

再審査報告書

平成 21 年 10 月 26 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①アクトス錠 15 ②アクトス錠 30
有効成分名	ピオグリタゾン塩酸塩
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
承認の 効能・効果	①、② 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 1. (1) 食事療法、運動療法のみ (2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 (3) 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 (4) 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用
承認の 用法・用量	①、② 1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして 15～30mg 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、45mg を上限とする。 2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして 15mg 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、30mg を上限とする。
承認年月日 承認事項 一部変更 年月日	1.平成 11 年 9 月 22 日：「食事療法、運動療法のみ」及び「食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」の効能・効果、用法・用量の承認 2.平成 14 年 6 月 17 日：「食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用」の効能・効果、用法・用量の追加 3.平成 20 年 12 月 22 日：「食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用」の効能・効果、用法・用量の追加 4.平成 21 年 3 月 24 日：「食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用」の効能・効果、用法・用量の追加
再審査期間	1.6年 2.1の残余期間 3.該当なし 4.該当なし

下線部：今回の再審査対象

## 1. 市販後調査全般

申請者は、以下のように使用成績調査1件、特別調査3件、市販後臨床試験3件を実施した。

使用成績調査					
目的	本剤の2型糖尿病に対する使用実態下における未知の副作用、副作用の発生状況、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因について問題点、疑問点を把握した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	1999年12月～2002年9月	標準的観察期間（投与期間）	6ヵ月間
調査予定症例数	3,000例	回収	935施設、3,730例		
登録症例数	3,832例		安全性解析対象症例数：3,421例、有効性解析対象症例数：2,300例		
特別調査（長期使用調査）					
目的	本剤の2型糖尿病に対する長期使用（18ヵ月以上）例における安全性、有効性に関する問題点を検出した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2000年6月～2003年9月	標準的観察期間（投与期間）	使用成績調査（観察期間6ヵ月）終了後12ヵ月以上
調査予定症例数	300例	回収	165施設、418例		
登録症例数	418例		安全性解析対象症例数：417例、有効性解析対象症例数：376例		
特別調査（肝機能に対する調査）					
目的	本剤の承認前に類薬のトログリタゾンにおいて重篤な肝機能障害が報告されていたことから、本剤の2型糖尿病における市販後の使用実態下での肝機能に対する安全性を確認するとともに、肝機能に影響を与える要因を検出した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	1999年12月～2004年3月	標準的観察期間（投与期間）	投与開始後12ヵ月以上18ヵ月以内
調査予定症例数	17,000例	回収	3,904施設、21,743例		
登録症例数	22,577例		安全性解析対象症例数：20,334例、有効性解析対象症例数：該当なし		
特別調査（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用による長期調査）					
目的	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（以下「 $\alpha$ -GI」という。）を使用しても十分な効果が得られない症例に対して本剤を併用したときの長期使用（6ヵ月以上12ヵ月まで）例における安全性、有効性に関する問題点または疑問点等を把握した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2002年7月～2004年12月	標準的観察期間（投与期間）	6ヵ月以上12ヵ月以内
調査予定症例数	1,000例	回収	251施設、1,031例		
登録症例数	1,046例		安全性解析対象症例数：959例、有効性解析対象症例数：919例		
市販後臨床試験（血清脂質および内臓脂肪に及ぼす影響の検討に関する試験）					
目的	高トリグリセリド血症を有する2型糖尿病患者にピオグリタゾン投与したときの、血清脂質の改善効果をSU剤（グリベンクラミド）を対照として、HDL-コレステロールおよびトリグリセリドに及ぼす影響を主目的とし、LDLサイズおよび内臓脂肪に及ぼす影響を副次的目的とした。				
調査方式	多施設共同、無作為化、非盲検	試験期間	2001年7月～2003年7月	投与期間	24週間
予定被験者数	90例	投与	92例（ピオグリタゾン群：46例、グリベンクラミド群：46例）		
登録症例数	126例		安全性解析対象症例数：92例 有効性解析対象症例数：FAS*92例、PPS**74例		
市販後臨床試験（大血管イベント発症予防・再発抑制効果の検討に関する試験）2009年3月提出					
目的	2型糖尿病患者におけるピオグリタゾンの大血管イベントの発症予防・再発抑制効果について、ピオグリタゾン非投与群を対照として探索的に検討した。				
調査方式	多施設共同、無作為化、非盲検	試験期間	2002年4月～2006年6月	投与期間	2.5～4年間
予定被験者数	550例	投与	587例		
登録症例数	716例		（ピオグリタゾン投与群：293例、ピオグリタゾン非投与群：294例） 安全性解析対象症例数：587例 有効性解析対象症例数：FAS*587例、PPS**586例		
市販後臨床試験（ボグリボースへのピオグリタゾン上乗せとボグリボースからピオグリタゾンへの切替えとの比較に関する試験）2009年3月提出					
目的	ボグリボース単独使用中の2型糖尿病患者に対し、ボグリボースへのピオグリタゾンの上乗せ群とボグリボースからピオグリタゾンへの切替え群との有効性および安全性について二重盲検群間比較法により比較し、上乗せ投与と切替え投与の臨床的意義の違いを検討した。				
調査方式	多施設共同、無作為化、二重盲検	試験期間	2003年5月～2005年5月	投与期間	24週間
予定被験者数	240例	投与	293例（上乗せ群：149例、切替え群：144例）		
登録症例数	430例		安全性解析対象症例数：293例 有効性解析対象症例数：FAS*293例、PPS**269例		

\* 最大の解析対象集団、\*\*試験実施計画書に適合した対象集団

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1. 安全性

調査票収集症例数3,730例中309例（初回投与後7日以内に患者登録票が投函されなかった244例、有害事象の有無が不明の34例、本剤が服薬されなかった21例等）を除外し、3,421例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現症例率は16.3%（556/3,421例）であった。患者背景、投与期間等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は、承認時までの試験における発現症例率24.4%（274/1,121例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した副作用は、“浮腫”159件、“末梢性浮腫”113件、“体重増加”82件、“血中LDH増加”58件、“ALT増加”50件、“AST増加”39件等であった。また、重篤な副作用は68件であり、そのうち3件以上発現した副作用は、“呼吸困難”5件、“胸水”4件、“心不全”、“心拡大”、“肝機能異常”、“浮腫”、“ALT増加”、“AST増加”、“体重増加”が各3件であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因については、入院・外来区分、性別、年齢、体重（本剤投与前）、BMI、妊娠の有無、過敏症素因の有無、薬剤過敏症の有無、罹病期間、投与前空腹時血糖値、投与前HbA<sub>1c</sub>値、投与前空腹時IRI値、1日平均投与量、総投与期間、総投与量、既往歴の有無・内訳、合併症の有無・内訳、併用薬の有無・内訳、本剤の投与目的、併用処置の有無、食事療法の有無、食事療法（指示カロリー数）、食事療法遵守状況、運動療法、運動療法遵守状況について検討した。その結果、以下の背景要因で副作用発現症例率が有意に高かった。

・女性	・合併症あり
・65歳以上	内訳 糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性白内障、高血圧症、腎疾患（糖尿病性腎症含む）、心疾患、消化器疾患、呼吸器疾患
・過敏症素因あり	・併用薬あり
・薬剤過敏症あり	内訳 高血圧治療薬、中枢神経用薬、消化器用薬、ホルモン剤
・罹病期間が5年以上	・併用処置あり
・投与前HbA <sub>1c</sub> 値が9.0%以上	内訳 食事療法（1,600Kcal/日未満）
・1日平均投与量30mg未満	
・既往歴あり	
内訳 肝疾患、心・循環器疾患、呼吸器疾患	

