

## 審議結果報告書

平成 23 年 5 月 9 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リオベル配合錠LD、同配合錠HD  
[一 般 名] アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 29 日

### [審 議 結 果]

平成 23 年 4 月 27 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、再審査期間は平成 30 年 4 月 15 日までとし、原体についてはアログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされ、製剤については毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

## 審査報告書

平成 22 年 8 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] リオベル配合錠 LD、同配合錠 HD（ネサクト配合錠 HL、同配合錠 HH から変更）
- [一般名] アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 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及びピオグリタゾン塩酸塩を以下の表のとおり含有する錠剤

販売名	アログリプチン安息香酸塩 (アログリプチンとして)	ピオグリタゾン塩酸塩 (ピオグリタゾンとして)
リオベル配合錠 LD	34 mg (25 mg)	16.53 mg (15 mg)
同配合錠 HD	34 mg (25 mg)	33.06 mg (30 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

\* 承認申請時は医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品として申請されたが、平成 22 年 4 月にアログリプチン安息香酸塩製剤であるネシーナ錠 25 mg 他が承認されたことから、申請区分は医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤に変更された。

## 審査結果

平成 22 年 8 月 9 日

- [販 売 名] リオベル配合錠 LD、同配合錠 HD（ネサクト配合錠 HL、同配合錠 HH から変更）
- [一 般 名] アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 6 月 29 日
- [特 記 事 項] なし
- [審 査 結 果]

提出された資料から、本配合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、製造販売後における本配合剤の使用状況を定期的に確認し、アログリプチン安息香酸塩を使用しても十分な効果が得られない患者において、ピオグリタゾン塩酸塩併用の必要性が認められる場合には、有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効 能 ・ 効 果] 2 型糖尿病  
ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。
- [用 法 ・ 用 量] 通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして 25 mg/15 mg 又は 25 mg/30 mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。
- [指 示 事 項] 1. 製造販売後における本剤の使用状況を定期的に確認し、アログリプチン安息香酸塩を使用しても十分な効果が得られない患者において、ピオグリタゾン塩酸塩併用の必要性が認められる場合には、有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施すること。
2. アログリプチン安息香酸塩において海外で実施中の 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。

## 審査報告 (1)

平成 22 年 6 月 22 日

### I. 申請品目

[販売名] ネサクト配合錠 HL、同配合錠 HH  
[一般名] アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 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及びピオグリタゾン塩酸塩を以下の表のとおり含有する錠剤

販売名	アログリプチン安息香酸塩 (アログリプチンとして)	ピオグリタゾン塩酸塩 (ピオグリタゾンとして)
ネサクト配合錠 HL	34 mg (25 mg)	16.53 mg (15 mg)
同配合錠 HH	34 mg (25 mg)	33.06 mg (30 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ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤及びチアゾリジン系薬剤を併用している場合  
②ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害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  
[申請時用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アログリプチン/ピオグリタゾンとして 25 mg/15 mg、25 mg/30 mg、■ mg ■ mg 又は ■ mg ■ mg) を経口投与する。

### 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

ネサクト配合錠（以下、「本配合剤」）は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤（以下、「DPP-4 阻害剤」）であるアログリプチン安息香酸塩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アログリプチン安息香酸塩製剤（販売名：ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg 及び同錠 25 mg）は、2010 年 4 月に「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  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用）」の効能・効果にて承認されている。さらに、TZD 剤との併用療法についても 2010 年 6 月に申請

がなされており、現在審査中である<sup>1</sup>。一方、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 及び同錠 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 6 月に  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 $\alpha$ -GI」）との併用療法、2008 年 12 月にビグアナイド剤との併用療法、2009 年 3 月にインスリン製剤との併用療法が承認されている。

DPP-4 阻害剤は、食事の経口摂取刺激により腸管から血中に分泌され、血糖依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる作用を有するグルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1、以下、「GLP-1」）の分解を抑制することにより、インスリン分泌を促進するものである。一方、TZD 剤は、受容体型転写調節因子 PPAR（peroxisome proliferator-activated receptor）- $\gamma$  が生体内の標的分子と考えられており、骨格筋での糖利用を促進する。両薬剤を併用することはインスリン分泌不全及びインスリン抵抗性を両面から改善する合理的な治療法であると考え、申請者は、医療用配合剤としての患者の利便性向上及びそれに伴う血糖コントロールの改善を目的とし、本配合剤の開発を開始した。

今般申請者は、得られた臨床試験成績等よりアログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩を配合剤とすることには科学的合理性があり、また、医療用配合剤としての承認要件を満たすと判断し、製造販売承認申請を行った。なお、当初アログリプチン及びピオグリタゾンとして、それぞれ  $\blacksquare$  mg 及び  $\blacksquare$  mg、並びに  $\blacksquare$  mg 及び  $\blacksquare$  mg を含有するネサクト配合錠  $\blacksquare$ 、並びに同配合錠  $\blacksquare$  も申請されたが、 $\blacksquare$  ことから、20 $\blacksquare$  年  $\blacksquare$  月に申請が取り下げられ、ネサクト配合錠 HL、同配合錠 HH についてのみ審査を継続した。アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩の配合剤<sup>3</sup>は、海外で承認されておらず、 $\blacksquare$  である。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬（アログリプチン安息香酸塩）は、既承認製剤「ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg 及び同錠 25 mg」（承認番号：22200AMX00310000、22200AMX00309000 及び 22200AMX00311000）

<sup>1</sup> ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg 及び同錠 25 mg の TZD 剤併用療法の効能追加については、単独療法及び  $\alpha$ -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（20 $\blacksquare$  年  $\blacksquare$  月  $\blacksquare$  日）。その後 2010 年 4 月に単独療法及び  $\alpha$ -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、 $\blacksquare$  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。

<sup>2</sup> 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：アログリプチン安息香酸塩製剤、ピオグリタゾン塩酸塩製剤）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「単剤」を 2 剤併用して投与されること（例：アログリプチン安息香酸塩製剤とピオグリタゾン塩酸塩製剤の併用療法）を意味する。

<sup>3</sup> 海外における配合剤は、1 錠中にアログリプチン及びピオグリタゾンとして、それぞれ  $\blacksquare$  mg 及び  $\blacksquare$  mg、 $\blacksquare$  mg 及び  $\blacksquare$  mg、 $\blacksquare$  mg 及び  $\blacksquare$  mg、 $\blacksquare$  mg 及び  $\blacksquare$  mg を含有する錠剤である。

の原薬と同一であり、[REDACTED]で製造される。

原薬（ピオグリタゾン塩酸塩）については、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、原薬（ピオグリタゾン塩酸塩）は、申請者により日本薬局方「ピオグリタゾン塩酸塩」の適合品として管理されている。

## (2) 製剤

製剤は、[REDACTED]にフィルムコーティングを施したフィルムコーティング錠であり、[REDACTED]はアログリプチン安息香酸塩、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]からなる[REDACTED]と、ピオグリタゾン塩酸塩、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]からなる[REDACTED]で構成される。1錠中にアログリプチン/ピオグリタゾンとして、それぞれ25 mg/15 mg を含有する製剤（以下、「25/15 mg 錠」）及び25 mg/30 mg を含有する製剤（以下、「25/30 mg 錠」）が申請されている。25/15 mg 錠は微黄色、25/30 mg 錠は微黄赤色であり、包装形態は、PTP 包装品（[REDACTED]）/[アルミニウム箔]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、武田薬品工業株式会社大阪工場（第一工程～第八工程）及び[REDACTED]第九工程）により製造される。製造工程は、第一工程（[REDACTED]・[REDACTED]）、第二工程（[REDACTED]）、第三工程（[REDACTED]）、第四工程（[REDACTED]・[REDACTED]）、第五工程（[REDACTED]）、第六工程（[REDACTED]）、第七工程（[REDACTED]）、第八工程（[REDACTED]）及び第九工程（①PTP包装、②瓶包装・表示）からなり、第[REDACTED]工程～第[REDACTED]工程において[REDACTED]が、第[REDACTED]工程～第[REDACTED]工程において[REDACTED]が製造され、第[REDACTED]工程において、[REDACTED]が製造される。第[REDACTED]工程、第[REDACTED]工程及び第[REDACTED]工程が重要工程とされ、第[REDACTED]工程では工程管理として、[REDACTED]並びに[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]が設定されている。また、第[REDACTED]工程においては[REDACTED]が、第[REDACTED]工程においては[REDACTED]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、確認試験（紫外可視吸光度測定法（アログリプチン安息香酸塩、ピオグリタゾン塩酸塩）、製剤均一性、溶出性及び含量（液体クロマトグラフィー法（HPLC））が設定されている。なお、規格には設定されていないが、純度試験（類縁物質（アログリプチン安息香酸塩由来、ピオグリタゾン塩酸塩由来）、乾燥減量、硬度及び微生物限度試験（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°C/60 %RH、24 ヶ月）、加速試験（40°C/75 %RH、6 ヶ月）が実施され、さらにPTP 包装品では中間的試験（30°C/65 %RH、12 ヶ月）も実施された。また、苛

