

再審査報告書

令和2年7月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エクア錠 50 mg
有 効 成 分 名	ビルダグリプチン
申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
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、ビルダグリプチンとして 50 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50 mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。
承 認 年 月 日	1. 平成 22 年 1 月 20 日* 2. 平成 25 年 2 月 28 日 (2 型糖尿病)
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 30 年 1 月 19 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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エクタ錠 50 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 から表 6 に示す特定使用成績調査、表 7 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要（調査 1402）

腎機能障害を有する患者を対象とした調査		
目的	中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対する本剤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	中等度以上の腎機能障害*を有する 2 型糖尿病患者	
重点調査項目	血清クレアチニン	
実施期間	平成 22 年 9 月から平成 29 年 12 月	
目標症例数	100 例	
観察期間	本剤の投与開始日から 1 年間	
実施施設数	53 施設	
収集症例数	237 例	
安全性解析対象症例数	234 例	
有効性解析対象症例数	234 例	
備考	*：腎機能障害の程度の参考基準	
	程度	血清クレアチニン (mg/dL)
	軽度	男 \leq 1.5、女 \leq 1.3
	中等度	男 1.5 $<$ ~ \leq 2.5、女 1.3 $<$ ~ \leq 2.0
重度	男 2.5 $<$ 、女 2.0 $<$	
	クレアチニンクリアランス (mL/min)	50 \leq (男女とも)
		30 \leq ~ \leq 50 (男女とも)
		$<$ 30 (男女とも)
	上記参考基準に加え、血清クレアチニンの程度、GFR (糸球体ろ過量)、血清総ビリルビン、蛋白、尿アルブミン、血尿、腎透析の有無、患者の自覚症状、合併症の種類等を担当医師の判断で判定する。	

表 2 特定使用成績調査 II の概要（調査 1403）

肝機能障害を有する患者を対象とした調査		
目的	軽度又は中等度の肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対する本剤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	軽度又は中等度の肝機能障害*を有する 2 型糖尿病患者	
重点調査項目	AST、ALT、総ビリルビン	
実施期間	平成 22 年 9 月から平成 29 年 12 月	
目標症例数	100 例	
観察期間	本剤の投与開始日から 1 年間	
実施施設数	57 施設	
収集症例数	336 例	
安全性解析対象症例数	327 例	
有効性解析対象症例数	327 例	
備考	*：肝機能障害の程度の参考基準	
	①AST 及び ALT を指標とした基準	
	程度	検査項目
	軽度	AST、ALT (IU/L)
中等度	AST、ALT (IU/L)	
重度	AST、ALT (IU/L)	
	基準値	ULN $<$ ~ $3.0\times$ ULN
		$3.0\times$ ULN $<$ ~ $5.0\times$ ULN
		$5.0\times$ ULN $<$
	AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ ULN：upper limit of normal 施設基準値上限	
	②上記①に加え指標とすることが望ましい臨床検査項目： 血清アルカリフォスファターゼ (IU/L)、血清総ビリルビン (mg/dL)、血清アルブミン (g/dL) 上記参考基準①及び②を参考に担当医師の判断で判定する。なお、重度の肝機能障害の症例は「禁忌」であるため、本調査では軽度から中等度の肝機能障害を合併する症例を登録可能とした。	

表3 特定使用成績調査Ⅲの概要（調査1401）

長期使用安全性及び心血管イベント等に関する調査	
目的	本剤長期使用時の安全性及び有効性、並びに心血管イベント等の発生状況等について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病患者
重点調査項目	AST、ALT、心血管イベント等*
実施期間	平成22年4月から平成29年12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	775施設
収集症例数	3,831例
安全性解析対象症例数	3,769例
有効性解析対象症例数	3,767例
備考	*心血管イベント等：症候性の冠動脈疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化性、心血管死、突然死等

表4 特定使用成績調査Ⅳの概要（調査1404）

他剤*との長期併用安全性に関する調査	
目的	本剤長期使用時に他の経口血糖降下薬やインスリンとの併用療法時における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	2型糖尿病患者
実施期間	平成25年3月から平成29年12月
目標症例数	3,000例
観察期間	本剤の投与開始日から1年間
実施施設数	479施設
収集症例数	3,072例
安全性解析対象症例数	3,006例
有効性解析対象症例数	3,006例
備考	*ピグアナイド系製剤（BG）、チアゾリジン誘導剤（TZD）、 α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）、速効型インスリン分泌促進薬（GND）、インスリン製剤（INS）、Sodium glucose transporter2（SGLT2）阻害剤、メトホルミン（MET）

