

# マリゼブ錠 12.5mg、マリゼブ錠 25mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はMSD株式会社に  
あります。当該製品の適正使用に利する以外の営利目的に本資料を利用するこ  
とはできません。

**MSD 株式会社**

マリゼブ®錠 12.5mg、マリゼブ®錠 25mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

|        |                         |         |          |
|--------|-------------------------|---------|----------|
| 販売名    | マリゼブ®錠12.5mg、マリゼブ®錠25mg | 有効成分    | オマリグリプチン |
| 製造販売業者 | MSD 株式会社                | 薬効分類    | 873969   |
| 提出年月   |                         | 平成29年3月 |          |

| 1.1. 安全性検討事項                |     |                               |     |                                  |    |
|-----------------------------|-----|-------------------------------|-----|----------------------------------|----|
| 【重要な特定されたリスク】               | 頁   | 【重要な潜在的リスク】                   | 頁   | 【重要な不足情報】                        | 頁  |
| <a href="#">低血糖</a>         | 3   | <a href="#">急性膵炎</a>          | 5   | <a href="#">腎機能障害患者への投与時の安全性</a> | 10 |
|                             |     | <a href="#">腸閉塞</a>           | 5   | <a href="#">肝機能障害患者への投与時の安全性</a> | 11 |
|                             |     | <a href="#">皮膚障害</a>          | 6   | <a href="#">高齢者への投与時の安全性</a>     | 11 |
|                             |     | <a href="#">感染症</a>           | 7   | <a href="#">心血管系リスクへの影響</a>      | 12 |
|                             |     | <a href="#">悪性腫瘍</a>          | 8   | <a href="#">インスリン併用時の安全性</a>     | 13 |
|                             |     | <a href="#">過量投与・過量服用のリスク</a> | 8   |                                  |    |
|                             |     | <a href="#">ク</a>             |     |                                  |    |
| 1.2. 有効性に関する検討事項            |     |                               |     |                                  |    |
| <a href="#">長期使用における有効性</a> | 15頁 | <a href="#">インスリン併用時の有効性</a>  | 15頁 |                                  |    |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要                             | 頁  |
|--|----|
| <a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>                | 16 |
| <a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>                |    |
| <a href="#">長期使用に関する特定使用成績調査</a>             | 16 |
| <a href="#">製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用二重盲検比較試験）</a> | 17 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要                        | 頁  |
| <a href="#">長期使用に関する特定使用成績調査</a>             | 19 |
| <a href="#">製造販売後臨床試験</a>                    | 19 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要  | 頁  |
|---|----|
| <a href="#">通常のリスク最小化活動</a>                                       | 20 |
| <a href="#">追加のリスク最小化活動</a>                                       |    |
| <a href="#">患者向け資材「マリゼブ®を服用される患者さんへ」「服薬指導箋」の作成と提供</a>             | 20 |
| <a href="#">医療従事者向け資材「服薬指導 Q&amp;A マリゼブ®を適正にご使用いただくために」の作成と提供</a> | 20 |
| <a href="#">本剤の包装形態の工夫</a>  | 21 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

### 医薬品リスク管理計画書

平成29年3月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区九段北一丁目13番12号北の丸スクエア

氏名：MSD 株式会社

代表取締役社長 ヨハネス・ヤクアベス・ウェストハイゼン 印

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要  |  |      |  |
|--------|--|------|--|
| 承認年月日  | 2015年 9月28日  | 薬効分類 | 873969                                     |
| 再審査期間  | 8年   | 承認番号 | 1. 22700AMX01014000<br>2. 22700AMX01015000 |
| 国際誕生日  | 2015年 9月28日  |      |  |
| 販売名    | 1. マリゼブ®錠12.5mg<br>2. マリゼブ®錠25mg   |      |  |
| 有効成分   | オマリグリプチン   |      |  |
| 含量及び剤型 | [マリゼブ®錠12.5mg]<br>含量：本剤1錠中にオマリグリプチン12.5mg を含有する<br>剤型：フィルムコーティング錠<br>[マリゼブ®錠25mg]<br>含量：本剤1錠中にオマリグリプチン25mg を含有する<br>剤型：フィルムコーティング錠 |      |  |
| 用法及び用量 | 通常、成人にはオマリグリプチンとして 25mg を 1 週間に 1 回経口投与する。   |      |  |

