

審議結果報告書

平成 22 年 3 月 5 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] メタクト配合錠 LD 及び同配合錠 HD
[一 般 名] ピオグリタゾン塩酸塩／メトホルミン塩酸塩
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 10 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 2 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体については、ピオグリタゾン塩酸塩は毒薬又は劇薬に該当せず、メトホルミン塩酸塩は劇薬に該当し、製剤については劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 22 年 2 月 9 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] メタクト配合錠 LD、同配合錠 HD（メタクト配合錠 15、同配合錠 30 から変更）
- [一 般 名] ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 10 月 30 日
- [剤形・含量] 1 錠中にピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩を以下の表のとおり含有する錠剤

販売名	ピオグリタゾン塩酸塩 (ピオグリタゾンとして)	メトホルミン塩酸塩
メタクト配合錠 LD	16.53 mg (15 mg)	500 mg
同配合錠 HD	33.06 mg (30 mg)	500 mg

- [申請区分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 2 月 9 日

- [販 売 名] メタクト配合錠 LD、同配合錠 HD（メタクト配合錠 15、同配合錠 30 から変更）
- [一 般 名] ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 10 月 30 日
- [特 記 事 項] なし
- [審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の配合意義は認められ、また、2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤への切り替えに伴うメトホルミン塩酸塩の用法変更による安全性及び有効性への影響、本剤への切り替えによる服薬コンプライアンスへの影響、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例に対して本剤に切り替えられた場合の安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。
- [用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として 15mg/500mg 又は 30mg/500mg）を朝食後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 21 年 12 月 18 日

I. 申請品目

[販売名]	メタクト配合錠 15、同配合錠 30
[一般名]	ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 10 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩を以下の表のとおり含有する錠剤

販売名	ピオグリタゾン塩酸塩 (ピオグリタゾンとして)	メトホルミン塩酸塩
メタクト配合錠 15	16.53 mg (15 mg)	500 mg
同配合錠 30	33.06 mg (30 mg)	500 mg

[申請時効能・効果]	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの場合に限る。 ①チアゾリジン系薬剤及びビグアナイド系薬剤（メトホルミン等）を併用している場合 ②チアゾリジン系薬剤単剤又はビグアナイド系薬剤（メトホルミン等）単剤により十分な効果が得られない場合
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩量として 15mg/500mg 又は 30mg/500mg）を朝食後に経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

メタクト配合錠（以下、「本剤」）は、チアゾリジン系薬剤（以下、「TZD 剤」）であるピオグリタゾン塩酸塩とビグアナイド系薬剤（以下、「BG 剤」）であるメトホルミン塩酸塩との配合剤である。本邦において、申請者が製造販売しているピオグリタゾン塩酸塩製剤（販売名：アクトス錠 15、同錠 30）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 年に α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」）との併用療法、2008 年に BG 剤との併用療法、2009 年にインスリン製剤との併用療法が承認されている。一方、メトホルミン塩酸塩製剤は、1961 年に「糖尿病」の効能・効果にて承認されたが、1970 年代に米国で類薬のフェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスの死亡例が多数報告されたことから、1977 年以降に、スルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」）が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る旨

の効能・効果に限定された。その後、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付 研第4号、医薬審第104号）に基づき効能・効果を見直すことを目的とした承認事項一部変更承認申請がなされ、2009年5月に単独療法及びSU剤との併用療法について承認されている。

BG剤は、TZD剤と同様にインスリン抵抗性を改善する作用を有する薬剤であるが、TZD剤は受容体型転写調節因子PPAR（peroxisome proliferator-activated receptor） γ 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等のBG剤単剤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、申請者は、医療用配合剤としての患者の利便性向上及びそれに伴う血糖コントロールの改善を目的とし、本剤の開発を開始した。

今般、得られた臨床試験成績等よりピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩を配合剤とすることには科学的合理性があり、また、医療用配合剤としての承認要件を満たすと判断し、製造販売承認申請を行った。なお、ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩の配合剤¹は、海外では米国で2005年8月、EUで2006年7月に承認されたのを含め、2009年11月現在、世界42カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬（ピオグリタゾン塩酸塩）は、既承認製剤「アクトス錠15、同錠30」（承認番号：21100AMZ00642000及び21100AMZ00643000）の原薬と同一であり、申請者により製造される原薬のほか、MF登録番号[]及びMF登録番号[]のピオグリタゾン塩酸塩も用いる。原薬（メトホルミン塩酸塩）については、MF登録番号[]を用いる。なお、両原薬は、申請者により日本薬局方（以下、「日局」）「ピオグリタゾン塩酸塩」及び日局「メトホルミン塩酸塩」の適合品として管理されている。

(2) 製剤

製剤は、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩を有効成分とする配合錠であり、有効成分、賦形剤、結合剤、崩壊剤及び滑沢剤により構成される素錠に、フィルムコーティングが施されている。包装形態は、PTP包装品（PTPシート [] /アルミニウム箔）を乾燥剤とともに [] 袋（ [] ）に入れたもの又は瓶包装品（ポリエチレン瓶に乾

¹ 海外における製剤は、1錠中にピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩として、それぞれ15mg及び500mg、15mg及び850mgを含有する錠剤である。

燥剤とともに錠剤を入れたもの)とされ、1錠中にピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩として、それぞれ15 mg及び500 mgを含有する製剤(以下、「15/500 mg錠」)並びに30 mg及び500 mgを含有する製剤(以下、「30/500 mg錠」)が申請されている。製剤は武田薬品工業株式会社大阪工場(第一、二工程)及び[](第三～九工程)により製造される。製造工程は、第一工程[]、第二工程[]、第三工程[]、第四工程[]、第五工程[]、第六工程[]、第七工程[]、第八工程[]及び第九工程(①PTP包装、②瓶包装・表示)からなり、うち[]、[]、[]及び[]が重要工程とされている。第[]工程では[]、第[]工程では[]、第[]工程では[]及び第[]工程では[]について管理項目・管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(紫外可視吸収スペクトル(ピオグリタゾン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩))、純度試験(類縁物質(ピオグリタゾン塩酸塩由来)、類縁物質(メトホルミン塩酸塩由来))、製剤均一性、溶出性及び含量が設定されている。溶出性については、15/500 mg錠と同一条件を30/500 mg錠に適用したところ、[]の溶出性が十分でなかったため、異なる溶出液(15/500 mg錠: []緩衝液pH[]、30/500 mg錠: []緩衝液pH[])が使用される。また、申請時には規格とされていなかったが、審査の過程において乾燥減量についても規格及び試験方法として設定された(「審査の概略」の項を参照)。規格には設定されていないが、確認試験(液体クロマトグラフィー(HPLC))、硬度及び微生物限度(総好気性微生物数、総真菌数、大腸菌)についても検討されている。

製剤の安定性については、PTP及び瓶包装品3ロット(パイロットスケール)について、長期保存試験(25°C/60%RH、18ヵ月)、加速試験(40°C/75%RH、6ヵ月)が実施され、また、苛酷試験(温度[50°C、ガラス瓶(密栓)、3ヵ月][60°C、ガラス瓶(密栓)、2ヵ月]、湿度[25°C/31%RH、ガラス瓶(開放)、3ヵ月][25°C/60%RH、ガラス瓶(開放)、3ヵ月][25°C/93%RH、ガラス瓶(開放)、3ヵ月]及び光[D65ランプ、シャーレ、積算照度120万lx・hr及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上])が1ロット(パイロットスケール)について、実施された。試験項目は、性状(外観)、確認試験(紫外可視吸光度測定法[])、純度試験(類縁物質(ピオグリタゾン塩酸塩由来)、類縁物質(メトホルミン塩酸塩由来))、溶出性、含量、[]及び[]とされた。なお長期保存試験及び加速試験では、[]([])も試験項目とされた。その結果、長期保存試験において、類縁物質[]のわずかな増加が認められたものの、規格値内であった。加速試験及び苛酷試験(温度)において、類縁物質[]の増加、[]についてわずかな[]低下が認められ、さらに30/500 mg錠では加速試験において類縁物質[]のわずかな増加、苛酷試験(温度)において[]の上昇が認められた。苛酷試験(湿度)において、乾燥減量の増加、60%RH及び93%RHでは[]についてわずかな[]低下、[]の変化が認められた。苛酷試験(光)において、15/500 mg錠で類縁物質[]の増加が認

められた。その他の測定項目においては、品質の経時変化は認められなかった。

以上、長期保存試験（18 ヶ月）及び加速試験において、安定性が確認されたことから、製剤の有効期間は PTP 包装品及び瓶包装品で室温保存するとき、30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される。

<審査の概略>

機構は、苛酷試験（湿度）においてみられた乾燥減量の増加と[]の[]低下の関連性を考察するよう求めるとともに、乾燥減量を規格及び試験方法に設定する必要性について検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。乾燥減量は長期保存試験及び加速試験でほとんど変化しなかったことから規格に設定しなかった。しかし、苛酷試験（湿度）の結果から吸湿により[]がわずかに影響を受けていると判断し、乾燥減量を規格及び試験方法に設定することとする。

機構は、回答を了承した。

以上、機構は、原薬の製造方法及び安定性、製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯法及び有効期間は、いずれも妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、生物学的同等性試験（CPH-003 及び 122334 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外で実施された食事の影響試験（OPIMET-006 試験）の成績が提出された。血漿中ピオグリタゾン未変化体及び主要代謝物（M-II、III、IV）並びにメトホルミン未変化体の定量には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、定量下限は、ピオグリタゾン未変化体及び主要代謝物（M-II、III、IV）について []ng/mL、メトホルミン未変化体について []ng/mL であった。

(1) 生物学的同等性試験

1) 本剤投与時と単剤併用投与時の比較試験 (5.3.1.2-1: 試験番号 CPH-003<20●●年●●月～20●●年●●月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 84 例、各群 42 例) を対象に、ピオグリタゾン 30 mg 単剤 (アクトス錠 30) とメトホルミン塩酸塩 500 mg 単剤 (グリコラン錠 250 mg) の併用投与時と、本剤 (30/500 mg 錠) 投与時の生物学的同等性及び安全性を検討するために、標準製剤をそれぞれの単剤として、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (30/500 mg 錠) 1 錠又はアクトス錠 30 1 錠とグリコラン錠 250mg 2 錠を、いずれも朝絶食下に経口投与とされ、各期の休薬期間は 6 日間以上とされた。