酷試験（湿度 [25°C、 $\square$ %RH、ガラス瓶（開放）、 $\square$ ヵ月] 及び光 [25°C/60 %RH、シャーレ（開放系）、D65 ランプ、積算照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー  $\square$  W・h/m<sup>2</sup>]) が実施された。試験項目は、性状、溶出性、含量、類縁物質（アログリプチン安息香酸塩由来、ピオグリタゾン塩酸塩由来）、乾燥減量及び硬度が設定された。なお、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（湿度、光）においては確認試験（紫外可視吸光度測定法）が、長期保存試験、加速試験及び中間的試験においては、微生物限度試験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、瓶包装品ではいずれの試験項目も試験開始時と比べて変化は認められなかったが、PTP 包装品（25/15 mg 錠及び 25/30 mg 錠）では  $\square$  の増加が認められ、さらに加速試験では両製剤において  $\square$  の  $\square$  の低下が認められた。中間的試験においては、両製剤で  $\square$  の増加が認められ、さらに  $\square$  mg 錠では  $\square$  の  $\square$  の低下も認められた。苛酷試験（湿度）においては、両製剤で  $\square$  の増加及び  $\square$  の低下が認められ、さらに  $\square$  mg 錠では  $\square$  の  $\square$  の低下も認められた。苛酷試験（光）においては、「新有効成分含有医薬品のうち製剤不純物に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号）によって報告が必要となる閾値（0.1%）以下であるものの、 $\square$  の類縁物質の増加が認められた。その他の測定項目においては経時的な品質の変化は認められなかった。なお、安定性試験において、 $\square$  とは  $\square$  を用いていたが、 $\square$  は同等であるとしている（詳細は<審査の概略>の項を参照）。

以上の結果から、長期保存試験（24 ヶ月）において、経時変化が認められたものの、明確な品質の変化は認められなかったことから、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、24 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>

申請者は、安定性試験に用いた包装材料と  $\square$  について、PTP 包装品における  $\square$  と  $\square$  の  $\square$  が  $\square$ 、瓶包装品におけるポリエチレン瓶の  $\square$  ( $\square$ 、 $\square$ ) が  $\square$  で  $\square$ 、また、 $\square$  及び  $\square$  が、 $\square$  の  $\square$  は  $\square$  であると説明している。

機構は、安定性試験に用いた包装材料と  $\square$  について、 $\square$  の点でも  $\square$  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。安定性試験と  $\square$  の PTP フィルムの  $\square$   $\square$  であった。一方、 $\square$  のポリエチレン瓶の  $\square$  は、安定性試験のポリエチレン瓶よりも  $\square$  を示すが、 $\square$  であるため、このような  $\square$  が  $\square$  と考える。なお、実生産スケールで製造された最初の  $\square$  ロットについて、 $\square$  を用いて安定性試験を実施する予定である。

機構は、 $\square$  ( $\square$ ・ $\square$ ) において、 $\square$

こと等から、安定性試験に用いた包装材料と  
が と判断し、回答を了承した。

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

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、アログリプチン安息香酸塩と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。本試験成績については、ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg 及び同錠 25 mg の TZD 剤との併用療法の効能・効果に係る申請時に既に提出されている。

##### 効力を裏付ける試験

##### *db/db* マウスにおけるアログリプチン安息香酸塩と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、アログリプチン安息香酸塩 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、一晚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アログリプチン安息香酸塩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<sub>1c</sub> の低下、27 日目の糖負荷試験におけるグルコース AUC<sub>0-120 min</sub> 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、アログリプチン安息香酸塩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

##### <提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

##### <審査の概略>

機構は、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、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩であり、各有効成分の非臨床薬物動態は既に明らかになっている。アログリプチン安息香酸塩は、生体内ではほとんど代謝されず尿中に排泄されるが、一部は CYP2D6 による *N*-脱メチル化によって主要代謝物 M-I に代謝される。その他の代謝物については、CYP3A4 が寄与していると考えられるものの、代謝物の割合は低く、アログリプチン安息香酸塩の主要代謝酵素は CYP2D6 であると考えられる。また、アログリプチン安息香酸塩は CYP3A4 に対してわずかな阻害及び誘導作用を示したものの、その他の分子種に対する作用はほとんどみられていない。一方、ピオグリタゾン塩酸塩の主代謝酵素は 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 CYP 分子種にほとんど影響を与えないことが確認できている。このように、アログリプチン安息香酸塩はほとんど代謝を受けずに排泄されること並びにアログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩が各 CYP 分子種に及ぼす影響はわずかであることから、各有効成分が他方の代謝を促進又は阻害する可能性は低いと考える。さらに、アログリプチン安息香酸塩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)<sup>4</sup>において、各有効成分の併用投与による相互作用は認められていない。以上の成績から、本配合剤の薬物動態プロファイルは十分に説明が可能であるため、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アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩を併用投与したときの吸収が検討されておらず、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩各単剤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。本配合剤投与時のアログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩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、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩各単剤の薬物動態からの考察並びに SYR-322-017 試験成績から臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が起きる可能性は低いと考えられることを踏まえると、本申請に当たり、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。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

アログリプチン安息香酸塩と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。両試験成績については、ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg 及び同錠 25 mg の TZD 剤との併用療法の効能・効果に係る申請時に既に提出されている。

<sup>4</sup> ネシーナ錠 6.25 mg 他の初回承認申請 (2008 年 9 月 29 日) 時及び TZD 剤との併用療法の効能・効果に係る申請時の添付資料

## 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）にアログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩の 0+0（対照（注射用蒸留水）：アログリプチン安息香酸塩用量 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、アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩未変化体の  $AUC_{0-24h}$  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）にアログリプチン安息香酸塩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アログリプチン安息香酸塩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、並びにアログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩の標的分子である DPP-4 及び PPAR- $\gamma$  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アログリプチン安息香酸塩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アログリプチン安息香酸塩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、アログリプチン安息香酸塩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

###### <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及び食事の影響検討試験（CPH-001 試験）、申請製剤間の生物学的同等性の評価のための溶出試験（SYR-322-4833-10594 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、アログリプチン未変化体の定量下限は血漿及び尿で 1 ng/mL 及び 5 ng/mL、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）の定量下限はいずれも血漿で 20 ng/mL であった。なお、「4. 臨床に関する資料」の項において、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の投与量は、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。

##### (1) 生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験（5.3.1.2-1：試験番号 CPH-001<20██年██月～██月>）

日本人健康成人男性（生物学的同等性試験：計画被験者数 32 例、食事の影響検討試験：計画被験者数 12 例）を対象に、アログリプチン安息香酸塩 25 mg 単剤（ネシーナ錠 25 mg）とピオグリタゾン塩酸塩 30 mg 単剤（アクトス錠 30）併用投与時と、本配合剤（25/30 mg 錠）投与時の生物学的同等性及び本配合剤の食事の影響を検討するための試験がそれぞれ無作為化非盲検 2×2 クロスオーバー法により実施された。

用法・用量は、生物学的同等性試験では、本配合剤（25/30 mg 錠）1 錠又はアログリプチン安息香酸塩 25 mg 単剤 1 錠とピオグリタゾン塩酸塩 30 mg 単剤 1 錠を、いずれも朝絶食下に経口投与とされ、各期の休薬期間は 6 日間以上とされた。食事の影響検討試験では、本配合剤（25/30 mg 錠）1 錠を朝絶食下又は朝食開始 30 分後に経口投与とされ、各期の休薬期間は 6 日間以上とされた。

