

審査報告書

平成 22 年 7 月 14 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]	ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一 般 名]	アログリップチン安息香酸塩
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 6 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中に、アログリップチン安息香酸塩をアログリップチンとして 6.25 mg、 12.5 mg 又は 25 mg 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]	新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 7 月 14 日

[販 売 名] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一 般 名] アログリップチン安息香酸塩
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 10 日*
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、2 型糖尿病に係る効能・効果のうち、本剤とチアゾリジン系薬剤との併用について有効性は示され、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、腎機能障害患者に対する安全性並びに長期使用時の心血管系リスク及び腫瘍発現との関連性等については、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。なお、以下の指示事項を付すことが適切と考える。

[効能・効果] 2 型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
①食事療法、運動療法のみ
②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
(下線部追加)

[用法・用量] 通常、成人にはアログリップチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[指 示 事 項] 海外で実施中の EXAMINE 試験の成績が得られ次第、当該成績を速やかに提出するとともに、適切に医療現場に情報提供すること。

* 本申請については、単独療法及び α -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法の初回承認申請（2008 年 9 月 29 日）の後、初回申請が承認される前に新有効成分含有医薬品の製造販売承認申請として行われた（2010 年 4 月 10 日）。その後 2010 年 4 月に単独療法及び α -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法が承認されたことから、製造販売承認申請は取り下げられ、製造販売承認事項一部変更承認申請（2010 年 6 月 10 日）が行われた。

審査報告 (1)

平成 22 年 5 月 31 日

I. 申請品目

[販売名]	ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一般名]	アログリプチン安息香酸塩
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中に、アログリプチン安息香酸塩をアログリプチンとして 6.25 mg、12.5 mg 又は 25 mg 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ない場合に限る。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、腎機能の程度により適宜減量する。

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

ネシーナ錠は、Takeda San Diego, Inc (旧 Syrrx 社) により開発されたジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) 阻害薬であるアログリプチン安息香酸塩 (以下、「本薬」) を有効成分とする錠剤 (以下、「本剤」) であり、本申請 (2009 年 6 月 29 日付) が行われた後、効能・効果を「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ない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ、②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用」、用法・用量を「通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。」として、2010 年 4 月に承認された。

本申請は、本薬とチアゾリジン系薬剤 (以下、「TZD 剤」) との併用療法に係る効能・効果等の追加を目的とした申請であるが、単独療法及び α -グルコシダーゼ阻害剤 (以下、「 α -GI」) との併用療法の承認申請 (2008 年 9 月 29 日付、以下、「初回申請」) の後、

初回申請が承認される前に新有効成分含有医薬品の製造販売承認申請として行われた。

2010年5月現在、海外において本剤は承認されておらず、米国及び欧州では開発中である。

2. 品質に関する資料

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) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、ピオグリタゾン塩酸塩との併用効果が検討された。なお、これらの試験における投与量は、フリー体であるアログリプチン又はピオグリタゾンとしての量で表記した。

効力を裏付ける試験

db/db マウスにおけるピオグリタゾン塩酸塩との併用効果 (4.2.1.1-1)

雄性 *db/db* マウス (6週齢、各群8例) に、本薬 0.03% (w/w) 及びピオグリタゾン塩酸塩 0.0075% (w/w) が単独又は併用にて25日間混餌投与され、一晩絶食後にグルコース 0.5 mg/kg が経口負荷された。なお、摂餌量から算出した本薬及びピオグリタゾン塩酸塩の投与量は、単独群ではそれぞれ 76.4 及び 15.4 mg/kg/日、併用群では 56.5 及び 14.1 mg/kg/日であった。併用群では対照群 (摂餌のみ) と比較し、投与22日目の血漿中グルコース濃度及びHbA_{1c}の低下、27日目の糖負荷試験におけるグルコース AUC_{0-120min} の低下及び膵インスリン含量の増加が認められた。二元配置分散分析の結果、血漿中グルコース濃度及び膵インスリン含量について両薬剤の交互作用が認められ、併用効果は相乗的であった。その他の作用については相加的であった。

<審査の概略>

機構は、本薬とピオグリタゾン塩酸塩との併用効果は、提出された資料において示されていると判断した。

(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

<提出された資料の概略>

ピオグリタゾン塩酸塩との併用投与毒性試験として、ラット 13週間経口投与毒性試

験及びラットにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。なお、これらの試験における投与量は、フリー体であるアログリプチン又はピオグリタゾンとしての量で表記した。

その他の毒性試験（併用投与毒性試験）

1) ラット 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.7-3)

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬とピオグリタゾン塩酸塩の 0+0（対照：本薬用量 0 mg/kg/日+ピオグリタゾン塩酸塩用量 0 mg/kg/日、以下同順）、0+14.5、30+14.5、100+14.5 及び 30+3.6 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した結果、対照群を除く投与群において軽微～軽症の大腿骨及び胸骨骨髄の脂肪化、褐色細胞肥大、雄で心臓重量増加（30+3.6 mg/kg/日群を除く）、軽微な心筋変性が認められたが、いずれもピオグリタゾン塩酸塩によるものであり、発現頻度に各投与群間に違いはなく、併用投与による新たな毒性の発現は認められないと判断された。

トキシコキネティクスについて、本薬とピオグリタゾン未変化体の AUC_{0-24h} については併用による影響はみられなかったが、100+14.5 mg/kg/日群の雄でピオグリタゾン塩酸塩の代謝物の一つである M-II の AUC_{0-24h} が他のピオグリタゾン塩酸塩 14.5 mg/kg/日併用群の約 2.6～3.3 倍に増加した。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.7-4)

妊娠ラット（20 例/群）に本薬とピオグリタゾン塩酸塩の 0+0（対照）、0+40、30+40、100+40 及び 30+20 mg/kg/日を妊娠 6～17 日に反復経口投与した結果、対照群を除く投与群において、妊娠 6～10 日に体重増加、妊娠 14～20 日に体重増加抑制又は抑制傾向が認められた。100+40 mg/kg/日群では 0+40 mg/kg/日群に比較して摂餌量低下が認められた。胎児への影響として、対照群を除く投与群において胎盤重量増加、100+40 mg/kg/日群において冠状動脈口過剰、腎盂及び尿管拡張、雄で低体重が認められた。ピオグリタゾン塩酸塩による胎児成長抑制及び内臓変異の発現が併用投与により軽度に増強すると判断された。

<審査の概略>

機構は、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験において、100+40 mg/kg/日群の胎児に冠状動脈口過剰が認められたことについて、発現機序に関する考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認申請時に提出した本薬又はピオグリタゾン塩酸塩の単独投与によるラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、並びに本薬とピオグリタゾン塩酸塩の標的分子である DPP-4 及び PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) γ ノックアウトマウスを用いた試験では心臓の形態異常の報告はない (Conarello SL, et al., *Proc Natl Acad Sci*, 2003; 100: 6825-30)。本所見の発現

機序は不明であり本薬とピオグリタゾン塩酸塩の併用による影響は否定できないが、自然発生変異の頻度として ddY マウスで 31.0 %、Wistar ラットで 5.4 %みられたとの報告（相川英三、他、解剖学雑誌 1983; 58: 381）があり、非特異的な変異と考えられることから、催奇形性を示唆する変化ではないと判断した。

機構は、本所見の発現機序及び本薬とピオグリタゾン塩酸塩の併用による影響は不明であるが、ピオグリタゾン塩酸塩は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与が禁忌とされている薬剤であることから、本薬とピオグリタゾン塩酸塩の併用において本所見が臨床上的の問題となる可能性は低いと判断し回答を了承した。

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

ヒト生体試料中の定量には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法が用いられ、本薬未変化体及びその代謝物（M-I 及び M-II）の定量下限は血漿で 1 ng/mL 及び 0.1 ng/mL、ピオグリタゾン未変化体とその代謝物（M-III 及び M-IV）の定量下限は血清で 25 ng/mL であった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

新たな資料は提出されていない。

(2) 臨床薬物動態及び薬力学試験

1) ピオグリタゾン塩酸塩との薬物相互作用試験（5.3.3.4-1：SYR-322-017 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人男女（計画被験者数 30 例）を対象に、本剤及びピオグリタゾン塩酸塩併用反復投与時の薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検 3×3 クロスオーバー試験が実施された。なお、本剤及びピオグリタゾン塩酸塩の投与量はフリー体としての量で記載されている（以下、「4. 臨床に関する資料」の項において同じ）。

用法・用量は、本剤 25 mg 若しくはピオグリタゾン塩酸塩 45 mg（単独）又は本剤 25 mg 及びピオグリタゾン塩酸塩 45 mg（併用）を 1 日 1 回 12 日間経口投与とされ、各期の休薬期間は 9 日間とされた。

治験薬が投与された 30 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与 12 日目における本薬とその代謝物（M-I 及び M-II）の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均比（併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は、本薬未変化体について 1.10 [1.03, 1.17] 及び 1.11 [1.09, 1.13]、M-I について 1.20 [1.14, 1.25] 及び 1.22 [1.17, 1.28]、M-II について 1.11 [1.04, 1.18] 及び 1.07 [1.03, 1.12] で

あり、ピオグリタゾン未変化体とその代謝物 (M-III 及び M-IV) の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均比 (併用投与/ピオグリタゾン塩酸塩単独投与) とその両側 90 %信頼区間は、ピオグリタゾン未変化体について 1.05 [0.92, 1.20] 及び 1.04 [0.97, 1.11]、M-III について 1.01 [0.93, 1.09] 及び 0.99 [0.93, 1.05]、M-IV について 1.03 [0.96, 1.11] 及び 1.00 [0.94, 1.06] であった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、本剤単独投与時、ピオグリタゾン塩酸塩単独投与時、併用投与時 (以下同順) でそれぞれ 63.3 % (19/30 例)、60.7 % (17/28 例) 及び 57.1 % (16/28 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」) の発現頻度は、それぞれ 60.0 % (18/30 例)、50.0 % (14/28 例) 及び 46.4 % (13/28 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 6.7 % (2/30 例: そう痒症/皮膚刺激 (中等度)、そう痒症/紅斑 (中等度))、0.0 % 及び 3.6 % (1/28 例: 精巣上体炎 (軽度)) であった。それらのうち、精巣上体炎以外は副作用と判断された。低血糖症は、本剤単独投与時の 1 例 (軽度) にみられたが、治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見について、有害事象は報告されなかった。

2) 国内第 II 相用量設定試験 (5.3.5.1-2 : CCT-001 試験<20 年 月 月>参考資料¹⁾) 及び第 II/III 相チアゾリジン系薬剤併用試験 (5.3.5.1-1 : CCT-004 試験<20 年 月 月~20 年 月 月>)

CCT-001 試験 (評価済: 参考資料) では、食事療法、運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者にプラセボ、本剤 6.25 mg、12.5 mg、25 mg 若しくは 50 mg が 1 日 1 回 (朝食前) 又は参考対照群としてボグリボース 0.2 mg が 1 日 3 回 (毎食直前) 12 週間経口投与された (評価資料である CCT-004 試験の試験デザイン、有効性及び安全性成績については、「4. 臨床に関する資料 (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> (1) 第 II/III 相チアゾリジン系薬剤併用試験」の項を参照)。

薬物動態について、両試験における本薬未変化体の血漿中濃度は、表 1 のとおりであった。

¹⁾ 初回申請時添付資料

表 1 本薬未変化体の血漿中濃度

CCT-001 試験 (評価済: 参考資料)							
用量	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 12 週 (食事負荷試験)			
	投与前			投与前 (食事前)	食事開始 0.5 時間後	食事開始 1 時間後	食事開始 2 時間後
6.25 mg ^{a)}	7.5±2.54 (79)	7.5±2.30 (76)	8.3±5.00 (62)	8.2±5.16 (60)	45.4±18.96 (62)	41.4±12.16 (61)	33.3±8.93 (62)
12.5 mg ^{a)}	13.4±6.42 (80)	13.5±6.47 (80)	13.5±7.13 (69)	13.4±7.33 (65)	92.7±34.51 (65)	81.9±22.34 (65)	64.7±19.04 (65)
25 mg ^{a)}	27.5±14.57 (79)	26.4±12.42 (76)	25.0±10.18 (64)	24.7±10.63 (63)	200.2±79.17 (63)	171.6±48.82 (62)	131.3±36.94 (63)
50 mg ^{a)}	46.3±18.50 (79)	56.1±53.70 (78)	48.2±18.82 (62)	48.2±19.01 (59)	412.3±164.41 (59)	354.0±91.38 (58)	269.5±59.46 (59)
CCT-004 試験 (評価資料)							
用量	治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 12 週 (食事負荷試験)			
	投与前			投与前 (食事前)	食事開始 0.5 時間後	食事開始 1 時間後	食事開始 2 時間後
12.5 mg ^{b)}	17.9±9.47 (111)	19.4±12.39 (110)	18.2±7.09 (109)	18.2±7.10 (110)	104.2±39.79 (70)	92.8±28.03 (70)	74.1±18.51 (69)
25 mg ^{b)}	34.9±23.76 (113)	36.6±26.32 (112)	37.4±28.99 (111)	37.4±28.99 (111)	214.6±73.36 (70)	185.1±50.93 (70)	149.8±41.91 (69)

