

再審査報告書

平成 29 年 2 月 17 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ソニアス配合錠 LD ② ソニアス配合錠 HD
有 効 成 分 名	ピオグリタゾン塩酸塩 / グリメピリド
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
承 認 の 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。
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	①② 平成 23 年 1 月 21 日
再 審 査 期 間	①② 4 年
備 考	

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査①は、ソニアス配合錠 LD（以下、「LD 錠」）及び同配合錠 HD（以下、「HD 錠」）（以下両剤を併せて、「本剤」）について、長期使用時の安全性及び有効性の検討を目的に、観察期間を 12 カ月、目標症例数を 1,000 例とし、平成 23 年 6 月から平成 26 年 5 月までの 3 年間に中央登録方式にて実施され、国内 182 施設から 1,163 例の症例が収集された。

また、特定使用成績調査②として、ピオグリタゾン塩酸塩単剤の治療により効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、ソニアス配合錠 LD の長期使用時の安全性及び有効性の検討を目的に、観察期間を 12 カ月、目標症例数を 210 例とし、平成 23 年 6 月から平成 26 年 7 月までの 3 年 2 カ月間に中央登録方式にて実施され、国内 64 施設から 291 例の症例が収集された。なお、使用成績調査は実施されていない。

2. 特定使用成績調査①の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 1,163 例から、計 5 例（本剤投与後のデータがない 5 例）を除外した 1,158 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 4.4%（51/1,158 例、60 件）であった。承認時までの試験の副作用発現率は 24.2%（15/62 例）であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」1.3%（15/1,158 例）、「代謝および栄養障害」1.1%（13/1,158 例）、「臨床検査」1.0%（12/1,158 例）、「神経系障害」0.6%（7/1,158 例）で、発現した主な副作用は、低血糖症 13 件、体重増加 8 件、浮腫 7 件、浮動性めまい、末梢性浮腫各 4 件であり、承認時までの試験と同様な

傾向であった。重篤な副作用は 8 件認められた（詳細は「4.副作用及び感染症」の項参照）。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

患者背景因子別の副作用発現率が検討された結果、「性別」、「本剤投与開始前のグリメピリドの用法」及び「本剤投与開始前後の投与状況」で副作用発現率に差が認められた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

性別の副作用発現率は、「男性」が 3.1% (22/719 例)、「女性」が 6.6% (29/439 例)であり、「女性」で高かった。浮腫の発現率は「男性」が 0.1% (1/719 例)、「女性」が 1.4% (6/439 例)であり「女性」で高かった。その他の事象の発現状況について発現率に大きな違いはみられなかった。なお、「使用上の注意」において、女性に投与する場合は、ピオグリタゾンによる浮腫の発現に留意する旨を記載しており、現時点で、追加の注意喚起の必要はないと考える。

「本剤投与開始前のグリメピリドの用法」別の副作用発現率は、「1日1回」5.2% (39/757 例)、「1日2回」0.7% (1/135 例)、「その他」0% (0/4 例)であり、「1日1回」で高かった。低血糖症の発現率は「1日1回」1.2% (9/757 例)であり、「1日2回」及び「その他」では低血糖症の発現はみられなかった。その他の事象の発現状況について発現率に大きな違いはみられなかった。本調査において本剤投与開始前のグリメピリドの用法間で副作用発現率に異なる傾向が認められた明確な理由は不明であるが、「1日1回」で低血糖症の発現率が高かったことが影響している可能性があると考え。しかしながら、「1日1回」の副作用発現率は、本剤投与開始前にグリメピリドが投与されていなかった患者層における副作用発現率 (4.2% (11/262 例)) と比べて大きな違いはみられなかったことから、本剤開始前のグリメピリドの用法の違いが本剤の安全性に臨床的に問題となるような影響を及ぼすことはないと考え。なお、グリメピリドの用法変更がなされた「1日2回」では副作用発現率が低かった。