|        |                            |
|--------|----------------------------|
| 効能又は効果 | 2型糖尿病                      |
| 承認条件   | 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 |
| 備考     |                            |

| 変更の履歴    |  |
|----------|--|
| 前回提出日：   | 2017年1月12日   |
| 変更内容の概要： | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 4 リスク最小化計画の概要、患者向け資材「服薬指導箋」の具体的な提供方法の改訂。</li> <li>2. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧、5.2 有効性に関する調査・試験の一覧における製造販売後臨床試験インスリン製剤併用二重盲検比較試験の実施状況の更新。</li> </ol> |
| 変更理由：    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 患者指導箋の提供方法として、個装箱封入を追加。</li> <li>2. 製造販売後臨床試験開始に伴う記載整備。</li> </ol>   |

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク |   |
|-------------|---|
| 低血糖         |   |
| —           | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は DPP-4 活性を阻害し、GLP-1の血中濃度を維持することで、血糖依存的に作用することから、低血糖を引き起こす可能性は低い。しかしながら、既存の DPP-4 阻害剤では低血糖が報告されており、特にスルホニルウレア剤（以下、SU 剤）またはインスリンとの併用では低血糖のリスク増加が報告されている。</p> <p>本剤の日本人の2型糖尿病患者（1,084例）を対象とした臨床試験における低血糖症の副作用の発現率は、他の糖尿病薬を併用しない場合0.4%（2/504例）であったのに対し、SU 剤併用時4.8%（9/188例）、ビッグアニド系薬剤併用時2.0%（2/99例）、チアゾリジン系薬剤併用時2.0%（2/99例）、速効型インスリン分泌促進剤併用時1.0%（1/97例）であった。α-グルコシダーゼ阻害剤併用時（0/97例）ではみられなかった。</p> <p>以上、既存の DPP-4 阻害剤で低血糖が報告されており、特に SU 剤やインスリン製剤と併用した際のリスク増加が報告されていること、また、本剤の臨床試験において低血糖症の発現頻度の明らかな上昇は見られていないものの、低血糖症の報告があり、SU 剤併用療法で他の併用療法と比較して低血糖発現割合が高い傾向が認められていることから、本剤でも同様の注意が必要と考えられる。これらを踏まえ、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|             | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 長期使用に関する特定使用成績調査</li> <li>2. 製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用二重盲検比較試験）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>既存の DPP-4 阻害剤でも低血糖が報告されており、特に、本剤と SU 剤又はインスリン製剤との併用時には低血糖のリスクが増加し、重篤な転帰を来す可能性があるため、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。また、特定使用成績調査にて、低血糖の発現率及び好発時期をより詳細に把握する。インスリン製剤との併用については、製造販売後臨床試験を実施し、低血糖の発現状況を把握する。</p>  |
|             | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「相互作用 併用注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>期間中の注意及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 追加のリスク最小化活動<br/>患者向け資材の作成と提供</li></ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>低血糖の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
|--|--|

| 重要な潜在的リスク |  |
|-----------|--|
| 急性膵炎      |  |
| —         | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験では、日本人が参加した国際共同治験（P006-13試験）にて、胆石症による急性膵炎及び慢性膵炎の悪化の報告が各1件（非日本人）、日本人の2型糖尿病患者（585例）を対象とした臨床試験（P015試験）でアルコール性膵炎の報告が1件あったが、すべて治験薬との因果関係は否定された。本剤の Zucker Diabetic Fatty ラットを用いた非臨床試験でも、膵臓への影響は認められていない。また、海外規制当局からは、急性膵炎と DPP-4 阻害剤との因果関係は結論に達していないとの見解<sup>†</sup>が出ている。しかし、既存の DPP-4 阻害剤の国内／国外市販後において急性膵炎の報告があり、添付文書の使用上の注意において注意喚起がなされていることから、既存の DPP-4 阻害剤の状況を鑑み、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>†： Amy G. Egan, M.D., et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs - FDA and EMA Assessment. N Engl J Med. 2014; 370: 794-797</p> |
|           | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動<br/>長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>類薬において急性膵炎の発現例が知られているため、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。また、特定使用成績調査にて、急性膵炎の発現率及び好発時期をより詳細に把握する。</p>   |
|           | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用（類薬）」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>急性膵炎の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p>  |
| 腸閉塞       |  |
|           | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の DPP-4 阻害によりインクレチン分解が阻害され、内因性のインクレチン効果が増強されることにより消化管の運動機能の抑制が誘導される可能性がある。</p> <p>本剤の国内外の臨床試験において腸閉塞は報告されていないが、既存の DPP-4 阻害剤の国内／国外市販後において、腸閉塞の報告があり、添付文書の使用上の注意において注意喚起がなされている。また、腸閉塞が重篤な臨床症状を呈する可能性があることを</p>   |

