

再審査報告書

平成 27 年 3 月 17 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	グルファスト錠 5 mg グルファスト錠 10 mg
有 効 成 分 名	ミチグリニドカルシウム水和物
申 請 者 名	キッセイ薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果 *	<u>2 型糖尿病における食後血糖推移の改善</u> ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 1. <u>食事療法・運動療法のみ</u> 2. <u>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</u> 3. <u>食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用</u> (再審査申請時)
承 認 の 用 法 ・ 用 量 *	通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10 mg を 1 日 3 回 毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 (再審査申請時)
承 認 年 月 日	1. <u>平成 16 年 1 月 29 日</u> 2. <u>平成 19 年 5 月 24 日 (α-グルコシダーゼ阻害剤併用)</u> 3. <u>平成 21 年 2 月 23 日 (チアゾリジン系薬剤併用)</u> 4. <u>平成 25 年 9 月 13 日 (効能・効果及び用法・用量の変更) *</u>
再 審 査 期 間	1. <u>8 年**</u> 2, 3. <u>1. の残余期間 (承認日から平成 24 年 1 月 28 日)</u> 4. <u>無し</u>
備 考	*平成 25 年 9 月 13 日付けで効能・効果及び用法・用量が以下のように変更 された。 【効能・効果】 2 型糖尿病 【用法・用量】 通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」(平成 19 年 4 月 1 日薬食 発第 0401001 号) に基づき、再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。

下線部：再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、グルファスト錠 5 mg 及び同錠 10 mg (以下「本剤」という。) について、本剤単独投与における安全性・有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握することを目的に目標症例数を 5,000 例とし、中央登録方式にて実施され、平成 16 年 5 月から平成 19 年 12 月までの 3 年 8 ヶ月間に国内 1,373 施設から 5,815 例の症例が収集された。

特定使用成績調査①は、本剤の長期投与における安全性・有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握することを目的に、目標症例数を 500 例とし、中央登録方式にて実施され、平成 16 年 5 月から平成 20 年 12 月までの 4 年 8 ヶ月間に国内 215 施設から 713 例の症例が収集された。

また、特定使用成績調査②が、2 型糖尿病患者で α -グルコシダーゼ阻害剤 (以下「 α -GI」という。) を併用する患者の安全性・有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握することを目的に、目標症例数を 300 例以上とし、中央登録方式にて実施され、平成 19 年 8 月から平成 22 年

9月までの3年2ヵ月間に国内285施設から991例の症例が収集された。

さらに、特定使用成績調査③が、2型糖尿病患者でチアゾリジン系薬剤（以下「TZD 剤」という。）を併用する患者の安全性・有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握することを目的に、目標症例数を300例以上とし、中央登録方式にて実施され、平成21年7月から平成24年6月までの3年間に国内266施設から1,097例の症例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

安全性については、収集された5,815例のうち348例（未投与7例、契約違反13例、登録違反161例、有害事象有無不明179例、重複あり）を除外した5,467例が解析対象例とされた。

副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は5.5%（300/5,467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、使用成績調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験における本剤単独療法時の副作用発現率38.6%（310/804例）を上回ることにはなかった。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」2.3%（127例）、「臨床検査」1.0%（54例）、「胃腸障害」0.9%（48例）、「皮膚および皮下組織障害」0.4%（22例）、「肝胆道系障害」0.4%（21例）、「神経系障害」0.3%（15例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.3%（14例）であった。主な副作用は、低血糖症2.4%（132件）、肝機能異常0.3%（17件）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下「 γ -GTP」という。）増加0.3%（14件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」という。）増加0.2%（13件）であった。なお、安全性解析対象例から除外された症例のうち、契約違反及び登録違反の162例中9例に副作用（低血糖症3件等）が発現したが、重篤な事象は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、副作用発現率に有意差が認められた要因は、性別、年齢、本剤の投与期間、合併症、腎疾患、肝疾患、心疾患、併用薬及び体重であった。性別では、女性における副作用発現率（6.8%、164/2,428例）は男性（4.5%、136/3,039例）と比較して高かった。女性は男性よりも65歳以上の高齢者及び体重60kg未満の患者の比率が高かったが、その他の背景に大きな違いはなかった。本剤の総投与期間別では、投与期間28日未満の副作用発現率（35.6%、74/208例）が最も高く、投与期間が長くなるほど発現率は低くなった。副作用の時期別発現状況から、早期に副作用が発現していたことが影響したと申請者は考察した。合併症の有無別では、「有」症例の副作用発現率（5.8%、275/4,716例）が「無」症例（3.3%、25/750例）と比較して高かった。50例以上に合併が認められた疾患のうち、「有」症例の副作用発現率が有意に高かった合併症は、不眠症及び骨粗鬆症であった。不眠症「有」症例及び骨粗鬆症「有」症例に特徴的な副作用は認められなかった。心疾患の有無別では、「有」症例の副作用発現率（7.5%、46/614例）が「無」症例（5.2%、254/4,852例）と比較して高かった。狭心症を合併している1例で心筋梗塞の発現が認められたが、心疾患を合併している患者に特徴的な副作用はなく、虚血性心疾患のある患者に対する注意喚起を既に添付文書において行っていることから、新たな安全対策は不要と申請者は考察した。併用薬の有無別では、「有」症例の副作用発現率（5.8%、258/4,463例）が「無」症例（4.2%、42/1,002例）と比較して高く、体重別では、「60kg未満」の症例の副

