

再審査報告書

平成 29 年 2 月 16 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ベイスン錠 0.2 ② ベイスン OD 錠 0.2
有 効 成 分 名	ボグリボース
申 請 者 名	武田テバ薬品株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	○糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る） ○ <u>耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制（ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る）</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	○糖尿病の食後過血糖の改善の場合 通常、成人にはボグリボースとして 1 回 0.2mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回量を 0.3mg まで増量することができる。 ○ <u>耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合</u> <u>通常、成人にはボグリボースとして 1 回 0.2mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。</u>
承 認 年 月 日	①② 平成 21 年 10 月 16 日
再 審 査 期 間	①② 4 年
備 考	* ベイスン錠 0.2 及びベイスン OD 錠 0.2 は、平成 28 年 10 月 1 日に武田薬品工業株式会社から武田テバ薬品株式会社に承継された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、ベイスン錠 0.2 及びベイスン OD 錠 0.2（以下、「本剤」）について、耐糖能異常（Impaired Glucose Tolerance、以下、「IGT」）に対する本剤長期使用時の安全性及び有効性の検討を目的に、観察期間を本剤の投与開始日から 72 週間¹、目標症例数を 1,000 例とし、平成 21 年 11 月から平成 25 年 8 月までの 3 年 10 カ月間に中央登録方式にて実施され、国内 130 施設から 724 例²の症例が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、下記の承認条件に基づき、食事療法及び運動療法を実施しても効果不十分な IGT を対象に本剤 0.6 mg/日投与時の有効性及び安全性を非盲検下で検討し、その後正常型と判定された症例に対して本剤投与終了後の経過を追跡する臨床試験（OCT-910 試験）が、目標症例数を 170 例以上とし、平成 22 年 3 月から平成 24 年 11 月までの期間に実施され、国内 30 施設より 197 例（本剤投与 197 例、追跡調査 106 例）が収集された。なお、使用成績調査については実施されていない。

¹ ただし、①2 型糖尿病の発症を確認した場合、②正常型への移行を確認した場合、③何らかの理由で本剤の投与を終了した場合のいずれかに該当することが判明した時点で調査は終了とされた。

² 目標症例数に到達させるため、登録期間が 2 回にわたり合計 8 カ月間、調査期間が 4 カ月間延長された。

[承認条件]

本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査を速やかに行い、その結果を報告するとともに、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実にを行うこと。

2. 特定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 724 例から、計 11 例（安全性情報未入手 10 例、契約期間外 1 例）を除外した 713 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」）は 7.7%（55/713 例、69 件）であった。承認時までの試験の副作用発現率は 47.5%（452/951 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、胃腸障害 5.3%（38 例）、肝胆道系障害 1.1%（8 例）で、発現した主な副作用は、腹部膨満 14 件、下痢 13 件、鼓腸 7 件、肝機能異常 7 件、便秘 6 件、腹部不快感 2 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。また、認められた事象は承認時までの試験で認められた事象や糖尿病患者の試験で認められた事象と同様であった。

背景因子別の副作用発現率が検討された結果、合併症の有無（腎機能障害、その他）で副作用発現率に差が認められた。差が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

腎機能障害の合併例における副作用発現率は 50.0%（3/6 例）と、腎機能障害を合併していない症例の 7.4%（52/707 例）と比べ高かったが、腎機能障害の合併例が少なく、例数が偏っており比較は困難である。また、その他の合併症ありの症例の副作用発現率は 12.0%（23/192 例）と、その他の合併症のない症例の 6.1%（32/521 例）と比べ高かったが、器官別大分類別では、認められた副作用に特記すべき差はみられなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の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

有効性については、安全性解析対象症例から計 5 例（75g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）の血糖 2 時間値が 199 mg/dL 以上であった者 2 例、糖尿病を発症していた者 3 例）を除いた 708 例が解析対象とされた。有効性の判定は、「2 型糖尿病発症³」、「正常型（空腹時血糖が 110 mg/dL 未満かつ OGTT 血糖 2 時間値が 140 mg/dL 未満）への移行」、「IGT（空腹時血糖が 126 mg/dL 未満かつ OGTT の血糖 2 時間値が 140～199 mg/dL）のまま変化なし」で行われた。

