

再審査報告書

平成 30 年 2 月 16 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①セイブル錠 25 mg、セイブル錠 50 mg、セイブル錠 75 mg ②セイブル OD 錠 50 mg、セイブル OD 錠 75 mg
有 効 成 分 名	ミグリトール
申 請 者 名	株式会社 三和化学研究所
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・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬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)
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはミグリトールとして 1 回 50 mg 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 75 mg まで増量することができる。
承 認 年 月 日	①平成 17 年 10 月 11 日 ②平成 27 年 3 月 11 日
再 審 査 期 間	① 10 年* ② ①の残余期間 (平成 27 年 10 月 10 日まで)
備 考	* 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知 (平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号) に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。さらに、「新医薬品の再審査期間の延長について」に係る通知 (平成 23 年 3 月 29 日薬食発 0329 第 6 号) に基づき、小児集団における使用経験の情報を集積するため、小児の用量設定に関する臨床試験を実施する必要があるとの理由により、再審査期間が 2 年間延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、セイブル錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 75 mg、同 OD 錠 50 mg 及び同 OD 錠 75 mg (以下、「本剤」) について、使用実態下における安全性及び有効性検討を目的に、観察期間を 12 週間、目標症例数を 3,000 例とし、平成 18 年 8 月から平成 22 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 351 施設から 3,486 例の症例が収集された。

特定使用成績調査①として、肝機能障害を有する患者に対する調査が、観察期間を 24 週間、目標症例数を 150 例とし、平成 18 年 8 月から平成 22 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 26 施設から 167 例の症例が収集された。また、特定使用成績調査②として、インスリン治療中の糖尿病患者に対する長期使用に関する調査が、観察期間を 52 週間、目標症例数を 500 例 (1 型糖尿病患者 50 例、52 週間投与例を 100 例含む。) とし、平成 21 年 8 月から平成 24 年 9 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 129 施設より 597 例が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、小児糖尿病患者を対象とした非盲検非対照試験が、観察期間を 52 週間、目標症例数 80 例 (1 型糖尿病 20 例、2 型糖尿病 60 例) とし、平成 23 年 6 月から平成 28 年 9 月までの期間に実施され、国内 32 施設より 56 例が組み入れられた。

なお、以下においてヘモグロビン A1c（以下、「HbA1c」）は、特記がない限り NGSP 値¹⁾で表記した。

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 3,486 例から、計 213 例（登録違反 158 例、初回投与後に来院のない症例 55 例）を除外した 3,273 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 10.2%（335/3,273 例）であった。承認時までの試験（単剤又はスルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」）との併用投与）の副作用発現率は 41.9%（270/644 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 7.4%（243/3,273 例）、肝胆道系障害 0.8%（26/3,273 例）、臨床検査 0.8%（25/3,273 例）、代謝および栄養障害 0.5%（15/3,273 例）、神経系障害 0.4%（14/3,273 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 0.4%（13/3,273 例）で、発現した主な副作用は、下痢 114 件、腹部膨満 62 件、放屁 32 件、肝機能異常 19 件、腹部不快感 18 件、低血糖症 13 件であり、承認時までの臨床試験（単剤又は SU 剤との併用療法）で認められた事象と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象から除外した 213 例のうち 57 例（初回投与後に来院のない 55 例、本剤未投与のため登録違反 2 例）を除いた 156 例中 20 例に副作用が認められた。発現した重篤な副作用は薬物性肝障害が 1 件で、主な非重篤な副作用は下痢 11 件、腹部膨満 4 件及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加 2 件であった。

患者背景要因別に副作用発現率を比較した結果、性別、罹病期間、合併症の有無及びその種類（糖尿病性以外の腎疾患、糖尿病性神経障害、糖尿病網膜症）、既往歴の有無及びその種類（腎疾患）、医薬品副作用歴の有無、食事療法の有無、運動療法の有無、平均 1 日投与量、総投与量、投与期間、併用薬剤の有無、糖尿病治療剤の併用の有無及びその種類（SU 剤）、糖尿病治療剤以外の併用薬剤の有無及びその種類（消化器官用薬、抗ホルモン剤（抗ホルモン剤を含む）、外皮用薬）、糖尿病治療剤の前治療薬の有無及びその種類（SU 剤）で、副作用発現率に差が認められた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

性別について、女性の副作用発現率は 11.7%（151/1,291 例）であり、男性の 9.3%（184/1,982 例）と比較して高かったが、女性において発現した主な副作用は、下痢、腹部膨満、放屁、肝機能異常、低血糖症等であり、男性における発現状況と差異はみられなかった。

罹病期間について、副作用発現率は 3 カ月未満で 4.1%（6/146 例）、3 カ月以上 1 年未満で 5.8%（10/171 例）、1 年以上 3 年未満で 10.1%（38/376 例）、3 年以上 5 年未満で 8.6%（36/418 例）、5 年以上 10 年未満で 12.2%（87/711 例）、10 年以上で 11.9%（122/1,024 例）と、罹病期間が長いほど発現率が高くなる傾向がみられたが、最も高かった罹病期間 5 年以上 10 年未満の患者の発現率（12.2%）は、患者全体の 10.2%と大きな差はなかった。ただし、低血糖症のみについては罹病期間が 3 年以上の患者だけに発現が認められ（13/2,153 例）、当該患者層で糖尿病治療剤、特にインスリン併用例が多い傾向がみられた。なお、他の糖尿病治療剤による治療が行われている患者へ

¹⁾ 調査実施時においては、日本糖尿病学会値（JDS 値）として測定されたデータが収集されたが、以下の換算式に基づき JDS 値を国際標準値（NGSP 値）に換算した。
NGSP 値 (%) = 1.02 × JDS 値 (%) + 0.25%

