

再審査報告書

令和2年2月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	シュアポスト錠 0.25 mg シュアポスト錠 0.5 mg
有効成分名	レパグリニド
申請者名	大日本住友製薬株式会社
承認の 効能・効果	2型糖尿病
承認の 用法・用量	通常、成人にはレパグリニドとして1回0.25 mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25～0.5 mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1 mgまで増量することができる。
承認年月日	1. 平成23年1月21日※1 2. 平成25年2月28日（ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤との併用効能の追加） 3. 平成26年11月18日（2型糖尿病、効能・効果の変更）
再審査期間	1. 8年 2. 1.の残余期間（平成25年2月28日～平成31年1月20日） 3. 1.の残余期間（平成26年11月18日～平成31年1月20日）
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。※2
備 考	※1 初回承認時の効能・効果 2型糖尿病における食後血糖推移の改善 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 ※2 「2型糖尿病」への効能・効果の一部変更承認取得時に承認条件が付与された。

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 11 月 18 日の承認事項一部変更承認時に策定された、シュアポスト錠 0.25 mg、同錠 0.5 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 ・肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系リスク 	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者への投与時における安全性 ・腎機能障害患者への投与時における安全性 ・肝機能障害患者への投与時における安全性 ・インスリン製剤併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・長期使用における有効性 ・ビグアナイド系（以下、「BG 系」）又はチアゾリジン系（以下、「TZD 系」）薬剤併用における有効性 ・ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、「DPP-4」）阻害剤、インスリン製剤又はナトリウム・グルコース共輸送体 2（以下、「SGLT2」）阻害剤等併用時の有効性 		

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（長期） ・特定使用成績調査（BG 系又は TZD 系薬剤併用） ・特定使用成績調査（DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等併用） ・インスリン製剤併用製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期） ・特定使用成績調査（BG 系又は TZD 系薬剤併用） ・特定使用成績調査（DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等併用） ・インスリン製剤併用製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者向け指導箋（シュアポスト錠 0.25 mg、シュアポスト錠 0.5 mg を服用される方へ）の作成、提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3～5 に示す特定使用成績調査 I～III 及び表 6 に示す製造販売後臨床試験が実施された。なお、特定使用成績調査 I 及び II は医薬品リスク管理計画を策定する前に開始された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I（長期使用に関する調査）	
目的	本剤が使用された症例について投与 3 年間調査を継続し、本剤の使用実態下における安全性、有効性を検討する。
安全性検討事項	低血糖、肝機能障害、心血管系リスク、高齢者への投与時における安全性、腎機能障害患者への投与時における安全性、肝機能障害患者への投与時における安全性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を新たに投与された 2 型糖尿病の患者
実施期間	平成 23 年 11 月から平成 29 年 9 月
目標症例数	3,000 例

表 3 特定使用成績調査 I の概要 (続き)

観察期間	本剤の投与開始日から 3 年間 ただし、観察期間内に中止した症例は、その時点までを観察期間とする。
実施施設数	484 施設
収集症例数	3,553 例
安全性解析対象症例数	3,484 例
有効性解析対象症例数	2,934 例
備考	

表 4 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II (BG 系又は TZD 系薬剤併用調査)	
目的	BG 系又は TZD 系薬剤に、本剤が新たに併用された患者について、本剤投与開始後 1 年間観察し、製造販売後の使用実態下における長期併用時の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	低血糖、肝機能障害、心血管系リスク、高齢者への投与時における安全性、腎機能障害患者への投与時における安全性、肝機能障害患者への投与時における安全性、BG 系又は TZD 系薬剤の用量違い併用時の安全性
調査方法	中央登録方式
対象患者	BG 系又は TZD 系薬剤投与中に本剤を新たに投与された 2 型糖尿病の患者
実施期間	平成 25 年 11 月から平成 29 年 4 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 ただし、観察期間内に本剤を中止した症例は、その時点までを観察期間とする。
実施施設数	202 施設
収集症例数	1,215 例
安全性解析対象症例数	1,181 例
有効性解析対象症例数	980 例
備考	

