

再審査報告書

平成 28 年 7 月 12 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	グルベス配合錠
有 効 成 分 名	ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース
申 請 者 名	キッセイ薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病 ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボース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 回 1 錠（ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして 10 mg/0.2 mg）を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 23 年 4 月 22 日
再 審 査 期 間	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 I は、グルベス配合錠（以下「本剤」という。）について、12 カ月までの長期投与時の有効性と安全性の確認を目的に、目標症例数を 1,000 例とし、平成 23 年 10 月から平成 27 年 3 月までの 3.5 年間に中央登録方式にて実施され、国内 403 施設から 1,837 例の症例が収集された。

特定使用成績調査 II として、承認時の指摘に基づき、ミチグリニドカルシウム水和物から本剤へ切り替えられた際の有効性及び安全性を検討することを目的とした、ミチグリニドカルシウム水和物効果不十分例についての特定使用成績調査が、目標症例数を 100 例とし、平成 23 年 10 月から平成 27 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 32 施設から 116 例の症例が収集された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査 I の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 1,837 例から、計 18 例（登録違反例 7 例、本剤未投与例 3 例等）を除外した 1,819 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」という。）は 5.6%（101/1,819 例）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 25.1%（53/211 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、胃腸障害 2.0%（36 例）、代謝および栄養障害 1.4%（25 例）、肝胆道系障害 0.5%（10 例）で、発現した主な副作用は、低血糖症 26 件、下痢 16 件、腹部膨満 13 件であり、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。

本調査において重点調査項目として低血糖症状の発現状況が設定されている。低血糖症は、本調査において最も高頻度に見られた副作用であり、発現率は 1.2%（22/1,819 例、26 件）であった

が、承認時までの低血糖症発現率 7.1% (15/211 例、38 件) を超えるものではなかった。本調査において発現した低血糖症状は、空腹感 11 件、冷汗 9 件、脱力感 7 件、眩暈 6 件、意識消失、振戦、意識障害、ふらつき各 2 件、胸部圧迫感、気分不良、意識低下各 1 件であった。なお、発現した低血糖症状はすべて回復している。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、BMI、合併症の有無・種類、前治療、併用薬の有無、罹病期間、本剤の投与量及び開始時の HbA1c (NGSP¹) について検討された。その結果、年齢、体重及び合併症 (腎疾患) の有無で副作用発現率に差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

年齢：65 歳以上及び 65 歳未満の副作用発現率は、それぞれ 6.6% (72/1,094 例) 及び 4.0% (29/725 例) であり、65 歳以上の高齢者で副作用発現率が高かった。また、年齢別 (10 歳区分) 副作用発現率において差が認められ、加齢に伴い発現率が上昇する傾向がみられた。また、重篤な副作用は高齢者にやや多く発現したが、事象に偏りはなく、特段の問題はないと考えられた。副作用の転帰については高齢者及び非高齢者で大きな違いはなかった。高齢者 (65 歳以上) における主な副作用は、低血糖症 20 件、下痢 9 件、腹部膨満 7 件、便秘、肝機能異常各 4 件、腹部不快感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 3 件であった。主な副作用のうち、高齢者で発現率の高かった副作用は低血糖症であり、非高齢者に認められなかった副作用は、腹部不快感、便秘、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。いずれも高齢者に特徴的な副作用ではなく、「使用上の注意」から予測できる副作用であった。高齢者への本剤の投与については、既に添付文書の使用上の注意の「高齢者への投与」の項に、「一般に高齢者では生理機能が低下しているので、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること」と記載され注意が喚起されており、現段階で新たな対応は不要と考えられた。

体重：体重 60 kg 未満及び 60 kg 以上で分けた場合、副作用発現率は、それぞれ 7.8% (43/550 例) 及び 4.9% (38/772 例) であり、60 kg 未満の副作用発現率が 60 kg 以上より高くなったが、偶発的な差と考えられる。体重 60 kg 未満における主な副作用は、低血糖症 10 件、下痢 6 件、腹部膨満 5 件であり、体重 60 kg 以上における副作用と大きな違いはなかった。体重 60 kg 未満にのみ認められた副作用は、浮動性めまい、そう痒症、筋痙縮、血中クレアチニン増加各 2 件等であり、いずれも特徴的な副作用ではないと考えられた。