「本剤投与開始前後の投与状況」別の副作用発現率は、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド増量」5.9% (7/118 例)、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド減量/不変」8.0% (27/338 例)、「ピオグリタゾン減量/不変・グリメピリド増量」3.1% (7/224 例)、「ピオグリタゾン減量/不変・グリメピリド減量/不変」2.1% (10/478 例)であり、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド減量/不変」で発現率が高かった。低血糖症の発現率は、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド増量」2.5% (3/118 例)、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド減量/不変」1.2% (4/338 例)、「ピオグリタゾン減量/不変・グリメピリド増量」1.3% (3/224 例)、「ピオグリタゾン減量/不変・グリメピリド減量/不変」0.6% (3/478 例)であり、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド増量」で発現率が高かった。浮腫の発現率は、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド減量/不変」1.8% (6/338 例)、「ピオグリタゾン減量/不変・グリメピリド減量/不変」0.2% (1/478 例)であり、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド減量/不変」で発現率が高かった。「ピオグリタゾン増量・グリメピリド増量」及び「ピオグリタゾン減量/不変・グリメピリド増量」では浮腫の発現はみられなかった。末梢性浮腫の発現率は、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド減量/不変」1.2% (4/338 例)であり、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド増量」、「ピオグリタゾン減量/不変・グリメピリド増量」及び「ピオグリタゾン減量/不変・グリメピリド減量/不変」では末梢性浮腫の発現はみられなかった。その他の事象の発現状況について発現率に大きな違いはみられなかった。グリメピリド投与中の日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (OCT-001) における低血糖症の発現率はピオグリタゾン 30 mg/グリメピリド 3 mg 群 3.2% (1/31 例)、浮腫関連事象の発現率はピ

オグリタゾン 15 mg/グリメピリド 1 mg 群 3.2% (1/31 例)、ピオグリタゾン 30 mg/グリメピリド 3 mg 群 12.9% (4/31 例) であった。

既に「使用上の注意」において、低血糖及び浮腫が発現するおそれを踏まえ、用法・用量を決めることを記載しており、現時点で、追加の注意喚起の必要はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、本剤の「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」には、「本剤 LD（ピオグリタゾン/グリメピリドとして 15 mg/1 mg）については、原則として、既にピオグリタゾンとして 1 日 15 mg 及びグリメピリド 1 日 1 mg を併用し状態が安定している場合、あるいはピオグリタゾンとして 1 日 15 mg 又はグリメピリド 1 日 1 mg の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。」、「本剤 HD（ピオグリタゾン/グリメピリドとして 30 mg/3 mg）については、原則として、既にピオグリタゾンとして 1 日 30 mg 及びグリメピリド 1 日 3 mg を併用し状態が安定している場合、あるいはグリメピリド 1 日 3 mg の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。」、「ピオグリタゾンとして 1 日 30 mg 単剤の治療により効果不十分な場合は、原則としてグリメピリドの開始用量（1 日 0.5～1 mg）から各単剤の併用療法を行うこと。」と注意喚起されているにもかかわらず、異なる投与をしている症例が散見されることから、適正使用の遵守状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。本調査において、添付文書と異なる投与をしている例として、前治療としてピオグリタゾン及びグリメピリド投与なしの症例 73 例、ピオグリタゾンとグリメピリドのいずれも投与されていた症例でピオグリタゾン増量が 37 例でグリメピリド増量が 47 例、ピオグリタゾン 15 mg 又は 30 mg の単剤治療から本剤 HD 錠に切り替えた症例 50 例、グリメピリド 1 日 0.5 mg の単剤治療から本剤 LD 錠に切り替えた症例 17 例、グリメピリド 1 日 1 mg 又は 2 mg の単剤治療から本剤 HD 錠に切り替えた症例 15 例等が認められた。これらの投与の理由は、患者負担の軽減、血糖コントロールの強化等であった。本剤の投与対象となる患者選択については、本剤の承認取得以降、市販直後調査による情報提供や「新医薬品の「使用上の注意」の解説」、「総合製品情報概要」等の資材配布等を通して、適正使用に関して継続的に注意喚起を行ってきたが、今後も情報提供活動を通じて本剤の適正使用の周知徹底を図っていく所存である。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の投与対象に関して適正使用が遵守されるよう、引き続き周知徹底を図る必要があるものの、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 99 例（本剤投与開始時及び 3 カ月後以降に相当する 2 時点以上の有効性指標のデータがない症例 99 例）を除いた 1,059 例が解析対象とされた。有効性について主に HbA1c（NGSP 値¹）の推移及び変化量が評価された。

