

再審査報告書

令和元年 7月 11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| | |
|-----------------|---|
| 販 売 名 | ネシーナ錠 25 mg ネシーナ錠 12.5 mg ネシーナ錠 6.25 mg |
| 有 効 成 分 名 | アログリプチン安息香酸塩 |
| 申 請 者 名 | 武田薬品工業株式会社 |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | 2型糖尿病 |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1日 1回経口投与する。 |
| 承 認 年 月 日 | 1. 平成 22 年 4 月 16 日※ 2. 平成 22 年 8 月 20 日（チアゾリジン系薬剤との併用効能の追加） 3. 平成 23 年 2 月 23 日（スルホニルウレア系薬剤との併用及びビグアナイド系薬剤との併用効能の追加） 4. 平成 26 年 5 月 23 日（2型糖尿病） |
| 再 審 査 期 間 | 1. 8 年 2. 1.の残余期間（平成 22 年 8 月 20 日～平成 30 年 4 月 15 日） 3. 1.の残余期間（平成 23 年 2 月 23 日～平成 30 年 4 月 15 日） 4. 1.の残余期間（平成 26 年 5 月 23 日～平成 30 年 4 月 15 日） |
| 承 認 条 件 | なし |
| 備 考 | ※初回承認時の効能・効果 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を使用 |

提出された資料から、本品目について、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ずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに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。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

平成 26 年 5 月 23 日の承認事項一部変更承認時に策定された、ネシーナ錠 25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 6.25 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書（以下、「RMP」）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かった。また、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 ・急性膵炎 ・肝機能障害・黄疸 ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を含む重症皮膚障害 ・横紋筋融解症 ・腸閉塞 ・間質性肺炎 ・血管浮腫 | <ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・悪性腫瘍 ・類天疱瘡 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・心血管系リスクへの影響 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における長期投与時の有効性 | | |

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"> ・特定使用成績調査「2型糖尿病 単独投与・α-GI 併用」 ・特定使用成績調査「2型糖尿病 チアゾリジン系薬剤併用」 ・特定使用成績調査「2型糖尿病 スルホニルウレア系薬剤併用」 ・特定使用成績調査「2型糖尿病 ビグアナイド系薬剤併用」 ・特定使用成績調査「2 型糖尿病 血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」 ・特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」 | <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査「2型糖尿病 単独投与・α-GI 併用」 ・特定使用成績調査「2型糖尿病 チアゾリジン系薬剤併用」 ・特定使用成績調査「2型糖尿病 スルホニルウレア系薬剤併用」 ・特定使用成績調査「2型糖尿病 ビグアナイド系薬剤併用」 ・特定使用成績調査「2 型糖尿病 血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」 ・特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」 | <ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資材の作成及び提供 |

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 I～VI が実施された。なお、RMP 策定後に開始された調査は特定使用成績調査 V のみであり、それ以外の特定使用成績調査は RMP 策定以前より開始されている。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

| 単独投与・ α -グルコシダーゼ阻害剤併用に関する調査 | |
|------------------------------------|--|
| 目的 | 食事療法、運動療法のみ、又は食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害（以下、「 α -GI」）剤を使用しても十分な効果が得られない2型糖尿病の患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。また、腎機能障害を有する患者に対する安全性及び有効性を検討し、腎機能障害の程度に応じた本剤の適切な投与量に関する情報を収集する。 |

表 3 特定使用成績調査 I の概要 (続き)

| | |
|------------|--|
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本剤が投与された 2 型糖尿病患者 |
| 実施期間 | 平成 22 年 6 月から平成 27 年 10 月 |
| 目標症例数 | 3,000 例 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始日から 3 年間 |
| 実施施設数 | 608 施設 |
| 収集症例数 | 3,265 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 3,218 例 (単独投与 1,560 例、 α -GI 併用 669 例、その他 989 例※) |
| 有効性解析対象症例数 | 1,961 例 (単独投与 1,347 例、 α -GI 併用 614 例) |
| 備考 | ※その他：単独投与又は α -GI 併用のいずれにも該当しない症例 |

表 4 特定使用成績調査 II の概要

| | |
|-------------------|---|
| チアゾリジン系薬剤併用に関する調査 | |
| 目的 | 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系 (以下、「TZD」) 薬剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者に対する本剤と TZD 剤を長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本剤が投与された 2 型糖尿病患者 |
| 実施期間 | 平成 23 年 3 月から平成 26 年 6 月 |
| 目標症例数 | 1,000 例 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始日から 1 年間 |
| 実施施設数 | 252 施設 |
| 収集症例数 | 1,374 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 1,368 例 (TZD 併用 1,248 例、その他 120 例※) |
| 有効性解析対象症例数 | 1,129 例 |
| 備考 | ※その他：TZD 併用に該当しない症例 |