合併症 (腎疾患)：合併症として腎疾患の有無別での副作用発現率は、それぞれ「有」10.6% (25/236 例) 及び「無」4.8% (76/1,583 例) であり、腎疾患を合併した例で副作用発現率が高かった。腎疾患合併例における主な副作用は、低血糖症 5 件、下痢 4 件、肝機能異常、糖尿病性腎症、腎機能障害、血中クレアチニン増加各 2 件であった。一方、腎疾患の合併が無い例における主な副作用は、低血糖症 21 件、腹部膨満、下痢各 12 件、便秘、肝機能異常各 4 件であった。腎疾患合併例に認められた主な副作用のうち、腎疾患非合併例より多く見られた副作用は、下痢及び肝機能異常であり、腎疾患非合併例で発現のなかった副作用は、糖尿病性腎症、腎機能障害及び血中クレアチニン増加各 2 件であった。腎疾患合併例にのみ腎機能障害に関する副作用が認められた。腎機能障害を有する患者に関しては、既に使用上の注意の「慎重投与」の項に記載され注意が喚起されており、新たな対応は必要ないと考えられた。

¹ National Glycohemoglobin Standardization Program

その他の背景因子についても検討したが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本剤 12 カ月まで投与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 224 例（HbA1c 未測定 218 例、適応外使用症例 5 例等）を除いた 1,595 例が解析対象とされた。有効性の評価は、HbA1c（NGSP¹）²、食後 2 時間血糖値（以下「PPG³」という。）及び空腹時血糖値（以下「FPG⁴」という。）の推移を集計して実施された。なお、PPG 及び FPG については、有効性解析対象症例のうち本剤投与開始前後の測定値が得られた症例、それぞれ 653 例及び 601 例を対象に検討された。

有効性に関する指標の推移は、本剤への切り替え直前に使用していたミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの使用状況により影響を受けると考えられることから、有効性解析対象症例全例の集計に加え、前治療でミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを併用していた両剤併用例、前治療のミチグリニドカルシウム水和物から切り替えたミチグリニドカルシウム水和物投与例及び前治療のボグリボースから切り替えたボグリボース投与例の 3 グループの集計が行われた。

全例（1,595 例）における HbA1c（NGSP）は、投与開始時（ $7.48 \pm 1.23\%$ 、平均値±標準偏差、以下同様）と比較し投与 3 カ月後からすべての観察時期において低下がみられ、最終評価時（ $7.01 \pm 1.11\%$ ）の変化量は $-0.47 \pm 1.12\%$ であった。また、両剤併用例（176 例）、ミチグリニドカルシウム水和物投与例（474 例）、ボグリボース投与例（397 例）においても投与 3 カ月後からすべての観察時期において低下がみられ、最終評価時の変化量は、それぞれ $-0.22 \pm 0.83\%$ （投与開始時 $6.92 \pm 0.95\% \rightarrow$ 最終評価時 $6.70 \pm 0.82\%$ 、以下同様）、 $-0.48 \pm 0.95\%$ （ $7.49 \pm 1.13\% \rightarrow 7.01 \pm 1.03\%$ ）及び $-0.47 \pm 1.00\%$ （ $7.38 \pm 1.10\% \rightarrow 6.91 \pm 1.10\%$ ）であった。両剤併用例においては、本剤投与開始時の HbA1c 測定値が維持又は低下し、ミチグリニドカルシウム水和物投与例及びボグリボース投与例では本剤に切り替えたことにより、さらに効果に改善がみられたものと申請者は考えた。

PPG の推移では、投与開始時（ 192.0 ± 69.4 mg/dL、平均値±標準偏差、以下同様）と比較して 3 カ月後からすべての観察時期において低下がみられ、最終評価時（ 165.3 ± 57.2 mg/dL）の変化量は -26.6 ± 71.9 mg/dL であった。また、両剤併用例では最終評価時において投与開始時と差は認められなかった（ 176.8 ± 56.2 mg/dL \rightarrow 164.5 ± 58.1 mg/dL）が、いずれの観察時期においても変化量は低下傾向であった。ミチグリニドカルシウム水和物投与例及びボグリボース投与例においては 3 カ月後からすべての観察時期において低下がみられ、最終評価時の変化量は、それぞれ -22.1 ± 68.1 mg/dL（ 182.8 ± 58.7 mg/dL \rightarrow 160.6 ± 51.4 mg/dL）及び -27.1 ± 68.5 mg/dL（ 186.7 ± 63.8 mg/dL \rightarrow 159.6 ± 54.6 mg/dL）であった。両剤併用例においては本剤投与開始時の PPG 測定