作用発現率（6.9%、103/1,496 例）が「60 kg 以上」の症例（4.7%、84/1,787 例）と比較して高かったが、いずれも特徴的な副作用は認められなかった。なお、年齢別、腎疾患別及び肝疾患別の副作用発現状況については「2-3. 特別な背景を有する患者」の項にて詳述する。

低血糖症発現率に有意差が認められた要因は、性別、本剤の総投与期間及び本剤の投与量増量（1 回投与量として 20 mg への増量）であった。性別では、女性の低血糖症発現率（2.7%、66/2,428 例）は男性（1.7%、50/3,039 例）と比較して高かった。本剤の総投与期間別では、投与期間 28 日未満の低血糖症発現率（11.5%、24/208 例）が最も高く、投与期間が長くなるほど発現率は低くなった。本剤の投与量増量の有無別では、増量「有」症例の低血糖症発現率（6.6%、4/61 例）が「無」症例（2.1%、112/5,406 例）と比較して高かった。増量「有」症例は使用成績調査全体の 1.1%（61/5,467 例）と少なかったものの、低血糖症を発現した 4 例はいずれも非重篤であり、新たな安全対策は不要と申請者は考察した。

本剤の初回承認審査において、食事・運動療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない食後過血糖を有する 2 型糖尿病患者に対して α -GI が汎用されていたことから、使用成績調査において α -GI から本剤に切り替えた症例の安全性について検討することとされた。本剤投与開始前 1 ヶ月以内に α -GI を中止した症例の副作用発現率は 5.9%（29/495 例）、低血糖症発現率は 2.0%（10/495 例）であり、他の糖尿病治療薬を中止した症例及び使用成績調査全体の発現率と大きな違いはなかった。また、 α -GI を中止した症例のうち、低血糖症を発現した 10 例はいずれも非重篤であった。以上より、 α -GI から切り替えた場合の安全性に特段の問題はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、併用薬の有無が背景因子として検出されていることについて、特定の薬剤が安全性に影響を及ぼしていないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。使用成績調査において、併用薬「有」症例の副作用発現率 5.8%は、「無」症例の副作用発現率 4.2%と比較して有意に高かった。しかしながら、有害事象の治療のために使用された薬剤を除いて再集計すると、併用薬「有」症例は 5.6%（250/4,431 例）、「無」症例は 4.8%（50/1,034 例）であり、併用薬有無別の副作用発現率に有意差はなかった。主な併用薬が安全性に影響を及ぼしていないかを確認するために、100 例以上に使用された併用薬における副作用発現状況を調査した。その結果、併用薬「有」症例で副作用発現率が有意に高かった薬剤は、アスピリン、エパルレスタット、ランソプラゾール及びテプレノン、低血糖症発現率が高かった薬剤は、プラバスタチンナトリウム及びエパルレスタットであり、併用薬の種類に一定の傾向は認められず、各併用薬に特徴的な副作用の発現傾向も認められなかった。また、低血糖症を発現した症例には、インスリン併用例、本剤服用後食事を摂取しなかった症例等、低血糖症を発現しやすい状態であったと考えられる症例が含まれていた。糖尿病治療薬については、インスリン併用例の低血糖症発現率がその他の糖尿病治療薬と比較して高かった¹ものの、糖尿病治療薬の併用有無別の副作用発現率及び低血糖症発現率に有意差はなかった。また、重篤な副作用の種類と併用薬に特徴的な傾向は認められなかった。以上より、使用成績調査において、本剤の安全性に明らかに影響を及ぼすと考えられる併用薬はないと考える。

¹ インスリンとの併用については、平成 25 年 9 月に使用上の注意に「本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与(3)」の項、「相互作用」の項及び「副作用(1)重大な副作用 2) 低血糖」の項参照）」が追記されている。