「女性」および「糖尿病性網膜症」、「糖尿病性末梢神経障害」、「糖尿病性腎症」、「糖尿病性白内障」合併例において発現した主な副作用は“浮腫”、“末梢性浮腫”であった。承認時までの試験においても「女性」、「糖尿病性合併症」発現例では浮腫の発現率が高い傾向が認められており、「女性」については、“用法・用量に関連する使用上の注意”の項および“重大な副作用”の項に記載し、また「糖尿病性合併症」発現例については、“重大な副作用”の項に記載し注意喚起を図っており、申請者は、現時点で新たな対応の必要はないと考察した。

「過敏症素因あり」、「薬剤過敏症あり」については、現在“禁忌”の項に“本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者”を記載し注意喚起を図っており、現時点で新たな対応の必要はないと申請者は考察した。なお、「過敏症素因あり」、「薬剤過敏症あり」の症例で発現した主な副作用は“浮腫”、“末梢性浮腫”、“体重増加”等であり、それぞれの背景要因を有していない患者で発現した副作用の内容と比べて特に差異は認められなかった。

「心・循環器疾患既往例」における“心臓障害”の発現率は4.2%（8/193例）であり、「心・循環器疾患非既往例」の“心臓障害”の発現率[0.9%（28/3,228例）]と比べて有意に高かった。また、「心疾患合併例」における“心臓障害”の発現率は3.1%（12/383例）であり、「心疾患非合併例」の“心臓障害”の発現率[0.8%（24/3,038例）]と比べて有意に高かった。現在、添付文書の“禁忌”の項に“心不全の患者および心不全の既往歴のある患者”を、また「使用上の注意」の“慎重投与”の項に“心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者”を記載し注意喚起を図っており、現時点で新たな対応の必要はないと申請者は考察した。

「食事療法が1,600Kcal/日未満」症例では女性の症例が多く、発現率が高くなった要因の一つと申請者は考察した。「1,600Kcal/日未満」症例で発現した主な副作用は“浮腫”7.8%（89/1,149例）、“末梢性浮腫”5.3%（61/1,149例）、“体重増加”3.7%（42/1,149例）等であり、「1,600Kcal/日以上」症例で発現した副作用の内容と比べて特に差異は認められなかった。

その他の背景要因で発現した主な副作用は、“浮腫”、“末梢性浮腫”、“体重増加”、“ALT 増加”、“AST 増加”等であり、それぞれの背景要因を有していない患者で発現した副作用の内容と比べて特に差異は認められなかった。「65 歳以上」の症例については、「2-4. 特別な背景を有する患者」の項にて詳述する。

なお、安全性解析対象から除外した症例のうち、有害事象の有無不明の34例、本剤が服薬されなかった21例、重複登録1例を除いた253例中27例（10.7%）に副作用が認められた。発現した主な副作用は、“浮腫”10件、“末梢性浮腫”5件、“浮動性めまい”3件等であり、重篤な副作用はなかった。

## 2-2. 重点調査事項

使用成績調査において、下記の重点調査事項を設定した。

設定根拠は、「肝機能」については類薬であるトログリタゾンにおいて重篤な肝機能障害が報告されていること、「LDH、CK」については承認時までの試験において高度の異常は認められていないが発現率が高い傾向があり、現段階では発現機序が明確ではないこと、「浮腫、むくみ」については、インスリン作用の増強により腎尿細管における Na 再吸収が亢進し、循環血漿量が増大することが関与すると考えられているが、承認時までの試験における発現率が比較的高いことから、市販後の使用実態下における発現状況を把握することである。

### 【重点調査事項】

- ①肝機能：投与前、投与開始後に毎月 ALT、AL-P、総ビリルビンを検査することを依頼し、その測定結果を調査した。AST、γ-GTP も検査されている場合は調査する。
- ②LDH、CK：検査されている場合は、本剤投与前・投与開始後の検査値を調査した。
- ③浮腫、むくみ：症状が認められた場合は、浮腫、むくみの既往を調査した。また、心機能検査、腎機能検査、内分泌機能検査が実施されている場合はその結果を調査した。

- ・ **肝機能**：ALT 増加 50 件、AST 増加 39 件、γ-GTP 増加 32 件、血中 ALP 増加 17 件、血中ビリルビン増加 7 件であり、このうち重篤として報告された症例は 3 例であった。いずれも合併症（アルコール性肝障害、B 型肝炎）、併用薬等との関連性も考えられた症例であり、本剤投与中止後に回復または軽快した。なお、本剤による肝機能障害の発現に関しては、別途、特別調査（「3-2. 肝機能に関する調査」の項参照）において重点的な調査を実施した。
- ・ **LDH、CK**：LDH 増加例 58 件、CK 増加 29 件であり、このうち重篤として報告された症例は 2 例であった。1 例は、本剤投与中に急性心筋梗塞の所見（ST 上昇、陰性 T 波、CK、LDH の上昇）を認めて入院し、冠動脈造影にて三枝病変が確認された症例であり、この冠動脈硬化病変が CK、LDH の上昇の原因であると申請者は考察した。他の 1 例は、重篤な肝障害発現例であり、併用薬等との関連も考えられた症例で本剤中止後に軽快した。
- ・ **浮腫、むくみ**：“眼瞼浮腫”、“顔面浮腫”、“全身性浮腫”、“浮腫”、“末梢性浮腫”が合せて 308 例報告された。浮腫の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者の背景要因別に、浮腫の発現の有無を検討した結果、以下の症例で浮腫発現率が有意に高かった。

・女性	・既往歴あり	内訳	心・循環器疾患
・過敏症素因あり	・合併症あり	内訳	糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性白内障、腎疾患（糖尿病性腎症含む）、心疾患、呼吸器疾患
・薬剤過敏症あり	・併用薬内訳		インスリン製剤、高血圧治療薬、ホルモン
・罹病期間が 5 年以上			
・1 日平均投与量が 30mg 未満			

「女性」、「糖尿病性合併症」、「過敏症素因」、「薬剤過敏症」、「心・循環器疾患既往例」、および「心疾患合併例」については、「2-1. 安全性」の項にて記載したように添付文書に記載して注意喚起を図っている。

「罹病期間が 5 年以上」については、罹病期間が長期になることで糖尿病が重症化し、糖尿病性網膜症等の合併症を併発する症例が多くなることにより浮腫の発現が多くなった可能性があると思申請者は考察した。

「インスリン製剤併用例」では比較的病態の進んだ重症例が多いと思申請者は推測したため、インスリン併用の有無別に罹病期間、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症の有無別の症例構成比を確認したところ、インスリン併用例ではインスリン非併用例に比べて罹病期間 5 年以上の症例、

糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症を有する症例の割合が高かった。よってインスリン製剤併用例で浮腫の発現率が高くなったのは、これらの要因に起因する可能性もあると申請者は考察した。

また、その他の背景要因について浮腫の発現率が高くなった理由を検討したが、症例数が少ない等の理由により明確な要因は見出せなかった。

### 2-3. 有効性

安全性解析対象症例中1,121例（投与前および投与後1カ月以降に相当する2時点のHbA<sub>1c</sub>並びに空腹時血糖値未測定）を除外し、2,300例を有効性解析対象症例として、投与目的が「血糖の改善」の症例（2,170例）、「血糖の維持」の症例（130例）においてHbA<sub>1c</sub>、空腹時の改善を検討した。なお、それぞれの改善度については「HbA<sub>1c</sub>の改善度判定基準」および「空腹時血糖の改善度判定基準」を用いて本剤投与開始時と最終評価時のHbA<sub>1c</sub>または空腹時血糖を比べた下降量・下降率より評価した。「血糖の改善」の症例では「不変、悪化」症例を無効例とし、「血糖の維持」の症例では、「良好な血糖の維持が認められなかった」症例を無効例として無効率を算出した（表1）。なお、無効率算出の際に判定不能症例は除外した。