² HbA1c は、JDS 値で報告された場合、日本糖尿病学会「日常臨床及び特定健診・保健指導における HbA1c 国際標準化の基本方針」に基づき、NGSP 値に換算されて HbA1c（NGSP）として集計された。

³ Postprandial Glucose

⁴ Fasting Plasma Glucose

値が維持され、ミチグリニドカルシウム水和物投与例及びボグリボース投与例では本剤に切り替えたことにより、さらにPPGに対する効果に改善がみられたものと申請者は考えた。

FPGの推移は投与開始時(154.1±52.2 mg/dL、平均値±標準偏差、以下同様)と比較し、3カ月後からすべての観察時期において低下がみられ、最終評価時(136.5±47.6 mg/dL)の変化量は-17.6±52.7 mg/dLであった。また、両剤併用例、ミチグリニドカルシウム水和物投与例及びボグリボース投与例においても投与3カ月後からすべての観察時期において低下がみられ、最終評価時の変化量は、それぞれ-16.5±27.1 mg/dL(142.1±43.9 mg/dL → 125.6±37.1 mg/dL)、-10.6±50.8 mg/dL(148.9±46.2 mg/dL → 138.3±55.3 mg/dL)及び-21.0±47.8 mg/dL(154.5±48.0 mg/dL → 133.5±44.1 mg/dL)であった。両剤併用例においては本剤投与開始時のFPG測定値が維持され、ミチグリニドカルシウム水和物投与例及びボグリボース投与例では本剤に切り替えたことにより、さらにFPGに対する効果に改善がみられたものと申請者は考えた。

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I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。これらについて、申請者は以下のように説明した。なお、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者(65歳以上):本調査において65歳以上の高齢者及び65歳未満の非高齢者の副作用発現率に有意な差が認められ、高齢者における副作用発現率が高かった(2-1安全性参照)。65歳以上の高齢者における本剤の有効性について、両剤併用例での最終評価時のHbA1c値は65歳未満とほぼ同等(6.88±0.89%、6.59±0.76%)であり、また、ミチグリニドカルシウム水和物投与例及びボグリボース投与例でHbA1c値が0.5%以上減少したものを改善とした場合の改善率にも年齢による差が見られなかったことから、特段の問題はないと考えられた。

腎機能障害を有する患者:本調査において腎疾患合併例と腎疾患非合併例では、副作用発現率に差が認められ、腎疾患合併例における発現率が高かった(2-1安全性参照)。また、腎機能障害を有する患者における有効性について、両剤併用例での最終評価時のHbA1c値は腎機能障害の有無に関わらず同等(6.68±0.84%、6.90±0.73%)であり、ミチグリニドカルシウム水和物投与例及びボグリボース投与例でHbA1c改善率にも腎機能障害の有無による差が見られなかったことから、特に問題はないと考えられた。

肝機能障害を有する患者:肝機能障害の有無別の副作用発現率は、肝機能障害合併例6.0%(15/251例)、肝機能障害非合併例5.5%(86/1,568例)であり、発現率に差はなく、低血糖症状発現率、胃腸障害発現率においても差は認められなかった。肝機能障害を有する患者については、添付文書「使用上の注意」の慎重投与の項において注意喚起が行われていることから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。また、肝機能障害を有する患者における本剤の有効性について、両剤併用例での最終評価時のHbA1c値は肝機能障害の有無に関わらず同等(6.69±0.82%、6.83±0.84%)であり、また、ミチグリニドカルシウム水和物投与例及びボグリボース投与例で

HbA1c 改善率にも肝機能障害の有無による差が見られなかったことから、特段の問題はないと考えられた。

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 II の概要

3-1 安全性

安全性については、収集された 116 例から、初回処方後来院せず 1 例を除外した 115 例が解析対象とされた。副作用発現率は 7.0% (8/115 例) 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 25.1% (53/211 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 2.6% (3 例)、胃腸障害 1.7% (2 例)、肝胆道系障害 1.7% (2 例) で、発現した副作用は、低血糖症及び肝機能異常各 2 件、低 HDL コレステロール血症、傾眠、便秘及び悪心各 1 件であった。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。

機構は、本特定使用成績調査における安全性について、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 15 例 (HbA1c 未測定 4 例、ボグリボース剤使用 7 例等) を除いた 100 例が解析対象とされた。なお、HbA1c が JDS 値で報告された場合には NGSP 値に換算して、HbA1c (NGSP) として集計された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

