

再審査報告書

平成 31 年 2 月 4 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ジャヌビア錠 25 mg、②ジャヌビア錠 50 mg、③ジャヌビア錠 100 mg、 ④ジャヌビア錠 12.5 mg、⑤グラクティブ錠 25 mg、⑥グラクティブ錠 50 mg、 ⑦グラクティブ錠 100 mg、⑧グラクティブ錠 12.5 mg
有 効 成 分 名	シタグリプチンリン酸塩水和物
申 請 者 名	①～④ MSD株式会社* ⑤～⑧ 小野薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはシタグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回ま で増量することができる。
承 認 年 月 日	①② 平成 21 年 10 月 16 日 ③⑤ 平成 23 年 5 月 20 日 (α-グルコシダーゼ阻害剤との併用) ⑥⑦ 平成 23 年 9 月 16 日 (インスリン製剤との併用) 平成 26 年 5 月 23 日 (2 型糖尿病)
	④⑧ 平成 25 年 9 月 2 日 平成 26 年 5 月 23 日 (2 型糖尿病)
再 審 査 期 間	①②③⑤⑥⑦ : 8 年 (平成 21 年 10 月 16 日から平成 29 年 10 月 15 日まで) ④⑧ : 残余期間 (平成 25 年 9 月 2 日から平成 29 年 10 月 15 日まで)
承 認 条 件	なし
備 考	* ジャヌビア錠 25 mg、同錠 50 mg 及び同錠 100 mg は、会社合併により平成 22 年 10 月 1 日付けで萬有製薬株式会社から MSD 株式会社に承継された。

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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づれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

平成26年5月の承認事項一部変更承認時に策定された、ジャヌビア錠／グラクティブ錠25 mg、同錠50 mg、同錠100 mg及び同錠12.5 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなく、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・アナフィラキシー、血管浮腫 ・皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害 ・急性膵炎 ・横紋筋融解症 ・肝機能障害、黄疸 ・間質性肺炎 ・腸閉塞 ・急性腎不全 ・筋骨格系障害 ・胃腸障害 ・血小板減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 ・感染症 ・類天疱瘡 	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系リスクへの影響 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・高齢者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害を有する患者に対する有効性 ・長期使用に関する有効性 ・α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する有効性 ・インスリン製剤を併用する患者に対する有効性 ・速効型インスリン分泌促進剤またはSGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する有効性 		

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査 ・長期使用に関する特定使用成績調査 ・α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 ・インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 ・速効型インスリン分泌促進剤又はSGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査 ・（製造販売後臨床試験）日本人2型糖尿病患者を対象としたシタグリプチン及びグリベンクラミドの短期投与が血糖日内変動に及ぼす影響を持続血糖モニター器にて検討するランダム化非盲検比較試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査 ・長期使用に関する特定使用成績調査 ・α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 ・インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 ・速効型インスリン分泌促進剤又はSGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査 ・（製造販売後臨床試験）日本人2型糖尿病患者を対象としたシタグリプチン及びグリベンクラミドの短期投与が血糖日内変動に及ぼす影響を持続血糖モニター器にて検討するランダム化非盲検比較試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料の作成と提供 「低血糖症に関するお知らせ」 「重度腎機能障害患者への慎重投与のお願い」

2. 製造販売後調査等の概要

表 3～8 に示す特定使用成績調査及び表 9 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

腎機能障害を有する患者に対する調査	
目的	日常診療下において、本剤が中等度の腎機能障害を有する患者に対し使用された際の有効性、安全性及び使用実態に関する情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	中等度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 22 年 7 月 1 日～平成 25 年 6 月 30 日 (3 年間)
目標症例数	100 例
観察期間	原則として、本剤投与開始後 1 年以上観察する。
実施施設数	63 施設
収集症例数	128 症例
安全性解析対象症例数	126 症例
有効性解析対象症例数	109 症例
備考	本調査は製造販売後調査等基本計画書に基づき実施された。

