

再審査報告書

平成 30 年 2 月 7 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジアゾキシドカプセル 25mg 「MSD」*
有 効 成 分 名	ジアゾキシド
申 請 者 名	MSD 株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	高インスリン血性低血糖症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1 歳以上の幼小児及び成人： 通常、ジアゾキシドとして 1 日 3～8 mg/kg を 2、3 回に分割し、8 あるいは 12 時間ごとに経口投与する。ただし、投与開始時は 1 日 3～5 mg/kg を 2、3 回に分割投与する。 1 歳未満の乳児： 通常、ジアゾキシドとして 1 日 8～15 mg/kg を 2、3 回に分割し、8 あるいは 12 時間ごとに経口投与する。ただし、投与開始時は 1 日 5～10 mg/kg を 2、3 回に分割投与する。 なお、いずれの場合も、血糖値に応じて適宜増減するが、1 日最大投与量は 20 mg/kg までとする。
承 認 年 月 日	平成 20 年 4 月 16 日
再 審 査 期 間	8 年
備 考	* アログリセムカプセル 25mg として承認され、平成 22 年 10 月 1 日にジェリング・ブラウ株式会社から MSD 株式会社に承継された。平成 23 年 9 月 16 日にジアゾキシドカプセル 25mg 「MSD」として販売名変更代替新規承認された。なお、アログリセムカプセル 25mg は平成 25 年 4 月 23 日に承認整理された。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査として、承認条件*に基づきジアゾキシドカプセル 25 mg 「MSD」（以下、「本剤」）について、長期投与時の有害事象の発現頻度、安全性に影響を与える要因及び有効性に影響を与える要因の把握等を目的に、平成 20 年 7 月から平成 28 年 4 月までの 7 年 10 カ月間に全例登録方式にて実施され、国内 391 施設から 752 例の症例が収集された。

なお、使用成績調査、製造販売後臨床試験は実施されていない。

*承認条件：「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

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 752 例から、計 78 例（契約・登録・調査期間外の症例 35 例、有害事象の有無が不明の症例 17 例、転院元での調査票入力なし 12 例、契約医師の署名なし 10 例、登録前に調査票を受領したもの 3 例、調査票の欠損 1 例）を除外した 674 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 37.8%（255/674 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、承認時までの試験の副作用発現率は 8.7%（2/23 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、「一般・全身障害および投与部位の状態」81 例（12.0%）、「皮膚および皮下組織障害」60 例（8.9%）、「代謝および栄養障害」56 例（8.3%）、「臨床検査」44 例（6.5%）、「心臓障害」41 例（6.1%）で、発現した主な副作用は、浮腫 57 件（8.5%）、多毛症 44 件（6.5%）、心不全 24 件（3.6%、転帰「死亡」4 例を含む）、貧血 16 件（2.4%、転帰「死亡」1 例を含む）、高血糖 11 件（1.6%）、うっ血性心不全 10 件（1.5%、転帰「死亡」2 例を含む）、悪心、末梢性浮腫及び血小板数減少各 9 件（1.3%）、肝機能異常、発疹及び発熱各 8 件（1.2%）、体液貯留及び低血糖各 7 件（1.0%）であった。

なお、安全性解析対象除外症例 78 例中、27 例 52 件の副作用が発現した。安全性解析対象除外症例のみで発現した事象は、不眠症、精神的機能障害、ほてり、上腹部痛、皮下出血、ステイーブンス・ジョンソン症候群、頻尿、乳房痛、血中免疫グロブリン G 減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、遊離トリヨードチロニン増加、遊離サイロキシニン増加各 1 件であった。また、安全性評価対象除外症例における死亡例は 3 例であり、うち本剤との因果関係が否定できない事象による死亡例は 1 例であった。この症例は、0 歳 1 カ月の女児で、本剤投与 6 日目に全身性浮腫と乏尿が発現、12 日目に心不全が発現し、心不全発現から 3 日目に死亡した。本剤以外に先天性心疾患（両大血管右室起始、肺動脈閉鎖、動脈管開存症、心房中隔欠損）による影響も考えられた。

安全性解析対象には、個人輸入によるジアゾキシド（以下、「個人輸入薬」）の投与を受け、引き続き本剤を投与した症例も含まれるため、個人輸入薬投与の有無別の解析も行った。安全性解析対象 674 例のうち、個人輸入薬の投与有りの症例（以下、『個人輸入「有」症例』）106 例、個人輸入薬の投与無し症例（以下、『個人輸入「無」症例』）568 例であった。個人輸入有無別の副作用発現率は、個人輸入「有」症例 30.2%（32/106 例）及び個人輸入「無」症例 39.3%（223/568 例）であった。この違いは、個人輸入「有」症例では、本剤への切替えまでのジアゾキシドの投与経験があることが要因の 1 つと考える。