単位: ng/mL、平均値±標準偏差 (例数)

a) 本剤単独投与

b) 本剤及びピオグリタゾン塩酸塩併用投与

薬力学的作用について、CCT-004 試験の治療期 4、8、12 週時における対照観察期終了時からの DPP-4 活性変化量 (平均値) は、本剤 12.5 mg 群では-9.7~-9.6 nmol/min/mL (n=111)、本剤 25 mg 群では-10.1~-10.0 nmol/min/mL (n=113) であった。CCT-004 試験の治療期 12 週時の食事負荷試験における活性型グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」) 濃度の AUC_{0-2h} について、対照観察期終了時からの変化量 (平均値±標準偏差) は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群で 0.9±4.7 pmol·h/L (n=109)、本剤 12.5 mg 併用群で 10.3±5.6 pmol·h/L (n=110)、25 mg 併用群では 11.5±16.2 pmol·h/L (n=111) であり、ピオグリタゾン塩酸塩単独群に比して本剤併用群で上昇した。

3) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1: SYR-322/NDA-101 試験)

CPH-001²、CCT-001²、CCT-003² 及び CCT-004 試験より得られた 3898 点の血漿中本薬未変化体濃度の測定値を用いて、2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法 (ソフトウェア: NONMEM version VI) による母集団薬物動態解析が実施された。解析対象者は、725 例 (ピオグリタゾン塩酸塩併用 224 例、ピオグリタゾン塩酸塩非併用 501 例) であり、平均体重は 65.31 kg (最小値~最大値: 37.3~138.4 kg、以下同様)、平均クレアチニンクリアランス (以下、「C_{CR}」) は 96.13 mL/min (28.6~235.5 mL/min) であった。基本モデルにおける各被験者の見かけの全身クリアランス及び見かけのセントラル分布容積の推定値と被験者背景項目 (年齢、性別、体重、Body mass index (以下、「BMI」)、体表面積、C_{CR}、eGFR、α-GI・ピオグリタゾン

² 初回申請時添付資料

塩酸塩併用の有無、健康成人・2型糖尿病患者、臨床検査値（ヘマトクリット、ヘモグロビン、総アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）、クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）、尿素窒素（以下、「BUN」）、HbA_{1c}、血清クレアチニン）との関連性を検討し、関連性が示唆された背景項目（年齢、性別、体重、BMI、体表面積、C_{CR}、 α -GI・ピオグリタゾン塩酸塩併用の有無、健康成人・2型糖尿病患者、ヘマトクリット、ヘモグロビン、総アルブミン、LDH、BUN）をステップワイズ法により検討した結果、見かけの全身クリアランスに対してはC_{CR}、体重及びピオグリタゾン塩酸塩併用の有無、見かけのセントラル分布容積に対しては体重を共変量とした最終モデルを構築した。ピオグリタゾン塩酸塩併用時の見かけの全身クリアランスは、ピオグリタゾン塩酸塩非併用時より約7.5%小さくなると推定された。

<審査の概略>

ピオグリタゾン塩酸塩との薬物動態学的相互作用について

機構は、CCT-004試験（ピオグリタゾン塩酸塩併用投与）の本剤12.5 mg併用群及び本剤25 mg併用群における本薬未変化体の血漿中濃度が、CCT-001試験（本剤単独投与）の本剤12.5 mg群及び本剤25 mg群における本薬未変化体の血漿中濃度と比較して、それぞれ高い傾向がみられたこと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-004試験における治療期4、8及び12週目の治験薬投与前の本薬未変化体の血漿中濃度は、CCT-001試験と比較して、本剤12.5 mg併用群及び本剤25 mg併用群でそれぞれ1.34～1.44倍及び1.27～1.50倍上昇し、上昇の程度は本剤12.5 mg併用群と本剤25 mg併用群とで同程度であった。また、CCT-004試験における治療期12週目の治験薬投与前及び食事開始0.5～2時間後の本薬未変化体の血漿中濃度は、CCT-001試験と比較して、本剤12.5 mg併用群及び本剤25 mg併用群でそれぞれ1.12～1.35倍及び1.07～1.52倍上昇し、上昇の程度は本剤12.5 mg併用群と本剤25 mg併用群とで同程度であった。本薬の主要代謝物であるM-Iの主要代謝酵素はCYP2D6であること、ピオグリタゾン塩酸塩の主要代謝酵素はCYP2C8及びCYP3A4であり、その他の複数のCYP分子種も代謝に関与しているが、ピオグリタゾン塩酸塩は各種CYPによる代謝にほとんど影響しないこと、CCT-004試験とCCT-001試験の被験者背景に大きな違いはみられなかったことから、CCT-004試験における本剤12.5 mg併用群及び本剤25 mg併用群での本薬未変化体の血漿中濃度が、CCT-001試験と比較してそれぞれ高い傾向がみられた理由は明確ではない。しかしながら、その上昇の程度は1.07～1.52倍であり、本剤とピオグリタゾン塩酸塩の薬物相互作用試験（SYR-322-017試験）における、単独投与時に対する併用投与時の本薬未変化体のC_{max}及びAUC_{0-24 h}の上昇の程度（いずれも1.10倍）と類似していること、SYR-322-017試験における、

本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（併用投与/単独投与）の両側 90 % 信頼区間はいずれも生物学的同等性基準の範囲³内であったこと、CCT-004 試験と CCT-001 試験とで有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかったことから、CCT-004 試験でみられた本薬未変化体の血漿中濃度の上昇は臨床的に意義のあるものではないと考える。

機構は、SYR-322-017 試験において本薬の代謝物濃度がピオグリタゾン塩酸塩併用投与時に上昇した機序について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤単独投与時の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の対代謝物（M-I 及び M-II）比は、ピオグリタゾン塩酸塩併用投与時の対代謝物比と同程度であったことから、ピオグリタゾン塩酸塩併用投与時にみられた本薬の代謝物濃度の上昇は、本薬未変化体の濃度が上昇したことに伴うものであり、ピオグリタゾン塩酸塩が本薬の代謝に影響したことに起因するものではないと考える。本薬未変化体濃度の 10 % 程度の上昇は、吸収が変動したことも考えられるが、詳細な理由は不明である。しかしながら、本薬未変化体及び M-II の C_{max} 及び AUC_{0-24h} については、幾何平均値の比（併用投与/単独投与）の両側 90 % 信頼区間はいずれも生物学的同等性基準の範囲内であったこと、M-I の C_{max} 及び AUC_{0-24h} については、幾何平均値の比（併用投与/単独投与）の両側 90 % 信頼区間の上限が生物学的同等性基準をわずかに上回ったものの、幾何平均値の比はすべて 1.22 以下であったこと、M-I 及び M-II の本薬未変化体に対する割合は非常に低く（本薬未変化体の AUC のそれぞれ約 1 % 及び約 3 %）、DPP-4 阻害活性は本薬未変化体と同程度以下であることから、これら代謝物濃度の上昇は臨床的に意義のあるものではないと考える。

機構は、本剤とピオグリタゾン塩酸塩との併用において、臨床上問題となるような薬物動態学的相互作用が起きる可能性は低いと考える。なお、薬力学的相互作用については、安全性評価の中で検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照）。

(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>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人患者を対象とした第 II/III 相チアゾリジン系薬剤併用試験（CCT-004）及び第 II/III 相チアゾリジン系薬剤併用継続長期投与試験（OCT-004）の成績が提出された。また、参考資料として、日本人患者を対象とした第 II 相用量設定試験（CCT-001: 評価済）、外国人患者を対象とした第 III 相試験（SYR-322-009、OPI-001 及び OPI-002）の成績が提出された。

³ 「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）における「生物学的同等性試験」の判定基準（生物学的同等性判定パラメータ（ AUC_t 及び C_{max} ）の対数値の平均値の差の 90 % 信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあること）

(1) 第 II/III 相チアゾリジン系薬剤併用試験 (5.3.5.1-1 : CCT-004 試験 <20 年 月
~20 年 月>)

食事療法、運動療法に加えて、ピオグリタゾン塩酸塩を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者⁴ (計画被験者数 : 240例、各群80例) を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩と本剤12.5 mg又は25 mgを併用した場合の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、対照観察期 (16週間) 及び治療期を通じてピオグリタゾン塩酸塩の一定用量 (15 mg/日又は30 mg/日) を1日1回朝食前に経口投与した上で、プラセボ (以下、「ピオグリタゾン単独群」)、本剤12.5 mg又は25 mg (以下、「12.5 mg併用群」又は「25 mg併用群」) を1日1回朝食前に経口投与とされた。投与期間 (治療期) は12週間とされた。

総投与症例数339例 (ピオグリタゾン単独群115例、12.5 mg併用群111例及び25 mg併用群113例) 全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : 以下、「FAS」) とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例 (11例) の内訳は、有害事象7例 (ピオグリタゾン単独群5例、12.5 mg併用群、25 mg併用群各1例)、同意撤回2例 (ピオグリタゾン単独群、25 mg併用群各1例)、効果不十分1例 (ピオグリタゾン単独群)、その他1例 (12.5 mg併用群) であった。

有効性について、主要評価項目は治療期終了時 (治療期12週目) のHbA_{1c}変化量 (治療期終了時 - 対照観察期終了時) とされ、結果は表 2のとおりであり、25 mg併用群とピオグリタゾン単独群の比較において有意な差が認められ、さらに12.5 mg併用群とピオグリタゾン単独群の比較においても有意な差が認められた (いずれも $p < 0.0001$ 、対照観察期終了時のHbA_{1c}を共変量、対照観察期のピオグリタゾン塩酸塩投与量をブロック因子、投与群を独立変数とした共分散分析モデル、有意水準片側2.5 %、閉検定手順により検定の多重性を調整)。

⁴ 主な選択基準 : 0 週までの過去 16 週間以上、ピオグリタゾン塩酸塩を一定の用量 (15 mg/日又は 30 mg/日) で服薬している者、-2 週の HbA_{1c} が 6.5 %以上 10.0 %未満の者、-6 週及び-2 週の HbA_{1c} の差が、-6 週の HbA_{1c} の 10.0 %以内の者、対照観察期間中一定の食事療法、運動療法 (実施している場合) を実施している者。

表 2 治療期終了時（治療期 12 週目）の HbA_{1c} 変化量

投与群	対照観察期終了時	治療期終了時	変化量	ピオグリタゾン単 独群との群間差 [95%CI] a)b)	p 値 (片側) a)c)
ピオグリタゾン単 独群 (n=115)	7.52 (0.851)	7.32 (0.993)	-0.19 (0.552)	—	—
12.5 mg 併用群 (n=111)	7.51 (0.825)	6.59 (0.623)	-0.91 (0.441)	-0.72 [-0.842, -0.600]	<0.0001
25mg 併用群 (n=113)	7.49 (0.728)	6.52 (0.565)	-0.97 (0.517)	-0.78 [-0.901, -0.660]	<0.0001

単位：%、平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず、Last Observation Carried Forward (LOCF)

a) 対照観察期終了時の HbA_{1c} を共変量、対照観察期のピオグリタゾン塩酸塩投与量をブロック因子、投与群を独立変数とした共分散分析モデル

b) 調整済み平均値

c) 有意水準片側 2.5%、閉検定手順により検定の多重性を調整

また、治療期終了時（治療期 12 週目）の副次評価項目の解析結果は、表 3 のとおりであった。

表 3 治療期終了時（治療期 12 週目）の副次評価項目の解析結果

評価項目		ピオグリタゾン単 独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
空腹時血糖 (mg/dL)	症例数	115	111	113
	変化量	-2.4 (26.84)	-14.9 (18.42)	-18.9 (20.96)
	ピオグリタゾン単 独群との群間差 [95%CI]	—	-12.46 [-18.51, -6.40]	-16.49 [-22.78, -10.19]
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	症例数	109 ^{a)}	110 ^{a)}	111 ^{a)}
	変化量	-4.5 (48.12)	-31.8 (38.21)	-41.5 (39.25)
	ピオグリタゾン単 独群との群間差 [95%CI]	—	-27.37 [-38.94, -15.80]	-36.98 [-48.64, -25.32]
HbA _{1c} 6.5%未満 達成率 (%)	症例数	115	111	113
	達成率 (達成例数)	20.0 (23)	49.5 (55)	49.6 (56)

平均値（標準偏差）、CI=信頼区間（両側）、—：該当せず、LOCF

a) 食後血糖 2 時間値検査未実施の被験者を FAS から除外した例数

安全性について、有害事象の発現頻度は、ピオグリタゾン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群（以下同順）でそれぞれ 47.8%（55/115 例）76 件、37.8%（42/111 例）63 件及び 45.1%（51/113 例）85 件、副作用の発現頻度はそれぞれ 6.1%（7/115 例）7 件、7.2%（8/111 例）12 件及び 8.8%（10/113 例）13 件であった。いずれかの投与群で発現頻度が 2%を超えた有害事象及び副作用は、表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの投与群で発現頻度が 2%を超えた有害事象及び副作用