表 5 特定使用成績調査 III の概要

| | |
|---------------------|---|
| スルホニルウレア系薬剤併用に関する調査 | |
| 目的 | 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系 (以下、「SU」) 薬剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者に対する本剤と SU 剤を長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本剤が投与された 2 型糖尿病患者 |
| 実施期間 | 平成 23 年 7 月から平成 26 年 12 月 |
| 目標症例数 | 1,000 例 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始日から 1 年間 |
| 実施施設数 | 221 施設 |
| 収集症例数 | 1,079 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 1,076 例 (SU 併用 916 例、その他 160 例※) |
| 有効性解析対象症例数 | 835 例 |
| 備考 | ※その他：SU 併用に該当しない症例 |

表 6 特定使用成績調査 IV の概要

| | |
|-------------------|---|
| ビグアナイド系薬剤併用に関する調査 | |
| 目的 | 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系 (以下、「BG」) 薬剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者に対する本剤と BG 剤を長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本剤が投与された 2 型糖尿病患者 |
| 実施期間 | 平成 23 年 7 月から平成 26 年 12 月 |
| 目標症例数 | 1,000 例 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始日から 1 年間 |
| 実施施設数 | 204 施設 |

表 6 特定使用成績調査 IV の概要（続き）

| | |
|------------|---------------------------------|
| 収集症例数 | 1,065 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 1,063 例（BG 併用 954 例、その他 109 例※） |
| 有効性解析対象症例数 | 882 例 |
| 備考 | ※その他：BG 併用に該当しない症例 |

表 7 特定使用成績調査 V の概要

| | |
|----------------------------------|--|
| インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等との併用に関する調査 | |
| 目的 | 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、Sodium glucose transporter inhibitor阻害薬（以下、「SGLT-2阻害剤」）等の血糖降下薬を使用しても十分な効果が得られない2型糖尿病患者に対する本剤長期併用投与時の安全性及び有効性を検討する。 |
| 安全性に関する検討事項 | 【重要な特定されたリスク】低血糖、急性膵炎、肝機能障害・黄疸、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）・多形紅斑を含む重症皮膚障害、横紋筋融解症、腸閉塞、間質性肺炎、血管浮腫 【重要な潜在的リスク】感染症、悪性腫瘍、類天疱瘡 【重要な不足情報】腎機能障害患者及び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、心血管系リスクへの影響 |
| 有効性に関する検討事項 | 使用実態下における長期投与時の有効性 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本剤が投与された2型糖尿病患者 |
| 実施期間 | 平成26年6月から平成29年6月 |
| 目標症例数 | 1,000 例 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始日から1年間 |
| 実施施設数 | 196 施設 |
| 収集症例数 | 908 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 903 例（インスリン製剤併用 573 例、速効型インスリン分泌促進剤併用 166 例、SGLT-2 併用 102 例、その他 62 例※） |
| 有効性解析対象症例数 | 841 例（インスリン製剤併用 573 例、速効型インスリン分泌促進剤併用 166 例、SGLT-2 併用 102 例） |
| 備考 | ※その他：インスリン製剤併用、速効型インスリン分泌促進剤併用又は SGLT-2 併用のいずれにも該当しない症例 |

表 8 特定使用成績調査 VI の概要

| | |
|---------------|--|
| 軽症2型糖尿病に関する調査 | |
| 目的 | 軽症の2型糖尿病患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本剤が投与された軽症2型糖尿病患者※ ¹ |
| 実施期間 | 平成23年8月から平成29年7月 |
| 目標症例数 | 20,000 例 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始日から3年間 |
| 実施施設数 | 1,406 施設 |
| 収集症例数 | 18,304 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 18,249 例（軽症2型糖尿病 16,556 例、その他 1,693 例※ ² ） |
| 有効性解析対象症例数 | 16,556 例 |
| 備考 | ※ ¹ 軽症2型糖尿病患者：投与開始時のHbA1c（NGSP値）が7.4%以下の2型糖尿病患者 ※ ² その他：軽症2型糖尿病に該当しない症例 |

