

## 審査報告書

平成 20 年 11 月 10 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、同 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 1 月 18 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) 新効能医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 20 年 11 月 10 日

[販 売 名] アクトス錠 15、同 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 1 月 18 日  
[特記事項] なし  
[審査結果]

提出された資料から、食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬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  $\alpha$ -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  
(下線部追加)

**【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。  
(変更なし)

審査報告（１）

平成 20 年 10 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アクトス錠 15、同 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 1 月 18 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 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 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用 <u>④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド剤（メトホルミン等）を使用</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]	なし

II. 提出された資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

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  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 $\alpha$ -GI」）との併用療法も承認されている。

ビグアナイド剤（以下、「BG 剤」）は、本剤と同様にインスリン抵抗性を改善する薬剤であるが、

本剤は受容体型転写調節因子 PPAR (peroxisome proliferators-activated receptor)  $\gamma$  が生体内の標的分子と考えられており、骨格筋での糖利用を促進するのに対し、BG 剤は肝臓での糖新生を抑制するという異なる作用機序を有する。したがって、メトホルミン塩酸塩 (以下、「メトホルミン」) 等の BG 剤単独で良好な血糖コントロールが得られない患者において、両薬剤を併用することによりインスリン抵抗性を多面的に改善し、良好な血糖コントロールが得られることが期待できると考える。

海外において、本剤は 103 ヶ国で承認されており (2008 年 7 月現在)、メトホルミンとの併用療法についても米国 (1999 年 7 月) 及び EU (2000 年 10 月) で承認されている。さらに、メトホルミンとの配合剤が米国 (2005 年 8 月)、EU (2006 年 7 月) で承認されている。

以上のような背景のもと、今般申請者は、国内第Ⅲ相試験等の成績に基づき、BG 剤と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。

## 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、肥満 2 型糖尿病モデル (Wistar fatty ラット) を用いて本薬とメトホルミ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

##### メトホルミンとの併用による肥満型 2 型糖尿病モデルラットでの血糖降下作用 (4.2.1.1-1)

雄性 Wistar fatty ラット (29 週齢、各群 6 例) に本薬 1 mg/kg、メトホルミン 300 mg/kg、本薬 1 mg/kg 及びメトホルミン 300 mg/kg (併用)、又は 0.5 %メチルセルロース溶液 (対照) が 1 日 1 回 14 日間反復経口投与された。なお、本試験における本薬及びメトホルミンの用量は、それぞれ血糖低下作用を示すが正常血糖値までは低下させない用量が設定された。対照群における投与 14 日後の血漿グルコース値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は  $354.3 \pm 57.0$  mg/dL、本薬群、メトホルミン群及び併用群ではそれぞれ  $249.6 \pm 53.8$ 、 $254.5 \pm 34.6$  及び  $177.8 \pm 67.0$  mg/dL であり、対照群と比較してそれぞれ 104.8、99.8 及び 176.5 mg/dL の血漿グルコース値の低下が認められた。二要因分散分析の結果、血漿グルコース値に対して両薬剤の有意な交互作用は認められず、両薬剤の併用効果は相加的であった。また、血漿インスリン値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は対照群では  $51.6 \pm 8.5$  ng/mL、本薬群及びメトホルミン群では  $55.0 \pm 8.5$  及び  $54.2 \pm 13.3$  ng/mL、併用群では  $28.2 \pm 9.2$  ng/mL であった。二要因分散分析の結果、血漿インスリン値に対して両薬剤の交互作用が認められ、両薬剤の併用効果は相乗的であった。投与期間中の体重増加量及び総摂餌量は、対照群の  $11.8 \pm 8.0$  g

及び  $461.5 \pm 33.3$  g に対し、メトホルミン群は  $14.1 \pm 11.3$  g 及び  $430.1 \pm 36.5$  g であり有意な変動は認められなかった。一方、本薬群は  $45.6 \pm 14.4$  g 及び  $535.2 \pm 49.1$  g、併用群は  $36.4 \pm 11.3$  g 及び  $499.1 \pm 38.0$  g であり、対照群と比較して有意な増加が認められた。

#### <審査の概略>

申請者は、本薬とメトホルミン併用療法の有用性について、以下のように説明している。本薬はインスリン作用の増強に伴い体重を増加させるが、この体重増加はメトホルミンとの併用により軽減することが報告されている (Suzuki M *et al.*, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2002; 29: 269-274)。メトホルミン併用時の体重増加の軽減は、本薬による摂餌量の増加がメトホルミンにより軽減するためと考えられている。本薬とメトホルミンの併用は、血糖低下作用の増強の面で有効であり、さらに体重増加が軽減される可能性がある治療方法であると考えられ、単剤で良好な血糖コントロールが得られない患者に対して、両薬剤の併用療法は有用であると考えられる。

機構は、本薬による摂餌量増加の機序を説明した上で、メトホルミン併用時の摂餌量減少の機序及び摂餌量減少と血糖低下との関係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。PPAR- $\gamma$  アゴニストによる摂餌量増加の機序は未だ明らかにされていないが、アディポネクチンが食欲増進作用を示すと言われていること (Kubota N *et al.*, *Cell Metab*, 2007; 6: 55-68)、PPAR- $\gamma$  アゴニストの薬理作用の一つにアディポネクチンの産生促進作用があることから、この作用が摂餌量増加に関与している可能性がある。本薬とメトホルミンの併用による血糖低下作用増強の主たる要因は、併用による糖脂質代謝改善作用やインスリン抵抗性改善作用の増強と考えている。本薬とメトホルミンの併用群において、血糖値は対照群及びそれぞれの単独投与群より低下したが、併用群の摂餌量は本薬群より低値ではあるもののメトホルミン群及び対照群より高値であったことから、本薬とメトホルミンの併用による血糖低下に対して摂餌量減少の影響はないと考える。実施した試験ではメトホルミンによる摂餌量減少は対照群と比較して有意ではなかったが、前述した Suzuki らの報告によると併用により摂餌量の有意な減少が認められており、メトホルミンは本薬と併用した際に潜在的な摂餌量減少作用を有すると考える。なお、メトホルミンによる摂餌量減少の機序として、インスリン抵抗性の改善 (Rouru J *et al.*, *Life Sci*, 1992; 50: 1813-1820)、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 分解の抑制によると考えられる糖負荷後血中 GLP-1 濃度の上昇 (Mannucci E *et al.*, *Diabetes Care*, 2001; 24: 489-494)、食後 ghrelin 濃度の低下時間の延長 (English PJ *et al.*, *Diabetes Metab Res Rev*, 2007; 23: 299-303) や肝糖酸化亢進効果を介した肝 ATP 濃度の上昇 (Paolisso G *et al.*, *Eur J Clin Invest*, 1998; 28: 441-446、Friedman MI., *Am J Clin Nutr*, 1995; 62(Suppl): 1096S-1100S)、レプチン感受性の亢進 (Kim YW *et al.*, *Diabetes*, 2006; 55: 716-724)、空腹時 peptide YY 濃度の増加 (Tsilchorozidou T *et al.*, *Clin Endocrinol*, 2008, in press) 等が提唱されているが、現在のところメトホルミンによる摂餌量減少の機序は明らかになっていない。

機構は、ラットを用いた試験 (4.2.1.1-1) において本薬群と併用群とで体重増加及び総摂餌量に有意差はなく、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1) においてもメトホルミンとの併用による体重増加の抑

制は認められていないことから、本薬により増加した摂餌量及び体重をメトホルミンが抑制するのかは明らかではないと考えるが、本薬とメトホルミンの併用により血糖低下作用が認められ、両剤による併用効果が認められたと判断した。

(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

<提出された資料の概略>

臨床薬理の評価資料として、国内薬物相互作用試験 (CPH-010) の成績、参考資料として、海外薬物相互作用試験 (EC-223) の成績が提出された。本薬及び主要代謝物 (M-II、M-III及び M-IV) は、CPH-010 試験では高速液体クロマトグラフ/質量分析法 (LC-MS/MS、定量下限：血漿 ■■■ ng/mL、尿 ■■■ ng/mL)、EC-223 試験では高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV、定量下限：血清 ■■■ ng/mL)、メトホルミンは、HPLC-UV (CPH-010 試験及び EC-223 試験の定量下限：血漿 ■■■ ng/mL 及び ■■■ µg/L、尿 ■■■ µg/mL 及び ■■■ mg/L) により測定された。

