

## 再審査報告書

令和元年 8 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リオベル配合錠 LD リオベル配合錠 HD
有 効 成 分 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 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、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。
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 23 年 7 月 1 日
再 審 査 期 間	平成 23 年 7 月 1 日から平成 30 年 4 月 15 日まで*
承 認 条 件	なし
備 考	* 再審査期間は平成 22 年 4 月 16 日付け承認のネシーナ錠（有効成分名：アログリプチン 安息香酸塩）12.5 mg、同錠 6.25 mg、同錠 25 mg の残余期間とされた。

提出された資料から、本品目について、カテゴリ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（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リオベル配合錠 LD、同 HD（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査、表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	アログリブチン安息香酸塩（以下、「アログリブチン」）及びピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）の併用による治療が適切と判断される2型糖尿病の患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病患者
実施期間	平成 23 年 11 月から平成 27 年 3 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から 12 カ月間
実施施設数	445 施設
収集症例数	3,192 例
安全性解析対象症例数	3,139 例
有効性解析対象症例数	2,846 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（第IV相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験）	
目的	食事療法、運動療法に加えて、アログリブチン25mgを投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾンを併用投与した際の有効性及び安全性を、アログリブチン単独群を対照とした無作為割付二重盲検並行群間比較法により検討する。
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象患者	食事療法、運動療法に加えて、アログリブチンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者
実施期間	平成24年10月10日から平成25年12月13日 （最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の試験薬投与終了日）
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	観察期及び治療期において、アログリブチン25 mg錠を1日1回1錠、朝食前又は朝食後に経口投与した。また、治療期において、ピオグリタゾン15 mg錠、30 mg錠又はプラセボ錠のいずれかを1日1回1錠、朝食前又は朝食後に経口投与した。ただし、同一症例において、ピオグリタゾン及びアログリブチンは同一の用法で投与し、試験期間を通じて朝食前又は朝食後のいずれかに統一した。
観察期間	評価期間として28週間（観察期12週間、治療期16週間）
予定症例数	1群69例 計207例
評価項目	〔主要評価項目〕 治療期終了時のヘモグロビンA1c（以下、「HbA1c」）変化量 〔副次評価項目〕 HbA1c、空腹時血糖 〔その他の評価項目〕 ＜有効性評価項目＞ 空腹時インスリン、HOMA-R（homeostasis model assessment of insulin resistance）、高感度CRP（C-reactive protein） ＜安全性評価項目＞ 有害事象、バイタルサイン、体重、12誘導心電図、臨床検査

表 2 製造販売後臨床試験の概要（続き）

投与症例数	210 例
安全性解析対象症例数	210 例
有効性解析対象症例数	210 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性解析対象症例 3,139 例中、81 例に 87 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 2.6%であった。これは承認時の国内臨床試験（第 II/III 相チアゾリジン系薬剤併用継続長期投与試験）におけるピオグリタゾン 15mg 又は 30mg とアログリプチン 25mg 併用群の副作用発現割合 25.5%（42/165 例）を上回らず、副作用の種類及び発現傾向に大きな違いはなく、特徴的な副作用も認めなかったことから、本剤の長期使用時の安全性に大きな懸念はないと考えた。本調査における主な副作用（MedDRA 基本語別で 10 例以上の発現）は表 3 のとおりであった。

なお、承認審査時に情報収集が必要とされた単剤併用投与から本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関し、本剤への切替え前にネシーナ錠及びピオグリタゾンが投与されていた症例414例のうち、298例（72.0%）は切替え後にLD錠が投与され、本剤投与開始前のネシーナ錠の1日投与量が25 mg以上かつピオグリタゾンの1日投与量が30～45 mg未満であった122例のうち、88例（72.1%）は切替え後にHD錠が投与されていた。また、ネシーナ錠が朝食前後以外のタイミングで投与されていた症例が本剤への切り替えにより投与タイミングが変更（本剤の朝食前後投与に変更）された症例の副作用発現割合は16.7%（3/18例）であり、ネシーナ錠が朝食前後に投与されていた症例の副作用発現割合（3.9%、40/1,029例）より高かったが、当該症例は18例と少なく、評価は困難であった。

表 3 使用成績調査における主な副作用発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (1.4)
浮腫	32 (1.0)
臨床検査	11 (0.4)
体重増加	11 (0.4)

MedDRA/J version 19.1

#### 4.2. 製造販売後臨床試験（第 IV 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験）

安全性解析対象症例における副作用の発現割合は、アログリプチン単独投与群0%（0/69例）、ピオグリタゾン15mg併用群13.0%（9/69例）及びピオグリタゾン30mg併用群19.4%（14/72例）であり、アログリプチン単独投与群よりピオグリタゾン併用群で高かったが、発現した副作用はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な副作用はみられなかった。承認時の国内臨床試験とは、併用する薬剤の投与順序が逆になる等の試験デザイン、投与期間等が異なるので、直接比較は困難なもの、ピオグリタゾン併用群における副作用発現割合は承認時の国内臨床試験における発現割合