¹ 国際標準値（National Glycohemoglobin Standardization Program）。JDS 値の場合は NGSP 値に換算した（ $1.02 \times \text{JDS 値} (\%) + 0.25\%$ ）。調査票での HbA1c の表示単位が不明・未記載の場合は JDS 値とみなすこととした。

本剤投与開始時における HbA1c (平均値±標準偏差、以下同様) は $7.70 \pm 1.30\%$ (1054 例) であり、投与 3 カ月後は $7.25 \pm 1.10\%$ (1016 例)、最終評価時は $7.13 \pm 1.10\%$ (1054 例) であった。最終評価時における本剤投与開始時からの変化量 (以下同様) は $-0.57 \pm 1.15\%$ であった。

本剤投与開始時に HbA1c が 8.0% 未満であった患者割合は 67.6% (712/1,054 例)、7.0% 未満は 28.4% (299/1,054 例)、6.0% 未満は 3.2% (34/1,054 例) であったが、最終評価時では 8.0% 未満が 82.4% (868/1,054 例)、7.0% 未満が 51.3% (541/1,054 例)、6.0% 未満が 8.9% (94/1,054 例) に増加した。

背景因子別の有効性が検討された結果、「本剤投与開始前後の投与状況」及び「服薬遵守状況の変化」について、差が認められ、申請者は次のように説明した。

本剤投与開始前後の投与状況別の HbA1c 変化量は、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド増量」で $-1.04 \pm 1.31\%$ (102 例)、「ピオグリタゾン増量・グリメピリド減量/不変」で $-0.88 \pm 1.20\%$ (309 例)、「ピオグリタゾン減量/不変・グリメピリド増量」で $-0.59 \pm 1.08\%$ (208 例)、「ピオグリタゾン減量/不変・グリメピリド減量/不変」で $-0.23 \pm 1.00\%$ (435 例) であった。なお、全ての層で本剤投与後の各評価時点における本剤投与開始時からの変化量に低下がみられた。

服薬遵守状況の変化別の HbA1c 変化量は、「改善」で $-0.93 \pm 1.40\%$ (101 例)、「不変」で $-0.50 \pm 1.05\%$ (784 例)、「悪化」で $-0.39 \pm 1.36\%$ (92 例)、「不明」で $-1.10 \pm 1.29\%$ (75 例) であり、層間で差がみられた。なお、「悪化」の本剤投与 12 カ月後を除き、全ての層で本剤投与後の各評価時点における本剤投与開始時からの変化量に低下がみられた。また、本剤投与開始前に投与開始時と同一用量のピオグリタゾン及びグリメピリドを併用投与しており、調査期間中に本剤以外の併用糖尿病薬物治療に変更がなく、かつ本剤用量に変更がなかった症例に対して、服薬遵守状況の変化と HbA1c 変化量の関係を検討した。その結果、HbA1c 変化量は、服薬遵守状況が「改善」で $-0.88 \pm 1.18\%$ (30 例)、「不変」で $-0.20 \pm 0.82\%$ (181 例)、「悪化」で $0.05 \pm 0.77\%$ (23 例)、「不明」で $-0.10 \pm 1.56\%$ であり、服薬遵守状況の改善に伴い HbA1c 低下量が大きくなる傾向がみられ、「悪化」の症例では明らかな HbA1c の変化はみられなかった。以上より、本剤の投与により服薬遵守状況が改善した症例では血糖コントロールが改善する傾向がみられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 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、腎機能障害患者、肝機能障害患者) については、特定使用成績調査①として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦症例及び小児症例は収集されなかった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