表 4 特定使用成績調査 II の概要

長期使用に関する調査	
目的	日常診療下において、本剤の長期使用例における有効性、安全性、長期使用例における心血管イベント及び悪性新生物の発生についての検討を行う。
調査方法	中央登録方式
対象患者	長期観察が可能な 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 22 年 7 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日 (5 年 9 カ月)
目標症例数	3,000 例
観察期間	原則として、本剤投与開始後 3 年以上観察する。
実施施設数	1,025 施設
収集症例数	3,326 症例
安全性解析対象症例数	3,265 症例
有効性解析対象症例数	2,929 症例
備考	本調査は製造販売後調査等基本計画書に基づき実施された。

表 5 特定使用成績調査 III の概要

α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する調査	
目的	日常診療下において、本剤と α-グルコシダーゼ阻害剤が併用された症例における有効性、安全性及び使用実態に関する情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 23 年 7 月 1 日～平成 26 年 12 月 31 日 (3 年 6 カ月間)
目標症例数	1,000 例
観察期間	原則として、本剤投与開始後 1 年間観察する。
実施施設数	368 施設
収集症例数	1,151 症例
安全性解析対象症例数	1,127 症例
有効性解析対象症例数	1,066 症例
備考	本調査は製造販売後調査等基本計画書に基づき実施された。

表 6 特定使用成績調査 IV の概要

インスリン製剤を併用する患者に対する調査	
目的	日常診療下において、本剤とインスリン製剤が併用された症例における有効性、安全性及び低血糖症の発現状況を確認することを主たる目的とする。
調査方法	中央登録方式

対象患者	インスリン製剤を併用する2型糖尿病患者
実施期間	平成23年11月1日～平成27年4月30日（3年6カ月間）
目標症例数	1,000例
観察期間	原則として、本剤投与開始後1年間観察する。
実施施設数	345施設
収集症例数	1,441症例
安全性解析対象症例数	1,428症例
有効性解析対象症例数	1,298症例
備考	本調査は製造販売後調査等基本計画書に基づき実施された。

表7 特定使用成績調査Vの概要

重度腎機能障害を有する患者に対する調査	
目的	日常診療下において、本剤が血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者に対し投与された際の有効性、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因及び使用実態に関する情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	透析療法を実施している患者を含む重度腎機能障害のある2型糖尿病患者
実施期間	平成25年10月1日～平成28年9月30日（3年間）
目標症例数	100例
観察期間	原則として、本剤投与開始後1年以上観察する。
実施施設数	55施設
収集症例数	150症例
安全性解析対象症例数	145症例
有効性解析対象症例数	132症例
備考	本調査は製造販売後調査等基本計画書に基づき実施された。

表8 特定使用成績調査VIの概要

速効型インスリン分泌促進剤またはSGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する調査	
目的	日常診療下において、本剤と速効型インスリン分泌促進剤又はSGLT2阻害剤等の血糖降下薬が併用された患者における有効性、安全性及び低血糖症の発現状況を確認することを主たる目的とする。
安全性検討事項	低血糖、アナフィラキシー、血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害、急性膵炎、横紋筋融解症、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、腸閉塞、急性腎不全、筋骨格系障害、胃腸障害、血小板減少症、類天疱瘡、感染症、腎機能障害患者への投与時の安全性、肝機能障害患者への投与時の安全性、高齢者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	速効型インスリン分泌促進剤又はSGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	速効型インスリン分泌促進剤又はSGLT2阻害剤等の血糖降下薬のうち少なくとも1種類以上を併用する2型糖尿病患者
実施期間	平成26年10月1日～平成29年3月31日（2年6カ月間）
目標症例数	1,000例
観察期間	原則として、本剤投与開始後1年間観察する。
実施施設数	388施設
収集症例数	1,321症例
安全性解析対象症例数	1,299症例
有効性解析対象症例数	1,245症例
備考	本調査は医薬品リスク管理計画書に基づき実施された。

表9 製造販売後臨床試験の概要

日本人2型糖尿病患者を対象とした本剤及びグリベンクラミドの短期投与が血糖日内変動に及ぼす影響を持続血糖モニター器にて検討するランダム化非盲検比較試験	
目的	食事・運動療法のみで十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者を対象に、持続血糖モニター測定により得られる平均血糖変動幅値（MAGE）の変

