

審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ソニアス配合錠LD、同配合錠HD
[一 般 名] ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 7 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 11 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、グリメピリドは劇薬に該当し、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 10 月 6 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] ソニアス配合錠 LD、同配合錠 HD（スマクト配合錠 LD、同配合錠 HD から変更）
- [一般名] ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 7 月 27 日
- [剤形・含量] 1 錠中にピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリド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)	グリメピリド
ソニアス配合錠 LD	16.53 mg (15 mg)	1 mg
同配合錠 HD	33.06 mg (30 mg)	3 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 10 月 6 日

- [販 売 名] ソニアス配合錠 LD、同配合錠 HD（スマクト配合錠 LD、同配合錠 HD から変更）
- [一 般 名] ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 7 月 27 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、単剤併用投与から本配合剤への切り替えによる有効性、安全性、服薬遵守への影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。また、製造販売後において、ピオグリタゾン塩酸塩を使用しても十分な効果が得られない患者における安全性及び有効性についても情報収集する必要がある。

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グリメピリド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/グリメピリドとして 15 mg/1 mg 又は 30 mg/3 mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 22 年 8 月 10 日

I. 申請品目

[販売名] スマクト配合錠 LD、同配合錠 HD
[一般名] ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 7 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中に、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリド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)	グリメピリド
スマクト配合錠 LD	16.53 mg (15 mg)	1 mg
同配合錠 HD	33.06 mg (30 mg)	3 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スルホニルウレア系薬剤を併用している場合
②チアゾリジン系薬剤単剤又はスルホニルウレア系薬剤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/グリメピリドとして 15 mg/1 mg 又は 30 mg/3 mg) を朝食前又は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

スマクト配合錠（以下、「本配合剤」）は、スルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」）であるグリメピリドと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 年にビグアナイド系薬剤（以下、「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、グリメピリド製剤（販売名：アマリール 0.5 mg 錠、同 1 mg 錠、同 3 mg 錠）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ない場合に限る。）」の効能・効果にて承認された後、2010 年 6 月に効能・効果及び用法・用量の変更に係る承認事項一部変更承認がなされ、効能・効果が「2 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ない場合に限る。)」に変更されている。

SU 剤は膵島β細胞のSU受容体に結合しインスリン分泌を促進するのに対し、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、インスリン抵抗性を改善する。したがって、SU 剤と TZD 剤の併用療法は、それぞれの作用機序から 2 型糖尿病患者におけるインスリン分泌不足、インスリン抵抗性増大という 2 つの病態を同時に改善することが期待される合理的な治療であると申請者は考え、また医療用配合剤とすることで患者の利便性向上が期待できるとして、本配合剤の開発を開始した。なお、ピオグリタゾン塩酸塩の SU 剤との併用療法については、既に承認されているものの、当該併用効能を取得する目的で実施された第 III 相二重盲検比較試験 (CCT-012 試験) の実施当時、グリメピリドが国内で未承認であり、CCT-012 試験で用いられた SU 剤はグリベンクラミドとグリクラジドであったためピオグリタゾン塩酸塩のグリメピリドとの併用試験成績は含まれていなかった。その後 1999 年 9 月にグリメピリドが本邦で承認され、国内において SU 剤の中ではグリメピリドが最も汎用されるようになったことから、本配合剤の承認申請のためにピオグリタゾン塩酸塩のグリメピリドとの併用試験成績の収集が必要とされ、ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合剤の臨床薬理試験 (第 III 相非盲検試験 : OCT-001 試験) が実施された。

今般申請者は、得られた臨床試験成績等よりグリメピリド及びピオグリタゾン塩酸塩を配合剤とすることの科学的合理性を含め、医療用配合剤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、グリメピリドとピオグリタゾン塩酸塩の配合剤は、海外では米国で 2006 年 7 月、EU で 2007 年 1 月に承認されたのを含め、2010 年 7 月現在、世界 29 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他、MF登録番号 [REDACTED] 及び MF登録番号 [REDACTED] のピオグリタゾン塩酸塩も用いる。なお、申請者により日本薬局方 (以下、「日局」) の適合品として管理されている。

原薬 (グリメピリド) は、MF登録番号 [REDACTED] を用いる。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。なお、申請者による原薬 (グリメピリド) の規格及び試験方法として、確認試験 (赤外吸収スペクトル)、純度試験 (重金属、類縁物質、シス異性体)、水分、強熱残分及び含量が設定され、管理されている。

(2) 製剤

製剤は、ピオグリタゾン塩酸塩層にピオグリタゾン塩酸塩、賦形剤、結合剤、崩壊剤及び

滑沢剤、グリメピリド層にグリメピリド、賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤及び着色剤を含有する積層錠で、円形の素錠である。1錠中にピオグリタゾン及びグリメピリドとして、それぞれ15 mg及び1 mgを含有する製剤（以下、「15/1 mg錠」）並びに30 mg及び3 mgを含有する製剤（以下、「30/3 mg錠」）が申請されている。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燥剤とともに錠剤を入れたもの）とされている。

製剤は（ ）により製造される。製造工程は、第一工程（ ）工程（ ）、第二工程（ ）工程（ ）、第三工程（ ）工程（ ）、第四工程（ ）工程（ ）、第五工程（ ）工程（ ）、第六工程（ ）工程（ ）、第七工程（ ）工程（ ）、第八工程（PTP包装、瓶包装）からなり、第（ ）工程～第（ ）工程において（ ）が、第（ ）工程～第（ ）工程において（ ）が製造され、第（ ）工程において、（ ）が製造される。第（ ）工程、第（ ）工程、第（ ）工程及び第（ ）工程が重要工程とされ、第（ ）工程及び第（ ）工程では（ ）、第（ ）工程では（ ）、（ ）、（ ）、第（ ）工程では（ ）が工程管理として設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外吸収スペクトル（ピオグリタゾン塩酸塩、グリメピリド）、純度試験（類縁物質（ピオグリタゾン塩酸塩由来）及び類縁物質（グリメピリド由来）、製剤均一性、溶出性及び含量が設定されている。また、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）、シス異性体（グリメピリド由来）、（ ）、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包装品及び瓶包装品各3ロット（パイロットスケール）について、長期保存試験（25℃/60%RH、24ヵ月）、加速試験（40℃/75%RH、6ヵ月）が実施され、1ロット（パイロットスケール）について、苛酷試験（光 [D65、シャーレ/ポリ塩化ビニリデン製フィルム、積算照度120万lx・h、総近紫外放射エネルギー347W・h/m²]）が実施された。試験項目として、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法（ピオグリタゾン塩酸塩、グリメピリド）、HPLC（ピオグリタゾン塩酸塩、グリメピリド）、類縁物質（ピオグリタゾン塩酸塩由来）、類縁物質（グリメピリド由来）、シス異性体、溶出性、乾燥減量、硬度及び含量が設定された。なお、長期保存試験及び加速試験では、微生物限度（総好気性微生物数、総真菌数、大腸菌）も試験項目とされた。その結果、長期保存試験及び加速試験において、15/1 mg錠及び30/3 mg錠で類縁物質（ ）の（ ）及び類縁物質合計量が経時的に増加し、15/1 mg錠で（ ）がわずかに減少した。また、加速試験において15/1 mg錠及び30/3 mg錠の（ ）がわずかに上昇した。苛酷試験（光）の結果、30/3 mg錠で試験開始時の白色の層（ピオグリタゾン塩酸塩層）が（ ）

■。その他の測定項目においては経時的な品質の変化は認められなかった。

以上、長期保存試験（24 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 包装品又は瓶包装品で室温保存するとき、36 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、審査の過程において、誤って分割投与されるリスクを考慮し、両面に線が入った素錠から線なしの素錠に変更されたことによる品質への影響について、説明を求めた。

申請者は、錠剤のサイズ・形状に変更はなく両製剤の品質は同等であると考えたと回答した。

機構は、本配合剤の安定性に特段の懸念は認められず、線の有無のみにより品質に大きな影響を与えることはない判断し、回答を了承した。

機構は、本配合剤のグリメピリド由来類縁物質のうち、総類縁物質の規格について、本配合剤の安定性試験結果等の実測値を踏まえて再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。総類縁物質の規格を再検討した結果、第十六改正日局原案のグリメピリド錠の規格が「総類縁物質は 3.0 %以下」であることから、総類縁物質の規格値を「■ %以下」から「■ %以下」に変更する。なお、各製剤 3 ロットの実測値及び加速試験の結果に基づいて、製造工程中及び有効期間における■の増加量の最大値を推定したところ、総類縁物質の推定最大比率は、15/1 mg 錠で■ %、30/3 mg 錠で■ %であった。

機構は、回答を了承した。

以上、機構は、原薬の規格及び試験方法、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

アクトス錠初回承認申請時に併用投与時の薬理試験について評価済みのため、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

<提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝及び排泄について検討されていない。

<審査の概略>

機構は、本配合剤の承認申請にあたり非臨床薬物動態試験を実施しなかったことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本配合剤の有効成分は、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドであり、各有効成分の薬物動態は既に明らかになっている。ピオグリタゾン塩酸塩は、