|             |   |
|-------------|---|
|             | <p>踏まえ、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br/> <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動<br/> 長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/> 類薬において腸閉塞の発現例が知られているため、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。また、特定使用成績調査にて、腸閉塞の発現率及び好発時期をより詳細に把握する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br/> <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用（類薬）」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/> 腸閉塞の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p>                               |
| <p>皮膚障害</p> |   |
|             | <p>重要な潜在的リスクとした理由：<br/> 既承認の DPP-4 阻害剤の中には、カニクイザルでの非臨床試験において皮膚病変が報告されており添付文書でも注意喚起を行っている。また他の DPP-4 阻害剤では市販後の自発報告において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び重症皮膚障害といった副作用も報告されている。</p> <p>本剤においては、カニクイザルの非臨床試験において皮膚病変はみられなかった。また臨床試験の結果において、プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団の結果における器官別大分類（SOC）「皮膚および皮下組織障害」の発現率は本剤投与群の方がプラセボ群より高く（本剤投与群：4.9%、プラセボ群：2.0%）、本剤長期投与時の日本人併合解析対象集団の結果においては多形紅斑の1例を含め「皮膚および皮下組織障害」SOCの発現率は9.3%だった。重篤な転帰に至る症例は報告されていないが、本剤の投与中止に至った副作用が報告されている。既承認の DPP-4 阻害剤では皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑などが報告されていることを考慮し、本剤市販後に重篤な転帰に至る副作用の発現が十分に考えられることから、重要な潜在的リスクとした。</p> |
|             | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br/> <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動</li> </ul>   |



|            |   |
|------------|---|
|            | <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。また、特定使用成績調査にて、皮膚障害の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</p>  |
|            | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の副作用の項に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>皮膚障害の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p>  |
| <p>感染症</p> |   |
|            | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>CD26 分子はヒト活性化 T 細胞の活性化抗原であり、DPP-4 の酵素活性を有している。よって理論上は、DPP-4 阻害による免疫抑制の懸念がある。本剤の臨床試験（プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）においては「免疫障害」SOC の発現率に群間差はなく、「感染症および寄生虫症」SOC の発現率は、本剤投与群の方がプラセボ群と比較して低かった [本剤投与群：27.6%（159/576 例）、プラセボ群：36.5%（109/299 例）]。また、長期投与時（長期投与時の日本人併合解析対象集団）の感染症の発現率は 39.2%（425/1,084 例）であり、長期投与時に顕著な発現増加は認められなかった。しかしながら、前述のとおり DPP-4 阻害により理論上は免疫抑制の懸念があること、また、既存の DPP-4 阻害剤の国内／国外市販後において重篤な感染症が報告されていることを踏まえ、重要な潜在的リスクとした。</p> |
|            | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。また、特定使用成績調査にて、感染症の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</p>   |
|            | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現在、特記すべき注意喚起内容はなく、リスク最小化活動は実施しない。新たな情報が得られた際にリスク最小化策の必要性について検討する。</p>  |

