

2型糖尿病患者における ピオグリタゾン錠 15mg「サワイ」の 臨床的有用性の検討

—アクトス®錠 15 との並行群間比較試験—

医療法人社団旭和会東京駅センタービルクリニック	福嶋 康之
医療法人社団阿佐谷クリニック 院長	中山 美子
本田英比古クリニック 院長	本田 英比古
芝パレスクリニック 院長	小池田 崇史
築根クリニック 副院長(元帝京大学医学部内科教授)	石橋 みゆき

I 緒言

平成 19 年国民健康・栄養調査報告(厚生労働省)によると、20 歳以上の人口(約 10,400 万人)で糖尿病が強く疑われる人は約 890 万人(8.6%)、糖尿病の可能性を否定できない人を合わせると約 2,210 万人(21.3%)と推計され、わが国における糖尿病患者数は、平成 14 年の調査時の約 1,620 万人から急激に増加している¹⁾。糖尿病患者の大多数は、過食、肥満、運動不足、遺伝、飲酒、喫煙、ストレス等の複数の要因より発症する 2 型糖尿病であり、その成因としては膵β細胞からのインスリン分泌不全、末梢組織や肝臓におけるインスリン抵抗性が挙げられる^{2~4)}。2 型糖尿病の治療は運動療法および食事療法が基本であるが、それらにより高血糖の改善が得られない場合に、薬物療法が適用される。ピオグリタゾン塩酸塩は、末梢(筋肉組織、脂肪組織)および肝臓におけるインスリン抵抗性を改善する。末梢では糖の取り込みおよび糖の利用を促進し、肝臓では糖の放出を抑制する 2 型糖尿病治療薬であり、国内外で広く使用されている^{5~9)}。

沢井製薬株式会社で開発されたピオグリタゾン錠 15mg「サワイ」は、武田薬品工業株式会社から発売されているアクトス®錠 15 と同一有効成分を同量(1 錠

中にピオグリタゾンとして 15mg)含有する後発医薬品であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁰⁾に基づく健康成人を対象とした薬物動態試験の結果、アクトス®錠 15 との生物学的同等性が証明されている¹¹⁾。薬物の治療効果は標的部位の薬物濃度で決まることから、投与後の血中濃度推移が同じであれば臨床効果についても差がないといえるため、両薬剤の血糖降下作用も同等であると推測される。しかし、両薬剤の患者における臨床効果の比較に関する報告はない。そこで、2 型糖尿病患者を対象として、ピオグリタゾン錠 15mg「サワイ」とアクトス®錠 15 の治療効果を比較する臨床研究を行った。

II 対象と方法

1. 実施医療機関

本臨床研究実施に際し、被験者の安全と人権を守るため、「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」と GCP を遵守した。

本臨床研究は、東京駅センタービルクリニック・倫理委員会の承認を得て、2011 年 1 月から 2011 年 9 月までの期間に、東京駅センタービルクリニック、阿佐谷クリニック、本田英比古クリニック、芝パレスクリ

ニックの4医療機関で実施した。

2. 対象

対象は、同意取得時の年齢が20歳以上の外来通院中の2型糖尿病患者で、以下の選択基準を満たし、臨床研究の内容を理解したうえでそれを遵守する能力があり、本臨床研究への参加に文書により同意が得られる者とした。

- ①観察期開始時の20週以上前から、アクトス®錠15(1日1錠)を服用している者
- ②観察期開始時の4週前から、治療期終了時(12週)までの期間に、服用中の血糖降下薬(アクトス®錠15(1日1錠)を含む)に、用法・用量の変更の必要性がないと予想される者
- ③観察期開始時の20週前から、一定の食事療法、運動療法(実施可能な場合)を実施継続しており、観察期中および治療期中にも同一内容にて継続可能な者
- ④観察期開始時のHbA1c値(JDS)が7.0%以下の者さらに、以下のいずれの除外基準にも抵触しない患者とした。
 - ①心不全の合併または既往のある者
 - ②インスリンによる血糖管理が望まれる状態の者(重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある者)
 - ③臨床的に明らかな肝機能障害[たとえばAST, ALTが基準値上限の2.5倍以上]、腎機能障害[たとえばクレアチニンが基準値上限の1.5倍以上]のある者
 - ④重篤な心疾患、脳血管障害を有する者、または脾臓、血液等に重篤な疾病を有する者
 - ⑤悪性腫瘍を合併している者、および5年以内に悪性腫瘍に対する治療を受けた者
 - ⑥アクトス®錠15以外に、血糖降下薬を3剤以上使用している者
 - ⑦観察期開始時の過去24週以内に重症ケトosis、糖尿病性昏睡または前昏睡の認められた者
 - ⑧薬物(チアゾリジン系薬剤を含む)に対し、過敏症の既往のある者
 - ⑨下痢、嘔吐等の胃腸障害および消化管の手術歴のある者
 - ⑩妊婦、授乳婦、臨床研究期間中に妊娠を希望している者、妊娠の可能性があり避妊を行っていない者