安全性解析対象全体及び個人輸入の有無別で、安全性に影響を及ぼす背景因子（高インスリン血性低血糖症の診断根拠、性別、年齢、基礎疾患、既往歴、合併症、アレルギー歴、高インスリン血性低血糖症の薬物治療歴、治療歴（療法）、併用薬剤、併用療法、投与期間、初回投与量、平均投与量、初回投与時分割回数、平均分割回数、腎機能障害、肝機能障害）について検討された。その結果、年齢、基礎疾患、合併症、治療歴（療法）、併用薬剤、併用療法、平均投与量、初回投与時分割回数、腎機能障害について差が認められ、申請者は以下のように説明した。

年齢：解析対象全体では、小児・成人・高齢者の年齢層（15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）別の副作用発現率は、年齢層が上がるにつれて高かった。個人輸入「無」症例でも同様

であった。一方、個人輸入「有」症例では、当該年齢層での有意差はなかったが、小児の年齢層（1歳未満、1歳以上6歳未満、6歳以上15歳未満）別の副作用発現率は年齢層が下がるにつれて高かった。小児と高齢者については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で述べる。

基礎疾患：解析対象全体では、基礎疾患の有無別の副作用発現率は、基礎疾患を有する症例が48.2%（121/251例）であり、基礎疾患のない症例28.5%（85/298例）より高かった。基礎疾患別の副作用発現率は、インスリノーマ59.2%（74/125例）、膵島細胞症56.3%（18/32例）、ロイシン過敏症27.3%（3/11例）、膵外性腫瘍100%（3/3例）、その他34.8%（32/92例）であった。基礎疾患の内訳で多かったインスリノーマ症例及び膵外性腫瘍症例の平均年齢はそれぞれ67.8±18.2歳及び69.3±3.2歳と、本調査における平均年齢20.8±32.1歳に対して高く、基礎疾患を有する患者が高齢であることが、基礎疾患を有する症例で副作用発現率が有意に高かった要因として考えられた。

合併症：解析対象全体では、合併症を有する症例の副作用発現率は43.5%（164/377例）であり、合併症のない症例30.7%（91/296例）より高かった。個人輸入「無」症例でも同様であった。個人輸入「無」症例では、合併症がない高齢者の割合は3.1%（8/257例）であるのに対し、合併症を有する高齢者の割合は34.1%（105/308例）と、合併症を有する患者に高齢者が多いことが、要因として考えられた。

治療歴（療法）：解析対象全体では、治療歴（療法）を有する症例の副作用発現率は52.1%（74/142例）であり、治療歴のない症例34.6%（179/517例）より高かった。個人輸入「無」症例では、治療歴（療法）のない高齢者の割合は15.3%（66/430例）であるのに対し、治療歴（療法）を有する高齢者の割合は37.4%（46/123例）と、治療歴（療法）を有する患者に高齢者が多いことが要因として考えられた。また、一般に治療歴（療法）がある患者は原疾患が重症で、副作用発現のリスクを有している可能性が考えられた。

併用療法：解析対象全体では、併用療法（食事療法等）を有する症例の副作用発現率は53.8%（86/160例）であり、併用療法のない症例33.1%（164/496例）より高かった。個人輸入「有」症例では、併用療法の有無別の副作用発現率に差は認められなかったが、個人輸入「無」症例についてさらに検討したところ、併用療法がない高齢者の割合は15.8%（66/418例）であるのに対し、併用療法を有する高齢者の割合は33.8%（45/133例）と、併用療法を有する患者に高齢者が多いことが要因として考えられた。また、一般に併用療法が必要な患者は原疾患が重症で、副作用発現のリスクを有している可能性が考えられた。

併用薬剤：解析対象全体では、併用薬剤の有無別の副作用発現率は、併用薬剤を有する症例が43.7%（217/497例）であり、併用薬剤のない症例21.6%（37/171例）より高かった。ここで、個人輸入「有」症例では併用薬剤の有無別の副作用発現率に差は認められなかったが、個人輸入「無」症例で差が認められたため、個人輸入「無」症例についてさらに検討したところ、併用薬剤のない高齢者の割合は8.7%（12/138例）であるのに対し、併用薬剤を有する高齢者の割合は23.6%（100/424例）と多かった。したがって、併用薬剤を有する患者に高齢者が多かったことが差の要因として考えられた。

平均投与量：解析対象全体では、1歳未満及び1歳以上15歳未満の症例では、平均投与量が増加すると副作用発現率が高かった。本剤の高用量投与が要因であった可能性が考えられた。

初回投与時分割回数：解析対象全体では、初回投与時分割回数においては、初回投与時分割回数が少ない症例で副作用発現率が高かった（1回：53.1%（17/32例）、2～3回：37.2%（204/549例）、4回以上：27.6%（8/29例））。本剤の1日投与量を1回で服用することにより、血中濃度が上昇して副作用発現につながった可能性が考えられた。

腎機能障害：腎機能障害の有無別については、腎機能障害を有する症例は腎機能障害のない症例よりも副作用発現率が高かった。腎機能障害については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で述べる。