事象名	有害事象			副作用		
	ピオグリタゾン 単 独 群 (n=115)	12.5 mg 併 用 群 (n=111)	25 mg 併 用 群 (n=113)	ピオグリタゾン 単 独 群 (n=115)	12.5 mg 併 用 群 (n=111)	25 mg 併 用 群 (n=113)
鼻咽頭炎	5.2 (6)	4.5 (5)	12.4 (14)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
咽頭炎	2.6 (3)	0.0 (0)	2.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
気管支炎	0.0 (0)	2.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
齲齒	3.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
背部痛	2.6 (3)	2.7 (3)	1.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
末梢性浮腫	1.7 (2)	0.0 (0)	2.7 (3)	1.7 (2)	0.0 (0)	1.8 (2)
浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	3.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.5 (4)
血中 CK 増加	2.6 (3)	0.0 (0)	3.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
挫傷	0.0 (0)	2.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現頻度%（発現例数）、MedDRA/J ver.11.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ4.3% (5/115例：気管支肺炎、胆嚢癌、脳梗塞、浮動性めまい、白内障)、0.9% (1/111例：転倒・転落) 及び1.8% (2/113例：鼻咽頭炎、白内障) であった。これらのうち、ピオグリタゾン単独群の浮動性めまいは副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ3.5% (4/115例：胆嚢癌/発疹、脳梗塞、浮動性めまい、白内障)、0.9% (1/111例：頭痛/倦怠感) 及び1.8% (2/113例：鼻咽頭炎、感覚鈍麻/倦怠感) であった。

低血糖症の発現頻度は、それぞれ0.0% (0/115例)、0.9% (1/111例) 及び0.9% (1/113例) であり、2例とも軽度であった。

浮腫関連の有害事象とその発現頻度は、ピオグリタゾン単独群では末梢性浮腫が1.7% (2/115例)、25 mg併用群では末梢性浮腫が2.7% (3/113例)、浮腫が3.5% (4/113例)、顔面浮腫が0.9% (1/113例) にみられた。25 mg併用群の末梢性浮腫 (1例) を除きいずれも副作用と判断されたが、軽度であり重篤なもの又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった。なお、12.5 mg併用群では浮腫関連の有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常の発現頻度は、それぞれ4.3% (5/115例)、1.8% (2/111例) 及び3.5% (4/113例) であった。それらのうち血中CK増加の発現頻度はそれぞれ2.6% (3/115例)、0.0% 及び3.5% (4/113例) であった。脳性ナトリウム利尿ペプチド (以下、「BNP」) 増加の発現頻度はそれぞれ0.9% (1/115例)、1.8% (2/111例) 及び0.0% であった。

心電図所見について、対照観察期終了時の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期終了時 (治療期12週目) の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」とされた被験者は、ピオグリタゾン単独群の1例 (心室性期外収縮) 及び25 mg併用群の1例 (治療期開始8週間からの心房細動) であった。

治療期終了時 (治療期12週目) における体重の変化量 (平均値) は、それぞれ-0.03 kg、0.48 kg 及び0.46 kg であり、有害事象とされた体重増加はなかった。

(2) 第 II/III 相チアゾリジン系薬剤併用継続長期投与試験 (5.3.5.2-1 : OCT-004 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

CCT-004試験を完了した被験者 (計画被験者数195例) を対象に、本剤とピオグリタゾン塩酸塩を40週間 (CCT-004試験の治験薬投与開始日から起算して最大52週間) 継続して長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、CCT-004試験において、12.5 mg併用群、25 mg併用群に割り付けられた被験者の場合は同一の用法・用量を継続するとされ (継続症例)、ピオグリタゾン単独群に割り付けられた被験者の場合はCCT-004試験の治療期12週目に12.5 mg併用群又は25 mg併用群のいずれかに無作為に均等に割り付けられた (切り替え症例)。CCT-004

試験と併せた本剤の投与期間は、継続症例では52週間、切り替え症例では40週間とされた。なお、CCT-004試験の開封までは、本試験（OCT-004）は二重盲検下で行われた。

CCT-004試験を完了し、本試験に移行した被験者のうち321例（継続症例：12.5 mg併用群105例、25 mg併用群109例、切り替え症例：ピオグリタゾン単独→12.5 mg併用群55例及びピオグリタゾン単独→25 mg併用群52例）に治験薬が投与され、CCT-004試験から起算して治療期52週目時点での完了例は、12.5 mg併用群96例、25 mg併用群99例、ピオグリタゾン単独→12.5 mg併用群49例及びピオグリタゾン単独→25 mg併用群48例であった。中止例（29例）の内訳は、有害事象18例（12.5 mg併用群6例、25 mg併用群6例、ピオグリタゾン単独→12.5 mg併用群2例、ピオグリタゾン単独→25 mg併用群4例）、自発的な中止5例（12.5 mg併用群2例、25 mg併用群2例、ピオグリタゾン単独→12.5 mg併用群1例）、有効性の欠如5例（25 mg併用群2例、ピオグリタゾン単独→12.5 mg併用群3例）、追跡不能1例（12.5 mg併用群）であった。

CCT-004試験で治験薬が投与された全被験者のうち、CCT-004試験でピオグリタゾン単独群に割り付けられ、本試験に移行しなかった被験者を除く331例（12.5 mg併用群166例、25 mg併用群165例）が本試験の安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は設定されず、副次評価項目とされたHbA_{1c}の投与前（継続症例ではCCT-004試験の対照観察期終了時、切り替え症例ではCCT-004試験の治療期12週目）からの変化量の推移（継続症例と切り替え症例を併合）は、図1のとおりであった。治療期終了時（CCT-004試験から起算して治療期52週目。以下、「治療期52週目」）におけるHbA_{1c}変化量（平均値±標準偏差）は、12.5 mg併用群-0.65±0.597、25 mg併用群-0.65±0.659%であった。

治療期終了時（治療期52週目）の有効性評価項目の解析結果（継続症例と切り替え症例を併合）は、表5のとおりであった。

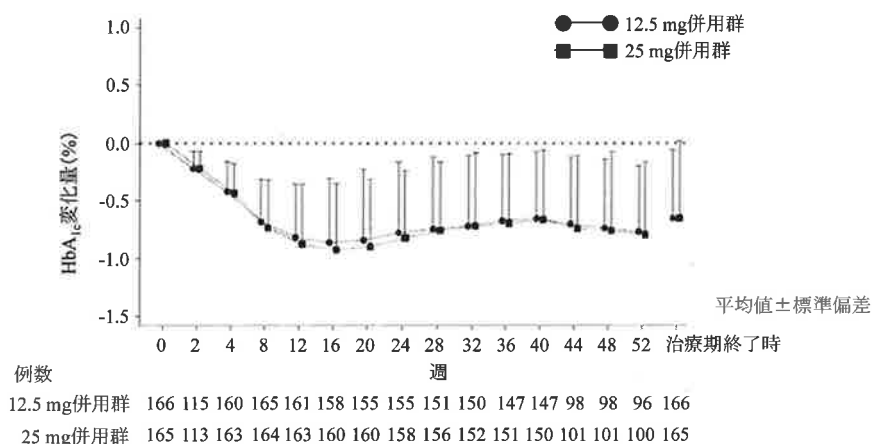


図1 HbA_{1c}の投与前からの変化量の推移

表 5 治療期終了時（治療期 52 週目）の有効性評価項目の解析結果

評価項目		12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
空腹時血糖 (mg/dL)	症例数	166	165
	投与前	148.0 (29.22)	147.2 (24.43)
	変化量	-11.4 (19.29)	-11.1 (25.19)
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	症例数	163	163
	投与前	221.7 (54.61)	218.5 (47.68)
	変化量	-26.0 (40.44)	-26.8 (43.02)
HbA _{1c} 6.5 %未満 達成率 (%)	症例数	166	165
	達成率 (達成例数)	39.8 (66)	40.0 (66)

平均値 (標準偏差)

安全性について、有害事象の発現頻度は、12.5 mg併用群及び25 mg併用群（以下同順）でそれぞれ87.3 %（145/166例）及び89.1 %（147/165例）であった。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 6のとおりであった。副作用の発現頻度は、それぞれ18.1 %（30/166例）及び25.5 %（42/165例）であり、発現頻度が3 %以上であった副作用は浮腫3.0 %（25 mg併用群の5/165例）であった。なお、12.5 mg併用群における浮腫の副作用発現頻度は、1.2 %（2/166例）であった。

表 6 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	12.5mg 併用群 (n=166)	25mg 併用群 (n=165)
鼻咽頭炎	32.5 (54)	33.3 (55)
血中 CK 増加	9.6 (16)	9.1 (15)
関節痛	1.2 (2)	9.1 (15)
上気道の炎症	7.8 (13)	5.5 (9)
背部痛	7.2 (12)	4.8 (8)
便秘	2.4 (4)	6.7 (11)
糖尿病性網膜症	4.8 (8)	3.6 (6)
BNP 増加	4.8 (8)	3.6 (6)
気管支炎	4.8 (8)	1.2 (2)
胃炎	3.6 (6)	4.8 (8)
湿疹	4.2 (7)	4.2 (7)
転倒・転落	4.2 (7)	4.2 (7)
挫傷	4.2 (7)	3.0 (5)
末梢性浮腫	2.4 (4)	4.2 (7)
関節周囲炎	3.6 (6)	3.0 (5)
頭痛	3.0 (5)	3.6 (6)
咽頭炎	2.4 (4)	3.6 (6)
浮腫	1.2 (2)	3.6 (6)
白内障	1.2 (2)	3.6 (6)
高血圧	3.6 (6)	1.2 (2)
血圧上昇	0.0 (0)	3.6 (6)
四肢痛	3.0 (5)	2.4 (4)
アレルギー性結膜炎	0.6 (1)	3.0 (5)

発現頻度% (発現例数)、MedDRA/J ver. 11.1

死亡例が25 mg併用群で1例（心筋梗塞）みられたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現頻度は、それぞれ8.4 %（14/166例：喉頭蓋炎、肺炎、副鼻腔炎、乳癌、子宮頸部癌、結腸癌、胃癌、糖尿病性網膜症、回転性めまい、心筋梗塞、結腸ポリープ、痔核、前立腺炎、転倒・転落）及び6.7 %（11/165例：鼻咽頭炎、膀胱癌、心筋梗塞、うっ血性心不全、十二指腸潰瘍、腸ヘルニア/白内障、アルコール中毒、白内障2例、転倒・転落2例）であった。これらのうち、回転性めまい、痔核、

心筋梗塞（以上、12.5 mg併用群の各1例）及びうっ血性心不全（25 mg併用群の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。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ7.2%（12/166例：回転性めまい、頭痛/倦怠感、副鼻腔炎、発疹、胃癌、乳癌、鼻咽頭炎、痔核、結腸ポリープ、低血糖症、結腸癌、子宮頸部癌）及び7.9%（13/165例：感覚鈍麻/倦怠感、心筋梗塞、癌胎児性抗原増加/糖鎖抗原19-9増加、十二指腸潰瘍、湿疹/側腹部痛、鼻咽頭炎/末梢性浮腫、ウイルス性腸炎、口内炎、腸ヘルニア、うっ血性心不全、前立腺癌、顔面浮腫、転倒・転落）であった。

低血糖症は、12.5 mg併用群で1.2%（2/166例）、25 mg併用群で1.8%（3/165例）にみられ、これらのうち、12.5 mg併用群の2例及び25 mg併用群の1例は副作用と判断された。なお、12.5 mg併用群の1例については、低血糖症の程度は中等度であり、治験薬の投与中止に至った。浮腫に関連する有害事象については、12.5 mg併用群で末梢性浮腫が2.4%（4/166例）、浮腫が1.2%（2/166例）、25 mg併用群で末梢性浮腫が4.2%（7/165例）、浮腫が3.6%（6/165例）、顔面浮腫が1.2%（2/165例）にみられた。12.5 mg併用群の末梢性浮腫（1例）、25 mg併用群の末梢性浮腫（4例）及び浮腫（1例）を除き、いずれも副作用と判断された。なお、25 mg併用群の顔面浮腫（1例）が中等度であったが、その他は軽度で重篤なものはない。治験薬の投与中止に至ったものは25 mg併用群の末梢性浮腫及び顔面浮腫（各1例）であった。

臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に意義のある変化はみられなかった。心電図所見に関する有害事象として、12.5 mg併用群でストレス心筋症（1例）、心房粗動（1例）、心電図ST-T部分異常（1例）、25 mg併用群で心房細動（1例）が報告された。12.5 mg併用群の心房粗動（1例）は中等度であったが、その他の事象はいずれも軽度であり、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