25.5% (42/165例) を上回らず、副作用の種類及び発現傾向に新たな臨床上の懸念となる事項はなかったことから、アログリプチンとピオグリタゾン併用投与の安全性に大きな懸念はないと判断した。主な副作用 (いずれかの群において、基本語別で2例以上の発現) は表4のとおりであった。なお、ピオグリタゾン30mg併用群で高かった浮腫及び浮腫関連事象については、本剤の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項等の項に既に記載し、注意喚起していることから、現時点で新たな対応は不要と考えた。

表4 製造販売後臨床試験における主な副作用発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)		
	アログリプチン 単独投与群	ピオグリタゾン 15mg 併用群	ピオグリタゾン 30mg 併用群
便秘	0	2 (2.9)	1 (1.4)
浮腫	0	0	5 (6.9)
末梢性浮腫	0	1 (1.4)	4 (5.6)
体重増加	0	3 (4.3)	3 (4.2)

MedDRA/J version 16.1

### 4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる及び予測できない重篤な副作用はそれぞれ79例85件及び40例46件であり、予測できない非重篤な副作用は104例116件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用 (基本語で総数3件以上の発現) は表5のとおりであった。いずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	142	162	40	46	104	116
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	16	17	16	17	0	0
膀胱新生物	5	5	5	5	0	0
代謝および栄養障害	6	6	1	1	5	5
肥満	3	3	0	0	3	3
眼障害	13	13	1	1	12	12
眼瞼浮腫	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	19	21	1	1	18	20
水疱	4	4	0	0	4	4
脱毛症	4	4	0	0	4	4
汗の変色	3	3	0	0	3	3
腎および尿路障害	18	21	2	3	16	18
血尿	3	3	0	0	3	3
頻尿	4	4	0	0	4	4
生殖系および乳房障害	3	3	0	0	3	3
女性化乳房	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	16	17	1	1	15	16
異常感	3	3	0	0	3	3
口渇	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version 20.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。なお、本再審査報告書では、特に断りを入れない限り、HbA1cはNGSP値とした。

### 5.1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

有効性解析対象症例2,846例における本剤のHbA1c値及びその変化量に及ぼす影響は表6のとおりであった。承認時までの国内臨床試験（CCT-004）は食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾン投与にもかかわらず血糖コントロール不良の患者にアログリプチンを12週間併用する試験であり、アログリプチン25 mgの併用投与によってHbA1cは併用投与前と比べ、 $0.97 \pm 0.52\%$ （NGSP換算値、平均値±標準偏差）低下している。投与開始前の糖尿病治療薬の条件が異なる等、患者背景等が異なることから、直接比較はできないものの、承認時の臨床試験の結果と比べ、本調査におけるHbA1c変化量は若干小さかった。投与開始時のHbA1c値が高いほど変化量も大きくなりやすいという結果が本調査においても観察されており、投与開始時のHbA1c値が臨床試験の対象症例（アログリプチン12.5mg併用群及び25 mg併用群、それぞれNGSP換算で $7.91 \pm 0.82\%$ 及び $7.89 \pm 0.73\%$ ）に比べてやや低値であったことがHbA1c値の変化量に影響した一つの要因であると考えられる。したがって、臨床試験及び本調査のいずれにおいても、本剤によって安定した血糖コントロールができたと判断した。

また、単剤併用投与から本配合剤への切り替えによる有効性について検討した。有効性解析対象症例361例のうち、本剤投与開始時と最終評価時の2時点で服薬遵守状況が評価された症例の大部分（91.5%、291/318例）は本剤への切替え前後の服薬遵守状況は不変であり、HbA1cは $0.30 \pm 0.90\%$ 低下した。服薬遵守状況が改善及び悪化した症例はそれぞれ、11例及び16例であり、それぞれHbA1cは $0.25 \pm 0.71\%$ 及び $0.16 \pm 0.67\%$ 低下したが、症例数が少なく、評価は困難であった。

表6 長期使用におけるHbA1c値及びその変化量の推移

	投与開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後	12カ月後	最終評価時
症例数	2,830	2,094	2,380	2,404	2,372	2,830
HbA1c (%) (平均値±標準偏差)	$7.63 \pm 1.27$	$7.39 \pm 1.15$	$7.04 \pm 1.00$	$6.92 \pm 1.00$	$6.93 \pm 1.03$	$6.98 \pm 1.09$
変化量 (%) (平均値±標準偏差)	—	$-0.26 \pm 0.65$	$-0.58 \pm 0.99$	$-0.66 \pm 1.08$	$-0.66 \pm 1.10$	$-0.65 \pm 1.12$