HbA1c (NGSP) : 投与開始時、投与 1、3、6 カ月後及び最終評価時における HbA1c (NGSP) 測定値は、それぞれ $7.87 \pm 1.06\%$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 $7.68 \pm 1.07\%$ 、 $7.26 \pm 0.93\%$ 、 $7.08 \pm 0.86\%$ 及び $7.26 \pm 1.05\%$ であった。また、投与 1、3、6 カ月後及び最終評価時における HbA1c 変化量は、それぞれ $-0.26 \pm 0.67\%$ 、 $-0.58 \pm 0.82\%$ 、 $-0.72 \pm 0.83\%$ 及び $-0.62 \pm 1.05\%$ であり、投与開始 1 カ月後からすべての観察時期で低下がみられた。

承認時までの試験における有効性の評価とは、前治療等の患者背景も本調査とは異なっていることから、有効性を直接比較することは困難と考えられるが、参考までに第 II/III 相併用試験における 10mg 併用群の最終評価時における HbA1c 変化量 $-0.64 \pm 0.46\%$ と比べると、本調査における最終評価時の HbA1c 変化量に大きな相違はなかった。以上より、ミチグリニドカルシウム水和物による治療が効果不十分な患者において、本剤の HbA1c 改善効果に特段の問題はないものと考えられた。

PPG : 投与開始時、投与 1、3、6 カ月後及び最終評価時における PPG 測定値は、それぞれ 198.0 ± 56.8 mg/dL (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 183.8 ± 56.1 mg/dL、 176.9 ± 47.3 mg/dL、 $157.7 \pm$

44.9 mg/dL 及び 171.6±51.6 mg/dL であった。また、投与 1、3、6 カ月後及び最終評価時における PPG 変化量は、それぞれ -20.0 ± 36.4 mg/dL、 -19.8 ± 38.3 mg/dL、 -45.5 ± 41.8 mg/dL 及び -26.5 ± 47.9 mg/dL であり、投与開始 1 カ月後からすべての観察時期で低下がみられた。第 II/III 相併用試験における 10mg 併用群の最終評価時 PPG 変化量は -44.6 ± 29.9 mg/dL であり、本調査における最終評価時での PPG 変化量は小さいものの、投与 6 カ月後の PPG 変化量においては大きな違いはなかった。以上より、ミチグリニドカルシウム水和物による治療が効果不十分な患者において、本剤の PPG に対する有効性に特段の問題はないものと考えられた。

FPG：投与開始時、投与 1、3、6 カ月後及び最終評価時における FPG 測定値は、それぞれ 157.8 ± 50.1 mg/dL（平均値±標準偏差、以下同様）、 138.6 ± 27.1 mg/dL、 140.4 ± 44.4 mg/dL、 143.3 ± 30.7 mg/dL 及び 142.5 ± 29.7 mg/dL であった。また、投与 1、3、6 カ月後及び最終評価時における FPG の変化量は、それぞれ -9.1 ± 35.6 mg/dL、 -17.7 ± 40.8 mg/dL、 -20.6 ± 47.2 mg/dL 及び -15.3 ± 43.4 mg/dL であり、各測定時期での FPG 変化量に差は認められなかったものの低下の傾向がみられた。第 II/III 相併用試験における 10mg 併用群の最終評価時の変化量は -15.4 ± 16.4 mg/dL であり、本調査における最終評価時 FPG 変化量と大きな違いはないと考えられた。以上より、ミチグリニドカルシウム水和物による治療が効果不十分な患者において、本剤の FPG に対する有効性に特段の問題はないものと考えられた。

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。

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 II 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、申請者は以下のように説明した。なお、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：高齢者・非高齢者別の副作用発現率は、それぞれ 7.7%（5/65 例）及び 6.0%（3/50 例）であり、発現率に差は認められなかった。高齢者に発現した副作用は、いずれも「使用上の注意」の副作用の項で注意喚起済みであり、転帰は「回復」又は「軽快」であった。高齢者に対する本剤の安全性に特段の問題はないものと考えられた。また、高齢者における本剤の有効性に特段の問題はないと考えられた。

腎機能障害を有する患者：腎疾患の有無別の副作用発現率は、腎疾患合併例 12.0%（3/25 例）、腎疾患非合併例 5.6%（5/90 例）であり、発現率に差は認められなかった。腎疾患を有している患者に発現した副作用は、いずれも「使用上の注意」の副作用の項で注意喚起済みであり、転帰は「回復」又は「軽快」であった。腎疾患を有している患者に対する本剤の安全性に特段の問題はないものと考えられた。また、腎疾患を有する患者における本剤の有効性に特段の問題はないと考えられた。