治療期終了時（治療期52週目）における体重の変化量（平均値）は、それぞれ1.24 kg及び1.30 kgであった。

<審査の概略>

(1) 本剤と TZD 剤併用療法の臨床的意義について

申請者は、本剤と TZD 剤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。「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版」には、「1種類の経口血糖降下薬治療によっては良好な血糖コントロールが長期間維持できないことがある。この場合、食事・運動療法の徹底をはかり、さらに必要であれば、作用機序の異なる経口血糖降下薬を追加するか、インスリンへの切り替え、あるいは併用によって血糖改善効果を期待する。」と記載されており、必要に応じて作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用療法が行われている。本剤は DPP-4 活性を阻害し、食事の経口摂取刺激により腸管から分泌される GLP-1 の血中濃度を上昇させることにより、糖濃度依存的にインスリン分泌を促進することを主な特徴とした経口血糖降下薬である。一方、TZD

剤であるピオグリタゾン塩酸塩は、PPAR- γ に特異的に結合し、骨格筋における糖取り込みの増加によってインスリン抵抗性を改善する経口血糖降下薬である。したがって、本剤と TZD 剤併用療法は、2 型糖尿病患者のインスリン分泌不全及びインスリン抵抗性を改善する合理的な治療法と考えられる。さらに、本剤は糖濃度依存的にインスリン分泌を促進する薬剤であることから、TZD 剤との併用によって低血糖の発現リスクが増大する懸念は低いと考えられる。

機構は、本剤と TZD 剤併用療法の有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、現時点で安全性に大きな問題はみられておらず（「(3) 安全性について」の項を参照）許容可能と考えることから、本剤と TZD 剤併用療法の臨床的意義はあり、2 型糖尿病治療の新たな選択肢の 1 つになると考える。

(2) 有効性について

申請者は、ピオグリタゾン塩酸塩投与量及び性別が本剤と TZD 剤併用療法の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。ピオグリタゾン塩酸塩投与量の影響については、CCT-004 試験における治療終了時（治療期 12 週目）の HbA_{1c} 変化量等について、対照観察期のピオグリタゾン塩酸塩投与量によるサブグループ解析を行った（表 7）。

表 7 治療終了時（治療期 12 週目）の有効性の解析結果（ピオグリタゾン塩酸塩投与量別：CCT-004 試験）

評価項目	ピオグリタゾン塩酸塩投与量	ピオグリタゾン単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
HbA _{1c} 変化量 (%)	15 mg/日	n=62 -0.19 (0.569)	n=62 -0.83 (0.427)	n=60 -0.82 (0.464)
	30 mg/日	n=53 -0.20 (0.537)	n=49 -1.01 (0.442)	n=53 -1.13 (0.528)
空腹時血糖変化量 (mg/dL)	15 mg/日	n=62 -4.3 (26.89)	n=62 -12.9 (14.67)	n=60 -17.7 (22.81)
	30 mg/日	n=53 -0.2 (26.87)	n=49 -17.3 (22.19)	n=53 -20.3 (18.76)
食後血糖 2 時間値変化量 (mg/dL)	15 mg/日	n=60 -8.4 (51.88)	n=61 -31.5 (38.24)	n=59 -39.4 (41.78)
	30 mg/日	n=49 0.3 (43.12)	n=49 -32.3 (38.57)	n=52 -43.8 (36.43)

平均値（標準偏差）

HbA_{1c} 変化量については、ピオグリタゾン塩酸塩 30 mg/日の層が 15 mg/日の層より低下量がやや大きく、いずれの層においても本剤の各併用群がピオグリタゾン単独群より改善し、本剤の各併用群で同程度であった。空腹時血糖変化量及び食後血糖 2 時間値変化量については、ピオグリタゾン塩酸塩 15 mg/日及び 30 mg/日のいずれの層においても、12.5 mg 併用群と比較して 25 mg 併用群での低下量が大きい傾向を示した。以上のことから、ピオグリタゾン塩酸塩投与量は本剤と TZD 剤併用療法の有効性に影響しないと考える。

性別の影響については、CCT-004 試験における治療終了時（治療期 12 週目）の HbA_{1c} 変化量について、性別によるサブグループ解析を行った（表 8）。その結果、男女い

れの層においても HbA_{1c} の低下量は本剤の各併用群の方がピオグリタゾン単独群より大きく、本剤の各併用群で同程度であった。以上のことから、性別も本剤と TZD 剤併用療法の有効性に影響しないと考える。

表 8 治療期終了時（治療期 12 週目）の HbA_{1c} 変化量（性別：CCT-004 試験）

性別	ピオグリタゾン 単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
男性	n=76 -0.16 (0.551)	n=67 -0.88 (0.444)	n=70 -0.94 (0.486)
女性	n=39 -0.26 (0.554)	n=44 -0.96 (0.436)	n=43 -1.01 (0.567)

単位：%、平均値（標準偏差）

機構は、切り替え症例と継続症例に分けて、OCT-004 試験における有効性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。治療期終了時（継続症例では52週間投与後、切り替え症例では40週間投与後）の投与前（継続症例ではCCT-004試験の対照観察期終了時、切り替え症例ではCCT-004試験の治療期終了時）からのHbA_{1c}変化量（平均値±標準偏差）は、12.5 mg併用群、25 mg併用群、ピオグリタゾン単独→12.5 mg併用群及びピオグリタゾン単独→25 mg併用群（以下同順）でそれぞれ-0.76±0.566%、-0.75±0.696%、-0.44±0.606%及び-0.43±0.514%であった。HbA_{1c}変化量の推移は、継続症例については図 2、切り替え症例については図 3のとおりであった。

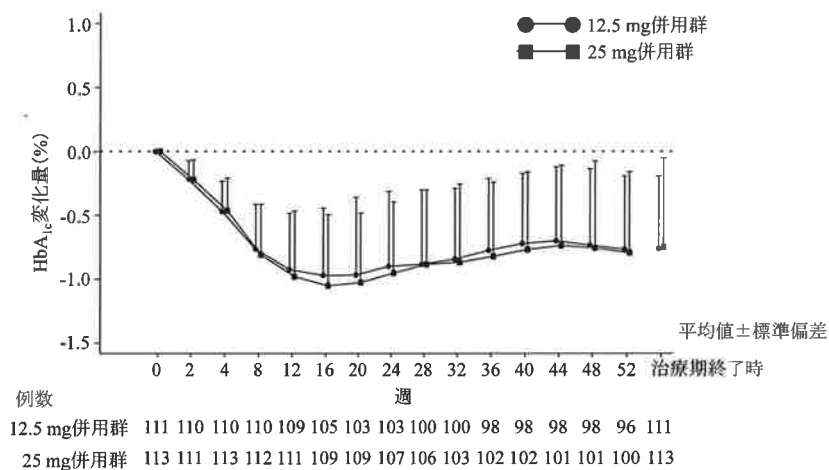


図 2 継続症例における HbA_{1c} 変化量の推移（12 週まで：CCT-004 試験、12 週以降：OCT-004 試験）

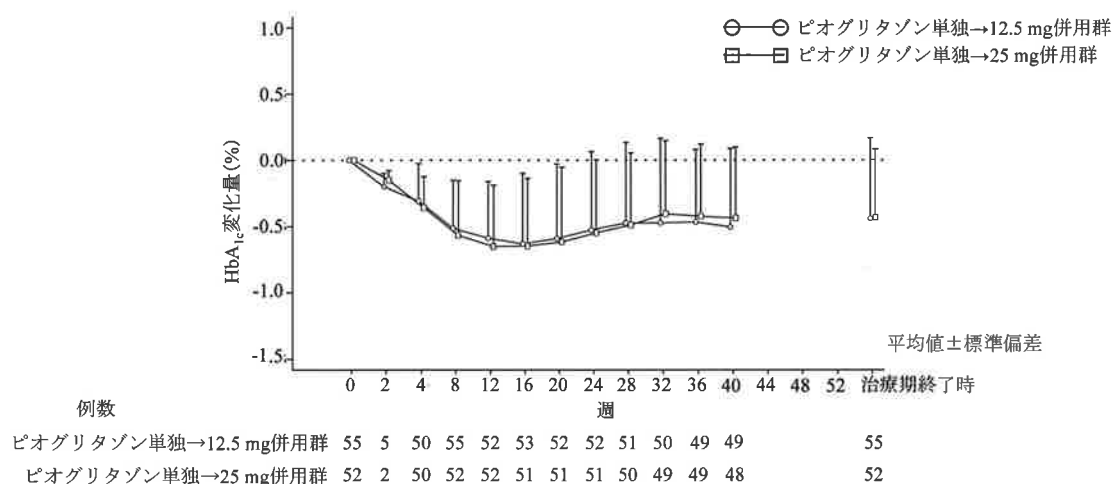


図 3 切り替え症例におけるHbA_{1c}変化量の推移 (OCT-004試験)

空腹時血糖変化量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ-12.5±17.81 mg/dL、-13.0±26.48 mg/dL、-9.2±22.00 mg/dL及び-7.0±21.82 mg/dLであった。以上より、継続症例及び切り替え症例のいずれにおいても、長期に亘りHbA_{1c}及び空腹時血糖の改善効果は持続した。

機構は、以下のように考える。CCT-004試験の結果から、12.5 mg併用群及び25 mg併用群のいずれにおいてもピオグリタゾン単独群と比較してHbA_{1c}変化量 (主要評価項目) の有意な改善が示されており (表 2)、OCT-004試験の結果からHbA_{1c}の改善効果の持続が示されている (図 1、図 2及び図 3)。また、表 7及び表 8より、ピオグリタゾン塩酸塩投与量及び性別が本剤とTZD剤併用療法の有効性に大きく影響していないことが示されている。以上より、本剤とTZD剤併用療法の有効性は示されていると考える。

(3) 安全性について

1) 低血糖症

申請者は、以下のように説明している。CCT-004試験において有害事象として報告された低血糖症は12.5 mg併用群及び25 mg併用群の各1例 (各0.9%) であり、ピオグリタゾン単独群では報告されなかった。2例とも副作用と判断されたが、程度はいずれも軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。OCT-004試験では有害事象として12.5 mg併用群の2例 (1.2%) 及び25 mg併用群の3例 (1.8%) に低血糖症がみられ、このうち副作用と判断されたのは12.5 mg併用群の2例及び25 mg併用群の1例であった。12.5 mg併用群の1例については中等度であり治験薬の投与中止に至ったが、当該症例以外に中等度以上の低血糖症又は治験薬の投与中止に至った低血糖症はみられなかった。

機構は、以下のように考える。CCT-004試験における低血糖症の発現頻度は、ピオグリタゾン単独群0.0% (0/115例)、12.5 mg併用群0.9% (1/111例)、25 mg併用群0.9% (1/113例) と同程度であり、OCT-004試験では、12.5 mg併用群1.2% (2/166

例)、25 mg 併用群 1.8 % (3/165 例) であったこと、また、いずれも軽度又は中等度であり重篤な低血糖症はみられなかったことから、本剤と TZD 剤併用療法における低血糖症のリスクは許容可能と考える。しかしながら、本剤と TZD 剤併用療法は長期に亘り実施されると考えること、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であり、低血糖症の発現に留意する必要があると考えること、臨床試験における検討症例は限られていること等から、添付文書において適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖症に関して情報収集する必要があると考える。

2) 浮腫

申請者は、本剤と TZD 剤併用療法における浮腫関連の有害事象（以下、「浮腫関連事象」）の発現状況（表 9）を示した上で、以下のように説明している。

表 9 浮腫関連の有害事象の発現状況（CCT-004 及び OCT-004 試験）

事象名	CCT-004 試験 (治療期：12 週間)			OCT-004 試験 (治療期：40 又は 52 週間 ^{a)})	
	ピオグリタゾン 単独群 (n=115)	12.5 mg 併用群 (n=111)	25 mg 併用群 (n=113)	12.5 mg 併用群 (n=166)	25 mg 併用群 (n=165)
末梢性浮腫	1.7 (2)	0.0 (0)	2.7 (3)	2.4 (4)	4.2 (7)
浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	3.5 (4)	1.2 (2)	3.6 (6)
顔面浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	1.2 (2)

発現頻度% (発現例数)

a) 切り替え症例では 40 週間、継続症例では 52 週間

CCT-004 試験における末梢性浮腫、浮腫及び顔面浮腫の発現頻度は、12.5 mg 併用群及びピオグリタゾン単独群と比較して、25 mg 併用群でやや高かったものの、浮腫関連事象の程度はいずれも軽度であり、治験薬投与中止に至ったものはなかった。25 mg 併用群の 1 例（末梢性浮腫）を除く症例では治験薬の投与が継続された。OCT-004 試験においても同様に、12.5 mg 併用群と比較して 25 mg 併用群で浮腫関連事象の発現頻度がやや高かった。