総投与例数 84 例の全例が安全性解析対象集団とされ、このうち、「自発的な中止」を理由に第 2 期中止となった 2 例を除く 82 例が薬物動態解析対象集団とされた (安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 生物学的同等性試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤投与時と単剤併用投与時のピオグリタゾン未変化体の AUC_{0-72} 及び C_{max} の幾何平均比とその 90% 信頼区間は、0.961 [0.903, 1.022] 及び 0.897 [0.818, 0.984] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号により一部改正、以下「BE ガイドライン」) における同等性の判定基準内であった。 AUC_{0-inf} (無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積)、 T_{max} (最高血漿中濃度到達時間)、MRT (平均滞留時間) 及び λ_z (消失速度定数) について、いずれも投与製剤間に差はみられなかった。本剤投与時と単剤併用投与時のメトホルミン未変化体の AUC_{0-48} 及び C_{max} の幾何平均比とその 90% 信頼区間は、0.986 [0.956, 1.016] 及び 0.987 [0.945, 1.032] であり、BE ガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。 T_{max} で 0.25 時間の差がみられたが、 AUC_{0-inf} 、MRT 及び λ_z には本剤投与時と単剤併用投与時で差はみられなかった。

2) 申請製剤間の溶出試験 (5.3.1.2-2: 試験番号 12 2334<20●●年●●月～20●●年●●月>)

ピオグリタゾン塩酸塩について、本剤の高用量製剤 (30/500 mg 錠) ●●●●を標準製剤、低用量製剤 (15/500 mg 錠) ●●●●を試験製剤として、溶出試験が実施された。処方変更水準は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号により一部改正) (以下、「含量違いガイドライン」) に準じて判断すれば●●●●であり、平均溶出率及び個々の溶出率のいずれにおいても試験製剤の溶出挙動は、標準製剤と同等と判断された。

メトホルミン塩酸塩について、本剤のうち高用量製剤 (30/500 mg 錠) ●●●●を標準製剤、低用量製剤 (15/500 mg 錠) ●●●●を試験製剤として、溶出試験が実施された。処方変更水準は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号により一部

改正) (以下、「処方変更ガイドライン」) に準じて判断すれば [] であり、平均溶出率及び個々の溶出率のいずれにおいても試験製剤の溶出挙動は、標準製剤と同等と判断された。

(2) 食事の影響試験 (5.3.1.1-1 : 試験番号 OPIMET-006 < 20 [] 年 [] 月 ~ [] 月 > 参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 28 例) を対象として、ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩の配合剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するために、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。本試験では、米国で市販されている微粒子錠 (以下、「MP 錠」) 及び二層錠 (以下、「BL 錠」) の高用量製剤 (15/850 mg 錠) が用いられた。

用法・用量は、各投与期の投与日に高脂肪食 (10 分以内に完食) 摂取開始後約 30 分又は 10 時間の絶食後に、配合剤 (MP 錠又は BL 錠) 1 錠を単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 28 例の全例が薬物動態及び安全性解析対象とされたが、治験実施計画書からの逸脱 (朝食を摂取しなかったため治験薬未服薬) により 1 例が治験を中止したため、BL 錠の薬物動態については 27 例が解析対象とされた。

薬物動態について、MP 錠投与後のピオグリタゾン未変化体の $AUC_{0-t_{1/2}}$ (定量可能な時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積) 及び C_{max} の幾何平均比 (高脂肪食後投与/空腹時投与) とその 90 % 信頼区間は、112.8 [102.1, 124.7] 及び 104.5 [92.8, 117.7] であり、BL 錠投与後では 102.0 [93.2, 111.7] 及び 107.9 [92.4, 126.0] であり、いずれも高脂肪食の有無で大きな違いは認められなかった。MP 錠投与後のメトホルミン未変化体の $AUC_{0-t_{1/2}}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (高脂肪食後投与/空腹時投与) とその 90 % 信頼区間は 86.9 [81.2, 93.0] 及び 71.9 [65.4, 79.1] であり、BL 錠投与後では 86.7 [78.7, 95.4] 及び 70.0 [63.2, 77.6] であった。空腹時投与に対する高脂肪食後投与時のメトホルミン未変化体の $AUC_{0-t_{1/2}}$ 及び C_{max} 低下率は、MP 錠投与後で、13 % 及び 28 %、BL 錠投与後で 13 % 及び 30 % であった。ピオグリタゾン未変化体及びメトホルミン未変化体の T_{max} については、MP 錠及び BL 錠のいずれにおいても、空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で遅延した。

< 審査の概略 >

(1) 生物学的同等性試験について

機構は、提出された資料から、生物学的同等性試験 (CPH-003 及び 122334 試験) の成績より、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単剤と本剤は生物学的に同等とみなして差し支えないと判断した。

(2) 食事の影響試験について

機構は、食事の影響試験 (OPIMET-006 試験) で用いられた米国市販製剤と国内申請製剤におけるメトホルミン塩酸塩の含量が異なること等を踏まえ、国内申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。OPIMET-006 試験で用いた米国市販製剤 (15/850 mg 錠)

と国内申請製剤（15/500 mg 錠及び 30/500 mg 錠）では、ピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の含量がいずれも異なることを踏まえ、米国市販製剤（15/850 mg 錠）と国内申請製剤（15/500 mg 錠及び 30/500 mg 錠）間の変更水準を確認し、溶出試験を実施した。米国市販製剤（15/850 mg 錠）と国内申請製剤（30/500 mg 錠）の処方変更水準は、含量違いガイドラインに準じて判断すれば [] であり、米国市販製剤（15/850 mg 錠）と国内申請製剤（15/500 mg 錠）の処方変更水準は、処方変更ガイドライン及び含量違いガイドラインに準じて判断すれば [] であり、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の両有効成分は、米国市販製剤と国内申請製剤で平均溶出率及び個々の溶出率のいずれにおいても同等と判定された。

また、OPIMET-006 試験の結果をもとに、日本人に国内申請製剤（30/500 mg 錠）を食後投与した際の血漿中メトホルミン未変化体濃度推移をシミュレーションした結果、 C_{max} 及び AUC はそれぞれ絶食下投与と比較して約 39 %、約 25 %減少することが示され、いずれもメトホルミン塩酸塩単剤で報告されている食後投与した際の影響の程度（Sambol NC, *et al.*, *Br J Clin Pharmacol*, 1996; 42 (4) : 510-512、Marathe PH, *et al.*, *Br J Clin Pharmacol*, 2000; 50 (4) : 325-332）と同程度であった。

以上のことから、国内申請製剤を用いて食事の影響試験を新たに実施する必要はないと考える。

機構は、提出された試験成績及び回答に問題はないと判断し、国内申請製剤を用いた食事の影響試験を追加実施する必要はないとの申請者の回答を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人を対象とした生物学的同等性試験（CPH-003 試験）、第Ⅲ相臨床試験（CCT-001 及び CCT-100 試験）の成績が提出された。なお、CCT-100 試験の成績については、2008 年 12 月承認のアクトス錠 15 及び同錠 30 の承認事項一部変更承認申請時に提出されたものであり、既に評価済みである。

(1) 生物学的同等性試験

本剤投与時と単剤併用投与時の比較試験（5.3.1.2-1：試験番号 CPH-003<20[]年[]月～20[]年[]月>）

総投与例数84例の全例が安全性解析対象集団とされ、このうち、「自発的な中止」を理由に第2期に中止となった2例を除く82例が薬物動態解析対象集団とされた（試験方法の概略及び薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 (1) 生物学的同等性試験 1) 本剤投与時と単剤併用投与時の比較試験」の項を参照）。

安全性について、有害事象は84例中25例に33件認められ、発現頻度は本剤投与時では16.7% (14/84例)、単剤併用投与時では13.1% (11/84例)であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象(以下、「副作用」)は、22例に29件報告され、そのうち本剤投与時は14.3% (12/84例:下痢7例、下痢及び下腹部痛2例、異常感、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加、頭痛、各1例)、単剤併用投与時は11.9% (10/84例:下痢4例、下痢及び下腹部痛2例、下腹部痛、下痢及び倦怠感、心室性期外収縮、ALT増加及びAST増加、各1例)であった。いずれの事象も軽度で無処置で回復した。発現頻度が2%以上であった有害事象は、いずれの投与時においても胃腸障害であり、本剤投与時では下痢10.7% (9/84例)、下腹部痛2.4% (2/84例)、単剤併用投与時では下痢8.3% (7/84例)、下腹部痛3.6% (3/84例)であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相臨床試験

1) メトホルミン塩酸塩の投与方法に関する検討(5.3.5.1-1:試験番号 CCT-001<20 年 月~20 年 月>)

食事療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩単独療法で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者²(目標被験者数386例、各群193例)を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩にメトホルミン塩酸塩250 mgを1日2回又は500 mgを1日1回併用投与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(ピオグリタゾン塩酸塩15 mg又は30 mgを1日1回朝食後投与)の後に、朝食後にメトホルミン塩酸塩250 mg錠2錠及び夕食後にプラセボ錠1錠(以下、「500 mg 1回群」)又は朝食後にメトホルミン塩酸塩250 mg錠及びプラセボ錠を各1錠並びに夕食後にメトホルミン塩酸塩250 mg錠1錠(以下、「250 mg 2回群」)経口投与するとされた。治療期は16週間とされた。ピオグリタゾン塩酸塩は、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。

治験薬が投与された413例(500 mg 1回群208例、250 mg 2回群205例)が最大の解析対象集団(FAS)とされ、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。治験中止症例は15例で、内訳は500 mg 1回群8例(有害事象4例、自発的中止4例)、250 mg 2回群7例(有害事象3例、自発的中止1例、有効性欠如2例、治験実施計画書からの重大な逸脱1例)であった。

有効性について、主要評価項目とされた治療期終了時のベースラインからのHbA_{1c}変化量(%)は、表1のとおりであった。投与群間差の調整済み平均値[両側95%信頼区間]は0.00% [-0.1036, 0.1126]であり、両側95%信頼区間の上限が非劣性の限界値($\Delta=0.3\%$)を下回

² 20歳以上65歳未満の2型糖尿病患者で、対照観察期間に一定の食事療法及びピオグリタゾン塩酸塩投与を行い、対照観察期開始8週後(-4週)のHbA_{1c}が6.5%以上10.0%未満であり、対照観察期開始4週後(-8週)と対照観察期開始8週後(-4週)のHbA_{1c}の差が対照観察期開始4週後(-8週)のHbA_{1c}の10.0%以内の者。