(1) 日本人の健康成人男子を対象とした薬物相互作用試験 (5.3.4.1-1：試験番号 CPH-010<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人の健康成人男子 (目標症例数 14 例) を対象に、メトホルミン 1 回 250 mg、1 日 3 回反復投与後の本剤単回投与時における安全性及び薬物動態を検討することを目的として、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第 1 日目及び第 9 日目の計 2 日間、本剤 30 mg を朝食後に単回経口投与し、第 5 日目から第 11 日目までの 7 日間、メトホルミン 250 mg を 1 日 3 回毎食後に経口投与するとされた。

治験薬が投与された 14 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。(安全性については、「4. 臨床に関する資料」(iii) を参照)

メトホルミン未変化体の血漿中濃度推移及び投与後 24 時間までの累積尿中排泄率より、第 9 日目の本剤併用投与時にはメトホルミン血漿中濃度は定常状態に達していると考えられた。

本薬未変化体及び主要代謝物の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。

表1 本薬未変化体及び主要代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		本薬 未変化体	主要代謝物			活性化化合物 合計 <sup>#</sup>
			M-II*	M-III	M-IV	
AUC <sub>inf</sub> [ng· h/mL]	単独投与時 n=10*, 14	12911.6 ± 4103.89	833.6 ± 249.40	13998.7 ± 4626.84	29140.8 ± 7085.11	47122.9 ± 11293.00 <sup>##</sup>
	メトホルミン 併用投与時 n=13*, 14	16124.9 ± 4288.55	1147.5 ± 324.56	15985.4 ± 4069.63	32048.8 ± 6756.38	54213.9 ± 10108.05 <sup>##</sup>
	メトホルミン 併用投与/単 独投与の比	1.271 (1.081 - 1.496)	1.400 (1.080 - 1.815)	1.176 (1.049 - 1.318)	1.115 (1.006 - 1.237)	1.171 <sup>##</sup> (1.042 - 1.316)
C <sub>max</sub> [ng/mL]	単独投与時 n=14	1483.9 ± 397.09	39.5 ± 14.60	277.3 ± 95.03	570.4 ± 146.82	2334.3 ± 590.18
	メトホルミン 併用投与時 n=14	1647.7 ± 345.15	50.0 ± 9.71	307.7 ± 69.39	614.3 ± 111.31	2579.7 ± 481.29
	メトホルミン 併用投与/単 独投与の比	1.127 (0.983 - 1.293)	1.226 (1.050 - 1.431)	1.161 (1.004 - 1.342)	1.096 (0.973 - 1.235)	1.125 (0.993 - 1.274)
t <sub>1/2</sub> [h]	単独投与時 n=10*, 14	5.516 ± 1.8897	10.501 ± 3.6637*	25.329 ± 6.8029	24.481 ± 6.3640	-
	メトホルミン 併用投与時 n=13*, 14	5.969 ± 1.2880	12.205 ± 3.3676	25.394 ± 4.7024	24.404 ± 3.8151	-
t <sub>max</sub> [h]	単独投与時 n=13**, 14	3.50 [2.50 - 5.00]	6.00 [5.00 - 10.00]	14.00 [10.00 - 24.00]	14.00 [10.00 - 24.00]	-
	メトホルミン 併用投与時 n=14	3.00 [1.50 - 5.00]	8.00 [6.00 - 10.00]	12.00 [8.00 - 24.00]	14.00 [8.00 - 24.00]	-

平均値±標準偏差

( ) 内は両側 95 %信頼区間を示す。ただし、t<sub>max</sub> については中央値〔最小値-最大値〕を示す。

\* 単独投与時の 4 例、メトホルミン併用投与時の 1 例の被験者において M-II の消失速度が推定できなかった。

\*\* 1 例の被験者において M-II が全時点で定量下限未満であった。

# 本薬未変化体分子量換算値

## 活性化化合物合計はAUC<sub>last</sub>

メトホルミン併用投与時のAUC<sub>inf</sub>は、本剤単独投与時と比較して、未変化体は 27.1 %、M-II は 40.0 %、M-III は 17.6 %、M-IV は 11.5 %の有意な増加がみられた。また、C<sub>max</sub> は、本剤単独投与時と比較し、未変化体は 12.7 %、M-II は 22.6 %、M-III は 16.1 %、M-IV は 9.6 %の増加がみられ、M-II 及びM-IIIの増加は有意であった。尿中には未変化体、M-II、M-III及びM-IVのいずれも検出されなかった。

以上より申請者は、メトホルミン定常状態下における本剤の併用投与により、本薬及びその主要代謝物の薬物動態パラメータ (AUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>) は単独投与時に比べてやや増加したが近似しており、臨床的に問題のない程度と考えられたと説明している。

## (2) 外国人の健康成人男子を対象とした薬物相互作用試験 (5.3.4.1-2 : 試験番号 EC-223)

### <参考資料>

外国人の健康成人男子 (目標症例数 16 例) を対象に、本剤反復投与時の定常状態下におけるメトホルミン単回併用投与時のメトホルミンの血漿中及び尿中薬物動態に及ぼす影響を検討することを目的として、プラセボ対照二重盲検比較クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤先行群 (8 例) では第 1~8 日目に本剤 45 mg、第 9~16 日目にプラセボ、プラセボ先行群 (8 例) では第 1~8 日目にプラセボ、第 9~16 日目に本剤 45 mg を 1 日 1 回反復経口投与、メトホルミンは両群において第 8 日目及び第 16 日目にそれぞれ 1000 mg 単回経口投与とされた。

本試験に組み入れられた 16 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

本剤併用投与時及びメトホルミン単独投与時におけるメトホルミンの  $AUC_{inf}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) は、それぞれ  $12.50 \pm 1.39$  mg $\cdot$ h/L 及び  $12.92 \pm 1.32$  mg $\cdot$ h/L、 $C_{max}$  はそれぞれ  $2.00 \pm 1.40$  mg/L 及び  $2.11 \pm 1.30$  mg/L であり、併用投与/単独投与の比 (%) の  $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  の 90 % 信頼区間はそれぞれ [89.07,104.99] 及び [87.64,102.27] であった。また、メトホルミンの投与後 24 時間までの累積尿中排泄率 (投与量%) は、本剤併用投与時及びメトホルミン単独投与時においてそれぞれ 48.93 及び 48.31 % であった。定常状態における本薬血清中濃度のトラフ値は、第 8 日目の併用投与前において  $214.90 \pm 98.79$  ng/L、併用投与 24 時間後において  $237.69 \pm 100.15$  ng/L であった。

以上より申請者は、本薬の定常状態下におけるメトホルミン単回投与時の薬物動態は、本剤併用投与時とメトホルミン単独投与時では違いはなく、本薬はメトホルミンの薬物動態に影響を与えなかったと説明している。

### <審査の概略>

機構は、CPH-010 試験において本薬未変化体及び主要代謝物濃度がメトホルミン併用投与時に上昇した機序について、申請者に説明を求めた。

申請者は、これまでの検討から、輸送担体、血漿蛋白、cytochrome P450 及び尿細管分泌過程を介した本薬とメトホルミンの相互作用の可能性は低いと考えられること、CPH-010 試験において未変化体及び主要代謝物の血漿中組成比が本薬単独投与時とメトホルミン併用投与時とで類似したことを踏まえると、消化管吸収性の生理的な変動がメトホルミン併用投与時の本薬未変化体及び主要代謝物濃度の上昇の一因と推察していると回答した。