主にチトクローム P450 (以下、「CYP」) 2C8 及び CYP3A4 により代謝され、その他 CYP2C9 を含む複数の CYP 分子種も関与すると考えられる。ピオグリタゾン塩酸塩が各種 CYP (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) に及ぼす影響を確認した結果、いずれの CYP 分子種に対してもほとんど影響を与えないことから、ピオグリタゾン塩酸塩を他剤と併用投与してもピオグリタゾン塩酸塩による CYP 阻害に起因する薬物相互作用が発現する可能性は低いと考える。一方、グリメピリドは主に CYP2C9 により代謝されることが報告されているが (Langtry H D & Balfour J A, *Drugs*, 1998; 55: 563-584)、グリメピリドが CYP 分子種に及ぼす影響については報告がない。さらに、CPH-002 試験及び日本人健康成人男子を対象としたピオグリタゾン塩酸塩の第 I 相臨床試験 (アクトス錠初回申請時添付資料)、並びに OCT-001 試験の結果から、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドは互いの薬物動態に影響を与えず、本配合剤投与時に薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えた。以上から、本配合剤の有効成分の薬物動態は十分に説明が可能であると考え、本配合剤の申請に際し、新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

機構は、以下のように考える。非臨床試験においてピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドを併用投与したときの薬物動態が検討されておらず、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリド各単剤¹をそれぞれ投与したときの薬物動態と同様であるか否かについては不明と考える。ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドとの薬物動態学的相互作用の有無について、示された各単剤の非臨床試験成績からは十分な検討はできないものの、臨床試験において薬物相互作用が示唆される結果は認められていないことを踏まえると、本申請に際し、本配合剤投与による非臨床薬物動態試験を実施しなかったことが臨床上大きな問題に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 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>」の項を参照)。

(iii) 毒性試験成績の概要

併用投与時の毒性について検討されていない。

<審査の概略>

機構は、既にピオグリタゾン塩酸塩は SU 剤との併用療法が承認されており、臨床における相当の使用実態があり、毒性標的器官の類似等による毒性増強の可能性は低いと考える。また、市販後データにおいてピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリド併用時に安全性上の特段の懸念もみられていないことから、本申請に際し、併用投与時の毒性について検討されていないことに大きな問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

¹ 本審査報告書中、「単剤」は有効成分として1成分を含む製剤 (例: ピオグリタゾン塩酸塩製剤、グリメピリド製剤) を意味する。「単剤併用」とした場合は、異なる有効成分を含有する2つの「単剤」が併用投与されること (例: ピオグリタゾン塩酸塩製剤とグリメピリド製剤の併用療法) を意味する。

(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-002、122340 及び 122330 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外の食事の影響試験（EC103 試験）の成績が提出された。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、定量下限は血漿中ピオグリタゾン未変化体とその代謝物（M-II、M-III 及び M-IV）についてはいずれも 20 ng/mL、血清中ピオグリタゾン未変化体については 25 ng/mL、血漿中グリメピリド未変化体とその代謝物（M1 及び M2）及び血清中グリメピリド未変化体についてはいずれも 1 ng/mL であった。なお、「4. 臨床に関する資料」の項において、ピオグリタゾン塩酸塩の投与量は、フリー体であるピオグリタゾンとしての量で表記した。

(1) 生物学的同等性試験

1) 本配合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-002<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（計画被験者数 72 例）を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩 30 mg 単剤（アクトス錠 30）とグリメピリド 3 mg 単剤（アマリール 3 mg 錠）の併用投与時と、本配合剤（30/3 mg 錠）投与時の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2×2 クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本配合剤（30/3 mg 錠）1 錠又はアクトス錠 30 及びアマリール 3 mg 錠各 1 錠（単剤併用）を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 72 例全例が安全性解析対象集団とされ、第 1 期の単剤併用投与 2 日目に有害事象が発現し、併用禁止薬の使用により治験を中止した 1 例を除く 71 例が薬物動態解析対象集団とされた。

ピオグリタゾン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均比（本配合剤投与/単剤併用投与）とその両側 90%信頼区間は、0.997 [0.912, 1.089] 及び 1.008 [0.943, 1.077]、グリメピリド未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均比（本配合剤投与/単剤併用投与）とその両側 90%信頼区間は、0.989 [0.923, 1.060] 及び 0.983 [0.956, 1.010] 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）における同等性の判定基準内であった。

安全性について、単剤併用投与時の 1 例に中等度の血管迷走神経性失神が認められ、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」とされた。本事象は治験薬投与 2 日目に発現し、同日中に回復したが、併用禁止薬の使用により治験中止となった。死亡例、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。臨床的に意義のある血液生化学検査値及び尿検査値の変動は認められず、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）、心電図所見及び体重においても、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2) 申請製剤間の溶出試験 (5.3.1.2-2 : 試験番号 122340<20■■年■■月〜■■月>、5.3.1.2-3 : 122330<20■■年■■月〜20■■年■■月>)

ピオグリタゾン塩酸塩について、30/3 mg 錠 1 錠を標準製剤、15/1 mg 錠 2 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■■水準であり、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。

グリメピリドについて、30/3 mg 錠 1 錠を標準製剤、15/1 mg 錠 3 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、含量違いガイドラインに準じて判断すれば■■水準であり、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 EC103<20■■年■■月>参考資料)

外国人健康成人男女 (計画被験者数 24 例) を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリド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、無作為化非盲検 2×2 クロスオーバー試験が実施された。本試験では、欧州で承認されている最終製剤の 45/4 mg錠 (以下、「MF²錠」) が用いられた。

用法・用量は、MF 錠 1 錠を絶食下又は高脂肪食摂取開始後約 30 分に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 24 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

ピオグリタゾン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-t_{lq}}$ (定量可能な時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積) の幾何平均比 (高脂肪食摂取後投与/絶食下投与) とその両側 90 %信頼区間は、1.053 [0.927, 1.197] 及び 1.053 [0.967, 1.147]、グリメピリド未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-t_{lq}}$ の幾何平均比 (高脂肪食摂取後投与/絶食下投与) とその両側 90 %信頼区間は、1.220 [1.116, 1.333] 及び 0.977 [0.941, 1.014] であった。

<審査の概略>

(1) 生物学的同等性試験について

機構は、提出された生物学的同等性試験 (CPH-002、122340 及び 122330 試験) の成績より、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリド各単剤と本配合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 (EC103 試験) で用いられた製剤は欧州で承認されている最終製

² 欧州で承認されている製剤 : Modified Formulation

剤（MF錠）であること、MF錠投与時のグリメピリド未変化体の薬物動態はグリメピリド単剤とは異なり食事の影響を受けたことから、日本人を対象に国内申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する必要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。国内申請製剤の30/3 mg錠は、MF錠とピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドがそれぞれの層間で含量違い（含量違いガイドラインに基づく変更水準はそれぞれ■水準及び■水準）であることから、含量違いガイドラインに準じてMF錠を標準製剤、国内申請製剤の30/3 mg錠を試験製剤として溶出試験を行った。その結果、ピオグリタゾン塩酸塩については、試験製剤の溶出挙動は標準製剤と同等と判断された。グリメピリドについては、pH■以外の試験液（pH1.2、■、水）では試験製剤の溶出挙動は標準製剤と同等と判断された。pH■の試験液ではMF錠についてのみ、推定されるグリメピリドの溶解度を超えることから、平均溶出率の判定基準に適合しなかったと考える。追加で実施した溶出試験（pH■で標準製剤3錠と試験製剤4錠、pH■で標準製剤1錠と試験製剤1錠及び標準製剤3錠と試験製剤4錠、pH■+0.1%ポリソルベート80で標準製剤1錠と試験製剤1錠及び標準製剤3錠と試験製剤4錠、pH■+0.1%ポリソルベート80で標準製剤1錠と試験製剤1錠及び標準製剤3錠と試験製剤4錠をそれぞれ比較）の結果、いずれの試験条件においても試験製剤の溶出挙動は標準製剤と同等であった。さらに、標準製剤と試験製剤間の飽和溶解度の影響をなくすため、標準製剤は900 mL、試験製剤は675 mLの試験液量を用いて溶出試験を行った結果、いずれの試験条件（pH1.2、■、■、水）においても試験製剤の溶出挙動は標準製剤と同等であった。以上のことから、MF錠と国内申請製剤は同等と考えられた。また、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの主な代謝酵素であるCYP2C8及びCYP2C9の遺伝子多型のアレル頻度には民族差が知られているが（Daily EB & Aquilante CL, *Pharmacogenomics*, 2009; 10: 1489-1510、Kirchheiner J & Brockmoeller J, *Clin Pharmacol Ther*, 2005; 77:1-16）、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ約83%及び約107%と報告されており（Hanefeld M, *Int J Clin Pract Suppl*, 2001; 121: 19-25、Badian M, et al., *Drug Metabol Drug Interact*, 1994; 11: 331-339）、初回通過効果の寄与はほとんど無視しうる程度と考えられること、及び健康成人を対象に本配合剤単回投与又は各単剤を単回併用投与した国内外の生物学的同等性試験の成績（ピオグリタゾン未変化体の C_{max} （CPH-002試験（国内）、EC101³及びEC106試験⁴（海外）の順、以下同順）は配合剤投与時で1183.2、909.5及び1061.58 ng/mL、単剤併用投与時で1193.9、975.0及び1025.64 ng/mL、 AUC_{0-inf} は配合剤投与時で11842.2、11414.424及び11118.6 ng・h/mL、単剤併用投与時で11812.1、11496.456及び10674.2 ng・h/mL、グリメピリド未変化体の C_{max} （用量で補正した値）は配合剤投与時で74.181、78.1及び79.631 ng/mL、単剤併用投与時で76.801、82.5及び78.340 ng/mL、 AUC_{0-inf} （用量で補正した値）は配合剤投与時で423.235、325.631及び411.3 ng・h/mL、単剤