表5 特定使用成績調査Ⅴの概要（調査JP01）

本剤使用早期の安全性評価及びHbA1c*変化量と患者背景の検討	
目的	本剤使用早期〔24週（6カ月）間以内〕の安全性、有効性及び患者背景について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病患者
重点調査項目	AST、ALT
実施期間	平成23年2月から平成29年12月
目標症例数	10,000例
観察期間	本剤の投与開始日から6カ月間
実施施設数	1,105施設
収集症例数	10,658例
安全性解析対象症例数	10,498例
有効性解析対象症例数	10,491例
備考	*HbA1c：ヘモグロビンA1c

表6 特定使用成績調査Ⅵの概要（調査JP04）

糖尿病合併症と患者背景、治療経過との関連性の評価	
目的	本剤2年間投与時の安全性、糖尿病合併症の発症及び増悪の頻度と治療経過との関連性及び有効性について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病患者
実施期間	平成25年2月から平成29年12月
目標症例数	20,000例

観察期間	本剤の投与開始日から2年間
実施施設数	1,907施設
収集症例数	19,501例
安全性解析対象症例数	19,218例
有効性解析対象症例数	19,213例
備考	

表7 製造販売後臨床試験の概要（試験1405）

インスリン効果不十分例における本剤併用時の有効性及び安全性の検討	
目的	メトホルミンの併用下又は非併用下でインスリンの投与を受けているが効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、全般的な血糖コントロール改善のために本剤を追加投与した場合の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象患者	メトホルミンの併用下又は非併用下で持効型、中間型、又は混合型インスリンの安定した用量の投与を受けている2型糖尿病患者
実施期間	平成25年12月から平成27年2月
用法・用量	試験薬：ビルダグリプチン50mgを1日2回経口投与する。 対照薬：ビルダグリプチンと外観が同一のプラセボを1日2回経口投与する。
観察期間	本剤又はプラセボの投与開始から12週間
予定症例数	152例（各群76例）
評価項目	有害事象、低血糖の発現率、HbA1c、空腹時血糖等
投与症例数	156例（本剤及びプラセボ各78例）
安全性解析対象症例数	156例
有効性解析対象症例数	156例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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（調査1402：腎機能障害患者）

4.1.1 副作用発現状況

主な副作用（総計が2件以上の発現のもの）は表8のとおりであり、腎機能障害の程度（中等度及び重度）によらず、同程度の副作用発現割合であった。重篤な副作用は、高アミラーゼ血症、胆石症、腎不全及びリパーゼ増加の各1件であり、腎不全（転帰：不明）以外の転帰はすべて回復であった。承認時までの試験の副作用発現割合25.7%（290/1,128/例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

表8 主な副作用発現状況*

項目	総計	腎機能障害の程度	
		中等度	重度
調査症例数	234	117	117
副作用発現症例	18	8	10
副作用発現件数	24	11	13
副作用発現割合（%）	7.7	6.8	8.5
副作用名	発現数（%）	発現数（%）	発現数（%）
代謝および栄養障害	8（3.4）	2（1.7）	6（5.1）
高血糖	3（1.3）	0	3（2.6）
食欲減退	2（0.9）	0	2（1.7）
腎および尿路障害	2（0.9）	1（0.9）	1（0.9）
腎不全	2（0.9）	1（0.9）	1（0.9）

臨床検査	7 (3.0)	5 (4.3)	2 (1.7)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	2 (1.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.9)	2 (1.7)	0

*: SOCは症例数、PTは件数

MedDRA/J ver. 20.0

4.1.2 重点調査項目

血清クレアチニンの推移は表9のとおりであり、腎機能障害の程度によらず同程度の変化量であった。

国内の臨床試験では中等度及び重度の腎機能障害患者での安全性は検討していないが、海外臨床試験（23137EI：中等度又は重度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者対象のプラセボ対照比較試験）では52週の観察期間における最終評価時の血清クレアチニンの変化量（増加）はプラセボ群の方が本剤群よりも大きかった。臨床試験と本調査では患者背景及や治療条件等が異なるため、直接的な比較は難しいが、血清クレアチニンの上昇傾向は本剤に大きく依存するものではなく、腎機能障害を有する患者集団の想定内の上昇と考えた。