機構は、CPH-010 試験において本剤及びメトホルミン併用投与時のメトホルミン未変化体の反復投与 5 日目の  $AUC_{0-6}$  ( $3071.5 \pm 510.74$  ng $\cdot$ h/mL) 及び  $C_{max}$  ( $661.9 \pm 116.57$  ng/mL) がメトホルミン初回投与時 ( $AUC_{0-6}$  :  $2422.4 \pm 404.59$  ng $\cdot$ h/mL、 $C_{max}$  :  $564.9 \pm 98.74$  ng/mL) と比較して高値であったことから、併用投与時のメトホルミンの蓄積性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。メトホルミンの  $t_{1/2}$  及び承認されている投与回数 (1 日 2~3 回) より、メトホルミン単独反復投与時の定常状態下におけるメトホルミンの血漿中濃度は初回



投与時の約 1.2~1.5 倍に上昇すると推定されること、CPH-010 試験成績から、メトホルミン反復投与時の定常状態におけるメトホルミンの血漿中濃度は、本剤併用の有無によらず、ほぼ同様な経時推移を示し、投与間隔ごとのAUC及びC<sub>max</sub>における併用投与時/単独投与時の比は 0.973~1.01 と推定されることから、CPH-010 試験でみられたAUC<sub>0-6</sub>及びC<sub>max</sub>の増加は本剤の併用によるものではないと推察している。また、米国でのメトホルミンの承認最大用量 (2550 mg/日) 及びCCT-001 試験における有害事象発現率を踏まえると、併用投与時の定常状態下におけるメトホルミン血漿中濃度の上昇が臨床上問題になる可能性は低いと考える。

機構は、本剤 30 mg/日又は 45 mg/日とメトホルミン 750 mg/日併用投与時の定常状態における本薬未変化体及び主要代謝物のそれぞれの血漿中濃度推移について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の薬物動態は 5~60 mg の投与量範囲において線形性を示すこと、初回投与後と反復投与後の定常状態において薬物動態の変動はないことが示されていることから、メトホルミン併用投与時の定常状態における本薬の薬物動態を CPH-010 試験の成績から推定した。その結果、本剤 30 mg/日とメトホルミンの併用投与時の定常状態における本薬未変化体及び主要代謝物のAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>は、本剤 30 mg/日単独反復投与時の値と大差なく、本剤 45 mg/日とメトホルミンの併用投与に関しては、忍容性が認められている本剤 60 mg/日反復投与時における定常状態下での本薬未変化体及び主要代謝物のAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>と比べていずれも低いと同程度であると推定された。

機構は、本剤 30 mg 又は 45 mg/日をメトホルミンと併用投与したときの薬物動態をそれぞれの単独投与時の薬物動態と比較検討した実測データは得られていないものの、提出された臨床試験成績において、それぞれの薬剤の単独投与時と比べて注目すべき有害事象のリスク上昇は認められていないことから、本剤又はメトホルミンの単独投与時と同様の注意喚起を行うことで安全性への対処は可能と考え、以上の回答を了承した（「4. 臨床に関する資料」(iii)を参照）。

### (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、国内臨床試験 2 試験 (CPH-010、CCT-100) の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 4 試験 (EC-223、PNFP-027、PNFP-342、EC-410) の成績、及び国内市販後調査結果が提出された。

#### (1) 日本人の健康成人男子を対象とした薬物相互作用試験 (5.3.4.1-1: 試験番号 CPH-010<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人の健康成人男子 (目標症例数 14 例) を対象に、メトホルミン 1 回 250 mg、1 日 3 回反復投与後の本剤単回投与時における安全性及び薬物動態を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 日目及び第 9 日目の計 2 日間、本剤 30 mg を朝食後に単回経口投与し、第 5

日目から第11日目までの7日間、メトホルミン250 mgを1日3回毎食後に経口投与するとされた。

総投与症例数14例全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。(薬物動態については、「4. 臨床に関する資料」(ii)を参照)

安全性について、有害事象は42.9% (6/14例) 8件、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、35.7% (5/14例) 5件認められた。有害事象は血中乳酸増加(4例5件)、ALT増加(2例2件)及び血中尿酸増加(1例1件)、副作用は血中乳酸増加(3例3件)、ALT増加及び血中尿酸増加(各1例1件)であった。それらの重症度はいずれも軽度であり、また、バイタルサイン、体重及び12誘導心電図検査においても臨床的に問題となるような変動はみられなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、安全性の検討において、併用投与時の忍容性は良好であり、メトホルミン反復投与時に本剤を併用した場合の薬物相互作用に関連して特に懸念すべき問題はみられなかったと説明している。

#### (2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 試験番号 CCT-100<20■■年■■月~20■■年■■月>)

メトホルミンで治療中の2型糖尿病患者(目標症例数160例、各群80例)を対象に、メトホルミン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、12週間の対照観察期(メトホルミン250 mgを1日2回又は1日3回食後投与)後、本剤15 mg又はプラセボを1日1回朝食前又は朝食後に12週間(治療期Ⅰ期)経口投与とされ、忍容性に問題がない場合は、本剤30 mg又はプラセボを16週間(治療期Ⅱ期)経口投与とされた(忍容性に問題がある場合は、その程度により治療期Ⅰ期の薬剤を治療期Ⅱ期も継続、又は投与中止とされた)。メトホルミンは、対照観察期から治療期を通じて一定の用法・用量で投与することとされた。

総投与症例数173例(併用群84例、メトホルミン単独群89例)のうち、重大なGCP違反(1施設における治験審査委員会の開催要件に係る違反)が確認された4例を除く169例(併用群83例、メトホルミン単独群86例)全例が有効性解析対象であるFAS(Full Analysis Set)及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である対照観察期終了時に対する治療期終了時のHbA<sub>1c</sub>変化量(平均値±標準偏差)は、併用群 $-0.67 \pm 0.80\%$ 、メトホルミン単独群 $0.25 \pm 0.92\%$ であり、群間に有意差が認められた( $p < 0.001$ 、投与群を独立変数、対照観察期のメトホルミンの用量(500 mg/日、750 mg/日)を層別割付のブロック因子とした二元配置分散分析)。また、群間差とその95%信頼区間は $-0.920\%$  [ $-1.183, -0.657$ ]であった。副次評価項目は、治療期のHbA<sub>1c</sub>、空腹時血糖及び血糖コントロール良好例の割合(HbA<sub>1c</sub>が6.5%未満となった被験者の割合)とされ、それらの推移は図1~3のとおりであった。

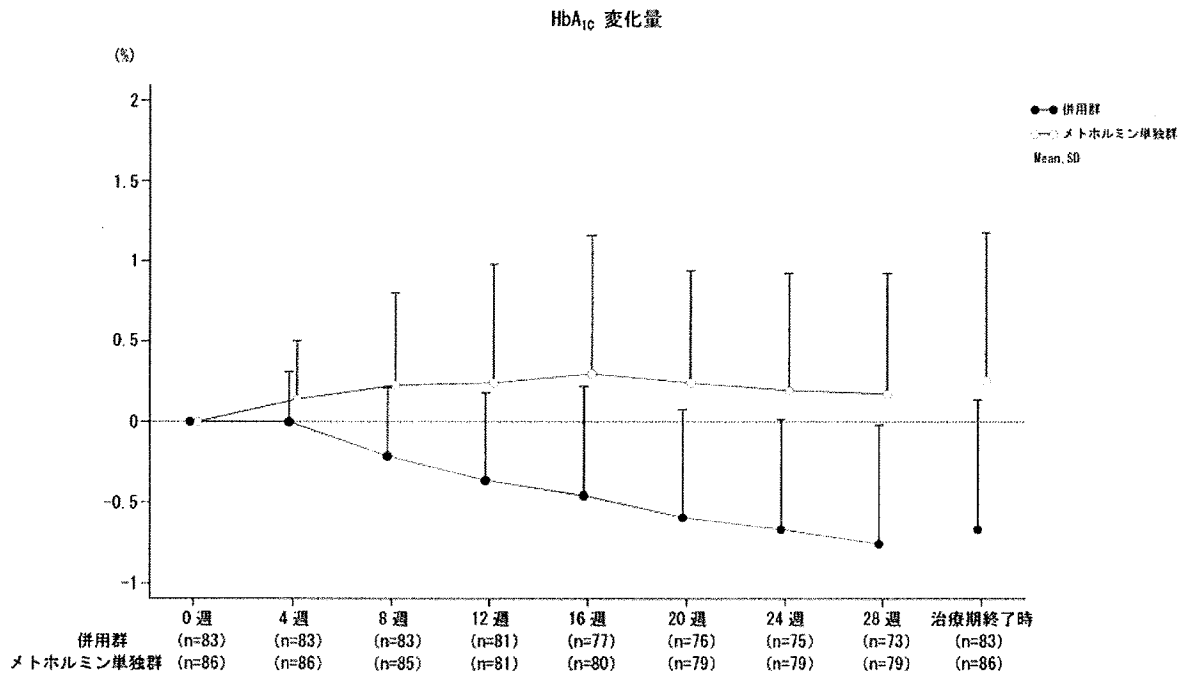


図1 HbA<sub>1c</sub>変化量 (平均値) の推移 (FAS)