表1 血糖改善度（無効率）の比較（使用成績調査）

投与目的が「血糖の改善」の場合			
	評価症例数	無効症例数	無効率 (%)
HbA <sub>1c</sub> 改善度	2,125例	875例	41.2
空腹時血糖改善度	1,144例	367例	32.1
投与目的が「血糖の維持」の場合			
	評価症例数	無効症例数	無効率 (%)
HbA <sub>1c</sub> 改善度	128例	19例	14.8
空腹時血糖改善度	60例	15例	25.0

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、安全性に影響を及ぼす背景別要因と同様な要因に加えて、飲酒の習慣、喫煙の習慣、本剤投与前投薬の有無・内訳、本剤投与前「糖尿病用薬」の内訳、最終評価時期、投与前総コレステロール値、投与前トリグリセリド値、投与前HDLコレステロール値、投与前LDLコレステロール値の解析を行った結果、無効率が著しく高くなる要因はなく特に問題になる事項はなかった。

承認時までの試験との比較に際して、使用成績調査で収集した有効性解析対象症例2,300例のうち、承認時までの試験での評価対象基準を基にした以下の条件を満たす症例を集計対象とした。その結果は表2、3のとおりであり、食事療法のみ、SU剤併用のいずれの症例においても承認時までの試験と同程度の結果であった。

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 食事療法のみ2型糖尿病患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 食事療法を実施している。</li> <li>② 経口血糖降下剤、インスリン製剤、<math>\alpha</math>-GI製剤を併用していない。</li> <li>③ 年齢20歳以上。</li> </ol> </li> <li>2. SU剤併用の2型糖尿病患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>① SU剤を併用している。</li> <li>② SU剤以外の経口血糖降下剤、インスリン製剤、<math>\alpha</math>-GI製剤を併用していない。</li> <li>③ 年齢20歳以上。</li> </ol> </li> </ol> |
|---|

表2 食事療法のみ2型糖尿病における血糖改善度（無効率）の比較

	使用成績調査			第Ⅲ相試験（参考）		
	評価症例数	無効症例数	無効率 (%)	評価症例数	無効症例数	無効率 (%)
HbA <sub>1c</sub> 改善度	432	187	43.3	63	22	34.9
空腹時血糖改善度	578	179	31.0	54	17	31.5

表3 SU剤併用の2型糖尿病における血糖改善度（無効率）の比較

	使用成績調査			第Ⅲ相試験（参考）		
	評価症例数	無効症例数	無効率 (%)	評価症例数	無効症例数	無効率 (%)
HbA <sub>1c</sub> 改善度	1,101	451	41.0	56	19	33.9
空腹時血糖改善度	261	80	30.7	62	25	40.3

## 2-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者）については、使用成績調査として収集した症例より抽出し、それぞれ安全性および有効性について検討した。なお、本調査において小児への投与例は収集されなかった。

- ・ **高齢者（65歳以上）**：副作用発現症例率は18.3%（269/1,472例）であり、65歳未満の症例における発現症例率14.7%（287/1,949例）と比べて有意に高かった。高齢者に発現した主な副作用は、“浮腫”が4.9%（72/1,472例）、“末梢性浮腫”が4.1%（61/1,472例）等であり、65歳未満の症例で発現した副作用の内容と比べて特に差異は認められなかった。なお、「使用上の注意」の“慎重投与”の項に“高齢者”を記載し、併せて“高齢者への投与”の項にて注意喚起を図っており、現時点で新たな対応の必要はないと申請者は考察した。また、有効性解析対象症例2,300例のうち、高齢者における投与目的ごとのHbA<sub>1c</sub>改善度は表4のとおりであり、いずれも65歳未満の症例と比べて特に差異は認められなかった。
- ・ **妊産婦**：妊婦（妊娠5週）への投与例を1例入手したが、副作用は認められなかった。本例は、妊婦、新生児の状況について追跡調査を実施したが、特記事項なしとの報告を受けている。なお、有効性解析対象症例2,300例に妊産婦への投与例はなかった。
- ・ **腎機能障害を有する患者**：腎機能障害（糖尿病性腎症を含む）を有する症例での副作用発現症例率は23.9%（110/460例）であり、「無」症例での発現症例率15.1%（446/2,961例）と比べて有意に高かった。腎機能障害については、“重篤な腎機能障害のある患者”を投与禁忌とし、さらに「使用上の注意」の“慎重投与”の項に“腎機能障害”を記載し、注意喚起を図っている。また、腎機能障害（糖尿病性腎症を含む）を有する症例で発現した主な副作用は“浮腫”、“末梢性浮腫”等であり、「重大な副作用」の項にて注意喚起を図っており、現時点で新たな対応の必要はないと申請者は考察した。また、有効性解析対象症例2,300例のうち、腎機能障害（糖尿病性腎症を含む）を有する症例における投与目的ごとのHbA<sub>1c</sub>改善度は表4のとおりであり、いずれも「無」症例と比べて特に差異は認められなかった。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：肝機能障害（肝疾患）を有する症例での副作用発現症例率は19.4%（85/438例）であり、「無」症例での発現症例率15.8%（471/2,983例）と比べて有意差は認められなかった。肝機能障害については、“重篤な肝機能障害のある患者”を投与禁忌とし、さらに「使用上の注意」の“慎重投与”の項に“肝機能障害”を記載し、注意喚起を図っており、現時点で新たな対応の必要はないと申請者は考察した。また、有効性解析対象症例2,300例のうち、肝機能障害（肝疾患）を有する症例における投与目的ごとのHbA<sub>1c</sub>改善度は表4のとおりであり、いずれも「無」症例と比べて特に差異は認められなかった。

表4 年齢別 HbA<sub>1c</sub>改善度（無効率）の比較

年齢	評価項目	65歳未満			65歳以上		
		評価症例数	無効症例数	無効率（%）	評価症例数	無効症例数	無効率（%）
	血糖の改善	1,213	515	42.5	912	360	39.5
	血糖の維持	69	14	20.3	59	5	8.5
		無し			有り		
腎機能障害者	評価項目	評価症例数	無効症例数	無効率（%）	評価症例数	無効症例数	無効率（%）
	血糖の改善	1,834	760	41.4	291	115	39.5
	血糖の維持	111	15	13.5	17	4	23.5
肝機能障害者		無し			有り		
	評価項目	評価症例数	無効症例数	無効率（%）	評価症例数	無効症例数	無効率（%）
	血糖の改善	1,854	781	42.1	271	94	34.7
	血糖の維持	113	15	13.3	15	4	26.7

以上より、「2型糖尿病」に対する本剤の安全性および有効性に関して現時点で特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。なお、重篤な副作用および未知の副作用については「5. 感染症および副作用」の項にて詳述する。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の使用成績調査の結果について特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

### 3. 特別調査の概要

#### 3-1. 長期使用調査（18 カ月以上）

##### 3-1-1. 安全性

調査票収集症例数418例中1例（投与開始日から7日以内に患者登録票が投函されなかった症例）を除外し、417例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現症例率は14.4%（60/417例）であり、使用成績調査における副作用発現症例率16.3%（556/3,421例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した主な副作用は、“浮腫”13件、“末梢性浮腫”12件、“血中CK増加”9件、“ALT増加”8件、“AST増加”、“体重増加”が各6件、“顔面浮腫”、“血中LDH増加”、“ $\gamma$ -GTP増加”が各5件等であり、使用成績調査で発現した副作用とほぼ同様の内容であった。重篤な副作用は7件であり、2件以上収集された重篤な副作用は“呼吸困難”2件のみであった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因については、使用成績調査と同様の要因の解析を行った。その結果、「糖尿病性網膜症合併例」で有意に副作用発現症例率が高かった。「糖尿病性網膜症合併例」の副作用発現症例12例のうち10例で“浮腫”、“末梢性浮腫”、“顔面浮腫”が発現した。現在、“使用上の注意”の“重大な副作用”の項にて注意喚起を図っており、現時点で新たな対応の必要はないと申請者は考察した。また、投与期間の延長により副作用発現症例率の上昇は認められなかった。