本剤の承認審査時に、本剤の服用時期の相違が安全性に及ぼす影響を検討することが求められたことから、本調査では服用時期として「食前」、「食後」、「その他」の区分で情報を収集した。本剤投与全期間を通してすべて食前に服用された症例（以下、「食前」）と、すべて食後に服用された症例（以下、「食後」）の副作用発現状況は、「食前」症例 28.6%（46/161例）と「食後」症例 43.6%（142/326例）であり、「食後」症例での副作用発現率が高かった。「食前」症例の主な副作用は、多毛症 12 件、浮腫 10 件、動脈管開存症 5 件であり、「食後」症例の主な副作用は、浮腫 37 件、多毛症 18 件、心不全 16 件、貧血及び高血糖が各 10 件、発疹 8 件、血小板数減少及びうっ血性心不全が各 7 件、悪心 6 件、低血糖及び食欲減退が各 5 件であった。個々の副作用で発現率に差が認められたものは、高血糖〔「食後」症例のみ、3.1%（10 件）〕、動脈管開存症〔「食前」症例のみ、3.1%（5 件）〕及び血圧低下〔「食前」症例のみ、1.9%（3 件）〕であった。高血糖は食後のみに発現しているが、高血糖発現例の年齢層は 65 歳以上症例が 70.0%（7/10 例）と最も多く、年齢による影響の可能性も考えられた。「食前」症例のみに発現した血圧低下の 3 例は 1 月齢 1 例、0 月齢 2 例であったが、投与時期による血圧への影響要因については症例数が少なく検討は困難と考えた。また、「食前」症例のみに発現した動脈管開存症の 5 例（動脈管開存症が 2 例、動脈管開存症再開通、動脈管開存症増悪及び動脈管開存進行が各 1 例）は 1 月齢 1 例、0 月齢 4 例であり、観察期間中に回復が確認されている。これらの症例においては出生後早期に残存した動脈管開存症の状態が解消する期間と、本剤投与期間が重なったものであり、服薬時期の違いによる差を示したものではないと考えられた。

特に注目すべき副作用としていた「心不全関連」の副作用（心不全及びうっ血性心不全）と「体液貯留関連」の副作用（浮腫等）について、副作用発現症例の合併症罹患状況を個人輸入の有無別に検討した。個人輸入「有」症例では「心不全関連」及び「体液貯留関連」副作用は各 2 例のみであり、特に多い合併症はなかった。個人輸入「無」症例では、「心不全関連」副作用は 31 例、「体液貯留関連」副作用は 78 例に発現しており、「心不全関連」副作用症例で数の多い合併症は高血圧 5 件、心房細動、慢性心不全、認知症及び低出生体重児各 4 件、「体液貯留関連」副作用症例では高血圧 12 件、低出生体重児 10 件、脂質異常症 8 件、便秘及び早産児各 6 件、慢性胃炎、認知症、不眠症及び喘息各 5 件であった。

本剤の承認審査時に血圧低下リスクを有する薬剤（ニコランジル等）を併用した症例での安全性検討を求められたことを受け、血圧低下（低血圧、血圧低下）事象について検討した。血圧低下リスクを有する薬剤として、①添付文書の副作用に「血圧低下」、「低血圧」、「血圧降下」のいずれかを含む、②重要な基本的注意に「血圧低下」、「血圧の低下」、「血圧が低下」、「血圧を低下」、「血圧降下」、「血圧の降下」、「血圧が降下」、「血圧を降下」のいずれかを含

む、③医薬品コードによる分類が「血圧降圧剤」、「利尿剤」又は「血管拡張剤」、のいずれかの条件を満たす薬剤とした。安全性解析対象 674 例のうち、血圧低下リスクを有する薬剤は 319 例で併用されており、主な併用薬剤は、フロセミド 96 例、スピロノラクトン 55 例、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 44 例、グルカゴン 43 例、アムロジピンベシル酸塩 26 例、カルバマゼピン及びニフェジピン各 20 例等であった。血圧低下事象は計 5 例（血圧低下 3 例、低血圧 2 例）に発現し、うち 3 例は血圧低下事象発現時に血圧低下リスクを有する薬剤が併用されていた。ニコランジルは 6 例で併用されていたが、いずれの症例においても血圧低下事象は認められなかった。血圧低下リスクを有する薬剤との相互作用について、血圧低下事象発現時に血圧低下リスクを有する薬剤を併用していた症例 3 例のうち、降圧剤以外の薬剤による相互作用の可能性のある事例は 1 例（アシクロビル併用例）のみであり、降圧剤との併用は併用注意の項で注意喚起していることから、現時点で追加の対応は不要と考える。

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 19 例（有効性判定不能例）を除いた 655 例が解析対象とされた。有効性は、血糖値を主要評価項目として、HbA1c、インスリンなどを副次評価項目として評価が実施された。なお、評価は個人輸入「無」症例を中心に集計され、個人輸入「有」症例は個人輸入薬から本剤への切替え後の有効性について集計された。

個人輸入「無」症例 549 例のうち、各測定時期に空腹時血糖、非空腹時血糖が測定されている症例を対象に、血糖値平均を算出した。本剤投与開始前と投与開始後にこれら検査値が測定されている症例 277 例、101 例をそれぞれ対象に本剤投与前後の平均変化量等の解析を実施した。