生物学的同等性試験では、総投与例数 32 例全例が安全性解析対象集団とされ、自発的に治験を中止した 1 例を除く 31 例が薬物動態解析対象集団とされた。食事の影響検討試験では、総投与例数 12 例全例が安全性及び尿中薬物動態解析対象集団とされ、血液検体に溶血が認められた 1 例を除く 11 例が血漿中薬物動態解析対象集団とされた（安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 生物学的同等性試験」の項を参照）。

薬物動態について、生物学的同等性の検討では、アログリプチン未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$  の幾何平均比（本配合剤投与/単剤併用投与、以下同様）とその両側 90%信頼区間は、0.99 [0.94, 1.05] 及び 1.00 [0.98, 1.02]、ピオグリタゾン未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$  の幾

何平均比とその両側 90%信頼区間は、0.97 [0.85, 1.11] 及び 1.04 [0.97, 1.12] 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。食事の影響の検討では、アログリプチン未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均比(食後/絶食下、以下同様)とその両側 90%信頼区間は、1.17 [1.01, 1.34] 及び 0.94 [0.90, 0.97] であり、投与後 72 時間までの尿中排泄率(用量に対する割合)は絶食下投与で 73.3%、食後投与で 68.2%であった。ピオグリタゾン未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均比とその両側 90%信頼区間は、1.21 [1.00, 1.46] 及び 0.98 [0.88, 1.10] であり、絶食下及び食後投与におけるピオグリタゾン代謝物(M-II、M-III 及び M-IV)の  $C_{max}$ (平均値±標準偏差、以下同様)は、M-II では 31.7±12.9 ng/mL 及び 38.3±10.6 ng/mL、M-III では 231.7±84.0 ng/mL 及び 246.7±76.6 ng/mL、M-IV では 505.3±116.4 ng/mL 及び 575.1±107.8 ng/mL、 $AUC_{0-72h}$  は、M-II では 404.8±251.0 ng·h/mL 及び 422.5±234.8 ng·h/mL、M-III では 9430.4±3128.7 ng·h/mL 及び 10058.6±3182.1 ng·h/mL、M-IV では 21258.5±4364.2 ng·h/mL 及び 23445.1±4818.5 ng·h/mL であった。

(2) 申請製剤間の生物学的同等性の評価のための溶出試験 (5.3.1.2-2 : 試験番号 SYR-322-4833-10594<20██年██月~20██年██月>)

アログリプチン安息香酸塩について、25/30 mg 錠██錠を標準製剤、25/15 mg 錠██錠を試験製剤として、溶出試験が実施された。処方変更水準は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号により一部改正)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。

ピオグリタゾン塩酸塩について、25/30 mg 錠██錠を標準製剤、25/15 mg 錠██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)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

<審査の概略>

(1) 生物学的同等性試験について

機構は、提出された資料から、生物学的同等性試験(CPH-001)及び申請製剤間の生物学的同等性の評価のための溶出試験(SYR-322-4833-10594 試験)の成績より、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩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) 食事の影響検討試験について

機構は、絶食下投与と比較して食後投与ではアログリプチン未変化体、ピオグリタゾン未

変化体及びピオグリタゾン代謝物 (M-II、M-III 及び M-IV) の  $C_{max}$  が上昇したことが臨床的に問題とならないか、CPH-001 試験で用いた食事内容も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。食後投与においてアログリプチン未変化体の  $C_{max}$  は 1.17 倍、ピオグリタゾン未変化体及びピオグリタゾン代謝物 (M-II、M-III 及び M-IV) の  $C_{max}$  は 1.06~1.21 倍といずれも上昇したが、その程度は大きなものではなく、アログリプチン安息香酸塩単剤を用いて血漿中 DPP-4 阻害活性を検討した国内第 I 相単回投与試験結果<sup>5</sup> (アログリプチン未変化体の  $C_{max}$  (平均値) が 96.5 ng/mL (12.5 mg 投与群) ~193.3 ng/mL (25 mg 投与群) の範囲で、血漿中 DPP-4 最大阻害活性 93.15 %~96.38 %) 及びピオグリタゾン代謝物 (M-II、M-III 及び M-IV) の薬理活性 (ピオグリタゾン未変化体の活性のそれぞれ 0.55、0.41 及び 0.58 倍) を考慮すると、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の薬理活性の強度に影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の作用機序、並びに CPH-001 試験の食後投与時よりも高い  $C_{max}$  を示すアログリプチン安息香酸塩 50 mg 及びピオグリタゾン塩酸塩 45 mg のいずれの反復投与時においても低血糖症がみられなかったこと<sup>6</sup>を踏まえると、安全性の観点から、これらの  $C_{max}$  の上昇は臨床的に問題とならないと考える。なお、CPH-001 試験で用いた食事内容は、脂肪エネルギー割合 35.5 %、総カロリー数 681 kcal の普通食であったが、海外では、高脂肪 (脂肪エネルギー割合 50 %)・高カロリー (800 kcal~1000 kcal) 食を用いて本配合剤 [ ] mg 錠 ( [ ]) に対する食事の影響を検討しており、絶食下投与時に対する食後投与時のアログリプチン未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の比は、1.10 及び 1.01、ピオグリタゾン未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の比は 1.04 及び 0.97 であった。

機構は、提出された資料等の検討を踏まえ、申請者の回答を了承した。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

## (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人を対象とした生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験 (CPH-001 試験)、第 II/III 相試験 (CCT-004 試験)、長期併用試験 (OCT-004 試験) の成績が提出された。なお、CCT-004 及び OCT-004 試験の成績については、ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg 及び同錠 25 mg の TZD 剤との併用療法の効能・効果に係る申請時に既に提出されている。

<sup>5</sup> ネシーナ錠 6.25 mg 他の初回承認申請時添付資料 (CPH-001 試験)

<sup>6</sup> ネシーナ錠 6.25 mg 他の初回承認申請時添付資料 (CCT-001 試験) 及び兼子俊男、他、臨床と研究 1997; 74(5): 1250-1277

## (1) 生物学的同等性試験

生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験 (5.3.1.2-1 : 試験番号 CPH-001<20●●年●●月～●●月>)

生物学的同等性試験では、総投与例数32例全例、食事の影響検討試験では、総投与例数12例全例が安全性解析対象集団とされた (試験方法の概略及び薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 (1) 生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験」の項を参照)。

安全性について、有害事象の発現頻度は、生物学的同等性試験では本配合剤 (25/30 mg錠) 投与時9.7% (3/31例<sup>7</sup>: 鼻咽頭炎、鼻出血及び尿中ブドウ糖陽性各1例)、単剤併用投与時12.5% (4/32例: 尿中蛋白陽性2例、鼻咽頭炎及び尿中白血球陽性各1例) であった。食事の影響検討試験では本配合剤 (25/30 mg 錠) の絶食下投与時8.3% (1/12例: 尿中ケトン体陽性)、食後投与時8.3% (1/12例: 尿中蛋白陽性) であった。有害事象の程度はいずれも軽度であった。生物学的同等性試験における単剤併用投与時の尿中蛋白陽性2例、並びに食事の影響検討試験における絶食下投与時の尿中ケトン体陽性及び食後投与時の尿中蛋白陽性各1例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。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、また、生物学的同等性試験において投与製剤間 (本配合剤投与と単剤併用投与) 及び食事の影響検討試験において絶食下投与と食後投与で大きな違いはなかった。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) において、臨床的に意義のある変化はみられず、生物学的同等性試験における投与製剤間 (本配合剤投与と単剤併用投与) 及び食事の影響検討試験における絶食下投与と食後投与間に大きな違いはなかった。

## (2) 第 II/III 相チアゾリジン系薬剤併用試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 CCT-004<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<sup>8</sup> (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アログリプチン安息香酸塩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」)、アログリプチン安息香酸塩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。

<sup>7</sup> 治験を中止したために本配合剤が投与されなかった1例が安全性解析対象集団から除外されている。

<sup>8</sup> 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<sub>1c</sub> が 6.5 %以上 10.0 %未満の者、-6 週及び-2 週の HbA<sub>1c</sub> の差が、-6 週の HbA<sub>1c</sub> 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。

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<sub>1c</sub>変化量（治療期終了時－対照観察期終了時）とされ、結果は表 1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<sub>1c</sub>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）。