の併用投与による低血糖症の発現については、「慎重投与」の項に記載し、注意喚起を行っており、現時点で新たな対応の必要はないと考えた。

合併症の有無について、合併症のある患者の副作用発現率は 11.0% (301/2,742 例) であり、合併症のない患者の 6.4% (34/531 例) と比較して高かった。合併症の種類別では、糖尿病性腎症以外の腎疾患の合併のある患者で 19.6% (11/56 例)、ない患者で 10.1% (324/3,217 例)、糖尿病性神経障害を合併している患者で 13.7% (67/490 例)、ない患者で 9.6% (268/2,783 例)、糖尿病網膜症を合併している患者で 13.0% (63/484 例)、ない患者で 9.8% (272/2,789 例) と、いずれも合併症のある患者では合併症のない患者と比較して高かった。糖尿病性以外の腎疾患の合併のある患者では、副作用の発現例数が 11 例と少なく、発現した主な副作用も腹部膨満、下痢等であり、特記すべき副作用の発現はなかった。また、すべての腎疾患の合併のある患者では 11.1% (71/638 例)、ない患者で 10.0% (264/2,635 例) と、すべての腎疾患の合併患者で副作用発現率の上昇がみられなかったことから、偶発的なものと考えられた。糖尿病性神経障害の合併のある患者では、低血糖症の発現率が 1.2% (6/490 例) であり、合併のない患者の 0.3% (7/2,783 例) と比較して高く、当該患者層で糖尿病治療剤、特にインスリン併用例が多い傾向がみられた。糖尿病網膜症の合併症のある患者に発現した副作用の多くは下痢、腹部膨満等の胃腸障害で、糖尿病網膜症の合併症のない患者と同様であり、特記すべき副作用の発現はなかった。

既往歴の有無について、既往歴のある患者の副作用発現率は 14.6% (105/717 例) と、既往歴がない患者の 8.8% (216/2,458 例) と比較して高かった。既往歴の種類では腎疾患の既往がある患者で高かったが (26.3% (5/19 例))、副作用発現例数が 5 例と少なく、発現した副作用は下痢、腹部膨満等の胃腸障害であった。胃腸障害は「重要な基本的注意」等の項に記載し、注意喚起を行っており、新たな対応の必要はないと考える。

医薬品副作用歴の有無について、医薬品副作用歴がある患者の副作用発現率は 23.7% (22/93 例) と、医薬品副作用歴がない患者の 9.7% (299/3,071 例) と比較して高かったが、発現した主な副作用は、下痢 5 件、低血糖症 (1 例は重篤)、腹部不快感、腹部膨満、放屁及び肝障害が各 2 件であった。低血糖症及び胃腸障害は「重要な基本的注意」等の項に記載して注意喚起を行っていること、肝障害は「重大な副作用」の項で注意喚起していることから、新たな対応の必要はないと考える。

食事療法の有無について、食事療法を実施中の患者の副作用発現率は 10.9% (274/2,516 例) と、実施していない患者の 8.1% (61/757 例) と比較して高かったが、副作用の発現状況の違いは認められなかった。

運動療法の有無について、運動療法を実施中の患者の副作用発現率が 11.2% (205/1,833 例) で、実施していない患者の 9.0% (130/1,440 例) と比較して高かったが、大きな差異ではなく、副作用の発現状況の違いもみられなかった。

投与量について、平均 1 日投与量別の副作用発現率は、75 mg 未満で 15.1% (24/159 例)、75 mg 以上 150 mg 未満で 13.3% (84/633 例)、150 mg 以上 225 mg 未満で 8.9% (204/2,302 例)、225 mg 以上で 11.9% (21/177 例) と、一定の傾向は認められなかった。総投与量別の副作用発現率は、5 g 未満で 42.5% (135/318 例)、5 g 以上 10 g 未満で 13.3% (83/624 例)、10 g 以上 15 g 未満で 4.5% (85/1,891 例)、15 g 以上で 6.8% (30/438 例) と、総投与量が少ないほど発現率が高かった。これは、本剤投与開始早期に副作用の発現により中止に至った症例が影響したものと考えられた。総

投与量 5 g 未満では、胃腸障害 35.5% (113/318 例) の発現率が高く、発現した重篤な副作用は肝機能障害及び低血糖症各 1 例であった。

投与期間について、投与期間別の副作用発現率は、7 日以下で 86.1% (31/36 例)、8 日以上 14 日以下で 68.3% (28/41 例)、15 日以上 28 日以下で 56.1% (32/57 例)、29 日以上 56 日以下で 52.5% (74/141 例)、57 日以上 84 日以下で 21.8% (49/225 例)、85 日以上で 4.3% (119/2,771 例) と、投与期間が短いほど発現率が高い傾向がみられた。投与期間別の結果について、本剤投与開始早期に主に胃腸障害の副作用の発現により中止に至った症例が影響したものと考えられた。

併用薬剤の有無について、併用薬剤がある患者の副作用発現率は 10.7% (309/2,901 例) と、併用薬剤がない患者の 7.0% (26/372 例) と比較して高かった。併用薬の種類では、SU 剤、消化器官用薬、ホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む)、外皮用薬の併用患者でそれぞれ 11.6% (185/1,600 例)、13.4% (51/380 例)、18.2% (12/66 例)、35.7% (5/14 例) と、それぞれ各薬剤の併用のない患者の 9.0% (150/1,673 例)、9.8% (284/2,893 例)、10.1% (323/3,207 例)、10.1% (330/3,259 例) と比較して高かった。SU 剤及び消化器官用薬の併用患者のいずれも、併用のない患者と比較して下痢及び放屁の発現率が高い傾向がみられた。なお、下痢、放屁等の胃腸障害はいずれも軽度なものであり、また、「重要な基本的注意」等の項に記載し、注意喚起を行っていることから、新たな対応の必要はないと考えた。外皮用薬の併用患者では副作用発現症例数は 5 例と少なく、発現した副作用も放屁が 2 件、下痢、肝機能異常及び多形紅斑が各 1 件であり、要因の検討はできなかった。