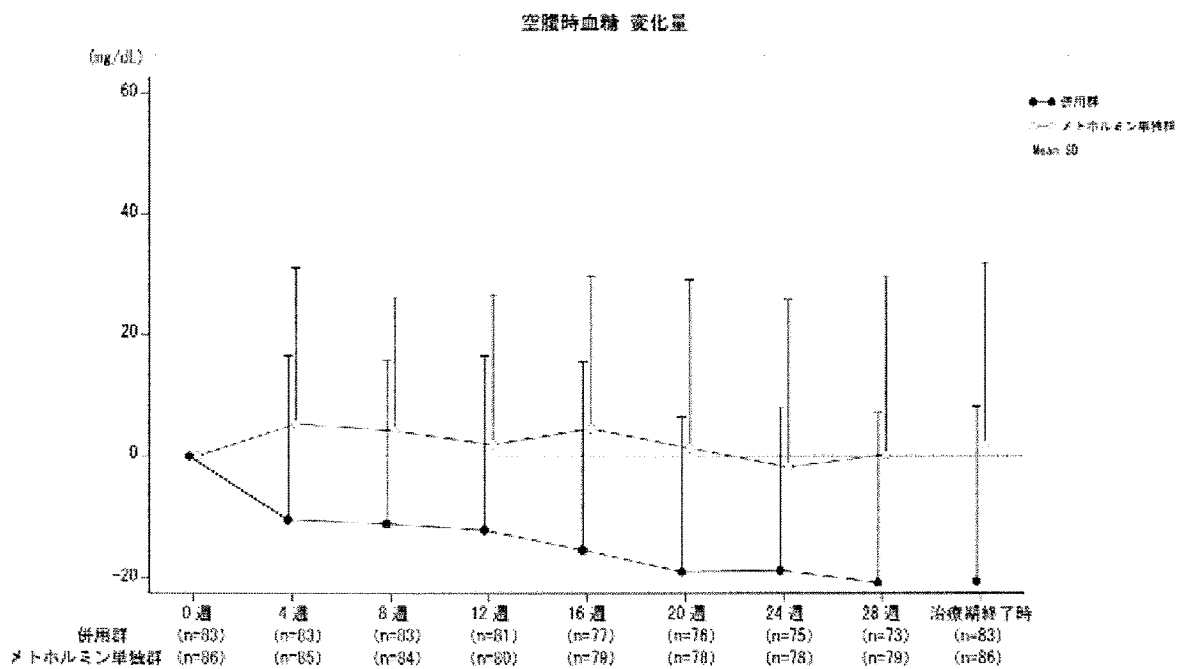
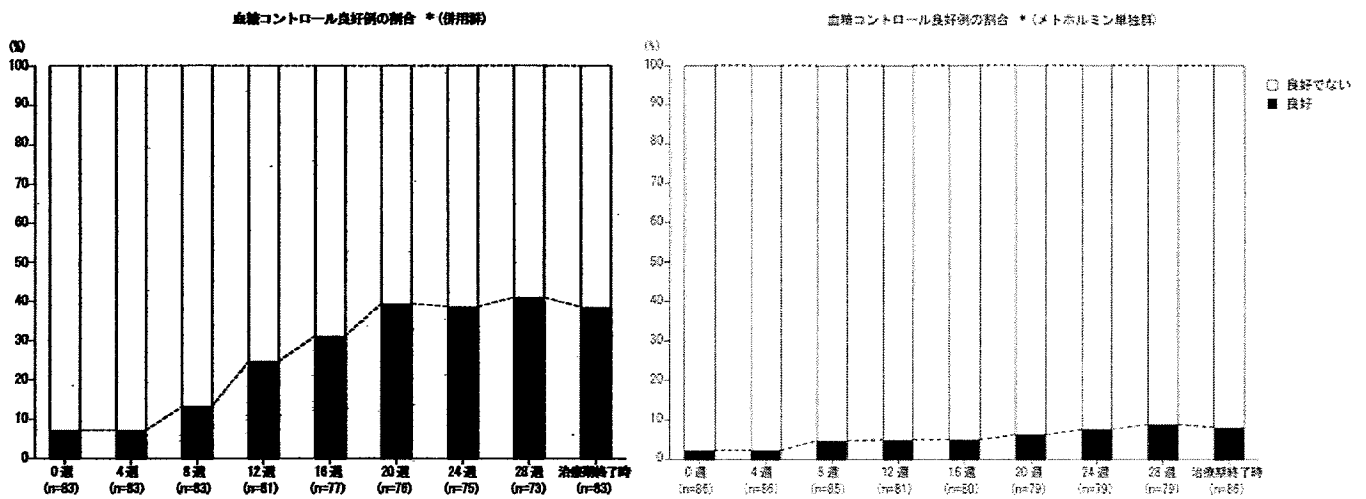


図2 空腹時血糖変化量 (平均値) の推移 (FAS)



\* : HbA<sub>1c</sub>が6.5%未満となった被験者の割合

図3 血糖コントロール良好例の割合の推移 (FAS)

安全性について、有害事象は併用群 85.5% (71/83 例)、メトホルミン単独群 74.4% (64/86 例) に認められた。副作用については、本剤の副作用は併用群 15.7% (13/83 例) 及びメトホルミン単独群 11.6% (10/86 例) に、メトホルミンの副作用は併用群 12.0% (10/83 例) 及びメトホルミン単独群 9.3% (8/86 例) に認められた。重篤な有害事象は、併用群 5 例 (心筋梗塞・狭心症、背部痛、急性腎盂腎炎、腸管虚血、感染性腸炎各 1 例)、メトホルミン単独群 2 例 (労働災害及び感染性腸炎各 1 例) に認められ、メトホルミン単独群の感染性腸炎以外は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 3%以上であった有害事象は表 2、いずれかの群で発現率が 2%以上であった副作用は表 3 のとおりであった。

表2 いずれかの群で発現率が3%以上であった有害事象

有害事象名	メトホルミン単独群 (n=86)	併用群 (n=83)
全体	74.4 (64)	85.5 (71)
鼻咽頭炎	22.1 (19)	36.1 (30)
上気道の炎症	12.8 (11)	7.2 (6)
下痢	4.7 (4)	6.0 (5)
齲歯	3.5 (3)	4.8 (4)
便秘	2.3 (2)	4.8 (4)
膀胱炎	0 (0)	4.8 (4)
背部痛	2.3 (2)	4.8 (4)
気管支炎	2.3 (2)	3.6 (3)
頭痛	3.5 (3)	3.6 (3)
眼精疲労	0 (0)	3.6 (3)
歯周炎	2.3 (2)	3.6 (3)
浮腫	0 (0)	3.6 (3)
脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇	3.5 (3)	2.4 (2)
関節痛	3.5 (3)	1.2 (1)

発現率% (発現例数)

表3 いずれかの群で発現率が2%以上であった副作用

副作用名	メトホルミン単独群 (n=86)		併用群 (n=83)	
	メトホルミンの 副作用	プラセボの 副作用	メトホルミンの 副作用	本剤の 副作用
全体	9.3 (8)	11.6 (10)	12.0 (10)	15.7 (13)
浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.6 (3)
末梢性浮腫	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	2.4 (2)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	2.4 (2)	2.4 (2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇	1.2 (1)	2.3 (2)	1.2 (1)	2.4 (2)
便秘	2.3 (2)	2.3 (2)	0 (0)	0 (0)