空腹時血糖の平均変化量は、本剤投与 3 カ月後には 33.3 ± 47.27 mg/dL の上昇が認められ、その後も 6 カ月、12 カ月、3 年で上昇が認められた。また、最終時（最終測定時）での平均変化量も 33.6 ± 44.52 mg/dL で、上昇が認められた。空腹時血糖の平均値は本剤投与開始前に 50.27 ± 32.34 mg/dL であったが、本剤投与 3 カ月後に正常値である 87.08 ± 39.02 mg/dL に上昇が認められ、その後本剤投与 7 年後まで正常範囲の値で推移した。

非空腹時血糖の平均変化量は、本剤投与 3 カ月後には 42.1 ± 45.28 mg/dL の上昇が認められ、その後も 4 年、6 年、7 年以外の測定時点で上昇が認められた。また、最終測定時での平均変化量は 39.7 ± 46.15 mg/dL で、上昇が認められた。非空腹時血糖の平均値は本剤投与開始前に 72.51 ± 36.92 mg/dL であり、本剤投与 3 カ月後に 110.03 ± 41.65 mg/dL とやや高値に上昇したものの、その後本剤投与 7 年後まで正常範囲の値で推移した。

各測定時期に HbA1c、空腹時インスリン、非空腹時インスリンが測定されている症例を対象に、それぞれ平均値を算出した。また、本剤投与開始前と投与開始後にこれら検査値が測定されている症例 75 例、201 例、68 例をそれぞれ対象に本剤投与前後の平均変化量等の解析を実施した。

HbA1c の平均変化量は、本剤投与開始 3 カ月後には $0.32 \pm 0.587\%$ の上昇が認められ、その後も 7 年以外の測定時点で上昇が認められた。また、最終測定時での平均変化量は $0.37 \pm 0.863\%$ で、

上昇が認められた。HbA1c の平均値は本剤投与開始前に $4.749 \pm 0.975\%$ であり、本剤投与 3 カ月後に $4.804 \pm 1.265\%$ に上昇し、その後本剤投与 7 年後まで正常範囲の値で推移した。

空腹時インスリンの平均変化量は、投与開始 3 カ月後には $-6.2 \pm 29.11 \mu\text{U/mL}$ の低下が認められ、その後も 9 カ月、12 カ月、4 年の測定時点で低下が認められた。また、最終測定時での平均変化量も $-6.7 \pm 31.11 \mu\text{U/mL}$ で、低下が認められた。空腹時インスリンの平均値は本剤投与開始前に $14.508 \pm 24.900 \mu\text{U/mL}$ であり、本剤投与 3 カ月後に $8.901 \pm 19.072 \mu\text{U/mL}$ へ低下した。本剤投与 7 年後に上昇が認められたものの、それ以外の時点では正常範囲の値で推移した。

非空腹時インスリンの平均変化量において、投与開始 6 カ月後には $-8.9 \pm 17.57 \mu\text{U/mL}$ の低下が認められたが、他の測定時点では差が認められなかった。また、最終測定時での平均変化量も $-1.5 \pm 35.09 \mu\text{U/mL}$ で差は認められなかった。非空腹時インスリンの平均値は本剤投与開始前に $20.911 \pm 22.402 \mu\text{U/mL}$ であり、本剤投与 3 カ月後に $17.455 \pm 37.100 \mu\text{U/mL}$ へ低下、本剤投与 7 年後には $4.500 \pm 0.990 \mu\text{U/mL}$ へ低下が認められた。

空腹時血糖、非空腹時血糖、HbA1c について、有効性に影響を及ぼす背景因子として、時期（本剤投与期間）、性別、年齢、基礎疾患、既往歴、合併症、アレルギー歴、高インスリン血性低血糖症の薬物治療歴の有無、一過性の高インスリン血性低血糖症、治療歴（療法）、併用薬剤、併用療法、服薬時期、初回投与量（mg/kg）、初回投与時分割回数、腎機能障害、肝機能障害について検討された。その結果、空腹時血糖については、性別、服薬時期、腎機能障害及び肝機能障害で、非空腹時血糖については、合併症で、HbA1c については、時期（本剤投与期間）に関し差が認められた。これら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。

性別については、男性より女性で空腹時血糖が低かったが、その原因は不明であり、モデル解析で考慮した因子以外に偏りがあった可能性が考えられた。服薬時期は「食前」「食後」等に該当する症例と比較し、服薬時期が一貫していない症例で空腹時血糖が低かった。糖尿病の合併のため投与開始時点の血糖値が 330mg/dL の症例が含まれていることが要因となった可能性が考えられた。腎機能障害については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で述べる。肝機能障害については、肝機能障害を有する症例より肝機能障害のない症例で低かった。肝機能障害については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で述べる。

合併症については、合併症を有する症例より合併症のない症例で非空腹時血糖が低かった。合併症に対する併用薬や、血糖値の測定タイミングの影響が考えられた。

時期（本剤投与期間）について、本剤投与継続中に HbA1c が上昇し続けているが、各症例で得られた最終測定時（最終時）の HbA1c の平均値は $4.923 \pm 0.890\%$ であり、正常範囲内の上昇であった。