表 1 治療期終了時（治療期 12 週目）の HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 2 のとおりであった。

表 2 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 <sup>a)</sup>	110 <sup>a)</sup>	111 <sup>a)</sup>
	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 <sub>1c</sub> 6.5%未満達成率 (%)	達成率	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、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 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 3 のとおりであった。

表 3 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)
齲歯	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

CK：クレアチンホスホキナーゼ

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 % (0/111 例) 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 % (0/113 例) 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 週前からの心房細動) 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。



(3) 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 : 試験番号 OCT-004 < 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、アログリプチン安息香酸塩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試験と併せた本配合剤の投与期間は、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<sub>1c</sub>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<sub>1c</sub>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) のその他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 4のとおりであった。

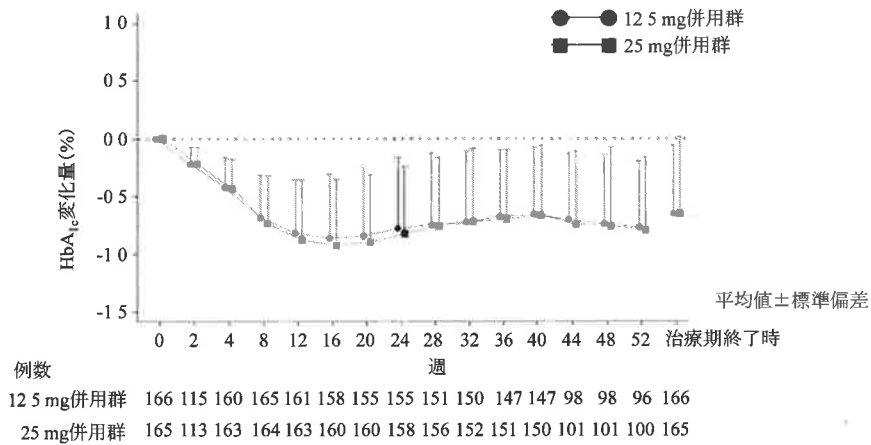


表 4 治療期終了時（治療期 52 週目）の有効性評価項目の解析結果

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 <sub>1c</sub> 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 5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 5 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、転落・転倒) 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) 臨床的位置づけについて

申請者は、本配合剤が投与されるケースについて、①アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩の併用療法からの切り替え、②アログリプチン安息香酸塩以外の DPP-4 阻害剤とピオグリタゾン塩酸塩の併用療法からの切り替え、③アログリプチン安息香酸塩単剤からの切り替え、④アログリプチン安息香酸塩以外の DPP-4 阻害剤単剤からの切り替え、⑤ピオグリタゾン塩酸塩単剤からの切り替えが想定されると説明している。

機構は、同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬からの切り替えについては、薬剤間の有効性及び安全性が同様であることが検証されており、用量間の対応関係も不明であり、さらに2型糖尿病治療において同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬からの切り替えは一般的ではないと考えられることから、前述のケース②及び④において他の DPP-4 阻害剤からアログリプチン安息香酸塩に切り替えることの適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦で既に承認されており、標準的用法が、1日1回投与であるシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリプチン」。なお、投与量は、フリー体であるシタグリプチンの量で表記した。）について、期待される有効性及び安全性をアログリプチン安息香酸塩と比較した。各単剤での治療期12週におけるHbA<sub>1c</sub>変化量のプラセボ群との差（調整済み平均値）は、アログリプチン安息香酸塩25 mgで-0.82%、シタグリプチン50 mgで-1.0%、TZD剤との併用療法におけるHbA<sub>1c</sub>変化量のピオグリタゾン塩酸塩単独群との差（調整済み平均値）はアログリプチン安息香酸塩25 mgとピオグリタゾン塩酸塩併用で-0.78%、シタグリプチン50 mgとピオグリタゾン塩酸塩併用で-0.8%と同程度の血糖降下作用がみられたことから、基本用量（アログリプチン安息香酸塩25 mg、シタグリプチン50 mg）で期待される有効性は同程度であると考えられる。また、安全性においても添付文書にて注意喚起されている内容は同一であり、想定される副作用は類似していると考えられる。以上から、シタグリプチンからアログリプチン安息香酸塩への切り替えは基本用量間で行われると考える。

機構は、以下のように考える。アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩を併用することによりインスリン分泌及びインスリン抵抗性の両面が改善し、良好な血糖コントロールが得られることが期待できるとする申請者の説明は理解できることから、インスリン分

泌能維持されかつインスリン抵抗性を主因とした2型糖尿病患者に対する治療薬として本配合剤を位置づけることに問題はないと考える。しかしながら、医療用配合剤としての本配合剤の投与対象の適切性については、アログリプチン安息香酸塩とTZD剤の併用療法（申請中）に係る効能・効果、CCT-004及びOCT-004試験における対象患者、さらに、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン（日本糖尿病学会編、2007、以下「国内ガイドライン」）には、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、また、治療中の薬剤と同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬への切り替えは一般的ではないと考えられること等を含めて総合的に判断する必要があると考える。特に、同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬からの切り替えとなる②及び④のケース、臨床試験で対象とされなかったアログリプチン安息香酸塩で効果不十分な患者における本配合剤への切り替え（③）を本配合剤の投与対象に含めることの適切性については慎重に判断する必要があると考える（「(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。アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩各単剤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-001試験）及び申請製剤間の生物学的同等性の評価のための溶出試験（SYR-322-4833-10594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」の項を参照）。一方、ピオグリタゾン塩酸塩単剤で効果不十分な場合にアログリプチン安息香酸塩を併用したときの有効性及び安全性については、CCT-004及びOCT-004試験により示されており、「(3) 有効性について」の項を参照）、安全性については、CCT-004及びOCT-004試験により許容可能と考えること（「(4) 安全性について」の項を参照）から、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用療法には一定の臨床的有用性が認められ、当該併用療法と生物学的に同等と判断される本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されていると考える。

### 2) 患者の利便性

申請者は、以下のように説明している。現状の治療薬により十分な血糖コントロールを可能にする方策の一つとして、治療薬の服薬遵守率の向上があげられる。糖尿病患者において、

高い服薬遵守率により良好な血糖コントロールが得られること (Schectman JM, *et al.*, *Diabetes Care*, 2002; 25 (6) : 1015-1021、Pladevall M, *et al.*, *Diabetes Care*, 2004; 27 (12) : 2800-2805)、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2剤併用よりも単剤の服薬遵守率が良いこと (Dailey G, *et al.*, *Clin Ther.* 2001; 23 (8) : 1311-1320)、2剤併用から配合剤に切り替えた場合に、服薬遵守率が高くなること (Melilian C, *et al.*, *Clin Ther.* 2002; 24 (3) : 460-467) が報告されている。以上より、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患者の利便性が向上し、良好な血糖コントロールが可能になると考える。

機構は、以下のように考える。アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩を1日25 mg及び15 mg、又は1日25 mg及び30 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得られるとの申請者の説明は理解できる。しかしながら、医療現場において、本配合剤に切り替えた場合、服用錠数が2錠から1錠になることが、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があるのか等については、製造販売後に情報収集する必要があると考える。アログリプチン安息香酸塩の通常用量は1日25 mgであり、ピオグリタゾン塩酸塩の用量は15 mg又は30 mgがほとんどであることから、選択された配合比で配合剤とすることにより、アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩による併用療法が適切と考えられる患者の多くで、単剤での併用療法に比べて、服薬錠数や服薬回数の減少による服薬遵守率の向上が期待される一方、患者の状態に応じた休薬、腎機能の程度に合わせた用量調節 (アログリプチン安息香酸塩) 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。

医療用配合剤の承認要件への該当性に関す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。

### (3) 有効性について

#### 1) ピオグリタゾン塩酸塩効果不十分な場合について

CCT-004 試験において、主要評価項目である治療期終了時 (投与 12 週目) の対照観察期終了時からの HbA<sub>1c</sub> 変化量 (平均値±標準偏差) は、ピオグリタゾン単独群において、 $-0.19 \pm 0.552\%$ 、25 mg 併用群において $-0.97 \pm 0.517\%$ 、群間差 (調整済み平均値) と両側 95% 信頼区間は $-0.78 [-0.901, -0.660]$  で、有意差が認められた ( $p < 0.0001$ 、対照観察期終了時の HbA<sub>1c</sub> 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%)。また、対照観察期のピオグリタゾン塩酸塩の用量でサブグループ解析を行った結果、治療期終了時 (投与 12 週目) の HbA<sub>1c</sub> 変化量は、対照観察期のピオグリタゾン塩酸塩の用量が 15 mg であった被験者において、ピオグリタゾン単独群 (62 例) では $-0.19 \pm 0.569\%$ 、25 mg 併用群 (60 例) では $-0.82 \pm 0.464\%$ 、対