表9 血清クレアチニンの推移^{*1}

項目	全体		腎機能障害の程度			
			中等度		重度	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与開始日又は開始直前	54	2.33±1.836	38	1.57±0.443	16	4.15±2.539
12カ月後	39	2.78±2.362	27	1.78±0.804	12	5.04±3.125
最終評価時	54	2.62±20.94	38	1.84±0.856	16	4.45±2.933
変化量 ^{*2}	54	0.28±0.913	38	0.28±0.551	16	0.30±1.481

*1: 単位は mg/dL

症例数は各観察時期で測定された症例数を表示した。

最終評価時は最終の投与終了日+30日以内で、最終投与日に最も近い検査日である。

投与開始日又は開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

*2: ベースラインからの変化量

本調査では、使用実態下での中等度・重度の腎機能障害を有する患者への本剤投与時の安全性に懸念を示す結果は認められなかった。

4.2 特定使用成績調査II（調査1403：肝機能障害患者）

4.2.1 副作用発現状況

主な副作用（総計で2件以上の発現のもの）は表10のとおりであり、肝機能障害の程度（軽度及び中等度）によらず、副作用発現割合は同程度であった。重篤な副作用は、薬疹（転帰：回復）と肝機能異常（転帰：改善傾向）各1件であった。承認時までの試験の副作用発現割合25.7%（290/1,128/例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

表10 主な副作用発現状況

項目	総計	肝機能障害の程度	
		軽度	中等度
調査症例数	327	272	55
副作用発現症例	8	7	1
副作用発現件数	11	10	1
副作用発現割合 (%)	2.4	2.6	1.8
副作用名	発現数 (%)	発現数 (%)	発現数 (%)
肝胆道系障害	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (1.8)
肝機能異常	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (1.8)
臨床検査	2 (0.6)	2 (0.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.6)	2 (0.7)	0

*: SOCは症例数、PTは件数

MedDRA/J ver. 20.0

4.2.2 重点調査項目

各重点調査項目の推移及び変化量は表11のとおりであった。

ALTは投与開始前から投与開始12カ月後にかけて低下傾向が認められ、AST及び総ビリルビンは投与開始前から投与開始12カ月後にかけて経時的な変動は認められなかった。また、AST上昇、ALT上昇及び血中ビリルビン上昇の副作用の発現は認められなかった。

表 11 重点調査項目の推移^{※1} 及び変化量^{※2}

項目	投与開始前		投与開始 12 カ月後		最終評価時		変化量	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	
AST	全体	112	43.0±22.28 IU/L	87	40.9±42.27 IU/L	112	42.7±42.58 IU/L	-0.3±36.09 IU/L
	軽度	92	39.8±16.40 IU/L	70	35.4±17.00 IU/L	92	37.2±19.75 IU/L	-2.6±17.86 IU/L
	中等度	20	57.6±36.62 IU/L	17	63.3±87.70 IU/L	20	67.7±89.02 IU/L	-10.1±77.09 IU/L
ALT	全体	114	53.6±33.97 IU/L	86	44.0±30.73 IU/L	114	47.7±41.53 IU/L	-5.9±26.34 IU/L
	軽度	94	49.0±23.38 IU/L	69	39.2±23.16 IU/L	94	42.6±26.17 IU/L	-6.3±20.47 IU/L
	中等度	20	75.3±59.88 IU/L	17	63.5±47.24 IU/L	20	71.3±78.69 IU/L	-4.1±45.49 IU/L
総ビリルビン	全体	201	0.80±0.353 mg/dL	135	0.85±0.428 mg/dL	201	0.83±0.410 mg/dL	0.04±0.333 mg/dL
	軽度	167	0.76±0.335 mg/dL	111	0.81±0.365 mg/dL	167	0.80±0.355 mg/dL	0.04±0.303 mg/dL
	中等度	34	0.99±0.379 mg/dL	24	1.02±0.627 mg/dL	34	1.01±0.586 mg/dL	0.02±0.459 mg/dL

※1：症例数は各観察時期で測定された症例数を表示した。
最終評価時は最終の投与終了日+30日以内で、最終投与日に最も近い検査日である。
投与開始日又は開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。
※2：ベースラインからの変化量