CCT-004 試験の 25 mg 併用群でみられた浮腫関連事象の発現頻度の増加は偶発的であると考えられるものの、DPP-4 阻害薬であるシタグリプチン、ビルダグリプチン及びサクサグリプチンの TZD 剤併用療法試験（海外）における浮腫関連事象の発現頻度はそれぞれ 4.0 %、9.3 %及び 8.1 %であり、プラセボ群（ピオグリタゾン単独群）の発現頻度（それぞれ 2.8 %、6.1 %及び 4.3 %）と比較してやや高値であることを踏まえ、製造販売後調査において浮腫関連事象に関して情報収集する予定である。また、CCT-004 及び OCT-004 試験における浮腫関連事象の発現頻度を性別でサブグループ解析した結果、表 10 に示したように、CCT-004 試験の 25 mg 併用群では男性 5.7 % (4/70 例)、女性 9.3 % (4/43 例) と同程度であった。男性におけるピオグリタゾン塩酸塩投与量別の浮腫関連事象の発現頻度は、15 mg/日及び 30 mg/日でいずれも 5.7 % (2/35 例) であった。一方、女性におけるピオグリタゾン塩酸塩投与量別の浮腫関連事象の発現頻度は、15 mg/日で 12.0 % (3/25 例)、30 mg/日で 5.6 % (1/18 例) であった。

同様に、OCT-004 試験の 25 mg 併用群では男性 5.6 % (6/107 例)、女性 15.5 % (9/58 例) と女性でやや高い傾向がみられた。男性におけるピオグリタゾン塩酸塩投与量別の浮腫関連事象の発現頻度は 15 mg/日で 5.5 % (3/55 例)、30 mg/日で 5.8 % (3/52 例) と同程度であった。女性におけるピオグリタゾン塩酸塩投与量別の発現頻度は、15 mg/日で 12.1 % (4/33 例)、30 mg/日で 20.0 % (5/25 例) と同程度であった。さらに、両試験における「すべての有害事象」の発現頻度をピオグリタゾン塩酸塩投与量別に検討したところ、層間及び層内で投与群間に大きな違いはなく、性別によっても一定の傾向はみられなかった。

表 10 浮腫関連事象の発現頻度

		男性			女性		
		ピオグリタゾン塩酸塩 投与量		合計	ピオグリタゾン塩酸塩 投与量		合計
		15 mg/日	30 mg/日		15 mg/日	30 mg/日	
CCT-004 試験							
例数	ピオグリタゾン単独群	41	35	76	21	18	39
	12.5 mg 併用群	36	31	67	26	18	44
	25 mg 併用群	35	35	70	25	18	43
すべての有害事象	ピオグリタゾン単独群	39.0 (16)	51.4 (18)	44.7 (34)	66.7 (14)	38.9 (7)	53.8 (21)
	12.5 mg 併用群	30.6 (11)	38.7 (12)	34.3 (23)	50.0 (13)	33.3 (6)	43.2 (19)
	25 mg 併用群	51.4 (18)	31.4 (11)	41.4 (29)	56.0 (14)	44.4 (8)	51.2 (22)
浮腫関連事象	ピオグリタゾン単独群	0.0 (0)	2.9 (1)	1.3 (1)	4.8 (1)	0.0 (0)	2.6 (1)
	12.5 mg 併用群	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	25 mg 併用群	5.7 (2)	5.7 (2)	5.7 (4)	12.0 (3)	5.6 (1)	9.3 (4)
末梢性浮腫	ピオグリタゾン単独群	0.0 (0)	2.9 (1)	1.3 (1)	4.8 (1)	0.0 (0)	2.6 (1)
	12.5 mg 併用群	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	25 mg 併用群	0.0 (0)	2.9 (1)	1.4 (1)	4.0 (1)	5.6 (1)	4.7 (2)
浮腫	ピオグリタゾン単独群	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	12.5 mg 併用群	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	25 mg 併用群	5.7 (2)	2.9 (1)	4.3 (3)	4.0 (1)	0.0 (0)	2.3 (1)
顔面浮腫	ピオグリタゾン単独群	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	12.5 mg 併用群	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	25 mg 併用群	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.0 (1)	0.0 (0)	2.3 (1)
OCT-004 試験							
例数	12.5 mg 併用群	56	45	101	38	27	65
	25 mg 併用群	55	52	107	33	25	58
すべての有害事象	12.5 mg 併用群	78.6 (44)	88.9 (40)	83.2 (84)	94.7 (36)	92.6 (25)	93.8 (61)
	25 mg 併用群	85.5 (47)	84.6 (44)	85.0 (91)	97.0 (32)	96.0 (24)	96.6 (56)
浮腫関連事象	12.5 mg 併用群	1.8 (1)	4.4 (2)	3.0 (3)	2.6 (1)	7.4 (2)	4.6 (3)
	25 mg 併用群	5.5 (3)	5.8 (3)	5.6 (6)	12.1 (4)	20.0 (5)	15.5 (9)
末梢性浮腫	12.5 mg 併用群	1.8 (1)	4.4 (2)	3.0 (3)	0.0 (0)	3.7 (1)	1.5 (1)
	25 mg 併用群	1.8 (1)	3.8 (2)	2.8 (3)	6.1 (2)	8.0 (2)	6.9 (4)
浮腫	12.5 mg 併用群	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (1)	3.7 (1)	3.1 (2)
	25 mg 併用群	3.6 (2)	1.9 (1)	2.8 (3)	3.0 (1)	8.0 (2)	5.2 (3)
顔面浮腫	12.5 mg 併用群	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	25 mg 併用群	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (1)	4.0 (1)	3.4 (2)

発現頻度% (発現例数)

機構は、以下のように考える。CCT-004 及び OCT-004 試験の 25 mg 併用群における浮腫関連事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群及びピオグリタゾン単独群と比較してやや高い傾向がみられたものの、いずれの浮腫関連事象も軽度なものであり、浮腫関連事象の発現とピオグリタゾン塩酸塩投与量及び性別の関係に一定の関係はみられて

いないことから、適正使用がなされる限り本剤と TZD 剤併用療法において浮腫関連事象の発現が臨床上の大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、両試験において浮腫関連事象が発現した約半数の症例では利尿薬による処置を受けていること、CCT-004 及び OCT-004 試験に組み入れられた被験者は、組み入れ前に問題となるような副作用（浮腫関連事象）がみられずに両試験においてピオグリタゾン塩酸塩の投与継続が可能と判断された被験者と考えられること、臨床試験における症例数は限られていること等から、浮腫に関する適切な注意喚起や浮腫が発現した場合の対処（「(5) 用法・用量について」の項を参照）について適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き浮腫に関して情報収集する必要があると考える。

3) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。国内の CCT-004 及び OCT-004 試験では、死亡例が 25 mg 併用群で 1 例（心筋梗塞）みられた。両試験の併合（以下、「国内 TZD 剤併用療法試験」）における心臓障害の重篤な有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 心臓障害及び脳血管障害に関連する重篤な有害事象の発現状況（CCT-004 及び OCT-004 試験）

	ピオグリタゾン 単独群 ^{a)} (n=115)	12.5 mg 併用群 ^{b)} (n=166)	25 mg 併用群 ^{b)} (n=165)
すべての重篤な有害事象	4.3 (5)	8.4 (14)	6.7 (11)
脳梗塞	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
浮動性めまい	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
回転性めまい	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)
心筋梗塞	0.0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)
うっ血性心不全	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)

発現頻度%（発現例数）、25 mg 併用の「心筋梗塞」1 例は死亡例

a) 投与 12 週間のデータ（CCT-004 試験）

b) 投与 40 週間（切り替え症例）又は 52 週間（継続症例）の併合データ（OCT-004 試験）

国内 TZD 剤併用療法試験における心臓障害の有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群 3.6 %（6/166 例：動悸 2 例、心筋梗塞、心房粗動、右室不全、ストレス心筋症各 1 例）、25 mg 併用群 2.4 %（4/165 例：心筋梗塞、心房細動、うっ血性心不全、心肥大）であった。12.5 mg 併用群でみられた心筋梗塞と 25 mg 併用群でみられたうっ血性心不全は、副作用と判断された。程度については、25 mg 併用群の心筋梗塞（死亡）及びうっ血性心不全は高度、12.5 mg 併用群の心房粗動は中等度、それら以外は軽度であった。

一方、本剤と TZD 剤併用療法による 3 つの海外第 III 相試験（参考資料：SYR-322-009、OPI-001 及び OPI-002 試験、各試験の概略は表 12 を参照）では、死亡例が SYR-322-009 試験のピオグリタゾン+本剤 12.5 mg 併用群で 1 例（突然死）、OPI-001 試験のピオグリタゾン単独群で 1 例（心突然死）みられた。OPI-002 試験では死亡例はみられなかった。

表 12 本剤と TZD 剤併用療法による海外第 III 相試験（参考資料）の概略

	SYR-322-009 試験（第 III 相）	OPI-001 試験（第 III 相）	OPI-002 試験（第 III 相）
無作為化された総被験者数	493 例	1554 例	655 例
対象患者	TZD 剤単独又は TZD 剤とスルホニルウレア剤又はメトホルミンと併用しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者	メトホルミンを投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者	運動・食事療法のみで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
投与群	ピオグリタゾン単独群 ^{a)} 、ピオグリタゾン ^{a)} +本剤 12.5 mg 併用群、ピオグリタゾン ^{a)} +本剤 25 mg 併用群（割り付け比 1:2:2）	プラセボ群、ピオグリタゾン単独群 ^{b)} 、本剤単独群 ^{c)} 、ピオグリタゾン+本剤併用群 ^{d)} （均等に割り付け）	ピオグリタゾン 30 mg 単独群、本剤 25 mg 単独群、ピオグリタゾン 30 mg+本剤 12.5 mg 併用群、ピオグリタゾン 30mg+本剤 25 mg 併用群（均等に割り付け）
治療期間	26 週間	26 週間	26 週間

a) 組み入れ前にロシグリタゾン（TZD 剤）が投与されていた場合、同等用量のピオグリタゾン塩酸塩に変更された。
 b) 15、30 又は 45 mg/日、c) 12.5 又は 25 mg/日、d) ピオグリタゾン塩酸塩 15、30 又は 45 mg/日と本剤 12.5 又は 25 mg/日の併用

脂質代謝関連臨床検査値の変化量は、表 13 のとおりであった。

表 13 治療期終了時^{a)}の脂質代謝関連臨床検査値の変化量（CCT-004 及び OCT-004 試験）

検査項目	CCT-004 試験			OCT-004 試験	
	ピオグリタゾン単独群 (n=115)	12.5mg 併用群 (n=111)	25mg 併用群 (n=113)	12.5mg 併用群 (n=166)	25mg 併用群 (n=165)
総コレステロール (mg/dL)					
対照観察期終了時	205.3 (32.32)	209.6 (32.40)	213.3 (35.43)	200.1 (29.66)	204.0 (33.58)
変化量	0.3 (24.28)	-4.5 (22.64)	-5.7 (21.07)	-8.4 (25.30)	-7.6 (23.47)
HDL コレステロール (mg/dL)					
対照観察期終了時	63.3 (15.19)	64.8 (17.59)	62.6 (17.00)	60.9 (17.25)	57.8 (15.82)
変化量	-0.8 (9.61)	-1.4 (7.98)	-2.4 (8.21)	-3.6 (7.96)	-4.9 (8.01)
LDL コレステロール (mg/dL)					
対照観察期終了時	122.2 (28.26)	126.0 (30.90)	130.7 (32.95)	118.4 (25.91)	123.1 (28.96)
変化量	0.1 (20.39)	-2.5 (18.07)	-4.0 (18.42)	-6.5 (22.91)	-5.6 (20.92)
トリグリセリド (mg/dL)					
対照観察期終了時	128.7 (85.82)	125.8 (89.33)	135.2 (86.15)	118.4 (80.95)	130.4 (107.61)
変化量	7.6 (79.27)	-7.8 (54.93)	-6.8 (56.84)	-9.6 (64.03)	-4.8 (96.89)

平均値（標準偏差）

a) CCT-004 試験：治療期 12 週目、OCT-004 試験：治療期 52 週目

CCT-004 試験の本剤併用群では、ピオグリタゾン単独群に比べて脂質代謝関連臨床検査値の低下傾向が認められ、変化量は同程度であった。また、OCT-004 試験でも、変化量は本剤投与群で同程度であった。

CCT-004 試験でみられた脂質代謝異常関連有害事象⁵⁾は、ピオグリタゾン単独群の高脂血症（1 例：ピオグリタゾン塩酸塩投与量 15 mg/日）のみであった。OCT-004 試験でみられた脂質代謝異常関連有害事象の発現頻度は、本剤投与群間で同程度であり（12.5 mg 併用群 1.2 %（2 例）、25 mg 併用群 3.0 %（5 例））、本剤投与量と脂質代謝異

⁵⁾ CCT-004 及び OCT-004 試験における脂質異常関連有害事象の選択には、脂質異常症の MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries: SMQ）（MedDRA/J ver.11.1）を用いた。海外第 III 相試験における脂質異常関連有害事象の選択には、異脂肪血症の MedDRA 標準検索式（SMQ）（MedDRA ver.10.0）を用いた。なお、MedDRA/J ver.10.0 における「異脂肪血症」は、MedDRA/J ver.11.1 において「脂質異常症」に名称が変更されたものである。