なお、安全性解析対象症例から除外した1例に副作用は認められなかった。

##### 3-1-2. 有効性

安全性解析対象症例中41例（投与前および投与1カ月以降に相当する2時点のHbA<sub>1c</sub>並びに空腹時血糖値が未測定の場合）を除外し、376例を有効性解析対象症例とした。

投与目的が「血糖の改善」の335例、「血糖の維持」の41例におけるHbA<sub>1c</sub>および空腹時血糖値の改善度は表5のとおり、使用成績調査と同程度の結果であり、長期投与による有効性の減弱は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、使用成績調査と同様の要因の解析を行った結果、無効率が著しく高くなる要因はなく、特に問題となる事項ではないと申請者は考察した。

以上より、「2型糖尿病」に対する本剤の長期投与における安全性および有効性に関して現時点で特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

表5 血糖改善度（無効率）の比較（長期使用調査）

投与目的が「血糖の改善」の場合			
	評価症例数	無効症例数	無効率 (%)
HbA <sub>1c</sub> 改善度	323例	104例	32.2
空腹時血糖改善度	192例	68例	35.4
投与目的が「血糖の維持」の場合			
	評価症例数	無効症例数	無効率 (%)
HbA <sub>1c</sub> 改善度	41例	3例	7.3
空腹時血糖改善度	15例	3例	20.0

機構は、以上の申請者の説明を了承し、「2型糖尿病」に対する本剤の長期投与における安全性および有効性に関して現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

#### 3-2. 肝機能に対する調査（肝胆道系に対する安全性）

調査票収集症例数21,743例中1,409例（投与開始日から7日以内に患者登録票が投函されなかった987例、有害事象の有無が不明の342例等）を除外し、20,334例を安全性解析対象症例とした。なお、安全性の評価は使用成績調査の安全性解析対象症例3,421例を加えた23,755例で行った。

肝胆道系の副作用発現症例率は4.3%（1,013/23,755例）であり、承認時までの試験における肝胆道系の副作用発現症例率4.9%（55/1,121例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

発現した主な肝胆道系の副作用は、“ALT増加”2.2%（528/23,755例）、“AST増加”1.8%（431/23,755例）、“血中ALP増加”1.2%（287/23,755例）、“ $\gamma$ -GTP増加”1.2%（276/23,755例）であった。重篤な副作用は82件であり、そのうち3件以上発現した副作用は、“AST増

加” 16 件、“ALT 増加” 14 件、“肝機能異常” 11 件、“ $\gamma$ -GTP 増加” 10 件、“血中 LDH 増加”、“血中 ALP 増加” が各 8 件、“血中ビリルビン増加” 5 件であった。

重篤な副作用を発現して転帰死亡の症例は 3 例であった。1 例目は、本剤を約 8 ヶ月間服薬中に、肝、骨、肺転移を伴う「大腸癌」が発見され、本剤の投与中止後、「大腸癌」により死亡した（死亡日不明）。2 例目は、本剤を約 1 年 3 ヶ月服薬中に、軽度の肝機能異常を認め、腹部 CT 等検査により「肝細胞癌」が発見され転院した。本剤の投与中止後、「肝細胞癌」にて転院先で死亡した（死亡日不明）。3 例目は、本剤を約 10 ヶ月服薬中に、心筋梗塞（主治医、申請者共に因果関係を否定）を発症し、入院した。入院直後に本剤の服薬を中止したが、入院期間中に「肝機能異常」が出現し、本剤投与中止 13 日後に急性腎不全により死亡した。いずれの症例も死亡と本剤との因果関係は否定されている。

安全性に影響を及ぼす背景別要因については、使用成績調査と同様の要因の解析を行った。その結果、以下の症例で肝機能に関する副作用発現症例率が有意に高かった。

・既往歴あり	内訳	肝疾患、心・循環器疾患、悪性疾患
・合併症あり	内訳	肝疾患、腎疾患（糖尿病性腎症を含む）、心疾患、呼吸器疾患、脳血管疾患
・併用薬内訳		経口血糖降下薬、循環器用薬、中枢神経系用薬、消化器用薬

「肝疾患既往例」および「肝疾患合併例」については、添付文書の“禁忌”の項に“重篤な肝機能障害のある患者”を、また「使用上の注意」の“慎重投与”の項に“肝機能障害”を記載し、注意を喚起しており、新たな対応は不要と申請者は考察した。その他の要因について、肝胆道系の副作用の発現率が高くなった理由を検討したが、明確な理由は見出せなかった。

なお、本特別調査の結果より、肝機能に関する副作用の発現率に承認時までの状況と比較して差異はなく、また肝不全、劇症肝炎の発現を認めなかったことから、本調査結果、副作用・感染症報告状況および欧米の肝機能モニタリング頻度の緩和状況等をもとに機構・安全部での検討並びに厚生労働省安全対策課の確認に基づき、2005 年 11 月に「使用上の注意」の“重大な副作用”の項を自主改訂した。

以上より、「2 型糖尿病」に対する本剤投与による肝胆道系の副作用に関して新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、肝胆道系に対する本剤の安全性に関して新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

### 3-3. $\alpha$ -GI との併用による長期調査（6 カ月以上 12 カ月まで）

承認時までの試験では、本剤と  $\alpha$ -GI との併用例に関する有効性および安全性は 16 週間までしか確認されておらず、長期併用における安全性および有効性を確認するために本調査を実施した。

#### 3-3-1. 安全性

調査票収集症例数 1,031 例中、72 例（投与開始 7 日以内に患者登録票が投函されなかった 55 例、有害事象の有無が不明の 11 例等）を除外し、959 例を安全性解析対象症例とした。

副作用発現症例率は 12.1%（116/959 例）であり、承認時までの試験における副作用発現症例率 35.6%（37/104 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した主な副作用は“浮腫” 27 件、“末梢性浮腫” 25 件、“体重増加” 12 件であった。なお、安全性解析対象除外症例 72 例のうち、本剤が投与されなかった症例、有害事象の有無が不明の症例を除いた 55 例に副作用は認めなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因については、使用成績調査と同様の要因の解析を行った。その結果、「女性」、「薬剤過敏症あり」、「開始前胸部 X 線異常所見あり」の症例で副作用発現症例率が有意に高かった。「女性」、「薬剤過敏症あり」の症例で発現した主な副作用は“浮腫”、“末梢性浮腫”等であり、それぞれの背景を有しない症例と発現した副作用の内容は同様であった。「女性」については浮腫の発現率が高い傾向が認められており、添付文書の“用法・用量に関連する使用上の注意”の項に、「薬剤過敏症」については添付文書の禁忌の項で注意喚起を図っており、いずれの要因についても現時点で新たな対応の必要はないと申請者は考察した。「開始前胸部 X 線異常所見あり」の症例で発現した主な副作用は、“末梢性浮腫” 3 件、“浮腫” 2 件であった。なお、“急性心筋梗塞”を発現した症例が 1 例報告されたが、



高齢（78歳）であり、完全右脚ブロック、高脂血症、細小血管障害を有する2型糖尿病患者であり、患者の基礎病態に起因して発現したものと申請者は考察した。「開始前胸部X線異常所見あり」については、「異常所見なし」の症例と発現した副作用の内容はほぼ同様であり、“急性心筋梗塞”発現例についても、本剤との関連性が考えにくい症例であることから、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。本剤の1日平均投与量が45 mg以上の症例は4例収集されたが副作用は認められなかった。