- ⑪薬物の濫用、依存症またはそれらの既往がある者
- ⑫アルコール量換算で1日平均100mLを超える程度の常習飲酒者
- ⑬観察期開始時の過去12週以内に他の臨床試験に参加した者
- ⑭その他、研究者等が当該臨床研究を実施するにあたり不適当と判断した者

3. 試験デザイン

本臨床研究のデザインは非盲検並行群間試験とし(図1)、各医療機関で被験者の来院順に交互に薬剤を割り付けた。まずアクトス®錠15を4週間服用させ(観察期)、その後、ピオグリタゾン錠15mg「サワイ」またはアクトス®錠15を12週間服用させた(治療期)。両薬剤とも1日1回1錠を朝食前または朝食後のほぼ同時刻に服用とした。また、来院日当日は服薬せず来院させ、検査等が終了した後に服薬させた。なお、今回の臨床研究の症例数は、要約統計量が算出でき、臨床的にも比較可能と考えられる最小の例数として1群35例、計70例とした。

4. 観察項目

患者背景として、生年月日、性別、身長、体重、2型糖尿病罹病期間、アクトス®錠服用期間、原疾患の併用薬、食事・運動療法期間、合併症、既往歴等を調査した。

有効性評価項目は、主要評価項目をHbA1c、副次的評価項目を空腹時血糖とし、それぞれの変化量(観察期終了時(0週)と治療期終了時(12週)の差)を検討した。

臨床検査等の以下の項目を、観察期開始時(-4週)、治療期開始時(0週)と治療期終了時(12週)に実施

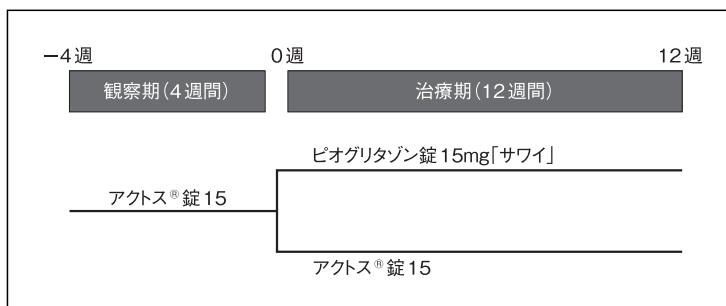


図1 臨床研究デザイン

した。

- ①血液学的検査(赤血球数, 色素量, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分画, 血小板数)
- ②血液生化学的検査〔総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, AST, ALT, γ -GT, LD, CK, ALP, 総コレステロール, トリグリセライド, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, 尿酸, クレアチニン, Na, K, Cl, Ca, P, Mg〕
- ③生理学的検査(血圧・脈拍数, 安静時12誘導心電図)
また, 投与期間中は服薬状況の調査も実施した。
有害事象が認められた場合は, 症状, 徴候, 程度, 発現・消失時期, 処置の有無(ありの場合はその内容), 転帰および薬剤との因果関係についての調査を行った。

5. 解析

有効性評価は, 臨床研究計画書に適合した症例を対象とし, 安全性評価は, ピオグリタゾン錠15mg「サワイ」またはアクトス®錠15を1回以上服用した症例を採用した。

患者背景は, 薬剤群別に度数集計あるいは要約統計量を算出し, 計数値については, 名義尺度は χ^2 検定, 順序尺度はWilcoxon検定, 計量値についてはt検定を行い, 薬剤群間の不均衡を検討した。

有効性評価のHbA1c値と空腹時血糖値については,

治療期開始時(0週)と治療期終了時(12週)の差の平均値およびその両側95%信頼区間を算出し, 薬剤群間でt検定を行った。

安全性評価として, 薬剤群ごとに有害事象および副作用を集計した。臨床検査値, 血圧・脈拍数等は, 治療期開始時(0週)と治療期終了時(12週)の値に対し, 薬剤群内で対応のあるt検定, 群間ではt検定を行った。