糖尿病治療剤の前治療薬の有無について、前治療薬がある患者の副作用発現率は 11.6% (243/2,092 例) と、前治療薬がない患者の 7.8% (92/1,181 例) と比較して高かった。前治療薬の種類では、SU 剤の使用患者で 12.1% (175/1,450 例) と高く、下痢の発現率が高い傾向がみられたが、「重要な基本的注意」等の項に記載し、注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。

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 23 例 (2 型糖尿病以外に使用 21 例、有効性のデータがない 2 例) を除いた 3,250 例が解析対象とされた。

糖尿病の治療経過として、HbA1c 及び血糖値について投与 12 週後の本剤投与開始前からの変化量が検討された。

HbA1c について、投与 12 週後の変化量は $-0.66 \pm 1.17\%$ (1,970 例) であり、本剤投与開始前と比較して低下がみられた。なお、臨床試験におけるベースラインから最終評価時 (12 週) までの HbA1c (JDS 値) 変化量は、単独療法試験で $-0.35 \pm 0.51\%$ (158 例)、SU 剤併用試験で $-0.30 \pm 0.62\%$ (144 例) であった。

血糖値について、随時血糖値及び空腹時血糖値の投与 12 週後までの変化量は $-28.87 \pm 69.81 \text{ mg/dL}$ (1,235 例) 及び $-19.34 \pm 53.01 \text{ mg/dL}$ (521 例) であり、いずれも本剤投与開始前と比較して低下がみられた。なお、臨床試験におけるベースラインから最終評価時 (12 週) までの

空腹時血糖値変化量は、単独療法試験で -10.6 ± 23.2 mg/dL (154 例)、SU 剤併用試験で -5.5 ± 29.6 mg/dL (144 例) であった。

患者背景要因別の HbA1c 変化量が検討された結果、年齢、高齢者、診療区分、罹病期間、投与開始前 HbA1c、合併症の有無及びその種類 (肝疾患、高血圧症、高脂血症)、既往歴の種類 (心血管疾患)、食事療法の有無、運動療法の有無、平均 1 回投与量、平均 1 日投与量、総投与量、投与期間、糖尿病治療剤の併用の有無、糖尿病治療剤以外の併用薬剤の有無及びその種類 (循環器官用剤、消化器官用剤、ビタミン剤、血液・体液用薬、化学療法剤、その他の治療を主目的としない医薬品)、糖尿病前治療薬の有無及びその種類 (SU 剤、チアゾリジン系薬剤、インスリン製剤)、本剤投与開始前に中止した糖尿病治療剤 (切替え) の有無及びその種類 (SU 剤、 α -GI 剤) において差が認められた。これらの主な項目について、申請者は以下のように説明した。

投与開始前 HbA1c 別の HbA1c 変化量は、投与開始前 HbA1c が 6%未満で $0.16 \pm 0.53\%$ (60 例)、6%以上 7%未満で $-0.14 \pm 0.48\%$ (441 例)、7%以上 8%未満で $-0.34 \pm 0.60\%$ (659 例)、8%以上で $-1.10 \pm 1.47\%$ (989 例) と、7%未満で HbA1c の低下が少なかった。7%未満は、もともと合併症予防のための目標値 7%を達成している患者であるため、特に問題となる要因ではないと考えた。

投与期間別の HbA1c 変化量は、7 日以下 $0.15 \pm 0.79\%$ (2 例)、8 日以上 14 日以下 $-0.71 \pm 1.56\%$ (8 例)、15 日以上 28 日以下 $-0.24 \pm 0.74\%$ (26 例)、29 日以上 56 日以下 $-0.28 \pm 0.85\%$ (101 例)、57 日以上 84 日以下 $-0.59 \pm 1.27\%$ (176 例)、85 日以上 $-0.66 \pm 1.16\%$ (1,836 例) であり、56 日以下の患者で HbA1c の低下が少なかったが、HbA1c による指標は本剤を 2~3 カ月継続投与することにより効果が期待されることから、特に問題となる要因ではないと考えた。

他の糖尿病治療剤からの切替えの有無別の HbA1c 変化量は、SU 剤からの切替え「あり」 $0.26 \pm 1.40\%$ (20 例)、「なし」 $-0.64 \pm 1.16\%$ (2,129 例)、 α グルコシダーゼ阻害剤からの切替え「あり」 $-0.23 \pm 0.61\%$ (183 例)、「なし」 $-0.67 \pm 1.19\%$ (1,966 例) であり、SU 剤からの切替え患者では HbA1c の上昇がみられたが、切替えありの例数が少数例であったため、考察は困難であった。

糖尿病治療剤以外の併用薬剤の有無別の HbA1c 変化量は、化学療法剤の併用「あり」 $0.65 \pm 1.83\%$ (5 例)、「なし」 $-0.64 \pm 1.16\%$ (2,144 例) であり、化学療法剤の併用患者において HbA1c の上昇がみられたが、少数例であったため、考察は困難であった。

その他の要因については、HbA1c 変化量に顕著な違いはみられず、有効性に及ぼす影響は少ないと考えられた。

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。

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、使用成績調査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。なお、本調査において妊産婦、小児症例は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 1,534 例、有効性解析対象症例として 1,415 例が収集された。65 歳以上の副作用発現率は 10.9% (167/1,534 例) であり、65 歳未満では 9.7% (168/1,739 例) であった。65 歳以上に発現した主な副作用は、下痢 54 件、腹部膨満 32 件、放屁