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表9に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表9 患者向け資材の作成及び提供の概要

| 患者向け資材の作成及び提供 | |
|---------------|---|
| 目的 | 本剤投与中に低血糖を起こす可能性があるため、低血糖について患者の理解を促し、低血糖の発現を未然に防止するとともに、発現した際の対応について情報提供を行う。 |
| 具体的な方法 | 納入時に医療従事者に提供・説明し、患者への服薬指導時の利用を要請する。 |
| 実施期間 | 医薬品リスク管理計画策定以前から実施、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 I (単独投与・ α -GI 併用に関する調査)

安全性解析対象症例 3,218 例における副作用発現割合は、調査全体では 2.2% (71/3,218 例) であり、本剤単独投与症例では 1.5% (23/1,560 例、28 件)、 α -GI 併用症例では 3.9% (26/669 例、29 件)、その他症例では 2.2% (22/989 例、27 件) であった。これらは初回承認時までの国内臨床試験の副作用発現割合 (長期継続投与試験 : OCT-001 試験の 25.9% (76/294 例、50 mg 投与群を除く) 及び α -GI 併用長期継続投与試験 : OCT-003 試験の 16.9% (36/213 例)) を上回らず、副作用の種類にも大きな違いは認められなかった。なお、単独投与及び α -GI 併用症例における腎機能障害の程度別¹⁾ の患者集団における副作用発現状況を検討した結果、いずれも副作用等発現割合に差はみられなかった。

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発現状況は表 10-1 のとおりであった。重篤な副作用は、本剤単独投与では認められず、 α -GI 併用症例では間質性肺疾患及び心筋梗塞が各 1 例、その他症例において、低血糖及び悪性腫瘍が各 2 例、腸閉塞、脳梗塞及び心筋梗塞が各 1 例であった。

4.2 特定使用成績調査 II (TZD 併用に関する調査)

安全性解析対象症例 1,368 例における副作用発現割合は、調査全体では 1.7% (23/1,368 例) であり、TZD 併用症例では 1.8% (22/1,248 例、25 件)、その他症例では 0.8% (1/120 例、1 件) であった。これは承認時までの臨床試験の副作用発現割合 (OCT-004 試験 : 21.8%、72/331 例) を上回らず、また、12 カ月間の長期投与に伴う副作用等の発現頻度の増加はみられなかったことから、本剤と TZD 併用症例における長期投与時の認容性については特に問題はないと考えた。

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発現状況は表 10-1 のとおりであった。重篤な副作用は、TZD 併用症例では低血糖 2 例、その他症例では認められなかった。

4.3 特定使用成績調査 III (SU 併用に関する調査)

安全性解析対象症例 1,076 例における副作用発現割合は、調査全体では 1.9% (20/1,076 例、25 件) であり、SU 併用群症例では 2.1% (19/916 例、24 件)、その他症例では 0.6% (1/160 例、1 件) であった。承認時までの臨床試験の副作用発現割合 (OCT-005 試験 : グリメピリド併用群、17.9%

¹⁾ 腎機能障害の程度は eGFR 値で、正常 (90 mL/分/1.73m² 以上)、軽度 (60 mL/分/1.73m² 以上 90 mL/分/1.73m² 未満)、中等度 (30 mL/分/1.73m² 以上 60 mL/分/1.73m² 未満)、高度 (30 mL/分/1.73m² 未満) とした。

(54/302例)を上回らず、12カ月間の長期投与に伴う副作用等の発現頻度の増加は認められなかった。

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発現状況は表10-1のとおりであった。重篤な副作用は、SU併用症例では、低血糖、感染症、悪性腫瘍及び脳梗塞（心血管リスク）各1例であり、その他症例では認められなかった。

表 10-1 特定使用成績調査における副作用発現状況

| 特定使用成績調査 | I | | | | II | | III | |
|--|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 単独投与 | | α-GI併用 | | TZD併用 | | SU併用 | |
| 安全性解析対象症例数 | 1,560 | | 669 | | 1,248 | | 916 | |
| 安全性検討事項 | 重篤 | 非重篤 | 重篤 | 非重篤 | 重篤 | 非重篤 | 重篤 | 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 ^{※1} | 0 | 4 (0.3) | 0 | 1 (0.1) | 2 (0.2) | 3 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| 急性膵炎 ^{※2} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能障害・黄疸 ^{※3} | 0 | 3 (0.2) | 0 | 3 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑を含む重症皮膚障害 ^{※4} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 横紋筋融解症 ^{※5} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸閉塞 ^{※6} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 間質性肺炎 ^{※7} | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管浮腫 ^{※8} | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重要な潜在的リスク | | | | | | | | |
| 感染症 ^{※9} | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| 悪性腫瘍 ^{※10} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 類天疱瘡 ^{※11} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重要な不足情報 | | | | | | | | |
| 心血管系リスク ^{※12} | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| MedDRA/J version | 19.0 | | | | 17.0 | | 17.1 | |