データは平均値 \pm 標準偏差(S.D.)で示し, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

III 結果

1. 症例の構成

症例の構成を図2に示す。70例が観察期に組み込まれたが, 選択基準を満たさなかったり除外基準に抵触した6例, 観察期に被験者からの同意撤回があった1例の計7例は完全除外例として, すべての評価から除外した。治療期に移行した63例のうち2例が投与を中止されたが, 8週間投与されていたため有効性及び安全性評価対象例として採用した。他の被験者には服薬率や来院等の逸脱を認めなかったため, 評価対象例(有効性及び安全性)は, ピオグリタゾン錠15mg「サワイ」投与群31例, アクトス®錠15投与群32例の計63例であった。

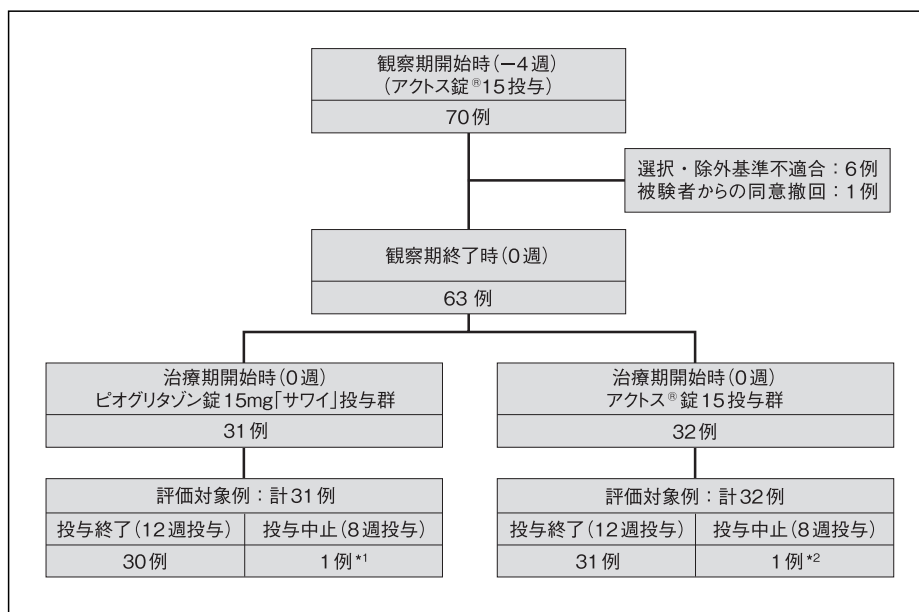


図2 症例の構成

*1 有害事象のため投与中止

*2 患者都合のため投与中止

2. 患者背景

患者背景因子の分布を表1に示した。2型糖尿病罹病期間、アクトス®錠15服用期間、原疾患の併用薬、食事・運動療法期間、既往歴及び合併症の有無のいずれにおいても、薬剤群間で統計学的な偏りは認められず、血糖評価の指標であるHbA1cと空腹時血糖にも薬剤群間で差がなかったことから、治療効果の評価を行ううえで問題がないものと判断した。

3. 有効性

主要評価項目であるHbA1cは表2に示すように、

ピオグリタゾン錠15mg「サワイ」投与群とアクトス®錠15投与群の両群ともに治療期開始時(0週)と治療期終了時(12週)の差はごく僅かで、薬剤群間の比較においても有意差を認めなかった。また、空腹時血糖は両群ともに治療期開始時(0週)と治療期終了時(12週)で変動を認めず、HbA1cと同様の結果であった(表3)。