³ 外国人健康成人男女（被験者数68例）を対象に、配合剤（30/2 mg錠）を単回投与又はピオグリタゾン塩酸塩30 mg単剤及びグリメピリド2 mg単剤（いずれも海外市販製剤）を単回併用投与した試験。

⁴ 外国人健康成人男女（被験者数68例）を対象に、配合剤（30/4 mg錠）を単回投与又はピオグリタゾン塩酸塩30 mg単剤及びグリメピリド4 mg単剤（いずれも海外市販製剤）を単回併用投与した試験。

併用投与時で 426.255、317.551 及び 397.5 ng・h/mL) から、両薬物のバイオアベイラビリティは民族間で大きく異なる可能性は低いと推察された。なお、EC103 試験の結果、高脂肪食摂取後投与時のグリメピリド未変化体の C_{max} は空腹時投与時の約 1.2 倍であったが、空腹時投与時及び高脂肪食摂取後投与時における有害事象発現頻度はそれぞれ 66.7 % (16/24 例) 及び 33.3 % (8/24 例) であり、高脂肪食摂取後投与時の方が低かったことから、この程度の C_{max} の上昇は臨床的に問題ないと考える。以上のことから、日本人を対象に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、新たに提出された溶出試験成績等を踏まえ、日本人を対象に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>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は検討されていない。

(2) 臨床薬物動態

ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合剤の臨床薬理試験 (第Ⅲ相非盲検試験)

(5.3.5.2-1 : 試験番号 OCT-001 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

グリメピリド投与中の日本人 2 型糖尿病患者 (計画被験者数 52 例、各群 26 例) を対象に、本配合剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び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 ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合剤の臨床薬理試験 (第Ⅲ相非盲検試験)」の項を参照)。

治験薬が少なくとも 1 回は投与された被験者のうち、グリメピリド未変化体の血漿中濃度が適切に測定された 31 例が血漿中グリメピリド未変化体濃度の解析対象集団とされた。

対照観察期終了時 (グリメピリド単剤投与) 及び治療期 2 週時 (本配合剤投与) の血漿中トラフ濃度 (平均値 ± 標準偏差) は、グリメピリド未変化体については 15/1 mg 群で 7.012 ± 19.710 及び 6.182 ± 19.868 ng/mL、30/3 mg 群で 18.07 ± 46.870 及び 13.22 ± 27.900 ng/mL、グリメピリドの代謝物 M1 については 15/1 mg 群で 3.969 ± 7.2751 及び 2.534 ± 3.5086 ng/mL、30/3 mg 群で 9.534 ± 15.155 及び 9.024 ± 14.497 ng/mL、M2 については 15/1 mg 群で 1.091 ± 3.1420 及び 0.5632 ± 1.4691 ng/mL、30/3 mg 群で 2.683 ± 5.5102 及び 3.016 ± 6.0251 ng/mL であった。

<審査の概略>

ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドとの薬物動態学的相互作用について

機構は、ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドとの薬物動態学的相互作用について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬物代謝に関与する CYP 分子種を推定した *in vitro* 試験成績より、ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドの代謝に関与する CYP 分子種の観点から、

ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドの併用投与において、一方が他方の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、CPH-002 試験及び日本人健康成人男子を対象としたピオグリタゾン塩酸塩の第I相臨床試験（アクトス錠初回申請時添付資料）における血中ピオグリタゾン未変化体のAUC_{0-72h}を、両試験の試験デザイン、採血時点、定量法の違い等を考慮した上で間接比較した結果、CPH-002 試験の30/3 mg錠単回投与（n=71）では12.2±3.9 µg·h/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、各単剤単回併用投与（n=71）では12.2±4.0 µg·h/mL、第I相臨床試験（アクトス錠初回申請時添付資料）のピオグリタゾン塩酸塩単回投与（n=8）では11.9±2.4 µg·h/mLと同様の値であったこと、CPH-002 試験の各単剤単回併用投与の結果からシミュレーションした、各単剤反復併用投与時の投与9日目の血中ピオグリタゾン未変化体のC_{max}及びAUC_{0-24h}の予測値（1.2 µg/mL及び11.9 µg·h/mL）は、第I相臨床試験（アクトス錠初回申請時添付資料）のピオグリタゾン塩酸塩反復投与時の投与9日目のC_{max}及びAUC_{0-24h}の実測値（1.7 µg/mL及び15.3 µg·h/mL）とほぼ同様の値であったことから、グリメピリドはピオグリタゾン塩酸塩の薬物動態に影響を与えないと考えられた。また、OCT-001 試験において、グリメピリド未変化体及びその代謝物（M1 及びM2）の血漿中トラフ濃度は、治療期2週後の本配合剤（15/1 mg錠又は30/3 mg錠）反復投与時と対照観察期終了時のグリメピリド（1 mg又は3 mg）反復投与時とで同様な値であったことから、ピオグリタゾン塩酸塩はグリメピリドの薬物動態に影響を与えないと考えられた（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要（2）臨床薬物動態」の項を参照）。さらに、アクトス錠15及び同錠30における市販後調査⁵結果を併合したデータ（以下、「国内PMSデータ」）におけるピオグリタゾン塩酸塩30 mgとグリメピリド3 mgの併用投与（以下、「30+3 mg群」）12週後のHbA_{1c}変化量（平均値）は-1.25%であり（n=98）、ピオグリタゾン塩酸塩の第III相二重盲検比較試験（アクトス錠初回申請時添付資料）におけるピオグリタゾン塩酸塩30 mgとグリメピリド以外のSU剤の併用投与12週後のHbA_{1c}変化量（平均値）と同程度（-1.24%、n=56）であった。国内PMSデータにおける、ピオグリタゾン塩酸塩15 mgとグリメピリド1 mgの併用投与（以下、「15+1 mg群」）（n=181）又は30+3 mg群（n=163）の併用投与において3%以上の頻度で発現した有害事象は、いずれもピオグリタゾン塩酸塩又はグリメピリドの添付文書において既に注意喚起がなされている事象であり、低血糖症も含め、その発現頻度は添付文書に副作用として記載のある発現頻度（浮腫：8.2%、低血糖症、体重増加、AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P、γ-GTPの上昇：いずれも0.1～5%未満）を大きく上回るものではなく、また、国内PMSデータにおけるこれらの有害事象の内容及び発現頻度は、15 mg群（n=3187）と15+1 mg群（n=181）の間、及び30 mg群（n=3020）と30+3 mg群（n=163）の間にそれぞれ大きな差はみられなかった。以上より、ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドの薬物相互作用は示唆されなかった。

機構は、上記の申請者の回答、並びにOCT-001 試験の有効性及び安全性の成績を踏まえ（「4.

⁵ アクトス錠15等の再審査申請（2005年11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）、「特別調査（長期使用調査）」（実施期間2000年6月～2003年9月、調査例数418例）、「その他の特別調査（肝機能に対する調査）」（実施期間1999年12月～2004年3月、調査例数21743例）を対象とした。

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) 有効性について」及び「(4) 安全性について」の項を参照)、ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドとの間に臨床上問題となるような薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと判断した。

(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>

有効性又は安全性の評価資料として、日本人を対象としたピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合剤の臨床薬理試験(第Ⅲ相非盲検試験:OCT-001試験)の成績が提出された。また参考資料として、国内PMSデータが提出された。

ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合剤の臨床薬理試験(第Ⅲ相非盲検試験) (5.3.5.2-1:試験番号OCT-001<20██年██月~20██年██月>)

グリメピリド投与中の日本人の2型糖尿病患者⁶(計画被験者数52例、各群26例)を対象に、グリメピリドにピオグリタゾン塩酸塩を併用した時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、4週間の対照観察期(グリメピリド1日1回1mg又は3mg)の後、対照観察期にグリメピリド1mgが投与された場合は本配合剤15/1mg錠(以下、「15/1mg群」)、グリメピリド3mgが投与された場合は本配合剤30/3mg錠(以下、「30/3mg群」)に切り替えられた。本配合剤の投与期間(治療期)は8週間とされた。なお、対照観察期及び治療期における用法(朝食前又は朝食後)及びグリメピリドの用量は、対照観察期開始時の過去4週間のグリメピリドの用法及び用量と同一とされた。