|               |   |
|---------------|---|
| 悪性腫瘍          |   |
|               | <p>重要な潜在的リスクとした理由：<br/> 本剤の臨床試験（プラセボ対照期の日本人併合解析対照集団）においては悪性腫瘍の発現率は、本剤投与群及びプラセボ群でも低かった〔本剤投与群 0.5%（3/576 例）、プラセボ群 1.0%（3/299 例）〕。長期投与時（長期投与時の日本人併合解析対照集団）の悪性腫瘍の発現率は 0.9%（10/1,084 例）であり、長期投与による顕著な増加は認められなかった。</p> <p>マウスおよびラットの 2 年間がん原性試験では、投与に関連した腫瘍及び非腫瘍性病変は認められなかった。</p> <p>しかしながら、インクレチン関連薬と膵癌との因果関係に関しては、肯定的な報告と否定的な報告があり、DPP-4 を長期間阻害したときの全身への影響については、類薬の海外における情報を含めて不明な点が多いことを考慮し、重要な潜在的リスクとした。</p>                        |
|               | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br/> <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動<br/> 長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/> 通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。また、特定使用成績調査にて、悪性腫瘍の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</p>  |
|               | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br/> <b>【内容】</b><br/> なし</p> <p><b>【選択理由】</b><br/> 現在、特記すべき注意喚起内容はなく、リスク最小化活動は実施しない。新たな情報が得られた際にリスク最小化策の必要性について検討する。</p>  |
| 過量投与・過量服用のリスク |   |
|               | <p>重要な潜在的リスクとした理由：<br/> 国際共同後期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験で本剤 25 mg を投与された日本人 2 型糖尿病患者において、連日投与<sup>†</sup>あるいは高用量（25 mg/日超）投与<sup>‡</sup>が 2.1%（23/1,084 例）認められたが、これらに伴う低血糖を含む有害事象の発生は見られなかった。また、本剤 25 mg を最大 3 ヶ月分誤って連日服用してしまった場合の曝露をシミュレートした結果は、臨床薬理試験（最高 400 mg を単回投与）において良好な安全性及び忍容性が確認されている範囲内であると予測された。</p> <p>しかしながら、既存の経口血糖降下薬は主に連日投与であり、合併症の治療薬で連日投与の薬剤を併用する場合もあることから、本剤が誤って連日投与・連日服用される可能性があり、過量投与・過量服用発生のリスク及び発生した際の安全性のリスクを最小化</p> |

|  |
|--|
| <p>するため、重要な潜在的リスクとした。なお、臨床試験で認められた連日投与は19例であり、いずれも2日連日投与であった。服薬を忘れた場合には気づいた時点（予定服薬前日を含む）で服薬する旨を治験実施計画書に規定していたことが原因と考えられ、これは添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」での指導内容とも一貫している。明らかに誤って過量に服薬したと判断される症例は1日に50 mgを服薬した4例のみであったが、この原因として臨床試験特有の包装（治験薬はボトルで提供され、対照のある試験ではダブルダミーのため2ボトルからの服薬が必要）が関係している可能性も否定できない。市販する製品においては、包装を工夫し（患者用パッケージ付きPTP形式とし、パッケージに服薬方法を記載する）、さらに情報提供資材により医療従事者及び患者へ情報提供することで過量投与・過量服用のリスクの最小化に努める。</p> <p>†：本剤を2日以上連日投与<br/>‡：本剤を1日に25 mgを超えて投与</p> |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。また、特定使用成績調査にて、過量投与及び過量服用に関連する事象の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</p>  |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量」の項及び患者向医薬品ガイドに投与時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 患者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>3. 包装形態の工夫</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>過量投与及び過量服用に関連する事象の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p>  |

重要な不足情報

腎機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤の消失は主に腎排泄によるため、腎機能障害を有する患者では血中濃度が増加することへの注意が必要である。

海外臨床試験（P009）で、腎機能障害の程度が軽度〔eGFR（mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）：60以上80未満〕、中等度（eGFR：30以上60未満）、重度（eGFR：30未満）及び末期腎不全（血液透析が必要）を有する被験者それぞれ6例に本剤3 mg を投与した。その結果、腎機能障害の重症度が高いほど、本剤の曝露量（AUC）が増加し、重度では健康被験者と比較して1.56倍、末期腎不全では1.97倍であった。また、国内外の16試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態（PPK）モデルに基づいたシミュレーションの結果、軽度、中等度、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mg を週1回24週間投与した際の定常状態時の AUC<sub>0-168h</sub> は、腎機能正常者と比較してそれぞれ1.11倍、1.32倍、1.76倍及び2.58倍になると推定された。

海外第Ⅲ相臨床試験（P019）において、腎機能障害の程度が中等度の患者に本剤25 mg、重度の患者及び末期腎不全患者に12.5 mg を投与した際の忍容性は問題がなかった。なお、各腎機能障害患者にそれぞれの用量を投与した際の曝露量（P019等データで更新した PPK モデルに基づく推定値）は、腎機能正常者に本剤25 mg 投与時の曝露量と類似していた。