常関連有害事象の発現に一定の傾向はみられなかった。

一方、海外第 III 相試験における脂質代謝異常に関連した有害事象⁶の発現頻度は、SYR-322-009 試験では、ピオグリタゾン単独群 2.1 % (2/97 例)、本剤 12.5 mg 併用群 3.0 % (6/198 例) 及び本剤 25 mg 併用群 4.0 % (8/199 例) であった。OPI-001 試験では、本剤のプラセボ群 7.9 % (41/516 例)、本剤 12.5 mg 併用群 6.4 % (33/518 例) 及び本剤 25 mg 併用群 6.4 % (33/519 例) で同程度であった。OPI-002 試験では、ピオグリタゾン 30 mg 単独群 10.4 % (17/163 例)、本剤 12.5 mg 併用群 5.5 % (9/163 例)、本剤 25 mg 併用群 12.8 % (21/164 例) 及び本剤 25 mg 単独群の 7.3 % (12/164 例) で、本剤 12.5 mg 併用群と比較して、25 mg 併用群でやや高い結果であった。

血圧及び脈拍について、CCT-004 試験のピオグリタゾン単独群で血圧低下が 1 例、12.5 mg 併用群で高血圧が 1 例報告されたが、いずれも軽度であった。OCT-004 試験では、高血圧が 12.5 mg 併用群の 6 例及び 25 mg 併用群の 2 例、本態性高血圧症が 25 mg 併用群の 1 例、血圧上昇が 25 mg 併用群の 6 例でみられ、25 mg 併用群の血圧上昇 (3 例) は副作用と判断された。

心電図変化について、CCT-004 試験では、投与群間で臨床的に意義のある差はみられなかった。対照観察期終了時の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期終了時の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者のうち、ピオグリタゾン単独群の 1 例において有害事象として心室性期外収縮がみられた。OCT-004 試験では投与群間に心電図変化に関して大きな違いはみられなかった。対照観察期終了時の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期終了時の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者について、12.5 mg 併用群では有害事象としてストレス心筋症 (1 例)、心房粗動 (1 例)、心電図 ST-T 部分異常 (1 例)、25 mg 併用群では心房細動 (1 例) が報告された。程度は 12.5 mg 併用群の心房粗動 (1 例) が中等度であった以外、いずれも軽度であった。

機構は、以上の検討結果を踏まえ、本剤と TZD 剤併用療法における心血管系リスクについて考察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-004 試験における SMQ⁷ MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) に該当する有害事象及びその他の定義での MACE による分析を行い、表 14 及び表 15 に結果を示した。

⁶ 同一被験者において複数の異なる有害事象が発現した場合、その事象数を例数として計上した。

⁷ Standardized MedDRA Queries : MedDRA 標準検索式

表 14 SMQ MACE に該当する有害事象の発現状況 (CCT-004 試験)

有害事象名	ピオグリタゾン 単独群 (n=115)	12.5 mg 併用群 (n=111)	25 mg 併用群 (n=113)
SMQ MACE (合計)	3.5 (4)	0.0 (0)	3.5 (4)
血中 CK 増加	2.6 (3)	0.0 (0)	3.5 (4)
脳梗塞	0.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数)

表 15 MACE 分析対象における有害事象一覧 (CCT-004 試験)

被験者 (年齢・性別)	投与群	有害事象名	投与日数 (日)	SMQ MACE	Custom MACE	Core MACE
(50 歳代男性)	ピオグリタゾン単独群	脳梗塞	75	Yes	Yes	Yes
(60 歳代男性)	25 mg 併用群	血中 CK 増加	58	Yes	No	No
(40 歳代女性)	25 mg 併用群	血中 CK 増加	56	Yes	No	No
(60 歳代女性)	ピオグリタゾン単独群	血中 CK 増加	28	Yes	No	No
(60 歳代女性)	ピオグリタゾン単独群	血中 CK 増加	54	Yes	No	No
(70 歳代女性)	ピオグリタゾン単独群	血中 CK 増加	16	Yes	No	No
(30 歳代男性)	25 mg 併用群	血中 CK 増加	14	Yes	No	No
(50 歳代女性)	25 mg 併用群	血中 CK 増加	14	Yes	No	No

SMQ MACE に該当する有害事象の発現頻度は、ピオグリタゾン単独群と 25 mg 併用群で同じであった。ピオグリタゾン単独群でみられた脳梗塞 (1 例、高度) 以外、程度はすべて軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。また、ピオグリタゾン単独群でみられた脳梗塞 (1 例) の程度は高度で重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

MACE 分析では、ピオグリタゾン単独群でみられた脳梗塞は Custom MACE⁸に該当し、Core MACE⁹であると判定された。

CCT-004 試験は、心血管系リスクに関する評価を目的とした試験ではないこと、心血管系リスクに関する有害事象の発現頻度は低く、総症例数も 339 例と少ないことから、MACE 分析を用いて本剤と TZD 剤併用による心血管系リスクへの影響について結論付けることは困難と考える。しかしながら、MACE 発現頻度が非常に低いものの、Core MACE の発現頻度は、ピオグリタゾン単独群及び本剤併用群でそれぞれ 1 例及び 0 例と同程度であったことから、現時点では本剤と TZD 剤併用療法により心血管系リスクを上昇させる可能性はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤と TZD 剤併用療法により心血管系リスクが上昇する所見は現時点で得られていないとする申請者の説明は理解する。しかしながら、海外第 III 相試験における 12.5 mg 投与群と 25 mg 投与群を比較した場合、25 mg 投与群での脂質代謝異常関連有害事象が多く発現する傾向がみられていること、DPP-4 阻害薬投与による GIP (glucose dependent insulinotropic peptide) 濃度の上昇が脂肪細胞に対する効果 (Flatt PR, *Diabetic Med*, 2008; 25: 759-764) を通じて脂質代謝に影響を与え

⁸ FDA が採択した MedDRA の有害事象リストから、該当する有害事象を特定

⁹ SMQ の狭域検索及びすべての重篤な有害事象から該当する有害事象を抽出し、その後、心臓専門医によって MACE としての妥当性判定を行う。

る可能性も考えられること、臨床試験における症例数及び投与期間は限られており、心血管系イベントについて提出された臨床試験成績からレトロスペクティブに集計するのみでは、長期投与時の心血管系リスク評価に限界があること、米国での審査により EXAMINE 試験¹⁰の実施が求められ当該試験を実施中であること、糖尿病患者における潜在的な心血管系リスクに日本人と外国人とで相違があると考えられること (Hayashi T, *et al.*, *Cir J*, 2008; 72: 218-25) 等を踏まえ、本剤の既承認効能における製造販売後調査も考慮し、EXAMINE 試験の成績と比較検討できるような製造販売後調査を立案し、当該調査において日本人の心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考える (「(7) 製造販売後調査について」の項を参照)。

4) その他

① 腫瘍発現との関連性

機構は、OCT-004 試験における新生物の発現状況 (表 16) より、長期に亘る本剤と TZD 剤併用療法実施時に性別により腫瘍発現リスクに差が生じる可能性や、性ホルモンの影響を受けやすい腫瘍が発現する傾向がみられないか、申請者に説明を求めた。

表 16 新生物の発現状況 (安全性解析対象集団: OCT-004 試験)

良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	12.5 mg 併用群 (n=166)	25 mg 併用群 (n=165)
子宮平滑筋腫	1.2 (2)	0.0 (0)
膀胱癌	0.0 (0)	0.6 (1)
乳癌	0.6 (1)	0.0 (0)
子宮頸部癌	0.6 (1)	0.0 (0)
結腸癌	0.6 (1)	0.0 (0)
胃癌	0.6 (1)	0.0 (0)
グロームス腫瘍	0.0 (0)	0.6 (1)
肝臓血管腫	0.0 (0)	0.6 (1)
前立腺癌	0.0 (0)	0.6 (1)
胃新生物	0.6 (1)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数)

申請者は、以下のように回答した。本剤単独投与時における腫瘍関連有害事象の発現について、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独療法試験 2 試験 (CCT-001 試験及び OCT-001 試験、いずれも初回申請の際に評価済、以下、「国内単独療法試験」) のデータを併合し検討した。国内単独療法試験における本剤 25 mg 群の腫瘍関連 SOC の有害事象発現頻度は、男性 1.3 % (1/75 例)、女性 4.5 % (1/22 例) であった。なお、CCT-001 試験におけるプラセボ群 (12 週間投与) では、男性及び女性のいずれ

¹⁰ 急性冠症候群を有する 2 型糖尿病患者を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した際の心血管系イベントの発現についてプラセボとの比較により検証することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (最大観察期間約 3 年、平均観察期間 1.5 年)。用法・用量は、プラセボ又は本剤 25 mg を 1 日 1 回、ただし中等度及び高度・末期の腎機能障害者に対してはそれぞれ 12.5 mg 及び 6.25 mg 経口投与とされた。主要評価項目は「無作為割付け後、主要 MACE (心血管事象に起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中) のいずれかが最初に発現するまでの期間」とされた。

においても「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（以下、「腫瘍関連 SOC」）の有害事象はみられなかった。本剤と TZD 剤併用療法についても、CCT-004 及び OCT-004 試験のデータを併合し検討した。国内 TZD 剤併用療法試験における本剤 25 mg 併用群の腫瘍関連 SOC の有害事象発現頻度は、男性 2.8 %（3/107 例）、女性 1.7 %（1/58 例）であり、CCT-004 試験におけるピオグリタゾン単独群（12 週間投与）では、男性 1.3 %（1/76 例）、女性 2.6 %（1/39 例）であった。以上のように、国内 TZD 剤併用療法試験における腫瘍関連 SOC の有害事象発現頻度は国内単独療法試験と同程度であり、また国内 TZD 剤併用療法試験で、性別及び投与量の増加による発現頻度の増加は認められなかったと考える。なお、本剤 12.5 mg 併用群の女性における腫瘍関連 SOC の有害事象発現頻度は 7.7 %（5/65 例）とやや高値で、5 例中 4 例は女性特有の事象（子宮平滑筋腫 2 例、乳癌及び子宮頸部癌各 1 例）であった。同様の傾向は、国内外の本剤の臨床試験ではみられていないこと、及び用量依存性がみられていないことから、国内 TZD 剤併用療法試験の本剤 12.5 mg 併用群において偶発的にみられたものとする。さらに、本剤と TZD 剤併用療法による海外第 III 相試験（SYR-322-009、OPI-001 及び OPI-002 試験）の成績を併合解析した（以下、「海外 TZD 剤併用療法試験」）。海外 TZD 剤併用療法試験における腫瘍関連 SOC の有害事象発現頻度は、25 mg 併用群で男性 1.1 %（4/366 例）、女性 0.5 %（2/387 例）であった。また、これらの数値はピオグリタゾン単独群の男性 0.9 %（3/319 例）、女性 1.3 %（5/328 例）及び本剤単独群の男性 0.0 %（0/76 例）、女性 1.5 %（5/88 例）と同程度であり、本剤と TZD 剤併用療法による腫瘍関連 SOC の有害事象発現頻度の増加はみられず、特定の腫瘍の発現が多い傾向もみられなかった。

性ホルモンが関連する可能性のある腫瘍については、海外 TZD 剤併用療法試験の 12.5 mg 併用群に前立腺癌（1 例）、25 mg 併用群に子宮平滑筋腫（1 例）がみられたのみであり、発現数が少ないため検討することはできなかった。

機構は、本剤と TZD 剤併用療法において本剤投与量の増加に伴う腫瘍関連 SOC の発現頻度増加は認められていないとの申請者の回答は理解するものの、臨床試験における投与期間及び検討症例数は限られていること、本剤と TZD 剤併用療法は長期に亘り実施されると考えるものの、長期間に亘って DPP-4 を阻害したときの全身への影響については類薬の海外における情報を含めても不明な点があると考え、等から、製造販売後調査において引き続き腫瘍に関して情報収集する必要があると考える。

② 免疫系障害

機構は、免疫系障害に関連する鼻咽頭炎の発現について、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-004 試験における鼻咽頭炎の発現頻度は、ピオグリタゾン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 5.2 %（6/115 例）、

4.5 % (5/111 例) 及び 12.4 % (14/113 例) であり、ピオグリタゾン単独群と 12.5 mg 併用群では同程度であったが、25 mg 併用群では両群より高かった。すべての鼻咽頭炎の程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。OCT-004 試験における鼻咽頭炎の発現頻度は、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 32.5 % (54/166 例) 及び 33.3 % (55/165 例) であり、すべての鼻咽頭炎の程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。しかしながら、本剤による DPP-4 阻害が免疫系の機能に何らかの修飾を及ぼす可能性については、臨床使用上の潜在的リスクとして認識しておくべきと考えることから、製造販売後調査において引き続き鼻咽頭炎に関して情報収集する予定である。