### 3-3-2. 有効性

安全性解析対象症例中40例（投与前および投与1カ月以降に相当する2時点のHbA<sub>1c</sub>並びに空腹時血糖値が未測定 of 35例等）を除外し、919例を有効性解析対象症例とした。HbA<sub>1c</sub>、空腹時血糖の改善度については表6のとおりであった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、使用成績調査と同様の要因の解析を行った結果、無効率が著しく高くなる要因はなく特に問題となる事項はないと申請者は考察した。

以上より、「2型糖尿病」に対する本剤のα-GIとの併用療法における安全性および有効性に関して現時点で新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

表6 α-GI併用調査における無効率の比較（投与目的が「血糖の改善」の症例）

	評価症例数	無効症例数	無効率 (%)
HbA <sub>1c</sub> 改善度	916例	379例	41.4
空腹時血糖改善度	543例	260例	47.9

機構は、α-GIの種類・用量による副作用発現症例率・重篤度の違いの有無について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

安全性解析対象症例のうち、本剤とα-GIが併用された症例の割合は、使用成績調査と特別調査（長期使用に関する調査）および特別調査（α-GIとの併用に関する長期使用調査）の統合データにおいて35.5%（1,555/4,380例）であった。併用されたα-GIの種類としてはボグリボースとアカルボースであり、ミグリトールが併用された症例の報告はなかった。ボグリボースの併用割合は83.9%（1,304/1,555例）、アカルボースの併用割合は15.2%（236/1,555例）であった。

α-GIの種類別の副作用発現症例率はボグリボース併用群では12.3%、アカルボース併用群では16.9%であった。また、α-GIの用量別の副作用発現症例率はボグリボース併用群では0.6 mg群で12.8%、0.9 mg群で11.1%と用量によらずにほぼ同程度の副作用発現症例率であったが、アカルボース併用群では150 mg群で8.0%、300 mg群で19.8%と症例数は少ないものの、用量の増加により副作用発現症例率の上昇が認められた。また、α-GIの種類・用量別に重篤な副作用、非重篤な副作用の発現件数、発現率を集計したが、α-GIの種類・用量による副作用の重篤性に違いは認められなかった。

以上より、症例数が少ないもののアカルボース併用群で、用量の増加により副作用発現症例率の上昇が認められたが、併用したα-GIの種類・用量別の副作用に大きな違いはなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、α-GIとの併用による本剤の長期投与に関して新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

## 4. 市販後臨床試験の概要

### 4-1. 血清脂質および内臓脂肪に及ぼす影響の検討

#### 4-1-1. 試験計画の概要（J. Atheroscler. Thromb. 2007; 14: 86-93）

試験の目的	高トリグリセリド血症を有する2型糖尿病患者にピオグリタゾン投与したときの、血清脂質の改善効果をSU剤（グリベンクラミド）を対照として比較検討した。
試験期間	2001年7月30日（最初の被験者の同意取得日）～2003年7月9日（最後の被験者の投与終了日）
試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検群間比較試験
目標症例数	登録被験者数として各群45例の計90例、評価可能被験者数として各群38例の計76例とした。
選択基準	次の選択基準をすべて満たす2型糖尿病患者を対象とした。 (1) 観察期開始前に食事療法または運動療法のみによる治療を1カ月以上継続して行っている者 (2) 観察期（-4週または-2週）の空腹時血糖値のいずれかが140 mg/dL以上の者

	(3) 観察期 (-4 週または-2 週) の HDL-コレステロール値がともに 80 mg/dL 以下の者
選 択 基 準	(4) 観察期 (-4 週または-2 週) の空腹時トリグリセリドが 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 以下の者 (5) 観察期開始 2 週間前 (投与開始前 42 日) 以内に抗高脂血症薬を投与されていない者 (6) 20 歳以上 80 歳未満の者 (7) 性別：不問 (8) 診療区分：外来 (9) 本試験への参加について同意の能力を有し、同意・説明文書を読むことができ、かつ理解できる者
除 外 基 準	(1) 1 型糖尿病 (2) クッシング症候群、閉塞性胆嚢胆道疾患、エリテマトーデス、ネフローゼ等の脂質代謝異常を示す疾患を合併する者 (3) 家族性高脂血症の者 (4) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡または前昏睡の者 (5) 肝機能障害のある者 (6) 腎機能障害のある者 (7) 心機能障害のある者 (8) 心不全の既往のある者 (9) 重篤な脳血管障害のある者 (10) インスリンによる血糖管理が必要とされる重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある者 (11) 下痢、嘔吐等の胃腸障害があり、試験薬の投与により低血糖のおそれのある者 (12) チアゾリジン系薬剤 (トログリタゾン、ピオグリタゾン等)、スルホニルウレアまたはスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある者 (13) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある者。妊娠を希望している者 (14) 悪性腫瘍のある者 (15) アルコールまたは薬物の濫用、依存症またはそれらの既往のある者 (16) 他の治験または試験に参画している者 (17) 試験責任医師または試験分担医師が当該試験を実施するにあたり不適当と判断した者
試 験 薬 の 用 法 ・ 用 量 投 与 期 間	<b>被験薬：</b> ピオグリタゾン 15 mg または 30 mg <b>対照薬：</b> グリベンクラミド 1.25 mg または 2.5 mg  〔観察期終了時 (0 週) ~治療期 8 週〕 ・ ピオグリタゾン群：ピオグリタゾン 15 mg を 1 日 1 回朝食前または朝食後に経口投与する。 ・ グリベンクラミド群：グリベンクラミド 1.25 mg を 1 日 1 回朝食前または朝食後に経口投与する。 〔治療期 9 週~治療期 24 週〕 本試験用に測定した治療期 4 週以降の空腹時血糖に基づき投与量を定めた。 ・ 空腹時血糖が 126 mg/dL 未満の場合：両群とも治療期 8 週までの用法・用量を継続する。 ・ 空腹時血糖が 126 mg/dL 以上の場合：血糖コントロールが不十分と考え、忍容性に問題がない限りこの値を超えたことが判明した来院時以降は、ピオグリタゾン群はピオグリタゾン 30 mg に、グリベンクラミド群はグリベンクラミド 2.5 mg に増量した。
試 験 薬 の 用 法 ・ 用 量 投 与 期 間	ただし、副作用等の発現により増量が困難な場合には、増量を行わないことを可とした。 また、増量後に副作用等の安全性の観点から減量が必要と判断された場合には随時投与開始時の用量に減量し、投与を継続した。減量後は再度の増量を行わないこととした。 <b>投与期間：</b> 24 週間 (6 ヶ月)
主要評価項目	HDL-コレステロールおよびトリグリセリドに及ぼす影響
副次評価項目	LDL サイズおよび内臓脂肪に及ぼす影響

#### 4-1-2. 人口統計学および他の基準値の特性

本試験における、被験者の内訳は、登録症例 126 例のうち 33 例が同意撤回等で試験への組み入れが不適当とされ、無作為化された被験者は 93 例 (ピオグリタゾン群：47 例、グリベンクラミド群：46 例) であった。そのうち試験薬が投与された 92 例 (ピオグリタゾン群：46 例、グリベンクラミド群：46 例) を安全性解析対象集団とし、最大の解析対象集団 (以下、「FAS」という。) 92 例、試験実施計画書に適合した対象集団 (以下、「PPS」という。) 74 例で有効性を解析した。安全性解析対象集団の主な背景は、表 7 の通りであった。

表 7 主な被験者背景

カテゴリー		ピオグリタゾン群	グリベンクラミド群	合計
性別 (例)	男	33	35	68
	女	13	11	24
年齢 (歳) *		57.0±10.7	56.4±10.5	56.7±10.5
HDL-コレステロール (mg/dL) *		50.6±11.9	47.7±8.5	49.1±10.4
トリグリセリド (mg/dL) *		238.9±139.7	208.9±98.5	223.9±121.2
空腹時血糖 (mg/dL) *		189.5±74.9	192.2±49.2	190.8±63.0
HbA <sub>1c</sub> (%) *		8.01±1.29	8.33±1.28	8.17±1.29