総投与例数62例(15/1mg群31例、30/3mg群31例)全例が最大の解析対象集団(Full Analysis Set:以下、「FAS」とされ、安全性解析対象集団及び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HbA_{1c}とされ、主解析とされた対照観察期終了時から各評価時点(治療期2週、4週、8週、治療期終了時)におけるHbA_{1c}変化量の結果は、表1のとおりであった。

⁶ 主な選択基準:対照観察期開始時(-4週)の過去4週間及び対照観察期間中に、食事・運動療法(実施可能な場合)に加えてグリメピリドを一定の用法・用量(1日1回1mg又は1回3mg、朝食前又は朝食後投与)で使用している者、対照観察期開始2週間後(-2週)のHbA_{1c}が7.0%以上10.0%未満の者。

表 1 対照観察期終了時から各評価時点における HbA_{1c} 変化量

評価時点	15/1mg 群 (n=31)			30/3mg 群 (n=31)		
	HbA _{1c}	対照観察期終了 時からの変化量	p 値 ^{b)}	HbA _{1c}	対照観察期終了 時からの変化量	p 値 ^{b)}
対照観察期終了時	7.96±0.757	—	—	8.41±0.681	—	—
治療期 2 週時	7.79±0.715	-0.17±0.204	<0.0001	8.37±0.754	-0.05±0.330	0.4527
治療期 4 週時	7.66±0.676	-0.31±0.331	<0.0001	8.19±0.803	-0.23±0.426	0.0061
治療期 8 週時	7.38±0.616	-0.59±0.556	<0.0001	7.86±0.890	-0.55±0.637	<0.0001
治療期終了時 ^{a)}	7.38±0.616	-0.59±0.556	<0.0001	7.86±0.890	-0.55±0.637	<0.0001

単位：％、平均値±標準偏差

a) Last Observation Carried Forward (LOCF)

b) 一標本 t 検定、有意水準両側 5％、検定の多重性は考慮されていない。

また、副次評価項目は空腹時血糖とされ、対照観察期終了時から治療期終了時の空腹時血糖の変化量（平均値±標準偏差）は、15/1 mg 群で-12.5±21.67 mg/dL、30/3 mg 群で-29.1±35.38 mg/dL であった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、15/1 mg 群で 29.0％（9/31 例）、30/3 mg 群で 67.7％（21/31 例）であり、副作用の発現頻度は、15/1 mg 群で 16.1％（5/31 例）、30/3 mg 群で 32.3％（10/31 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、表 2 のとおりであった。

表 2 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用

	15/1 mg 群 (n=31)		30/3 mg 群 (n=31)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全有害事象	29.0 (9)	16.1 (5)	67.7 (21)	32.3 (10)
上気道の炎症	6.5 (2)	0.0 (0)	19.4 (6)	0.0 (0)
体重増加	6.5 (2)	6.5 (2)	12.9 (4)	9.7 (3)
浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	9.7 (3)	9.7 (3)
便秘	0.0 (0)	0.0 (0)	6.5 (2)	6.5 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.2 (1)	3.2 (1)	6.5 (2)	0.0 (0)

発現頻度％（発現例数）、MedDRA/J ver.11.1

死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。

低血糖症の発現頻度は、30/3 mg 群 3.2％（1/31 例）であり、副作用と判断されたが、軽度であった。なお、15/1 mg 群において低血糖症は認められなかった。

浮腫関連事象（浮腫及び末梢性浮腫）の発現頻度は、15/1 mg 群 3.2％（1/31 例：末梢性浮腫）、30/3 mg 群 12.9％（4/31 例：浮腫 3 例、末梢性浮腫 1 例）であり、いずれも副作用と判断されたが、軽度であった。

臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

心電図所見に関する有害事象はみられなかった。

治療期終了時における体重の変化量（平均値）は、15/1 mg 群で 1.29 kg、30/3 mg 群で 2.09 kg であった。

< 審査の概略 >

(1) 臨床的位置づけについて

機構は、以下のように考える。グリメピリド及びピオグリタゾン塩酸塩は単剤として国内

の医療現場で汎用されている薬剤であり、SU剤で効果不十分な場合にピオグリタゾン塩酸塩を併用する効能・効果が既に承認されていること、ピオグリタゾン塩酸塩のSU剤との併用療法に関する市販後の調査結果から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されていること、本申請に際し実施されたOCT-001試験の成績（「(3) 有効性について」、「(4) 安全性について」の項を参照）を踏まえると、本配合剤を2型糖尿病の治療薬として位置づけることに大きな問題はないと考える。なお、医療用配合剤としての本配合剤の投与対象の適切性については、OCT-001試験における対象患者、「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」（日本糖尿病学会編、以下、「国内ガイドライン」）では、2型糖尿病治療において、経口血糖降下薬の単剤による治療により血糖コントロールが不良の場合に、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、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（「(5) 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。グリメピリド及びピオグリタゾン塩酸塩各単剤の併用と本配合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-002、122330及び122340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）。また、SU剤で効果不十分な場合に、ピオグリタゾン塩酸塩を併用する効能・効果については既に承認されており、さらに有効性については本申請に際し実施されたOCT-001試験の成績等（詳細は、「(3) 有効性について」の項を参照）から示されており、安全性についてはOCT-001試験成績及び国内PMSデータ（詳細は、「(4) 安全性について」の項を参照）から懸念はないと考えることから、本配合剤について、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。既存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: 1015-1021、Pladevall M, *et al.*, *Diabetes Care*, 2004; 27: 2800-2805)、服薬遵守には服薬錠数の関与もあり、2型糖尿病においては2剤併用よりも単剤の服薬遵守率が高いこと (Dailey G, *et al.*, *Clin Ther.* 2001; 23: 1311-1320)、2剤併用から配合剤に切り替えた場合には服薬遵守率が高くなること (Melikian C, *et al.*, *Clin Ther.* 2002; 24: 460-467) が報告されている。これらの報告を踏まえると、本配合剤に切り替えることで製剤の種類及び服薬錠数が減少することにより、各単剤の併用療法と比べて服薬遵守率が向上し、良好な血糖コントロールが可能になると考える。

機構は、基本的に配合剤は、患者の状態に応じた各有効成分の用量調節が事前になされ、状態が安定した段階で患者の利便性の観点から適用を考慮することが適切な薬剤と考えるが、医療現場において本配合剤で治療中の患者の血糖コントロールが不十分となり、本配合剤に加えてピオグリタゾン塩酸塩又はグリメピリド単剤が併用された場合 (本配合剤と単剤の併用) 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。本配合剤によって十分な血糖コントロールが得られず、ピオグリタゾン塩酸塩又はグリメピリドの増量が必要と判断された場合、本配合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、原則として本配合剤の投与を中止し、単剤を用いた併用療法に変更されるものと推察する。本配合剤と単剤を併用する場合には、本配合剤のみの投与時と比べて1日あたりの服薬錠数は増加し、また、グリメピリドが2回に分割投与される場合は1日あたりの服薬回数も増加することから、患者の利便性は低下する。しかしながら、糖尿病患者では降圧薬や脂質異常症用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、そのような場合は本配合剤の使用により総服薬錠数が少なくなることから、患者の利便性向上に寄与する一面もあると考える。安全性については、各有効成分の既承認用法・用量の範囲内であれば、本配合剤と単剤を併用しても、本配合剤のみの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る。

機構は、以下のように考える。ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドをそれぞれ1日15 mg及び1 mg又は1日30 mg及び3 mg併用することが適当と判断される患者においては、本配合剤に切り替えることにより、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期待でき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、本配合剤に切り替えた場合、服用錠数が減少することが、患者の利便性の向上を通じて、血糖コントロールの改善にどの程度影響するかは不明であり、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配合剤で十分な血糖コントロールが得られない場合、本配合剤とピオグリタゾン塩酸塩又はグリメピリド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服薬回数が増加する可能性があることに鑑みると、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、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、本配合剤は原則として、用法・用量の変更が必要なく、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。

以上の点について、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 有効性について

1) グリメピリド効果不十分例における有効性について

機構は、OCT-001試験のデザインについて、非盲検非対照試験としたこと、HbA_{1c}は過去1～2ヵ月間の平均血糖値を反映する指標であることから、主要評価項目をHbA_{1c}とした当該試験の治療期（8週間）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。OCT-001試験の目的は、ピオグリタゾン塩酸塩のグリメピリドとの併用投与時の有効性及び安全性を臨床試験において検討することであり、本配合剤の有効性の検証を目的としたものではない。客観的な有効性指標であるHbA_{1c}、血糖等の検査データを採用したことから、観察バイアスが評価に影響を及ぼさなかったと考える。したがって、ピオグリタゾン塩酸塩のグリメピリドとの併用投与時のピオグリタゾン塩酸塩の上乗せ効果について、OCT-001試験が非盲検非対照試験であっても、その成績をピオグリタゾン塩酸塩のSU剤との併用療法について承認を取得した際のCCT-012試験の成績や、国内PMSデータと比較することで検討することは可能と考える。