高齢者 (65 歳以上) : 65 歳以上の高齢者での副作用発現率は 4.7% (29/619 例) であり、65 歳未満では 4.1% (22/539 例) であった。また、65 歳以上 75 歳未満での副作用発現率は 3.1% (11/354 例)、75 歳以上では 6.8% (18/265 例) であり、75 歳以上で発現が高い傾向が認められたが、特定の事象で高くなる傾向はみられなかった。

腎機能障害患者 : 腎疾患を有する患者における副作用発現率は 7.6% (12/159 例)、腎疾患を有

しない患者は 3.9% (39/999 例) であり、腎疾患を有する患者で発現が高い傾向が認められたが、特定の事象で高くなる傾向はみられなかった。

肝機能障害患者：肝疾患を有する患者における副作用発現率は 2.0% (3/154 例) であり、肝疾患を有しない患者の 4.8% (48/1,004 例) と比べて高くなる傾向はみられなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査②の概要

承認時までに、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臨床試験は実施されていなかったことから、ピオグリタゾン塩酸塩単剤の治療により効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、LD 錠の長期使用時の安全性及び有効性が検討された。

3-1 安全性

安全性については、収集された 291 例から、計 2 例（症例登録不備 1 例、本剤投与後のデータなし 1 例）を除外した 289 例が解析対象とされた。副作用発現率は 5.2% (15/289 例、16 件) であった。投与期間、患者背景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率は承認時までの試験の副作用発現率 24.2% (15/62 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器官別大分類別における主な副作用発現率は、「代謝および栄養障害」2.4% (7/289 例)、「臨床検査」2.1% (6/289 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.7% (2/289 例)、「血液およびリンパ系障害」0.4% (1/289 例) で、発現した主な副作用は、低血糖症 7 件 (2.4%)、体重増加 6 件 (2.1%) であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

いずれの副作用等においても、LD 錠の投与期間に依存して事象の発現頻度が増加することはなかった。また、大部分の副作用等の転帰は回復又は軽快であった。全ての副作用等は非重篤であった。発現頻度が高かった低血糖症 (7 件) 及び体重増加 (6 件) についても、投与期間に依存した発現頻度の増加はみられず、低血糖症は全ての症例が回復し、体重増加は、軽快、未回復及び転帰不明が各 2 件であった。

安全性評価対象症例における患者背景要因（性別、年齢、細小血管症合併の有無、肝疾患合併の有無、腎疾患合併の有無、心疾患合併の有無及び脳血管疾患合併の有無）別の副作用等の発現頻度に差がみられた項目はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 39 例（本剤投与開始時及び 3 カ月後以降に相当

する 2 時点以上の有効性指標のデータがない症例 39 例)を除いた 250 例が解析対象とされた。有効性の評価について、HbA1c (NGSP 値) の推移及び変化量が評価された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

本剤投与開始時における HbA1c は $7.70 \pm 1.44\%$ (247 例) であり、投与 3 カ月後は $6.86 \pm 0.91\%$ (234 例)、最終評価時は $6.78 \pm 1.05\%$ (247 例) であった。最終評価時における本剤投与開始時からの変化量は $-0.92 \pm 1.29\%$ であった。

本剤投与開始時に HbA1c が 8.0%未満であった患者割合は 71.3% (176/247 例)、7.0%未満は 28.3% (70/247 例)、6.0%未満は 2.8% (7/247 例) であったが、最終評価時では 8.0%未満が 91.5% (226/247 例)、7.0%未満が 64.8% (160/247 例)、6.0%未満が 15.0% (37/247 例) に増加した。