機構は、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。

2-2. 有効性

安全性解析対象 5,467 例のうち、1,404 例（2 型糖尿病以外 7 例、HbA_{1c}、空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値の投与前後値のない有効性評価不能 1,404 例、重複あり）を除外した 4,063 例が有効性解析対象例とされた。有効性解析対象例のうち、本剤投与前後のヘモグロビン A_{1c}（JDS²値：以下「HbA_{1c}」という。）が測定された 3,981 例について、投与開始時と投与終了時の HbA_{1c} の差が 0.5% 以上低下した症例を改善例と定義した場合の HbA_{1c} 改善率が集計された。使用成績調査における HbA_{1c} 改善率は 51.5%（2,050/3,981 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、使用成績調査における HbA_{1c} 改善率は、第 III 相二重盲検比較試験（KAD-320 試験）における HbA_{1c} 改善率 46.5%（47/101 例）と大きな違いはなかった。使用成績調査における HbA_{1c}、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の推移は、いずれも投与 12 週後に投与開始時と比較して有意に低下し、その後ほぼ一定となった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、他の糖尿病治療薬が HbA_{1c} 改善率に及ぼす影響は大きいと考えられることから、本剤投与開始前 1 ヶ月以内に中止した糖尿病治療薬がなく、他の糖尿病治療薬の併用がない 1,772 例で検討された。その結果、HbA_{1c} 改善率に有意差が認められた要因は、本剤の初期 1 日投与量及び投与開始時 HbA_{1c} であった。本剤の初期 1 日投与量別では、低用量症例の HbA_{1c} 改善率（15 mg 以下：55.6%（169/304 例）、15 mg 超 30mg 以下：66.5%（973/1,463 例））が低かったが、「15 mg 以下」症例の HbA_{1c} 変化量（ $-0.69 \pm 1.23\%$ ）は、第 III 相二重盲検比較試験における本剤 10 mg 投与群（ $-0.44 \pm 0.75\%$ ）と同様の結果であった。投与開始時 HbA_{1c} 別の HbA_{1c} 改善率は、7%未満が 45.1%（284 例/630 例）、7%以上 8%未満が 67.2%（398 例/592 例）、8%以上 9%未満が 78.1%（225 例/288 例）、9%以上が 90.8%（238 例/262 例）であり、投与開始時 HbA_{1c} が高い患者の改善率が高かったが、投与開始時 HbA_{1c} 「7%未満」症例においても、最終評価時の HbA_{1c} は投与開始時と比べて有意に低下していた。HbA_{1c} が 0.5%以上低下した患者を改善例と定義したため、投与開始時 HbA_{1c} が高い患者ほど、改善率が高くなったと考えられた。以上より、有効性に影響を及ぼす要因が検出されたものの、改善率が低い層でも、投与開始時 HbA_{1c} が「7%未満」の層を除いて HbA_{1c} 変化量は 0.5%以上であり、特段の対応が必要な問題はないと申請者は考察した。

2-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査において収集された患者のうち、特別な背景を有する患者（小児、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）に該当する症例が抽出され、安全性及び有効性の検討が行われた。なお、妊産婦への投与例はなかった。

小児（15 歳未満）：14 歳男児の使用症例が 1 例収集された。本剤を 30 mg/日から投与開始し、有害事象の発現はなかったものの、生徒のため昼の服薬が困難との理由で本剤の投与は中止とな

² 日本糖尿病学会（Japan Diabetes Society）

った。

高齢者（65歳以上）：高齢者の副作用発現率は6.4%（171/2,657例）であり、非高齢者の副作用発現率4.6%（129/2,810例）と比較して有意に高かった。高齢者に最も多く発現した副作用（2.8%、73件）は非高齢者（2.1%、59件）にも多く認められている低血糖症であり、高齢者に特有の副作用は認められなかった。また、有効性について、高齢者のHbA_{1c}改善率は63.3%（554/875例）、非高齢者のHbA_{1c}改善率は65.9%（591/897例）であり、年齢別の改善率に有意差はなかった。

腎機能障害を有する患者：腎疾患「有」症例の副作用発現率は8.0%（30/374例）であり、「無」症例の副作用発現率5.3%（270/5,092例）と比較して有意に高かったが、「有」症例に特有の副作用は認められなかった。また、有効性について、腎疾患「有」症例のHbA_{1c}改善率は65.1%（56/86例）、「無」症例のHbA_{1c}改善率は64.6%（1,089/1,686例）であり、腎疾患の有無別の改善率に有意差はなかった。腎機能障害のある患者に対する注意喚起は、「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載しており、新たな安全対策は不要と判断した。

肝機能障害を有する患者：肝疾患「有」症例の副作用発現率は7.3%（72/980例）であり、「無」症例の副作用発現率5.1%（228/4,486例）と比較して有意に高かったが、「有」症例に特有の副作用は認められなかった。また、有効性について、肝疾患「有」症例のHbA_{1c}改善率は64.8%（208/321例）、「無」症例のHbA_{1c}改善率は64.6%（937/1,451例）であり、肝疾患の有無別の改善率に有意差はなかった。肝機能障害のある患者に対する注意喚起は、「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載しており、新たな安全対策は不要と判断した。

機構は、高齢者のみに、「使用上の注意」から予測できない副作用として麻痺性イレウス2件及び血中尿素増加4件が報告されていることについて、これらの副作用が高齢者に特有ではないと判断した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。麻痺性イレウスは1例の高齢者に2件発現した事象であり、自発報告を含めて本症例以外に報告はなかった。また、血中尿素増加は、使用成績調査において高齢者4例の発現が報告されたが、TZD剤併用に関する特定使用成績調査（以下「TZD剤併用調査」という。）では非高齢者2例の発現が報告された。以上より、麻痺性イレウス及び血中尿素増加は、高齢者に特有の副作用ではないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査における本剤の安全性及び有効性について、新たな対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用については「4. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1. 特定使用成績調査①（長期使用に関する調査）