主要評価項目（HbA_{1c}）と治療期（8週間）との関係については、「糖尿病治療ガイド2008-2009」（日本糖尿病学会編、以下、「糖尿病治療ガイド」）において、HbA_{1c}は過去1～2ヵ月間の平均血糖値を反映する指標で、個々の患者での値のばらつきが少なく、血糖コントロール状態の最も重要な指標であるとされている。OCT-001試験の目的を考慮すると、安定かつ血糖コントロール状態の最も重要な指標とされるHbA_{1c}を主要評価項目としたことは適切であり、また、治療期については、糖尿病領域の一般的な第II相又は第III相試験における治療期間（12～16週間）は必要ではなく、8週間で有効性が確認できると考えた。FDAの糖尿病治療薬の臨床評価ガイダンス案「Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention」（2008年2月29日公表）では、食後血糖を改善する薬剤に関して、臨床的意義のあるHbA_{1c}変化量として-0.3%が例示されており、OCT-001試験では表1に示したように、治療期終了時のHbA_{1c}変化量（平均値）は15/1 mg群で-0.59%、30/3 mg群で-0.55%であった。

さらに、申請者は、有効性について以下のように説明している。

OCT-001試験とCCT-012試験でピオグリタゾン塩酸塩1日30 mgが投与された群同士を比較検討したところ、CCT-012試験では選択基準として対照観察期における空腹時血糖の基準を「150 mg/dL以上」として特に上限値を設定しなかったため、治療開始時のHbA_{1c}（平均値±標準偏差）はOCT-001試験で8.41±0.681%、CCT-012試験で9.88±1.52%と相違がみられた。そこで、この相違が評価へ及ぼす影響を検討するため、CCT-012試験のSU剤とピオグリタゾン塩酸塩併用群を治療開始時のHbA_{1c}で層別した上で、HbA_{1c}低値の集団とOCT-001試験の30/3 mg群を比較した（表3）。その結果、各時点のHbA_{1c}及び空腹時血糖の変化量は両試験で大きく異ならなかった。

表 3 治療開始時のHbA_{1c}別のHbA_{1c}及び空腹時血糖の変化量

試験名	治療開始時のHbA _{1c} (%)による層別	治療開始時のHbA _{1c} (%)	HbA _{1c} 変化量 (%)		空腹時血糖変化量 (mg/dL)	
			4週	8週	4週	8週
OCT-001 (30/3 mg群)	7.1~9.9 (全体)	8.41±0.681 (n=31)	-0.23±0.426 (n=31)	-0.55±0.637 (n=31)	-28.8±32.29 (n=31)	-29.1±35.38 (n=31)
CCT-012 (併用群)	7.3~13.6 (全体)	9.88±1.52 (n=61)	-0.39±0.54 (n=61)	-0.91±0.94 (n=57)	-25.4±33.1 (n=59)	-36.6±40.7 (n=56)
	7.3~9.9	8.79±0.703 (n=34)	-0.36±0.459 (n=34)	-0.75±0.815 (n=32)	-26.0±33.68 (n=32)	-37.8±40.43 (n=31)
	10.0~13.6	11.25±1.080 (n=27)	-0.44±0.632 (n=27)	-1.12±1.056 (n=25)	-24.7±32.95 (n=27)	-35.2±41.84 (n=25)

平均値±標準偏差

また、ピオグリタゾン塩酸塩のグリメピリドとの長期併用投与時における効果の持続について、国内PMSデータでは、投与開始時からのHbA_{1c}変化量（平均値±標準偏差（評価例数）、以下同様）は、15+1 mg群で1ヵ月後-0.33±0.672 %（n=112）、2ヵ月後-0.86±1.069 %（n=92）、3ヵ月後-1.03±1.252 %（n=102）、6ヵ月後-1.32±1.581 %（n=100）、12ヵ月後-1.00±1.333 %（n=67）、18ヵ月後-0.85±1.359 %（n=60）であり、30+3 mg群で1ヵ月後-0.39±0.740 %（n=100）、2ヵ月後-1.05±1.147 %（n=91）、3ヵ月後-1.25±1.262 %（n=98）、6ヵ月後-1.44±1.479 %（n=106）、12ヵ月後-1.16±1.479 %（n=70）、18ヵ月後-1.54±1.377 %（n=54）であり、いずれの投与群とも投与開始時と比較して投与後すべての時点で意義のある低下がみられた。以上のように、長期併用時に血糖降下作用が安定して持続することが示唆され、効果の減弱等を示唆する傾向はみられなかった。

機構は、OCT-001試験では、対照観察期が4週間と短期間であり、血糖コントロールの状態が安定する前にピオグリタゾン塩酸塩が併用開始された被験者も含まれている可能性があるため、ピオグリタゾン塩酸塩の併用開始時（対照観察期間）にHbA_{1c}の変動が小さかった症例と変動が大きかった症例に分けて、有効性を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

OCT-001試験の15/1 mg群では、対照観察期にHbA_{1c}の変動が大きかった症例⁷（以下、「非安定例」）が存在したことから、15/1 mg群から非安定例の6例を除いた25例（以下、「安定例」）について解析した結果、安定例における対照観察期-4週から0週のHbA_{1c}変化量は-0.16±0.432 %（平均値±標準偏差、以下同様）、治療期0週から4週の変化量は-0.29±0.336 %、治療期4週から8週の変化量は-0.26±0.344 %であった。このように、安定例では治療期における4週間ごとのHbA_{1c}の変化量の絶対値は、対照観察期に比べて大きかった。一方、30/3 mg群では対照観察期間中のHbA_{1c}の変動が10 %を超えた症例は2例であり、安定例における対照観察期-4週から0週のHbA_{1c}変化量は0.00±0.406 %、治療期0週から4週の変化量は-0.19±0.403 %、治療期4週から8週の変化量は-0.31±0.383 %であった。

機構は、グリメピリド効果不十分例における有効性について、以下のように考える。本来であれば、OCT-001試験は、グリメピリドで効果不十分な患者を対象に、ピオグリタゾン塩

⁷ 対照観察期開始時（-4週）及び対照観察期終了時（0週）のHbA_{1c}の差が対照観察期終了時（0週）のHbA_{1c}の10.0 %を超えていた例

酸塩の併用療法における有効性の検証を目的とした試験として実施されるべきであったと考える。また、HbA_{1c}は検査時から1~2ヵ月遡る期間における平均血糖値が反映されるが、OCT-001試験では対照観察期終了時から各評価時点（治療期2週、4週、8週、治療期終了時）におけるHbA_{1c}変化量で評価されたため、8週時点ではピオグリタゾン塩酸塩の上乗せ効果が十分に反映されていない可能性があること、OCT-001試験には基礎治療薬であるグリメピリドの投与を開始してから8週間程度の症例も含まれている可能性があり、それらの患者はグリメピリド効果不十分例と必ずしも判断できず、8週時点の成績に影響した可能性が否定できないこと等から、OCT-001試験の有効性評価には限界があると考ええる。しかしながら、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドは、経口血糖降下薬が処方されている患者のうち、それぞれ3~4割の患者に処方されているという調査結果もある国内の医療現場で汎用されている薬剤であり、ピオグリタゾン塩酸塩とSU剤の併用療法は既に承認されていること（1999年、国内PMSデータからピオグリタゾン塩酸塩とSU剤の併用療法について相当の臨床使用経験があると考えられることも勘案すると、グリメピリド単剤1 mg又は3 mgで効果不十分な患者に対して、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリド単剤と生物学的に同等と判断される本配合剤が投与される（ピオグリタゾン塩酸塩の上乗せ）際の有効性を認めることに大きな問題はないと考える。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) ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例における有効性について

機構は、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例に対し本配合剤に切り替えることの妥当性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床使用状況に関する調査

[Redacted text block]

[Redacted text block]

。以上のことから、ピオグリタゾン塩酸塩が投与された2型糖尿病患者では、グリメピリドが併用される割合は併用される糖尿病治療薬の中で高く、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例におけるグリメピリド併用療法の医療上の必要性は高いと考える。次に、国内PMSデータを用いて、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例におけるグリメピリド併用療法の有効性を検討した。ピオグリタゾン塩酸塩による治療で効果不十分な場合にグリメピリドのみが併用された症例（196例）のうち、グリメピリド併用前後でピオグリタゾン塩酸塩の用量が変更されなかった症例は182例（ピオグリタゾン塩酸塩15 mg 63例、30 mg 115例、30 mg超4例）で、ピオグリタゾン塩酸塩が増量された例が9例、減量された例が5例であった。そのうち、併用前のピオグリタゾン塩酸塩の用量が15 mg/日であり、その後ピオグリタゾン塩酸塩15 mg/日とグリメピリド1 mg/日が併用されていた症例（以下、「15→15+1 mg群」）は37例、併用前のピオグリタゾン塩酸塩の用量が30 mg/日であり、その後ピオグリタゾン塩酸塩30 mg/日とグリメピリド3 mg/日が併用されていた症例（以下「30→30+3 mg群」）は44例であった。それぞれにおける併用開始時から最終評価時におけるHbA_{1c}変化量及び空腹時血糖変化量は表4のとおりであり、血糖コントロールの改善が認められた。