本調査では、使用実態下での軽度・中等度の肝機能障害を有する患者への本剤投与時の安全性に懸念を示す結果は認められなかった。一方で、中等度の肝機能障害を有する患者で重篤な副作用として肝機能異常が1例認められたことから、本剤投与開始後は定期的に肝機能検査を行いモニタリングすることが重要であることも示唆された。使用上の注意には、肝機能障害患者及び肝機能障害関連の副作用に対して注意喚起を行っており、本調査の結果からは添付文書の修正や追加等の新たな注意喚起の必要はないと考えた。

4.3 特定使用成績調査Ⅲ（調査 1401：長期使用安全性及び心血管イベント等発生状況）

4.3.1 副作用発現状況

主な副作用（PTの総計が5件以上発現）は表17のとおりであった。承認時までの臨床試験の副作用発現割合25.7%（290/1,128/例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。重篤な副作用は、低血糖、コントロール不良の糖尿病及び肝機能異常が各2件、高血糖及び悪心が各1件認められた（転帰はいずれも回復あるいは軽快）。血中クレアチニン増加及び血中尿素増加が各1件認められた（転帰はいずれも未回復）。転帰が死亡の重篤な副作用が1件（再生不良性貧血）認められたが、本剤との因果関係は不明であった。

また、投与時期別の副作用発現状況は、本剤投与期間が長くなるにつれて、副作用の発現割合が増加する傾向は認められず、PT別でも各期間で発現割合が顕著に上昇した副作用はなかった。

4.3.2 重点調査項目

AST及びALTの推移及び変化量は表12のとおりであった。

副作用は、AST増加4件及びALT増加7件（いずれも非重篤）であった。心血管イベント等の副

作用発現割合は0.11%（4/3,769例）で、動悸2件（非重篤）、プリンツメタル狭心症（非重篤）及び右室不全（重篤、患者転院により転帰不明）が各1件であった。

表 12 特定使用成績調査Ⅲにおける ALT 及び AST の推移及び変化量

項目	投与開始前		投与開始 36 カ月後		変化量*
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
AST	2,631	26.1±14.64 IU/L	1,134	24.7±14.14 IU/L	0.8±22.97 IU/L
ALT	2,650	27.8±19.93 IU/L	1,144	23.7±17.05 IU/L	-1.2±30.82IU/L

*：投与開始前から最終評価時の変化量

本剤の長期安全性及び心血管イベント等の発現状況を検討した結果、新たな注意喚起等の対応が必要となる結果は得られなかった。

4.4 特定使用成績調査Ⅳ（調査 1404：他剤との長期併用時の安全性）

主な副作用（PT の総計が 5 件以上発現）は表 17 のとおりであった。承認時までの臨床試験の副作用発現割合 25.7%（290/1,128/例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

抗糖尿病薬併用別の副作用発現割合は表 13 のとおりであり、SGLT2 阻害剤併用時の副作用はなかった。発現割合が 1%以上の副作用は、GND 症例の便秘及び血中ブドウ糖増加〔各 1.2%（3/245 例）〕のみであった。重篤な副作用は、7 件（低血糖、高血糖、食欲減退、網膜出血、間質性肺疾患、皮膚炎及びグリコヘモグロビン増加が各 1 件）認められた。このうち、網膜出血の 1 件の転帰は不明であったが、その他の事象の転帰は回復又は軽快であった。抗糖尿病薬と併用する際に安全性の懸念が高まる傾向はなかった。

表 13 抗糖尿病薬併用別の副作用発現割合

併用薬剤	本剤	BG	TZD	α-GI	GND	INS	MET 1000 mg/日 以上	MET 1000 mg/日 未満
副作用 発現割合	2.7% 811/3,006 例	2.7% 45/1,640 例	2.6% 11/419 例	1.9% 15/789 例	4.9% 12/245 例	3.3% 23/687 例	2.4% 16/658 例	2.6% 24/911 例

本剤と他の血糖降下薬やインスリンとの併用療法時の長期安全性を検討した結果、添付文書の見直し等の新たな注意喚起が必要となる結果はなかった。

4.5 特定使用成績調査Ⅴ（調査 JP01：本剤使用早期時の安全性）

4.5.1 副作用発現状況

主な副作用（PT の総計が 5 件以上発現）は表 17 のとおりで、承認時までの臨床試験の副作用発現割合 25.7%（290/1,128/例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。重篤な副作用は、低血糖 5 件、肝機能異常 2 件がみられたが、転帰はいずれも回復あるいは軽快であった。