発現率% (発現例数)

浮腫関連の副作用は、併用群で6.0% (5/83例、末梢性浮腫2例、浮腫3例)、メトホルミン単独群で1.2% (1/86例、末梢性浮腫)で認められた。体重増加、心不全及び乳酸アシドーシスは認められなかった。

以上より申請者は、メトホルミン500 mg~750 mg/日で治療中の2型糖尿病患者における本剤併用療法の有効性及び安全性が示されたと考える旨を説明している。

#### <審査の概略>

##### (1) 本剤とメトホルミン併用療法の意義について

申請者は、本剤とメトホルミン併用療法の臨床的意義について、以下のように説明している。

本剤とメトホルミンはともにインスリン抵抗性を改善する薬剤であるが、本剤は骨格筋での糖利用を促進するのに対し、メトホルミンは肝臓での糖新生を抑制するという異なる作用機序を有している。したがって、2型糖尿病患者のインスリン抵抗性を多面的に改善する効果が期待でき、メトホルミンで良好な血糖コントロールが達成できない患者に対して本剤を併用することにより血糖コントロールの改善が期待できることから、臨床的に意義がある治療法と考える。また、欧米の糖尿病学会の2型糖尿病の治療方針に関するコンセンサスステートメントでは、2型糖尿

病の確定診断後に基礎治療と同時にBG剤であるメトホルミンの投与を行うとされており、欧米ではメトホルミンは2型糖尿病治療の第一選択薬に位置づけられている(Nathan DM. *et al.*, *Diabetes Care* 2006;29: 1963-1972)。さらに、チアゾリジン系薬剤とメトホルミンの併用療法に加えてチアゾリジン系薬剤とメトホルミンの配合剤も承認されており、両剤の併用療法は2型糖尿病の治療法の1つとして定着している。国内では、スルホニルウレア剤(以下、「SU剤」)が汎用されているが、欧米の動向を受けて、近年BG剤の有用性が見直されつつあることから、今後、国内でも本剤とBG剤の併用療法の臨床ニーズは高くなっていくものと考えられる。

機構は、インスリン抵抗性は2型糖尿病の重要な病因の1つと認識されており、インスリン抵抗性を有する患者に対して異なる作用機序を有する両薬剤の併用は合理的と考えることから、本剤とBG剤の併用療法は、2型糖尿病治療の選択肢の1つになると考える。

## (2) 有効性について

### 1) BMI及び空腹時血中インスリン値について

機構は、本剤の添付文書における重要な基本的注意の項に、インスリン抵抗性が推定される患者の目安として「BMI 24 kg/m<sup>2</sup>以上あるいは空腹時血中インスリン値が5 µU/mL以上」と記載されているが、CCT-100試験の被験者にはBMI 24 kg/m<sup>2</sup>未満や空腹時血中インスリン値(以下、「IRI」)が5 µU/mL未満の患者が含まれていることから、本剤とBG剤の併用療法の有効性について、BMI及びIRIで層別して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。既承認効能における本剤の製造販売後調査では、BMI 23 kg/m<sup>2</sup>以下の患者でもHbA<sub>1c</sub>の低下が示されたことから、CCT-100試験ではインスリン抵抗性の程度にかかわらず広く患者を組み入れ、インスリン抵抗性と有効性の関係を評価した。BMI (BMI<24, BMI≥24)及びIRI (IRI<5 µU/mL, IRI≥5 µU/mL)で層別したときの対照観察期終了時に対する治療期終了時のHbA<sub>1c</sub>変化量を表4に示す。

表4 BMI及びIRI別のHbA<sub>1c</sub>変化量 (CCT-100試験: FAS)

		投与群	例数	平均値	標準偏差	P値*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<24	併用群	29	-0.36	0.67	0.071
		メトホルミン単独群	31	-0.04	0.69	
	≥24	併用群	54	-0.83	0.82	<0.001
		メトホルミン単独群	55	0.42	1.00	
IRI (µU/mL)	<5	併用群	22	-0.25	0.67	0.011
		メトホルミン単独群	20	0.29	0.62	
	≥5	併用群	61	-0.82	0.80	<0.001
		メトホルミン単独群	66	0.25	1.00	

\*メトホルミン単独群との比較: 2標本t検定

BMIについては、BMI≥24 kg/m<sup>2</sup>の層で併用群とメトホルミン単独群との間に有意差がみられ(p<0.001, t検定、以下同様)、BMI<24 kg/m<sup>2</sup>の層では有意差はみられていないもの(p=0.071)、併用群で変化量が大きい傾向がみられた。IRIについては、IRI<5 µU/mL及びIRI≥5 µU/mLのいずれの層においても併用群とメトホルミン単独群との間に有意差が認められた(それぞれp=0.011、

p<0.001)。以上のことから、本剤とメトホルミン併用療法はBMI 24 kg/m<sup>2</sup>未満やIRI 5 μU/mL未満の患者においても有効であることが示されたと判断した。

機構は、回答を了承した。

## 2) メトホルミンの用量による有効性への影響について

機構は、併用されるメトホルミンの用量が本剤とメトホルミン併用療法の有効性に及ぼす影響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。CCT-100 試験において、対照観察期終了時に対する治療期終了時のHbA<sub>1c</sub> 変化量を従属変数、投与群（併用群、メトホルミン単独群）を独立変数、メトホルミン用量（500 mg/日、750 mg/日）を層別割付のブロック因子とした二元配置分散分析を行ったところ、メトホルミン用量はHbA<sub>1c</sub> 変化量に影響しないことが示された (p=0.287)。また、CCT-100 試験の併用群でのHbA<sub>1c</sub> 変化量（平均値±標準偏差）をメトホルミン用量別にみたところ、メトホルミン 500 mg/日（46 例）では-0.58±0.64 %、メトホルミン 750 mg/日（37 例）では-0.78±0.97 % であり、大きな差はみられなかった。以上のことから、メトホルミンの用量が本剤とメトホルミン併用療法の有効性に及ぼす影響は小さいと考える。

機構は、回答を了承した。

機構は、第Ⅲ相比較試験（CCT-100）において、主要評価項目であるFASにおける治療期終了時のHbA<sub>1c</sub>変化量（平均値±標準偏差）は、併用群で-0.67±0.80 %、メトホルミン単独群で0.25±0.92 % であり、両群間に有意差が認められ (p<0.001、投与群を独立変数、対照観察期のメトホルミンの用量（500 mg/日、750 mg/日）を層別割付のブロック因子とした二元配置分散分析)、群間差とその95 %信頼区間は-0.920 % [-1.183, -0.657] であったことから、本剤とメトホルミン併用療法の有効性は示されたと考える。

## (3) 安全性について

### 1) 単独投与時との比較

申請者は、本剤の注目すべき副作用として、浮腫関連事象、体重増加、心不全、AST 増加、ALT 増加、LDH 増加、CPK 増加、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）増加があげられ、同様にBG 剤では、胃腸障害、低血糖、血中乳酸増加及びピルビン酸増加があげられることを説明している。

機構は、本剤とメトホルミンの併用時と本剤あるいはメトホルミン単独投与時とを比較した場合、安全性プロファイルに差異はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤とメトホルミン併用時におけるメトホルミンの安全性を検討するため、CCT-100 試験における併用群とメトホルミン単独投与群の副作用発現頻度を比較したところ、メトホルミンの副作用発現頻度は、メトホルミン単独群では9.3 %（8/86 例）、併用群では12.0 %（10/83 例）で、胃腸障害については、メトホルミン単独群で2.3 %（2/86 例：便秘のみ）、併用群で7.2 %（6/83 例：上腹部痛2 例、腹部膨満及び下腹部痛1 例、下痢、消化不良、

嘔吐各 1 例) であり、併用群の方が高値であった。低血糖については、メトホルミン単独群では認められず、併用群で 1.2 % (1/83 例) 認められた。血中乳酸及びピルビン酸値は両群とも試験前後で変化は認められなかった。乳酸アシドーシスについては、CCT-100 試験では認められず、海外の PNFP-342 試験で本剤 45 mg とメトホルミン併用群に 1 例発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