患者背景 (「性別」、「年齢」、「BMI」) 及び「服薬遵守状況の変化」別の HbA1c の推移及び各評価時点における本剤投与開始時からの変化量において最終評価時に層間で差がみられたものは「年齢」のみであった。年齢別の HbA1c 変化量は、「65 歳未満」で $-1.17 \pm 1.37\%$ (101 例)、「65 歳以上」で $-0.75 \pm 1.20\%$ (146 例) であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-3 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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、特定使用成績調査②として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦症例及び小児症例は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 65 歳以上の高齢者での副作用発現率は 4.0% (7/177 例) であり、65 歳未満の 7.1% (8/112 例) と比べて高くなる傾向はみられなかった。また、65 歳以上 75 歳未満での副作用発現率は 4.6% (5/109 例)、75 歳以上では 2.9% (2/68 例) であった。

腎機能障害を有する患者 : 腎疾患を有する患者における副作用発現率は 0% (0/18 例) であり、腎疾患を有しない患者の 5.5% (15/271 例) と比べて高くなる傾向はみられなかった。

肝機能障害を有する患者 : 肝疾患を有する患者における副作用発現率は 8.0% (2/25 例)、肝疾患を有しない患者では 4.9% (13/264 例) であり、肝疾患を有する患者で発現が高い傾向が認められたが、特定の事象で高くなる傾向はみられなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、ピオグリタゾン塩酸塩の効果が不十分な症例に対する本剤の安全性及び有効性について現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、使用成績調査で 8 例 8 件であった。このうち、重篤な副作用は、心不全 2 件、うっ血性心不全、胆石症、顔面浮腫、浮腫、死亡及び突然死各 1 件であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用として、胆石症が 1 件、死亡及び突然死が各 1 件収集されている。死亡例は、飲酒、喫煙の習慣を有し、高血圧症、脳出血を合併する 60 歳代

の2型糖尿病患者であり、グリメピリドから本剤に切り替えて約3カ月後に死亡した。詳細情報は不明であるが、心血管リスクを複数有しており、患者素因による心血管疾患があった可能性も考えられる。突然死の症例については、高血圧症を合併する90歳代の2型糖尿病患者であり、グリメピリド及びシタグリプチン併用から本剤に切り替えて約4カ月後に突然死した。死亡10日前に息苦しさを訴えていたが心電図異常は認められず、無処置で自覚症状は消失した。死因等の詳細情報は不明であるが、心血管リスクを複数有しており、患者素因による心血管疾患があった可能性も考えられる。死亡及び突然死について、死因の詳細が不明であり、患者素因の影響も考えられることから、現時点での対応は不要と考える。

胆石症の症例は、高齢で肥満の2型糖尿病患者であり、ピオグリタゾン及びグリメピリド併用から本剤に切り替えて7カ月半後に胆石症と診断された。詳細情報は不明であるが、高齢及び肥満などの胆石症のリスクを有しており、患者素因の影響も考えられる。同様の症例報告はなく、かつ本例は患者素因の影響も考えられる症例であることから、現時点での対応は不要と考える。なお、今後も同様の副作用報告には十分に留意し、適切に対応する考えである。

「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用として、心不全2件、うっ血性心不全、顔面浮腫及び浮腫が各1件収集された。心不全の1例は、糖尿病性腎症、高血圧症、脂質異常症及び僧帽弁閉鎖不全症を合併する80歳代の女性であり、本剤投与6カ月後に心不全を発現した。本剤の投与中止後に事象が軽快していることから、本剤が関与した可能性が考えられる。もう1例は、心房細動、高血圧症、脂質異常症及び糖尿病性腎症等を合併する60歳代の男性であり、本剤投与開始約7カ月後に心不全を発現した。本剤中止後に改善したが、本剤再投与後に左胸水が認められた。心不全治療薬の投薬にて改善し、左胸水については転帰不明である。当該症例は心疾患（心房細動）を合併しており、心不全、左胸水ともに患者の病態に起因する可能性も考えられるが、本剤による体液貯留作用による影響も考えられる。