表 5 特定使用成績調査 III の概要

特定使用成績調査 III (DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等の併用調査)	
目的	DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等に本剤が新たに併用された患者について、使用実態下における長期併用時の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	低血糖、肝機能障害、心血管系リスク、高齢者への投与時における安全性、腎機能障害患者への投与時における安全性、肝機能障害患者への投与時における安全性、DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等併用時の安全性
調査方法	中央登録方式
対象患者	DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等 (α -グルコシダーゼ阻害剤、BG 系薬剤、TZD 系薬剤以外) に本剤を新たに投与された 2 型糖尿病の患者 (同日併用投与開始も可)
実施期間	平成 27 年 5 月から平成 30 年 4 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 ただし、観察期間内に本剤を中止した症例は、その時点までを観察期間とする。
実施施設数	203 施設
収集症例数	1,115 例
安全性解析対象症例数	1,094 例
有効性解析対象症例数	974 例
備考	

表 6 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用試験）	
目的	食事療法・運動療法に加え、インスリン製剤を使用しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とし、本剤をインスリン製剤併用下で投与したときの有効性及び安全性を評価する。また、長期投与における有効性及び安全性を評価する。
安全性検討事項	インスリン製剤併用時の安全性
試験デザイン	12週間の二重盲検治療期（二重盲検期）及び40週間の非盲検継続治療期（継続治療期）から成る。二重盲検期は、多施設共同、プラセボ対照、ランダム化（併用する血糖降下剤の種類を層とした層別割付け）、二重盲検、並行群間比較法で実施する。継続治療期は、多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減法で実施する。
対象患者	試験実施計画書で被験者として規定されたすべての選択基準を満たし、除外基準に抵触しない2型糖尿病の患者
実施期間	平成28年5月から平成29年12月
用法・用量	二重盲検期： 持効型インスリン製剤（用法・用量一定）及び食事療法・運動療法（内容一定）併用下で、本剤又はプラセボを1日3回毎食直前（食前10分以内）に二重盲検下で12週間経口投与した。本剤の投与量は、2週後の来院時まで（低投与量期）は0.75mg/日、その後12週後の来院時まで（高投与量期）は1.5mg/日とした。 継続治療期： 持効型インスリン製剤（用法・用量一定）及び食事療法・運動療法（内容一定）併用下で、本剤を1日3回毎食直前（食前10分以内）に非盲検下で40週間経口投与する。本剤の投与量は、二重盲検期の投与開始より起算して12週後の来院時より14週後の来院時までは0.75mg/日とし、14週後の来院時に安全性に問題がないと判断された場合は1.5mg/日に増量する。
観察期間	二重盲検期（12週間）、継続治療期（40週間）
予定症例数	ランダム化され二重盲検期に入る被験者として100例（各群50例） 二重盲検期の12週間の投与を完了し安全性に問題がない被験者は継続治療期に移行する（最大100例）
評価項目	主要評価項目：投与12週後のHbA1c値の試験薬投与開始前からの変化量 副次的評価項目： 1. 評価時期ごとのHbA1c値及び試験薬投与開始前からの変化量 2. 評価時期ごとの糖尿病治療目標（HbA1c値：7.0%未満及び6.0%未満）達成割合 3. 評価時期ごとの空腹時血糖値及び試験薬投与開始前からの変化量 4. 評価時期ごとのグリコアルブミン値及び試験薬投与開始前からの変化量 5. 評価時期ごとの食後血糖値、食後血清インスリン値、食後血漿グルカゴン値及び食後血清C-ペプチド値（それぞれ、AUC _{0-3h} 、0 ^註 、0.5、1、2及び3時間値：食事負荷試験実施時）及び試験薬投与開始前からの変化量 安全性評価項目： 有害事象、副作用及び重篤な有害事象、低血糖、臨床検査値、体重、バイタルサイン、12誘導心電図
投与症例数	117例
安全性解析対象症例数	114例
有効性解析対象症例数	114例
備考	註：空腹時

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表7に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 7 患者向け資料の作成及び提供の概要

患者向け指導箋（シュアポスト錠0.25mg、シュアポスト錠0.5mgを服用される方へ）の作成、提供	
目的	本剤による副作用を未然に防ぐ又は早期発見、早期対処につなげるために、予防方法、自覚症状、対処方法について、患者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	低血糖
具体的な方法	医療関係者に提供し、患者への説明用に資料の活用を依頼する。
実施期間	医薬品リスク管理計画書の初版作成時（平成26年11月28日）から実施中
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. 安全性検討事項