次に、個人輸入「有」症例 106 例について有効性が検討された。各測定時期に空腹時血糖、非空腹時血糖が測定されている症例を対象に血糖値平均を算出し、本剤投与開始前後にそれぞれが測定されている症例 21 例、54 例を対象に本剤投与前後の平均変化量と平均変化率の解析が実施された。空腹時血糖の平均変化量において、各測定時点では差が認められなかった。空腹時血糖の本剤投与開始前の平均値は $96.83 \pm 50.90 \text{mg/dL}$ であり、その後本剤投与 7 年後まで正常範囲の値であった。非空腹時血糖の平均変化量において、投与開始 5 年後を除き、各測定時点で差は認められなかった。非空腹時血糖の平均値は本剤投与開始前に $99.18 \pm 37.90 \text{mg/dL}$ であり、その後

本剤投与 7 年後まで、正常範囲の値で推移した。血糖値の平均変化量に差が認められなかった理由は、個人輸入薬により血糖値のコントロールが行われている（投与開始前の空腹時血糖値 96.83 ± 50.90 mg/dL、非空腹時血糖値 99.18 ± 37.90 mg/dL）状況で、本剤に切り替えられたためと考えられる。

各測定時期に HbA1c、空腹時インスリン、非空腹時インスリンが測定されている症例を対象に、それぞれ平均値を算出し、本剤投与開始前と投与開始後にこれら検査値が測定されている症例 43 例、14 例、42 例をそれぞれ対象に本剤投与前後の平均変化量と平均変化率の解析を実施した。HbA1c の平均変化量は、投与開始 3 ヶ月後は $0.003 \pm 0.251\%$ であり、以降 2 年後まで差は認められなかったが、3 年後には $0.16 \pm 0.334\%$ の上昇が認められ、その後 7 年後まで、また最終測定時の平均変化量でも $0.323 \pm 0.498\%$ と上昇が認められた。HbA1c の平均値は本剤投与開始前に $4.804 \pm 0.530\%$ であり、個人輸入薬の投与を受けていなかった症例での $4.749 \pm 0.975\%$ と比較し大差はなく、また各症例で得られた最終測定日（最終時）の平均値は $5.114 \pm 0.536\%$ と正常範囲内であった。

空腹時インスリン、非空腹時インスリンの平均変化量について、共に投与開始時からの各時点での平均変化量に差は認められなかった。また、最終測定時の平均変化量にも差は認められなかった。インスリンも血糖値と同様に、本調査実施前から個人輸入薬による治療でコントロールされていたため、差が認められなかったものとする。

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（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）は、特定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症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 470 例が収集された。小児（15 歳未満）470 例での副作用発現率（30.0%、141/470 例）は、成人（15 歳以上 65 歳未満）（48.1%、37/77 例）より低かった。個別の副作用で小児において成人よりも発現率が高かったのは、多毛症であった〔小児 8.9%（42/470 例）、成人 1.3%（1/77 例）〕。小児症例の多毛症は回復が 16 例、軽快が 8 例、未回復が 15 例、不明が 3 例であった。また、肺高血圧症が 2 例に認められた〔小児 0.4%（2/470 例）、成人 0%（0/77 例）〕。なお、多毛症、肺高血圧症は既に添付文書「使用上の注意」に記載し、注意喚起済みである。個人輸入「有」の症例では、低年齢の小児であるほど副作用発現率が有意に高かった（1 歳未満：46.2%（6/13 例）、1 歳以上 6 歳未満：35.3%（12/34 例）、6 歳以上 15 歳未満：12.9%（4/31 例））が、症例数が少なく十分な検討ができなかった。

個人輸入「無」症例における小児症例のうち、各測定時期に空腹時血糖値、非空腹時血糖値、HbA1c が測定されている症例で平均値を算出し、本剤投与開始前及び投与開始後にこれら検査値が測定されている症例 203 例、57 例、16 例を対象に本剤投与前後の平均変化量等の解析を実施した。空腹時血糖の平均変化量は、投与開始 3 ヶ月後には 34.6 ± 29.73 mg/dL の上昇が認められ、その後も 3 年まで上昇が認められた。また、最終測定時での平均変化量は 34.4 ± 28.04 mg/dL で、上

昇が認められた。空腹時血糖の平均値は本剤投与開始前に 43.70 ± 23.17 mg/dL であり、その後本剤投与 7 年後まで、正常範囲の値で推移した。非空腹時血糖の平均変化量は、投与開始 3 カ月後には 33.9 ± 36.72 mg/dL の上昇が認められ、その後も 4 年、6 年、7 年以外は上昇が認められた。また、最終測定時での平均変化量は 29.5 ± 34.88 mg/dL で、上昇が認められた。非空腹時血糖の平均値は本剤投与開始前に 59.20 ± 29.67 mg/dL であり、その後本剤投与 7 年後まで正常範囲の値で推移した。HbA1c の平均変化量において、投与開始 3 カ月後には 0.50 ± 0.576 % の上昇が認められ、その後 6 カ月、2 年、4 年から 6 年の測定時点でも上昇が認められた。また、最終測定時での平均変化量は 0.75 ± 1.375 % で、上昇が認められた。HbA1c の平均値は本剤投与開始前に 3.659 ± 0.998 % から本剤投与 3 カ月後に 4.265 ± 1.571 % に上昇し、以降正常範囲を超えた上昇は認められなかった。