うっ血性心不全の1例は、高血圧症、脂質異常症を合併する70歳代の女性であり、本剤投与開始5日後に顔面むくみ感、その2日後に血圧上昇、BNP上昇が認められ、臨床症状によりうっ血性心不全と診断された。本剤投与開始より2年6カ月前のBNP値は基準値より高値であったが、以降イベント発現時まで測定は未実施であった。本剤中止後に顔面のむくみ感、血圧上昇は改善したが、BNP値の再検査は施行せず、BNP上昇の転帰は不明である。うっ血性心不全の診断根拠となった検査は未実施であるが、本剤の体液貯留作用による心負荷があった可能性は否定できず、本剤が関与した可能性が考えられる。

心不全により死亡に至った症例はなく、「重大な副作用」の項においては心不全が増悪あるいは発症することがある旨、「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において、心不全発症のおそれのある心疾患の患者には慎重に投与する旨を記載しており、現時点で追加の注意喚起の必要はないと考える。

顔面浮腫の1例は、糖尿病性神経障害及び糖尿病性腎症などを合併する70歳代の男性であり、本剤投与開始約5カ月後に顔面浮腫が認められた。本剤投与中止後に回復していることから、本剤の体液貯留作用によるものと考えられるが、糖尿病性腎症などの患者素因による影響も考えられる。

浮腫の1例は、浮腫、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症及び慢性腎不全などを合併する60歳代の女性が本剤投与後に事象の悪化を認めた症例である。本剤投与開始約6カ月

後に事象が認められており、本剤の体液貯留の影響が考えられるが、浮腫及び慢性腎不全などの患者素因の影響も考えられる。死亡に至った症例はなく、「重大な副作用」の項において、浮腫があらわれることがある旨、糖尿病性合併症発症例においては特に浮腫の発現に留意する旨を記載しており、現時点で、追加の注意喚起の必要はないと考える。

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現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 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入手されていない。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 29 年 1 月時点で 2 型糖尿病の効能では米国の他 39 カ国で承認され、8 カ国で販売されている。再審査期間中に提出された外国の措置調査報告は 12 報あり、いずれもピオグリタゾン含有医薬品投与による膀胱癌のリスク増加の研究結果を受けての措置であった。ピオグリタゾンの膀胱癌リスクについては、平成 23 年 6 月に「重要な基本的注意」の項に、海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、ピオグリタゾンを投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加するおそれがある旨、「その他の注意」の項に当該疫学研究の結果を記載した。また、その後の情報を踏まえ、平成 28 年 10 月に「重要な基本的注意」の項において本剤が投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できない旨、「その他の注意」の項において最新の疫学研究結果に更新して注意喚起を図っている。

以上より、機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性に関する報告 30 報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。研究報告 30 報の内訳は、膀胱癌に関する報告が 20 報、糖尿病性黄斑浮腫に関する報告が 5 報、骨折に関する報告及び癌（膀胱癌以外）に関する報告が各 2 報、長期使用による肺炎及び下気道感染症に関する報告が 1 報であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

膀胱癌については、前述のとおり、平成 23 年 6 月及び平成 28 年 10 月に既に注意喚起を図っている（「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）。

糖尿病性黄斑浮腫については、平成 25 年 4 月に「その他の注意」の項から「その他の副作用」の項に記載箇所を変更し、注意喚起済みである。骨折については、承認時に「その他の副作用」の項に記載して注意喚起済みである。また、前立腺癌、膵癌及び下気道感染症については、得られた知見からは本剤との関連が明確に示されていない。

以上から、現時点で更なる添付文書の改訂等の対応は不要と考えるが、今後、同様な報告に留意し、適切に対応したいと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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。

以上