機構は、回答を了承した。

③ 皮膚及び皮下組織障害

機構は、CCT-004 試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象発現頻度がピオグリタゾン単独群に比べて 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群で高かったことについて、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-004 試験における「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象の発現頻度は、ピオグリタゾン単独群の 1.7 % (2/115 例) と比較して、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でやや高かった (12.5 mg 併用群 4.5 % (5/111 例)、25 mg 併用群 6.2 % (7/113 例))。しかしながら、程度は軽度であり、かつほとんどの有害事象は一過性で、本剤併用中に消失又は軽快した。また、発現時期に一定の傾向はみられなかった。一方、「皮膚および皮下組織障害」に分類される副作用の発現頻度は、ピオグリタゾン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群で大きな違いはみられなかった (ピオグリタゾン単独群 1 例 1 件、12.5 mg 併用群 0 例 0 件、25 mg 併用群 2 例 4 件)。以上のことから、本剤と TZD 剤併用療法において、「皮膚および皮下組織障害」に関する懸念すべき安全性の問題はないと考える。しかしながら、他の DPP-4 阻害薬で「皮膚および皮下組織障害」が注目されていることから、製造販売後調査において引き続き「皮膚および皮下組織障害」に関して情報収集する予定である。

機構は、回答を了承した。

④ 膵炎

申請者は、以下のように説明している。国内 TZD 剤併用療法試験では膵炎の発現は認められていない。一方、海外で実施された OPI-001 試験の 12.5 mg 単独群で 1 例、OPI-002 試験のピオグリタゾン 30 mg+本剤 25 mg 併用群で 1 例認められており、いずれも重篤な有害事象と判断されている。

機構は、GLP-1 受容体アゴニストや他の DPP-4 阻害薬で膵炎の発現が国内外で認め

られており、また、本剤の海外臨床試験においても膵炎が認められていることから、製造販売後調査において引き続き膵炎に関して情報収集する必要があると考える。

⑤ 体重増加

申請者は、以下のように説明している。CCT-004 試験の治療期終了時（治療期 12 週目）における対照観察期終了時からの体重変化量（平均値）は、ピオグリタゾン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.03 kg、0.48 kg 及び 0.46 kg であり、本剤併用群で体重がやや増加したが、いずれもその増加量はわずかであり、臨床的に問題となるほどの体重増加ではないと判断した。OCT-004 試験の治療期終了時（治療期 52 週目）における体重変化量（平均値）は、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 1.24 kg 及び 1.30 kg であり、いずれもその増加量はわずかであり、臨床的に問題となるほどの体重増加ではないと判断した。

機構は、体重の変化は長期に亘る 2 型糖尿病治療に影響を与えられられていること、CCT-004 試験及び OCT-004 試験において体重の増加傾向がみられていること、安全性の観点からピオグリタゾン塩酸塩投与中は体重増加に留意すべきと考えられていること等から、ピオグリタゾン塩酸塩の添付文書と同様に急激な体重増加がみられた場合の処置等について本剤の添付文書でも注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において体重増加に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤と TZD 剤併用療法における有効性が示され（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えることから（「(3) 安全性について」の項を参照）、既に承認済みの初回申請における効能・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ない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ。②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用）に加えて「③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用」の効能・効果を追加することに問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、用量について以下のように説明している。本剤の臨床用量を検討する目的で実施した CCT-001 試験（単独療法）における 12.5 mg 群と 25 mg 群及び CCT-003 試験（ α -GI 併用療法）における 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群では、HbA_{1c}、空腹時血糖についてほぼ同程度の変化量を示したが、治療期終了時（治療期 12 週目）における食後 2 時間血糖値の低下量は、CCT-001 試験では 25 mg 群の方が 12.5 mg 群より大きく、CCT-003 試験では 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群で同程度であった。治療期終了時（治療期 12 週目）における HbA_{1c} のコントロール指標達成率（5.8%未満、6.5%

未満)は、いずれも 12.5 mg 併用群よりも 25 mg 併用群の方が高かった。CCT-004 試験において、プラセボ、本剤 12.5 mg 又は 25 mg を TZD 剤併用下、二重盲検法により 12 週間投与したところ、HbA_{1c} 変化量は、12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群で同程度であったが、治療期終了時(治療期 12 週目)における空腹時血糖及び食後 2 時間血糖値の変化量は、12.5 mg 併用群よりも 25 mg 併用群の方が大きかった(表 2 及び表 3)。安全性については、いずれの群においても問題はみられなかった。以上より、有効性において 25 mg 併用群は 12.5 mg 併用群を上回り、安全性は両群ともに良好であったことから、本剤と TZD 剤併用療法における用量を 25 mg/日と判断した。

機構は、以下のように考える。有効性の観点から、CCT-004 試験における HbA_{1c} 変化量は 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群で同程度であり(表 2)、空腹時血糖、食後 2 時間血糖値の変化量は 25 mg 併用群の方が 12.5 mg 併用群よりも大きい傾向を示している(表 3)。安全性の観点から、浮腫関連事象や鼻咽頭炎の発現頻度は 25 mg 併用群の方が 12.5 mg 併用群よりやや高い傾向が認められているが(「(3) 安全性について 2) 浮腫」及び「4) その他 ②免疫系障害」の項を参照)、安全性の上で問題となるほどの違いが現時点でみられているわけではない。また、既承認の本剤の単独療法及び α -GI 併用療法における通常用量が 25 mg/日であることも勘案すると、本剤と TZD 剤併用療法における本剤の通常用量を 25 mg/日とすることに大きな問題はないと考える。なお、浮腫が発現した場合の対処方法として、患者の状態に応じて本剤又はピオグリタゾン塩酸塩の減量又は投与中止、ループ利尿剤を投与する等の注意喚起を行うことが必要と考える(腎機能障害患者における用量については、「(6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照)。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。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、腎機能障害患者における本剤の用量について、以下のように説明している。海外の腎機能障害者及び健康成人男女を対象に本剤 50 mg を単回経口投与したところ、中等度腎機能障害者($C_{CR}=30\sim 50$ mL/min)、高度腎機能障害者($C_{CR}<30$ mL/min)及び末期腎不全患者では、健康成人に比べて、アログリプチンの曝露量($AUC_{(0-t_{1/2c})}$)がそれぞれ約 2.08 倍、3.19 倍及び 3.81 倍高かった。この結果から、腎機能障害患者において健康成人と同程度の曝露量とするために、中等度腎機能障害患者では 12.5 mg/日、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では 6.25 mg/日に減量することとした(初回申請時において評価済)。

機構は、腎機能障害患者における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-004 試験及び CCT-001 試験において、腎機能障害患者($C_{CR}<80$ mL/min)及び腎機能正常患者($C_{CR}\geq 80$ mL/min)の C_{CR} の変化量

に大きな違いはみられなかったことから、本剤と TZD 剤を併用しても腎機能障害患者の腎機能障害を進行させることはないと判断した。また、腎機能障害患者における有害事象の発現頻度は、CCT-004 試験ではピオグリタゾン単独群 51.9 % (14/27 例)、12.5 mg 併用群 38.7 % (12/31 例)、25 mg 併用群 44.4 % (12/27 例)、CCT-001 試験ではプラセボ群 63.2 % (12/19 例)、12.5 mg 群 68.8 % (11/16 例)、25 mg 群 31.6 % (6/19 例)であった。以上より、腎機能障害患者において、本剤単独療法又は TZD 剤単独療法に比べ、本剤と TZD 剤の併用によって安全上の問題が生じる可能性は低いと判断した。ただし、CCT-004 試験及び CCT-001 試験では、「明らかな腎障害のあるもの」を除外基準に規定していたことを勘案し、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する予定である。

機構は、回答を了承した。

2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は主に腎で代謝され、肝での代謝をほとんど受けない。海外で実施した本薬の薬物動態に対する肝機能の影響を検討した臨床薬理試験 (SYR-322-023 試験) の成績から、肝機能障害患者に本剤を投与しても、本薬の薬物動態はほとんど変動しないと推察された。一方、TZD 剤であるピオグリタゾン塩酸塩は主に肝で代謝されるが、ピオグリタゾン塩酸塩の製造販売後調査及びこれまでの臨床試験において、肝機能障害患者における安全性に大きな問題はみられていない。さらに、本剤とピオグリタゾン塩酸塩の薬物相互作用試験 (SYR-322-017 試験) の結果、本剤とピオグリタゾン塩酸塩の薬物動態に併用投与による影響はみられず、安全性及び忍容性も良好であった。以上より、肝機能障害患者における本剤と TZD 剤併用療法の安全性は、本剤又はピオグリタゾン塩酸塩の単独療法における安全性と同様と推察された。なお、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する予定である。

機構は、回答を了承した。

3) 高齢者

申請者は、高齢者における安全性について、以下のように説明している。OCT-004 試験の 64 歳以下の被験者における有害事象発現頻度は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用群でそれぞれ 86.2 % (100/116 例) 及び 88.3 % (91/103 例) であり、65 歳以上の被験者における有害事象発現頻度は、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 90.0 % (45/50 例) 及び 90.3 % (50/62 例) といずれも CCT-004 試験におけるピオグリタゾン単独群における発現頻度 (64 歳以下 41.6 % (32/77 例) 65 歳以上 60.5 % (23/38 例)) より高いものの、併用群間の発現頻度は同程度であった。64 歳以下と 65 歳以上の被

験者における有害事象発現頻度を比較すると、12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群では、層間で発現頻度に大きな違いはなく、ピオグリタゾン単独群（CCT-001 試験）では 65 歳以上の方が発現頻度はやや高かった。OCT-004 試験における「浮腫関連事象」の発現状況を年齢別・ピオグリタゾン塩酸塩投与量別に検討した結果を表 17 に示す。ほとんどの層（年齢及びピオグリタゾン塩酸塩投与量）で、12.5 mg 併用群と比較して、25 mg 併用群で「浮腫関連事象」の発現頻度がやや高かったものの、その程度は層間で大きな違いはみられなかった。

表 17 年齢層及びピオグリタゾン塩酸塩投与量別の浮腫関連事象の発現状況（OCT-004 試験）

		64 歳以下			65 歳以上		
		ピオグリタゾン塩酸塩 投与量		合計	ピオグリタゾン塩酸塩 投与量		合計
		15 mg/日	30 mg/日		15 mg/日	30 mg/日	
例数	本剤併合	126	93	219	56	56	112
	12.5 mg 併用	71	45	116	23	27	50
	25 mg 併用	55	48	103	33	29	62
浮腫関連事象	本剤併合	5.6 (7)	8.6 (8)	6.8 (15)	3.6 (2)	7.1 (4)	5.4 (6)
	12.5 mg 併用	2.8 (2)	6.7 (3)	4.3 (5)	0.0 (0)	3.7 (1)	2.0 (1)
	25 mg 併用	9.1 (5)	10.4 (5)	9.7 (10)	6.1 (2)	10.3 (3)	8.1 (5)

発現頻度%（発現例数）

機構は、以下のように考える。64 歳以下の層と 65 歳以上の層とでは、安全性について臨床上の大きな問題が生じるほどの違いはみられていないと考えるが、高齢者では急激に腎機能が低下することがあること、高齢者での検討症例は多くはないことを踏まえ、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査について

申請者は、食事療法、運動療法に加え、TZD 剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤と TZD 剤の長期併用時の安全性及び有効性を検討する目的で、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の実施を計画している。

機構は、製造販売後調査において引き続き低血糖症、浮腫、心血管系リスク、腫瘍、膵炎、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考えており、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た。その結果、特に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ついて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-1）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、食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病に対する本剤の有効性は示されていると判断する。安全性については許容可能と考えるが、製造販売後調査において引き続き低血糖症、浮腫、心血管系リスク、腫瘍、膵炎、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

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、2 型糖尿病を効能・効果として本剤とチアゾリジン系薬剤との併用について承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 7 月 14 日

I. 申請品目

[販売名] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一般名] アログリプチン安息香酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 10 日¹¹

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) 有効性について

本剤と TZD 剤併用療法の有効性は示されていると考えた機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

1) 低血糖症

機構は、CCT-004 試験における低血糖症の発現頻度は、ピオグリタゾン単独群、本剤 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群でいずれも同程度であったこと、OCT-004 試験における 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群の低血糖症の発現頻度も同程度であったこと、また、観察された低血糖症はいずれも軽度又は中等度であり重篤な低血糖症はみられなかったことから、本剤と TZD 剤併用療法における低血糖症のリスクは許容可能と考えた。しかしながら、本剤と TZD 剤併用療法は長期に亘り実施されると考えること、低血糖症は患者の長期予後に関連する重要な副作用であり、低血糖症の発現に留意する必要があると考えること、臨床試験における検討症例は限られていること等から、添付文書において適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖症に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員から他の既承認の DPP-4 阻害薬ではスルホニルウレア

¹¹ 本申請については、単独療法及び α -GI との併用療法の初回承認申請（2008 年 9 月 29 日）の後、初回申請が承認される前に新有効成分含有医薬品の製造販売承認申請として行われた（2009 年 11 月 10 日）。その後 2010 年 4 月に単独療法及び α -GI との併用療法が承認されたことから、製造販売承認申請は取り下げられ、XXXXXXXXXX 製造販売承認事項一部変更承認申請（2010 年 6 月 10 日）が行われた。