次に、本剤とメトホルミン併用時における本剤の安全性を検討するため、CCT-001試験（単独療法での用量設定試験）及びCCT-011試験（単独療法での第Ⅲ相試験）における本剤単独群と、CCT-100試験におけるメトホルミン併用群との副作用発現頻度を比較したところ、CCT-001試験の本剤30 mg群では副作用は認められず、CCT-011試験の本剤30 mg群では16.9 % (13/77例：浮腫7例、むくみ2例、便秘、腹部膨満感、嘔吐、嘔気、食欲亢進各1例)、CCT-100試験の併用群では15.7 % (13/83例：浮腫3例、末梢性浮腫、BNP上昇、上腹部痛各2例、低血糖症、浮動性めまい、下痢、消化不良、下腹部痛、嘔吐、肝障害各1例) 認められた。浮腫関連事象については、CCT-011試験の30 mg群で11.7 % (9/77例)、CCT-100試験の併用群で6.0 % (5/83例) で副作用が認められ、本剤単独投与に比べて本剤とメトホルミン併用で浮腫関連事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、体重増加及び心不全はいずれの試験でも認められなかった。臨床検査値異常変動については、併用群でBNP上昇が2例発現した以外はいずれも基準値内の変動であり、既承認効能に係る2つの試験に比べて発現率が高くなる傾向はみられなかった。

本剤とメトホルミン併用時のメトホルミンの安全性については、CCT-100試験の併用群において胃腸障害の発現頻度が高かったものの、本試験で使用したメトホルミン製剤である\*メトホルミン塩酸塩錠の添付文書に記載されている下痢の発現頻度に比べ、特に高いものではないと考えられる。また、本剤とメトホルミン併用時の本剤の安全性については、既承認効能の治験成績と比較して特に懸念すべき問題はないと考えることから、メトホルミン又は本剤の単独療法に比べ、本剤とメトホルミン併用療法により新たな有害事象の発現や既知の有害事象の発現頻度が上昇する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本剤とメトホルミンを併用した場合、それぞれの薬剤の単独投与時と比べて注目すべき副作用である浮腫、心不全、低血糖及び血中乳酸増加の発現頻度は大きく変わらず、さらに、CCT-100 試験での併用群におけるメトホルミンの胃腸障害の発現頻度についても、\*メトホルミン塩酸塩錠の添付文書での消化器症状の副作用発現頻度（下痢 6.92 %、食欲不振 3.26 %、腹痛 2.12 %、悪心 1.67 %、嘔吐、腹部膨満感及び便秘 0.1～5 %未満、消化不良等 0.1 %未満）と比較して特に高いものではなかった。以上のことから、本剤又はメトホルミンの単独投与時と同様の注意喚起を行うことで安全性への対処は可能と考え、回答を了承した。

## 2) 性別の影響について

申請者は、本剤と BG 剤併用療法の安全性に及ぼす性別の影響について以下のように説明している。CCT-100 試験の副作用の発現頻度を性別でみると（表 5）、本剤とメトホルミン併用療法

\* 新薬承認情報提供時に置き換え



の副作用発現頻度は女性で高く、特に本剤の副作用では浮腫関連事象、胃腸障害及びBNP上昇、メトホルミンの副作用では胃腸障害が女性で高値であった。

表5 本剤及びメトホルミンの注目すべき副作用\*の発現頻度 (CCT-100試験：安全性解析対象)

投与群	本剤の副作用		メトホルミンの副作用			
	併用群		併用群		メトホルミン単独群	
	男性 (n=55)	女性 (n=28)	男性 (n=55)	女性 (n=28)	男性 (n=49)	女性 (n=37)
副作用全体	9.1 (5)	28.6 (8)	7.3 (4)	21.4 (6)	12.2 (6)	5.4 (2)
浮腫関連事象	3.6 (2)	10.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖症	1.8 (1)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	1.8 (1)	17.9 (5)	3.6 (2)	14.3 (4)	4.1 (2)	0 (0)
肝障害	0 (0)	3.6 (1)	0 (0)	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)
BNP上昇	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)	3.6 (1)	0 (0)	2.7 (1)

発現率% (発現例数)

\* 注目すべき副作用：本剤 (浮腫関連事象、体重増加、心不全、AST増加、ALT増加、LDH増加、CPK増加、BNP増加)、メトホルミン (胃腸障害、低血糖、血中乳酸増加、ビリルビン酸増加)

機構は、併用群の女性における副作用発現頻度が、本剤に関連する浮腫関連事象及びBNP上昇だけでなくメトホルミンに関連する胃腸障害でも男性より高く、また、女性における比較ではメトホルミン単独群よりも併用群の方が副作用が多い傾向がみられたことから、製造販売後に安全性に及ぼす性別の影響について検討する必要があると考える。

### 3) 長期投与時の安全性について

機構は、本申請において、本剤とBG剤併用の国内長期投与試験が行われていないことから、長期投与時の安全性について詳細に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。既承認効能及び本申請効能に係る臨床試験の28週間毎の有害事象発現頻度を表6に、国内市販後調査における本剤とBG剤併用での発現時期別の有害事象発現頻度を表7に示す。CCT-100試験の28週間投与時までの有害事象発現頻度は、既承認効能の国内長期投与試験 (OCT-001試験) 及び海外長期投与試験 (EC-410試験) に比べて投与群を問わず高い傾向がみられた。この理由として、試験実施時期及び臨床検査項目が各試験間で異なっていたことがあげられるが、浮腫関連事象及び低血糖症の発現頻度はCCT-100試験と他の試験で同程度であった。28週時までとそれ以降の安全性については、OCT-001試験及びEC-410試験の結果を比較した。OCT-001試験における全体の有害事象発現頻度は、28週まででは35.1% (87/248例)、28週～56週では24.3% (54/222例)、56週～84週では12.5% (16/129例) で、28週までにおける発現頻度が高い傾向がみられた。EC-410試験での本剤とメトホルミン併用群の有害事象発現頻度は、6ヵ月まででは42.9% (136/317例)、6ヵ月～12ヵ月では39.4% (113/287例)、12ヵ月～18ヵ月では28.8% (76/264例)、18ヵ月以上では27.0% (66/244例) で、6ヵ月までにおける発現頻度がやや高かったものの大きな差異はみられなかった。以上のことより、いずれの試験においても28週以内とそれ以降とでは安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられることから、日本人における本剤とBG剤併用療法の長期安全性について考察することは可能と考える。また、国内市販後調査においても、本剤とBG剤との併用療法では、他の経口血糖降下薬との併

用に比べて有害事象の発現時期及び発現頻度に大きな差異はなく、懸念すべき安全上の問題はみられていない（表7）が、今後、2型糖尿病患者における本剤とBG剤併用の長期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例収集する調査を実施する予定である。

表6 時期別の有害事象発現頻度

臨床試験	CCT-100		OCT-001		EC-410（海外試験）	
実施時期	2005年～2006年		1994年～1996年		2000年12月～2003年6月	
投与期間	28週間		48週間以上		104週間	
投与群	本剤と メトホルミン 併用	メトホルミン 単独	本剤単独	本剤とSU剤 併用	本剤と メトホルミン 併用	SU剤と メトホルミン 併用
28週まで 〔6ヵ月まで〕	85.5 (71) N=83	74.4 (64) N=86	26.9 (18) N=67	38.1 (69) N=181	42.9 (136) N=317	44.4 (139) N=313
28週～56週 〔6～12ヵ月〕	/	/	21.3 (13) N=61	25.5 (41) N=161	39.4 (113) N=287	39.4 (115) N=292
56週～84週 〔12～18ヵ月〕	/	/	14.7 (5) N=34	11.6 (11) N=95	28.8 (76) N=264	34.2 (94) N=275
18ヵ月以上	/	/	/	/	27.0 (66) N=244	27.0 (68) N=252