下記注釈において MedDRA は省略、基本語（以下、「PT」）、標準検索式（以下、「SMQ」）、器官別大分類（以下、「SOC」）とする。

※1：PT 新生児低血糖症、低血糖ショック、低血糖昏睡、低血糖、低血糖性意識消失、低血糖性脳症、低血糖性痙攣、無自覚性低血糖、高インスリン血症性低血糖症（Ver.19.0及び20.1）又は食後低血糖（Ver.20.1）に該当する副作用

※2：SMQ 急性膵炎（狭域）に該当する副作用

※3：SMQ 肝障害（広域）に該当する副作用

※4：SMQ 重症皮膚副作用（狭域）に該当する副作用

※5：SMQ 横紋筋融解症／ミオパチー（狭域）に該当する副作用

※6：SMQ 消化管の閉塞（狭域）、HLGT 消化管狭窄および閉塞又はHLT非機械的イレウスに該当する副作用

※7：SMQ 間質性肺疾患（狭域）に該当する副作用

※8：SMQ 血管浮腫（狭域）に該当する副作用

※9：SOC 感染症および寄生虫症に該当する副作用

※10：SOC 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）に該当する副作用

※11：PT 眼類天疱瘡又は類天疱瘡に該当する副作用

※12：SMQ 心筋梗塞（広域）又はSMQ 中枢神経系出血および脳血管性疾患（広域）に該当する副作用

4.4 特定使用成績調査 IV（BG 併用に関する調査）

安全性解析対象症例 1,063 例における副作用発現割合は、調査全体では 2.6%（28/1,063 例、32 件）、BG 併用症例では 2.7%（26/954 例、29 件）、その他症例 1.8%（2/109 例、3 件）であった。これは承認時までの臨床試験の副作用発現割合（OCT-005 試験：メトホルミン併用群、19.2%（55/287 例）を上回らず、12 カ月間の長期投与に伴う副作用等の発現頻度の増加は認められなかった。

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発現状況は表 10-2 のとおりであった。重篤な副作用は、BG 併用症例では、低血糖及び悪性腫瘍が各 1 例であり、その他症例では認められなかった。

表 10-2 特定使用成績調査における副作用発現状況

| 特定使用成績調査 | IV | | V | | | | | | VI | |
|---|--------------|------------|-----------|------------|-----------------|-----|-----------|------------|-------------|-------------|
| | BG 併用 | | インスリン製剤併用 | | 即効型インスリン分泌促進剤併用 | | SGLT-2 併用 | | 軽症 2 型糖尿病 | |
| 安全性解析対象症例数 | 954 | | 573 | | 166 | | 102 | | 16,556 | |
| 安全性解析対象症例数 | 重篤 | 非重篤 | 重篤 | 非重篤 | 重篤 | 非重篤 | 重篤 | 非重篤 | 重篤 | 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 ^{※1} | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 0 | 7 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.01) | 38 (0.2) |
| 急性膵炎 ^{※2} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.02) | 1 (0.01) |
| 肝機能障害・黄疸 ^{※3} | 0 | 2 (0.2) | 0 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.01) | 9 (0.05) |
| 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を含む重症皮膚障害 ^{※4} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.02) |
| 横紋筋融解症 ^{※5} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.01) | 1 (0.01) |
| 腸閉塞 ^{※6} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 間質性肺炎 ^{※7} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管浮腫 ^{※8} | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 (0.1) |
| 重要な潜在的リスク | | | | | | | | | | |
| 感染症 ^{※9} | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.02) | 2 (0.01) |
| 悪性腫瘍 ^{※10} | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 16 (0.1) | 4 (0.02) |
| 類天疱瘡 ^{※11} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重要な不足情報 | | | | | | | | | | |
| 心血管系リスク ^{※12} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (0.04) | 2 (0.01) |
| MedDRA/J version | 17.1 | | 20.1 | | | | | | 20.1 | |

※1～※12 については、表 10-1 と共通。

4.5 特定使用成績調査 V（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等との併用に関する調査）

安全性解析対象症例903例における副作用発現割合は、調査全体では3.8%（34/903例、35件）であり、インスリン製剤併用症例では5.4%（31/573例、32件）、速効型インスリン分泌促進剤併用症例では1.2%（2/166例、2件）、SGLT-2阻害剤併用症例では1.0%（1/102例、1件）であり、その他症例では副作用はなかった（0/62例）。これらは承認時までの臨床試験（CCT-901試験：インスリン製剤併用の27.6%（48/174例）及びOCT-901試験：速効型インスリン分泌促進剤併用の7.5%（5/67例））と比較して、副作用等発現頻度の増加はみられなかった。