3-1-1. 安全性

安全性については、収集された713例のうち、39例（未投与5例、契約違反4例、登録違反24例、有害事象有無不明11例、重複あり）を除外した674例が解析対象例とされた。

本調査における副作用発現率は6.4%（43/674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、「代謝および栄養障害」3.1%（21例）、「胃腸障害」0.7%（5例）、「肝胆道系障害」0.7%（5例）であり、主な副作用は低血糖症5.2%（35件）、肝機能異常0.6%

(4 件) であった。なお、安全性解析対象例から除外された症例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、副作用発現率に有意差が認められた要因は、性別、本剤の投与期間及び本剤投与開始前 1 ヶ月以内に中止した糖尿病治療薬であった。性別では、女性が男性より副作用発現率（女性 10.4% (27/260 例)、男性 3.9% (16/414 例)）が高く、本剤の投与期間別では、投与期間の短い患者の副作用発現率が高かった。また、本剤投与開始前 1 ヶ月以内に中止した糖尿病治療薬の有無別では、「有」症例の副作用発現率 9.9% (25/252 例) が「無」症例 4.3% (18/421 例) と比較して高かったが、特徴的な事象はなかった。

また、低血糖症発現率に有意差が認められた要因は、性別及び糖尿病に関する併用薬であった。性別では、女性が男性より副作用発現率（女性 10.4% (27/260 例)、男性 3.9% (16/414 例)）、低血糖症発現率（女性 5.4% (14/260 例)、男性 1.7% (7/414 例)）ともに高く、本剤の投与期間別では、投与期間の短い患者の副作用発現率及び低血糖症発現率が高かった。糖尿病に関する併用薬の有無別では、「有」症例の低血糖症発現率 5.6% (14/251 例) が「無」症例 1.7% (7/422 例) と比較して高かった。インスリン併用例の低血糖症発現率 15.6% (5/32 例) が他の糖尿病治療薬（併用有群 5.6% (14/251 例) と比較して高かったものの、添付文書の「使用上の注意」において既に注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要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、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。

3-1-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象 674 例から 163 例（HbA_{1c}、空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値の投与前後値のない有効性評価不能例 163 例）を除外した 511 例が有効性解析対象例とされた。有効性解析対象例のうち、本剤投与前後の HbA_{1c} が測定された 502 例について、HbA_{1c} 改善率が集計された。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 HbA_{1c} 改善率 53.6% (269/502 例) は、長期投与試験（KAD-311 試験）の HbA_{1c} 改善率 48.4% (168/347 例) と大きな違いはなかった。本調査における HbA_{1c}、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の推移は、いずれも投与 3 ヶ月後において投与開始時と比較して有意に低下した後、ほぼ一定となった（投与 3 ヶ月後の HbA_{1c} は -0.64 ± 1.25 (変化量 $\pm$ 標準偏差)）。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、他の糖尿病治療薬の影響を除くため、本剤投与開始前 1 ヶ月以内に中止した糖尿病治療薬がなく、他の糖尿病治療薬の併用のない 210 例で検討された。その結果、HbA_{1c} 改善率に有意差が認められた要因は、肝疾患、併用薬及び投与開始時 HbA_{1c} であった。併用薬の有無別では、「無」症例の HbA_{1c} 改善率 75.0% (57/76 例) が「有」症例 60.4% (81/134 例) と比較して有意に高かった。これは併用薬「無」症例の投与開始時 HbA_{1c} が高かったこと（「有」症例： 7.47 ± 1.33 、「無」症例： 8.22 ± 1.61 ）が原因の一つと考えられるが、「有」症例の HbA_{1c} 変化量は -0.8% であり、特段の対応は必要ないと申請者は考察した。投与開始時 HbA_{1c} 別での HbA_{1c} 改善率は、7%未満が 38.6% (27 例/70 例)、7%以上 8%未満が 68.9% (51 例/74 例)、8%以上 9%未満が 84.8% (28 例/33 例)、9%以上が 97.0% (32 例/33 例) であり、開始時の HbA_{1c} 値が高いほど HbA_{1c} 改善率が高くなる傾向を示したが、投与開始時 HbA_{1c} 「7%未満」症例においても、最終評価時の HbA_{1c} は投与開始時と比べて有意に低下 ($-0.27 \pm 0.59\%$) していた。なお、肝

疾患別の有効性については「3-1-3. 特別な背景を有する患者」の項にて詳述する。

3-1-3. 特別な背景を有する患者

長期使用調査において収集された患者のうち、特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）に該当する症例が抽出され、安全性及び有効性の検討が行われた。なお、小児（15歳未満）への投与例はなかった。

高齢者（65歳以上）：高齢者の副作用発現率は7.5%（24/318例）、非高齢者は5.3%（19/356例）であり、年齢別の副作用発現率に有意差はなかった。また、有効性について、高齢者のHbA_{1c}改善率は64.8%（68/105例）、非高齢者は66.7%（70/105例）であり、年齢別のHbA_{1c}改善率に有意差はなかった。