一方、日本人腎機能障害患者への投与時の安全性については十分な情報が得られていない。臨床試験のプラセボ対照期及び長期投与時の日本人併合解析対象集団において腎機能障害の有無別の有害事象の発現状況に大きな違いはなかったが、長期投与時の日本人併合解析対象集団は軽度が483例、中等度が77例であり、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者への投与例はなかった。

本剤は実地医療で腎機能障害患者への高頻度の使用が想定され、また腎機能障害が進行した患者にも使用される可能性があることから、重要な不足情報に設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動  
長期使用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

腎機能障害患者への投与における安全性情報を収集し、副作用発現状況を把握するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「薬物動態」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起

|                         |  |
|-------------------------|--|
|                         | <p>する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>腎機能障害患者への投与に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p>  |
| <p>肝機能障害患者への投与時の安全性</p> |  |
|                         | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>他の DPP-4 阻害剤の長期使用に関する特定使用成績調査において肝機能障害患者の登録が多いことから、本剤においても実地医療で高頻度で使用されることが想定される。非日本人中等度肝機能障害者（8例）を対象とした臨床薬理試験では、本剤の AUC は中等度肝機能障害によって臨床的に意味のある影響を受けなかった。また、本剤の日本人2型糖尿病患者を対象とした臨床試験（プラセボ対照期及び長期投与時の日本人併合解析対象集団）において肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。しかしながら、重度肝機能障害者での薬物動態については検討しておらず、肝機能障害（「肝胆道系障害」SOC の合併症）を有する日本人2型糖尿病患者への本剤の投与経験（長期投与時の日本人併合解析対象集団）は362例であったが重症度は限定的であり、その安全性に関する十分な情報が得られていないことから、重要な不足情報とした。</p> |
|                         | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能障害患者への投与における安全性情報を収集し、副作用発現状況を把握するため選択した。</p>   |
|                         | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現在、特記すべき注意喚起内容はなく、リスク最小化活動は実施しない。新たな情報が得られた際にリスク最小化策の必要性について検討する。</p>   |
| <p>高齢者への投与時の安全性</p>     |  |
|                         | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤の日本人2型糖尿病患者を対象とした臨床試験（プラセボ対照期及び長期投与時の日本人併合解析対象集団）において、年齢別の有害事象の発現状況に大きな違いはなかったが、65歳以上の高齢者への本剤の投与経験（長期投与時の日本人併合解析対象集団）は390例（65歳以上75歳未満：329例、75歳以上：61例）であり、特に75歳以上の高齢者</p>   |

|                    |  |
|--------------------|--|
|                    | <p>への投与経験は限定的である。さらに、臨床試験では被験者の合併症や併用薬は限定されており、実地医療においては高齢の2型糖尿病患者は、複数の合併症を有し、その重症度も様々であると考えられる。また糖尿病患者には高齢者が多く、高齢者での高頻度の使用が想定されることから、重要な不足情報とした。</p>  |
|                    | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動<br/>長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>高齢者への投与における安全性情報を収集し、副作用発現状況を把握するため選択した。</p>  |
|                    | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「高齢者への投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>高齢者への投与に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p>   |
| <p>心血管系リスクへの影響</p> |  |
| <p>—</p>           | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>心血管系疾患は2型糖尿病患者の主要な死因の1つであり、2型糖尿病は心血管系疾患のリスクファクターと考えられている。海外では心血管系イベントを評価する臨床試験を実施中である。本剤は多くの2型糖尿病患者に長期使用されることが予想されるが、現時点では長期使用例における情報が不足しており、国内においても心血管系リスクへの影響を評価する必要があると考えられることから、重要な不足情報とした。</p> <p>なお、本剤の日本人2型糖尿病患者を対象とした臨床試験で、プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における心血管系有害事象<sup>†</sup>の発現率は、本剤群2.6%（15/576例）、プラセボ群2.7%（8/299例）であり、投与群間で同程度であった。長期投与時の日本人併合解析対象集団（本剤を国際共同後期第Ⅱ相試験で最大78週間、国内第Ⅲ相試験で最大52週間投与された日本人被験者）における心血管系有害事象の発現率は、4.4%（48/1,084例）であり、このうち重篤な有害事象は5/1,084例（急性心不全、くも膜下出血、不安定狭心症、脳梗塞、急性心筋梗塞）に認められた。</p> <p>†：心血管系有害事象は、MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）における「不整脈」、「心不全」、「脳血管障害」、「塞栓および血栓」、「虚血性心疾患」に含まれる基本語と定義した。</p> |