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発現状況は表10-2のとおりであり、重篤な副作用はなかった。

重要な不足情報について、「高齢者」の患者集団における副作用発現状況を検討した結果、高齢者（65歳以上）及び非高齢者における副作用発現割合は、それぞれ、インスリン製剤併用群では6.3%（21/331例）及び4.1%（10/242例）、速効型インスリン分泌促進剤併用群では0.9%（1/112例）

及び1.9%（1/54例）、SGLT-2阻害剤併用群では0%（0/46例）及び1.8%（1/56例）であり、全体として、高齢者に副作用発現割合が高くなる傾向はみられず、また、高齢者に特有な発現傾向もみられなかったことから、新たな注意喚起の必要はないと考えた。

「腎機能障害」の患者集団における副作用発現状況を検討した結果、腎機能障害合併あり及び合併なし患者における副作用発現割合は、それぞれインスリン製剤併用では9.3%（15/161例）及び3.9%（16/412例）、速効型インスリン分泌促進剤併用では7.4%（2/27例）及び0%（0/139例）及びSGLT-2 阻害剤併用では0%（0/29例）及び1.4%（1/73例）であり、インスリン製剤併用及び速効型インスリン分泌促進剤併用では、腎機能障害合併なしに比べて合併ありで副作用発現割合は高かった。なお、中等度以上の腎機能障害を有する患者については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項において「腎機能の程度に応じて、投与量を適宜減量すること」との注意喚起を行うとともに、「使用上の注意」においても、慎重投与の対象としている。

「肝機能障害」の患者集団における副作用発現状況を検討した結果、肝障害合併の有無別及び肝機能障害の程度別の副作用発現割合に違いはみられなかったことから、新たな注意喚起の必要はないと考えた。

「心血管系リスクへの影響」について、心血管系リスクに該当する副作用²⁾の発現は認められず、心血管系リスク上昇に関する新たな懸念はみられなかった。

4.6 特定使用成績調査 VI（軽症 2 型糖尿病に関する調査）

安全性解析対象症例 18,249 例における副作用発現割合は、調査全体では 2.4%（441/18,249 例、483 件）であり、軽症 2 型糖尿病症例では 2.5%（417/16,556 例、458 件）であり、その他症例では 1.4%（24/1,693 例、25 件）であった。

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発現状況は表10-2のとおりであり、重篤な副作用は腹膜炎、肺炎、胆管癌、膀胱癌、膀胱新生物、結腸癌、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、胃癌、悪性新生物、食道癌、卵巣癌、膵癌、肺の悪性新生物、膵管内乳頭粘液性腫瘍、肝癌、再発肝癌、肝細胞癌、低血糖、小脳出血、脳梗塞、脳血管発作、急性心筋梗塞、急性膵炎、横紋筋融解症及び硬膜下血腫であった。

4.7 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 297 例 321 件、予測できない重篤な副作用は 247 例 364 件、予測できない非重篤な副作用は 967 例 1,222 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない主な副作用（MedDRA 基本語で総数 15 件以上）は表 11 のとおりであった。いずれも情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

²⁾ 心血管系リスクは、MedDRA SMQ 心筋梗塞（広域）、中枢神経系出血および脳血管性疾患（広域）、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（広域）、出血性脳血管障害（広域）又は虚血性脳血管障害（広域）に該当する副作用とした。