妊産婦：妊産婦の使用症例が1例収集された。本剤30 mg/日が113日間投与され、妊娠が判明した時点で本剤の投与は中止となった。有害事象の発現はなかったが、出産状況を含め詳細な情報を入手することはできなかった。

腎機能障害を有する患者：腎疾患「有」症例の副作用発現率は5.2%（3/58例）、「無」症例は6.5%（40/616例）であり、腎疾患の有無別の副作用発現率に有意差はなかった。また、有効性について、腎疾患「有」症例のHbA_{1c}改善率は60.0%（6/10例）、「無」症例は66.0%（132/200例）であり、腎疾患の有無別のHbA_{1c}改善率に有意差はなかった。

肝機能障害を有する患者：肝疾患「有」症例の副作用発現率は5.6%（7/125例）、「無」症例は6.6%（36/549例）であり、肝疾患の有無別の副作用発現率に有意差はなかった。また、有効性について、肝疾患「有」症例のHbA_{1c}改善率は46.7%（14/30例）であり、「無」症例のHbA_{1c}改善率68.9%（124/180例）と比較して有意に低かった。肝疾患「無」症例の投与開始時HbA_{1c}が高かったことが原因の一つと考えられるが、「有」症例のHbA_{1c}変化量は-0.7%であり、特段の対応は必要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、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. 特定使用成績調査②（ α -GI併用に関する調査）

3-2-1. 安全性

安全性については、収集された991例から19例（未投与1例、登録違反5例、有害事象有無不明13例）を除外した972例が解析対象例とされた。

本調査における副作用発現率は4.6%（45/972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率は、 α -GI併用の承認時までの臨床試験における副作用発現率33.7%（114/338例）を上回ることにはなかった。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」2.8%（27例）であり、最も多く発現した副作用は低血糖症2.8%（27件）であった。 α -GI併用の効能・効果に関する承認審査において検討事項の一つとされた胃腸障害及び肝機能障害については、本調査で発現した副作用は、胃腸障害として下痢0.2%（2件）、上腹部痛及び口の感覚鈍麻各0.1%（各1件）、肝機能障害として肝機能異常0.4%（4件）、血中アルカリホスファターゼ（以下「ALP」という。）増加

0.2 % (2 件)、胆管結石、肝障害、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下「AST」という。) 増加及び γ -GTP 増加各 0.1 % (各 1 件) であり、特定使用成績調査① (長期使用に関する調査) における本剤単独での発現状況と大きな違いはなかった。このうち胆管結石以外はいずれも非重篤であり、胆管結石の転帰は回復であった。また、 α -GI の種類別の副作用発現率は、ボグリボース併用例で 3.6 % (22/613 例)、アカルボース併用例で 6.0 % (5/84 例)、ミグリトール併用例で 6.6 % (16/244 例) であった。また、低血糖症の発現率は、ボグリボース併用例で 1.8 % (11 件)、アカルボース併用例で 3.6 % (3 件)、ミグリトール併用例で 4.9 % (12 件) であった。ミグリトール併用例の副作用発現率が若干高かったものの、低血糖症以外の事象はいずれも 1 件のみの発現であり、ミグリトール併用例に特徴的な副作用の発現は認められなかった。なお、安全性解析対象例から除外された症例のうち、登録違反の 5 例中 1 例に副作用 (低血糖症 2 件) が発現したが、非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、副作用発現率に有意差が認められた要因は、併用期間、腎疾患、肝疾患及び心疾患であった。併用期間別では、投与期間の短い患者の副作用発現率が高かった。副作用の多くが早期に発現していたことが影響を及ぼしたと申請者は考察した。心疾患の有無別では、「有」症例の副作用発現率 8.7 % (9/104 例) が「無」症例 4.1 % (36/868 例) と比較して高かった。主な副作用は低血糖症 5 件であり、心不全を合併していた 1 例で心不全が悪化したことを除いて、「有」症例に特徴的な事象はなかった。なお、腎疾患別及び肝疾患別の副作用発現状況については「3-2-3. 特別な背景を有する患者」の項にて詳述する。

また、低血糖症発現率に有意差が認められた要因は、併用期間及び併用開始前 3 ヶ月以内に中止した糖尿病治療薬であった。併用期間別では、投与期間の短い患者の低血糖症発現率が高かった。併用開始前 3 ヶ月以内に中止した糖尿病治療薬の有無別では、「有」症例の低血糖症発現率 4.7 % (10/212 例) が「無」症例 2.0 % (15/760 例) と比較して高かった。中止した薬剤別の低血糖症発現率に大きな違いはなく、重篤な低血糖症の発現は認められなかった。