その結果、「2 型糖尿病発症」について、「2 型糖尿病への移行あり」は 4.8%（34/708 例）、「2 型糖尿病への移行なし」は 95.2%（674/708 例）であった。背景等も異なるため比較は困難である

³ 随時血糖値が 200 mg/dL 以上、早朝空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上又は OGTT の血糖 2 時間値が 200 mg/dL 以上に該当する場合に「糖尿病型」と判定され、別の日に行った検査で「糖尿病型」が 2 回以上認められた場合、「糖尿病」と診断された。ただし、糖尿病の典型的症状（口渇、多飲・多尿、体重減少など）がある、HbA1C が 6.5% 以上又は明らかな糖尿病網膜症がある場合は、血糖検査を繰り返さなくても「糖尿病」と診断された。

が、承認時までの試験（CCT-100 試験）での 2 型糖尿病への移行率 4.1%（360 日時点の累積移行率）を下回ることはなかった。「正常型への移行」について、「正常型移行あり」は 11.3%（80/708 例）、「正常型移行なし」は 88.7%（628/708 例）であった。

有効性評価対象症例 708 例のうち、2 型糖尿病診断日の情報がないため観察日が不明の症例（33 例）を除外した 675 例における 2 型糖尿病累積発症率を検討した結果、Kaplan-Meier 法による 2 型糖尿病累積発症率（95%信頼区間）（以下同様）は、336 日時点で 3.0%（1.86%～4.74%）、504 日時点で 5.4%（3.71%～7.69%）であった。最終評価時点の観察人年は 807.21 で、2 型糖尿病発症例数は 34 例、2 型糖尿病発症率（/1,000 人年）は 42.12（30.10～58.95）であった。なお、Cumulative incidence function による 2 型糖尿病累積発症率は 336 日時点で 2.9%、504 日時点で 5.1%であった。

有効性評価対象症例 708 例のうち、正常型移行診断日の情報がないため観察日が不明の症例（54 例）を除外した 654 例における正常型累積移行率（95%信頼区間）を検討した結果、Kaplan-Meier 法による正常型累積移行率は、336 日時点で 5.4%（3.80%～7.62%）、504 日時点で 12.0%（9.44%～15.09%）であった。最終評価時点の観察人年は 785.01 で、正常型移行例数は 80 例、正常型移行率（/1,000 人年）は 101.91（81.86～126.88）であった。なお、Cumulative incidence function による正常型累積移行率は 336 日時点で 5.2%、504 日時点で 11.4%であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、罹病期間、家族歴、合併症、BMI、本剤投与前の食事療法・運動療法の実施期間、生活活動強度、本剤投与前期間、空腹時血糖値、OGTT の血糖 2 時間値、HbA1c（NGSP⁴値）、HOMA-R⁵、リスクファクター数・内容、併用薬、投与前開始時における食事療法・運動療法の遵守状況について検討された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

2 型糖尿病発症率に影響のあった背景因子について、空腹時血糖値に差がみられた。ベースラインの空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満の 439 例のうち 13 例において 2 型糖尿病が発症し、2 型糖尿病発症率は 3.0%（1.38%～4.55%）であった。ベースラインの空腹時血糖値が 110 以上 126 mg/dL 未満の 269 例のうち 21 例に 2 型糖尿病が発症し、2 型糖尿病発症率は 7.8%（4.60%～11.01%）であった。ベースラインの空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上及び不明に該当する症例はなかった。

血糖値の正常型への移行に影響のあった背景因子については、本剤投与前の食事療法・運動療法の実施期間、生活活動強度、空腹時血糖値、OGTT の血糖 2 時間値、リスクファクター内容（2 親等以内に糖尿病家族歴）に差がみられた。

本剤投与前の食事療法・運動療法の実施期間の「未実施」では 56 例のうち 15 例が正常型へ移行し、正常型移行率は 26.8%（15.19%～38.38%）であった。「実施期間 3 カ月未満」では 301 例のうち 36 例が正常型へ移行し、正常型移行率は 12.0%（8.29%～15.63%）であった。「実施期間 3 カ月以上 6 カ月未満」では 176 例のうち 15 例が正常型へ移行し、正常型移行率は 8.5%（4.40%～12.65%）であった。「実施期間 6 カ月以上 1 年未満」では 161 例のうち 12 例が正常型へ移行し、正常型移行率は 7.5%（3.40%～11.51%）であった。「実施期間 1 年以上」では 14 例のうち 2 例が正常型へ移行し、正常型移行率は 14.3%（0.00%～32.62%）であった。実施期間不明の症例はいなかった。本剤投与前の食事療法・運動療法の実施期間が長いほど正常型移行率は低下する傾向が