表 11 「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 | 1,191 | 1,586 | 247 | 364 | 967 | 1,222 |
| 代謝および栄養障害 | 95 | 99 | 15 | 16 | 80 | 83 |
| 食欲減退 | 37 | 39 | 5 | 5 | 32 | 34 |
| 神経系障害 | 106 | 111 | 32 | 37 | 74 | 74 |
| 味覚異常 | 18 | 18 | 0 | 0 | 18 | 18 |
| 傾眠 | 15 | 15 | 1 | 1 | 14 | 14 |
| 胃腸障害 | 212 | 252 | 22 | 27 | 193 | 225 |
| 下痢 | 49 | 50 | 0 | 0 | 49 | 50 |
| 腹部不快感 | 17 | 17 | 0 | 0 | 17 | 17 |
| 悪心 | 44 | 45 | 1 | 1 | 43 | 44 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 103 | 123 | 7 | 7 | 96 | 116 |
| 脱毛症 | 23 | 23 | 0 | 0 | 23 | 23 |
| 腎および尿路障害 | 126 | 132 | 19 | 22 | 107 | 110 |
| 腎機能障害 | 51 | 51 | 5 | 5 | 46 | 46 |
| 着色尿 | 15 | 15 | 0 | 0 | 15 | 15 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 133 | 142 | 35 | 39 | 100 | 103 |
| 発熱 | 23 | 24 | 6 | 6 | 17 | 18 |
| 異常感 | 23 | 23 | 2 | 2 | 21 | 21 |
| 臨床検査 | 218 | 263 | 27 | 32 | 194 | 231 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 24 | 24 | 5 | 5 | 19 | 19 |
| アミラーゼ増加 | 21 | 21 | 2 | 2 | 19 | 19 |
| リパーゼ増加 | 21 | 21 | 0 | 0 | 21 | 21 |
| 血小板数減少 | 22 | 22 | 5 | 5 | 17 | 17 |
| グリコヘモグロビン増加 | 17 | 17 | 1 | 1 | 16 | 16 |
| 血中クレアチニン増加 | 15 | 15 | 2 | 2 | 13 | 13 |

MedDRA/J version 20.1

なお、承認時の指示事項（「海外で実施中のEXAMINE試験³⁾の成績が得られ次第、当該成績を速やかに提出するとともに、適切に医療現場に情報提供すること。」）について、主要評価項目である複合心血管イベントの発現割合は、本剤投与群11.3%（305/2,701例）及びプラセボ投与群11.8%（316/2,679例）であった。複合心血管イベントの構成要素である心血管イベントに起因する死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中についてのそれぞれの発現割合は、本剤群：プラセボ群の順で、3.3%：4.1%、6.9%：6.5%及び1.1%：1.2%であった。試験の総括報告書を本剤の効能・効果を「2型糖尿病」に変更するための製造販売承認事項一部変更承認申請の添付資料として独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に提出するとともに、試験結果を関連学会にて発表及び学術誌で公表し、インタビューフォームに記載する等により、医療現場に情報提供した。

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。なお、本報告書のHbA1c値はNGSP値とした。

5.1. 特定使用成績調査 I（単独投与・ α -GI併用に関する調査）

本調査において、本剤の単独投与及び α -GI併用がHbA1cに及ぼす影響は、表12及び表13のとおり

³⁾ EXAMINE試験：急性冠症候群を発症した2型糖尿病患者を対象として、標準治療に本剤を追加投与した際の心血管イベントについて検討した無作為化二重盲検プラセボ対照試験。

であった。これらは承認時までの臨床試験における有効性（52週後のHbA1cが投与開始時と比べ、国内第II相長期継続投与試験では0.63%低下、国内第II/III相 α -GI併用長期継続投与試験では0.85%低下）と類似の結果であった。なお、単独投与及び α -GI併用とも腎機能障害の程度で「正常+軽度」と「中等度以上（中等度+高度）」に層別した場合においても、HbA1cの推移は全体と同様であった。

表 12 本剤単独投与時の HbA1c の変化

| | | HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量 | | | | | | | | | |
|-----------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 投与開始時 | 1カ月後 | 3カ月後 | 6カ月後 | 12カ月後 | 18カ月後 | 24カ月後 | 30カ月後 | 36カ月後 | 最終評価時 |
| | 例数 | 1,341 | 1,015 | 1,104 | 1,043 | 1,030 | 805 | 753 | 664 | 663 | 1,341 |
| HbA1c (%) | 平均値 | 7.53 | 7.10 | 6.76 | 6.63 | 6.62 | 6.58 | 6.57 | 6.56 | 6.56 | 6.73 |
| | ±標準偏差 | ±1.26 | ±1.04 | ±0.86 | ±0.74 | ±0.74 | ±0.70 | ±0.69 | ±0.73 | ±0.71 | ±0.97 |
| 変化量 (%) | 平均値 | - | -0.45 | -0.79 | -0.84 | -0.83 | -0.81 | -0.82 | -0.83 | -0.84 | -0.81 |
| | ±標準偏差 | - | ±0.58 | ±1.01 | ±1.05 | ±1.10 | ±1.08 | ±1.10 | ±1.11 | ±1.13 | ±1.14 |