\*：平均±標準偏差

### 4-1-3. 安全性

安全性解析対象集団 92 例（ピオグリタゾン群：46 例、グリベンクラミド群：46 例）における副作用発現症例率は、ピオグリタゾン群で 23.9%（11/46 例）、グリベンクラミド群で 23.9%（11/46 例）であり、両群間に差は認められなかった。発現した主な副作用は、ピオグリタゾン群では“浮腫 NOS” 15.2%（7/46 例）、“末梢性浮腫” 2.2%（1/46 例）等であり、グリベンクラミド群では“低血糖症 NOS” 10.9%（5/46 例）、“飢餓” 6.5%（3/46 例）であり、両群ともに重篤な副作用は報告されなかった。

### 4-1-4. 有効性

主要評価項目である HDL-コレステロールの投与終了時の観察期終了時（0 週）からの変化量は、グリベンクラミド群と比べて、ピオグリタゾン群で有意に大きかった。また、トリグリセリドの投与終了時の観察期終了時（0 週）からの変化量は、グリベンクラミド群と比べて、ピオグリタゾン群で有意に低下した（表 8）。

副次評価項目である LDL サイズにおいては、RM（Relative migration）値の投与終了時の観察期終了時（0 週）からの変化量は、グリベンクラミド群と比べて、ピオグリタゾン群で有意に低下した。また、内臓脂肪面積/皮下脂肪面積比では、投与終了時の観察期終了時（0 週）からの変化量は、グリベンクラミド群と比べて、ピオグリタゾン群で有意に低下した（表 8）。

表 8 HDL-C・トリグリセリド・LDL サイズ・内臓脂肪面積/皮下脂肪面積比の投与終了時の観察期終了時（0 週）からの変化量（平均値±標準偏差）

	HDL-コレステロール	トリグリセリド	LDL サイズ	内臓脂肪面積/皮下脂肪面積比
ピオグリタゾン群	3.8±8.2 mg/dL	-57.7±111.5 mg/dL	-0.032±0.036	-0.10±0.22
グリベンクラミド群	-1.2±6.3 mg/dL	7.3±112.7 mg/dL	-0.015±0.043	0.04±0.26

### 4-1-5. 結論

2 型糖尿病患者においてピオグリタゾンはグリベンクラミドに比し、HDL-コレステロールの上昇、トリグリセリドの低下、LDL サイズの減少および内臓脂肪面積の減少で表される脂質の代謝異常の改善を示した。また、安全性については、特に問題となる所見は認められなかった。

## 4-2. 大血管イベント発症予防・再発抑制効果の検討

### 4-2-1. 試験計画の概要（2009 年 2 月総括報告書提出）

試験の目的	2 型糖尿病患者におけるピオグリタゾンの大血管イベントの発症予防・再発抑制効果について、ピオグリタゾン非投与群を対照として探索的に検討した。
試験期間	2002 年 4 月 26 日（最初の被験者の同意取得日）～2006 年 6 月 13 日（最後の被験者の治療期観察終了日）
試験デザイン	多施設共同前向き無作為化非盲検群間比較試験
目標症例数	登録被験者数として各群 275 例の計 550 例、評価可能被験者数として各群 250 例の計 500 例とした。
選択基準	次の選択基準をすべて満たす 2 型糖尿病患者を対象とした。 (1) HbA <sub>1c</sub> が 6.5%以上の者 (2) 以下の条件を 2 つ以上満たしている者 1) 高血圧症の者 2) 高脂血症（脂質代謝異常を含む）の者 3) 喫煙習慣のある者（1 本/日以上） 4) 肥満（BMI ≥ 25：BMI=体重（kg）/身長（m） <sup>2</sup> ） (3) 35 歳以上 75 歳未満の者（同意取得時） (4) 性別：不問 (5) 診療区分：不問 (6) 本試験への参加について同意の能力を有し、同意・説明文書を読むことができ、かつ理解できる者。
除外基準	(1) 1 型糖尿病と診断された者 (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡または前昏睡の者 (3) BMI が 22 未満かつ空腹時 IRI が 5 μU/mL 未満の者 (4) 糖尿病の血糖コントロールのためにインスリン治療が必須である者、あるいはインスリン治療中の者 (5) 重篤な肝機能障害のある者 (6) チアゾリジン系薬剤投与による肝機能障害の既往歴のある者 (7) 重篤な腎機能障害のある者 (8) ピオグリタゾン投与中の者 (9) 心不全の合併または既往歴のある者 (10) 心血管障害のある者 (11) 重症の不整脈を合併している者 (12) 脳血管障害のある者

除外基準	(13) インスリン注射による血糖管理が必要とされる重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある者 (14) 冠状動脈バイパス術、経皮的冠血管形成術、脚虚血のための手術が予定されている者 (15) チアゾリジンジオン系薬剤に対し過敏症の既往歴のある者 (16) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある者 (17) 悪性腫瘍のある者 (18) アルコールまたは薬物の濫用、依存症またはそれらの既往歴のある者 (19) 他の試験または臨床試験に参画している者 (20) 試験責任医師または試験分担医師が当該試験を実施するにあたり不適当と判断した者
試験薬の用法・用量 投与期間	<b>ピオグリタゾン投与群：</b> 治療開始（0週）から治療期間を通して血糖の目標値（HbA <sub>1c</sub> 6.5%未満）を達成するために、ピオグリタゾンの増量またはチアゾリジンジオン系薬剤以外の経口血糖降下薬の新規投与、既投与薬の増量・変更を行った。なお、目標値達成にあたっては、ピオグリタゾンの増量を優先して行った。 <b>試験薬：</b> ピオグリタゾン 15 mg または 30 mg ピオグリタゾン 30 mg を 1 日 1 回朝食前または朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、45 mg を上限とした。女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1 日 1 回 15 mg から投与を開始することが望ましいとした。1 日 1 回 30 mg から 45 mg に増量する場合は、浮腫の発現に留意した。また、インスリン療法を実施する必要性が生じた場合には投与を中断し、インスリン治療が中止された場合は可能な限りピオグリタゾンを再投与した。 <b>ピオグリタゾン非投与群：</b> 治療開始（0週）から治療期間を通して血糖の目標値（HbA <sub>1c</sub> 6.5%未満）を達成するために、チアゾリジンジオン系薬剤以外の経口血糖降下薬の新規投与、既投与薬の増量・変更を行った。 <b>投与期間：</b> 2.5～4 年間 (原則として試験終了時まで投与した。また、投与中止例については可能な限り試験終了時まで観察した。)
主要評価項目	治療開始（0週）から以下のいずれかのイベント発症までの期間 (1) 死亡（内因性） (2) 心筋梗塞（非致死性） (3) 無症候性心筋梗塞 (4) 急性冠症候群 (5) 冠血管に対する処置（経皮的血管処置・冠動脈バイパス術） (6) 脳血管障害（一過性脳虚血発作は除く） (7) 下肢（足首から上）切断手術 (8) 下肢バイパス術または血管再生術 (9) 狭心症の発症・増悪 (10) 閉塞性動脈硬化症
副次評価項目	ITM（動脈内中膜複合体肥厚度）の変化量 有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値異常変動）の発生状況

#### 4-2-2. 人口統計学および他の基準値の特性

登録された被験者は 716 例で、試験薬が割付けられなかった 127 例、試験薬が投与されなかった 2 例を除く 587 例（ピオグリタゾン投与群：293 例、ピオグリタゾン非投与群：294 例）を安全性解析対象集団とした。また FAS は 587 例、PPS は 586 例（ピオグリタゾン投与群：292 例、ピオグリタゾン非投与群：294 例）について解析した。FAS の 587 例の被験者の主な背景は、表 9 のとおりであった。