⁴ 国際標準値（National Glycohemoglobin Standardization Program）。JDS 値の場合は NGSP 値に換算した（1.02×JDS 値（%）+0.25%）。

⁵ Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance（空腹時血糖値×空腹時血中インスリン値/405）

認められた。

生活活動強度について、「I度（低い）」では159例のうち14例が正常型へ移行し、正常型移行率は8.8%（4.40%～13.21%）であった。「II度（やや低い）」では299例のうち26例が正常型へ移行し、正常型移行率は8.7%（5.50%～11.89%）であった。「III度（適度）」では243例のうち37例が正常型へ移行し、正常型移行率は15.2%（10.71%～19.74%）であった。「IV度（高い）」では7例のうち3例が正常型へ移行し、正常型移行率は42.9%（6.20%～79.52%）であった。「生活活動強度不明」の症例はなかった。生活強度が高いほど正常型移行率が上昇する傾向が認められた。

空腹時血糖値の「110 mg/dL未満」では439例のうち58例が正常型へ移行し、正常型移行率は13.2%（10.04%～16.38%）であった。「110～126mg/dL未満」では269例のうち22例が正常型へ移行し、正常型移行率は8.2%（4.90%～11.45%）であった。「126 mg/dL以上」及び「不明」に該当する症例はなかった。空腹時血糖が高いほど正常型移行率は低下する傾向が認められた。

OGTTの血糖2時間値の「140～170 mg/dL未満」では381例のうち52例が正常型へ移行し、正常型移行率は13.7%（10.20%～17.10%）であった。「170～200 mg/dL未満」では327例のうち28例が正常型へ移行し、正常型移行率は8.6%（5.53%～11.60%）であった。「140 mg/dL未満」、「200 mg/dL以上」及び「不明」に該当する症例はいなかった。OGTTの血糖2時間値が高いほど正常型移行率は低下する傾向が認められた。

リスクファクター（2親等以内に糖尿病家族歴）の有無について、「リスクファクターなし」は563例のうち71例が正常型へ移行し、正常型移行率は12.6%（9.87%～15.35%）であった。「リスクファクターあり」は145例のうち9例が正常型へ移行し、正常型移行率は6.2%（2.28%～10.13%）であった。リスクファクターなしの方が正常型移行率が高い傾向が認められた。

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。

2-3 特別な背景を有する者

特別な背景を有する者については、特定使用成績調査におい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の検討が行われた。なお、本調査において小児症例は収集されていない。妊産婦は1例報告され、本剤投与中に妊娠が判明したため、以降の投与が中止されたが、その時点で有害事象の発現報告はなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として337例、有効性解析対象症例とし335例が収集された。高齢者（65歳以上）における副作用発現率は8.0%（27/337例）であり、非高齢者（65歳未満）の7.5%（28/376例）と比べて差はみられなかった。また、高齢者のみに発現した器官別大分類別における副作用はみられなかった。有効性について、高齢者における2型糖尿病発症率は3.6%（12/335例）、正常型移行率は10.8%（36/335例）であり、非高齢者における2型糖尿病発症率5.9%（22/373例）、正常型移行率11.8%（44/373例）と同程度であった。

腎機能障害を有する者：腎機能障害を有する者として6例が収集された。腎機能障害者における副作用発現率は50.0%（3/6例）と、腎機能障害を有しない者の7.4%（52/707例）と比べて高かったが、腎機能障害を有する者の数が少なく、例数が偏っており比較は困難であった。なお、腎機能障害を有する者で発現した副作用は、頭痛、下痢、腹部不快感、肝機能異常及び鼓腸がそ

れぞれ 1 件で、いずれも使用上の注意に記載済みの副作用であった。有効性について、腎機能障害を有する者における 2 型糖尿病発症率は 0% (0/5 例)、正常型移行率は 40.0% (2/5 例) であり、腎機能障害を有しない者の 2 型糖尿病発症率 4.8% (34/703 例)、正常型移行率 11.1% (78/703 例)) と比べ差がみられたが、腎機能障害を有する者の数が少なく、例数が偏っており比較は困難であった。