剤（以下、「SU 剤」）との併用において、市販後に重篤な低血糖症の発現が報告され、添付文書における低血糖症に係る注意喚起が強化されたことから、本剤の添付文書でも同様の注意喚起が必要ではないかとの意見が示された。この点については、既に添付文書において DPP-4 阻害薬と SU 剤を併用する場合は SU 剤の減量を検討する旨等の注意喚起を記載するよう厚生労働省医薬食品局安全対策課から申請者に指示がなされており（「使用上の注意」の改訂について（平成 22 年 4 月 27 日付 薬食安発 0427 第 1 号））、当該指示に基づき申請者によって対応がなされていることから、問題はないと考える。

2) 浮腫

機構は、CCT-004 及び OCT-004 試験の本剤 25 mg 併用群における浮腫関連事象の発現頻度は、12.5 mg 併用群及びピオグリタゾン単独群と比較してやや高い傾向がみられたものの、いずれの浮腫関連事象も軽度なものであり、浮腫関連事象の発現とピオグリタゾン塩酸塩投与量及び性別の関係に一定の関係はみられていないことから、適正使用がなされる限り本剤と TZD 剤併用療法において浮腫関連事象の発現が臨床上的大きな問題となる可能性は低いと考えた。しかしながら、両試験において浮腫関連事象が発現した約半数の症例では利尿薬による処置を受けていること、CCT-004 及び OCT-004 試験に組み入れられた被験者は、組み入れ前に問題となるような副作用（浮腫関連事象）がみられずに両試験においてピオグリタゾン塩酸塩の投与継続が可能と判断された被験者と考えられること、臨床試験における症例数は限られていること等から、浮腫に関する適切な注意喚起や浮腫が発現した場合の対処について適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き浮腫に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ、機構は、浮腫が発現した場合の対処方法等について注意喚起するよう求めた。

申請者は、重要な基本的注意において、TZD 剤との併用により循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現することがあるので観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、患者の状態に応じて TZD 剤を減量あるいは中止し、ループ利尿剤を投与するなど適切な処置を行う旨を記載し、注意喚起を行うと回答した。

機構は、浮腫発現時の対処方法の 1 つとして、患者の状態に応じて TZD 剤のみならず本剤の減量又は投与中止を考慮するような注意喚起を行うことも必要ではないかと考えたが、TZD 剤と浮腫発現の関連性については、医療従事者においては一般に知られていると考えられ、また、浮腫発現時には TZD 剤を減量又は中止することが本剤を減量又は中止するよりも臨床的観点から適切と考え、申請者の回答を了承した。

3) 心血管系リスク

機構は、以下のように考えた。本剤と TZD 剤併用療法により心血管系リスクが上昇

する所見は現時点で得られていないとする申請者の説明は理解できるものの、海外第 III 相試験における本剤 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群を比較した場合、25 mg 併用群において脂質代謝異常関連有害事象が多く発現する傾向がみられていること、DPP-4 阻害薬投与による GIP 濃度の上昇が脂肪細胞に対する効果 (Flatt PR, *Diabetic Med*, 2008; 25: 759-764) を通じて脂質代謝に影響を与える可能性も考えられること、臨床試験における症例数及び投与期間は限られており、心血管系イベントについて提出された臨床試験成績からレトロスペクティブに集計するのみでは、長期投与時の心血管系リスク評価に限界があること、米国での審査により EXAMINE 試験の実施が求められ当該試験を実施中であること、糖尿病患者における潜在的な心血管系リスクに日本人と外国人とで相違があると考えられること (Hayashi T, *et al.*, *Cir J*, 2008; 72: 218-25) 等を踏まえ、本剤の既承認効能における製造販売後調査も考慮し、EXAMINE 試験の成績と比較検討できるような製造販売後調査を立案し、当該調査において日本人の心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考えた (「(4) 製造販売後調査について」の項を参照)。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性の観点から、本剤と TZD 剤併用療法における本剤の通常用量を 25 mg/日とすることに大きな問題はないと考えた (浮腫が発現した場合の対処方法については、「(2) 安全性について 2) 浮腫」の項を参照)。この機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 製造販売後調査 (長期使用に係る特定使用成績調査) について

機構は、低血糖症、浮腫、心血管系リスク、腫瘍、膵炎、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者に係る安全性に関して情報収集する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。専門協議を踏まえ、機構は、低血糖症、浮腫、心血管系リスク、腫瘍、膵炎、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者に係る安全性について検討可能な長期使用に係る特定使用成績調査の計画案を提示するよう求めた。

申請者は、有害事象として低血糖症、腫瘍、膵炎、浮腫及び血管浮腫関連症状、免疫系障害、皮膚および皮下組織障害、心血管系イベント等が報告された場合には詳細な情報 (診断、経過観察のために実施した画像検査や臨床検査の結果等) を収集すると回答した。

機構は、製造販売後調査の観察期間を 12 ヶ月、調査予定症例数を 1000 例としていることについて、本併用療法における心血管系リスクについてどのような検討を行う予定であるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与時の心血管系有害事象については、本

調査以外に、他の併用効能申請等において合計 8000 例の症例を 1 年間観察する予定であることから、それらの結果を含めて総合的に検討することで心血管系リスクについての評価が可能と考える。また、別途臨床試験として実施する EXAMINE 試験（国内症例の最大観察期間 年）では、基礎治療薬として TZD 剤が投与されている患者が 組み入れられると予測しており、本併用療法における心血管系リスクに関連する項目の 年目及び 年目における も評価する予定である。

機構は、以下のように考える。多数の症例数で評価するとしても心血管系リスクを 1 年間の観察期間で十分評価することは困難と考えるものの、本剤の既承認効能において観察期間 3 年間とした 3000 例の製造販売後調査が実施され、心血管系リスクについて検討されることになっており、さらに、EXAMINE 試験に基礎治療薬として TZD 剤が投与されている患者も今後ある程度組み入れられることが予想されることから、TZD 剤との併用療法において観察期間を 3 年間とした心血管系リスクを評価するための調査を別途実施する必要性は低いと考える。

以上を踏まえ、低血糖症、腫瘍、肺炎、浮腫及び血管浮腫関連症状、免疫系障害、皮膚および皮下組織障害、心血管系イベント等が報告された場合には詳細な情報（診断、経過観察のために実施した画像検査や臨床検査の結果等）を収集するとの回答について特段問題ないと判断した。

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	上 2-3	本剤 12.5 mg 群では-9.7~・・・、本剤 25 mg 群では	本剤 12.5 mg 併用群では-9.7~・・・、本剤 25 mg 併用群では																																																										
20	下 16-15	25 mg 併用群の 1 例（末梢性浮腫）を除く症例では治験薬の投与が継続された。	（削除）																																																										
22	上 13	心臓障害の重篤な有害事象	心臓障害及び神経系障害に関連する重篤な有害事象																																																										
22	表 11	<p>表 11 心臓障害及び脳血管障害に関連する・・・</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>・・・</th> <th>・・・</th> <th>・・・</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>すべての重篤な有害事象</td> <td>4.3 (5)</td> <td>8.4 (14)</td> <td>6.7 (11)</td> </tr> <tr> <td>・・・</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>うつ血性心不全</td> <td>0.0 (0)</td> <td>0.0 (0)</td> <td>0.6 (1)</td> </tr> </tbody> </table>		・・・	・・・	・・・	すべての重篤な有害事象	4.3 (5)	8.4 (14)	6.7 (11)	・・・				うつ血性心不全	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	<p>表 11 心臓障害及び神経系障害に関連する・・・</p> <p>「すべての重篤な有害事象」及び「回転性めまい」の行を削除</p>																																										
	・・・	・・・	・・・																																																										
すべての重篤な有害事象	4.3 (5)	8.4 (14)	6.7 (11)																																																										
・・・																																																													
うつ血性心不全	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)																																																										
23	表 13	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">OCT-004 試験</th> </tr> <tr> <th>12.5mg 併用群 (n=166)</th> <th>25mg 併用群 (n=165)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総コレステロール (mg/dL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>対照観察期終了時</td> <td>200.1 (29.66)</td> <td>204.0 (33.58)</td> </tr> <tr> <td>HDL コレステロール (mg/dL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>対照観察期終了時</td> <td>60.9 (17.25)</td> <td>57.8 (15.82)</td> </tr> <tr> <td>LDL コレステロール (mg/dL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>対照観察期終了時</td> <td>118.4 (25.91)</td> <td>123.1 (28.96)</td> </tr> <tr> <td>トリグリセリド (mg/dL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>対照観察期終了時</td> <td>118.4 (80.95)</td> <td>130.4 (107.61)</td> </tr> </tbody> </table>		OCT-004 試験		12.5mg 併用群 (n=166)	25mg 併用群 (n=165)	総コレステロール (mg/dL)			対照観察期終了時	200.1 (29.66)	204.0 (33.58)	HDL コレステロール (mg/dL)			対照観察期終了時	60.9 (17.25)	57.8 (15.82)	LDL コレステロール (mg/dL)			対照観察期終了時	118.4 (25.91)	123.1 (28.96)	トリグリセリド (mg/dL)			対照観察期終了時	118.4 (80.95)	130.4 (107.61)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">OCT-004 試験</th> </tr> <tr> <th>12.5mg 併用群 (n=166)</th> <th>25mg 併用群 (n=165)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総コレステロール (mg/dL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>対照観察期終了時</td> <td>208.5 (32.36)</td> <td>211.6 (34.04)</td> </tr> <tr> <td>HDL コレステロール (mg/dL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>対照観察期終了時</td> <td>64.4 (17.68)</td> <td>62.8 (17.22)</td> </tr> <tr> <td>LDL コレステロール (mg/dL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>対照観察期終了時</td> <td>124.9 (29.20)</td> <td>128.8 (31.55)</td> </tr> <tr> <td>トリグリセリド (mg/dL)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>対照観察期終了時</td> <td>128.0 (87.39)</td> <td>135.3 (91.35)</td> </tr> </tbody> </table>		OCT-004 試験		12.5mg 併用群 (n=166)	25mg 併用群 (n=165)	総コレステロール (mg/dL)			対照観察期終了時	208.5 (32.36)	211.6 (34.04)	HDL コレステロール (mg/dL)			対照観察期終了時	64.4 (17.68)	62.8 (17.22)	LDL コレステロール (mg/dL)			対照観察期終了時	124.9 (29.20)	128.8 (31.55)	トリグリセリド (mg/dL)			対照観察期終了時	128.0 (87.39)	135.3 (91.35)
	OCT-004 試験																																																												
	12.5mg 併用群 (n=166)	25mg 併用群 (n=165)																																																											
総コレステロール (mg/dL)																																																													
対照観察期終了時	200.1 (29.66)	204.0 (33.58)																																																											
HDL コレステロール (mg/dL)																																																													
対照観察期終了時	60.9 (17.25)	57.8 (15.82)																																																											
LDL コレステロール (mg/dL)																																																													
対照観察期終了時	118.4 (25.91)	123.1 (28.96)																																																											
トリグリセリド (mg/dL)																																																													
対照観察期終了時	118.4 (80.95)	130.4 (107.61)																																																											
	OCT-004 試験																																																												
	12.5mg 併用群 (n=166)	25mg 併用群 (n=165)																																																											
総コレステロール (mg/dL)																																																													
対照観察期終了時	208.5 (32.36)	211.6 (34.04)																																																											
HDL コレステロール (mg/dL)																																																													
対照観察期終了時	64.4 (17.68)	62.8 (17.22)																																																											
LDL コレステロール (mg/dL)																																																													
対照観察期終了時	124.9 (29.20)	128.8 (31.55)																																																											
トリグリセリド (mg/dL)																																																													
対照観察期終了時	128.0 (87.39)	135.3 (91.35)																																																											

頁	行	改訂前	改訂後
25	下 4	本剤 12.5 mg 投与群と 25 mg 投与群を比較した場合、25 mg 投与群において	本剤 12.5 mg 併用群と 25 mg 併用群を比較した場合、25 mg 併用群において
26	下 3	腫瘍関連 SOC	「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（以下、「腫瘍関連 SOC」）
27	上 1-2	「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（以下、「腫瘍関連 SOC」）	腫瘍関連 SOC
31	上 14	腎で代謝	腎で排泄
31	下 7-6	OCT-004 試験	国内 TZD 剤併用療法試験
31	下 3	90.3 % (50/62 例)	90.3 % (56/62 例)

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。また、再審査期間は、本剤の初回承認申請で付された再審査期間に合致するよう平成 30 年 4 月 15 日までとすることが適当であると判断する。なお、初回承認申請（単独療法及び α -GI 併用療法）と同様に以下の指示事項を付すことが適切と考える。

[効能・効果] 2 型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。
①食事療法、運動療法のみ
②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
（下線部追加）

[用法・用量] 通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[指示事項] 海外で実施中の EXAMINE 試験の成績が得られ次第、当該成績を速やかに提出するとともに、適切に医療現場に情報提供すること。