4. 安全性

有害事象の一覧を表4に示した。発現した有害事象はいずれも軽度であり、薬剤との因果関係はなかった。

表1 患者背景

項目	区分	ピオグリタゾン錠15mg 「サワイ」投与群	アクトス®錠15 投与群	検定方法※1	検定結果※2
解析対象症例数		31	32		
性別	男	26	25	χ ² 検定	p=0.5615 n.s.
	女	5	7		
体重(kg)	平均	74.86	76.52	t検定	p=0.6110 n.s.
	S.D.	14.16	11.52		
身長(cm)	平均	166.03	167.32	t検定	p=0.4902 n.s.
	S.D.	6.55	8.06		
年齢(歳)	平均	60.2	56.4	t検定	p=0.1162 n.s.
	S.D.	8.1	10.6		
	50歳未満	4.0	8.0	Wilcoxon 検定	p=0.2429 n.s.
	50歳以上65歳未満	19	18		
65歳以上	8	6			
2型糖尿病罹病期間(月)	平均	97.7	96.3	t検定*	p=0.9574 n.s.
	S.D.	78.0	131.8		
アクトス®錠15服用期間(月)	平均	31.2	29.3	t検定*	p=0.8042 n.s.
	S.D.	36.2	24.4		
アクトス®錠15以外の糖尿病併用薬	なし	8	9	Wilcoxon 検定	p=0.6128 n.s.
	1剤	9	11		
	2剤	14	12		
食事療法継続期間(月)	平均	71.0	69.3	t検定	p=0.9450 n.s.
	S.D.	80.2	113.4		
運動療法継続期間(月)	平均	71.0	69.3	t検定	p=0.9450 n.s.
	S.D.	80.2	113.4		
HbA1c値(%)	平均	6.19	6.07	t検定	p=0.2740 n.s.
	S.D.	0.45	0.44		
	6.0以上	23	22	χ ² 検定	p=0.6325 n.s.
	6.0未満	8	10		
空腹時血糖値(mg/dL)	平均	125.6	125.2	t検定	p=0.9422 n.s.
	S.D.	18.5	20.9		
	110以上	25	25	χ ² 検定	p=0.8048 n.s.
	110未満	6	7		
合併症	なし	3	2	χ ² 検定	p=0.6149 n.s.
	あり	28	30		
糖尿病以外の併用薬	なし	7	4	χ ² 検定	p=0.2920 n.s.
	あり	24	28		

※1 「t検定*」は不等分散対応のt検定(Welch検定)

※2 n.s.: 有意差なし

ピオグリタゾン錠 15mg「サワイ」投与群で、軽度の脳梗塞の発症が認められたが、本事象は合併症（脂質異常症、狭心症、高血圧症）および既往症（発作性心房細動）に起因すると考えられることから、当該被験薬との因果関係は否定された。なお、当該被験者は既に回復して退院している。

臨床検査値および血圧・脈拍数の推移については、薬剤群間の比較および治療期前後の比較において一部の検査項目に有意な変動を認めたが、軽微で臨床的に意義のあるものではなかった。

12誘導心電図においても臨床的に問題となる所見はなかった。

IV 考察

本臨床研究は、アクトス®錠 15の後発医薬品であるピオグリタゾン錠 15mg「サワイ」の臨床効果を評価する目的で実施した。アクトス®錠 15を4週間以上投与した2型糖尿病患者を、ピオグリタゾン錠 15mg「サワイ」投与群とアクトス®錠 15投与群に分けて、

表2 HbA1c値治療期前後の比較

薬剤	例数	統計量	治療期開始時 (0週)	治療期終了時 (12週)	差	群内比較*1 対応のあるt検定	群間比較*2 t検定
ピオグリタゾン錠 15mg「サワイ」投与群	31	平均	6.2	6.2	0.0	p=0.8554	p=0.1855 n.s.
		S.D.	0.47	0.70	0.49	[-0.20 ~ 0.16]	
アクトス®錠 15 投与群	32	平均	6.0	5.9	0.1	p=0.067	
		S.D.	0.45	0.45	0.40	[-0.01 ~ 0.28]	

※1 上段はp値、下段は95%信頼区間

※2 n.s.:有意差なし

表3 空腹時血糖値治療期前後の比較

薬剤	例数	統計量	治療期開始時 (0週)	治療期終了時 (12週)	差	群内比較*1 対応のあるt検定	群間比較*2 t検定
ピオグリタゾン錠 15mg「サワイ」投与群	31	平均	129	129	0	p=0.9715	p=0.8250 n.s.
		S.D.	19.0	27.5	24.9	[-9.3 ~ 9.0]	
アクトス®錠 15 投与群	32	平均	125	124	1	p=0.7693	
		S.D.	20.5	27.7	22.1	[-6.8 ~ 9.1]	

※1 上段はp値、下段は95%信頼区間

※2 n.s.:有意差なし

表4 有害事象一覧

薬剤	例数	事象名	件数	重症度			因果関係	
				軽度	中等度	重度	関連なし	関連あり
ピオグリタゾン錠 15mg「サワイ」投与群	6	感冒	2	2			2	
		関節捻挫	1	1			1	
		脳梗塞	1	1			1	
		口角炎	1	1			1	
		眼のかすみ、ぼやけ	1	1			1	
		イボ	1	1			1	
		両大腿・下腿の緊張	1	1			1	
		計	8	8	0	0	8	0
アクトス®錠 15 投与群	8	感冒	2	2			2	
		膀胱炎	1	1			1	
		口内炎	1	1			1	
		湿疹	1	1			1	
		高血圧症悪化	1	1			1	
		咳喘息	1	1			1	
		骨折	1	1			1	
		計	8	8	0	0	8	0