照観察期のピオグリタゾン塩酸塩の用量が 30 mg であった被験者において、ピオグリタゾン単独群（53 例）では $-0.20 \pm 0.537\%$ 、25 mg 併用群（53 例）では $-1.13 \pm 0.528\%$ であった。

機構は、以下のように考える。CPH-001試験の結果等から、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩単剤と本配合剤は生物学的に同等と判断できることから、本配合剤はアログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩各単剤の併用療法時と同等の有効性を示すと考えられる。また、CCT-004試験では、治療期終了時（投与12週目）の対象観察期終了時からのHbA<sub>1c</sub>変化量について、25 mg併用群とピオグリタゾン単独群との間に有意差が認められ、また、ピオグリタゾン塩酸塩の投与量が15 mg、30 mgのそれぞれの層における25 mg併用群とピオグリタゾン単独群の治療期終了時（投与12週目）のHbA<sub>1c</sub>変化量の差は大きく異なることから、ピオグリタゾン塩酸塩単剤で効果不十分な患者に対して、本配合剤が投与される際の有効性はいずれの用量においても認められると判断する。

## 2) アログリプチン安息香酸塩効果不十分な場合について

機構は、DPP-4 阻害剤（アログリプチン安息香酸塩単剤）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。海外 OPI-001 試験<sup>9</sup>において、アログリプチン安息香酸塩 25 mg 群（以下、「25 mg 群」）の 129 例、本剤の有効成分と同用量のアログリプチン安息香酸塩 25 mg とピオグリタゾン塩酸塩 15 mg 併用群（以下、「25+15 mg 群」）の 130 例、及びアログリプチン安息香酸塩 25 mg とピオグリタゾン塩酸塩 30 mg 併用群（以下、「25+30 mg 群」）の 130 例について、検討した結果、25 mg 群の場合に比べて、25+15 mg 群又は 25+30 mg 群において、HbA<sub>1c</sub>低下が大きかった（投与 26 週後の HbA<sub>1c</sub>変化量（平均値）：25 mg 群 $-0.94\%$ 、25+15 mg 群 $-1.26\%$ 、25+30 mg 群 $-1.40\%$ ）ことから、アログリプチン安息香酸塩単剤で効果不十分な患者に対し本配合剤に切り替えること（ピオグリタゾン塩酸塩の上乗せ）により、血糖コントロールの改善が期待できる。

機構は、本配合剤の開発においては、海外試験の外挿可能性が検討されていないこと等を踏まえると、海外 OPI-001 試験の結果をもって、本邦におけるアログリプチン安息香酸塩効果不十分な場合における本配合剤の有効性を評価することは困難と考える。

以上から、本配合剤の有効性について、機構は、以下のように考える。アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩各単剤の併用と本配合剤とは生物学的に同等と判断されること、ピオグリタゾン塩酸塩で効果不十分例に対するアログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩の併用療法については、CCT-004 試験及び OCT-004 試験から有効性は示さ

<sup>9</sup> メトホルミン塩酸塩 1 日 1500 mg 以上で治療しても血糖コントロールが不十分（HbA<sub>1c</sub>が 7.5%以上 10.0%以下）又は、1 日 1000mg 単独で血糖コントロールが不十分（HbA<sub>1c</sub>が 7.5%以上 12.0%以下）で、1500 mg への増量に対して忍容性がみられなかった 2 型糖尿病患者を対象（12 群 1554 例）に、アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩を 1 日 1 回（アログリプチン安息香酸塩 0 mg、12.5 mg、25 mg とピオグリタゾン塩酸塩 0 mg、15 mg、30 mg、45 mg のいずれか 1 用量を組み合わせた用量に無作為割り付け）、26 週間併用投与したときの有効性及び安全性を検討するために実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

れていることから、ピオグリタゾン塩酸塩単剤で効果不十分な場合又はアログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩単剤による併用療法を受けている場合に本配合剤へ切り替えることについての有効性は示されていると考える。一方、アログリプチン安息香酸塩単剤で効果不十分な場合に本配合剤に切り替えた際の有効性は示されていないと考える。

#### (4) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。CCT-004 試験における有害事象の発現頻度はピオグリタゾン単剤群で 47.8 % (55/115 例)、25 mg 併用群で 45.1 % (51/113 例)、副作用の発現頻度はそれぞれ 6.1 % (7/115 例) 及び 8.8 % (10/113 例) であった。OCT-004 試験においては、25mg 併用群で、有害事象の発現頻度は 89.1 % (147/165 例)、副作用の発現頻度は 25.5 % (42/165 例) であった。CCT-004 試験における低血糖症は 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群の各 1 例 (各 0.9 %) であり、ピオグリタゾン単剤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。

「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、ピオグリタゾン単剤群の 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、併用投与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、浮腫関連事象 (末梢性浮腫、浮腫及び顔面浮腫) の発現頻度は、ピオグリタゾン単剤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、25 mg 併用投与時の方がピオグリタゾン単剤群と比較してやや高かった。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。

機構は、以下のように考える。CCT-004 試験及び OCT-004 試験成績から適正使用下での本配合剤の安全性には、特段の懸念はないと考える。一方、本配合剤が用いられた CPH-001 試験において、単剤併用と比較して本配合剤投与により有害事象が多くなることが懸念されるような安全性データは示されておらず、本配合剤の安全性は生物学的に同等と判断される単剤を併用した際と同様であると考えられる。

しかしながら、アログリプチン安息香酸塩単剤は、本配合剤の審査報告 (1) 作成時点で国内において市販されたばかりであり、また、海外においては市販されておらず、国内におけるピオグリタゾン塩酸塩との併用療法の安全性に関する情報は極めて限られている。したがって、本配合剤投与時の安全性に関しては、アログリプチン安息香酸塩製剤の初回承認及び TZD 剤との併用療法の効能・効果に係る申請の審査の過程において製造販売後に情報収集が必要とされた低血糖症、浮腫、心血管系リスク、腫瘍、膵炎、体重増加、皮膚及び皮下組織障害等の発現状況や腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者の安全性等について情報収集するとともに、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の添付文書等で注意



喚起されている情報等を加味した注意喚起が必要であると考え。さらに、本配合剤はアログリプチン安息香酸塩の用量が 25 mg であることから、アログリプチン安息香酸塩の減量が必要とされる、中等度以上の腎機能障害患者に本配合剤が投与されないように、注意喚起する必要があると考える。

#### (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 CCT-004 及び OCT-004 試験の成績より、ピオグリタゾン塩酸塩で効果不十分な場合に、アログリプチン安息香酸塩を併用したときの有効性が示され、安全性は許容可能と考えることから、アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩を併用している患者及びピオグリタゾン塩酸塩単剤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」、アログリプチン安息香酸塩を「ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤」と表記した場合、同じ作用機序を有する他の薬剤からの切り替えが生じる可能性があるが、2 型糖尿病治療において、治療中の薬剤と同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬への切り替えは一般的ではないと考えられること、本配合剤に切り替えた場合（例：シタグリプチンやビルダグリプチンからアログリプチン安息香酸塩に切り替えられることとなる）の切り替え時に等価とみなせる用量は不明であり、切り替え時の有効性及び安全性は検討されていないことから、そのような効能・効果の表記は適切ではないと考える。また、アログリプチン安息香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、国内臨床試験が実施されておらず、その有効性及び安全性は示されていないことから、本配合剤の投与対象とすることは適切ではないと考える。（詳細は「(1) 臨床的位置づけについて」及び「(5) 有効性について 2) アログリプチン安息香酸塩効果不十分な場合について」の項を参照）。