ったことから、500 mg 1回群の250 mg 2回群に対する非劣性が検証された。

表 1 治療期終了時のベースラインからのHbA_{1c}変化量 (%) (FAS)

投与群	ベースライン	治療期終了時	変化量	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
500 mg 1回群 (n=207 ^{b)})	7.54 (0.885)	7.10 (0.859)	-0.43 (0.522)	0.00 [-0.1036, 0.1126]
250 mg 2回群 (n=204 ^{b)})	7.60 (0.893)	7.15 (0.972)	-0.45 (0.632)	

平均値 (標準偏差)

a) : ベースラインのHbA_{1c}を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析

b) : 治療期中の評価可能な採集データの欠測の理由により、FASから1名除外

副次評価項目とされた治療期終了時のベースラインからの空腹時血糖値の変化量は、500 mg 1回群で-9.1 mg/dL、250 mg 2回群で-8.7 mg/dLであった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、500 mg 1回群では54.3% (113/208例)、250 mg 2回群では52.2% (107/205例)であり、副作用の発現頻度は、500 mg 1回群では6.7% (14/208例)、250 mg 2回群では6.8% (14/205例)であった。いずれかの投与群で発現頻度が2%以上であった有害事象及び副作用を表 2に示す。

表 2 いずれかの投与群で発現頻度が2%以上であった有害事象及び副作用

事象名	500 mg 1回群 (n=208)		250 mg 2回群 (n=205)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
事象全体	54.3 (113)	6.7 (14)	52.2 (107)	6.8 (14)
鼻咽頭炎	16.3 (34)	0 (0)	23.4 (48)	0 (0)
上気道の炎症	5.8 (12)	0 (0)	3.9 (8)	0 (0)
下痢	5.3 (11)	1.9 (4)	1.0 (2)	0.5 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.9 (6)	1.0 (2)	2.4 (5)	0.5 (1)
咽頭炎	2.4 (5)	0 (0)	1.0 (2)	0 (0)
季節性アレルギー	2.4 (5)	0 (0)	2.9 (6)	0 (0)
末梢性浮腫	1.4 (3)	1.0 (2)	2.4 (5)	2.0 (4)
アレルギー性鼻炎	1.0 (2)	0 (0)	2.0 (4)	0 (0)
転倒・転落	1.0 (2)	0 (0)	2.4 (5)	0 (0)

発現頻度% (発現例数)

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、500 mg 1回群の3例 (嘔吐、蜂巣炎、皮膚潰瘍、各1例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、500 mg 1回群で1.9% (4/208例: 末梢性浮腫2例、印環細胞癌、浮動性めまい、各1例)、250 mg 2回群で1.5% (3/205例: 糖尿病性ニューロパチー、末梢性浮腫、味覚異常、各1例)であり、500 mg 1回群の末梢性浮腫 (2例)、浮動性めまい (1例)と、250 mg 2回群の末梢性浮腫及び味覚異常 (各1例)については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

低血糖症は500 mg 1回群の1例に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽度であり回復した。下痢は500 mg 1回群で5.3% (11/208例)、250 mg 2回群で1.0% (2/205例)に認められ、このうち、500 mg 1回群の4例と250 mg 2回群の1例については治験薬との因果関係は否定されなかった。500 mg 1回群の1例及び250 mg 2回群の1例以外はすべて治療期前半 (8週間以内) に発現しており、下痢で投与中止となった症例はなく、いずれも軽度で治験薬投与継続中に回復した。臨床検査値については、AST増加及びALT増加が500 mg 1回群の1例に、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が250 mg 2回群の1例に認められたが、いずれも軽度で回復又は軽快した。乳酸アシドーシス、血中乳酸値増加及び乳酸/ピルビン

酸比増加は認められなかった。

バイタルサインについては、両群で臨床的に問題となる変化は認められなかった。12誘導心電図については、有害事象として上室性期外収縮が500 mg 1回群に1例報告され、治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽度で回復した。

2) ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩併用療法の検証試験 (5.3.5.1-2 : 試験番号 CCT-100<20 年 月~20 年 月>)

メトホルミン塩酸塩で治療中の2型糖尿病患者³ (目標被験者数 160 例、各群 80 例) を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩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 (メトホルミン塩酸塩 250 mg を1日2回又は1日3回食後投与) の後に、ピオグリタゾンを 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、ピオグリタゾンを 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。メトホルミン塩酸塩は、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。

総投与例数 173 例 (併用群 84 例、メトホルミン塩酸塩単独群 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、メトホルミン塩酸塩単独群 86 例) が FAS とされ、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治療期終了時のベースラインからの HbA_{1c} 変化量 (平均値±標準偏差) は、併用群 -0.67±0.803 %、メトホルミン塩酸塩単独群 0.25±0.922 % であり、群間に有意差が認められた (p<0.0001、投与群、対照観察期のメトホルミン塩酸塩の用量 (500 mg/日、750 mg/日) を因子とした二元配置分散分析、表 3)。

表 3 治療期終了時のベースラインからの HbA_{1c} 変化量 (%) (FAS)

投与群	ベースライン	治療期終了時	変化量	p値 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]
併用群 (n=83)	7.58 (0.998)	6.92 (1.031)	-0.67 (0.803)	p<0.0001	-0.920 [-1.183, -0.657]
メトホルミン塩酸塩 単独群 (n=86)	7.55 (0.905)	7.80 (1.215)	0.25 (0.922)		

平均値 (標準偏差)

a) : 投与群及び対照観察期のメトホルミン塩酸塩の用量を因子とした二元配置分散分析

安全性について、有害事象は併用群 85.5 % (71/83 例)、メトホルミン塩酸塩単独群 74.4 % (64/86 例) に認められた。ピオグリタゾン塩酸塩との因果関係が否定されなかった有害事象は、併用群 15.7 % (13/83 例) 及びメトホルミン塩酸塩単独群 11.6 % (10/86 例) に、メトホルミン塩酸塩との因果関係が否定されなかった有害事象は、併用群 12.0 % (10/83 例) 及

³ 20 歳以上 65 歳未満の 2 型糖尿病患者で、対照観察期間に一定の食事療法及びメトホルミン塩酸塩投与を行い、対照観察期開始 8 週後 (-4 週) の HbA_{1c} が 6.5 % 以上 10.0 % 未満であり、対照観察期開始 4 週後 (-8 週) と対照観察期開始 8 週後 (-4 週) の HbA_{1c} の差が対照観察期開始 4 週後 (-8 週) の HbA_{1c} の 10.0 % 以内の者。

びメトホルミン塩酸塩単独群 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)、メトホルミン塩酸塩単独群 2 例 (労働災害及び感染性腸炎、各 1 例) に認められ、メトホルミン塩酸塩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。いずれかの投与群で発現頻度が 3 % 以上であった有害事象は表 4、いずれかの投与群で発現頻度が 2 % 以上であった副作用は表 5 のとおりであった。

表 4 いずれかの投与群で発現頻度が 3 % 以上であった有害事象

事象名	併用群 (n=83)	メトホルミン塩酸塩単独群 (n=86)
全体	85.5 (71)	74.4 (64)
鼻咽頭炎	36.1 (30)	22.1 (19)
上気道の炎症	7.2 (6)	12.8 (11)
下痢	6.0 (5)	4.7 (4)
齲歯	4.8 (4)	3.5 (3)
便秘	4.8 (4)	2.3 (2)
膀胱炎	4.8 (4)	0.0 (0)
背部痛	4.8 (4)	2.3 (2)
気管支炎	3.6 (3)	2.3 (2)
頭痛	3.6 (3)	3.5 (3)
眼精疲労	3.6 (3)	0.0 (0)
歯周炎	3.6 (3)	2.3 (2)
浮腫	3.6 (3)	0.0 (0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇	2.4 (2)	3.5 (3)
関節痛	1.2 (1)	3.5 (3)

発現頻度% (発現例数)

表 5 いずれかの投与群で発現頻度が 2 % 以上であった副作用

事象名	併用群 (n=83)		メトホルミン塩酸塩単独群 (n=86)	
	メトホルミン塩酸塩に関連	ビオグリタゾン塩酸塩に関連	メトホルミン塩酸塩に関連	プラセボに関連
全体	12.0 (10)	15.7 (13)	9.3 (8)	11.6 (10)
浮腫	0.0 (0)	3.6 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
末梢性浮腫	0.0 (0)	2.4 (2)	0.0 (0)	1.2 (1)
上腹部痛	2.4 (2)	2.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇	1.2 (1)	2.4 (2)	1.2 (1)	2.3 (2)
便秘	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (2)	2.3 (2)

発現頻度% (発現例数)

低血糖症は併用群 1.2 % (1/83 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽度であった。下痢は併用群で 6.0 % (5/83 例)、メトホルミン塩酸塩単独群で 4.7 % (4/86 例) に認められた。臨床検査値については、ALT 増加がメトホルミン塩酸塩単独群で 2.3 % (2/86 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が併用群で 1.2 % (1/83 例)、脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇が併用群で 2.4 % (2/83 例)、メトホルミン塩酸塩単独群で 3.5 % (3/86 例) に認められた。浮腫関連の有害事象は、併用群で 6.0 % (5/83 例、末梢性浮腫 2 例、浮腫 3 例)、メトホルミン塩酸塩単独群で 1.2 % (1/86 例、末梢性浮腫) に認められた。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。

< 審査の概略 >

(1) 臨床的位置づけについて

申請者は、本剤が投与されるケースについて、①ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩の併用療法からの切り替え、②ピオグリタゾン塩酸塩又はメトホルミン塩酸塩の単独療法からの切り替え、③ピオグリタゾン塩酸塩とBG剤であるブホルミン塩酸塩（以下、「ブホルミン」）の併用療法からの切り替え、④ブホルミンの単独療法からの切り替えが想定されると説明している。