	化量を、本剤群とグリベンクラミド群とで比較する。
安全性検討事項	低血糖症、有害事象、副作用、臨床検査値及びバイタルサインの変化量
有効性に関する検討事項	以下各項目のベースラインから治療期 13 日目の変化量 MAGE 値、24 時間血糖値標準偏差、食後血糖値変化量、24 時間平均血糖値、低血糖頻度
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、並行群間、非盲検比較試験
対象患者	2 型糖尿病
実施期間	平成 27 年 2 月 9 日～平成 27 年 12 月 15 日
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	本剤群：50 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食前に経口投与 グリベンクラミド群：1.25 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回朝食前及び夕食前に経口投与
観察期間	スクリーニング期（4 週間以内）、観察期（2 又は 8 週間）、治療期（2 週間）
予定症例数	50 例（25 例×2 群）
投与症例数	52 例（本剤群 26 例、グリベンクラミド群 26 例）
安全性解析対象症例数	52 例（本剤群 26 例、グリベンクラミド群 26 例）
有効性解析対象症例数	52 例（本剤群 26 例、グリベンクラミド群 26 例）
備考	本試験は MSD 株式会社が実施した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 10 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 10 リスク最小化活動の概要

活動の名称：医療従事者向け資料の作成と提供 ・「低血糖症に関するお知らせ」 ・「重度腎機能障害患者への慎重投与のお願い」	
目的	低血糖及び重度腎機能障害患者での慎重投与に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。
安全性検討事項	低血糖、腎機能障害を有する患者への投与
具体的な方法	・ 医薬情報担当者が提供、説明し、資料の活用を依頼した。 ・ 企業ホームページに掲載した。
実施期間	平成 25 年 8 月～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1 特定使用成績調査 I（腎機能障害を有する患者に対する調査）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 7.1%（9/126 例、10 件）であり、2 件以上が報告された副作用は、腎不全及び血中クレアチニン増加（各 2 件）であった。

4.1.2 特定使用成績調査 V（重度腎機能障害を有する患者に対する調査）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 6.2%（9/145 例、14 件）であり、2 件以上が報告された副作用は低血糖（2 件）であった。

4.1.3 特定使用成績調査 II、III、IV、VI

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査 II、III、IV、VI における発現状況は、表 11 のとおりであった。承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなか

った。

表 11 使用成績調査 II、III、IV、VI における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	特定使用成績調査II 3,265例		特定使用成績調査III 1,127例		特定使用成績調査IV 1,428例		特定使用成績調査VI 1,299例	
	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク								
低血糖	2 (0.06%)	15 (0.46%)	1 (0.09%)	4 (0.35%)	5 (0.35%)	20 (1.40%)	0	5 (0.38%)
アナフィラキシー、 血管浮腫	0	1 (0.03%)	0	0	0	1 (0.07%)	0	1 (0.08%)
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ ジョンソン症候群) 及び剥脱性皮膚炎を 含む重症皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.08%)	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能障害、黄疸	1 (0.03%)	6 (0.18%)	1 (0.09%)	2 (0.18%)	0	9 (0.63%)	1 (0.08%)	1 (0.08%)
間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.08%)	0
腸閉塞	1 (0.03%)	1 (0.03%)	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	2 (0.06%)	14 (0.43%)	2 (0.18%)	3 (0.27%)	0	7 (0.49%)	0	1 (0.08%)
筋骨格系障害	0	4 (0.12%)	0	1 (0.09%)	0	1 (0.07%)	0	2 (0.15%)
胃腸障害	3 (0.09%)	36 (1.10%)	0	6 (0.53%)	0	13 (0.91%)	0	5 (0.38%)
血小板減少	0	0	0	0	0	0	0	0
重要な潜在的リスク								
悪性腫瘍	8 (0.25%)	0	—	—	—	—	—	—
感染症	3 (0.09%)	5 (0.15%)	1 (0.09%)	1 (0.09%)	0	1 (0.07%)	1 (0.08%)	2 (0.15%)
類天疱瘡	0	0	0	0	0	0	0	0