表 9 主な被験者背景

カテゴリー		ピオグリタゾン群	ピオグリタゾン非投与群	合計
性別（例）	男	184	181	365
	女	109	113	222
年齢（歳）*		58.1±8.8	57.9±9.6	58.0±9.2
収縮期血圧（mmHg）*		136.6±13.2	134.7±14.3	135.7±13.8
拡張期血圧（mmHg）*		81.3±10.0	79.7±10.4	80.5±10.2
総コレステロール（mg/dL）*		210.8±33.0	207.4±34.6	209.1±33.8
HDL-コレステロール（mg/dL）*		52.4±12.3	50.8±12.5	51.6±12.4
HbA <sub>1c</sub> （%）*		7.6±0.9	7.5±0.9	7.6±0.9
BMI（kg/m <sup>2</sup> ）*		26.5±2.9	26.9±3.4	26.7±3.2
喫煙歴 有り		128	137	265

\*：平均±標準偏差

#### 4-2-3. 安全性

安全性解析対象例 587 例のうち、ピオグリタゾン投与群（293 例）における副作用発現症例率は 46.4%（136/293 例）であった。そのうち重篤な副作用は 4 例（1.4%）、非重篤な副作用は 132 例（45.1%）であった。主な副作用は、“浮腫”、“末梢性浮腫”が各 13.7%（40/293 例）、“低血糖症” 10.2%（30/293 例）、“血中クレアチンホスホキナーゼ増加”、“赤血球

数減少”が各3.8% (11/293例)、“ヘマトクリット減少”、“ヘモグロビン減少”が各3.4% (10/293例)等であった。また、重篤な副作用の内訳は、“胃癌”、“肝機能異常”、“倦怠感”、“末梢性浮腫”が各1例であった。“胃癌”の症例は、本剤投与開始3年後に胃癌と診断され、手術により回復した。“肝機能異常”の症例は、本剤投与開始4週目に肝機能検査値の異常が認められ、その10日後に本剤の投与を中止した。HBs抗原およびHBs抗体が陽性であり、B型肝炎発症とも考えられる症例であった。“倦怠感”の症例は、本剤投与開始9ヶ月後に当該事象が発現したため本剤の投与を中止した。入院経過観察により12日後に回復したため、本剤の投与を再開した。合併症(糖尿病性網膜症、高血圧症、肥満)の影響も考えられる症例であった。“末梢性浮腫”の症例は、本剤投与開始3ヶ月後に当該事象が発現したため本剤の投与を中止し、入院した。薬物治療により2週間後に症状が軽減し退院した。合併症の高血圧症の影響も考えられるが、3ヶ月で5kgの体重増加が認められており、本剤との因果関係は否定できない症例であった。なお、副作用を発現して転帰死亡の症例はなかった。

副作用の発現状況を、因果関係・重篤度別、因果関係・発現時期別および被験者背景別等でピオグリタゾン投与群とピオグリタゾン非投与群とで検討した結果、新たに懸念すべき問題は認められなかった。

#### 4-2-4. 有効性

主要評価項目の主解析について、大血管イベント累積発症率はピオグリタゾン投与群と非投与群の両群間に有意差は認められなかった(表10)。PPSを対象として主解析を行った結果はFASを対象としたものと同様の結果であった。

主要評価項目の副解析について、FASにおける初発大血管イベントまでの期間に対して被験者背景因子を用いて層別したうえで、logrank検定を行った結果、両群間に有意差は認められなかった。層別logrank検定の結果もほぼ同様であった。大血管イベントの累積発症率に対して、心循環器系イベントの合併・既往歴、大血管イベント好発因子数、年齢、性別をそれぞれ共変量として組み入れたCox回帰分析を行ったが、主解析に関する結論は変らなかった。

副次評価項目であるIMTについて、治療期間中の右および左総頸動脈IMTの推移は、ピオグリタゾン投与群および非投与群のいずれにおいても減少する傾向が認められ、投与群間での差は認められなかった。

表10 有効性の比較

	大血管イベント累積発症率	全死亡例数*
ピオグリタゾン群	3.56%	3例
ピオグリタゾン非投与群	4.49%	1例

\*有害事象名：ピオグリタゾン群は急性心不全、脳梗塞、急性心筋梗塞各1例、非投与群は死亡1例

機構は、海外の成績も含めた本剤の心血管系疾患に対する安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

日本で実施した、大血管イベント発症予防・再発抑制効果の検討に関する市販後臨床試験、および欧州で実施した、大血管障害の既往を有する2型糖尿病患者を対象とした心血管イベントの再発抑制効果の検討に関するPROactive試験(Diabetes Care 2004; 27: 1647-1653, Lancet 2005; 366: 1279-1289, J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49: 1772-1780, Stroke 2007; 38: 865-873)においては、いずれの試験も本剤が心血管系疾患の発症リスクを増大させることはなく、さらにPROactive試験では心血管イベントの発症に対して良好な影響を及ぼすことが示唆された。また、米国で実施したCHICAGO試験(JAMA. 2006; 296, 2572-2581)、米国等で実施したPERISCOPE試験(JAMA. 2008; 299: 1561-1573)においても、動脈硬化の進展抑制効果が示された。

以上のように、これまでに実施した臨床試験データは、本剤投与が心血管系疾患の発症リスクを増大させることはなく、むしろ良好な影響を及ぼす可能性を示唆した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。



表 11 主な被験者背景

カテゴリー		上乗せ群	切替え群	合計
性別	男	118 例	102 例	220 例
	女	31 例	42 例	73 例
年齢*		57.8±9.4 歳	58.5±9.7 歳	58.1±9.6 歳
ボグリボースの用法・用量	0.2 mg×3 回/日	83 例	82 例	165 例
	0.3 mg×3 回/日	66 例	62 例	128 例
HbA <sub>1c</sub> (%) *		7.6±0.9	7.5±0.8	7.5±0.9

\* : 平均±標準偏差

### 4-3-3. 安全性

安全性解析対象集団 293 例（上乗せ群：149 例、切替え群：144 例）におけるピオグリタゾンによる副作用発現症例率<sup>1</sup>は上乗せ群 18.8%（28/149 例）、切替え群 17.4%（25/144 例）であり、投与群間に差は認められなかった。ピオグリタゾンによる主な副作用は“末梢性浮腫”が上乗せ群で 6.0%（9/149 例）、切替え群で 4.2%（6/144 例）、“脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇”が上乗せ群で 4.7%（7/149 例）、切替え群で 3.5%（5/144 例）であった。ピオグリタゾンによる重篤な副作用は、切替え群の“胆管癌”1 例であった。当該症例は、ピオグリタゾンを 24 週間投与終了の 2 週間後に胆管癌と診断され、入院・手術により軽快した。なお、上乗せ群において死亡例が 1 例認められた。当該症例は、ピオグリタゾン、ボグリボースいずれも因果関係が否定できない“転移性肝癌”がピオグリタゾン投与開始から 190 日目に確認され、当日、胃癌により死亡した。胃癌および死亡との因果関係はピオグリタゾン、ボグリボースいずれも否定された。

### 4-3-4. 有効性

主要評価項目である投与終了時の HbA<sub>1c</sub> 変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は上乗せ群で -0.70±0.891%、切替え群で -0.11±0.796% であった。投与群間差は -0.581%（両側 95% 信頼区間：-0.777～-0.386%）であり、有意な差が認められた。また、主要な背景要因（性別、BMI、対照観察期終了時 HbA<sub>1c</sub>）による層別解析を行った結果、上乗せ群と比較して切替え群において有効性が低下する層は認められなかった。

副次評価項目である投与終了時の空腹時血糖、食後血糖 1 時間値および 2 時間値、血糖時間曲線下面積（AUC<sub>0-2h</sub>）並びに 1,5-AG の各変化量では、いずれの項目においても切替え群と比較して上乗せ群で改善の程度は大きく、有意な差が認められた。