なお、1 歳未満の乳児においても、空腹時血糖値、非空腹時血糖値、HbA1c が測定されている症例 197 例、44 例、8 例で、同様の解析を行った。空腹時血糖の平均変化量は、投与開始 3 カ月後には 35.3 ± 29.49 mg/dL の上昇が認められ、その後も 3 年まで上昇が認められた。また、最終測定時での平均変化量は 35.2 ± 27.80 mg/dL で、上昇が認められた。空腹時血糖の平均値は本剤投与開始前に 43.12 ± 22.92 mg/dL であり、本剤投与 3 カ月後に 81.83 ± 26.45 mg/dL に上昇し、以降正常範囲を超えた上昇は認められなかった。非空腹時血糖の平均変化量は、投与開始 3 カ月後には 29.4 ± 31.03 mg/dL の上昇が認められ、その後も 3 年まで上昇が認められた。また、最終測定時での平均変化量は 27.9 ± 31.05 mg/dL で、上昇が認められた。非空腹時血糖の平均値は本剤投与開始前に 58.60 ± 29.58 mg/dL であり、本剤投与 3 カ月後に 91.79 ± 20.17 mg/dL に上昇し、以降正常範囲の値で推移した。HbA1c の平均変化量は、投与開始 3 カ月後から 9 カ月まで差は認められなかったが、12 カ月後には 1.50 ± 0.560 % と上昇が認められた。また、最終測定時での平均変化量は 1.23 ± 0.911 % で、上昇が認められた。HbA1c の平均値は本剤投与開始前に 3.311 ± 1.155 % であり、本剤投与 3 カ月後に 4.156 ± 1.836 % に上昇し、以降正常範囲の値で推移した。

以上の結果より、15 歳未満の小児（1 歳未満の乳児を含む）においても、本剤投与後に血糖上昇及び HbA1c の上昇が得られることが確認された。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 125 例が収集された。副作用発現率は、小児（15 歳未満）30.0%（141/470 例）、成人（15 歳以上 65 歳未満）48.1%（37/77 例）、高齢者（65 歳以上）61.6%（77/125 例）であり、年齢が高くなるほど有意に高くなった。個別の副作用で成人よりも高齢者にて発現率が高かったのは、心不全であった〔高齢者 6.4%（8/125 例）、成人 0%（0/77 例）〕。なお、心不全は既に添付文書「使用上の注意」の重大な副作用にうっ血性心不全を記載し、注意喚起済みである。

個人輸入「無」症例における高齢者のうち、各測定時期に空腹時血糖値、非空腹時血糖値、HbA1c が測定されている症例を対象に平均値を算出し、本剤投与開始前及び投与開始後にこれら検査値が測定されている症例 53 例、30 例、35 例を対象に本剤投与前後の平均変化量等の解析を実施した。空腹時血糖の平均変化量において、投与開始 3 カ月後には 27.1 ± 88.30 mg/dL の上昇が認められたが、6 カ月以降、差は認められなかった。最終測定時での平均変化量は 29.5 ± 82.74 mg/dL で、上昇が認められた。空腹時血糖の平均値は本剤投与開始前に 72.56 ± 50.95 mg/dL であり、本剤投与 12 カ月後時点を除き正常範囲の値で推移した。最終測定時点では 94.37 ± 58.32 mg/dL であり、正常範囲の値であった。非空腹時血糖の平均変化量は、投与開始 3 カ月後には 52.9 ± 48.91 mg/dL

の上昇が認められ、その後も6カ月、12カ月では上昇が認められた。また、最終測定時での平均変化量は 54.2 ± 49.37 mg/dL で、上昇が認められた。非空腹時血糖の平均値は本剤投与開始前に 88.13 ± 38.85 mg/dL であり、最終測定時では 125.72 ± 49.97 mg/dL であった。HbA1c の平均変化量は、投与開始3カ月後には $0.29 \pm 0.685\%$ の上昇が認められ、その後6カ月、9カ月、2年と上昇が認められた。最終測定時での平均変化量も $0.21 \pm 0.705\%$ で、上昇が認められた。HbA1c の平均値は本剤投与開始前に $4.977 \pm 0.946\%$ であり、本剤投与3カ月後に $5.313 \pm 0.687\%$ に上昇し、その後も正常範囲の値で推移した。高齢者において、小児と異なり、投与6カ月以降で空腹時血糖に投与前との差が認められなかった要因について、本剤投与開始前に空腹時血糖が 126 mg/dL 以上であった症例は高齢者 13.2% (7/53 例) であり、小児 2.0% (4/203 例) と比べ多く、そのことが、本剤投与前後の空腹時血糖値との差の算出に影響を与えた可能性が考えられた。