4.2 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験における副作用は低血糖のみで、本剤群の 2/26 例 (7.7%) 及びグリベンクラミド群の 3/26 例 (11.5%) に認められた。

4.3 副作用

再審査期間中に機構に報告された副作用は、未知・重篤 668 例 869 件、既知・重篤 864 例 937 件、未知・非重篤 2,567 例 3,089 件であった。感染症報告はなかった。

特定使用成績調査 I～VI の安全性解析対象症例における副作用発現割合は、それぞれ 7.1% (9/126 例)、6.3% (207/3,265 例)、3.5% (39/1,127 例)、5.5% (78/1,428 例)、6.2% (9/145 例) 及び 3.2% (42/1,299 例) であり、承認時までの試験の副作用発現割合 11.2% (195/1,734 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、承認時の臨床試験における発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。安全性に影響を及ぼす背景因子についての検討を行ったが、特段の問題点は認められなかった。

重要な不足情報について、「不足情報」(心血管系リスクへの影響、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者への投与時の安全性) に該当する患者集団における副作用の発現状況を検討した結果、特異な副作用の発現傾向は認められなかった。したがって、「不足情報」は削除することが適当と判断した。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 3,144 例 3,958 件であり、総数 20 件以上報告された副作用は表 12 のとおりであった。これらの副作用について、いずれも本剤投与との因果関係が不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今度も同様の情報収集に努めることとした。

表 12 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	3,144	3,958	668	869	2,567	3,089
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	83	88	76	81	7	7
膵癌	24	24	24	24	0	0
血液およびリンパ系障害	78	79	40	41	38	38
貧血	30	30	10	10	20	20
代謝および栄養障害	294	305	60	63	235	242
コントロール不良の糖尿病	65	69	3	3	62	66
高血糖	39	39	12	12	27	27
食欲減退	89	90	11	11	78	79
精神障害	105	119	12	12	96	107
不眠症	21	21	1	1	20	20
神経系障害	392	430	85	99	309	331
味覚異常	79	79	0	0	79	79
傾眠	84	86	2	2	82	84
振戦	21	22	2	2	19	20
眼障害	161	185	17	21	144	164
霧視	30	30	1	1	29	29
視力障害	20	20	0	0	20	20
呼吸器、胸郭および縦隔障害	145	164	43	48	102	116
咳嗽	21	21	0	0	21	21
呼吸困難	22	22	2	2	20	20
皮膚および皮下組織障害	325	341	38	38	287	303
脱毛症	72	72	0	0	72	72
水疱	24	24	1	1	23	23
光線過敏性反応	36	36	1	1	35	35
筋骨格系および結合組織障害	180	186	43	46	137	140
関節リウマチ	30	30	16	16	14	14
筋骨格硬直	29	29	3	3	26	26
腎および尿路障害	215	226	25	25	190	201
着色尿	49	49	0	0	49	49
頻尿	36	36	0	0	36	36
尿臭異常	38	38	0	0	38	38
生殖系および乳房障害	108	119	4	6	104	113
女性化乳房	46	46	1	1	45	45
一般・全身障害および投与部位の状態	350	371	43	45	308	326
無力症	24	26	0	0	24	26
異常感	35	36	1	1	34	35
発熱	38	40	12	12	26	28
口渇	48	49	0	0	48	49
有害事象	79	79	4	4	75	75
臨床検査	535	592	38	46	499	546
アミラーゼ増加	39	43	4	4	35	39
血中ブドウ糖増加	82	82	6	6	76	76
血圧低下	20	20	1	1	19	19
血圧上昇	36	36	1	1	35	35
グリコヘモグロビン増加	62	62	2	2	60	60
体重減少	52	52	4	4	48	48

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
膵酵素増加	57	60	0	0	57	60

MedDRA/J version (20.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

5.1.1 特定使用成績調査 I (腎機能障害を有する患者に対する調査)

有効性評価対象症例 109 例のうち、HbA1c の推移を表 13 に、空腹時血糖の推移を表 14 に示した。本剤の投与により、HbA1c は投与 1 カ月後、また、空腹時血糖は投与 3 カ月後より低下し、その効果は 12 カ月後も持続した。