### 4-3-5. 結論

有効性に関しては、上乗せ群は切替え群と比較して、良好な血糖コントロールが得られると考えられ、安全性に関しては上乗せ群と切替え群の安全性は同程度であると考えられた。

有効性および安全性の検討結果から、ボグリボースを使用してもなお血糖コントロールが好ましくない 2 型糖尿病患者において、良好な血糖コントロールを得るためにはピオグリタゾンの上乗せ投与が望ましいと考えられた。

## 5. 副作用および感染症

再審査期間中に報告された重篤な副作用は合計 544 例 1,460 件であった。発現した主な副作用は、“心不全” 121 件、“肝機能異常” 67 件、“胸水” 66 件、“呼吸困難” 55 件、“AST 増加” 52 件、“浮腫” 50 件であった。“胸水”を除いて、いずれも承認時より「使用上の注意」の重大な副作用の項もしくはその他の副作用の項に記載し注意喚起を図っており、また“胸水”についても下記のとおり“心不全”に関連した症状と考えられ、2004 年 8 月に“心不全”の症状・徴候として「使用上の注意」に追記していることから、申請者は現時点で特段の問題はないと考察した。

再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用（非重篤な症例も含む）として、“胸水\*” 34 件、“低血糖症” 23 件、“脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇” 22 件、“心房細動” 16 件が認められた（\* 心不全に関連していない胸水）。

<sup>1</sup> 本試験では、有害事象ごとにピオグリタゾンまたはボグリボースに対する因果関係を判定した。

“胸水”の34例のうち5例は本剤による心不全症状を認めた可能性が考えられた症例、4例は基礎疾患（慢性心不全、うっ血性心不全等）の悪化も考えられた症例であり、また10例は併用薬、合併症等の他要因との関連も考えられた症例である。その他の15例のうち10例は発現時の状況、臨床経過、転帰等の詳細情報が入手できなかった症例、5例は基礎疾患、合併症等の他要因との関連が強いと考えられた症例である。“胸水”については2004年8月に心不全の症状・徴候として「使用上の注意」に追記しており、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。

他の糖尿病薬非併用例での“低血糖症”が23例報告されているが、症状発現時の血糖値が報告されているのは7例で、このうち50 mg/dL以下の低血糖の診断基準を満たす症例は3例であった。3例はいずれもインスリノーマの合併、食事量の減少といった他要因の関与も疑われる症例であった。その他の16例については血糖値の情報が無く、食事、運動等の他の要因についても情報を欠く症例が多く、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。

“脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇”については、「心不全患者では重症度に応じて増加し、無症候性心不全において上昇を始め重症度に応じて著明に増加するため心不全機能評価法として重要である」とされているが、既に「使用上の注意」に心不全に関する注意事項を記載していることより、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。

“心房細動”が15例報告されている（1例は心房細動、発作性心房細動が発現しているため16件としている）。15例のうち2例は心不全またはうっ血性心不全に随伴して発現したと考えられた症例、また5例は本剤による水分貯留による容量負荷が起因となったと考えられた症例である。その他の8例のうち3例は発現時の状況、臨床経過等の詳細情報が入手できなかった症例、5例は基礎疾患（うっ血性心不全、不整脈等）、高血圧等の合併症との関連が強いと考えられた症例であり、本剤と心房細動との関連性を強く示唆する症例はなく、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。

その他の「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患、合併症、併用薬等他の要因との関連も疑われた症例、本剤以外の要因との関連が強いと考えられた症例、あるいは本剤との関連を評価する情報が不足していた症例等であり、本剤と発現した副作用との関連性を強く示唆する症例はなく、申請者は現時点では特に対応する必要はないと考えるが、今後の集積情報を踏まえて対応することとした。

再審査期間中に患者の転帰が死亡と報告された症例は41例であった。死亡例のうち、“心不全”4例、“急性心不全”3例が報告された。“心不全”については、1例は虚血性心疾患および高血圧性心疾患等の潜在性心不全を有する超高齢（91歳）の2型糖尿病患者であり、呼吸器感染症を契機に心不全の増悪を来した可能性も考えられた症例、1例は重度の大動脈弁狭窄兼閉鎖不全を合併する糖尿病患者であり心不全発症リスクの高い症例、1例は本剤投与前の心電図上、心房細動を認め、バイパス術を施行しているものの強い心内膜虚血を有していたことが疑われる患者であり、入院後の臨床経過、並びに心臓の基礎病態の重症度から、原疾患による発症と考えられた症例、1例は陳旧性心筋梗塞バイパス術施行の既往を有し、心機能が低下した患者であり、また高脂血症、高血圧を有するなど心不全発症リスクが高いことから、心筋梗塞の再発あるいは急性虚血による致死的不整脈の可能性が高いと考えられた症例であった。“急性心不全”の3例については、高血圧、高脂血症等を合併する患者、肥大型心筋症の既往を有する患者での発症であり、いずれも心不全発症リスクの高い症例であることから、患者の基礎病態により発症した可能性が高いと申請者は考察した。“心不全”、“急性心不全”については、現在「使用上の注意」の“重大な副作用”の項に“心不全が増悪あるいは発症することがある”旨記載し注意喚起を図っており、現時点では新たな対応は必要ないと申請者は考察した。

また、「使用上の注意」から予測できない副作用による死亡例として、“突然死”5例、“死亡”3例、“心臓死”1例が報告されたが、死亡時の詳細情報が入手できなかった症例、患者の基礎疾患等の他要因との関連性が強いと考えられた症例であり、本剤と発現した副作用との関連性を強く示唆する症例はなく、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。その他の「使用上の注意」から予測できない副作用による死亡例についても、基礎疾患等の他要因との関連が強い症例、死因等の詳細情報が入手できず評価材料不足の症例等であり、本剤と発現した副作用との関連性を強く示唆する症例はなく、現時点では特に対応の必要はないと申請者は考察した。



なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について新たな対応は不要と判断した。

## 6.相互作用

再審査期間中に薬物相互作用と考えられる報告はなかった。

## 7.重大な措置、海外からの情報

本剤は、2009年1月現在、アメリカ合衆国、カナダ、欧州等、海外104カ国で承認されている。再審査期間中および再審査申請後現時点まで、海外において安全性を理由にした回収、販売中止等に該当する措置は実施されていない。

## 8.研究報告

再審査期間中に8報、再審査期間終了後に1報の研究報告を申請者は提出した。このうち、4報は「チアゾリジンジオン系薬剤を投与することで心不全の発症リスクが増加する」との内容であるが、既に添付文書において対応済である。他は、「チアゾリジンジオン系薬剤による治療が糖尿病患者の黄斑浮腫発現に関係する」との報告、「シンバスタチンの副作用報告例と比較するとアトルバスタチンの副作用報告例はチアゾリジンジオン系薬剤の併用例が3.1倍多い」との報告、「2型糖尿病患者においてチアゾリジンジオン系薬剤で前立腺癌のリスクが高くなった」との報告、「チアゾリジンジオン系薬剤 PPAR $\gamma$ アゴニストおよび非チアゾリジンジオン系薬剤 PPAR $\gamma$ アゴニストがヒトの家族性大腸腺腫症のモデルである C57BL/6J-APC<sup>min</sup>/+マウスにおいて結腸腫瘍の形成を促進する」との報告、「Barrett's carcinoma 細胞株を皮下移植したヌードマウスにピオグリタゾン投与したところ細胞増殖促進による腫瘍の成長とアポトーシスの阻害が観察された」との報告であったが、いずれも本剤と報告された事象との関連が明確でないこと等から、申請者は現時点で新たな対応は必要ないと考察した。

なお、本剤の品質、有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる学会・研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について新たな対応は不要と判断した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性および有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。