### 5.2. 製造販売後臨床試験（第IV相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験）

本臨床試験において、無作為化された210例を解析対象集団とし、治療期終了時（16週）におけるHbA1c変化量（治療期終了時－観察期終了時）を従属変数、観察期終了時（0週）のHbA1cを共変数、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて算出した各投与群の調整済み平均値、標準誤差及び調整済み平均値の両側95%信頼区間（95%CI）は表7のとおりであり、アログリプチン単独投与群と比較して、ピオグリタゾン併用投与群の優越性が検証された。また、空腹時血糖に及ぼす影響は表8のとおりであった。承認時の臨床試験（第II/III相二重盲検比較試験）の有効性と比較し、併用する薬剤の投与の順序が逆になる等、患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、同様の有効性が示されたものと考えられる。

表7 アログリブチン+ピオグリタゾンの併用投与によるHbA1cの変化

投与群	症例数	HbA1c (%) 及び変化量 <sup>※1</sup>			
		観察期終了時 (0 週) (平均値±標準偏差)	治療期終了時 (16 週) (平均値±標準偏差)	変化量 (調整済平均値 ±標準偏差)	アログリブチン単独 投与群との群間差、 [95%CI]
アログリブチン 単独投与群	69	8.15±0.92	8.12±1.14	-0.00±0.08	
ピオグリタゾン 15mg 併用群	69	8.10±1.02	7.28±1.00	-0.80±0.08	-0.80 [-1.03, -0.57] <sup>※2</sup>
ピオグリタゾン 30mg 併用群	72	7.90±0.87	7.05±0.73	-0.90±0.08	-0.90 [-1.13, -0.67] <sup>※2</sup>

※1 治療期終了時 (16 週) における共分散分析モデルに基づいて調整した HbA1c 変化量及び群間差

※2 有意差 (P<0.05) あり

表8 アログリブチン+ピオグリタゾンの併用投与による空腹時血糖の変化

	症例数	空腹時血糖値 (mg/dL) 及び変化量 (平均値±標準偏差)		
		観察期終了時 (0 週)	治療期終了時 (16 週)	変化量
アログリブチン単独 投与群	68	155.6±37.1	153.3±38.6	-1.9±26.0
ピオグリタゾン 15mg 併用群	69	153.0±35.8	130.4±40.3	-22.5±36.5
ピオグリタゾン 30mg 併用群	72	153.2±35.7	122.2±24.8	-31.0±26.7

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 18 件、研究報告は 61 件であった。措置報告及び研究報告の概要は表 9 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 膀胱癌リスクに関する措置報告 (10 報、平成 23 年 7 月等)</li> <li>② 膝障害リスクに関する措置報告 (2 報、平成 25 年 3 月等)</li> <li>③ 関節痛リスクに関する措置報告 (3 報、平成 27 年 9 月等)</li> <li>④ 心不全リスクに関する措置報告 (平成 28 年 4 月)</li> <li>⑤ 骨折リスクに関する措置報告 (平成 28 年 5 月)</li> <li>⑥ 肝機能不全患者への投与リスクに関する措置報告 (平成 30 年 1 月)</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 糖尿病性黄斑浮腫リスクに関する研究報告 (5 報、平成 23 年 7 月等)</li> <li>② 膀胱癌リスクに関する研究報告 (29 報、平成 23 年 10 月等)</li> <li>③ 癌 (膀胱以外) リスクに関する研究報告 (8 報、平成 23 年 12 月等)</li> <li>④ 骨折リスクに関する研究報告 (2 報、平成 24 年 10 月等)</li> <li>⑤ 心血管イベントリスクに関する研究報告 (10 報、平成 26 年 10 月等)</li> <li>⑥ 心筋梗塞と腎不全リスクに関する研究報告 (平成 26 年 12 月)</li> <li>⑦ 急性膵炎リスクに関する研究報告 (2 報、平成 28 年 2 月等)</li> <li>⑧ 下肢切断術、重度腎不全、高血糖症及び低血糖症リスクに関する研究報告 (平成 28 年 4 月)</li> <li>⑨ 膵臓、胃腸、胆嚢の事象発現リスクに関する研究報告 (平成 28 年 6 月)</li> <li>⑩ 虚血性脳血管疾患リスクに関する研究報告 (平成 29 年 3 月)</li> <li>⑪ 水疱性類天疱瘡リスクに関する研究報告 (平成 30 年 1 月)</li> </ul>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上