肝機能障害を有する者：肝機能障害を有する者として 71 例が収集された。肝機能障害を有する者における副作用発現率は 12.7% (9/71 例) であり、肝機能障害を有しない者の 7.2% (46/642 例) と大きな差はみられなかった。有効性について、肝機能障害を有する者における 2 型糖尿病発症率は 5.6% (4/71 例)、正常型移行率は 11.3% (8/71 例) であり、肝機能障害を有しない者の 2 型糖尿病発症率 4.7% (30/637 例)、正常型移行率 11.3% (72/637 例) とほぼ同程度であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

食事療法及び運動療法を実施しても効果不十分な IGT を対象とした製造販売後臨床試験 (OCT-910 試験) が実施された。安全性については、収集された 197 例全例が解析対象とされた。有害事象は 165 例に 550 件認められたが、副作用は 74 例に 110 件認められ、副作用発現率は 37.6% (74/197 例) であった。承認時までの試験の副作用発現率は 47.5% (452/951 例) であった。主な副作用は、鼓腸 14.2% (28/197 例)、腹部膨満 12.7% (25/197 例)、下痢 9.1% (18/197 例) 及び便秘 4.1% (8/197 例) であり、承認時に認められた事象と同様であった。

有効性について、解析対象 197 例における治療期の移行判定において 2 型糖尿病発症と判定された症例は 25 例 (12.7%)、正常型と判定された症例は 106 例 (53.8%) であった。また、治療期における Kaplan-Meier 法による 2 型糖尿病累積移行率は 336 日時点で 4.4%、504 日時点で 10.2%、672 日時点で 16.9% であり、正常型累積移行率は 336 日時点で 37.5%、504 日時点で 50.2%、672 日時点で 60.3% であった。なお、Cumulative incidence function による 2 型糖尿病累積移行率は 336 日時点で 3.3%、504 日時点で 6.9%、672 日時点で 10.0% であり、正常型累積移行率は 336 日時点で 36.9%、504 日時点で 48.4%、672 日時点で 57.1% であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、リスクファクターの有無 (高血圧合併又は正常血圧高値、脂質異常症合併、肥満合併、2 親等以内の 2 型糖尿病家族歴、OGTT の血糖 2 時間値が高値 (170 ~ 200 mg/dL 未満))、スクリーニング期開始前の食事療法・運動療法の遵守状況について検討された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

2 型糖尿病発症率に影響のあったのは、リスクファクターのうち 2 親等以内の 2 型糖尿病家族歴と OGTT の血糖 2 時間値が高値であった。「家族歴なし」の層 (124 例中 11 例 (8.9%)) と比べて「家族歴あり」の層 (73 例中 14 例 (19.2%)) で、「OGTT の血糖 2 時間値が高値でない」 (111 例中 6 例 (5.4%)) と比べて「OGTT の血糖 2 時間値が高値」の層 (86 例中 19 例 (22.1%)) で 2 型糖尿病の移行率が高かった。

正常型への移行に影響のあったのは、リスクファクターのうち 2 親等以内の 2 型糖尿病家族歴、OGTT の血糖 2 時間値が高値、食事療法の遵守状況であった。「家族歴あり」の層 (73 例中 34 例 (46.6%)) と比べて「家族歴なし」の層 (124 例中 72 例 (58.1%)) で、「OGTT の血糖 2 時間値

が高値」の層（86 例中 32 例（37.2%））と比べて「OGTT の血糖 2 時間値が高値でない」（111 例中 74 例（66.7%））の層で、「食事療法の遵守が 70%未満」（35 例中 13 例（37.1%））の層と比べて「食事療法の遵守が 70%以上」（162 例中 93 例（57.4%））の層で正常型の移行率が高かった。