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、特定使用成績調査 I～III における発現状況は表 8 のとおりであった。承認時の国内臨床試験における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的懸念となる事項はなかった。今回の調査結果から、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念は生じず、特段の対応は不要と判断した。

表 8 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	
	長期使用		BG 系又は TZD 系薬剤併用		DPP-4 阻害剤、 インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤併用	
安全性解析対象症例数	3,484		1,181		1,094	
安全性検討事項	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}	7 (0.2)	117 (3.4)	1 (0.1)	26 (2.2)	2 (0.2)	22 (2.0)
肝機能障害 ^{※2}	0	15 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—	—	—
心血管系イベント ^{※3}	2 (0.1)	0	0	0	0	0
MedDRA/J version	20.0		19.1		21.0	

下記において、器官別大分類を SOC、基本語を PT と略、MedDRA は省略する。

※1：調査担当医師が低血糖又は低血糖に関連する症状と判断した副作用

※2：SOC が「肝胆道系障害」の副作用及び「臨床検査」のうち PT が肝機能に関連する検査値異常

※3：SOC が「心臓障害」のうち、動悸以外の PT 及び高血圧緊急症を含む副作用。なお、動悸は自覚症状であり、必ずしも心臓障害に起因するとは限らないことから、心血管系イベントから除外した。

重要な不足情報について、特定使用成績調査 I～III における高齢者（65 歳以上）、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者、インスリン製剤併用患者における副作用発現割合は表 9 のとおりであった。高齢者及び腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における副作用発現割合は、それぞれ非高齢者、腎機能障害なし又は肝機能障害なしの患者と比較し、全体的に高い傾向にあったが、本剤の添付文書の「1.慎重投与」の項に高齢者、肝機能障害及び重度の腎機能障害を有する患者を記載し、注意喚起をしていることから、現時点で特段の対応は不要と判断した。また、製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用）における安全性について、低血糖の副作用発現割合は、二重盲検期では 13.8%（8/58 例）、試験全体では 21.9%（25/114 例）であり、いずれも重大な低血糖ではなく、低血糖による試験薬の中止、持効型インスリン製剤の中止、減量、増量もなく、新たに問題となる点は認められず、特段の対応は不要と考えた。

表9 重要な不足情報に関する副作用の発現状況

	特定使用成績調査 I		特定使用成績調査 II		特定使用成績調査 III	
	発現割合	発現症例数 /全症例数	発現割合	発現症例数 /全症例数	発現割合	発現症例数 /全症例数
高齢者	7.1%	138/1,932 例	5.5% ^{※1}	34/622 例	4.9%	33/680 例
非高齢者	5.9%	91/1,552 例	2.9%	16/559 例	3.4%	14/414 例
腎機能障害あり	8.8% ^{※2}	54/611 例	6.5%	10/155 例	5.7%	18/316 例
腎機能障害なし	6.1%	175/2,873 例	3.9%	40/1,026 例	3.7%	29/778 例
肝機能障害あり	8.2%	57/693 例	6.7%	15/224 例	5.2%	13/249 例
肝機能障害なし	6.2%	172/2,791 例	3.7%	35/957 例	4.0%	34/845 例
インスリン製剤 併用あり	-	-	-	-	3.1%	6/191 例
インスリン製剤 併用なし	-	-	-	-	4.5%	41/903 例

※1 高齢者と非高齢者の間に有意差が認められた。

※2 腎機能障害なしと比較し、有意差は認められたが、投与開始前の eGFR のカテゴリー別では副作用発現割合に差は認められなかった。

4.2. 製造販売後臨床試験における副作用発現状況

製造販売後臨床試験の安全性解析対象症例（プラセボ群 59 例及び本剤群 58 例、二重盲検期：12 週間）における主な副作用（基本語別で、いずれかの群において 2 例以上）の発現状況、及び試験全体の安全性解析対象症例（114 例、二重盲検期+40 週間の本剤継続投与）における主な副作用（基本語別で 3 例以上）の発現状況は表 10 のとおりであった。試験全体において、低血糖の副作用は 25 例（21.9%）に認められたが、いずれも重大なものではなく、また、重篤な副作用及び本剤の投与中止又は休薬に至った副作用は発現しなかった。なお、本剤の減量に至った副作用が 2 例（1.8%）に認められた。以上より、本剤とインスリン製剤併用時の安全性に新たな問題点はないと判断した。