機構は、2型糖尿病治療において、同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬からの切り替えについては、薬剤間の有効性及び安全性が同様であることが検証されておらず、用量間の対応関係も不明であり、一般的ではないと考えられることから、③及び④においてブホルミンからメトホルミン塩酸塩に切り替えられることの適切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。メトホルミン塩酸塩とブホルミンはいずれもビグアナイド構造を有し、期待される有効性及び安全性は類似している。BG剤との併用療法の承認を取得したピオグリタゾン塩酸塩製剤（アクトス錠 15 及び同錠 30）では、市販後調査結果を併合したデータ⁴（以下、「国内 PMS データ」）において、ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩又はブホルミンを併用した場合の有効性及び安全性は同程度であったこと等から、メトホルミン塩酸塩とブホルミンを区別せずに、「食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用」とする効能・効果で承認された。メトホルミン塩酸塩及びブホルミンの承認用量は異なるものの、基本投与量としてはメトホルミン塩酸塩 500 mg がブホルミン 100 mg に相当すると考えられ、最高投与量はメトホルミン塩酸塩 750 mg 及びブホルミン 150 mg である。本剤の効能・効果において、BG剤をメトホルミン塩酸塩のみに限定された場合、ブホルミンのみを使用している医療機関では本剤が使用できないことになり、医療現場に混乱をきたすことが危惧されるが、本剤が使用できれば利便性の向上及び服薬遵守の向上が得られ、本剤の意義はあるものとする。

機構は、以下のように考える。ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用することによりインスリン抵抗性が多面的に改善し、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する申請者の説明は理解できることから、インスリン抵抗性を主因とした2型糖尿病患者に対する治療薬として本剤を位置づけることに問題はないと考える。しかしながら、医療用配合剤としての本剤の投与対象の適切性については、ピオグリタゾン塩酸塩とBG剤の併用療法（既承認）に係る効能・効果、CCT-001及びCCT-100試験における対象患者、2型糖尿病治療において、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン（日本糖尿病学会編、2007）には、2型糖尿病治療において、経口血糖降下薬の単独療法により血糖コントロールが不良の場合には、作用機序の異なる経口血糖降下薬を追加すること等が記載されており、併用療法は第一選択とはされていないこと、また、治療中の薬剤と同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬への切り替えは一般的ではないと考えられること等を含めて総合的に判断する必要があると考える。特に、同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬からの切り替えとなる③

⁴ アクトス錠 15 等の再審査申請（2000年12月）の添付資料のうち、「使用成績調査」（実施期間 1999年12月～2002年9月、調査例数 3730例）、「長期使用調査」（実施期間 2000年6月～2003年9月、調査例数 418例）、「 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用に関する長期使用調査」（実施期間 2002年7月～2004年12月、調査例数 1031例）を対象とした。

及び④のケースを本剤の投与対象に含めることの適切性については慎重に判断する必要があると考える（「審査の概略（3） 効能・効果について」の項を参照）。

（2）医療用配合剤の承認要件への該当性について

医療用配合剤の承認要件として、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成17年3月31日付 薬食審査発第0331009号）において、「医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」と記載されている。

1) 配合意義の科学的合理性

機構は、以下のように考える。ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用と本剤との生物学的同等性については、生物学的同等性試験（CPH-003及び122334試験）により示されている（詳細は「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要（1）生物学的同等性試験」の項を参照）。一方、ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用したときの有効性については、CCT-001及びCCT-100試験等により示されており（「審査の概略（5）有効性について」の項を参照）、安全性については、CCT-100及びCCT-001試験等より許容可能と考えること（「審査の概略（6）安全性について」の項を参照）から、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用療法には一定の臨床的有用性が認められ、当該併用療法と生物学的に同等と判断される本剤について、配合意義の科学的合理性は示されていると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 患者の利便性

申請者は、以下のように説明している。現状の治療薬により十分な血糖コントロールを可能にする方策の一つとして、治療薬の服薬遵守率の向上があげられる。糖尿病患者において、高い服薬遵守率により良好な血糖コントロールが得られること（Schectman JM, *et al.*, *Diabetes Care*, 2002; 25（6）：1015-1021、Pladevall M, *et al.*, *Diabetes Care*, 2004; 27（12）：2800-2805）、2型糖尿病を含む慢性疾患治療において、服薬錠数の減少及び服薬回数の減少が服薬遵守率の向上に寄与すること（Claxton AJ, *et al.*, *Clin Ther*, 2001; 23（8）：1296-1310）が報告されている。服薬回数については、本剤に切り替えることでメトホルミン塩酸塩の服薬回数が1日2～3回から1日1回に変更となる。CCT-001試験において、有効性の主要評価項目であるFASにおける投与16週後のHbA_{1c}変化量について、メトホルミン塩酸塩500 mg 1回群の250 mg 2回群に対する非劣性が検証され、投与群間に安全上の大きな違いはみられなかった。メトホルミン塩酸塩250 mg 1日3回と500 mg 1日1回の比較については、CCT-001試験では検討されておらず、臨床試験成績から考察することは困難であるが、有効性については、メトホルミン塩酸塩の1日投与量が750 mgから500 mgに減量しても引き続き血糖コントロールが維持できると判断される場合は、本剤への切り替えにより1日あたりの服薬回数が減少

し、服薬遵守率が向上することで良好な血糖コントロールが得られると考えられる。安全性については、本剤への切り替えによりメトホルミン塩酸塩の1日投与量が750 mgから500 mgに減量されることから、安全性が損なわれる可能性は低いと考える。投与時期については、本剤への切り替えにより、ピオグリタゾン塩酸塩の投与時期が朝食前又は朝食後から朝食後に変更となる。ピオグリタゾンの薬物動態は食事の影響を受けないことから（平賀興吾、臨床と研究 1997; 74 (5) : 1184-1201）、その用法・用量は朝食前又は朝食後とされている。CCT-100試験では、ピオグリタゾン塩酸塩の用法は朝食前又は朝食後としたものの、併用群の被験者は朝食後投与80/83例、朝食前投与3/83例でほとんどの症例は朝食後投与であり、いずれの血糖降下効果にほとんど差はみられず、安全性においても懸念すべき問題はみられなかった。このことから、朝食後投与である本剤へ切り替えた場合でも、有効性及び安全性が損なわれる可能性は低いと考える。以上のように、本剤への切り替えにより各単剤の併用療法と比べて患者の利便性が向上し、良好な血糖コントロールが可能になると考える。

機構は、医療現場において本剤で治療中の患者が本剤以外の用法・用量に変更する必要がある場合に、本剤にピオグリタゾン塩酸塩又はメトホルミン塩酸塩単剤を追加される可能性があると考えられるが、本剤に加えて単剤が併用された場合の患者の利便性及び安全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。本剤による治療において、十分な血糖コントロールが達成できず、ピオグリタゾン塩酸塩又はメトホルミン塩酸塩の増量が必要と判断された場合、本剤と単剤の併用が行われる可能性は否定できないものの、原則として本剤の投与を中止し、単剤を用いた併用療法に戻されるものと推察する。患者の利便性については、本剤と単剤が併用された場合、本剤単独投与時に比べて1日あたりの服薬錠数は増加し、1日あたりの投与回数は不変又は増加することから、本剤による患者の利便性向上が最大限に発揮されない。しかしながら、糖尿病患者では降圧薬や高脂血症治療薬など他疾患の治療薬を併用投与されている場合が多く、本剤の使用により総服薬錠数が少なくなることから、患者の利便性を向上させることが期待される。安全性については、併用療法の用法・用量の範囲内であれば、本剤と単剤を併用することで、本剤単独投与時と比べて質的に異なる副作用が発現する可能性は低いと考えられる。なお、今後、医療現場において750 mg/日を超える高用量のメトホルミン塩酸塩が投与される機会が増えると思われるが、現時点では高用量（750 mg/日超）のメトホルミン塩酸塩とピオグリタゾン塩酸塩の併用療法を検討した臨床試験が行われておらず、有効性及び安全性が確立していないことから、ピオグリタゾン塩酸塩の併用療法においてメトホルミン塩酸塩の用量が大幅に増加する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。ピオグリタゾンを15 mg/日又は30 mg/日とメトホルミン塩酸塩を500 mg/日を併用することが適当と判断される患者においては、本剤に切り替えることにより、服薬回数及び服薬錠数が減少することで服薬遵守率が向上し、良好な血糖コントロールが得られるとの申請者の説明は理解できる。しかしながら、医療現場において、本剤に切り替えた場合、患者の利便性がどの程度向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのか等については、製造販売後に情報収集する必要があると考

える。なお、医療現場において本剤投与で十分な血糖コントロールが得られない場合にピオグリタゾン塩酸塩単剤又はメトホルミン塩酸塩単剤が併用されることについては、服薬錠数が増加することや投与回数が増加する可能性があることに鑑みると、医療用配合剤における患者の利便性の観点から疑問を持たざるを得ず、推奨できるものではない。単剤での併用療法に比べて、配合剤には服薬錠数や投与回数の減少により服薬遵守率の向上が期待されている一方、患者の状態に応じた用量調節が行いにくくなることや誤処方リスクが高くなる等のデメリットもあることから、本剤は原則として、用法・用量の変更が必要ないと考えられる状態が安定した患者に投与することが推奨される旨を添付文書等において注意喚起することが適切と考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。ピオグリタゾン塩酸塩製剤（アクトス錠 15 及び同錠 30）については、CCT-100 試験等の成績に基づき既に BG 剤との併用療法の承認を取得していること（効能・効果：食事療法、運動療法に加えて BG 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の 2 型糖尿病）、また、ピオグリタゾン塩酸塩単剤療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に CCT-001 試験が実施され、メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 回群の 250 mg 2 回群に対する非劣性が検証されたこと等から、既にピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用している患者及びピオグリタゾン塩酸塩単剤又はメトホルミン塩酸塩単剤により十分な効果が得られない患者に対し、本剤に切り替えることに問題はないと考える（「審査の概略（5）有効性について」、「審査の概略（6）安全性について」の項を参照）。一方、承認申請時の効能・効果のように、ピオグリタゾン塩酸塩単剤をチアゾリジン系薬剤単剤、メトホルミン塩酸塩単剤をビグアナイド系薬剤単剤と表記した場合、同じ作用機序を有する単剤の切り替えが生じる可能性があるが、2 型糖尿病治療において、治療中の薬剤と同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬への切り替えは一般的ではないと考えられること、ブホルミン単剤から本剤に切り替えた場合（ブホルミンからメトホルミン塩酸塩に切り替えられることとなる）の有効性及び安全性が検討されていないことから、そのような効能・効果の表記は適切ではないと考える。以上を踏まえると、効能・効果を以下のように変更し、効能・効果に関連する使用上の注意において、本剤の投与対象はピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用している患者及びピオグリタゾン塩酸塩単剤又はメトホルミン塩酸塩単剤により十分な効果が得られない患者である旨、2 型糖尿病治療の第一選択薬ではない旨を注意喚起することが適切と考えるが、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