3-2-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象 972 例から 93 例 (2 型糖尿病以外 1 例、HbA_{1c}、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の投与前後値のない有効性評価不能例 93 例、重複有り) を除外した 879 例が解析対象例とされ、HbA_{1c} 改善率が集計された。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 HbA_{1c} 改善率 53.4 % (469/879 例) は、長期併用試験 (KAD2302 試験) における本剤 10 mg 投与群の HbA_{1c} 改善率 51.1 % (45/88 例) と大きな違いはなかった。本調査における HbA_{1c}、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の推移は、いずれも投与 3 ヶ月後において投与開始時と比較して有意に低下した後、ほぼ一定となった (投与 3 ヶ月後の HbA_{1c} は $-0.62 \pm 1.09\%$ (変化量 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、空腹時血糖値は -24.3 ± 50.7 mg/dL、食後 2 時間血糖値は -28.0 ± 61.1 mg/dL)。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、他の糖尿病治療薬の影響を除くため、本剤投与開始前 3 ヶ月以内に中止した糖尿病治療薬がなく、 α -GI 以外の他の糖尿病治療薬の併用のない 500 例で検討された。その結果、HbA_{1c} 改善率に有意差が認められた要因は、併用薬、糖尿病罹病期間、本剤の初期 1 日投与量及び併用開始時 HbA_{1c} であった。併用薬の有無別では、「無」症例の HbA_{1c}

改善率（69.9%、100/143 例）が「有」症例（58.5%、209/357 例）と比較して有意に高く、糖尿病罹病期間別では、罹病期間が短い症例ほど HbA_{1c} 改善率が高い傾向を示した。併用開始時 HbA_{1c} が高かったことが原因の一つと考えられるが、併用薬「有」症例、糖尿病罹病期間「10 年以上」症例ともに HbA_{1c} 変化量は -0.7 % であり、特段の対応は必要ないと申請者は考察した。本剤の初期 1 日投与量別では、低用量症例の HbA_{1c} 改善率が低かった。初期 1 日投与量「15 mg 以下」症例の HbA_{1c} 変化量 (-0.54±0.95%) は、併用長期投与試験における本剤 10 mg 投与群（最終評価時 -0.48 ±0.62%）と同様の結果であり、特段の問題はないと申請者は考察した。併用開始時 HbA_{1c} 別では、開始時の HbA_{1c} 値が高いほど HbA_{1c} 改善率が高くなる傾向を示したが、併用開始時 HbA_{1c}「7 % 未満」症例においても、最終評価時の HbA_{1c} は有意に低下（変化量 -0.32±0.64%）していた。

3-2-3. 特別な背景を有する患者

α-GI 併用調査において収集された患者のうち、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）に該当する症例が抽出され、安全性及び有効性の検討が行われた。なお、小児（15 歳未満）及び妊産婦への投与例はなかった。

高齢者（65 歳以上）：高齢者の副作用発現率は 3.6 %（16/450 例）、非高齢者は 5.6 %（29/522 例）であり、年齢別の副作用発現率に有意差はなかった。また、有効性について、高齢者の HbA_{1c} 改善率は 57.8 %（137/237 例）、非高齢者は 65.4 %（172/263 例）であり、年齢別の HbA_{1c} 改善率に有意差はなかった。

腎機能障害を有する患者：腎疾患「有」症例の副作用発現率は 10.1 %（8/79 例）であり、「無」症例の副作用発現率 4.1 %（37/893 例）と比較して有意に高かったが、「有」症例に特有の副作用は認められなかった。また、有効性について、腎疾患「有」症例の HbA_{1c} 改善率は 57.1 %（20/35 例）、「無」症例は 62.2 %（289/465 例）であり、腎疾患の有無別の HbA_{1c} 改善率に有意差はなかった。

肝機能障害を有する患者：肝疾患「有」症例の副作用発現率は 8.7 %（14/161 例）であり、「無」症例の副作用発現率 3.8 %（31/811 例）と比較して有意に高かったが、「有」症例に特有の副作用は認められなかった。また、有効性について、肝疾患「有」症例の HbA_{1c} 改善率は 63.5 %（61/96 例）、「無」症例は 61.4 %（248/404 例）であり、肝疾患の有無別の HbA_{1c} 改善率に有意差はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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. 特定使用成績調査③（TZD 剤併用調査）

3-3-1. 安全性

安全性については、収集された 1,097 例から 26 例（未投与 7 例、契約違反 2 例、登録違反 13 例、有害事象有無不明 8 例、重複有り）を除外した 1,071 例が解析対象例とされた。

本調査における副作用発現率は 4.6 %（49/1,071 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率は、TZD 剤併用の承認時までの臨床試験における副作用発現率 39.8 %（169/425 例）を上回ることにはなかった。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」2.1%（22 例）、「臨床検査」1.0%（11 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.9%（10 例）であり、最も多く発現した副作用は低血糖症 2.1 %（23 件）であった。TZD 剤併用の効能・効果に関する承認審査の過程で検討された浮腫、体重増加及び心臓障害について、本調査では、浮腫及び末梢性浮腫の発現は 0.9 %（10 件）、体重増加は 0.5 %（5 件）、心臓障害は発現しておらず、浮腫及び体重増加の発現率は承認時までの臨床試験における発現状況を超えるものではなかった³。なお、安全性解析対象例から除外された症例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、副作用発現率に有意差が認められた要因は、併用期間、腎疾患、併用薬及び本剤の初期 1 日投与量であった。また、低血糖症発現率に有意差が認められた要因は、年齢、併用期間及び腎疾患であった。併用期間別では、併用期間の短い患者の副作用発現率及び低血糖症発現率が高かった。副作用の多くが早期に発現していたことが影響を及ぼしたと申請者は考察した。併用薬の有無別では、「有」症例の副作用発現率（5.3%、43/807 例）が「無」症例（2.3%、6/264 例）と比較して高かった。20 例以上に使用された併用薬のうち、「有」症例の副作用発現率が有意に高かった薬剤はロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジドであったが、特徴的な事象はなかった。また、「有」症例の低血糖症発現率が有意に高かった薬剤はメトホルミン塩酸塩であったが、重篤な低血糖症の発現は認められなかった。メトホルミン塩酸塩については添付文書の「使用上の注意」において既に注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と申請者は考察した。本剤の初期 1 日投与量別では、「15 mg 以下」症例の副作用発現率が高かったが、特徴的な事象はなかった。なお、年齢別及び腎疾患別の副作用発現状況については「3-3-3. 特別な背景を有する患者」の項にて詳述する。