表4 併用開始時から最終評価時におけるHbA_{1c}及び空腹時血糖の変化量（国内PMSデータ）

	HbA _{1c} (%)			空腹時血糖 (mg/dL)		
	例数	併用開始時	併用開始時からの変化量	例数	併用開始時	併用開始時からの変化量
15→15+1 mg群	37	8.50±1.400	-1.28±1.237	17	173.12±42.040	-32.00±39.279
30→30+3 mg群	44	8.87±1.721	-1.08±1.763	15	189.13±45.220	-35.73±55.216

平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドはともに国内の医療現場で汎用されている薬剤であることを勘案すれば、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分な場合にグリメピリドを併用したときの有効性を強く疑うものではないと考える。しかしながら、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例におけるグリメピリド併用療法の有効性を検証するための臨床試験は実施されていない。また、国内PMSデータもその有効性を支持する十分なデータ（臨床使用経験の裏付けデータ）とは言い難い。以上の点を踏まえ、ピオグリタゾン塩酸塩で効果不十分な場合にグリメピリドを併用した際の有効性の根拠となる国内臨床試験成績や国内PMSデータは十分集積されていないと判断する。以上より、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例に本配合剤を投与（グリメピリドの上乗せ）した際の有効性について製造販売後に情報収集することが必要と考えるが、情報収集の必要性や情報収集方法については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。OCT-001試験における有害事象の発現頻度は、15/1

mg群29.0% (9/31例)、30/3 mg群67.7% (21/31例) であり、副作用の発現頻度は、15/1 mg群16.1% (5/31例)、30/3 mg群32.3% (10/31例) であった。また、6%以上 (2例以上) の頻度で発現した有害事象のうち、副作用はいずれも、ピオグリタゾン塩酸塩又はグリメピリドの添付文書で注意喚起がなされており、ピオグリタゾン塩酸塩のグリメピリドとの併用による新たな事象ではなかった。

国内PMSデータ (投与期間の中央値 [最小値,最大値]) は、15+1 mg群540日 [10日,1080日]、30+3 mg群541日 [18日,981日]) における有害事象の発現頻度は、15+1 mg群26.5% (48/181例)、30+3 mg群27.6% (45/163例) であり、副作用の発現頻度は、15+1 mg群17.1% (31/181例)、30+3 mg群11.7% (19/163例) であった。

浮腫関連事象の発現頻度は、OCT-001試験では、15/1 mg群8.3% (2/31例)、30/3 mg群12.9% (4/31例)、国内 PMSデータでは、15+1 mg群8.3% (15/181例)、30+3 mg群5.5% (9/163例) であった。また、低血糖症の発現頻度については、OCT-001試験では、15/1 mg群0% (0/31例)、30/3 mg群3.2% (1/31例)、国内PMSデータでは、15+1 mg群1.1% (2/181例)、30+3 mg群0% (0/163例) であった。

OCT-001試験及び国内PMSデータにおける、有害事象及び副作用を表 5に示した。

表 5 比較的良好にみられた有害事象及び副作用^{a)}と注目すべき有害事象及び副作用^{b)}

	OCT-001試験				国内PMSデータ			
	15/1 mg群 (n=31)		30/3 mg群 (n=31)		15+1 mg群 (n=181)		30+3 mg群 (n=163)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全有害事象	29.0 (9)	16.1 (5)	67.7 (21)	32.3 (10)	26.5 (48)	17.1 (31)	27.6 (45)	11.7 (19)
上気道の炎症	6.5 (2)	0.0 (0)	19.4 (6)	0.0 (0)	1.1 (2)	0.0 (0)	1.2 (2)	0.0 (0)
体重増加	6.5 (2)	6.5 (2)	12.9 (4)	9.7 (3)	3.9 (7)	3.9 (7)	1.8 (3)	1.8 (3)
浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	9.7 (3)	9.7 (3)	4.4 (8)	4.4 (8)	3.7 (6)	3.7 (6)
末梢性浮腫	3.2 (1)	3.2 (1)	3.2 (1)	3.2 (1)	2.8 (5)	2.8 (5)	0.6 (1)	0.6 (1)
顔面浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (2)	1.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
口唇浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)
全身性浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)
便秘	0.0 (0)	0.0 (0)	6.5 (2)	6.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
低血糖症	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)	1.1 (2)	1.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
心不全	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中CK増加	3.2 (1)	3.2 (1)	6.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
AST増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.1 (11)	2.8 (5)	4.3 (7)	0.6 (1)
ALT増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	8.8 (16)	4.4 (8)	5.5 (9)	1.2 (2)
血中AL-P増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (4)	0.6 (1)	5.5 (9)	0.6 (1)
γ-GTP増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (3)	1.1 (2)	4.9 (8)	0.6 (1)
血中LDH増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)

発現頻度% (発現例数)

a) OCT-001試験で6% (2例) 以上、国内PMSデータで3% (6例) 以上に認められた事象

b) 低血糖症、浮腫関連事象、体重増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ増加、心不全

CK: クレアチニンホスホキナーゼ

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ

AL-P: アルカリホスファターゼ

γ-GTP: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

LDH: 乳酸脱水素酵素

また、OCT-001試験とCCT-012試験を比較検討したところ、CCT-012試験でピオグリタゾン塩酸塩1日30 mgが投与された群での有害事象の発現頻度は36.8% (28/76例)、副作用の発現頻

度は27.6 % (21/76例) であり、OCT-001試験の30/3 mg群における有害事象の発現頻度は、CCT-012試験の併用群と比較して高く、副作用の発現頻度は同程度であった。OCT-001試験及びCCT-012試験において、2例以上にみられた有害事象及び副作用を表 6に示した。CCT-012試験で発現がみられなかった事象もあるが、いずれの事象もピオグリタゾン塩酸塩又はグリメピリドの添付文書で注意喚起がなされており、ピオグリタゾン塩酸塩のグリメピリドとの併用による新たな事象ではなかった。

表 6 2例以上にみられた有害事象及び副作用

	OCT-001試験				CCT-012試験	
	15/1 mg群 (n=31)		30/3 mg群 (n=31)		併用群 ^{a)} (n=76)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全有害事象	29.0 (9)	16.1 (5)	67.7 (21)	32.3 (10)	36.8 (28)	27.6 (21)
上気道の炎症	6.5 (2)	0.0 (0)	19.4 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
体重増加	6.5 (2)	6.5 (2)	12.9 (4)	9.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中LDH増加 ^{a)}	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.1 (7)	10.1 (7)
浮腫関連事象 ^{b)}	3.2 (1)	3.2 (1)	12.9 (4)	12.9 (4)	3.9 (3)	3.9 (3)
便秘	0.0 (0)	0.0 (0)	6.5 (2)	6.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中CK増加 ^{a)}	3.2 (1)	3.2 (1)	6.5 (2)	0.0 (0)	5.5 (4)	4.1 (3)
赤血球数減少 ^{a)}	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.3 (3)	4.3 (3)
心電図の異常所見 ^{a)}	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.8 (1)	3.8 (1)
ヘモグロビン量減少 ^{a)}	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (2)	2.9 (2)
ヘマトクリット値低下 ^{a)}	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (2)	2.9 (2)

発現頻度% (発現例数)

a) CCT-012では、対照観察期及び治療期ともに臨床検査を実施した例における発現例数及び発現頻度を示した。

b) OCT-001 では、浮腫、末梢性浮腫を含む。CCT-012では、浮腫 (下肢)、浮腫 (手背)、むくみ (全身) を含む。

c) ピオグリタゾン塩酸塩30mgを併用

CK：クレアチニンホスホキナーゼ

LDH：乳酸脱水素酵素

機構は、以下のように考える。OCT-001試験においてピオグリタゾン塩酸塩あるいはグリメピリドによる治療において注意すべきとされる浮腫関連事象、低血糖については、いずれも重症度は軽度であり、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの添付文書で注意喚起がなされている事象であるため、注意喚起の内容を変更するほどの安全性上の懸念はないと考える。一方、AST増加、ALT増加、血中ALP増加、 γ -GTP増加の発現頻度はOCT-001試験と比べて国内PMSデータで高い傾向が認められた (表 5)。これらの有害事象は本配合剤においても発現する可能性があると考えられるものの、ピオグリタゾン塩酸塩の添付文書に記載されている肝臓に関する副作用の発現頻度「AST (GOT) 0.86 % (11/1272例)、ALT (GPT) 0.94 % (12/1276例)、AL-P 0.47 % (6/1272例)、 γ -GTP 0.95 % (12/1263例)」と比較すると、30 mg/3 mgでの発現頻度と大きな相違は認められておらず、また、いずれも軽度であったことから、本配合剤について、単剤を上回る特段の安全性上の懸念はないと考える。OCT-001試験とCCT-012試験は試験デザインに違いがあるため厳密な比較は困難であるものの、両試験を比較したとき、上気道の炎症、浮腫関連事象及び体重増加の発現頻度はOCT-001試験ではCCT-012試験よりも高い傾向が認められた。上気道の炎症に関しては、本配合剤の有害事象の発現頻度が高い傾向である理由は不明であるものの、重篤なものではなく、副作用とされたものはない。また、浮腫関連事象及び体重増加についても、本配合剤の有害事象の発現頻度が高い傾向である理由は不明であるものの、これらの事象は、ピオグリタゾン塩酸塩及びSU剤による治療におい