14 件、腹部不快感 11 件等の胃腸障害であり、65 歳未満に発現した副作用の事象と差異は認められなかった。有効性について、最終評価時（投与 12 週後又は中止時）の本剤投与開始前からの HbA1c 変化量は、65 歳以上で $-0.54 \pm 0.97\%$ （1,005 例）、65 歳未満で $-0.72 \pm 1.30\%$ （1,144 例）であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 638 例、有効性解析対象症例として 584 例が収集された。「腎疾患合併あり」の副作用発現率は 11.1%（71/638 例）であり、「腎疾患合併なし」では 10.0%（264/2,635 例）であった。「腎疾患合併あり」の患者に発現した主な副作用は、下痢 25 件、腹部膨満 15 件、放屁 8 件等と胃腸障害であり、「腎疾患合併なし」の患者に発現した副作用の事象と差異は認められなかった。有効性について、最終評価時の HbA1c の変化量は、「腎疾患合併あり」の患者で $-0.63 \pm 1.15\%$ （408 例）、「腎疾患合併なし」の患者で $-0.64 \pm 1.16\%$ （1,741 例）であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 657 例、有効性解析対象症例として 599 例が収集された。「肝疾患合併あり」の患者の副作用発現率は 9.4%（62/657 例）であり、「肝疾患合併なし」の患者では 10.4%（273/2,616 例）であった。「肝疾患合併あり」の患者に発現した主な副作用は、下痢 20 件、腹部膨満 18 件、放屁 5 件等と胃腸障害であり、「肝疾患合併なし」の患者に発現した副作用の事象と差異は認められなかった。有効性について、最終評価時の HbA1c の変化量は、「肝疾患合併あり」で $-0.78 \pm 1.27\%$ （431 例）、「肝疾患合併なし」で $-0.60 \pm 1.13\%$ （1,718 例）であった。

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①（肝機能障害を有する患者に対する調査）の概要

肝機能障害を有する患者²⁾での安全性及び有効性を検討すること等を目的とした特定使用成績調査①が実施された。

3-1 安全性

安全性については、収集された 167 例から 11 例（初回投与後に来院なし 3 例、登録違反 8 例）を除外した 156 例（うち、脂肪肝合併例は 126 例）が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 12.2%（19/156 例）であり、使用成績調査における副作用発現率と大きな違いはなかった。

本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用発現率は、胃腸障害 10.3%（16/156 例）で、発現した主な副作用は、下痢 11 件、腹部膨満 4 件、頭痛、便秘及び悪心各 2 件であった。肝胆道系に関する副作用はトランスアミナーゼ上昇 1 件であった。

患者背景要因別に副作用発現率を比較した結果、高齢者、罹病期間、運動療法の有無、総投与量、投与期間、糖尿病治療剤以外の併用薬剤の種類（中枢神経系用薬、漢方製剤）、糖尿病治療剤の前治療薬の種類（ビグアナイド系薬剤、以下、「BG 剤」）において差が認められた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

²⁾ AST 又は ALT が施設ごとの正常値上限を上回り、超音波エコー又は CT 検査所見により脂肪肝の合併症の有無が確認されている患者。

65歳以上の高齢者における副作用発現率は19.0% (12/63例)で、非高齢者の7.5% (7/93例)と比べて高かった。高齢者に発現の多かった副作用は下痢、腹部膨満の軽度な胃腸障害であり、これらの副作用については、「重要な基本的注意」等の項に記載して注意喚起を行っている。また「高齢者への投与」の項では、副作用の発現に留意し、慎重に投与するよう注意喚起を行っていることから、新たな対応は必要ないと考えられた。

罹病期間について、副作用発現率は3カ月未満で54.5% (6/11例)、3カ月以上で8.3% (10/120例 (罹病期間不明25例を除く))と、3カ月未満で高かったが、症例数が11例と少なく、罹病期間と副作用発現率に一定の傾向もみられなかったことから、偶発的なものと考えられた。

運動療法の有無について、「運動療法なし」の副作用発現率は18.9% (14/74例)と、「運動療法あり」の6.1% (5/82例)と比較して高かった。「運動療法なし」の患者では下痢、腹部膨満等の胃腸障害の発現率が高かったが、発現した事象の程度は軽度であった。また、胃腸障害は「重要な基本的注意」等の項に記載して注意喚起を行っていることから、新たな対応は必要ないと考えられた。

総投与量別の副作用発現率は、10g未満で57.7% (15/26例)、10g以上20g未満で3.3% (1/30例)、20g以上30g未満で2.6% (2/77例)、30g以上で4.3% (1/23例)と、総投与量が少ないほど発現率が高くなる傾向がみられた。総投与量10g未満では胃腸障害53.8% (14/26例)の発現率が高かったが、重篤なものはなかった。

投与期間別の副作用発現率は、7日以下で100% (5/5例)、8日以上14日以下で0% (0例)、15日以上28日以下で50.0% (3/6例)、29日以上56日以下で33.3% (2/6例)、57日以上84日以下で57.1% (4/7例)、85日以上112日以下で0% (0/3例)、113日以上140日以下で0% (0/6例)、141日以上168日以下で14.3% (1/7例)、169日以上で3.4% (4/116例)と、投与期間が短いほど発現率が高くなる傾向がみられた。投与期間別の結果について、本剤投与開始早期に主に胃腸障害の副作用の発現により中止に至った症例が影響したものと考えられた。

糖尿病治療剤以外の併用薬剤の種類別において、中枢神経系用薬及び漢方製剤の併用患者の副作用発現率は38.5% (5/13例)及び66.7% (2/3例)と、それぞれ各薬剤の併用のない患者の9.8% (14/143例)及び11.1% (17/153例)と比較して高かったが、副作用発現例数が5例及び2例と少なく、要因の検討はできなかった。