|                     |  |
|---------------------|--|
|                     | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>長期使用に関する特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>心血管系リスクへの影響について情報を収集し、副作用発現状況を把握するため選択した。なお、これらの医薬品安全性監視活動及び海外で実施中の心血管系イベントを評価する臨床試験の情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p> |
|                     | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現在、特記すべき注意喚起内容はなく、リスク最小化活動は実施しない。新たな情報が得られた際にリスク最小化策の必要性について検討する。</p>   |
| <p>インスリン併用時の安全性</p> |  |
|                     | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は、インスリン製剤との併用投与が想定されるものの、本剤とインスリン製剤との併用投与の安全性は検討されていないことから、重要な不足情報に設定した。</p>   |
|                     | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 長期使用に関する特定使用成績調査</li> <li>2. 製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用二重盲検比較試験）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>インスリン併用時における安全性情報を収集し、副作用発現状況を把握するため選択した。</p>                                |
|                     | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「相互作用 併用注意」の項にて、本剤とインスリン製剤との併用投与の安全性は検討されていないこと及び併用する場合には低血糖のリスクが増加するおそれがあることを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにおいても、併用時には低血糖症状が起りやすくなることを記載して注意喚起する。</li> </ul>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p><b>【選択理由】</b><br/>インスリン併用時に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
|--|--|



## 1.2 有効性に関する検討事項

|              |  |
|--------------|--|
| 長期使用における有効性  |  |
|              | <p>有効性に関する検討事項とした理由：<br/>2型糖尿病の患者では、多くの患者に長期使用されることが予想されるため、長期使用例における有効性を確認する。なお、国際共同後期第Ⅱ相の延長試験（P006-13）に参加した日本人2型糖尿病患者92例が単独投与の投与78週時の有効性評価に含まれた（完了例：70例）。さらに2つの国内第Ⅲ相試験（P020、P015）で合計555例（完了例：合計513例）〔単独投与例、SU剤併用例、速効型インスリン分泌促進剤併用例、ビッグアナイド系薬剤併用例、チアゾリジン系薬剤併用例及びα-グルコシダーゼ阻害剤併用例でそれぞれ166例（143例）、126例（118例）、65例（61例）、66例（64例）、65例（60例）及び67例（67例）〕が単独投与又は併用投与の投与52週時の有効性評価に含まれ、52週にわたって良好な血糖コントロールが得られた。</p> |
|              | <p>有効性に関する調査・試験の名称：<br/>長期使用に関する特定使用成績調査</p>   |
|              | <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br/>本剤の長期使用例を対象とした特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集し、有効性に影響を与える要因を検討する。</p>   |
| インスリン併用時の有効性 |  |
|              | <p>有効性に関する検討事項とした理由：<br/>本剤は、インスリン製剤との併用投与が想定されるものの、本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性は検討されていないことから、インスリン製剤併用例を対象に、本剤とインスリン製剤が併用された症例における有効性を確認するため。</p>   |
|              | <p>有効性に関する調査・試験の名称：<br/>製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用二重盲検比較試験）</p>   |
|              | <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br/>製造販売後臨床試験において、有効性に関する情報も収集し、有効性に影響を与える要因を検討する。</p>   |