腎機能障害を有する患者：安全性評価対象症例 674 例において、腎機能障害を有する症例は 40 例、腎機能障害のない症例は 633 例、不明なもの 1 例であった。腎機能障害を有する症例における副作用発現率 (60.0% 、24/40 例) は腎機能障害のない症例 (36.5% 、231/633 例) よりも高かった。本剤の主排泄経路が尿中排泄であることから、添付文書の「使用上の注意」の用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与の項において、腎機能障害を有する患者では「本剤の血漿中半減期が延長する可能性があるので、投与量の減量を考慮する」旨、「副作用が強くあらわれるおそれがある」旨、既に注意を記載している。このことから、腎機能障害を有する患者での使用について、さらなる注意喚起を行う必要はないものと判断した。

個人輸入「無」症例における検討により、空腹時血糖で腎機能障害の有無による差が認められた。腎機能障害を有する症例 16 例のうち 8 例は本剤の投与を 1 カ月以内に中止した症例であったこと、また、糖尿病の合併のため投与開始時点の血糖値が高い症例が含まれていたことが、要因として考えられたことから、腎機能障害を有する症例での安全性・有効性について、特段問題となる要因は検出されなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性評価対象症例 674 例において、肝機能障害を有する症例は 25 例、肝機能障害のない症例は 648 例であった。肝機能障害を有する症例における副作用発現率 (48.0% 、12/25 例) は肝機能障害のない症例 (37.5% 、243/648 例) と差はみられなかった。有効性については、個人輸入「無」症例における肝機能障害を有する症例 14 例では、空腹時血糖の平均変化量は肝機能障害のない症例よりも高かった。この要因として、肝機能障害のため、肝臓によるグルコースの取込みが抑制された結果、血糖値が上昇した可能性が考えられた。肝機能障害の有無により非空腹時血糖及び HbA1c の平均変化量に差は認められなかった。なお、当該 23 例中 2 例に高血糖関連副作用が認められたが、合併症(腎腫瘍等)や感染症の影響も考えられる症例であった。

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(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. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された副作用は、特定使用成績調査で 282 例 572 件及び自発報告で 127 例

227 件の計 409 例 799 件で、このうち重篤な副作用は、152 例 250 件であった。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用（以下、「既知の重篤な副作用」）は、72 例 91 件であり、主な副作用は、心不全 15 件、浮腫 14 件、うっ血性心不全 10 件、血小板数減少 7 件、全身性浮腫 6 件、血小板減少症、高血糖及び尿量減少各 5 件であった。主な既知の重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

心不全は、浮腫など体液貯留が認められた場合は既知の事象とした。心不全・浮腫として、心不全 15 件、浮腫 14 件、うっ血性心不全 10 件、全身性浮腫 6 件が集積した。転帰は、回復 27 件、軽快 12 件、未回復 4 件、不明 2 件であり、ほとんどが回復・軽快であった。これら 45 件の事象を発現した症例は、1 歳以下が 21 例 22 件、高齢者（65 歳以上）が 20 例 21 件と多かった。1 歳以下の患児 21 例中 8 例が先天性疾患（器官別大分類「先天性、家族性および遺伝性障害関連」に該当する疾患）を合併し、そのうち 7 例が心機能に影響があると考えられる疾患（動脈管開存症、肺動脈閉鎖、13 トリソミー、心室中隔欠損症等）であった。また、高齢者の 20 例中 9 例は、心疾患を合併している症例であった。心不全・浮腫を発現した症例の多くは、高齢者及び先天性疾患を合併している患児であることから、これらの患者では心機能が低下しているあるいは完全ではない状態にあることが心不全・浮腫の発現に影響したと考えられる。現行の添付文書において、慎重投与の項に「心予備機能が低下している患者 [うっ血性心不全があらわれることがある]」、重大な副作用の項に「重篤な体液貯留、うっ血性心不全」、高齢者の項に「患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 [一般に高齢者では生理機能が低下している。]」を記載し注意喚起しているため、新たな対応は不要と考える。

血小板減少症 5 件、血小板数減少 7 件を集積した。転帰は、ほとんどが回復しており、また、既に添付文書には重大な副作用の項に「血小板減少」の記載があり、新たな対応は不要と考える。

高血糖は 5 件集積した。軽快あるいは回復している症例が多く、昏睡等に陥った症例はない。また、既に添付文書では重大な副作用の項に「ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡」の記載があり、その中で「高血糖」の発現についても記載されており、新たな対応は不要と考える。

尿量減少は 5 件集積した。いずれも出生 1 ヶ月未満の低出生体重児であり、血圧低下や浮腫と同時に発現しており、循環不全の症状と考えられる症例もある。いずれも回復しており、また、既に添付文書にはその他の副作用に「尿量減少」の記載があり、現時点での対応は不要と考える。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用（以下、「未知の重篤な副作用」）は、113 例 160 件であり、主なものは、心不全 14 件、汎血球減少症、死亡各 8 件、貧血、肺水腫、動脈管開存症及び肺炎各 5 件であった。主な未知の重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

心不全は 14 件収集した。このうち転帰死亡が 7 件（後述）あった。他の心不全関連事象として、うっ血性心不全 2 件（いずれも転帰死亡）、急性心不全 1 件（転帰不明）を収集した。これら心不全関連事象を発現した症例 17 例は、高齢者が 10 例、先天性疾患を有する患児が 5 例（うち心機能に影響すると考えられる先天性疾患（13 トリソミー、エプスタイン奇形等）の合併 4 例）と多かった。先天性の心奇形、高齢に伴う心機能の低下など本剤以外にも要因が考えられる症例が多く、本剤との関連を評価することは難しいため、現時点での対応は不要と考える。