表 13 α -GI 併用時の HbA1c の変化

| | | HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量 | | | | | | | | | |
|-----------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 投与開始時 | 1カ月後 | 3カ月後 | 6カ月後 | 12カ月後 | 18カ月後 | 24カ月後 | 30カ月後 | 36カ月後 | 最終評価時 |
| | 例数 | 612 | 504 | 535 | 526 | 498 | 423 | 394 | 353 | 331 | 612 |
| HbA1c (%) | 平均値 | 7.70 | 7.35 | 7.13 | 6.94 | 6.89 | 6.96 | 6.97 | 6.88 | 6.94 | 7.08 |
| | ±標準偏差 | ±1.30 | ±1.12 | ±1.12 | ±1.03 | ±0.92 | ±0.92 | ±0.99 | ±0.96 | ±1.05 | ±1.22 |
| 変化量 (%) | 平均値 | - | -0.33 | -0.54 | -0.70 | -0.75 | -0.62 | -0.66 | -0.73 | -0.72 | -0.63 |
| | ±標準偏差 | - | ±0.71 | ±1.07 | ±1.13 | ±1.05 | ±1.19 | ±1.21 | ±1.27 | ±1.32 | ±1.38 |

5.2. 特定使用成績調査 II (TZD 併用に関する調査)

本調査において、本剤と TZD 併用が HbA1c に及ぼす影響は、表 14 のとおりであった。これは承認時までの臨床試験における有効性（国内第 II/III 相 TZD 併用継続長期投与試験における本剤 25 mg 併用の 52 週後の HbA1c が投与開始時と比べ 0.65%低下）と類似の結果であった。

表 14 TZD 併用時の HbA1c の変化

| | | HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量 | | | | | |
|-----------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 投与開始時 | 1カ月後 | 3カ月後 | 6カ月後 | 12カ月後 | 最終評価時 |
| | 例数 | 1,124 | 879 | 1,005 | 988 | 949 | 1,124 |
| HbA1c (%) | 平均値 | 7.67 | 7.44 | 7.18 | 7.12 | 7.00 | 7.10 |
| | ±標準偏差 | ±1.18 | ±1.06 | ±0.99 | ±1.02 | ±0.96 | ±1.10 |
| 変化量 (%) | 平均値 | - | -0.25 | -0.47 | -0.53 | -0.64 | -0.57 |
| | ±標準偏差 | - | ±0.60 | ±0.99 | ±1.10 | ±1.13 | ±1.14 |

5.3. 特定使用成績調査 III (SU 併用に関する調査)

本調査において、本剤と SU 併用が HbA1c に及ぼす影響は、表 15 のとおりであった。これは投与期間が異なるものの、承認時までの臨床試験における有効性（国内第 II/III 相 SU 併用試験の 12 週後の HbA1c が投与開始時と比べ 0.65%低下）と類似の結果であった。

表 15 SU 併用時の HbA1c の変化

| | | HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量 | | | | | |
|-----------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | | 投与開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 | 12 カ月後 | 最終評価時 |
| | 例数 | 830 | 655 | 710 | 725 | 670 | 830 |
| HbA1c (%) | 平均値 | 8.03 | 7.67 | 7.33 | 7.23 | 7.25 | 7.38 |
| | ±標準偏差 | ±1.35 | ±1.17 | ±1.12 | ±1.05 | ±1.07 | ±1.20 |
| 変化量 (%) | 平均値 | - | -0.40 | -0.66 | -0.72 | -0.64 | -0.65 |
| | ±標準偏差 | - | ±0.71 | ±1.12 | ±1.12 | ±1.11 | ±1.15 |

5.4. 特定使用成績調査 IV (BG 併用に関する調査)

本調査において、本剤と BG 併用が HbA1c に及ぼす影響は、表 16 のとおりであった。これは投与期間が異なるものの、承認時までの臨床試験における有効性（国内第 II/III 相メトホルミン併用試験の 12 週後の HbA1c が投与開始時と比べ 0.64% 低下）と類似の結果であった。

表 16 BG 併用時の HbA1c の変化

| | | HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量 | | | | | |
|-----------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | | 投与開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 | 12 カ月後 | 最終評価時 |
| | 例数 | 880 | 671 | 768 | 776 | 723 | 880 |
| HbA1c (%) | 平均値 | 7.84 | 7.51 | 7.25 | 7.19 | 7.15 | 7.26 |
| | ±標準偏差 | ±1.22 | ±1.07 | ±1.09 | ±1.12 | ±1.06 | ±1.19 |
| 変化量 (%) | 平均値 | - | -0.35 | -0.59 | -0.62 | -0.65 | -0.58 |
| | ±標準偏差 | - | ±0.63 | ±0.94 | ±1.01 | ±1.03 | ±1.07 |