なお、承認時までの臨床試験において肝機能検査値異常が認められ、類薬では重篤な肝障害も報告されており、肝機能障害の発現メカニズムは食後高血糖改善による肝への糖取り込み増加に基づく過栄養由来の脂肪肝状態と推察されたこと等を踏まえ、脂肪肝の有無別での検討を行ったところ、「脂肪肝あり」の副作用発現率は10.3% (13/126例)と、「脂肪肝なし」の20.0% (6/30例)より低かった。また、「脂肪肝あり」の患者の肝機能障害に関する副作用発現率は0.8% (1/126例)であり、使用成績調査における1.2% (39/3,273例)より高くはなく、肝機能に関する臨床検査値の悪化方向への変動もみられなかった。

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。

3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から2型糖尿病以外に使用された5例を除いた151例が解析対象とされた。

糖尿病の治療経過としてHbA1c及び血糖値の本剤投与開始前から投与24週後までの変化量が検討された。

HbA1cの投与24週後までの変化量は $-0.69 \pm 1.12\%$ (66例)であり低下がみられた。血糖値について、随時血糖値及び空腹時血糖値の投与24週後までの変化量は -11.61 ± 42.23 mg/dL (28例)及び -12.84 ± 29.42 mg/dL (25例)であり、低下がみられた。

患者背景要因別のHbA1c変化量が検討された結果、診療区分、投与開始前HbA1c及び合併症の種類(糖尿病性神経障害)において差が認められた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

投与開始前HbA1c別のHbA1c変化量は、投与開始前HbA1cが6%未満 $-0.07 \pm 0.12\%$ (3例)、6%以上7%未満 $-0.21 \pm 0.49\%$ (23例)、7%以上8%未満 $-0.38 \pm 0.68\%$ (31例)、8%以上 $-1.47 \pm 1.58\%$ (25例)と、7%未満でHbA1cの低下が少なかったが、7%未満は合併症予防のための目標値を達成している患者であるため、特に問題となる要因ではないと考えた。合併症の種類別において、糖尿病性神経障害を合併していた患者のHbA1c変化量は $-1.26 \pm 1.59\%$ (15例)で、合併のなかった患者の $-0.52 \pm 0.96\%$ (67例)と比較して大きかった。その他の要因についてはHbA1c変化量に顕著な違いはみられなかった。

なお、脂肪肝の有無別のHbA1c変化量は、「脂肪肝あり」の患者で $-0.77 \pm 1.20\%$ (53例)、「脂肪肝なし」の患者で $-0.38 \pm 0.62\%$ (13例)であり、いずれも低下がみられた。

以上より、現時点で新たな対応が必要な要因はないと判断した。

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。

4. 特定使用成績調査②(長期使用に関する調査)の概要

インスリン治療中の糖尿病患者に対する本剤の長期使用時(52週)の安全性及び有効性を検討すること等を目的とした特定使用成績調査②が実施された。

4-1 安全性

安全性については、収集された597例から、29例(初回投与後に来院なし1例、登録違反28例)を除外した568例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は34.9%(198/568例)であった。承認時までの臨床試験(インスリン製剤との併用療法)における副作用発現率は65.2%(118/181例)であった。また、投与12及び24週時の副作用の累積発現率は23.8及び30.5%であり、長期投与により発現率が大幅に増加する傾向はみられなかった。

本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用発現率は、代謝および栄養障害18.3%(104例)、胃腸障害14.1%(80例)、肝胆道系障害3.0%(17例)、臨床検査1.1%(6例)で、発現した主な副作用は、低血糖症104件、下痢33件、腹部膨満23件、肝機能異常14件、放屁14件であった。承認時までの臨床試験(インスリン製剤との併用療法)の結果と比べて、副作用の発現傾向に大きな違いはみられなかった。

患者背景要因別に副作用発現率を比較した結果、低血糖の発現状況、合併症の種類(高脂血症、

消化管疾患)、食事療法の有無、総投与量、投与期間、インスリン製剤の種類(超速効型)、糖尿病治療剤以外の併用薬剤の種類(消化器官用薬、外皮用薬)において差が認められた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

低血糖の発現状況について、本剤投与開始前に低血糖の発現があった患者の副作用発現率は61.6%(53/86例)と、低血糖の発現がなかった患者の30.1%(145/482例)と比較して高かった。副作用の種類別では、低血糖(低血糖症、低血糖性意識消失)の発現率に差異がみられ、それぞれ47.7%(41/86例)、13.1%(63/482例)であった。

高脂血症の合併の有無において、高脂血症の合併がある患者の副作用発現率が38.2%(131/343例)で、合併がない患者の29.8%(67/225例)と比較して高かったが、安全性解析対象全体の副作用発現率34.9%と大きな差はなかった。

消化管疾患の合併の有無について、合併がある患者の副作用発現率は46.1%(47/102例)と、合併がない患者の32.4%(151/466例)と比較して高かった。合併がある患者では、腹部膨満、下痢等の胃腸障害の発現率が高かったが、重篤なものはなかった。消化管疾患の合併により、本剤による胃腸障害の発現リスクが上昇した可能性が考えられた。胃腸障害は「重要な基本的注意」等の項に記載し注意喚起を行っており、新たな対応の必要はないと考えた。

食事療法の有無について、「食事療法なし」の副作用発現率は48.3%(43/89例)と、「食事療法あり」の32.4%(155/479例)と比較して高かった。「食事療法なし」では、腹部膨満等の胃腸障害の発現率が高かったが、重篤なものはなかった。本剤の薬理作用による未消化糖類の大腸内への流入量がより増加した可能性が考えられた。胃腸障害は「重要な基本的注意」等の項に記載し注意喚起を行っており、新たな対応の必要はないと考えた。

総投与量別の副作用発現率は、20g未満で57.7%(86/149例)、20g以上40g未満で34.6%(37/107例)、40g以上60g未満で25.0%(71/284例)、60g以上で14.3%(4/28)例と、総投与量が少ないほど、発現率が高くなる傾向がみられた。総投与量20g未満では胃腸障害37.6%(56/149例)、低血糖症13.4%(20/149例)等の発現率が高く、発現した重篤な副作用は脳梗塞及び肝機能異常各1例であった。