本剤の投与により正常型と判定された 106 例における本剤投与終了後の経過について、2 型糖尿病発症及び IGT に移行した症例はそれぞれ 3 例（2.8%）及び 94 例（88.7%）であり、正常型を維持した者は 9 例（8.5%）であった。また、2 型糖尿病を発症した 3 例における発症までの期間は 107.7 ± 10.7 日（平均±標準偏差、以下同様）、IGT に移行した 94 例における移行までの期間は 149.0 ± 77.5 日であった。正常型を維持した 9 例のうち本剤投与終了後に OGTT が実施された 6 例では 336.5 ± 8.1 日間、正常型が維持された。2 型糖尿病発症、IGT に移行、正常型を維持の各集団における特性を比較した結果、2 型糖尿病を発症した集団及び正常型を維持した集団の症例数が少なかったことから解釈には限界があるが、2 型糖尿病を発症した集団及び IGT に移行した集団では、正常型を維持した集団と比較して治療期 0 週における OGTT の血糖 2 時間値が高く、罹病期間が長く、肥満（BMI 25 kg/m² 以上）の合併が少ない傾向が認められた。以上より、正常型に移行した後に本剤投与を終了しても一定期間正常型を維持することが認められた。

機構は、当該製造販売後臨床試験における安全性及び有効性について、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 1 例 1 件、自発報告 43 例 59 件、文献報告 19 例 27 件の計 63 例 87 件であった。主な重篤な副作用は、腸壁気腫症 18 件、低血糖症 9 件、門脈ガス血症 6 件で、転帰は回復 32 件、軽快 28 件、未回復 3 件、死亡 2 件及び不明 22 件であった。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、門脈ガス血症 6 件、間質性肺疾患 2 件及びその他 27 症状（各 1 件）であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

門脈ガス血症の 6 件について、3 件が腸壁気腫症との併発、3 件が門脈ガス血症単独として報告された。試験開腹が施された症例が 1 件、合併症の膵癌に対して膵頭十二指腸切除術が施行された症例が 1 件認められたが、他の 4 件は保存的治療で回復又は軽快が確認された。消化管穿孔や腸管壊死がみられた症例はなかった。

間質性肺疾患の 2 件について、そのうち 1 件は多剤併用例で、症状は投与開始約 1 ヶ月後に発現したが、本剤等の投与中止により回復した。他の 1 件については、発現状況、転帰等の情報が得られておらず評価困難であった。他の要因との関連性も考えられる症例、及び情報不足による評価困難な症例であることから、現時点では「使用上の注意」への追記の必要は行なわず、今後の集積を踏まえた上で対応を検討する。

転帰が死亡と報告されたものは 2 件で、そのうち 1 件は心不全、心筋梗塞、糖尿病腎症等を合併する男性の糖尿病患者（飲酒歴なし）であり、本剤投与開始約 1 週間後に発熱、黄疸、著明な肝障害を認め、その後、プロトロンビン時間が低下し肝性昏睡も出現し劇症肝炎と診断された症例である。本剤の投与は中止され、対症療法等を行うも、本剤投与開始から 2 週間後に死亡した。ウイルス性及び自己免疫性の成因が否定されており、本剤及び併用薬による薬剤性肝障害である

可能性が疑われた。他の1件は本剤投与開始約5ヵ月後に劇症肝炎を発症した症例である。検査結果からウイルス性及び自己免疫性肝炎は否定的と考えられた。本剤及び本剤開始2ヵ月後に合併症の結核性髄膜炎と高尿酸血症の治療のために投与された抗結核剤等とに時間的関連があり、イベント発症への関与が疑われた。劇症肝炎については、既に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載されていること、及び、他の併用薬との関連性についても疑われること等から、現時点では特に対応の必要はないと考える。

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、薬物相互作用と考えられる報告は入手されていない。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成28年6月30日現在、フィリピン、タイ、韓国及び中国の4カ国で承認され、市販されており、「耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制」の適応症については、フィリピン及びタイの2カ国で承認され、市販されている。

再審査期間中に安全性及び有効性に関する重大な措置はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

8. 承認条件

承認申請時に提出されたIGTを対象とした臨床試験（CCT-100試験）では、追跡調査の実施時点が投与終了12週後及び48週後であり、48週後の検査項目にOGTTが含まれていなかった。したがって、「耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制（ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る）」の効能追加の承認時に、本剤投与により正常型となった症例が、その後どの程度の期間にわたって正常型を維持するのか等の情報を医療現場に提供することは重要であるとされ、製造販売後臨床試験を実施し投与終了後のデータを可能な限り収集することが承認条件とされた。申請者は、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果については、再審査終了後に医療機関に速やかに情報提供を行うことを予定している。

機構は、以上の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果から、再審査終了後に医療機関における情報提供を行うことで、承認条件（「本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査を速やかに行い、その結果を報告するとともに、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。」）を満たすものと判断した。

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