3-3-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象 1,071 例から 134 例（2 型糖尿病以外 1 例、HbA_{1c}、空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値の投与前後値のない有効性評価不能例 134 例、重複有り）を除外した 937 例が解析対象例とされた。有効性解析対象例のうち、本剤投与前後の HbA_{1c} が測定された 928 例について HbA_{1c} 改善率が集計された。本調査における HbA_{1c} 改善率 55.3 %（513/928 例）は、特定使用成績調査①（本剤単独の長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査②（α-GI 併用に関する調査）における HbA_{1c} 改善率（53.6%及び 53.4%）と大きな違いはなかった。また、本調査における HbA_{1c}、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の推移は、いずれも投与 3 ヶ月後において投与開始時と比較して有意に低下した後、ほぼ一定となった（投与 3 ヶ月後の HbA_{1c} は $-0.57 \pm 0.91\%$ （変化量±標準偏差、以下同様）、空腹時血糖値 $-16.3 \pm 46.3\text{mg/dL}$ 、食後 2 時間血糖値 $-33.5 \pm 71.5\text{mg/dL}$ ）。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、他の糖尿病治療薬の影響を除くため、本剤投与開始前 3 ヶ月以内に TZD 剤以外の糖尿病治療薬の併用のない 477 例で検討された。その結果、HbA_{1c} 改善率に有意差が認められた要因は、腎疾患、糖尿病罹病期間及び併用開始時 HbA_{1c} であった。糖尿病罹病期間別では、罹病期間が短い症例ほど HbA_{1c} 改善率が高い傾向を示した。併用開始時

³ 浮腫及び体重増加は、長期使用調査及び α-GI 併用調査では発現していない。

HbA_{1c}が高かったことが原因の一つと考えられるが、糖尿病罹病期間「10 年以上」症例の HbA_{1c} 変化量は-0.6 %であり、特段の対応が必要な問題はないと申請者は考察した。併用開始時 HbA_{1c} 別では、開始時の HbA_{1c} 値が高いほど HbA_{1c} 改善率が高くなる傾向を示したが、投与開始時 HbA_{1c} 「7 %未満」症例においても、最終評価時の HbA_{1c} は有意に低下 (-0.41±0.50%) していた。なお、腎疾患別の副作用発現状況については「3-3-3. 特別な背景を有する患者」の項にて詳述する。

3-3-3. 特別な背景を有する患者

本調査において収集された患者のうち、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）に該当する症例が抽出され、安全性及び有効性の検討が行われた。なお、小児（15 歳未満）及び妊産婦への投与例はなかった。

高齢者（65 歳以上）：高齢者の副作用発現率は 5.1 %（27/528 例）、非高齢者は 4.1 %（22/543 例）であり、年齢別の副作用発現率に有意差はなかった。また、有効性について、高齢者の HbA_{1c} 改善率は 65.2 %（150/230 例）、非高齢者は 67.2 %（166/247 例）であり、年齢別の HbA_{1c} 改善率に有意差はなかった。

腎機能障害を有する患者：腎疾患「有」症例の副作用発現率は 9.6 %（8/83 例）であり、「無」症例の副作用発現率 4.2 %（41/988 例）と比較して有意に高かったが、「有」症例に特有の副作用は認められなかった。また、有効性について、腎疾患「有」症例の HbA_{1c} 改善率は 43.5 %（10/23 例）、「無」症例の HbA_{1c} 改善率は 67.4 %（306/454 例）であり、腎疾患の有無別の改善率に有意差はなかった。

肝機能障害を有する患者：肝疾患「有」症例の副作用発現率は 4.4 %（6/135 例）であり、「無」症例の副作用発現率 4.6 %（43/936 例）と比較して差は認められなかった。また、有効性について、肝疾患「有」症例の HbA_{1c} 改善率は 60.0 %（33/55 例）、「無」症例の HbA_{1c} 改善率は 67.1 %（283/422 例）であり、肝疾患の有無別の改善率に有意差はなかった。

以上より、特定使用成績調査において、安全性又は有効性に影響を及ぼすと考えられる要因等は検出されたものの、明確な原因は不明であり、特段の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、特定使用成績調査における本剤の安全性及び有効性について、新たな対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用については「4. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