て、よく認識されている有害事象であり、いずれも軽度であり、特段の問題はないと考える。以上を踏まえると、本配合剤投与時の安全性に関しては、ピオグリタゾン塩酸塩のグリメピリドとの併用による新たな事象はなく、また、ピオグリタゾン塩酸塩のSU剤単剤との併用時と特段の相違はないものと考えられたことから、本配合剤の添付文書においてグリメピリド及びピオグリタゾン塩酸塩の添付文書と同様の注意喚起を行うことが適切と考える。

(5) 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については、SU剤（グリクラジド及びグリベンクラミド）で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とした第III相試験（CCT-012試験）等の成績に基づき既にSU剤併用療法の承認を取得していること、OCT-001試験等の結果から、グリメピリドで血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者におけるピオグリタゾン塩酸塩併用療法における有効性を認めることに大きな問題はないと考えること、CCT-012試験の結果におけるピオグリタゾン塩酸塩をグリクラジド又はグリベンクラミドと併用した際の有効性と、OCT-001試験結果におけるピオグリタゾン塩酸塩をグリメピリドと併用した際の有効性に大きな相違はないと考えられること等から、既にグリメピリドとピオグリタゾン塩酸塩を併用している患者及びグリメピリドにより十分な効果が得られない患者に対し、本配合剤に切り替えることに問題はないと考える。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をチアゾリジン系薬剤、グリメピリドをSU剤と表記した場合、本配合剤の有効成分と同じ作用機序を有する異なる薬剤と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、併用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、本配合剤に切り替える場合（グリクラジド、グリベンクラミド等からグリメピリドに切り替えられることとなる）の用量関係や安全性等に係るデータはなく、有効性と安全性を考慮した切り替え時の用法・用量は不明であることから、そのような効能・効果の表記は適切ではないと考える。

以上の点を踏まえ、機構は、効能・効果について再検討するよう求めた。

申請者は、既承認の糖尿病治療薬の配合剤における効能・効果を参考に以下のように修正すると回答した。

<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スルホニルウレア剤及びチアゾリジン系薬剤を併用している場合

②スルホニルウレア剤単剤又はチアゾリジン系薬剤単剤により十分な効果が得られない場合

<効能・効果>（修正後）

2型糖尿病

ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

(下線部変更)

機構は、以下のように考える。申請者が提示した効能・効果の修正案に特段の問題はないと考える。ただし、効能・効果に関連する使用上の注意においては、本配合剤の投与対象はグリメピリドとピオグリタゾン塩酸塩を併用している患者及びグリメピリド単剤により十分な効果が得られない患者である旨、国内ガイドラインには併用療法は第一選択とはされていないことも踏まえ、本配合剤は2型糖尿病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。また、ピオグリタゾ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配合剤に切り替えることについては、その有効性を支持する十分なデータ（臨床使用経験の裏付けデータ）が示されたとは言い難く、有効性について製造販売後に情報収集することが適切と考える（「(3) 有効性について 2) ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例における有効性について」の項を参照）。以上の点については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

(6) 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。グリメピリドの承認用法・用量は、「通常、グリメピリドとして0.5～1 mgより開始し、1日1～2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1～4 mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6 mgまでとする。」である。アクトス錠15及び同錠30の国内市販後調査¹¹において、ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドを併用していた4446例の使用状況を表7に示す。本配合剤のピオグリタゾン塩酸塩の1日用量として、15 mg及び30 mgを選択することで、ほとんどの患者層をカバーできる。一方、グリメピリドの1日中心用量（1～4 mg）において、1、2、3 mgはそれぞれ約20%の患者に使用されているのに対して、4 mgは約10%の患者にしか使用されていない。これらにより本配合剤のピオグリタゾン塩酸塩の1日用量として、15 mg及び30 mg、グリメピリドの1日用量として1、2、3 mgを選択することで、最大で約7割の患者層をカバーできるが、そのためには6種類の組み合わせの含量規格を揃える必要があり、医療現場における薬剤の取り違いや患者への誤った服薬指導といった医療過誤の問題等が発生する可能性が高くなると考えられる。以上を踏まえ、本配合剤の投与対象患者の状態及び血糖コントロールに合わせて、低用量及び高用量の配合剤各1種類を開発することとし、ピオグリタゾン及びグリメピリドとして、1日15 mg/1 mg及び30 mg/3 mgを選択した。

¹¹ アクトス錠の再審査申請（2005年11月）添付資料における、「使用成績調査」、「特別調査（長期使用調査）」、「特別調査（α-グルコシダーゼ阻害剤の使用に関する長期使用調査）」及び「その他の特別調査（肝機能に対する調査）」の4つの市販後調査結果。

表 7 市販後調査結果におけるピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの使用状況

		ピオグリタゾンとしての1日用量 (mg)					合計
		7.5	15	30	45	60	
グリメピリド1日用量 (mg)	<1	0.0 (0)	2.1 (94)	0.8 (36)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (130)
	1	0.2 (8)	13.1 (583)	10.0 (443)	0.0 (0)	0.0 (0)	23.3 (1034)
	1.5	0.0 (0)	0.5 (21)	0.4 (19)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (40)
	2	0.0 (1)	10.8 (479)	9.9 (438)	0.0 (0)	0.0 (2)	20.7 (920)
	2.5	0.0 (0)	0.1 (3)	0.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (5)
	3	0.0 (1)	12.2 (542)	10.4 (464)	0.0 (2)	0.0 (0)	22.7 (1009)
	3.5	0.0 (0)	0.1 (3)	0.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (4)
	4	0.0 (1)	5.9 (261)	4.6 (203)	0.0 (1)	0.0 (0)	10.5 (466)
	4.5	0.0 (0)	0.1 (6)	0.2 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (13)
	5	0.0 (0)	0.7 (33)	0.4 (20)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.2 (53)
	6	0.0 (2)	8.5 (380)	8.1 (362)	0.1 (3)	0.0 (1)	16.8 (748)
	6<	0.0 (0)	0.3 (14)	0.2 (10)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.5 (24)
	合計	0.3 (13)	54.4 (2420)	45.1 (2005)	0.1 (6)	0.1 (3)	100 (4446)

割合% (例数)

また、市販後調査は1999年から2004年にかけて実施されたものであったため、最近の使用実態を調査するために併用処方調査を実施した。その結果、市販後調査（15 mg/1 mg 併用 13.1 % (583/4446 例)、30 mg/3 mg 併用 10.4 % (464/4446 例)）と比較し、15 mg/1 mg を併用していた患者は増加し（19.0 % (777/4090 例)）、30 mg/3 mg を併用していた患者は大きな違いはみられなかった（8.8 % (361/4090 例)）。以上の使用状況に関する調査結果や生物学的同等性試験（CPH-002 試験）及び海外で実施した食事の影響検討試験（EC103 試験）の成績も踏まえ、本配合剤の用法・用量を「通常、成人には1日1回1錠（ピオグリタゾン/グリメピリドとして15 mg/1 mg 又は30 mg/3 mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。」とした。

機構は、以下のように考える。申請者が引用した国内市販後調査等を踏まえると、本配合剤の含有量と異なる用量での併用療法を受けている患者は多いものの、用量の組み合わせ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、誤処方の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、本配合剤の含有量として15/1 mg 及び30/3 mg の2種類を選択したことを否定するものではないが、今後とも処方調査等により本配合剤に必要な用量の組み合わせについて継続して検討する必要があると考える。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（朝食前又は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。ただし、グリメピリドは1日1回ないし2回投与（朝または朝夕）とされており、グリメピリドの投与が1日2回であった患者に本配合剤が処方された場合には、用法変更の影響が生じる可能性も考えられることから、用法が変更になった場合の安全性及び有効性に関しては、製造販売後において情報収集の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。

(7) 製造販売後調査について

機構は、本配合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。使用実態下において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 例の長期使用に関する特定使用成績調査を計画している。また、グリメピリドの用法変更による安全性及び有効性への影響、服薬遵守状況についても調査する予定である。

機構は、ピオグリタゾン塩酸塩で効果不十分な患者に本配合剤が投与された場合の情報収集の必要性も含め、申請者に詳細な検討を求めているところであり、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(8) 販売名について

本配合剤の販売名について、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）
スマクト配合錠LD	ソニラス配合錠LD
スマクト配合錠HD	ソニラス配合錠HD

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、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（5.3.5.2-1）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、本配合剤の 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。本配合剤はグリメピリドとピオグリタゾ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は示されているものと考えことから、2 型糖尿病治療薬の新たな選択肢になり得ると考える。なお、本配合剤導入による服薬遵守への効果等については、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、本配合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 10 月 5 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ソニアス配合錠 LD、同配合錠 HD (スマクト配合錠 LD、同配合錠 HD から変更)
- [一 般 名] ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 7 月 27 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。グリメピリド及びピオグリタゾン塩酸塩各単剤の併用と本配合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-002、122330 及び 122340 試験) により示されている。また、ピオグリタゾン塩酸塩の SU 剤で効果不十分な場合の併用療法に係る効能・効果については既に承認されている。さらに、有効性については本申請に際し実施された OCT-001 試験の成績等から示されており、安全性については OCT-001 試験成績及び国内 PMS データから懸念はないと考えることから、本配合剤について、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。ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドをそれぞれ 1 日 15 mg 及び 1 mg 又は 1 日 30 mg 及び 3 mg 併用することが適当と判断される患者においては、本配合剤に切り替えることにより、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期待でき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、本配合剤に切り替えた場合、服用錠数が減少することが、患者の利便性の向上を通じて、血糖コントロールの改善にどの程度影響するかは不明であり、製造販売後に情報収集する必要があると考えた。なお、医療現場において本配合剤で十分な血糖コントロールが得られない場合、本配合剤とピオグリタゾン塩酸塩又はグリメピリドの各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服薬回数が増加する可能性があることに鑑みると、

