心不全	0.1 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
急性心不全	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)
うっ血性心不全	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.3 (2)
低血糖症	0.1 (1)	0.0 (0)	0.6 (3)	0.0 (0)	1.7 (12)
体重増加	0.9 (6)	1.3 (8)	1.4 (7)	0.5 (2)	2.9 (20)

発現率 (%) (発現例数)

本剤とインスリン製剤併用（三剤以上の併用を含む）患者を解析対象とした

全有害事象の発現率は、いずれの試験においても投与 1～89 日目の発現率が最も高値であり、低血糖症、浮腫については、いずれの試験においても、投与 1～89 日目の発現率が最も高値でその後漸減傾向が認められた。体重増加は OCT-002 試験では一定の傾向はみられなかったものの、GLAT 試験では投与 1～89 日目の発現率が最も高値でその後減少する傾向がみられ、EC444 試験では 1～89 日目に 1 例のみの発現であった。心不全は発現時期に一定の傾向はみられなかった。各試験の結果と国内市販後調査のデータを比較した結果、本剤で留意すべき有害事象のうち心不全については、投与期間が長期に亘っても発現率が漸減する傾向はみられず、長期的安全性について留意が必要と考えられるが、心不全以外で留意すべき有害事象（低血糖症、浮腫、体重増加）については投与期間が長期になるにつれて漸減傾向がみられ、長期投与時の安全性に特に懸念すべき点はみられなかった。

機構は、以下のように考える。48 週間以上の投与期間を設定して実施された国内第Ⅱ相非盲検試験（OCT-002 試験）は信頼性を担保できないおそれがある等の理由により、評価資料ではなく参考資料に位置付けられたことを勘案すると、本併用療法の長期安全性が十分説明されているとは言い難い。しかしながら、本剤の国内市販後調査においてインスリン製剤が併用された症例のデータ及び海外臨床試験成績からは、本併用療法において、期間の延長に伴って有害事象の発現率が高くなる傾向はみられず、現時点では安全上の大きな問題はみられていないと考えられることから、申請者が製造販売後に実施を予定している長期使用に関する調査が適切に実施されるこ

とを前提に回答を了承した。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤を女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15 mgから投与を開始することが望ましいとされているが、CCT-101試験における本剤群には26例(57.8%)の女性が割り付けられたにもかかわらず、本剤の開始用量は30 mg/日とされていることから、CCT-101試験において開始用量を1日1回15 mgとしなかった理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-101試験における本剤の用量は、当時申請中であった「単独療法及びSU剤併用」にかかる第Ⅲ相試験の検討用量が30 mgであったこと、適切な有効性評価及び安全性評価の実施のためには本剤の用量を男女とも同一にすることが必要と考えられることから、全期間を通じて一律30 mgに設定した。CCT-101試験開始後の1999年9月に、単独療法及びSU剤併用の効能・効果の承認を取得したが、その際、用法・用量に関連する使用上の注意に、「浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15 mgから投与を開始することが望ましい。」との規定が設けられた。その時点ではCCT-101試験は既に開始から1年6ヵ月経過しており、新GCP下で十分な観察を実施することで、女性に30 mg/日から開始しても安全性は確保できると考えられ、開始用量を変更しなかった。また、試験期間中に治験薬の投与量を変更すると、試験成績の解釈が困難になると考えた。なお、治験実施計画書の選択・除外基準に従い、女性における本剤の開始用量が30 mg/日でも問題ないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した症例がエントリーされており、安全性の観点から投与量の変更が必要な場合は中止することが可能な試験であったことから、特に大きな問題はなかったと判断している。

機構は、回答を了承した。

機構は、CCT-101試験における投与量は30 mg/日(固定用量)であることから、本併用療法において本剤15 mg/日が投与されたときに有効性をどの程度担保できるのか、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本併用療法における本剤15 mg/日の有効性に関して、本併用療法に関するPNFP-014試験(無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験、16週間)成績及び国内市販後調査の二調査併合データを用いて考察した。その結果、臨床現場において本剤の開始用量を15 mg/日とした場合のHbA_{1c}変化量は、30 mg/日のHbA_{1c}変化量の約0.7倍となり、同一データ内のインスリン単独群のHbA_{1c}変化量と比較して血糖降下作用を有すると推察される(表13)。