以上を踏まえると、効能・効果を以下のように変更し、効能・効果に関連する使用上の注意において、本配合剤の投与対象はアログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩を併用している患者及びピオグリタゾン塩酸塩単剤により十分な効果が得られない患者である旨、本配合剤は 2 型糖尿病治療の第一選択薬ではない旨、アログリプチン安息香酸塩単剤により十分な効果が得られない患者における本配合剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と考える。本配合剤の審査報告 (1) 作成時点ではアログリプチン安息香酸塩製剤は上市されたばかりであり、臨床現場において広く使用されている状況にはなく、アログリプチン安息香酸塩で効果不十分な患者にピオグリタゾン塩酸塩を併用することの医療上の必要性は不明であるが、今後、医療上の必要性が高まるのであれば、製造販売後臨床試験の実施を含め、アログリプチン安息香酸塩で効果不十分な患者にピオグリタゾン塩酸塩を併用した際の有効性及び安全性に関する情報収集は必要であると考え。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。

<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ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤及びチアゾリジン系薬剤を併用している場合
- ②ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害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> (変更後)

## 2型糖尿病

ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

### (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。アログリプチン安息香酸塩と TZD 剤の併用療法の効能・効果に係る申請用法・用量は、アログリプチン安息香酸塩単剤の初回承認時における用法・用量と同様、「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。」である。今回、国内で実施した 25/30 mg 錠の生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験 (CPH-001 試験) では、25/30 mg 錠投与時と各単剤併用投与時の生物学的同等性が確認されるとともに、食事の影響はほとんどないと判断した。また、ピオグリタゾン塩酸塩単剤の承認用法・用量は、インスリン製剤を併用する場合を除き、「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。」であり、副作用として浮腫が報告されているため、用法・用量に関連する使用上の注意として「1 日 1 回 30 mg から 45 mg に増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45 mg に増量する場合には、浮腫の発現に留意すること」とされていることから、医療現場における中心用量は 15 mg 及び 30 mg である。また、ピオグリタゾン塩酸塩単剤の場合「朝食前又は朝食後」に投与する必要が考えられるが、本配合剤は食事の影響はほとんどなく、1 日 1 回投与することにより、十分な血中濃度を保つことで、有効性を示すことができると考えることから、投与時間の制限を設ける必要はないと考える。

以上より、アログリプチン安息香酸塩 25 mg 及びピオグリタゾン塩酸塩 15 mg 又は 30 mg を本配合剤の含有量として選択し、用法・用量を「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アログリプチン/ピオグリタゾンとして 25 mg/15 mg 又は 25 mg/30 mg) を経口投与する。」とした。

機構は、以下のように考える。用法については、アログリプチン安息香酸塩単剤の承認用法は 1 日 1 回投与であること、ピオグリタゾン塩酸塩単剤の承認用法は、1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与するとされていること、CPH-001 試験により本配合剤の薬物動態に食事の影響がないことが示されているものの、CCT-004 試験においては、朝食前投与と規定されていた

ことを踏まえ、本剤の用法・用量は1日1回1錠を朝食前又は朝食後に投与とすることが適切と考える。なお、本配合剤投与により、アログリプチン安息香酸塩の投与タイミングが単剤併用療法の際と異なる場合には、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有効性及び安全性に関しては、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。

用量については、アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩との併用療法を検討した臨床試験（CTT-004 及び OCT-004 試験）において、本配合剤と同じ用量が投与され、有効性及び安全性が示されていること、アログリプチン安息香酸塩単剤の用法・用量に関連する使用上の注意においては、腎機能低下の場合に減量を考慮することとされているものの、臨床推奨用量は 25 mg であること等から、アログリプチン及びピオグリタゾンとして 1 日 25 mg 及び 15 mg 並びに 25 mg 及び 30 mg を本配合剤の含有量とすることに問題はないと考える。なお、アログリプチン安息香酸塩と TZD 剤との併用療法において、25 mg 併用群で浮腫が多い傾向が認められたことを踏まえ、本配合剤においても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配合剤の投与を中止し、用量調節可能な単剤併用療法へ変更する、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。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。

#### (7) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査計画の概要（案）を提示した上で、以下のように説明している。本配合剤を使用した 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施していないこと、経口血糖降下薬は通常長期に使用されることが多いことから、長期投与時の安全性、有効性及び使用実態を把握することを目的に、観察期間 12 ヶ月、調査予定症例数 3000 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。

機構は、以下のように考える。本配合剤による服薬遵守率への効果及び投与タイミングが変更されることによる有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査において引き続き確認する必要があると考える。また、アログリプチン安息香酸塩単剤においては、これまでの承認審査の過程において低血糖症、浮腫、腫瘍、膵炎、皮膚及び皮下組織障害等に係る情報及び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を収集するとともに、心血管系リスクに係る情報を収集することとされていることから、本配合剤についても同様の情報収集が必要と考える。以上の点については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### (8) 販売名について

本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）
ネサクト配合錠 <u>HL</u>	→ リオベル配合錠 <u>LD</u>
ネサクト配合錠 <u>HH</u>	→ リオベル配合錠 <u>HD</u>

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、特に問題は認められなかったことから、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（5.3.1.2-1）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。本配合剤はアログリプチン安息香酸塩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が示され、患者の利便性の向上も期待できると考えることから、2 型糖尿病治療薬の新たな選択肢になり得ると考える。本配合剤導入による服薬遵守率への効果、投与タイミングの変更による影響等については、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 8 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	リオベル配合錠 LD、同配合錠 HD (ネサクト配合錠 HL、同配合錠 HH から変更)
[一 般 名]	アログリップチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 29 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について

機構は、アログリップチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用療法には一定の臨床的有用性が認められ、当該併用療法と生物学的に同等と判断される本配合剤について、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。

- ・ 配合剤を開発する場合、各有効成分の医療現場における相当の併用経験や有効性及び安全性データの集積後にその必要性を検討すべきと考える。
- ・ アログリップチン安息香酸塩単剤は販売されてから日が浅く、臨床使用経験が少ないことを勘案すると、本配合剤の製造販売後調査においてアログリップチン安息香酸塩単剤と同様の情報収集が必要と考える。

以上を踏まえ機構は、本配合剤の製造販売後調査においてアログリップチン安息香酸塩単剤と同様の情報収集を検討するよう申請者に指示した(「(5) 製造販売後調査について」の項を参照)。

##### 2) 患者の利便性について

アログリップチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適当と判断される患者において、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得られるとの申請者の説明は理解できるが、服用錠数が 2 錠から 1 錠にな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があるのか等については、製造販売後に情報収集する必要があると考えた。一方、患者の状態に

応じた休薬、腎機能の程度に合わせた用量調節（アログリップチン安息香酸塩）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、専門委員に支持された。

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選択が必要である旨を注意喚起するよう求めた。

申請者は、添付文書における効能・効果に関連する使用上の注意において、本配合剤の投与対象を明記するとともに、本配合剤投与中において、本配合剤の投与がアログリップチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断する旨の注意喚起を行うと回答した。

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、提出された臨床試験成績から、本配合剤はアログリップチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩各単剤の併用療法時と同等の有効性を示すと考えられ、また、ピオグリタゾン塩酸塩単剤で効果不十分な患者に対して、本配合剤が投与される際の有効性はいずれの用量においても認められると判断した。一方、アログリップチン安息香酸塩単剤で効果不十分な場合に本配合剤を投与した際の有効性は示されていないと判断した。

安全性については、適正使用下での本配合剤の安全性には、特段の懸念はないと考えた。しかしながら、アログリップチン安息香酸塩単剤は、本配合剤の審査報告(1)作成時点で国内において販売が開始されたばかりであり、また、海外においては販売されておらず、ピオグリタゾン塩酸塩との併用療法の安全性に関する情報は極めて限られていることから、アログリップチン安息香酸塩製剤の既承認の効能・効果に係る製造販売後調査における情報収集に加え、アログリップチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の添付文書等で注意喚起されている情報等を考慮した注意喚起が必要であると考えた。さらに、中等度以上の腎機能障害患者に本配合剤が投与されないような注意喚起も必要と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本配合剤では中等度以上の腎機能障害患者に対応したアログリップチン安息香酸塩の投与量の調節ができないこと等から、中等度以上の腎機能障害患者については単剤併用療法とする旨の注意喚起を行うよう求めた。