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、使用成績調査及び特定使用成績調査で 20 例 22 件、自発報告で 102 例 122 件の計 122 例 144 件であった。このうち、重篤なものは 97 例 117 件であった。

発現した主な重篤な副作用は、低血糖症 32 例、肝機能異常 18 例（肝障害及び肝機能検査異常を含む）及び心筋梗塞 6 例（急性心筋梗塞を含む）であった。重篤な副作用を発現して転帰が死亡の症例は、急性心筋梗塞を発現した 2 例及び慢性腎不全を発現した 1 例であった。急性心筋梗塞を発現した 2 例はいずれも自発報告症例であり、1 例目は他剤からの切替えにて本剤単独治療

開始 11 日目に事象が発現し、同日死亡した。2 例目は、インスリン治療に併用して本剤投与開始 41 日目に事象が発現し、翌日死亡した。2 例はいずれも冠動脈疾患の危険因子である糖尿病患者であり、1 例目は喫煙歴を有し、肥満であること、2 例目は高齢で脳梗塞の既往があり、心筋梗塞を発現しやすい複数の危険因子（心不全、心房細動）を有していた。慢性腎不全を発現した症例は使用成績調査からの収集例である。当該症例に対して本剤を 53 日間投与後インスリン治療に変更し、本剤投与中止 24 日後に慢性腎不全のため死亡した。当該症例は高齢であること、合併症として腎不全、心不全、冠動脈狭窄部ステント留置、心房細動などを有しており、腎機能の悪化は本剤投与前から進行していたことから、合併症の自然経過の可能性が高いと申請者は考察した。

以上より、申請者は、重篤な副作用を発現して転帰が死亡であった事象に関して、新たな対応は不要と考察し、また、低血糖症及び肝機能異常については、いずれも添付文書の「使用上の注意」に記載し、注意喚起を行っていること、今回収集された症例について新たな注意喚起を必要と判断する発現傾向の変化は認められないと考察した。

非重篤な事象も含めた「使用上の注意」から予測できない副作用は 153 例 177 件であった。発現した主な「使用上の注意」から予測できない副作用は、血中クレアチニン増加 10 例、口の感覚鈍麻 7 例、血中尿素増加、血中 ALP 増加、白血球数減少又は好中球数減少各 6 例、異常感 5 例であった。口の感覚鈍麻 7 例は、舌のしびれ 6 例及び口唇のしびれ 1 例として報告され、いずれも非重篤な事象であった。本剤の適応である糖尿病の進行に伴い末梢神経障害を認めることがあり、これらの集積症例も原疾患が関与した可能性が疑われるものの、本剤との関連が否定できない舌のしびれを 6 例集積したことから、今後、「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に追記する予定である。異常感 5 例は、気分不良 4 例及び身体が沈み込むような感じ 1 例として報告され、いずれも非重篤な事象であった。いずれの症例も低血糖症状又は消化管障害による症状の可能性が考えられた。既に「使用上の注意」には低血糖症状として“気分不良”を記載している。血中クレアチニン増加 10 例は、重篤な事象 1 例、非重篤な事象 9 例であった。このうち、4 例は血中尿素増加を同時に認めた。重篤な症例は本剤投与中に血中クレアチニンの上昇を認めたが、本剤の投与中止後も改善せず、透析により改善した。元々、慢性腎不全を合併している患者であり、腎不全の自然経過により認めた変動であったと申請者は考察した。非重篤な事象を発現した症例中 5 例は本剤投与中に回復していること、他の症例は情報が不足している症例であり、本剤との関連を明確に示唆する症例はなかった。血中尿素増加 6 例は、全て非重篤な事象であった。いずれも合併症や併用薬の関与が疑われる症例、又は本剤との関連性は低いと考えられる症例であった。血中 ALP 増加 6 例は、全て非重篤な事象であった。いずれの症例も本剤との関連性が明確ではなかった。白血球数減少が 4 例、好中球数減少が 2 例収集され、各 2 例が重篤な事象であった。いずれも併用薬との関連が疑われる症例、情報不足の症例、患者固有の変動による事象の可能性が考えられる症例であった。

以上より、本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積は少なく、現時点で舌のしびれ以外に「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと考察した。

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、本剤の安全性に関して申請者の対応案に加えて対応が必要な問題点はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に申請者が入手した相互作用が疑われた症例は 5 件であった。血中濃度測定等が行われていないが、併用薬と発現した事象に共通点はなく、本剤と各薬剤との相互作用を裏付ける症例で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た。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、2013 年 3 月時点で日本の他、韓国、中国等 7 ヶ国及び 1 地域において承認され、5 ヶ国及び 1 地域において製造販売されている。また、再審査期間中に申請者が厚生労働省又は機構に報告した国内外の措置報告はなかった。

なお、平成 25 年 9 月に使用上の注意に「本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与(3)」の項、「相互作用」の項及び「副作用(1)重大な副作用 2) 低血糖」の項参照）」が追記されている。

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

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に報告した安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

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