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

|   |  |
|---|--|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動  |  |
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：<br>自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行  |  |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動  |  |
| 長期使用に関する特定使用成績調査  |  |
| <p><b>【目的】</b></p> <p>2 型糖尿病 of 患者では、多く of 患者に長期使用されることが予想されるため、長期使用例及び本剤が中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害患者（血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者を含む）に投与された際 of 安全性及び有効性 of 確認、新たな問題点 of 検出及び医薬品リスク管理計画書で特定した本剤 of 安全性を確認する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施方法：プロスペクティブな中央登録方式<br/>         観察期間：3 年間<br/>         調査期間：5.5 年間</p> <p>目標症例数：3,000 例（このうち、少なくとも中等度腎機能障害患者 100 例、重度腎機能障害患者（血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者を含む） 100 例とし、登録を行う。）</p> <p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>低血糖、急性膵炎、腸閉塞、皮膚障害、感染症、悪性腫瘍、過量投与・過量服用 of リスク、腎機能障害患者へ of 投与時 of 安全性、肝機能障害患者へ of 投与時 of 安全性、高齢者へ of 投与時 of 安全性、心血管系リスクへ of 影響、インスリン併用時 of 安全性</p> <p><b>【実施計画 of 根拠】</b></p> <p>目標症例数 of 設定根拠：</p> <p>0.1% of 頻度で発現する未知 of 副作用を少なくとも 1 件以上、95%以上 of 信頼度で検出するため、調査予定症例数を 3,000 例と設定した。また、中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害患者（血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者を含む） of 予定症例数は、3% of 頻度で発現する未知副作用を 95% of 信頼度で検出できる症例数として、各 100 例と設定した。</p> <p>前述 of 通り、中等度腎機能障害患者 100 例、重度腎機能障害患者（血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者を含む） 100 例を目標症例として規定し組み入れる。</p> |  |

なお、DPP-4 阻害剤であるジャヌビア錠特定使用成績調査における集積例数<sup>†</sup>に基づき算出すると、本調査の予定症例数 3,000 例において腎機能障害患者約 500 例、肝機能障害患者約 400 例、高齢者約 1,500 例の収集が見込まれる。

†：2015 年 7 月 24 日時点におけるジャヌビア錠特定使用成績調査の「長期使用」「 $\alpha$ -GI 併用」「インスリン製剤併用」の安全性評価対象症例は 2,388 例であり、このうち腎機能障害患者は 18.1%、肝機能障害患者は 13.2%、高齢者は 50.1%であった。

観察期間の設定根拠：

長期使用例における安全性及び有効性を確認可能となるよう 3 年間と設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性情報について包括的な検討を行うため、上記の目標症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時に集計解析を実施する。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・安全性検討事項について、新たな知見が見出された場合、添付文書の改訂等リスク最小化計画の変更要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含め、リスク最小化計画の策定、医薬品安全性監視活動内容の追加・変更の要否について検討する。

製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用二重盲検比較試験）

**【安全性検討事項】**

低血糖、インスリン併用時の安全性

**【目的】**

本剤は、インスリン製剤との併用投与が想定されるものの、本剤とインスリン製剤との併用投与の安全性、有効性は検討されていない。よって、食事／運動療法に加え、インスリン製剤単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤をインスリン製剤と併用した際の安全性、有効性を検討する。

**【実施計画】**

実施期間：2016 年 9 月～2018 年 10 月

実施例数：180 例（実薬群；120 例、プラセボ群；60 例）

試験デザイン：

＜観察期＞2週間又は10週間

＜A相＞無作為化、二重盲検、プラセボ対照：16週間

＜B相＞非盲検：36週間

用法用量：いずれもインスリン製剤を併用

＜A相＞オマリグリプチン 25 mg 週1回又はプラセボ

＜B相＞オマリグリプチン 25 mg 週1回

主要評価項目：

＜有効性＞HbA1c

＜安全性＞有害事象（低血糖を含む）

【実施計画の根拠】

症例数の設定根拠：

治療期52週時までの中止率を15%と想定すると、約100例の1年間（オマリグリプチン群のみ）の併用経験が得られる。また、合計約180例で割付比2：1（すなわち、オマリグリプチン群120例、プラセボ群60例）の場合、治療期16週時のHbA1c値変化量の群間差0.5%の検出力は97%である〔有意水準5%（両側）〕。本計算は、条件付標準偏差0.82%に基づく。群間差の95%信頼区間の半幅は0.26%である。

投与期間の設定根拠：

血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）等を参考に設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・試験終了後の解析結果判明時

試験終了時に解析を行い、総括報告書を作成するため。

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験終了後の解析結果判明時に、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

|                              |                    |
|------------------------------|--------------------|
| 長期使用に関する特定使用成績調査             |                    |
| 2                            | 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照 |
| 製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用二重盲検比較試験） |                    |
| 2                            | 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照 |