利便性の観点から推奨できるものではないと考えた。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、本配合剤は原則として、用法・用量の変更が必要なく、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。以上の機構の判断は専門委員に概ね支持されたが、一部の専門委員より以下の意見が示された。

- ・ 服薬遵守状況と HbA_{1c} の関係に関して、情報収集する必要があると考える。
- ・ 症状に合わせて用量調節が必要となった場合には、単剤併用により用量調節を行うことを考慮する旨の注意喚起を行うことが適切と考える。

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求めた（服薬遵守状況に関する調査については、「(4) 製造販売後調査について」の項を参照）。

申請者は、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、本配合剤の投与対象を明記するとともに、本配合剤投与中は本配合剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断する旨の注意喚起を行うと回答した（「(3) 効能・効果、用法・用量について」の項を参照）。

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。有効性について、OCT-001 試験は有効性の検証を目的とした試験ではないこと、有効性の評価項目が 8 週時点での HbA_{1c} 変化量とされたため、OCT-001 試験ではピオグリタゾン塩酸塩の上乗せ効果が十分に反映されなかった可能性があること、OCT-001 試験には基礎治療薬であるグリメピリドの投与を開始してから 8 週間程度の症例も含まれていた可能性があるため、それらの患者はグリメピリド効果不十分と必ずしも判断できず、このことが有効性評価に影響した可能性が否定できないこと等、OCT-001 試験の有効性評価には限界があると考えた。しかしながら、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドは国内の医療現場で汎用されている薬剤であり、ピオグリタゾン塩酸塩の SU 剤との併用療法は既に承認されていること、国内 PMS データからも当該併用療法について相当の臨床使用経験があると考えられることも勘案すると、グリメピリド単剤 1 mg 又は 3 mg で効果不十分な患者に対して、単剤と生物学的に同等と判断される本配合剤投与時の有効性（上乗せ効果）を認めることに大きな問題はないと考えた。一方、ピオグリタゾン塩酸塩単剤で効果不十分な患者に対するピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドの併用療法については、両薬剤が国内の医療現場で汎用されていることを勘案すれば、ピオグリタゾン塩酸塩単剤で効果不十分な場合にグリメピリドを併用したときの有効性を強く疑うものではないと考えるが、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例におけるグリメピリドとの併用療法の有効性を検証するための臨床試験は実施されておらず、国内 PMS データもその有効性を支持する十分なデータとは言い難く、有効性の根拠となる国内臨

床試験成績や国内 PMS データは十分集積されていないと判断した。以上を踏まえ、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例に本配合剤を投与（グリメピリドの上乗せ）した際の有効性について製造販売後に情報収集することが必要と考えた。

安全性については、OCT-001 試験及び国内 PMS データにおける安全性データから、ピオグリタゾン塩酸塩のグリメピリドとの併用による新たな事象の発現はなく、また、ピオグリタゾン塩酸塩の SU 剤との併用療法に係る承認申請時に提出された安全性データと特段の相違はないものと考えられたことから、本配合剤の添付文書においてグリメピリド及びピオグリタゾン塩酸塩の添付文書と同様の注意喚起を行うことが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により概ね支持されたが、一部の専門委員より、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例における本配合剤投与時の有効性及び安全性については、十分な製造販売後調査の実施が望まれるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、ピオグリタゾン塩酸塩の治療により効果不十分な場合の有効性及び安全性に関する成績は限られている旨を添付文書に記載するとともに、製造販売後に有効性及び安全性の情報を収集する計画について説明を求めた。

申請者は、ピオグリタゾン塩酸塩の治療により効果不十分な場合の有効性及び安全性に関する成績は限られている旨を添付文書において注意喚起するとともに、ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例における本配合剤投与時（グリメピリドの上乗せとなる）の有効性及び安全性データを収集するため、製造販売後調査を実施すると回答した（詳細については、「(4) 製造販売後調査について」の項を参照）。

機構は、回答を了承した。

(3) 効能・効果、用法・用量について

機構は、本配合剤の効能・効果、用法・用量について、以下のように考えた。

申請者が提示した効能・効果の修正案に特段の問題はないが、効能・効果に関連する使用上の注意において、本配合剤の投与対象はグリメピリドとピオグリタゾン塩酸塩を併用している患者及びグリメピリド単剤により十分な効果が得られない患者である旨、国内ガイドラインには併用療法は第一選択とはされていないことも踏まえ、本配合剤は 2 型糖尿病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。また、ピオグリタゾ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配合剤に切り替えることについては、その有効性を支持する十分なデータ（臨床使用経験の裏付けデータ）が示されたとは言い難く、有効性について製造販売後に情報収集することが適切と考えた。

用法・用量については、本配合剤における有効成分の含有量として 15/1 mg 及び 30/3 mg の 2 種類を選択したことを否定するものではないが、今後とも処方調査等により本配合剤に必要な用量の組み合わせについて継続して検討する必要があると考えた。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（朝食前又は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。ただし、グリメピリドは 1 日 1 回又は 2 回投与（朝または朝夕）とされており、グリメピリドの投与が 1 日 2 回であった患者に

本配合剤が処方された場合には、用法変更の影響が生じる可能性も考えられることから、用法が変更になった場合の安全性及び有効性に関しては、製造販売後において情報収集の必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により概ね支持されたが、一部の専門委員より、本配合剤の用量選択（特に、本配合剤 HD）については、より慎重に注意喚起を行う必要があるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、本配合剤の投与対象は、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15mg）及びグリメピリド1mg又はピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日30mg）及びグリメピリド3mgを併用している患者、ピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15mg）又はグリメピリド（1日1mg又は3mg）の治療により効果不十分な患者である旨、ピオグリタゾン塩酸塩又はグリメピリドを初めて投与する際には浮腫や低血糖の発現に十分注意し、単剤の開始用量を考慮した上で本配合剤の適用を検討する旨、単剤併用において状態が安定した後に本配合剤に切り替える旨及び各単剤の用法・用量を踏まえ、慎重に本配合剤の用量を選択する旨を添付文書において注意喚起するよう求めた。また、グリメピリドの投与が1日2回であった患者に本配合剤が処方された場合の用法変更の安全性及び有効性への影響について、製造販売後調査において情報収集するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。効能・効果に関連する使用上の注意において本配合剤の投与対象を明記するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意において、本配合剤 HD への切り替えに際して用量の選択を慎重に判断する旨の注意喚起を行う。さらに、グリメピリドの用法変更による安全性及び有効性への影響について、製造販売後調査において情報収集する（詳細については、「(4) 製造販売後調査について」の項を参照）。

機構は、回答を了承した。

(4) 製造販売後調査について

申請者は、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において、グリメピリドの用法変更による安全性及び有効性への影響、服薬遵守状況、浮腫関連事象、体重増加、肝胆道系障害、臨床検査、血中クレアチニンホスホキナーゼ、胃腸障害、低血糖症、肝機能障害（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）等の情報収集を計画している。

機構は、ピオグリタゾン塩酸塩で効果不十分な患者に本配合剤が投与された場合の有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は専門委員により概ね支持されたが、一部の専門委員より、以下の意見が示された。

- ・ 高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者における本配合剤投与時の安全性に関して、情報収集する必要があると考える。
- ・ ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分例における本配合剤投与時の有効性及び安全性に関しては、十分な製造販売後調査の実施が望まれる。

- ・ グリメピリドを1日2回投与されていた患者において本配合剤に切り替えられた際の安全性及び有効性に関して、情報収集する必要があると考える。
- ・ 服薬遵守状況とHbA_{1c}の関係に関して、情報収集する必要があると考える。

以上を踏まえ機構は、製造販売後調査について再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期使用に関する特定使用成績調査に加えて、ピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15mg）単剤から本配合剤LD（ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg）へ切り替えられた際の長期投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした特定使用成績調査を別途実施する。これらの特定使用成績調査の中で、高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本配合剤の安全性、服薬遵守状況とHbA_{1c}の関係について検討するとともに、長期使用に関する特定使用成績調査においては、グリメピリドの用法変更による安全性及び有効性への影響を検討する。

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
3	下7	2002年	2002年6月
3	下6	2008年	2008年12月
3	下5	2009年	2009年3月
11	上8	新たに提出された溶出試験成績等	新たに提出された、pH [] で標準製剤1錠と試験製剤1錠を比較した溶出試験成績等
21	上10	8.3% (2/31例)	3.2% (1/31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。本配合剤の再審査期間は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グリメピリド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/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。