表 13 特定使用成績調査 I における有効性 (HbA1c (%))

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
症例数	108	89	88	82	69	69
平均値	7.4	7.2	6.9	6.9	6.8	6.8
標準偏差	1.2	1.1	1.0	1.1	1.1	0.9
中央値	7.3	7.1	6.8	6.6	6.6	6.6

表 14 特定使用成績調査 I における有効性 (空腹時血糖 (mg/dL))

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
症例数	37	27	28	21	18	21
平均値	132.2	126.3	120.1	121.2	109.2	110.7
標準偏差	44.8	36.2	29.8	38.0	27.0	32.4
中央値	121.0	117.0	113.5	109.0	107.0	105.0

5.1.2 特定使用成績調査 II (長期使用に関する調査)

有効性評価対象症例 2,929 例のうち、HbA1c の推移を表 15 に、空腹時血糖の推移を表 16 に示した。HbA1c 及び空腹時血糖は本剤の投与により投与 1 カ月後より低下し、その効果は 36 カ月後も持続した。

表 15 特定使用成績調査 II における有効性 (HbA1c (%))

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	15 カ月後
症例数	2,675	2,106	2,050	1,858	1,679	1,675	1,302
平均値	7.9	7.6	7.2	7.1	7.2	7.1	7.1
標準偏差	1.5	1.2	1.0	1.1	1.1	1.1	1.0
中央値	7.6	7.3	7.0	6.9	7.0	6.9	7.0
	18 カ月後	21 カ月後	24 カ月後	27 カ月後	30 カ月後	33 カ月後	36 カ月後
症例数	1,215	652	1,175	976	841	444	822
平均値	7.1	7.2	7.2	7.1	7.2	7.3	7.1
標準偏差	1.1	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
中央値	7.0	7.1	7.0	7.0	7.0	7.1	6.9

表 16 特定使用成績調査 II における有効性（空腹時血糖（mg/dL））

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	15 カ月後
症例数	982	577	554	478	421	435	297
平均値	154.2	137.2	134.0	135.8	133.6	131.2	131.3
標準偏差	50.9	41.0	38.2	45.3	38.7	37.6	36.5
中央値	142.0	129.0	127.0	125.0	126.0	122.0	124.0
	18 カ月後	21 カ月後	24 カ月後	27 カ月後	30 カ月後	33 カ月後	36 カ月後
症例数	257	154	264	190	175	103	182
平均値	126.7	127.3	127.9	127.9	128.7	134.3	126.6
標準偏差	33.6	33.3	34.1	28.0	39.2	35.8	39.0
中央値	118.0	123.5	122.0	126.0	121.0	126.0	119.0

5.1.3 特定使用成績調査 III（ α -グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する調査）

有効性評価対象症例 1,066 例のうち、HbA1c の推移を表 17 に、空腹時血糖の推移を表 18 に示した。HbA1c 及び空腹時血糖は本剤の投与により投与 1 カ月後より低下し、その効果は 12 カ月後も持続した。

表 17 特定使用成績調査 III における有効性（HbA1c（%））

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
症例数	996	790	806	763	675	624
平均値	8.0	7.5	7.1	7.1	7.1	7.1
標準偏差	1.3	1.1	1.0	1.1	1.0	1.1
中央値	7.7	7.3	6.9	6.9	6.9	6.9

表 18 特定使用成績調査 III における有効性（空腹時血糖（mg/dL））

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
症例数	374	229	233	216	190	185
平均値	155.7	131.9	133.8	130.6	127.9	127.9
標準偏差	52.5	32.9	41.4	41.7	35.6	33.3
中央値	145.0	128.0	122.0	121.5	120.5	121.0

5.1.4 特定使用成績調査 IV（インスリン製剤を併用する患者に対する調査）

有効性評価対象症例 1,298 例のうち、HbA1c の推移を表 19 に、空腹時血糖の推移を表 20 に示した。HbA1c 及び空腹時血糖は本剤の投与により投与 1 カ月後より低下し、その効果は 12 カ月後も持続した。