#### 4 リスク最小化計画の概要

|   |  |
|---|--|
| 通常のリスク最小化活動                                   |  |
| 通常のリスク最小化活動の概要：<br>添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供     |  |
| 追加のリスク最小化活動                                   |  |
| 患者向け資材「マリゼブ®を服用される患者さんへ」「服薬指導箋」の作成と提供         |  |
|   | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>低血糖、過量投与・過量服用のリスク</p> <p><b>【目的】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低血糖<br/>低血糖について患者の理解を促し、その発現を未然に防止するとともに、発現した際の対応について情報提供を行う。</li> <li>・過量投与・過量服用のリスク<br/>用法・用量及び用法・用量に関連する注意事項について患者の理解を促し、その発現を未然に防止する。</li> </ul> <p><b>【具体的な方法】</b><br/>MR が提供し、説明の上、資材の活用を依頼する。<u>服薬指導箋は本剤個包装にも封入して患者に提供する。</u></p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b><br/>安全性定期報告時点において、資材配布状況及び推定使用患者数を確認し、当該安全性検討事項の報告状況を検討する。本検討結果に基づき、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |
| 医療従事者向け資材「服薬指導 Q&A マリゼブ®を適正にご使用いただくために」の作成と提供 |  |
|   | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>過量投与・過量服用のリスク</p> <p><b>【目的】</b><br/>用法・用量及び用法・用量に関連する注意事項について医療従事者に周知することで、その発現を未然に防止する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b><br/>MR が提供し、説明する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b><br/>安全性定期報告時点において、資材配布状況及び推定使用患者数を確認し、当該安全性検討事項の報告状況を検討する。本検討結果に基づき、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の</p>  |

|                   |   |
|-------------------|---|
|                   | <p>資材作成等を検討する。<br/>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>  |
| <p>本剤の包装形態の工夫</p> |   |
|                   | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>過量投与・過量服用のリスク</p> <p><b>【目的】</b><br/>包装形態を工夫し、パッケージには服薬に関する注意事項を記載して適正使用の徹底を図る。</p> <p><b>【具体的な方法】</b><br/>MR が提供し、説明する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b><br/>安全性定期報告時点において、推定使用患者数を確認し、当該安全性検討事項の報告状況を検討する。本検討結果に基づき、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動                                 |   |                                      |      |                   |
|---|---|--------------------------------------|------|-------------------|
| 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 |   |                                      |      |                   |
| 追加の医薬品安全性監視活動                                 |   |                                      |      |                   |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称                              | 節目となる症例数／目標症例数  | 節目となる予定の時期                           | 実施状況 | 報告書の作成予定日         |
| 市販直後調査  | 該当せず  | 販売開始から6ヵ月後                           | 終了   | 作成済(2016年7月提出)    |
| 長期使用に関する特定使用成績調査                              | 目標症例数3,000例<br>(うち、中等度腎機能障害患者100例、重度腎機能障害患者(血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者を含む)100例とし、登録を行う。) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中  | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |
| 製造販売後臨床試験<br>インスリン製剤併用二重盲検比較試験                | 目標症例数180例   | 試験終了後解析結果判明時                         | 実施中  | 試験終了後の安全性定期報告時に提出 |



## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称                | 節目となる症例数／目標症例数  | 節目となる予定の時期                           | 実施状況 | 報告書の作成予定日         |
|--------------------------------|---|--------------------------------------|------|-------------------|
| 長期使用に関する特定使用成績調査               | 目標症例数3,000例<br>(うち、中等度腎機能障害患者100例、重度腎機能障害患者(血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者を含む) 100例 とし、登録を行う。) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中  | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |
| 製造販売後臨床試験<br>インスリン製剤併用二重盲検比較試験 | 目標症例数180例   | 試験終了後解析結果判明時                         | 実施中  | 試験終了後の安全性定期報告時に提出 |

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動            |             |      |
|------------------------|-------------|------|
| 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |             |      |
| 追加のリスク最小化活動            |             |      |
| 追加のリスク最小化活動の名称         | 節目となる予定の時期  | 実施状況 |
| 市販直後調査                 | 販売開始から6ヵ月後  | 終了   |
| 患者向け資材の作成と提供           | 安全性定期報告書提出時 | 実施中  |
| 医療従事者向け資材の作成と提供        | 安全性定期報告書提出時 | 実施中  |
| 本剤の包装形態の工夫             | 安全性定期報告書提出時 | 実施中  |