投与時期別の副作用発現割合は表 14 のとおりで、投与初期の副作用発現割合が高かったが、投与初期に特筆すべき高頻度で発現する副作用はなかった。副作用の発現件数が最も多かった低血糖（35 件）は、すべての投与時期で発現しており、時期別での発現割合に留意すべき違いは認められなかった。

また、患者背景因子別の副作用発現状況を検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

4.5.2 重点調査項目

AST及びALTの推移は表15のとおりで、いずれも本剤投与後に大きな変動はみられなかった。また、副作用としてAST増加及びALT増加が各3件（いずれも非重篤）認められた。

表15 特定使用成績調査VにおけるALT及びASTの推移及び変化量

項目	投与開始前		投与開始24週後		変化量*
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
AST	5,495	25.7±14.67 IU/L	2,245	25.4±12.12 IU/L	0.4±13.80 IU/L
ALT	5,586	27.8±21.34 IU/L	2,277	25.7±17.97 IU/L	-1.2±16.75 IU/L

*：投与開始前から最終評価時の変化量

本剤投与と早期における本剤の安全性に懸念を示す結果は認められず、新たな注意喚起等の対応が必要となる結果は得られなかった。

4.6 特定使用成績調査VI（調査JP04：糖尿病合併症と患者背景、治療経過との関連性）

主な副作用（PTの総計が5件以上発現）は表17のとおりであった。承認時までの臨床試験の副作用発現割合25.7%（290/1,128例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な重篤な副作用は、低血糖14件、膵癌5件及び急性膵炎4件であった。転帰は、低血糖及び急性膵炎では全例が回復又は軽快し、膵癌は回復、未回復及び不明が各1件、死亡が2件であった。

また、投与時期別の副作用発現割合については、表16のとおりで、本剤長期投与より副作用の発現割合が増加する傾向は認められず、各期間で発現割合が顕著に上昇した副作用はなかった。

本調査の結果から、本剤を投与した2型糖尿病患者に対して長期投与した際の安全性について、新たな対応は不要と考える。

表14 特定使用成績調査Vにおける投与時期別の副作用発現割合

投与時期	副作用発現割合
投与開始後4週未満	0.8% (80/10,497例)
4週以上8週未満	0.4% (47/10,497例)
8週以上12週未満	0.4% (40/10,107例)
12週以上16週未満	0.3% (27/9,807例)
16週以上20週未満	0.2% (22/9,558例)
20週以上24週未満	0.1% (13/9,298例)
24週以上	0.2% (19/9,052例)

表16 特定使用成績調査VIにおける投与時期別の副作用発現割合

投与時期	副作用発現割合
投与開始後4週未満	0.9% (169/19,218例)
4週以上12週未満	0.8% (155/19,218例)
12週以上24週未満	0.8% (150/18,331例)
24週以上52週未満	1.0% (170/17,126例)
52週以上76週未満	0.7% (108/15,169例)
76週以上104週未満	0.6% (82/13,300例)
104週以上	0.1% (9/12,282例)

表17 特定使用成績調査III～VIにおける主な副作用発現状況*

特定使用成績調査	III	IV	V	VI
調査症例数	3,769	3,006	10,498	19,218
副作用発現症例数	200	81	256	828
副作用発現件数	246	90	311	1018
副作用発現割合 (%)	5.3	2.7	2.4	4.3
副作用名	発現数 (%)	発現数 (%)	発現数 (%)	発現数 (%)
代謝および栄養障害	49 (1.3)	20 (0.7)	57 (0.5)	251 (1.3)
低血糖	21 (0.6)	11 (0.4)	35 (0.3)	113 (0.6)
コントロール不良の糖尿病	12 (0.3)			54 (0.3)
高血糖	6 (0.2)		5 (0.0)	26 (0.1)
糖尿病			10 (0.1)	39 (0.2)
高尿酸血症				6 (0.0)
食欲減退				5 (—)
神経系障害			19 (0.2)	43 (0.2)
浮動性めまい			12 (0.1)	13 (0.1)
頭痛				5 (—)