投与期間別の副作用発現率は、7日以下で100%(10/10例)、8日以上14日以下で100%(3/3例)、15日以上28日以下で75.0%(9/12例)、29日以上56日以下で54.2%(13/24例)、57日以上84日以下で87.5%(14/16例)、85日以上168日以下で60.0%(30/50例)、169日以上364日以下で40.8%(20/49例)、365日以上で24.5%(99/404例)と、投与期間が短いほど発現率が高くなる傾向がみられた。投与期間別の結果について、本剤投与開始早期に主に胃腸障害の副作用の発現により中止に至った症例が影響したものと考えられた。

インスリン製剤の種類について、副作用発現率は超速効型の併用患者で48.3%(99/205例)と、併用無しの27.3%(99/363例)より高かった。低血糖症の発現率は超速効型との併用例で31.2%(64/205例)であり、併用無しの11.0%(40/363例)より高かった。

糖尿病治療剤以外の併用薬剤の種類別において、消化器官用薬及び外皮用薬の併用患者の副作用発現率はそれぞれ44.2%(61/138例)、70.0%(7/10例)と、各薬剤の併用のない患者(31.9%(137/430例)及び34.2%(191/558例))と比較して高かった。消化器官用薬の併用患者については、消化管疾患の合併患者の副作用発現率が46.1%(47/102例)と、合併なしの患者の32.4%(151/466例)と比較して高かったことから、消化管疾患の合併による影響が考えられた。外皮用薬の併用患者

では副作用発現例数が7例と少なく、要因の検討はできなかった。

なお、病型別の副作用発現率は、2型糖尿病で33.6% (170/506例) 及び1型糖尿病で45.6% (26/57例) であった。そのうち、低血糖並びに消化器症状、肝機能障害及び重篤な心血管障害に関連する副作用発現率は、2型及び1型糖尿病でそれぞれ、16.2% (82/506例) 及び36.8% (21/57例)、14.8% (75/506例) 及び8.8% (5/57例)、4.2% (21/506例) 及び1.8% (1/57例)、1.8% (9/506例) 及び0% (0/57例) であり、低血糖について1型糖尿病で発現率が高かったものの、承認時までの臨床試験（インスリン製剤との併用療法）時よりも低かった（2型糖尿病 29.0% (40/138例）、1型糖尿病 86.0% (37/43例)）。また、平均1回投与量別の副作用発現率は、75 mg 以上/回で31.3% (10/32例)、75 mg 未満/回で35.1% (188/536例) であった。そのうち、低血糖並びに消化器症状、肝機能障害及び重篤な心血管障害に関連する副作用発現率は、75 mg 以上/回及び75 mg 未満/回でそれぞれ、15.6% (5/32例) 及び18.5% (99/536例)、12.5% (4/32例) 及び14.2% (76/536例)、0% (0/32例) 及び4.1% (22/536例)、6.3% (2/32例) 及び1.5% (8/536例) であり、重篤な心血管障害について高用量投与例で発現率がやや高かったものの、発現例数が2例と限られており、投与量との関連は明らかではなかった。

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。

4-2 有効性

安全性解析対象症例 568 例のうち、6 例（1 型又は 2 型糖尿病以外に使用した 5 例、有効性のデータのない 1 例）を除く 562 例が有効性解析対象症例とされた。

糖尿病の治療経過として HbA1c 及び血糖値の本剤投与開始前に対する投与 12 週、24 週及び 52 週後の変化量が検討された。

HbA1c の投与 52 週後の変化量は $-0.63 \pm 1.11\%$ であり、本剤投与開始前と比較して低下がみられた。病型別の最終評価時（投与 52 週後又は中止時）の HbA1c 変化量は、2 型糖尿病で $-0.55 \pm 1.09\%$ (365 例)、1 型糖尿病で $-0.47 \pm 1.51\%$ (46 例) であった。なお、臨床試験（インスリン製剤との併用療法）の HbA1c (JDS 値) 変化量（投与 12 週後又は中止時）は 2 型糖尿病で $-0.36 \pm 0.66\%$ (107 例)、1 型糖尿病で $-0.05 \pm 0.69\%$ (43 例) であった。

血糖値について、随時血糖値及び空腹時血糖値の投与 52 週後の変化量は -36.31 ± 89.21 mg/dL (223 例) 及び -25.89 ± 51.43 mg/dL (36 例) であり、本剤投与開始前と比較し低下がみられた。病型別の随時血糖値及び空腹時血糖値の投与 52 週後の変化量は、2 型糖尿病で -37.90 ± 81.60 mg/dL (198 例) 及び -22.35 ± 43.20 mg/dL (34 例)、1 型糖尿病で -23.76 ± 136.99 mg/dL (25 例) 及び -86.00 mg/dL (2 例) であった。

患者背景要因別の HbA1c 変化量が検討された結果、年齢、診療区分、罹病期間、投与開始前 HbA1c、飲酒の有無、本剤投与開始前に中止した糖尿病治療剤（切替）の種類（SU 剤及び BG 剤）において差が認められた。これらの主な項目について、申請者は以下のように説明した。

投与開始前 HbA1c 別の HbA1c 変化量は、6%未満 -0.10% (1 例)、6%以上 7%未満 $-0.02 \pm 0.49\%$ (34 例)、7%以上 8%未満 $-0.10 \pm 0.68\%$ (137 例)、8%以上 $-0.87 \pm 1.30\%$ (239 例) であり、「8%未満」で HbA1c の明確な低下がみられなかった。低血糖の発現リスクが高い等の場合は HbA1c 8%