5.5. 特定使用成績調査 V (インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等との併用に関する調査)

本調査において、本剤とインスリン製剤併用、速効型インスリン分泌促進剤併用及び SGLT-2 阻害剤併用が HbA1c に及ぼす影響は、表 17～表 19 のとおりであった。これらは承認時までの臨床試験における有効性（国内第 III 相インスリン製剤併用試験及び国内第 III 相速効型インスリン分泌促進剤併用試験の 52 週後の HbA1c が本剤投与開始時と比べそれぞれ 1.00% 及び 0.46% 低下）と概ね類似の結果であり、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 17 インスリン製剤併用時の HbA1c の変化

| | | HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量 | | | | | |
|-----------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | | 投与開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 | 12 カ月後 | 最終評価時 |
| HbA1c (%) | 例数 | 559 | 463 | 494 | 477 | 425 | 557 |
| | 平均値 | 8.44 | 7.96 | 7.73 | 7.68 | 7.77 | 7.76 |
| | ±標準偏差 | ±1.66 | ±1.26 | ±1.29 | ±1.27 | ±1.36 | ±1.38 |
| 変化量 (%) | 例数 | - | 455 | 485 | 468 | 417 | 546 |
| | 平均値 | - | -0.48 | -0.68 | -0.69 | -0.56 | -0.66 |
| | ±標準偏差 | - | ±1.02 | ±1.50 | ±1.51 | ±1.49 | ±1.62 |

表 18 速効型インスリン分泌促進剤併用時の HbA1c の変化

| | | HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量 | | | | | |
|-----------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | | 投与開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 | 12 カ月後 | 最終評価時 |
| HbA1c (%) | 例数 | 160 | 143 | 147 | 143 | 131 | 162 |
| | 平均値 | 7.60 | 7.32 | 7.23 | 7.09 | 6.93 | 7.10 |
| | ±標準偏差 | ±1.05 | ±1.02 | ±1.07 | ±1.20 | ±0.81 | ±1.18 |
| 変化量 (%) | 例数 | - | 141 | 144 | 140 | 128 | 158 |
| | 平均値 | - | -0.29 | -0.41 | -0.48 | -0.56 | -0.49 |
| | ±標準偏差 | - | ±0.45 | ±0.73 | ±0.86 | ±0.80 | ±0.94 |

表 19 SGLT-2 阻害剤併用時の HbA1c の変化

| | | HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量 | | | | | |
|-----------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | | 投与開始時 | 1 カ月後 | 3 カ月後 | 6 カ月後 | 12 カ月後 | 最終評価時 |
| HbA1c (%) | 例数 | 96 | 81 | 79 | 77 | 88 | 101 |
| | 平均値 | 7.66 | 7.30 | 7.08 | 7.04 | 6.99 | 7.04 |
| | ±標準偏差 | ±1.38 | ±1.08 | ±0.97 | ±1.05 | ±0.88 | ±0.87 |
| 変化量 (%) | 例数 | - | 79 | 76 | 72 | 83 | 96 |
| | 平均値 | - | -0.38 | -0.64 | -0.69 | -0.63 | -0.60 |
| | ±標準偏差 | - | ±0.65 | ±1.18 | ±1.30 | ±1.16 | ±1.10 |

6. 措置報告及び研究報告

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、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の措置報告は 7 件、研究報告は 12 件であった。概要は表 21 に示すとおりであり、現時点で対応中の事案はない。

表 21 措置報告及び研究報告の概要

| | |
|------|--|
| 措置報告 | ① 膝障害リスクに関する報告（2 件、平成 25 年 3 月等） ② 関節痛リスクに関する報告（3 件、平成 27 年 9 月等） ③ 心不全リスクに関する報告（平成 28 年 4 月） ④ 肝機能不全患者への投与リスクに関する報告（平成 30 年 1 月） |
| 研究報告 | ① 催奇形性リスクに関する報告（平成22年6月） ② 心血管イベントリスクに関する報告（4件、平成26年10月等） ③ 心筋梗塞と腎不全リスクに関する報告（平成26年12月） ④ 急性膵炎リスクに関する報告（2件、平成28年2月等） ⑤ 癌リスクに関する研究報告（2件、平成28年5月等） ⑥ 膵臓、胃腸、胆嚢の事象発現リスクに関する報告（平成28年6月） ⑦ 水疱性類天疱瘡リスクに関する報告（平成30年1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効能に関する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