申請者は、中等度以上の腎機能障害患者については単剤併用療法とする旨の注意喚起を行うと回答した。

機構は、回答を了承した（アログリップチン安息香酸塩単剤で効果不十分な場合に本配合剤を投与した際の有効性は示されていないことについては、「(3) 効能・効果について」の項を参照）。

## (3) 効能・効果について

機構は、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」、

アログリプチン安息香酸塩を「ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤」と表記した場合、同じ作用機序を有する他の薬剤からの切り替えが生じる可能性があるが、2 型糖尿病治療において、治療中の薬剤と同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬への切り替えは一般的ではないと考えられること、既承認類薬からアログリプチン安息香酸塩への切り替え時に等価とみなせる用量は不明であること等から、そのような効能・効果の表記は適切ではないと考えたこと、及び提出された臨床試験成績を踏まえ、効能・効果を以下のように変更することが適切と考えた。また、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はアログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩を併用している患者及びピオグリタゾン塩酸塩単剤により十分な効果が得られない患者である旨、本配合剤は2 型糖尿病治療の第一選択薬ではない旨、アログリプチン安息香酸塩単剤により十分な効果が得られない患者における本配合剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と考えた。さらに、本配合剤の審査報告(1)作成時点ではアログリプチン安息香酸塩製剤は上市されたばかりであり、医療現場において広く使用されている状況にはなく、アログリプチン安息香酸塩で効果不十分な患者にピオグリタゾン塩酸塩を併用することの医療上の必要性は不明であるが、今後、医療上の必要性が高まるのであれば、製造販売後臨床試験の実施を含め、アログリプチン安息香酸塩で効果不十分な患者にピオグリタゾン塩酸塩を併用した際の有効性及び安全性に関する情報収集は必要であると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

＜効能・効果＞（機構の変更案）

## 2 型糖尿病

ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

以上を踏まえ機構は、効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意の変更、アログリプチン安息香酸塩で効果不十分な患者にピオグリタゾン塩酸塩を併用した場合の有効性及び安全性を確認するための臨床試験の実施を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。効能・効果を機構の変更案どおりに変更し、効能・効果に関連する使用上の注意において本剤を2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いない旨を注意喚起する。また、アログリプチン安息香酸塩で効果不十分な患者にピオグリタゾン塩酸塩を併用した場合の有効性及び安全性を確認するための臨床試験の実施については、現時点で投与対象となる患者は、原則としてアログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩を併用し状態が安定している患者又はピオグリタゾン塩酸塩単剤の治療により効果不十分な患者であり、アログリプチン安息香酸塩の効果不十分例に対し本配合剤の臨床試験を実施する必要はないと考えるが、今後の使用状況において、臨床的意義があると判断された場合には臨床試験の必要性について検討する。

機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意についての回答に特段の問題はないと考え回答を了承した。なお、アログリプチン安息香酸塩で効果不十分な患者にピオグリタゾン塩酸塩を併用した場合の有効性及び安全性を確認するための臨床試験の実施については、製造

販売後における本剤の使用状況を定期的に確認し、アログリプチン安息香酸塩を使用しても十分な効果が得られない患者において、ピオグリタゾン塩酸塩を併用する必要性が認められる場合には、有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施するよう申請者に求めることが適切と判断し、当該内容を指示事項として付すこととした。

#### (4) 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績から、用法については朝食前又は朝食後投与とすることが適切であるが、本配合剤投与によりアログリプチン安息香酸塩の投与タイミングが単剤併用療法の際と変更される場合には、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有効性及び安全性に関して製造販売後調査等において情報収集する必要があると考えた。また、用量については、アログリプチン及びピオグリタゾンとして1日25 mg及び15 mg並びに25 mg及び30 mgを本配合剤の含有量とし、1日1回1錠投与とすることに問題はないと考えた。なお、アログリプチン安息香酸塩とTZD剤との併用療法において、25 mg併用群で浮腫が多い傾向が認められたことを踏まえ、本配合剤においても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配合剤の投与を中止し、用量調節可能な単剤併用療法へ変更する、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た。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、用法・用量を「通常、成人には1日1回1錠（アログリプチン/ピオグリタゾンとして25 mg/15 mg又は25 mg/30 mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。」と変更し、浮腫が発現した場合の対処方法を注意喚起するよう求めた。

申請者は、用法・用量を指示どおりに変更し、浮腫に関しては重要な基本的注意において注意喚起する旨を回答した。

機構は、回答を了承した。

#### (5) 製造販売後調査について

機構は、本配合剤による服薬遵守率並びに投与タイミングが変更されることによる有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査において引き続き確認する必要があると考えた。また、アログリプチン安息香酸塩単剤においては、これまでの承認審査の過程において低血糖症、浮腫、腫瘍、膵炎、皮膚及び皮下組織障害等に係る情報並びに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を収集するとともに、心血管系リスクに係る情報を収集することとされていることから、本配合剤についても同様の情報収集が必要と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に指示された。

以上を踏まえ機構は、アログリプチン安息香酸塩単剤における製造販売後調査と比較可能な製造販売後調査計画を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アログリプチン安息香酸塩単剤における製造販売後調査の調査項目を踏まえ、低血糖症、腫瘍（特に甲状腺髄様癌等）、膵炎、浮腫、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を



収集する。また、本配合剤投与時の心血管系有害事象については、アログリプチン安息香酸塩単剤の調査において合計 6000 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。さらに、アログリプチン安息香酸塩単剤において臨床試験として実施する EXAMINE 試験（国内症例（目標症例数 〇〇例）の最大観察期間 〇〇年）では、基礎治療薬として TZD 剤が投与されている患者が 〇〇組み入れられると予測しており、心血管系リスクに関連する項目の 〇年目及び 〇年目における情報も評価する予定である。

機構は、以下のように考える。本配合剤における製造販売後調査の調査項目は、アログリプチン安息香酸塩単剤の製造販売後調査と比較可能性を考慮して設定されており、特段の問題はないと考える。また、投与タイミングが変更されることによる有効性及び安全性への影響の検討を目的に、本配合剤投与前のアログリプチン安息香酸塩の用法が調査項目として設定されたことは適切と考える。心血管系リスクに関しては、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、アログリプチン安息香酸塩製剤において観察期間 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、本配合剤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、申請者の回答について特段の問題はないと判断した。

### 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
16	11	CCT-004 試験と併せた本配合剤の	CCT-004 試験と併せたアログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩併用の
22	6	対象観察期	対照観察期
24	16	シタグリプチン	シタグリプチンリン酸塩水和物
24	22	(5) 有効性について	(3) 有効性について

### 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。再審査期間は、本配合剤の有効成分（アログリプチン安息香酸塩）と同一の有効成分を含有する既承認医薬品の再審査期間に合致するよう平成 30 年 4 月 15 日までとし、製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当せず、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、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による

治療が適切と判断される場合に限る。

[用法・用量]

通常、成人には1日1回1錠(アログリップチン/ピオグリタゾンとして25 mg/15 mg 又は 25 mg/30 mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。

[指示事項]

1. 製造販売後における本剤の使用状況を定期的に確認し、アログリップチン安息香酸塩を使用しても十分な効果が得られない患者において、ピオグリタゾン塩酸塩併用の必要性が認められる場合には、有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施すること。
2. アログリップチン安息香酸塩において海外で実施中の 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。

## 審査報告書 (2)

平成 23 年 4 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] リオベル配合錠 LD、同配合錠 HD (ネサクト配合錠 HL、同配合錠 HH から変更)
- [一般名] アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 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及びピオグリタゾン塩酸塩を以下の表のとおり含有する錠剤
- | 販売名        | アログリプチン安息香酸塩<br>(アログリプチンとして) | ピオグリタゾン塩酸塩<br>(ピオグリタゾンとして) |
|------------|------------------------------|----------------------------|
| リオベル配合錠 LD | 34 mg (25 mg)                | 16.53 mg (15 mg)           |
| 同配合錠 HD    | 34 mg (25 mg)                | 33.06 mg (30 mg)           |
- [申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤\*
- [特記事項] 「製造販売承認申請に係る追加資料の審査について」(平成 23 年 3 月 15 日付薬食審査発 0315 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) に基づく審査
- [審査担当部] 新薬審査第一部

- \* 承認申請時は医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品として申請されたが、平成 22 年 4 月にアログリプチン安息香酸塩製剤であるネシーナ錠 25 mg 他が承認されたことから、申請区分は医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤に変更された。