未満を目標とされることがあることから、特に問題となる要因ではないと考えた。

投与期間別の HbA1c 変化量は、15 日以上 28 日以下 $0.15 \pm 0.35\%$ (4 例)、29 日以上 56 日以下 $-0.13 \pm 0.52\%$ (22 例)、57 日以上 84 日以下 $-0.60 \pm 2.18\%$ (16 例)、85 日以上 168 日以下 $-0.25 \pm 0.99\%$ (41 例)、169 日以上 364 日以下 $-0.42 \pm 1.16\%$ (38 例)、365 日以上 $-0.63 \pm 1.11\%$ (289 例) であり、84 日以下の患者で改善率が低かったが、HbA1c による指標は本剤を 2~3 カ月継続投与することにより効果が期待されることから、特に問題となる要因ではないと考えた。

その他は、偶発的と考えられた要因、あるいは HbA1c 変化量に顕著な違いはみられず、有効性に及ぼす影響は少ないと考えられた要因であった。

なお、平均 1 回投与量別の HbA1c 変化量は、75 mg 以上/回で $-0.25 \pm 1.01\%$ (385 例)、75 mg 未満/回で $-0.56 \pm 1.15\%$ (26 例) であり、いずれもベースラインからの低下が認められた。

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。

4-3 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②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。なお、本調査において妊産婦、小児症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：高齢者における副作用発現率は 35.2% (102/290 例) であり、65 歳未満では 34.5% (96/278 例) であった。高齢者に発現した主な副作用は、低血糖症 55 件、下痢 12 件、肝機能異常 9 件、腹部膨満、放屁各 8 件であり、65 歳未満に発現した副作用の事象と差異は認められなかった。最終評価時の HbA1c 変化量は 65 歳未満で $-0.61 \pm 1.27\%$ (208 例)、65 歳以上で $-0.47 \pm 0.98\%$ (203 例) であった。

腎機能障害を有する患者：「腎疾患合併あり」の副作用発現率は 35.4% (68/192 例) であり、「腎疾患合併なし」の 34.6% (130/376 例) との間に差は認められなかった。「腎疾患合併あり」の患者に発現した副作用は、低血糖症 36 件、下痢 11 件、肝機能異常 8 件、腹部膨満 6 件、放屁 5 件であり、「腎疾患合併なし」の患者に発現した副作用の事象と差異は認められなかった。最終評価時の HbA1c 変化量は「腎疾患合併あり」で $-0.60 \pm 0.93\%$ (142 例)、「腎疾患合併なし」で $-0.51 \pm 1.24\%$ (269 例) であった。

肝機能障害を有する患者：「肝疾患合併あり」の副作用発現率は 38.3% (41/107 例) であり、「肝疾患合併なし」の 34.1% (157/461 例) との間に差は認められなかった。「肝疾患合併あり」の患者に発現した副作用は、低血糖症 18 件、腹部膨満 8 件、下痢 6 件であり、「肝疾患合併なし」の患者に発現した副作用の事象と差異は認められなかった。最終評価時の HbA1c 変化量は「肝疾患合併あり」で $-0.58 \pm 1.07\%$ (77 例)、「肝疾患合併なし」で $-0.53 \pm 1.16\%$ (334 例) であった。

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）における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。

5. 製造販売後臨床試験の概要

小児 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象に、小児患者における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、製造販売後臨床試験が実施された。なお、2 型糖尿病患者については、当初の予定どおりに組入れが進まず、登録期間の 1 年 5 カ月の延長及び症例登録促進の方策を行ったが、目標症例数（60 例）の達成は困難と判断され、組み入れられた 34 例にて試験成績が集計された。本剤が投与された 56 例（1 型糖尿病 22 例、2 型糖尿病 34 例）全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち 4 例（選択・除外基準不適合 3 例（1 型糖尿病 1 例、2 型糖尿病 2 例）、追跡不能 1 例（2 型糖尿病））を除く 52 例（1 型糖尿病 21 例、2 型糖尿病 31 例）が最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

用法・用量は、治療期 1（4 週間）では本剤 25 mg を 1 日 3 回毎食直前投与、治療期 2（12 週間）では本剤 50 mg を 1 日 3 回毎食直前投与とされ、消化器症状等に対する忍容性が得られない場合、本剤 25 mg に減量することとされた。治療期 3（12 週間）では、効果不十分³⁾な場合は本剤 75 mg を 1 日 3 回毎食直前投与とされ、消化器症状等に対する忍容性が得られない場合、本剤 50 mg に減量することとされた。また、効果不十分以外の被験者は本剤 50mg を 1 日 3 回毎食直前投与が継続され、治療期 2 で本剤 25 mg に減量した被験者についても、本剤 50 mg を 1 日 3 回毎食直前投与とされた。治療期 4（最長 24 週間）では、24 週間の継続投与が可能な被験者に対して治療期 3 の用法・用量にて継続投与された。

安全性について、有害事象及び副作用の発現率は、2 型糖尿病 88.2%（30/34 例）及び 50.0%（17/34 例）、1 型糖尿病 100%（22/22 例）及び 90.9%（20/22 例）であった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、2 型糖尿病では、胃腸障害 47.1%（16/34 例）、1 型糖尿病では、代謝および栄養障害 72.7%（16/22 例）、胃腸障害 45.5%（10/22 例）であり、発現した主な副作用は、2 型糖尿病では下痢 26.5%（9/34 例）、腹部膨満、腹痛、鼓腸各 11.8%（各 4/34 例）、1 型糖尿病では低血糖 72.7%（16/22 例）、下痢 22.7%（5/22 例）、腹部膨満、腹痛各 13.6%（各 3/22 例）であり、小児患者で特有の副作用は認められず、成人患者での安全性プロファイルと大きな違いは認められなかった。しかしながら、小児患者に対する検討例数は限られていることから、引き続き「使用上の注意」の項において小児等に対する安全性は確立していない旨を注意喚起する。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから最終評価時（投与 28 週後又は中止時）までの HbA1c 変化量は、2 型糖尿病で $0.21 \pm 1.32\%$ （31 例）、1 型糖尿病で $-0.02 \pm 0.83\%$ （21 例）であった。また、FAS におけるベースラインから 52 週時までの HbA1c 変化量は、2 型糖尿病で $0.08 \pm 1.34\%$ （21 例）、1 型糖尿病で $-0.15 \pm 0.74\%$ （18 例）であった。血糖値について、FAS における食後 1 時間及び食後 2 時間の変動量は、2 型糖尿病で -47.1 ± 68.0 mg/dL 及び -20.6 ± 67.5 mg/dL、1 型糖尿病で -106.3 ± 153.1 mg/dL 及び -40.1 ± 119.5 mg/dL であり、食後 1 時間の変動量については、有意な低下が認められた（1 標本 t 検定）。