汎血球減少症は 8 件収集したが、転帰は、軽快・回復であり、情報不足の症例や投与前後の検査値が得られていない症例もあり、汎血球減少症の確定診断が確認できない。また、既に添付文

書では重大な副作用の項に血小板減少を、その他の副作用の項に好中球減少やヘモグロビン減少の記載があるが、汎血球減少症の記載がないことから、引き続きモニタリングを継続することとした。

貧血は5件収集したが、転帰死亡が1件あった。死亡以外の症例については、4件とも1歳以下の症例で、貧血発現後全例が本剤を中止し、転帰は3件が回復、1件が未回復であった。本剤との関連性を積極的に示唆する症例は少なく、現時点での対応は不要と考える。

肺水腫は5件収集したが、うち転帰死亡が2件（後述）あった。多くの合併症を持つ高齢者や乳児症例が多く、本剤が主たる要因であったかどうかの判別は難しいため、現時点での対応は不要と考える。

動脈管開存症は5件収集したが、いずれも新生児あるいは乳幼児であった。先天的に有していたものが再開通、あるいは治療に抵抗性を呈したものであり、本剤との関連が評価しにくく、現時点での対応は不要と考える。

肺炎は5件収集したが、うち転帰死亡が2件（後述）あった。複数の合併症を有している症例が多く本剤との因果関係を特定することが困難であり、投与継続で回復している場合は因果関係を特定するには不十分と考える。以上より、現時点での対応は不要と考える。

転帰が死亡の副作用症例を24例32件収集し、主な内訳は、死亡8件、心不全7件、うっ血性心不全、肺炎、肺水腫が各2件であった。転帰死亡で事象の多いものは、死因が不明であるため「死亡」と報告された症例が8件で最も多かった。7件の報告がある心不全は、高齢に伴う心機能の低下など本剤以外にも要因が考えられる症例が多かった。うっ血性心不全2件は、先天性気道狭窄の影響が考えられる新生児、転倒後廃用状態をきたし本剤と死亡との関連性については不明と考えられた高齢者であった。肺炎2件は、80歳代と90歳代、肺水腫2件は、70歳代と80歳代でいずれも高齢者であった。以上のことから、転帰死亡例に関して本剤の関連を明確に述べることは難しいと考える。

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。

4. 相互作用

再審査期間中に収集された本剤との相互作用に係る報告は1例1件であった。これについて、申請者は以下のように説明した。

80歳代の男性に、本剤投与後にデュロキセチン塩酸塩を追加処方したところ血圧が上昇したとの報告があった。担当医師は、本剤が作用機序に基づきカテコールアミンを増やすこと、及び、デュロキセチン塩酸塩がカテコールアミンの再取込みを阻害する薬であることによる相互作用があるのではないかとコメントした。添付文書の薬効薬理の項に、本剤はラット又はイヌにおいて副腎からのカテコラミンの遊離を誘導することから、薬理作用としての可能性はあるが、同じく添付文書の薬効薬理の項に、ラット又はイヌにおいて血管平滑筋の弛緩作用に基づくと考えられる血圧低下作用を示すとあること、集積数が1件のみであることから、相互作用による副作用か

否か判断するには情報不足である。以上より、現時点で「使用上の注意」の改訂は行わず、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

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。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 29 年 9 月時点で米国、ドイツ、フランスの他 9 カ国で承認、販売されている。再審査期間中に、国内における緊急安全性情報、回収、出荷停止等の重大な措置はなかったが、外国措置調査報告の報告が 1 件あった。

乳幼児や新生児への使用において、重篤な肺症状である肺高血圧症を発症したとの報告が同剤承認以降 11 件あったことから、平成 27 年 7 月に米国 FDA が警告を発出した。特に胎便吸引症候群、呼吸窮迫症候群、新生児一過性多呼吸、肺炎、敗血症、先天性横隔膜ヘルニア及び先天性心疾患などの肺高血圧症のリスク因子を有する乳児について注意深く監視し、肺高血圧症が認められた場合は本剤の投与を中止するよう指示している。また、鼻孔開大、うめき声、胸部の異常な動き、早い呼吸、摂食困難及び唇または皮膚の蒼白などの呼吸困難の兆候に注意し、これらの兆候が一つでもみられた場合、速やかに医療機関に相談し、自発報告を実施することが掲載されている。本邦では、平成 25 年 8 月に添付文書の「重大な副作用」及び「小児等への投与」の項にて、肺高血圧症があらわれることがあり、新生児から小児で発症した例が報告されている旨、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う旨、注意喚起済みであること、国内の収集が 2 件であるため追加の対応は不要とし、今後とも監視活動を継続することとした。

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。

6. 研究報告

再審査期間終了時までには研究報告はなかった。

7. 承認条件

機構は、以上の特定使用成績調査の成績並びに自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ、承認条件（「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」）を満たしたものと判断した。

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