表 19 特定使用成績調査 IV における有効性（HbA1c（%））

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
症例数	1,248	1,042	1,054	1,007	897	825
平均値	8.6	8.2	8.0	7.9	7.9	7.9
標準偏差	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
中央値	8.3	8.0	7.7	7.7	7.7	7.6

表 20 特定使用成績調査 IV における有効性（空腹時血糖（mg/dL））

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
症例数	243	146	156	142	121	125
平均値	153.1	133.2	137.0	138.5	128.9	133.0

標準偏差	53.1	39.9	44.0	47.5	38.3	40.0
中央値	146.0	126.0	128.0	129.5	123.0	125.0

5.1.5 特定使用成績調査 V（重度腎機能障害を有する患者に対する調査）

有効性評価対象症例 132 例のうち、HbA1c の推移を表 21 に、空腹時血糖の推移を表 22 に示した。HbA1c は本剤の投与により投与 1 カ月後より低下し、その効果は 12 カ月後も持続した。空腹時血糖は一定の傾向を示さなかったが、例数が少なかったことが影響したと考えられた。

表 21 特定使用成績調査 V における有効性（HbA1c（%））

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
症例数	88	74	78	72	68	56
平均値	6.7	6.7	6.5	6.4	6.5	6.4
標準偏差	1.0	0.9	1.0	0.8	1.0	0.8
中央値	6.6	6.5	6.5	6.3	6.3	6.2

表 22 特定使用成績調査 V における有効性（空腹時血糖（mg/dL））

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
症例数	11	6	6	4	3	3
平均値	122.5	131.2	111.5	118.5	132.0	109.0
標準偏差	31.4	49.6	12.1	17.4	28.2	12.1
中央値	120.0	113.0	112.0	117.5	136.0	111.0

5.1.6 特定使用成績調査 VI（速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する調査）

有効性評価対象症例 1,245 例のうち、HbA1c の推移を表 23 に、空腹時血糖の推移を表 24 に示した。HbA1c 及び空腹時血糖は本剤の投与により投与 1 カ月後より低下し、その効果は 12 カ月後も持続した。

表 23 特定使用成績調査 VI における有効性（HbA1c（%））

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
症例数	1,184	896	945	878	761	718
平均値	7.8	7.4	7.1	7.1	7.1	7.1
標準偏差	1.3	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0
中央値	7.5	7.2	7.0	6.9	6.9	6.9

表 24 特定使用成績調査 VI における有効性（空腹時血糖（mg/dL））

	投与開始前	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
症例数	407	258	257	245	219	198
平均値	147.1	132.8	126.7	127.8	128.3	124.2
標準偏差	48.9	33.4	29.5	32.1	34.0	33.6
中央値	138.0	126.0	121.0	120.0	118.0	116.5

5.2 製造販売後臨床試験

主要評価項目とした MAGE 値のベースラインから治療期 13 日目の変化量（血糖変動の程度）

の最小二乗平均（95%信頼区間）は、グリベンクラミド群が-9.7（-21.1, 1.6）mg/dLであったのに対し、本剤群は-18.5（-30.0, -7.1）mg/dLであり、一定の傾向は見られなかった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。再審査期間中に機構に報告した外国措置報告は3件、研究報告は6件であった。それらの概要を表25に示すが、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 25 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 治験薬の容器（ボトル）の欠陥に関する情報（平成22年6月） ② 関節炎発現に関する情報（平成27年9月） ③ 米国添付文書に心不全が追記された（平成29年8月）
研究報告	① グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）の治療に伴う膵炎及び膵癌の発生の増加（平成23年8月） ② 本剤/メトホルミン併用群とメトホルミン/スルホニルウレア併用群を3年間の維持療法として評価する非無作為化オープンラベル観察研究の中間報告におけるがん等の発生に関する検討（平成23年12月） ③ 膵癌に関する研究報告（3件）（平成27年10月）（平成28年1月）（平成28年2月） ④ 甲状腺癌に関する研究報告（平成28年5月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上