12週間連続投与後の血糖降下作用を比較した。

その結果、主要評価項目であるHbA1cについて、治療期開始時(0週)と治療期終了時(12週)の差を評価したところ、薬剤群間に有意差を認めなかった。空腹時血糖についても同様の結果であった。また、いずれの薬剤においても、治療期の前後でHbA1cおよび空腹時血糖に有意差はなかった。すなわち、ピオグリタゾン錠「サワイ」15mgはアクトス®錠15と同程度の血糖降下作用を有し、切り替え後も治療効果を十分に維持しうることが確認された。

また、本臨床研究で発現した有害事象はいずれも軽度であり、臨床検査及び生理学的検査(血圧・脈拍数、12誘導心電図)でも臨床上問題がなかったことから、いずれも安全性の高い薬剤であると考えた。

薬物の有効性・安全性については既に先発医薬品で確認されていることから、後発医薬品の承認申請では、健康成人で先発医薬品と血中濃度が同等であることを証明する生物学的同等性試験のみが求められており、患者を対象とした臨床試験は必要とされていない。これは、血中濃度が同じであれば同様の臨床効果をもたらすとの原理に基づくものである。本研究の結果、2型糖尿病患者におけるピオグリタゾン錠15mg「サワイ」とアクトス®錠15との臨床的同等性が示されたことは、先の生物学的同等性試験で得られた結果¹¹⁾を裏付けるものであると考える。

アクトス®錠15は2型糖尿病の治療現場において広く服用されているため、その後発医薬品であるピオグリタゾン錠15mg「サワイ」とアクトス®錠15との臨床的同等性が本臨床研究で確認されたことの意義は大きいと思われる。

V まとめ

アクトス®錠15投与中の2型糖尿病患者を対象に、後発医薬品のピオグリタゾン錠15mg「サワイ」に切り替えた際の血糖降下作用と安全性について、アクトス®錠15投与群を対照とした比較臨床試験を行った。その結果、

1) 血糖降下作用の指標であるHbA1c及び空腹時血糖

は、治療期前後の差において薬剤群間で有意差を認めず、同等であった。

2) 発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であり、薬剤との因果関係はなかったことから、両薬剤の高い安全性が示された。

以上のことから、ピオグリタゾン錠15mg「サワイ」はアクトス®錠15と臨床的に同等であることが確認され、有用な2型糖尿病治療剤と考えられた。

文献

- 1) 平成19年国民健康・栄養調査報告(厚生労働省)、平成22年3月
- 2) Reaven GM.: Insulin secretion and insulin action in non-insulin dependent diabetes mellitus. Which defect is primary? Diabetes Care 7 (Suppl. 1) : 17-24, 1984
- 3) Olefsky JM.: Pathogenesis of insulin resistance and hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus. Am J Med 79 (Suppl. 3B) : 1-7, 1985
- 4) Efendic S et al.: Aspects of the pathogenesis of type 2 diabetes. Endocr Rev 5 : 395-410, 1984
- 5) 兼子俊男, 他: インスリン抵抗性改善薬 AD-4833 の食事療法のみでのインスリン非依存型糖尿病に対する臨床評価-プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験-. 臨床と研究 74 : 1491-1514, 1997
- 6) 兼子俊男, 他: インスリン抵抗性改善薬 AD-4833 のSU剤使用中のインスリン非依存型糖尿病に対する臨床評価-プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験-. 臨床と研究 74 : 1515-1539, 1997
- 7) 兼子俊男, 他: インスリン抵抗性改善薬 AD-4833 のインスリン非依存型糖尿病に対するベイスン®錠との併用投与における臨床評価-第Ⅲ相非盲検試験-. 臨床と研究 74 : 1540-1556, 1997
- 8) 兼子俊男, 他: 食事療法のみでのインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)に対するAD-4833の用量設定試験-4用量による二重盲検群間比較試験-. 臨床と研究 74 : 1250-1277, 1997
- 9) 兼子俊男, 他: SU剤使用中のインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)に対するAD-4833の用量設定試験-4用量による二重盲検群間比較試験-. 臨床と研究 74 : 1278-1306, 1997
- 10) 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日医薬審第487号(平成13年5月31日付医薬審発第786号一部改正,平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号一部改正)]
- 11) 梅村和夫, 他: ピオグリタゾン錠15mg「サワイ」およびピオグリタゾン錠30mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験. 診療と新薬 48 : 291-301, 2011