<効能・効果>（承認申請時）

2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの場合に限る。

①チアゾリジン系薬剤及びビグアナイド系薬剤（メトホルミン等）を併用している場合

②チアゾリジン系薬剤単剤又はビグアナイド系薬剤（メトホルミン等）単剤により十分な効果が得られない場合

< 効能・効果 >（変更後）

2型糖尿病

ただし、メトホルミン塩酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

(4) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。ピオグリタゾン塩酸塩の承認用法・用量は、「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。」であるが、45 mg に増量する場合には、浮腫の発現に留意することとされており、医療現場における中心用量は15 mg 及び30 mg である。一方、メトホルミン塩酸塩の承認用法・用量は、「通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量500 mg より開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750 mg とする。」であり、基本用量は500 mg である。処方せんデータベースに基づくメトホルミン塩酸塩の処方実態調査（武立啓子、他、医療薬学 2003; 29 (6) : 698-704）では、メトホルミン塩酸塩の1日投与量は500 mg が62.6%、750 mg が24.1%、その他が11.5%と基本用量である500 mg の使用頻度が最も高かった。さらに、メトホルミン塩酸塩が投与された2型糖尿病患者1175例を対象とした観察研究であるMORE study（加来浩平、他、糖尿病 2006; 49 (5) : 325-331）においても、研究開始時における被験者のメトホルミン塩酸塩の1日投与量は500 mg が65.8%、750 mg が26.9%、その他が7.3%であり、基本用量である500 mg の使用頻度が最も高かった。また、アクトス錠の国内PMSデータにおいて、ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩が併用され、それぞれの用量が確認できた1489例での併用状況を表6に示す。

表6 国内PMSデータにおけるピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩の併用状況

		ピオグリタゾン1日用量 (mg)					合計
		7.5	15	22.5	30	45以上	
メトホルミン塩酸塩 1日用量 (mg)	<500	0.0 (0)	3.0 (45)	0.0 (0)	3.1 (46)	0.0 (0)	6.1 (91)
	500	0.1 (1)	25.4 (378)	0.0 (0)	20.7 (308)	0.5 (7)	46.6 (694)
	750	0.1 (2)	23.7 (353)	0.1 (1)	17.5 (261)	0.1 (2)	41.6 (619)
	750<	0.0 (0)	2.8 (42)	0.0 (0)	2.8 (41)	0.1 (2)	5.7 (85)
	合計	0.2 (3)	54.9 (818)	0.1 (1)	44.1 (656)	0.7 (11)	100.0 (1489)

割合%（例数）、用量が確認できない6例を除いて集計

割合が最も高かったのは15/500 mg の25.4%であり、次いで15/750 mg の23.7%、30/500 mg の20.7%、30/750 mg の17.5%であった。本剤の含量として選択した15/500 mg 及び30/500 mg の割合は、全体の46.1%を占めていた。以上より、ピオグリタゾンの中心用量が15 mg 及び30 mg であること、またメトホルミン塩酸塩の基本用量が500 mg であり、処方実態としても500 mg が多かったことから、本剤の含量として15/500 mg 及び30/500 mg を選択した。

機構は、以下のように考える。申請者が引用した文献や国内 PMS データを踏まえると、過半数の患者が本剤の含有量と異なる用量での併用療法を受けているものの、用量パターンに広く対応することを企図して多種の配合比を揃えた配合剤を開発することは、医療現場における薬剤数の増加、誤処方リスクが高くなる可能性があること等のデメリットもあり、現実的ではないと考える。したがって、本剤の含有量として 15/500 mg 及び 30/500 mg の 2 種類を選択したことを否定するものではなく、また、提出された臨床試験成績を踏まえると、それら 2 種類の配合剤の用法・用量を 1 日 1 回 1 錠（朝食後に経口投与する）とする申請者の考えに問題はないと考える。

(5) 有効性について

1) CCT-001 試験の成績について

CCT-001試験において、主要評価項目とされた治療期終了時のベースラインからのHbA_{1c}変化量（平均値±標準偏差）は500 mg 1回群-0.43±0.522 %、250 mg 2回群-0.45±0.632 %、投与群間差の調整済み平均値〔両側95 %信頼区間〕は0.00 % [-0.1036, 0.1126] であり、両側95 %信頼区間の上限が非劣性の限界値（ $\Delta=0.3\%$ ）を下回ったことから、500 mg 1回群の250 mg 2回群に対する非劣性が示された。

機構は、本試験における非劣性の限界値の設定において、MORE study（加来浩平、他. 糖尿病 2006; 49 (5): 325-331）ではメトホルミン塩酸塩投与3ヵ月後のHbA_{1c}の平均値が約0.9 %減少していることから、本試験におけるメトホルミン塩酸塩250 mg 2回群のHbA_{1c}変化量の平均値が0.9 %と仮定されたが、実際に得られたHbA_{1c}変化量の平均値はその半分程度であったことについて、当該試験で得られたHbA_{1c}変化量の臨床的意義について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001試験において、ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩250 mg 2回投与のHbA_{1c}変化量の平均値を仮定するにあたり、メトホルミン塩酸塩に関する国内臨床研究のなかで最も信頼性が高いと考えられたMORE studyを参考にした。当該研究における有効性評価対象619例のうち、メトホルミン塩酸塩投与量別の患者割合は、500 mg/日が66.9 %、250 mg/日が7.6 %、750 mg/日が25.5 %であった。有効性評価対象例全体のHbA_{1c}変化量は約-0.9 %であったが、CCT-001試験での投与量である500 mg/日を継続した372例に限定してもHbA_{1c}変化量は-1.0 %であった。このことから、当該研究においてメトホルミン塩酸塩投与量の違いがHbA_{1c}変化量に及ぼす影響は小さいと考えられた。また、他の糖尿病治療薬（詳細不明）が併用されていた症例が459例（74.2 %）含まれているが、この有効性評価対象例全体と、メトホルミン塩酸塩単独群106例のHbA_{1c}変化量が同じであったことから、他の糖尿病治療薬の併用がHbA_{1c}変化量に及ぼす影響についても小さいと考えられた。以上より、CCT-001試験におけるHbA_{1c}変化量の平均値-0.9 %は、MORE studyをもとに仮定したことは妥当であったと考える。CCT-001試験の250 mg 2回群で実際に得られたHbA_{1c}変化量は-0.45 %と仮定より低くなった原因について、両試験を比較した。その結果、ベースラインのHbA_{1c}がMORE studyの8.2 %（平均値）に対し、CCT-001試験では7.6 %と異なっていたこと、CCT-001試験では対照観察期にピオグリタゾン塩酸塩が12週間投与さ

れたことが原因と推察された。我が国で使用されている代表的な経口血糖降下薬のうち、添付文書にHbA_{1c}変化量に関する臨床成績が記載されている薬剤のHbA_{1c}変化量を表 7に示す。投与前後のHbA_{1c}値が不明なものもあり、HbA_{1c}変化量のみで解釈をするには限界があるものの、最も小さいα-GIが-0.35 %、最も大きいSU剤が-1.32 %と、薬剤の種類により差がみられる。また、同一薬剤間においても併用療法ごとにそのHbA_{1c}変化量は異なっている。このうち、ピオグリタゾン塩酸塩を使用中の2型糖尿病患者に対して併用療法の効能を取得しているナテグリニドの臨床成績では、HbA_{1c}値は開始前の7.41 %に対して24週間後が6.94 %、HbA_{1c}変化量は-0.47 %であり、CCT-001試験の250 mg 2回群におけるHbA_{1c}値である開始前7.60 %、16週間後（LOCF）7.15 %、HbA_{1c}変化量-0.45 %とほぼ同様の結果であった。

表 7 代表的な経口血糖降下薬のHbA_{1c}変化量 (%)

薬剤の種類 (一般名)	2型糖尿病患者 (食事療法・運動療法を実施中)				
	単剤	SU剤併用	α-GI併用	BG剤併用	TZD剤併用
α-GI (ミグリトール)	-0.35 (12週)	-0.28 (12週)	—	—	—
速効型インスリン分泌促進薬 (ナテグリニド)	-0.69 (12週)	—	-0.63 (10週)	-0.76 (12週)	-0.47 (24週)
TZD剤 (ピオグリタゾン塩酸塩)	-1.08 (12週)	-1.24 (12週)	-0.91 (16週)	-0.67 (28週) ^{a)}	—
SU剤 (グリメピリド)	-1.32 (12週)	—	—	—	—

a) : ピオグリタゾン 15 mg を 12 週投与の後、ピオグリタゾン 30 mg を 16 週投与

以上より、CCT-001 試験で得られた HbA_{1c} 変化量は臨床的意義があると考えられる。

さらに申請者は、メトホルミン塩酸塩の用法変更に対する背景因子の影響について、以下のように説明している。背景因子として性別、年齢、BMI及びピオグリタゾン投与量別に、CCT-001試験におけるベースラインから治療期終了時（16週）のHbA_{1c}変化量をサブグループ解析により検討したところ（表 8）、いずれのサブグループにおいても投与群間で明らかな差はみられなかった。

表 8 CCT-001 試験における背景因子別の治療期終了時のベースラインからのHbA_{1c}変化量 (FAS)

背景因子		投与群	HbA _{1c} 変化量 (%) ^{a)}
性別	男性	500 mg 1 回群 (n=141)	-0.41 (0.490)
		250 mg 2 回群 (n=144)	-0.40 (0.615)
	女性	500 mg 1 回群 (n=66)	-0.48 (0.585)
		250 mg 2 回群 (n=60)	-0.56 (0.663)
年齢 (歳)	27~44	500 mg 1 回群 (n=28)	-0.26 (0.489)
		250 mg 2 回群 (n=26)	-0.08 (0.770)
	45~54	500 mg 1 回群 (n=61)	-0.41 (0.619)
		250 mg 2 回群 (n=67)	-0.43 (0.555)
	55~64	500 mg 1 回群 (n=118)	-0.49 (0.466)
		250 mg 2 回群 (n=111)	-0.55 (0.613)
BMI (kg/m ²)	17.3~24.9	500 mg 1 回群 (n=81)	-0.43 (0.521)
		250 mg 2 回群 (n=68)	-0.48 (0.614)
	25.0~51.9	500 mg 1 回群 (n=126)	-0.43 (0.524)
		250 mg 2 回群 (n=136)	-0.43 (0.643)
ピオグリタゾン投与量 (mg/日)	15	500 mg 1 回群 (n=118)	-0.40 (0.476)
		250 mg 2 回群 (n=120)	-0.45 (0.557)
	30	500 mg 1 回群 (n=89)	-0.47 (0.577)
		250 mg 2 回群 (n=84)	-0.44 (0.730)

a) : 平均値 (標準偏差)