〔 〕内はEC-410試験の期間  
発現率%（発現例数）対象症例数

表7 国内市販後調査における時期別の有害事象発現頻度

投与群	BG剤併用群 (n=317)					対照群 (n=3047)				
	1～89	90～179	180～359	360～	不明	1～89	90～179	180～359	360～	不明
評価対象例数	317	275	239	107	317	3047	2693	2341	1180	3047
有害事象	12.3 (39)	5.8 (16)	8.8 (21)	6.5 (7)	4.4 (14)	9.5 (288)	6.3 (170)	4.4 (102)	4.9 (58)	4.3 (132)
浮腫関連事象	4.7 (15)	1.8 (5)	2.1 (5)	0.9 (1)	0.6 (2)	3.5 (107)	2.4 (65)	1.3 (30)	1.3 (15)	0.8 (28)
体重増加	1.6 (5)	0.4 (1)	0.4 (1)	0 (0)	0.6 (2)	0.9 (28)	0.8 (22)	0.3 (7)	0.5 (6)	0.4 (13)
心不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (2)	0.1 (3)	0.1 (2)	0.1 (1)	0.1 (2)
急性心不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.0 (1)
うっ血性心不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (6)	0.1 (3)	0.0 (1)	0.1 (1)	0.1 (2)
胃腸障害	0.6 (2)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)	0.6 (19)	0.2 (5)	0.2 (5)	0.3 (3)	0.6 (18)
BNP上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.0 (1)	0.0 (1)	0.0 (1)	0.2 (2)	0 (0)
AST増加	0.9 (3)	0.4 (1)	1.7 (4)	0.9 (1)	0 (0)	1.0 (29)	0.7 (18)	0.4 (9)	0.4 (5)	0.1 (2)
ALT増加	1.6 (5)	0.4 (1)	1.3 (3)	0.9 (1)	0 (0)	1.1 (32)	0.8 (22)	0.7 (17)	0.6 (7)	0.1 (2)
LDH増加	1.3 (4)	0.7 (2)	0.8 (2)	0.9 (1)	0 (0)	1.0 (29)	0.8 (22)	0.4 (9)	0.8 (9)	0.2 (5)
CPK増加	0.6 (2)	0.4 (1)	1.7 (4)	1.9 (2)	0 (0)	0.5 (14)	0.4 (10)	0.3 (6)	0.6 (7)	0 (0)

発現率%（発現例数）

機構は、国内市販後調査では、BG剤と本剤を併用した場合と、BG剤以外の経口血糖降下薬と本剤を併用した場合とで、有害事象の発現時期及び発現頻度に大きな差異はなく、本剤とBG剤併用時に新たに問題となるような事象が認められる可能性は低いと考える。しかしながら、本剤とBG剤併用群の28週までの有害事象の発現率は、CCT-100試験の方がEC-410試験より高いこと、またEC-410試験の56週以降での有害事象の発現率がOCT-001試験より高いこと等から、安全性に及ぼす性別の影響も含めて、本剤とBG剤併用時の長期安全性について検討することは重要であると考えており、製造販売後に実施予定の調査において検討するとして申請者の回答は妥当なものとして判断した。

#### (4) 用法・用量について

機構は、本申請効能・効果に係る用法・用量についても本剤 45 mg/日までの増量が可能とされているが、CCT-100 試験では本剤 45 mg/日への増量は行われていないことから、当該用量における有効性及び安全性についての申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、既承認効能の単独療法及びSU剤との併用療法に係る第Ⅱ相用量設定試験（CCT-001試験、CCT-003試験）並びに国内市販後調査（「使用成績調査」、「特別調査（長期使用調査）」及び「特別調査（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬との併用に関する長期使用調査）」におけるHbA<sub>1c</sub>変化量を表8に示す。第Ⅱ相用量設定試験では、単独療法（CCT-001試験）及びSU剤併用療法（CCT-003試験）において、本剤30 mg群と45 mg群のHbA<sub>1c</sub>変化量は同程度であった。市販後調査では >30 mg” 群の症例数は ≤30 mg” 群に比べて少数であったが、両群におけるHbA<sub>1c</sub>変化量は、 $\alpha$ -GI併用の >30 mg群で低値を示した以外は 1.0 %前後の低下がみられており、両群で有効性が認められた。

表8 第Ⅱ相用量設定試験\*\*（CCT-001試験、CCT-003試験）及び市販後調査\*\*\*におけるHbA<sub>1c</sub>変化量

用量*	第Ⅱ相用量設定試験		市販後調査			
	単独療法 CCT-001	SU剤併用 CCT-003	単独療法 (既承認)	SU剤併用 (既承認)	$\alpha$ -GI併用 (既承認)	BG剤併用 (未承認)
30 mg群 (≤30 mg群)	-0.95 ± 1.22% (n=54)	-1.15 ± 1.17% (n=52)	-0.99 ± 1.54% (n=7 87)	-0.95 ± 1.38% (n=2171)	-0.93 ± 1.27% (n=1280)	-0.87 ± 1.24% (n=282)
45 mg群 (>30 mg群)	-0.96 ± 1.61% (n=49)	-1.09 ± 1.29% (n=58)	-0.70 ± 2.25% (n=10)	-1.22 ± 1.67% (n=21)	-0.20 ± 2.19% (n=15)	-1.03 ± 0.89% (n=4)

平均値±標準偏差

\* 市販後調査の場合、本剤の平均投与量として“ ≤30 mgと >30 mg” の群に層別した。

\*\* 本剤投与開始時から投与12週後のHbA<sub>1c</sub>変化量

\*\*\* 本剤投与開始時から投与6ヵ月後（又は最終評価時）のHbA<sub>1c</sub>変化量

安全性について、30 mg及び45 mg群の有害事象発現率は、単独療法（CCT-001試験）ではそれぞれ3.2 % (2/63例) 及び10.6 % (7/66例)、SU剤併用（CCT-003試験）では20.9 % (14/67例) 及び14.3 % (10/70例) であった。浮腫関連事象については、単独療法（CCT-001試験）の30 mg群では認められず、単独療法（CCT-001試験）の45 mg群で顔面のむくみ、足の腫れ、顔面の膨張感が各1.5 % (1/66例)、SU剤併用（CCT-003試験）の30 mg群で浮腫、むくみが各1.5 % (1/67例)、SU剤併用（CCT-003試験）の45 mg群で浮腫、浮腫増悪が各1.4 % (1/70例)、むくみが2.9 % (2/70例) 認められ、30 mg投与群に比べて45 mg投与群で高い傾向がみられた。市販後調査における単独療法及び併用療法別（SU剤併用及び $\alpha$ -GI併用）の有害事象発現頻度、浮腫関連事象、体重増加、低血糖症及び心不全の発現頻度をそれぞれ表9に示す。>30 mg” 群の解析対象例数は少なかったが、全体の有害事象及び浮腫関連事象の発現率は、BG剤併用と単独療法及び既承認併用効能の間に大きな差異はみられず >30 mg” 群で若干高い発現率を示したが、体重増加及び心不全等については、SU剤併用の >30 mg群でみられた体重増加の 1例以外はすべて ≤30 mg群でみられた。

以上のように、既承認の単独療法及び併用療法における本剤30 mg及び45 mgの有効性及び安全性に大きな差異はないと考える。しかしながら、市販後調査に、肝機能に関する「その他の特別

調査」を併合したデータでは、本剤とBG剤を併用した症例において、本剤の1日平均投与量が30mgを超えて45mgまで使用された症例は2.0% (36/1782例) であったことを踏まえると、臨床現場において本剤とBG剤併用時に本剤45 mg/日投与が必要とされる例は限られると考える。