## 審査結果 (2)

平成 23 年 4 月 6 日

[販 売 名] リオベル配合錠 LD、同配合錠 HD (ネサクト配合錠 HL、同配合錠 HH から変更)  
[一 般 名] アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 29 日  
[特 記 事 項] 「製造販売承認申請に係る追加資料の審査について」(平成 23 年 3 月 15 日付薬食審査発 0315 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) に基づく審査

### [審 査 結 果]

追加提出されたアログリプチン安息香酸塩に関する市販直後調査の成績から、安全性について大きな問題はみられていないと考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については平成 22 年 8 月 9 日付リオベル配合錠 LD、同配合錠 HD の審査報告書に記載したとおり、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、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

[用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アログリプチン/ピオグリタゾンとして 25 mg/15 mg 又は 25 mg/30 mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。

[指 示 事 項] 1. 製造販売後における本剤の使用状況を定期的に確認し、アログリプチン安息香酸塩を使用しても十分な効果が得られない患者において、ピオグリタゾン塩酸塩併用の必要性が認められる場合には、有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施すること。  
2. アログリプチン安息香酸塩において海外で実施中の 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。

## 審査報告 (3)

平成 23 年 4 月 1 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	リオベル配合錠 LD、同配合錠 HD (ネサクト配合錠 HL、同配合錠 HH から変更)
[一 般 名]	アログリップチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 29 日

### II. 審査内容

平成 22 年 8 月 26 日に開催された薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会において、リオベル配合錠の有効成分のうちアログリップチン安息香酸塩 (本邦で最初に承認された製剤の販売名: ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg) については、その承認から日が浅いことから、市販後の使用実態下での安全性を確認すべきと指摘された。

今般、申請者よりネシーナ錠の市販直後調査実施報告書が追加提出されたことから、当該報告書に基づき機構は、ネシーナ錠について市販後の使用実態下での安全性を評価した。

#### ネシーナ錠の市販直後調査結果について

平成 22 年 6 月 15 日から平成 22 年 12 月 14 日までの調査期間 (183 日間) 中に、70 例 101 件の副作用が報告された。そのうち、重篤な副作用は 6 例に 8 件認められ、概要は表 1 のとおりであった。

低血糖症の副作用は、5 例 5 件に発現したことが報告されているが、その程度はいずれも非重篤であった。

副作用発現症例の中で、ピオグリタゾン塩酸塩との併用が確認された症例は 2 例であった (表 1 の 1 例の他に歩行障害 (非重篤) を発現した 1 例)。

ネシーナ錠及びピオグリタゾン塩酸塩単剤の現行の添付文書においては、低血糖症 (両剤)、心不全が増悪あるいは発症、浮腫、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、胃潰瘍、間質性肺炎 (以上、ピオグリタゾン塩酸塩単剤のみ) が重大な副作用とされている。当該市販直後調査において認められたこれらに関連する事象は、低血糖症 5 例 5 件 (いずれも非重篤)、肝機能異常 3 例 3 件 (いずれも非重篤)、末梢性浮腫 2 例 2 件 (重篤 1 例 1 件、非重篤 1 例 1 件)、浮腫 2 例 2 件 (いずれも非重篤)、筋肉痛 2 例 2 件 (いずれも非重篤)、不整脈 1 例 1 件 (非重篤)、心不全 1 例 1 件 (非重篤)、顔面浮腫 1 例 1 件 (非重篤)、肝障害 1 例 1 件 (非重篤) であった。

表 1 ネシーナ錠の市販直後調査で報告された重篤な副作用

性別	年齢	副作用名 (ネシーナ錠投与開始からの日数)	転帰	投与量 (アログリプチンとして)	疾患 <sup>a)</sup>	本剤以外の投与薬剤
女性	80歳代	壊死性膵炎 (69日) (血中アミラーゼ増加 <sup>b)</sup> (69日)	死亡	25mg/日	2型糖尿病 骨粗鬆症 脂質異常症 腰痛症 心不全 胆石 大腸癌摘出術 重症膵炎 (膵壊死)	アレンドロン酸ナトリウム水和物 イコサペント酸エチル エペリゾン塩酸塩 メチルジゴキシン エゼチミブ
男性	60歳代	末梢性浮腫 (17日) 関節痛 (17日)	軽快	12.5mg/日 (16日間) 25mg/日 (10日間)	2型糖尿病 高脂血症	グリメピリド ロスバスタチンカルシウム メトホルミン塩酸塩
女性	80歳代	発疹 (16日)	回復	25mg/日	糖尿病 脂質異常症 高血圧 脳梗塞 脳梗塞再発予防	ピオグリタゾン塩酸塩 <sup>c)</sup> フロセミド カルベジロール プラバスタチンナトリウム リシノプリル アスピリン
男性	70歳代	血中CPK増加(29日)	回復	25mg/日	糖尿病 高血圧症 逆流性食道炎 高脂血症 糖尿病性神経炎	ピオグリタゾン塩酸塩 カンデサルタン シレキセチル アトルバスタチンカルシウム水和物 ラベプラゾールナトリウム アムロジピンベシル酸塩
男性	40歳代	血中CPK増加(29日)	回復	25mg/日	糖尿病 飲酒 喫煙 大腸ポリープ 急性虫垂炎	なし
女性	70歳代	紅斑 (14日) 発疹 (11日)	不明	25mg/日	糖尿病 高コレステロール血症 不眠症	ピオグリタゾン塩酸塩 <sup>c)</sup> グリメピリド <sup>c)</sup> アトルバスタチンカルシウム水和物 アルプラゾラム グリベンクラミド

CPK：クレアチンホスホキナーゼ

- a) 疾患は市販直後調査実施報告書の記載をそのまま記載したもの
- b) 壊死性膵炎に付随した臨床検査値の上昇であり、副作用としてカウントされていない
- c) ネシーナ錠を投与する直前まで投与されていた薬剤

申請者は、壊死性膵炎及び血中アミラーゼ増加が認められた症例について、以下のように説明している。本例は胆石、脂質異常症等を合併する高齢の女性糖尿病患者が本剤開始約2ヵ月後に急性膵炎を発症し、翌日死亡したものである。発症時の検査により血中膵アミラーゼ2581 IU/L、CT上 grade 2 の膵炎、胆石が認められている。また、剖検が施行され、壊死性膵炎と確定診断されている。膵炎発症の要因として、胆石の可能性が高いと考えられ、集学的治療にもかかわらず急激に病態が悪化して死亡の転帰をとったことについては、患者の基礎病態に起因する可能性が高いと考えられるが、ネシーナ錠が関与した可能性も完全には否定できないと考える。

機構は、以下のように考える。市販直後調査については、医療機関の協力による自発報告を基にしているため、調査母数が不明であること、副作用発現症例に関する詳細な情報入手が困難な場合もあることから、市販直後調査結果に基づくアログリプチン安息香酸塩の安全性評価には限界があると考えられる。しかしながら、重篤な副作用として認められた6例のうち4例は投与中止等の処置により回復又は軽快している。転帰が不明とされている紅斑及び発疹の1例については、ネシーナ錠の添付文書のその他の副作用において発疹が注意喚起されており、また、DPP-4阻害薬では「皮膚および皮下組織障害」が注目されている事象の1つであること

から、ネシーナ錠の製造販売後調査において情報収集されることになっており、さらに本配合剤の製造販売後調査においても情報収集される予定である。壊死性膵炎等による死亡例については、ネシーナ錠との因果関係について否定されていないものの、膵炎の危険因子として考えられている胆石及び脂質異常症を合併していたことから、膵炎発症のリスクが高い症例であったと考えられる。一方、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、アログリプチン安息香酸塩単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、ネシーナ錠の製造販売後調査において、膵炎に関する情報収集がなされることになっており、さらに本配合剤の製造販売後調査においても情報収集される予定である。これらの検討から、両剤の添付文書において重大な副作用とされている低血糖症等の事象及びネシーナ錠の製造販売後調査において情報収集されることになっている項目（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、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）については、本配合剤の製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考え、改めて申請者を指導した。

以上、医薬品医療機器総合機構における追加提出資料に基づく審査の結果、平成 22 年 8 月 9 日付リオベル配合錠 LD、同配合錠 HD 審査報告書における結論に影響がないことを確認した。