機構は、患者の性別、年齢、BMI及びピオグリタゾン投与量別に検討した場合も、メトホルミン塩酸塩500 mg 1回群のHbA_{1c}変化量が250 mg 2回群に明らかに劣る結果はみられていないことを確認した。

機構は、以下のように考える。CCT-001試験は、ピオグリタゾン塩酸塩単独で効果不十分な場合におけるメトホルミン塩酸塩併用の有効性を検証した試験（優越性試験）ではなく、メトホルミン塩酸塩の併用により得られたHbA_{1c}の変化量は大きくはなかった。しかしながら、臨床的な観点からは併用療法の有効性を否定する結果ではないと考えること、メトホルミン塩酸塩は長期にわたる臨床使用経験が豊富な薬剤であること、既承認用法・用量の範囲内であるメトホルミン塩酸塩250 mg 1日2回投与に対するメトホルミン塩酸塩500 mg 1回投与の非劣性が検証されたこと等から、ピオグリタゾン塩酸塩単独で効果不十分な場合に、本剤を切り替え投与することは差し支えないと考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) CCT-100試験の成績について

CCT-100 試験において、主要評価項目である FAS における治療期終了時のベースラインからの HbA_{1c} 変化量 (平均値±標準偏差) は、併用群で $-0.67\pm 0.803\%$ 、メトホルミン塩酸塩単独群で $0.25\pm 0.922\%$ 、群間差とその95%信頼区間は -0.920% [$-1.183, -0.657$] で、両群間に有意差が認められた ($p<0.0001$ 、投与群、対照観察期のメトホルミン塩酸塩の用量 (500 mg/日、750 mg/日) を因子とした二元配置分散分析)。また、対照観察期のメトホルミン塩酸塩の用量でサブグループ解析を実施した結果、治療期終了時のベースラインからの HbA_{1c} 変化量 (平均値±標準偏差) は、対照観察期のメトホルミン塩酸塩の用量が 500mg/日であった被験者において、併用群では $-0.58\pm 0.636\%$ (46 例)、メトホルミン塩酸塩単独群では $0.30\pm 0.682\%$ (46 例) であり、対照観察期のメトホルミンの用量が 750mg/日であった被験者において、併用群 $-0.78\pm 0.969\%$ (37 例)、メトホルミン塩酸塩単独群では $0.21\pm 1.146\%$ (40 例) であった。

機構は、以下のように考える。CCT-100 試験の対象患者はメトホルミン塩酸塩 500 又は 750 mg/日を投与しても十分な効果が得られない患者であり、本剤の投与対象になり得るメトホルミン塩酸塩 500 mg/日を投与しても十分な効果が得られない患者とは同じではないことに留意する必要があるが、当該試験の成績から、メトホルミン塩酸塩の用量がピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩併用療法の有効性に及ぼす影響は小さいと考えられることから、メトホルミン塩酸塩 500 mg/日で効果不十分な場合に、本剤に切り替えることに特段の問題はないと考える。

機構は、以上のことを踏まえ本剤の有効性について以下のように考える。ピオグリタゾン塩酸塩単独で効果不十分な場合に本剤に切り替えることについて、CCT-001 試験等から有効性に大きな問題はないと考える。また、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単

剤の併用と本剤とは生物学的に同等と判断されること、既にメトホルミン塩酸塩で効果不十分例に対するピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩の併用療法については承認されていることから、メトホルミン塩酸塩単独で効果不十分な場合又はピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩単剤による併用療法を受けている場合に本剤へ切り替えることについての有効性は示されていると考える。

(6) 安全性について

1) CCT-001試験の成績について

申請者は、本剤への切り替えにより、メトホルミン塩酸塩の用法が250 mg 1日2回から500 mg 1日1回に変更されることによる安全性への影響について、CCT-001試験の成績から以下のように説明している。

有害事象及び副作用の発現頻度は、500 mg 1回群と250 mg 2回群で同様であった。下痢については、500 mg 1回群で11例、250 mg 2回群で2例と、500 mg 1回群で発現頻度が高かったが、程度はいずれも軽度であり、投与継続中に回復した。低血糖症、AST増加及びALT増加は、500 mg 1回群にのみ各0.5 % (1/208例) 認められたが、いずれも軽度であった。以上より、メトホルミン塩酸塩の用法変更により安全性が損なわれることはないと考える。

機構は、メトホルミン塩酸塩500 mg 1回群では250 mg 2回群より下痢の発現頻度が高かった理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。下痢の発現頻度は、250 mg 2回群の1.0 % (2/205例) に対し、500 mg 1回群では5.3 % (11/208例) と高値であった。この要因を考察する目的で、背景因子別に下痢の発現頻度を確認したところ、500 mg 1回群における発現頻度は、男性が3.5 % (5/142例)、女性が9.1 % (6/66例)、副作用はそれぞれ1.4 % (2/142例)、3.0 % (2/66例) であり、女性において発現頻度が高い傾向がみられた。年齢については、27～44歳ではみられず、45～54歳が3.3% (2/61例)、55～64歳が7.6 % (9/119例)、副作用はそれぞれ0 %、1.6 % (1/61例)、2.5 % (3/119例) であり、年齢が高くなるにしたがって発現頻度が高くなる傾向であった。BMI別では、17.3～24.9 kg/m²が4.9 % (4/82例)、25.0～51.9 kg/m²が5.6 % (7/126例) であり、特段の相違は認められなかった。ピオグリタゾン投与量別では、15 mg/日が6.8 % (8/118例)、30 mg/日が3.3 % (3/90例) であり、15 mg/日で発現頻度は高かったが、副作用はそれぞれ1.7 % (2/118例)、2.2 % (2/90例) であり、特段の相違は認められなかった。ピオグリタゾン塩酸塩製剤の添付文書では、下痢は「その他の副作用 (0.1～5 %未満)」として記載されているが、上記に示したとおりピオグリタゾン投与量別の層別結果において相違は認められなかった。一方、メトホルミン塩酸塩 (グリコラン錠250 mg) における添付文書では、下痢は「その他の副作用 (5 %以上)」として記載されている。メトホルミン塩酸塩における下痢については、上記の層別結果のような女性や年齢が高い層で発現頻度が高くなるという報告はないが、CCT-001試験では250 mg 2回群と比べて500 mg 1回群においてメトホルミン塩酸塩の1回あたりの投与量が多かったために高くみられたと考える。CCT-001試験においてみられた下痢については、いずれも軽度であり、下痢の発現により投与中止となった症

例はなく、投与継続中に回復していることから、臨床的に問題となる事象ではないと考える。このことから、250 mg 2回群と比べて発現頻度は高かったものの、500 mg 1回群において安全性が損なわれることはないと考える。なお、製造販売後調査において消化器症状の発現状況を確認する予定である。

また申請者は、背景因子による影響について以下のように説明している。

治療期における有害事象について、背景因子別（性別、年齢、BMI、ピオグリタゾン投与量）・治験薬との因果関係別の発現状況を表 9 に示す。性別の影響については、女性の層において、症例数が少ないことから十分な評価が困難であるが、いずれの投与群でも有害事象の発現頻度がやや高い傾向が認められた。ピオグリタゾン投与量の影響については、500 mg 1回群では30 mg/日の層で発現頻度がやや高かったものの、一定の傾向はみられなかった。年齢、BMIの影響についても、一定の傾向はみられなかった。

表 9 CCT-001 試験における背景因子別・治験薬との因果関係別の有害事象発現状況

背景因子		メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 回群 (n=208)		メトホルミン塩酸塩 250 mg 2 回群 (n=205)	
		副作用	有害事象	副作用	有害事象
性別	男性	6.3 (9/142)	47.9 (68/142)	4.1 (6/145)	45.5 (66/145)
	女性	7.6 (5/66)	68.2 (45/66)	13.3 (8/60)	68.3 (41/60)
年齢 (歳)	27~44	3.6 (1/28)	42.9 (12/28)	15.4 (4/26)	69.2 (18/26)
	45~54	6.6 (4/61)	67.2 (41/61)	3.0 (2/67)	50.7 (34/67)
	55~64	7.6 (9/119)	50.4 (60/119)	7.1 (8/112)	49.1 (55/112)
BMI (kg/m ²)	17.3~24.9	7.3 (6/82)	53.7 (44/82)	4.3 (3/69)	49.3 (34/69)
	25.0~51.9	6.3 (8/126)	54.8 (69/126)	8.1 (11/136)	53.7 (73/136)
ピオグリタゾン 投与量 (mg/日)	15	5.1 (6/118)	51.7 (61/118)	8.3 (10/121)	52.1 (63/121)
	30	8.9 (8/90)	57.8 (52/90)	4.8 (4/84)	52.4 (44/84)
合計		6.7 (14/208)	54.3 (113/208)	6.8 (14/205)	52.2 (107/205)

発現頻度% (発現例数/各層における総症例数)

機構は、女性では男性と比較してメトホルミン塩酸塩500 mg 1回群、250 mg 2回群とも有害事象及び副作用の発現頻度が高いことから、ピオグリタゾン投与量が影響している可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。性別、ピオグリタゾン投与量別、治験薬との因果関係別に有害事象の発現状況を検討した結果を表 10に示す。メトホルミン塩酸塩500 mg 1回群では、男女ともにピオグリタゾン30 mg/日の層で有害事象の発現頻度が15 mg/日の層よりやや高い傾向はみられるものの大きな差ではなく、また、15 mg/日及び30 mg/日の層における有害事象の発現頻度の比⁵は男女でほぼ同程度であった。一方、メトホルミン塩酸塩250 mg 2回群では、男女ともにピオグリタゾン投与量で発現頻度は同程度であった。以上、女性において有害事象及び副作用の発現頻度が高いことに関し、ピオグリタゾン投与量が影響している可能性は低いと考える。