表 10 製造販売後臨床試験における主な副作用の発現状況

	副作用名	発現症例数（発現割合%）	
		プラセボ群	本剤群
盲 検 期	臨床検査		
	血中ブドウ糖減少	2 (3.4)	2 (3.4)
	代謝および栄養障害		
	低血糖	2 (3.4)	8 (13.8)
試 験 全 体	臨床検査		
	血中ブドウ糖減少	8 (7.0)	
	体重増加	3 (2.6)	
	代謝および栄養障害		
	低血糖	25 (21.9)	
	皮膚および皮下組織障害		
	多汗症	3 (2.6)	

MedDRA/J version 18.1

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知・重篤 48 例 59 件、既知・重篤 145 例 162 件、未知・非重篤 155 例 166 件であった。転帰死亡の副作用は低血糖 2 例、脳出血、くも膜下出血、イレウス、死亡の各 1 例、計 6 例であった。いずれも本剤との因果関係は判定困難あるいは他の要因も考えられる症例であり、現時点で新たな対応は不要と考えた。なお、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」から予測できない副作用は 203 例 223 件あり、主な副作用（MedDRA 基本語別で総数 5 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、今後同様の情報収集に努めることとした。

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	203	223	48	57	155	166
代謝および栄養障害	43	45	9	10	34	35
食欲減退	11	11	2	2	9	9
コントロール不良の糖尿病	10	10	2	2	8	8
高血糖	5	5	0	0	5	5
神経系障害	18	18	8	8	10	10
味覚異常	8	8	0	0	8	8
胃腸障害	32	32	4	4	28	28
消化不良	5	5	0	0	5	5
鼓腸	5	5	0	0	5	5
嘔吐	8	8	1	1	7	7
皮膚および皮下組織障害	18	18	3	3	15	15
脱毛症	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	24	24	9	9	15	15
胸部不快感	6	6	1	1	5	5
薬物相互作用	7	7	6	6	1	1
臨床検査	26	26	3	3	23	23
血中ブドウ糖増加	6	6	1	1	5	5

MedDRA/J version 21.1

*同一症例において、基本語が同一となる副作用が複数回発現した場合の件数は 1 件と計算した。

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、本再審査報告書では、特に断りを入れない限り、HbA1c は NGSP 値とした。

5.1. 特定使用成績調査 I（長期使用に関する調査）

本剤の長期使用による HbA1c 値及びその変化量に及ぼす影響は、表 12 のとおりであった。承認時までの国内二重盲検並行群間比較試験における HbA1c は、投与開始時から $1.17 \pm 0.62\%$ （平均値±標準偏差）低下しており、本調査における HbA1c の低下は、承認時と比べ若干小さかった。今回の調査では、臨床試験の選択基準である HbA1c 値が 6.9%未満を満たさない症例が 3 割程度含まれており、承認時までの臨床試験と比べ、前治療薬、併用薬剤、患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。また、本剤の 1 年を越えた長期使用においても HbA1c 値の低下は維持された。

表 12 長期使用による HbA1c 値及びその変化量

評価時期	投与開始時	HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量							
		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 ^{※2}
症例数	2,934	2,518	2,288	2,080	1,666	1,600	1,383	1,321	2,934
開始時 HbA1c ^{※1}	7.69 ±1.44	7.70 ±1.42	7.66 ±1.41	7.66 ±1.38	7.63 ±1.32	7.62 ±1.32	7.60 ±1.27	7.58 ±1.27	7.69 ±1.44
評価時 HbA1c ^{※1}	-	6.96 ±1.05	6.90 ±1.04	6.92 ±1.02	6.92 ±1.01	6.86 ±0.92	6.85± 0.89	6.83 ±0.82	7.05 ±1.20
HbA1c 変化量 ^{※1}	-	-0.74 ±1.28	-0.77 ±1.35	-0.74 ±1.30	-0.70 ±1.31	-0.76 ±1.29	-0.75 ±1.26	-0.75 ±1.26	-0.64 ±1.46