表9 国内市販後調査における本剤用量別の有害事象発現頻度

	単独療法 (既承認)		SU剤併用 (既承認)		α-GI併用 (既承認)		BG剤併用 (未承認)	
	≤30 mg (n=1005)	>30 mg (n=10)	≤30 mg (n=2518)	>30 mg (n=28)	≤30 mg (n=1510)	>30 mg (n=21)	≤30 mg (n=312)	>30 mg (n=5)
平均投与量 (解析対象例数)								
有害事象全体	19.1 (192)	20.0 (2)	21.9 (551)	42.9 (12)	21.1 (319)	23.8 (5)	25.3 (79)	40.0 (2)
眼瞼浮腫	0.1 (1)	0 (0)	0.1 (2)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
顔面浮腫	0.4 (4)	10.0 (1)	1.0 (26)	0 (0)	0.7 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全身性浮腫	0.3 (3)	0 (0)	0.1 (3)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮腫	4.6 (46)	0 (0)	4.7 (118)	14.3 (4)	3.1 (47)	4.8 (1)	4.2 (13)	20.0 (1)
末梢性浮腫	3.2 (32)	10.0 (1)	3.4 (86)	7.1 (2)	2.9 (44)	0 (0)	4.5 (14)	0 (0)
圧痕浮腫	0 (0)	0 (0)	0.01 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体重増加	2.5 (25)	0 (0)	2.5 (63)	3.6 (1)	2.2 (33)	0 (0)	2.9 (9)	0 (0)
低血糖症	0.3 (3)	0 (0)	0.4 (10)	0 (0)	0.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心不全	0.6 (6)	0 (0)	0.3 (7)	0 (0)	0.4 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
うっ血性心不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
急性心不全	0 (0)	0 (0)	0.01 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現率% (発現例数)

機構は、臨床現場において本剤とBG剤併用時に本剤45 mg/日投与が必要とされる例は限られると予想されるが、既承認のα-GI又はSU剤との併用療法では本剤の最高用量が45 mg/日まで認められていることから、本併用療法のみ本剤の最高用量を30 mg/日とすることは臨床現場に混乱が生じる恐れがあるとする申請者の意見は理解する。しかしながら、本剤45 mg/日とBG剤の併用について国内の臨床試験成績はなく、BG剤併用において本剤30 mg/日で効果不十分な場合の45 mg/日への増量効果は不明であることから、本剤を45 mg/日へ増量した際の有効性及び安全性について製造販売後に実施予定の調査で検討する必要があると考える。さらに、添付文書(案)においては、α-GIとの併用療法と同様に、BG剤と本剤45 mg/日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)旨を記載して注意喚起を行うことが適当と考える。

#### (5) 効能・効果について

機構は、効能・効果について、「食事療法、運動療法に加えてビグアノイド剤(メトホルミン等)を使用」で十分な効果が得られない場合と記載されており、ブホルミン塩酸塩(以下、「ブホルミン」との併用が適応に含まれているが、臨床試験はメトホルミン投与患者のみで実施されていることから、臨床現場でのBG剤使用状況も含め、効能・効果の記載の妥当性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。メトホルミンとブホルミンの効能・効果は同じであり、また、用法・用量は用量を除いて同じである。2005年度のIMSデータによると、メトホルミンとブホルミンの使用比率は10:1程度とメトホルミンが多く使われている傾向はあるが、ブホルミンも臨床現場ではほぼ同様の方法で使用されていると考える。国内市販後調査における本剤とBG剤併

用317例の内訳は、メトホルミン併用244例、ブホルミン併用75例であり、2例では両薬剤が併用されていた。本剤とブホルミン併用例における有効性及び安全性を本剤とBG剤（メトホルミンとブホルミンの合計）併用群と比較したところ、本剤とブホルミン併用群における本剤投与開始からのHbA<sub>1c</sub>変化量は、投与3ヵ月後-0.68%、投与12ヵ月後-1.07%と推移し、本剤とBG併用群と同様に血糖コントロールの改善が認められた。また、本剤とブホルミン併用群における有害事象発現頻度は18.7%（14/75例）であり、本剤とBG併用群の25.6%（81/317例）と同程度であった。以上のことから、有効性及び安全性においてBG併用群とブホルミン併用群の間に大きな差異は認められなかった。なお、本剤が現在承認を取得している他剤との併用療法は、「SU剤との併用」のように作用機序に基づく名称で承認を取得していることから、本併用療法のみ一般名である「メトホルミン」との併用に限定することは、ブホルミンのみ使用している医療機関では本剤との併用ができないことから、臨床現場に混乱を来すことが危惧される。

機構は、申請者の回答を了承し、効能・効果を「食事療法、運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用」で十分な効果が得られない場合とすることは妥当と考える。しかしながら、臨床試験ではブホルミンは対象とされていなかったことから、申請者より提示された製造販売後に実施予定の調査において、ブホルミン併用時の安全性及び有効性についても確認することが望ましいと考える。

#### （6）製造販売後に実施予定の調査について

申請者は、本剤とBG剤が併用される2型糖尿病患者における長期投与時の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、本剤45mg/日に増量したときや長期間投与したときの安全性及び有効性、安全性に及ぼす性別の影響等に係る情報が得られるような調査とする必要があると考えるため、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（5.3.4.1及び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治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の使用）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、ビグアナイド系薬剤との併用による「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、ビグアナイド系薬剤との併用による「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 20 年 11 月 10 日

### 1. 申請品目

[販売名]	アクトス錠 15、同 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 1 月 18 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) 用法・用量について

機構は、本剤 45 mg/日とビグアナイド系薬剤の併用について国内の臨床試験成績はなく、また、ビグアナイド系薬剤との併用において本剤 30 mg/日で効果不十分な場合の 45 mg/日への増量効果は不明であることから、添付文書においてビグアナイド系薬剤と本剤 45 mg/日の併用における安全性は確立していない旨を注意喚起するとともに、製造販売後に実施予定の調査において、本剤を 45 mg/日へ増量した際の安全性及び有効性について検討する必要があると考える。この機構の判断は専門委員により支持された。機構は、以上の点について申請者に適切な対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書の重要な基本的注意の項において、ビグアナイド系薬剤と本剤 45 mg/日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）旨を記載することで注意喚起する。また、製造販売後に実施予定の調査において、本剤 45 mg/日へ増量したときの安全性及び有効性について検討する予定である。

機構は、回答を了承した。

#### (2) 製造販売後に実施予定の調査について

専門協議においては、安全性に及ぼす性別の影響、ビグアナイド系薬剤併用において本剤を 45 mg/日へ増量をしたときの安全性及び有効性について、製造販売後に実施予定の調査において検討するべきであるとした機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、安全性の観点から、体重などの定期的な測定に加えて、BNP 値等の検査値の収集も重要であるとの意見が示された。

機構は、専門協議における意見を踏まえ、本併用療法を長期間実施したときや、本剤を 45 mg/日に増量したときの安全性及び有効性に関する情報収集に重点をおくとともに、安全性に及ぼす

性別の影響、及び本剤において注意すべき有害事象である浮腫や体重増加、心不全に関連する情報が適切に収集できるよう考慮した調査計画を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、調査実施計画（案）として、以下のように回答した。2型糖尿病患者における本剤とビッグアナイド系薬剤併用療法を長期間実施したときの安全性及び有効性について検討するため、観察期間12ヵ月の症例を1000例収集する予定である。また、本調査では、本剤を45mg/日に増量した時の安全性及び有効性、安全性に及ぼす性別の影響等についても検討する。検査項目としては、空腹時血糖、空腹時IRI、体重、インスリン抵抗性の指標であるBMI、HOMA-R並びに心電図に関する情報を収集する。さらに、浮腫又は心不全等の有害事象が発現した際には、BNP値、胸部X線、心エコー等の情報について可能な限り収集する。

機構は、申請者が提示した調査実施計画（案）に大きな問題はないと考える。なお、本調査結果がまとまり次第、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するよう申請者を指導した。

### （3）審査報告（1）の訂正について

機構は、審査報告（1）について、誤記や内容をより適切に表現するために、以下の通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。

訂正箇所は以下の通り。

- ・ 9頁19行目

45 mg/日をメトホルミンと併用投与したときの薬物動態をそれぞれの単独投与時 → 45 mg/日とメトホルミンとを反復併用投与したときの薬物動態をそれぞれの反復投与時

- ・ 17頁下から8行目

12.5% (16/129例) → 12.4% (16/129例)

- ・ 19頁上から5,8行目、下から9,10,13行目及び表8表題

CCT-003 → OCT-003

(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 $\alpha$ -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

(下線部追加)

【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。

(変更なし)