⁵ 30 mg/日における有害事象の発現頻度と 15 mg/日における有害事象の発現頻度の比。

表 10 背景因子別・治験薬との因果関係別の有害事象発現状況

背景因子		メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 回群 (n=208)		メトホルミン塩酸塩 250 mg 2 回群 (n=205)	
		副作用	有害事象	副作用	有害事象
男性	ピオグリタゾン 15 mg/日	4.2 (3/71)	43.7 (31/71)	5.3 (4/76)	43.4 (33/76)
	ピオグリタゾン 30 mg/日	8.5 (6/71)	52.1 (37/71)	2.9 (2/69)	47.8 (33/69)
	合計	6.3 (9/142)	47.9 (68/142)	4.1 (6/145)	45.5 (66/145)
女性	ピオグリタゾン 15 mg/日	6.4 (3/47)	63.8 (30/47)	13.3 (6/45)	66.7 (30/45)
	ピオグリタゾン 30 mg/日	10.5 (2/19)	78.9 (15/19)	13.3 (2/15)	73.3 (11/15)
	合計	7.6 (5/66)	68.2 (45/66)	13.3 (8/60)	68.3 (41/60)
合計		6.7 (14/208)	54.3 (113/208)	6.8 (14/205)	52.2 (107/205)

発現頻度% (発現例数/各層における総症例数)

機構は、本剤の安全性について、CCT-001 試験の結果ではメトホルミン塩酸塩の用法変更により大きな影響は認められておらず、基本的には両有効成分の単剤の添付文書等と同様に注意喚起することで差し支えないと考える。なお、下痢の発現頻度が 500 mg 1 回群で高い傾向がみられたこと、ピオグリタゾン塩酸塩の効果不十分例に対する本剤の長期投与時の安全性は検討されていないことから、製造販売後調査において消化器症状の発現状況を確認するとして申請者の回答を了承した。

2) CCT-100試験の成績について

機構は、以下のように考える。ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による安全性については認容可能と判断し、既に承認されている（アクトス錠 15、同錠 30 審査報告書 平成 20 年 11 月 10 日）。したがって、本剤投与時の安全性への対処は、ピオグリタゾン塩酸塩又はメトホルミン塩酸塩の単独投与時と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと考える。

3) 国内PMSデータについて

機構は、国内PMSデータにおいて、ピオグリタゾン塩酸塩に関連して注目すべき有害事象の発現状況については、本剤と同用量のメトホルミン塩酸塩及びピオグリタゾン併用時とピオグリタゾン単独投与時で大きな差はみられないことを確認した（表 11）。

表 11 ピオグリタゾン塩酸塩に関連して注目すべき有害事象の発現状況
(ピオグリタゾン投与量及びメトホルミン塩酸塩 500 mg 併用の有無別、国内 PMS データ)

		ピオグリタ ゾン 15 mg	ピオグリタ ゾン 15 mg + メトホルミ ン塩酸塩 500 mg	ピオグリタ ゾン 30 mg	ピオグリタ ゾン 30 mg + メトホルミ ン塩酸塩 500 mg
		n=456	n=43	n=549	n=56
有害事象全体		17.1 (78)	27.9 (12)	20.8 (114)	25.0 (14)
浮腫関連 事象	眼瞼浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)
	浮腫	5.0 (23)	4.7 (2)	4.2 (23)	5.4 (3)
	末梢性浮腫	2.9 (13)	7.0 (3)	3.5 (19)	3.6 (2)
	顔面浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (4)	0.0 (0)
	全身性浮腫	0.2 (1)	0.0 (0)	0.4 (2)	0.0 (0)
心不全		0.2 (1)	0.0 (0)	0.9 (5)	0.0 (0)
心拡大		0.4 (2)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)
肝機能異常		0.4 (2)	0.0 (0)	1.1 (6)	1.8 (1)
肝障害		0.0 (0)	2.3 (1)	0.2 (1)	0.0 (0)
低血糖症		0.2 (1)	0.0 (0)	0.4 (2)	0.0 (0)
臨床検査	体重増加	2.2 (10)	7.0 (3)	2.7 (15)	0.0 (0)
	γ-グルタミルトランスフェラ ーゼ増加	1.3 (6)	4.7 (2)	2.0 (11)	3.6 (2)
	ALT 増加	1.5 (7)	2.3 (1)	1.6 (9)	5.4 (3)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0.9 (4)	2.3 (1)	1.8 (10)	1.8 (1)
	AST 増加	0.9 (4)	2.3 (1)	1.6 (9)	3.6 (2)
	血中アルカリホスファターゼ 増加	1.3 (6)	2.3 (1)	1.1 (6)	0.0 (0)
	血中ビリルビン増加	0.4 (2)	0.0 (0)	0.4 (2)	0.0 (0)
	血中クレアチンホスホキナー ゼ増加	0.2 (1)	2.3 (1)	1.5 (8)	0.0 (0)
	脳性ナトリウム利尿ペプチド 上昇	0.2 (1)	0.0 (0)	0.4 (2)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数)

以上より機構は、メトホルミン塩酸塩の用法変更により安全性への大きな影響は認められていないこと、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による安全性に大きな問題はなく、メトホルミン塩酸塩効果不十分例を対象としたピオグリタゾン塩酸塩の併用における効能については既に承認されていること等から、本剤の安全性については認容可能と考える。

(7) 製造販売後調査について

機構は、本剤の製造販売後調査の計画（案）を提示するよう求めた。

申請者は、製造販売後調査計画の概要（案）を提示した上で、以下のように回答した。BG 剤との併用療法の承認を取得したピオグリタゾン塩酸塩製剤（アクトス錠 15 及び同錠 30）の製造販売後調査として、日常診療の使用実態下においてそれらの長期併用時の安全性及び有効性を検討することを目的に、観察期間 12 ヶ月、調査予定症例数 1000 例の特定使用成績調査を 20 年 月 から実施している。本剤についても同様に、観察期間 12 ヶ月、調査予定症例数 1000 例の長期使用に関する特定使用成績調査を計画している。本調査にはピオグリタゾン塩酸塩に BG 剤を初めて併用する患者が含まれるため、当該患者については層別に集計解析を行い、BG 剤を既に使用していた患者と安全性及び有効性を比較する。安全性の評価項

目については、実施中の特定使用成績調査と同様の項目に加えて、BG 剤の添付文書において「警告」及び「重大な副作用」に記載されている低血糖及び乳酸アシドーシスを含め、下痢等の消化器症状、心不全、浮腫等の安全性に関する情報を可能な限り収集する予定である。また、本剤については、服薬遵守状況についても調査する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤への切り替えに伴うメトホルミン塩酸塩の用法変更による安全性及び有効性への影響、本剤導入による服薬コンプライアンスへの効果、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例に対する本剤が投与された場合の安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き確認する必要があると考える。以上の点については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(8) 販売名について

本剤の販売名について、「医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて」（平成 20 年 9 月 22 日付 薬食審査発第 0922001 号、薬食安発第 0922001 号）に基づき、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった。

承認申請時	変更後（下線部変更）
メタクト配合錠 <u>15</u>	メタクト配合錠 <u>LD</u>
メタクト配合錠 <u>30</u>	メタクト配合錠 <u>HD</u>

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機構の判断

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た。その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、提出された承認申請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機構は判断した。

2. GC P 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（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、提出された承認申請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機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩の医療用配合剤であり、配合意義の科学的合理性が示され、患者の利便性の向上も期待できると考えることから、2 型糖尿病治療薬の新たな選択肢になり得ると考える。本剤への切り替えに伴うメトホルミン塩酸塩の用法変更による安全性及び有効性への影響、本剤導入による服薬コンプライアンスへの効果、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例に対して本剤が投与された場合の安全性及

び有効性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 2 月 9 日

I. 申請品目

- [販 売 名] メタクト配合錠 LD、同配合錠 HD (メタクト配合錠 15、同配合錠 30 から変更)
- [一 般 名] ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 10 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 医療用配合剤の承認要件への該当性について

1) 配合意義の科学的合理性

機構は、以下のように考えた。ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用と本剤並びに申請製剤間の生物学的同等性については、生物学的同等性試験 (CPH-003 及び 122334 試験) により示された。一方、ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用したときの有効性については、CCT-001 及び CCT-100 試験等により示されていること、安全性については、CCT-001 及び CCT-100 試験等より許容可能と考えることから、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用療法には一定の臨床的有用性が認められ、当該併用療法と生物学的に同等と判断される本剤について、配合意義の科学的合理性は示されていると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

2) 患者の利便性

機構は、以下のように考えた。ピオグリタゾン 15 mg/日又は 30 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日を併用することが適当と判断される患者においては、本剤に切り替えることにより、服薬回数及び服薬錠数が減少することで服薬遵守率が向上し、良好な血糖コントロールが得られるとの申請者の説明は理解する。しかしながら、医療現場において、本剤に切り替えた場合、患者の利便性がどの程度向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのか等については、製造販売後に情報収集する必要があると考える。なお、医療現場において本剤投与で十分な血糖コントロールが得られない場合にピオグリタゾン塩酸塩単剤又はメトホルミン塩酸塩単剤が併用されることについては、服薬回数及び服

薬錠数が増加する可能性があることに鑑みると、医療用配合剤における患者の利便性の観点から、推奨できるものではないと考える。単剤での併用療法に比べて、配合剤には服薬錠数や服薬回数の減少により服薬遵守率の向上が期待されている一方、患者の状態に応じた用量調節が行いにくくなることや誤処方リスクが高くなる等のデメリットもあることから、本剤は原則として、用法・用量の変更が必要ないと考えられる状態が安定した患者に投与することが推奨される旨を添付文書等において注意喚起することが適切と考えた。以上の機構の判断について、専門委員より、以下の意見が述べられた。

- ・ 病態に応じた薬剤の用量調節の必要性についての注意喚起が必要である。
- ・ メトホルミン 250 mg 1 日 3 回投与で効果不十分な患者において、本剤へ切り替えたときの臨床試験成績がないことから、単剤（ピオグリタゾン 15 又は 30 mg/日及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 3 回）の併用療法の方が適切と考える。
- ・ 本剤で十分な血糖コントロールが得られない場合には、用量調節ができないデメリットがあり、また、本剤と単剤が併用される場合、服薬錠数の増加、誤処方や誤った服用のリスクが高くなるなどの観点から、用法・用量の変更が必要ないと考えられる状態が安定した患者での投与を推奨する旨を注意喚起することが適切とする機構の判断は妥当である。