※1 : HbA1c 値及びその変化量は平均値±標準偏差 (%) で示す。

※2 : 本調査に登録された症例ごとの最終評価時のデータを集計した。

5.2. 特定使用成績調査 II (BG 系又は TZD 系薬剤併用調査)

本剤と BG 又は TZD との併用が HbA1c に及ぼす影響は、表 13 のとおりであった。承認時までの 2 つの国内臨床試験 (メトホルミン併用第 III 相試験及びピオグリタゾン併用第 III 相試験) における HbA1c は、投与開始時と比べ、それぞれ、 $0.98 \pm 0.72\%$ 及び $0.93 \pm 0.51\%$ (平均値±標準偏差) 低下しており、本調査における HbA1c の低下は若干小さかった。今回の調査と承認時までの臨床試験では、併用薬剤、患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、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 13 BG 併用又は TZD 併用時の HbA1c 値及びその変化量

BG 併用		HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量				
評価時期	投与開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	最終評価時 ^{※2}
症例数	814	702	664	593	586	814
開始時 HbA1c ^{※1}	7.81±1.24	7.80±1.23	7.78±1.22	7.79±1.24	7.79±1.20	7.81±1.24
評価時 HbA1c ^{※1}	-	7.09±0.94	7.04±0.98	7.03±0.94	7.09±0.93	7.14±0.97
HbA1c 変化量 ^{※1}	-	-0.71±1.04	-0.75±1.09	-0.76±1.13	-0.71±1.13	-0.67±1.17
TZD 併用		HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量				
評価時期	投与開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	最終評価時 ^{※2}
症例数	249	196	192	166	180	249
開始時 HbA1c ^{※1}	7.76±1.14	7.70±1.17	7.64±1.08	7.65±1.04	7.77±1.05	7.76±1.14
評価時 HbA1c ^{※1}	-	7.03±0.96	7.07±1.16	6.96±0.94	7.07±0.88	7.12±1.10
HbA1c 変化量 ^{※1}	-	-0.67±0.95	-0.57±1.10	-0.69±0.92	-0.70±0.98	-0.65±1.19

※1 : HbA1c 値及びその変化量は平均値±標準偏差 (%) で示す。

※2 : 本調査に登録された症例ごとの最終評価時のデータを集計した。

5.3. 特定使用成績調査 III (DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等の併用調査)

本剤と DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤との併用が HbA1c に及ぼす影響は表 14 のとおりであった。承認時までの国内 DPP-4 阻害剤併用長期投与試験における HbA1c は、投与開始時と比べ、 $0.50 \pm 0.82\%$ (平均値±標準偏差) 低下しており、今回の調査とは患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、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 14 DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤の併用時の HbA1c 値及びその変化量

DPP-4 阻害剤併用		HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量				
	投与開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	最終評価時 ^{※2}
症例数	865	750	706	630	652	865
開始時 HbA1c ^{※1}	7.88±1.33	7.93±1.35	7.90±1.35	7.88±1.34	7.88±1.31	7.88±1.33
評価時 HbA1c ^{※1}	-	7.10±1.01	7.04±1.00	7.09±1.01	7.05±0.91	7.11±1.09
HbA1c 変化量 ^{※1}	-	-0.83±1.31	-0.86±1.39	-0.78±1.39	-0.83±1.30	-0.78±1.37
インスリン製剤併用		HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量				
	投与開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	最終評価時 ^{※2}
症例数	172	152	146	125	138	172
開始時 HbA1c ^{※1}	8.28±1.48	8.33±1.52	8.27±1.53	8.32±1.61	8.26±1.55	8.28±1.48
評価時 HbA1c ^{※1}	-	7.41±1.01	7.37±0.98	7.47±1.05	7.33±1.05	7.40±1.05
HbA1c 変化量 ^{※1}	-	-0.91±1.67	-0.89±1.76	-0.85±1.82	-0.94±1.78	-0.89±1.69
SGLT2 阻害剤併用		HbA1c の経時変化と投与開始時からの変化量				
	投与開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	最終評価時 ^{※2}
症例数	116	99	84	84	90	116
開始時 HbA1c ^{※1}	8.16±1.44	8.24±1.45	8.10±1.47	8.05±1.43	8.08±1.40	8.16±1.44
評価時 HbA1c ^{※1}	-	7.44±1.13	7.41±1.05	7.34±1.11	7.32±0.98	7.37±1.07
HbA1c 変化量 ^{※1}	-	-0.79±1.10	-0.69±1.15	-0.71±1.15	-0.76±1.15	-0.79±1.19