肝機能障害を有する患者：肝疾患を有する患者 20 例においては副作用の発現はなかった。また、肝疾患を有する患者における本剤の有効性に特段の問題はないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用時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重篤な副作用は、特定使用成績調査で 16 例 20 件、自発報告で 5 例 8 件の計 21 例 28 件であった。重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 23 件、未回復 1 件、回復したが後遺症のあるもの 2 件、死亡 1 件、不明 1 件であった。このうち、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 15 例 22 件であったが、いずれの事象も 1 件のみであり、本剤との関連性も明確でないことから、今後も注意して観察することとし、特段の対応は必要ないと申請者は判断した。「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 6 例 6 件であった。主な副作用は、低血糖症 3 例 3 件、薬物性肝障害 2 例 2 件で、転帰は回復又は軽快であった。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

死亡例については、80 代男性で、心不全、陈旧性心筋梗塞、心室性頻脈を合併していた。本剤投与 14 日目の朝に、心肺停止の状態で見られたが、死亡時の状況について詳細な情報は得られていない。報告者による因果関係の判断は「評価材料不足」であり、「低血糖により心疾患が誘発され心肺停止となった可能性は完全には否定できないが、本剤による低血糖の頻度を考慮するとその可能性は極めて低く、患者には元々心疾患があり内服薬も多かったことから原疾患による死亡の可能性が最も高いと思われる。しかし、判断材料が乏しいため、正確な考察は困難である。」とされた。

回復したが後遺症のあるものは、1 例目は脳梗塞で、70 代女性、高血圧、動脈硬化、糖尿病性腎症等を合併していた。本剤開始から約 3 カ月後に不安定狭心症が発生し、本剤は中止された。その 2 日後に、不安定狭心症に対して冠動脈バイパス術を施行したところ脳梗塞が続発した。報告者による因果関係の判断は「可能性小」であった。2 例目は、突発性難聴で、70 代男性、一過性脳虚血発作を合併していた。本剤開始から約 4 カ月後に、めまい、左難聴があり、突発性難聴と診断され、翌日より入院となった。めまいは改善し退院となったが、左難聴に著変はなく、その後も本剤投与は継続された。報告者による因果関係の判断は「可能性小」であった。

転帰不明は、肺炎で、70 代男性であるが、肺炎の発症に伴って他院に入院し、その後の情報を入手できなかったことから、詳細は不明である。

重篤な低血糖症を発現した 3 例について、1 例目は 80 代男性で、本剤投与開始 89 日目に低血糖症（めまい、意識障害）を発現した。発現時の血糖値は 38 mg/dL であった。本剤との因果関係は「可能性小」と判断されており、他の要因として併用薬のインスリン製剤の可能性が報告されている。症状は治療により発現の 90 分後に回復している。2 例目は 70 代男性で、本剤投与開始 6 日目に低血糖症（脱力感、冷汗、意識障害）を発現した。発現時の血糖値は 22 mg/dL であり、治療により意識を回復している。本剤との因果関係は「明らかに関連あり」と判断されており、低血糖の症状は本剤への切り替え前には認められなかったと報告されている。また、本例は透析施行中の患者であり、より血糖降下作用が発現しやすかったと考えられると報告している。症状は、治療により発現の 60 分後に回復している。3 例目は自発報告例の透析施行中の 60 代女性で、本剤投与 244 日目に低血糖症（意識障害）を発現した。発現時の血糖値は 22-25 mg/dL であり、本剤の投与を中止し、治療により低血糖症は軽快し意識を回復している。なお、腎機能障害のある

患者については、既に使用上の注意の慎重投与の項に記載され、注意喚起が行われている。

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

再審査期間中に相互作用が疑われた情報 2 件が得られた。タクロリムス水和物との相互作用による低血糖症及びピルダグリプチンとの相互作用による肝障害で、いずれも「使用上の注意」の相互作用の項に記載されていない内容であった。しかし、いずれも血中濃度の変化や薬理作用増強あるいは減弱を示す根拠はないため、本剤との相互作用を裏付けるには不十分と考えられた。

以上より、機構は、本剤の相互作用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。

6. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に国内で安全性に関する重大な措置はなかった。なお、本剤は外国においては販売されていない。

7. 研究報告

再審査期間中に本剤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