以上を踏まえ機構は、原則として、用法・用量の変更が必要ないと考えられる状態が安定した患者に投与することが推奨される旨及び病態に応じた薬剤の用量調節が必要である旨を注意喚起するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書における効能・効果に関連する使用上の注意において、本剤の投与対象を明記するとともに、本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断するよう注意喚起を行う。また、情報提供資料において、糖尿病における薬物療法は病態に応じた用量調節が必要である旨、本剤を投与しても状態が安定せず用量調節が必要になった場合は、ピオグリタゾン塩酸塩又はメトホルミン塩酸塩の用量調節の必要性を検討すべき旨等を注意喚起する。

機構は、回答を了承した。

(2) 有効性及び安全性について

機構は、以下のように考えた。ピオグリタゾン塩酸塩単剤で効果不十分な場合に本剤に切り替えることについて、CCT-001 試験等から有効性に大きな問題はないと考える。また、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用と本剤とは生物学的に同等と判断されること、メトホルミン塩酸塩で効果不十分例に対するピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩の併用療法については既に承認されていることから、メトホルミン塩酸塩単剤で効果不十分な場合又はピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩単剤による併用療法を受けている場合に本剤へ切り替えたときの有効性は示されていると考える。

一方、メトホルミン塩酸塩の用法変更により安全性への大きな影響は認められていないこと、

ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による安全性に大きな問題はなく、メトホルミン塩酸塩効果不十分例に対するピオグリタゾン塩酸塩の併用療法は既に承認されていること等から、本剤の安全性については許容可能と考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 臨床的位置づけ及び効能・効果について

機構は、ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用することによりインスリン抵抗性が多面的に改善し、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する申請者の説明は理解できることから、インスリン抵抗性を主因とした2型糖尿病患者に対する治療薬として本剤を位置づけることに問題はないと考えた。

さらに機構は、本剤の投与対象について、以下のように考えた。

上述のように、ピオグリタゾン塩酸塩製剤(アクトス錠15及び同錠30)については、CCT-100試験等の成績に基づき既にBG剤との併用療法の承認を取得していること(効能・効果：食事療法、運動療法に加えてBG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の2型糖尿病)、また、ピオグリタゾン塩酸塩単独療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にCCT-001試験が実施され、メトホルミン塩酸塩500mg1回群の250mg2回群に対する非劣性が検証されたこと等から、既にピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用している患者及びピオグリタゾン塩酸塩単剤又はメトホルミン塩酸塩単剤により十分な効果が得られない患者に対し、本剤に切り替えることに問題はないと考える。一方、効能・効果について、承認申請時の効能・効果のように、個々の配合成分名ではなくチアゾリジン系薬剤単剤及びビグアナイド系薬剤単剤と表記した場合、本剤に配合された成分と同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬から本剤への切り替えが行われる可能性があるが、切り替え前後の有効性及び安全性が同様であることが検討されておらず、同じ作用機序を有する薬剤間の切り替えは一般的ではないと考えられることなどから、そのような効能・効果の表記は適切ではないと考える。以上を踏まえ、効能・効果を変更し、効能・効果に関連する使用上の注意において、本剤の投与対象はピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用している患者及びピオグリタゾン塩酸塩単剤又はメトホルミン塩酸塩単剤により十分な効果が得られない患者である旨、本剤は2型糖尿病治療の第一選択薬ではない旨を注意喚起することが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、効能・効果においては、チアゾリジン系薬剤及びビグアナイド系薬剤ではなく、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩と記載し、効能・効果に関連する使用上の注意において、本剤は2型糖尿病治療の第一選択薬ではない旨を注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、効能・効果を以下のように変更し、効能・効果に関連する使用上の注意において本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いない旨を注意喚起すると回答した。

<効能・効果>

2型糖尿病

ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

機構は、回答を了承した。

(4) 用法・用量について

機構は、申請者が引用した文献や国内 PMS データを踏まえると、過半数の患者が本剤の配合成分の含有量と異なる用量での併用療法を受けているものの、用量パターンに広く対応することを企図して多種の配合比を揃えた配合剤を開発することは、医療現場における薬剤数の増加、誤処方リスクが高くなる可能性があること等のデメリットもあり、現実的ではないと考えた。したがって、本剤の含有量として 15/500 mg 及び 30/500 mg の 2 種類を選択したことを否定するものではなく、また、提出された臨床試験成績を踏まえると、それら 2 種類の配合剤の用法・用量を 1 日 1 回 1 錠（朝食後に経口投与する）とする申請者の考えに問題はないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) メトホルミン塩酸塩の高用量の使用について

本剤の開発においては、これまでのメトホルミン塩酸塩製剤の承認用量である、1 日 750 mg までのメトホルミン塩酸塩で効果不十分な患者を対象に臨床試験が実施された。しかしながら、メトホルミン塩酸塩については、用法・用量を「通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 750～1500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2250 mg までとする。」として、2010 年 1 月に「メトグルコ錠 250mg」が承認された。

以上の状況を踏まえると、今後、メトホルミン塩酸塩単剤での治療はこれまでよりも高用量（1 日 1000～2250 mg）にて行われる可能性があることから、機構は、高用量のメトホルミン塩酸塩単剤で治療している患者が本剤の投与対象として適切であるか、専門委員に意見を求めた。専門委員より、臨床試験等で有効性が確認されない限り、高用量のメトホルミン塩酸塩単剤から本剤への切り替えは適切ではないとの意見が述べられた。

以上を踏まえ機構は、以下のように考えた。高用量のメトホルミン塩酸塩単剤から本剤に切り替えた場合、メトホルミン塩酸塩量のかなりの減量を伴うこと、切り替えた際の有効性及び安全性については、臨床試験等が実施されておらず不明であることから、高用量のメトホルミン塩酸塩単剤で治療している患者は本剤の投与対象として適切ではないと考える。高用量のメトホルミン塩酸塩単剤の承認用量範囲内での本剤とメトホルミン塩酸塩単剤の併用については、ピオグリタゾン塩酸塩と高用量のメトホルミン塩酸塩を併用した臨床試験等は実施されておらず、その有効性及び安全性は不明であること、服薬回数及び服薬錠数が増加する可能性があることに鑑みると、推奨できるものではないと考える。

この点について、機構より、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、注意

喚起するよう求めたところ、申請者より添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、原則として、ピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15 mg又は30 mg）及びメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500 mg）を併用し状態が安定している患者又は各単剤（ピオグリタゾンとして1日15 mg又は30 mg、メトホルミン塩酸塩として1日500 mg）において効果不十分な患者が本剤の投与対象である旨、用法・用量の変更が必要ないと考えられる状態が安定した患者に投与することが推奨される旨を注意喚起するとの回答がなされ、機構はこれを了承した。なお、現時点では、医療現場におけるメトホルミン塩酸塩（高用量製剤）の標準用量が明確ではないことから、本剤への切り替えに伴うメトホルミン塩酸塩の用法変更による安全性及び有効性への影響については、製造販売後調査において情報収集される（「(6) 製造販売後調査について」の項参照）。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、本剤についてもピオグリタゾン塩酸塩製剤のBG剤との併用効能に対する製造販売後調査と同様に、観察期間12ヵ月、調査予定症例数1000例の長期使用に関する特定使用成績調査を計画している。本調査にはピオグリタゾン塩酸塩で効果不十分な場合にメトホルミンを初めて併用する患者が含まれるため、当該患者については層別に集計解析を行い、メトホルミンを既に使用していた患者と安全性及び有効性の比較、安全性の評価項目については、ピオグリタゾン塩酸塩において実施中の特定使用成績調査と同様の項目に加えて、BG剤の添付文書において「警告」及び「重大な副作用」に記載されている低血糖及び乳酸アシドーシスを含め、下痢等の消化器症状、心不全、浮腫等の情報を可能な限り収集する予定である。また、本剤については、服薬遵守状況についても調査する予定である。

機構は、本剤については、特に、本剤への切り替えに伴うメトホルミン塩酸塩の用法変更による安全性及び有効性への影響、本剤への切り替えによる服薬コンプライアンスへの影響、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例に対し本剤が投与された場合の安全性及び有効性について、製造販売後調査において引き続き確認する必要があると考えた。以上の機構の判断は概ね支持されたが、専門委員より以下の意見が述べられた。

- ・ ピオグリタゾン塩酸塩で効果不十分な患者において本剤に切り替えた際の安全性及び有効性について、情報収集する必要がある。
- ・ 500 mg/日を超えるメトホルミン塩酸塩から本剤に切り替えた際の有効性について、情報収集することが望ましい。
- ・ 本剤に切り替えたことによる服薬遵守状況の変化について、情報収集する必要がある。

以上を踏まえ機構は、本剤の製造販売後調査について再度検討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。実施予定の長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間12ヵ月、調査予定症例数1000例）において、ピオグリタゾン塩酸塩で効果不十分なため本剤に切り替えられた患者及び500 mg/日を超える用量のメトホルミン塩酸塩から本剤に切り替えられた患者における安全性及び有効性についても検討する。また、服薬遵守状況については、本調査の対象となる全患者において、本剤への切り替え前（3ヵ月以内）のピオグリタゾン塩

酸塩、メトホルミン塩酸塩の服薬遵守状況を評価し、また、切り替え後も3ヵ月おきに服薬遵守状況の調査を行い、本剤への切り替え前後の服薬遵守状況を比較する。

機構は、回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
8	17	112.8 [102.1, 124.7] 及び 104.5 [92.8, 117.7]	1.128 [1.021, 1.247] 及び 1.045 [0.928, 1.177]
8	18	102.0 [93.2, 111.7] 及び 107.9 [92.4, 126.0]	1.020 [0.932, 1.117] 及び 1.079 [0.924, 1.260]
8	20-21	86.9 [81.2, 93.0] 及び 71.9 [65.4, 79.1]	0.869 [0.812, 0.930] 及び 0.719 [0.654, 0.791]
8	21	86.7 [78.7, 95.4] 及び 70.0 [63.2, 77.6]	0.867 [0.787, 0.954] 及び 0.700 [0.632, 0.776]
24	23	認容	認容
25	39	認容	認容

Ⅳ. 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、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は4年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 2型糖尿病
ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。
- [用法・用量] 通常、成人には1日1回1錠（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg 又は 30mg/500mg）を朝食後に経口投与する。