※1 : HbA1c 値及びその変化量は平均値±標準偏差 (%) で示す。

※2 : 本調査に登録された症例ごとの最終評価時のデータを集計した。

5.4. 製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用試験）

有効性解析対象症例（プラセボ群 59 例、本剤群 58 例）における二重盲検期及び継続治療期の HbA1c 値及びその変化量の推移は表 15 のとおりである。二重盲検期（12 週後まで）において、プラセボ群においては HbA1c の低下は認められなかったが、本剤群において HbA1c は低下した。継続治療期において、プラセボから本剤投与に切替えた群では切替え後に HbA1c は低下した。また、切替え群及び本剤継続群とも、継続治療期中の HbA1c の平均値は 7% 台で維持された。二重盲検期において、本剤投与により、糖尿病治療目標である HbA1c 値 7.0% 未満であった被験者の割合はベースライン時の 5.2%（3/58 例）から投与 12 週後には 32.8%（19/58 例）と増加し、食後血糖値及び食後血清インスリン値の AUC_{0-3h} はそれぞれ開始時の 722±119 から 611±126 mg hr/dL に、55.4±39.9 から 86.0±62.3 μU hr/mL に改善した。以上より、本剤とインスリン製剤併用時の有効性に新たな問題点はなく、特段の対応は不要と考えた。

表 15 二重盲検期の HbA1c 値及びその変化量及び継続治療期の HbA1c 値推移

二重盲検期	プラセボ群			本剤群		
	症例数	測定値 ^{※1}	変化量 ^{※1}	症例数	測定値 ^{※1}	変化量 ^{※1}
開始時	59	8.11±0.82	—	58	8.24±0.89	—
12 週後	56	8.45±1.04	0.31±0.53	57	7.39±0.87	-0.84±0.57
継続治療期	プラセボ投与から本剤投与に切替え群			本剤投与継続群		
24 週後 ^{※2}	56	7.49±0.90	-0.97±0.61 ^{※3}	55	7.82±1.08	-0.43±0.79
36 週後 ^{※2}	56	7.53±0.93	-0.93±0.77 ^{※3}	54	7.74±1.03	-0.47±0.87
52 週後 ^{※2}	55	7.63±0.99	-0.82±0.85 ^{※3}	53	7.72±1.06	-0.48±0.89

※1 平均値±標準偏差 (%)

※2 二重盲検期開始時からの週数を示す、継続治療期移行後の 12 週後、24 週後及び 40 週後に該当する。

※3 本剤切替え時（二重盲検期の 12 週後）からの変化量を示す。

製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用試験）における安全性・有効性の検討結果から、「使用上の注意」の2.重要な基本的注意（9）「本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。」から、「インスリン製剤又は」を削除すること及び本試験の成績を「臨床成績」の項に追記することは妥当と考えた。

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3件、研究報告は2件であった。それらの概要は表16に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 16 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① カナダにおいて、クロピドグレルとの薬物相互作用を添付文書に追記した（平成 27 年 8 月）。 ② カナダにおいて、pms-REPAGLINIDE 製剤の一部ロットが安定性試験の基準を満たさなかったため、回収された。ただし、国内製品には影響はない（平成 29 年 4 月）。 ③ カナダ規制当局は、中国の製造所が GMP 要件を遵守していないことを報告した。ただし、国内製品には影響はない（平成 30 年 10 月）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① インスリン及びその他の糖尿病治療薬による肝細胞癌リスクに関する報告（平成 27 年 8 月）。 ② グリニド系薬剤と入院を要する心不全リスクに関する報告（平成 29 年 12 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、申請者の提案した「使用上の注意」の改訂案（「使用上の注意」の「2.重要な基本的注意（9）」の項から「インスリン製剤又は」を削除及び「臨床成績」の項に製造販売後臨床試験の成績を追記）は了承できると判断した。また、その他に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