機構は、以下のように考える。安全性について、小児患者において新たに認められた副作用はなく、成人患者における安全性プロファイルと大きな違いは認められていないが、検討例数は限られていることから、添付文書において小児等の安全性は確立されていない旨を引き続き注意喚

³⁾ 効果不十分の判断基準は 12 週時における HbA1c（JDS 値）が 7.0%以上とされたが、被験者の年齢、病態、消化器症状の発現状況に応じて医師が増量の可否を判断することとされた。

起するとの申請者の見解に、特段の問題はないが、製造販売後臨床試験で得られた副作用発現状況については添付文書上で情報提供することが適切と考える。有効性について、主要評価項目とされた HbA1c 変化量では、いずれの病型においてもベースラインからの有意な低下は認められなかった。また、血糖値について、食後 1 時間の血糖値の変動量はいずれの病型においても投与前と比較して有意な低下が認められたが、血糖コントロールの評価指標として食後 1 時間血糖値を用いることの臨床的意義は現時点で十分に確立されておらず、HbA1c、食後 2 時間血糖値等を含めて総合的に判断することが適切である。したがって、製造販売後臨床試験成績から小児患者に対する本剤の有効性が明確に示されたと判断することは困難であり、小児の用法・用量を設定するためには、さらなる検討が必要である。

6. 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、使用成績調査 5 例 5 件、特定使用成績調査 6 例 6 件、自発報告 124 例 159 件、文献情報 14 例 16 件、医薬品等安全性情報報告 2 例 2 件、救済基金 3 例 3 件及びその他 2 例 3 件の計 156 例 194 件であった。主な重篤な副作用は、腸壁気腫症 25 件、肝機能異常 20 件、低血糖症 15 件、肝障害 11 件、腸閉塞 9 件、イレウス及び薬物性肝障害各 8 件、下痢 5 件、低血糖性意識消失及び門脈ガス血症各 4 件、意識消失、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ (以下、「CPK」) 増加、各 3 件であった。

転帰が死亡であった副作用は 5 例に 7 件 (腸管虚血、多臓器不全、敗血症、小腸穿孔、劇症肝炎、薬物性肝障害及び突然死各 1 件) 認められ、いずれも「使用上の注意」の項から予測できない副作用 (以下、「未知の副作用」) であった。

転帰が死亡であった症例について、申請者は以下のように説明した。腸管虚血、多臓器不全及び敗血症の 1 例 (64 歳男性) は、肺癌の化学療法施行中の患者で、本剤開始後の化学療法翌日に腹部膨満、腹痛等を訴え、腸管内ガス貯留、肝門脈ガス血症及び腸管虚血 (小腸壁の広範囲壊死) を認め、敗血症、多臓器不全により死亡に至った。腸管虚血は化学療法の影響が大きいと考えられた。小腸穿孔の 1 例 (74 歳女性) は、本剤投与 5 日目に下肢脱力、嘔吐、上部腹痛を訴え緊急手術にて回腸穿孔を認め、術後縫合不全にて腹膜炎及び DIC を発症し死亡に至った。合併症 (全身性エリテマトーデス、動脈硬化等)、透析、ステロイド等による腸管の脆弱化の可能性が考えられる。劇症肝炎の 1 例 (53 歳女性) は、本剤の再投与 1 ヶ月後に劇症肝炎を発症し、肝不全、肝性脳症により死亡に至った。多数の併用薬があり、その影響も考えられた。薬物性肝障害の 1 例 (61 歳女性) は詳細情報の入手ができず、突然死の 1 例 (55 歳男性) は死因が不明であった。いずれの症例も本剤との関連が強く示唆されるものではなく、現時点では「使用上の注意」の改訂等の対応は必要ないと考えた。

未知・重篤な副作用は 51 例 69 件であり、主な副作用は、意識消失及び血中 CPK 増加、各 3 件、脱水、脳梗塞、失神、間質性肺疾患、下痢、腸管虚血及び劇症肝炎、各 2 件であった。

未知・重篤な副作用 (死亡は除く) が認められた症例について、申請者は以下のように説明した。臨床上の重要性、集積件数等の観点から注目された「意識消失、失神」、「皮膚障害 (剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮疹等)」、「腸管虚血、小腸穿孔、虚血性大腸炎」、「血中 CPK 増加」、「劇症肝炎、薬物性肝障害」、「脳梗塞」、「心不全、心筋梗塞」、「腎機能障害」、「貧血」、

「血小板減少症、血小板数減少」について検討を行った結果、患者要因（高齢、合併症等）若しくは本剤以外の要因（併用薬、感染、透析等）の影響が考えられる、又は詳細情報が不明である等、本剤との関連が強く示唆されるような副作用の集積はなかった。

なお、感染症報告症例はなかった。

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。

7. 相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用によると考えられる副作用の収集はなかった。また、企業中核データシート（CCDS）に新たに記載された相互作用に係る事項はなかった。

8. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 27 年 10 月時点において世界 18 カ国で承認され、米国、フランス、ドイツ及び日本の 4 カ国で販売されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

9. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された安全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 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