表 13 本併用療法時の投与 12 週後の HbA_{1c} 変化量

	本併用療法		
	CCT-101 試験	PNFP-014 試験 ¹⁾	国内市販後データ (二調査併合)
30 mg/日 ²⁾ (症例数)	-1.00 ± 1.081 % (45)	-1.17 ± 0.076 % (185)	-0.79 ± 1.729 % (44)
15 mg/日 ²⁾ (症例数)	-	-0.89 ± 0.077 % (177)	-0.57 ± 1.148 % (49)
インスリン単独 (症例数)	-0.12 ± 0.760 % (50)	-0.30 ± 0.078 % (177)	-

1) PNFP-014 試験は平均値±標準誤差、その他の試験は平均値±標準偏差を示す。

2) 国内市販後調査データは≤30 mg/日、≤15 mg/日を示す。

機構は、国内臨床試験において、インスリン製剤に本剤 15 mg/日を併用した成績はないものの、既存のデータから、本併用療法における本剤 15 mg/日の有効性を否定するものではないと考え、申請者の回答を了承した。

機構は、既承認効能と同様に本併用療法においても本剤の 45 mg/日までの増量を可能とすることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。PNFP-014 試験では、本剤 30 mg/日併用群では 15 mg/日併用群と比較して浮腫関連事象の発現率が高く、また、PNFP-343 試験における体重変化量（平均値）は、本剤 30 mg/日併用群で 3.55 kg、本剤 45 mg/日併用群で 4.33 kg であったことから、本剤の投与量増加に伴い浮腫関連事象の発現率が上昇すると考える。さらに、OCT-002 試験において、長期投与移行例のうち本剤 30 mg/日から 45 mg/日に増量した 17 例中 2 例（11.8 %）で増量後に浮腫が発現した。したがって、本併用療法では、既承認効能（単独療法他）と比べて、浮腫の発現リスクが高くなることから、女性及び高齢者に限定せず全てのインスリン製剤併用例の安全性確保のために、より徹底した注意喚起を図りたいと考える。以上の結果を踏まえ、本併用療法においては 1 日 1 回 15 mg から投与を開始することとし、増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行い、1 日量として 30 mg を超えない旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し注意喚起する。

機構は、本併用療法において、本剤の投与を 1 日 1 回 15 mg から開始し、増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行い、1 日量として 30 mg を超えない旨を添付文書に記載し注意喚起するとの申請者の考えは妥当なものとする。しかしながら、本内容は用法・用量の変更に係るものであることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起するのではなく、用法・用量として設定すべきと考える。なお、本併用療法における用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 効能・効果について

機構は、本併用療法の適用対象にはインスリンが奏効している患者も含まれるとの申請者の主張について、以下のように考える。CCT-101 試験では「インスリン投与によって血糖コントロールが十分でない患者」が対象とされており、「インスリンが奏効している患者」は当該試験に組み入れられておらず、本併用療法の実施によりリスクを上回る十分なベネフィットがあることは当

該試験成績から説明することはできない。したがって前述（「(1) 本剤とインスリン製剤の併用療法の臨床的意義と適用対象について」の項を参照）のとおり、インスリンが奏効している患者を本併用療法の適用対象とすることは適当ではなく、本申請に係る効能・効果を食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用しても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旨に変更すべきと考える。なお、効能・効果については、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したい。

(6) 製造販売後に実施予定の調査について

申請者は、インスリン製剤を使用している2型糖尿病患者における本剤長期投与時の使用実態、安全性及び有効性を検討するため、観察期間12ヵ月の症例を1000例収集する長期使用に関する特定使用成績調査を実施する予定であると説明している。

機構は、本申請効能に関しては、体重増加、浮腫、心不全等の発現に重点をおいた長期併用時の安全性及び有効性に係る情報収集を適切に行う必要があると考える。なお、観察期間、症例数及び調査項目を含め、その詳細について申請者にさらなる検討を求めているところである。

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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

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(5.3.5.1)に対してGCP実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において原資料(治験薬管理表)が保存されていないこと、治験依頼者において重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び治験実施医療機関の長に直ちに通知されていなかったことが認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、インスリン製剤との併用による「2型糖尿病」に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。

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、インスリン製剤との併用による「2型糖尿病」に対する効能・効果を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 21 年 2 月 5 日

1. 申請品目

[販 売 名] アクトス錠 15、アクトス錠 30
[一 般 名] ピオグリタゾン塩酸塩
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 6 月 27 日

2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）で以下の点について検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1.及び 2.(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）効能・効果について

機構は、CCT-101 試験の対象は「インスリン投与によって血糖コントロールが十分でない患者」であり、「インスリンが奏効している患者」において本併用療法の実施によりリスクを上回る十分なベネフィットがあることについて当該試験成績から説明することはできないため、インスリンが奏効している患者を本併用療法の適用対象とすることは適当ではないと考える。この機構の判断は専門委員に支持された。

以上のことを踏まえ、機構は、提出された試験成績に基づき、本申請に係る効能・効果を適切に変更するよう申請者に求めたところ、申請者は、食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を使用しても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旨の効能・効果に変更すると回答した。

機構は、回答を了承した。

（2）用法・用量について

機構は、本併用療法において、本剤の投与を 1 日 1 回 15 mg から開始し、増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行い、1 日量として 30 mg を超えない旨を添付文書に記載し注意喚起すると申請者の考えは妥当なものとする。しかしながら、本内容は用法・用量の変更に係るものであることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起するのではなく、用法・用量として設定すべきと考える。この機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以上の点について申請者に適切な対応を求めたところ、申請者は、既承認効能と区別し、以下のように本併用療法に関する用法・用量を設定すると回答した。

食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合

通常、成人にはピオグリタゾンとして 15 mg 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、30 mg を上限とする。

機構は、回答を了承した。

(3) 製造販売後に実施予定の調査について

機構は、申請者が添付文書の「重大な副作用」の項において低血糖症状がインスリン製剤との併用時に多くみられている旨を記載し注意喚起を行うとともに、製造販売後に実施予定の調査において低血糖症状に関する情報を収集するとしたことは適切と判断しているが、体重増加、浮腫、心不全等の発現に重点をおいた長期併用時の安全性及び有効性に係る情報収集を適切に行う必要があると考える。さらに専門委員から、低血糖の発現時間帯、併用されたインスリン製剤、糖尿病合併症の有無及び進展について調査をすべきであるとの意見が示された。機構は、以上のことを踏まえた製造販売後調査実施計画書（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示した上で、以下のように回答した。インスリン治療にかかわらず血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対する本併用療法の有効性はこれまでの治験や市販後調査の結果から確認されているが、低血糖症及び浮腫等の副作用は、比較的多く認められているにもかかわらず、詳細な安全性データが十分に集積されていない。また、本併用療法を開始する患者は、糖尿病合併症を併発するリスクが比較的高いと考えられるが、これら合併症の発現及び治療実態に関する調査は多くないことを踏まえ、本併用療法の実態調査を行う。具体的には、患者背景（合併症、インスリン製剤の使用状況等）、有害事象に加えて、低血糖症の発現状況（程度、発現時間帯等）、糖尿病三大合併症の有無及び Grade の変化に関する情報等を収集し、本併用療法の安全性、有効性及び実施状況を把握する。

機構は、申請者が提示した製造販売後調査実施計画書（案）に大きな問題はないと考える。なお、本調査結果がまとめ次第、速やかに結果を報告するとともに、臨床現場に適切に情報提供できるよう申請者を指導した。

(4) 審査報告（1）の訂正について

機構は、審査報告（1）について、誤記が認められたため、以下のとおり記載の一部を訂正する。なお、本記載内容の変更は、本剤の評価に影響しないと判断する。

訂正箇所は以下のとおり。

- ・ 5 頁 11 行目 対照群の 17.1 ± 10.1 mg/dL → 対照群の 17.4 ± 10.1 mg/dL

・ 15 頁 8 行目 浮腫 : 23.3 % (16/60 例) → 浮腫 : 23.3 % (14/60 例) *

(下線部変更)

3. 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た上で、本剤を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ずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。

1. 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
- ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

(下線部追加)

【用法・用量】

1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又は α -グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合

通常、成人にはピオグリタゾンとして 15~30 mg 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、45 mg を上限とする。

2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合

通常、成人にはピオグリタゾンとして 15 mg 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、30 mg を上限とする。

(下線部追加)

* 新薬 2 月医薬品第一部会終了後に訂正 (訂正前 : 「浮腫 : 26.7% (16/60 例)」)