胃腸障害	40 (1.1)	18 (0.6)	58 (0.6)	139 (0.7)
便秘	16 (0.4)	10 (0.3)	21 (0.2)	64 (0.3)
悪心	7 (0.2)		8 (0.1)	23 (0.1)
下痢	5 (0.1)		7 (0.1)	10 (0.1)
腹部不快感			10 (0.1)	6 (0.0)
腹部膨満			5 (0.0)	9 (0.0)
嘔吐				5 (0.0)
肝胆道系障害	19 (0.5)	6 (0.2)	39 (0.4)	54 (0.3)
肝機能異常	13 (0.3)	5 (0.2)	22 (0.2)	40 (0.2)
肝障害			14 (0.1)	10 (0.1)
心血管系イベント等				18 (0.1)
動悸				5 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			20 (0.2)	74 (0.4)
発疹			8 (0.1)	17 (0.1)
湿疹				15 (0.1)
そう痒症				13 (0.1)
薬疹				10 (0.1)
蕁麻疹				6 (0.0)
腎および尿路障害				38 (0.2)
腎機能障害				17 (0.1)
糖尿病性腎症				12 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (0.6)		31 (0.3)	51 (0.3)
末梢性浮腫	6 (0.2)		9 (0.1)	7 (0.0)
倦怠感			5 (0.0)	13 (0.1)
治療効果減弱				7 (0.0)
薬効不十分				5 (0.0)
臨床検査	37 (1.0)	20 (0.7)	39 (0.4)	170 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.2)			7 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				9 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (0.2)			
血中クレアチニン増加	6 (0.2)			
血中尿素増加	5 (0.1)			
血中ブドウ糖増加		6 (0.2)	6 (0.1)	37 (0.2)
血中ブドウ糖減少			5 (0.0)	
グリコヘモグロビン増加			5 (0.0)	46 (0.2)
尿中ブドウ糖陽性				23 (0.1)
血圧上昇				10 (0.1)
体重増加				24 (0.1)
尿中蛋白陽性				5 (0.0)
血管障害				8 (0.0)
高血圧				5 (0.0)
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)				6 (0.0)
膵癌				5 (0.0)

*：総計が5件以上の副作用発現がみられたものをまとめたもの（空欄は5件未満）。MedDRA/J ver. 20.0
特定使用成績調査Ⅲ、Ⅳ及びⅥのSOC及びPTは発現症例数、特定使用成績調査ⅤのSOCは発現症例数、PTは発現件数

4.7 製造販売後臨床試験（試験1405：インスリン併用下）

副作用発現割合は、インスリン併用下において本剤群が23.1%（18/78例）、プラセボ群が12.8%（10/78例）と本剤群で高かった。主な副作用（本剤群のPTが5%以上の発現）は、空腹（本剤群：7例9.0%、プラセボ群：1例1.3%）、多汗症（本剤群：7例9.0%、プラセボ群：1例1.3%）、無力症（本剤群：5例6.4%、プラセボ群：3例3.8%）、低血糖症（本剤群：4例5.1%、プラセボ群：1例1.3%）であった。これら低血糖を示唆する症状及び低血糖症の発現割合は本剤群で高かったが、その他の副作用は承認時までの臨床試験〔副作用発現割合25.7%（290/1,128例）〕と比較して副作用の種類や発現割合に大きな違いはみられなかった。

本試験の結果より、本剤とインスリン製剤との併用療法における安全性は示されたと考えた。

4.8 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は1,862例

2,502 件であり、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（既知）又は予測できない（未知）重篤な副作用はそれぞれ 982 例 1,065 件又は 1,064 例 1,437 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、未知・重篤な副作用は 1,064 例 1,437 件、未知・非重篤な副作用は 2,279 例 3,441 件であり、主な副作用（PT で 30 件以上の発現）は表 18 のとおりであった。原疾患（糖尿病）の影響や本剤投与との因果関係が不明であるなどの理由により、「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する。

表 18 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用名	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
	3,000	4,878	1,061	1,437	2,279	3,441
代謝および栄養障害	529	548	188	192	346	356
糖尿病	35	35	21	21	14	14
コントロール不良の糖尿病	255	255	108	108	147	147
高血糖	31	31	20	20	11	11
食欲減退	64	64	6	6	58	58
神経系障害	258	274	95	100	164	174
味覚異常	59	59	0	0	59	59
感覚鈍麻	33	34	0	0	33	34
胃腸障害	235	256	64	69	173	187
嚥下障害	33	33	4	4	29	29
腎および尿路障害	227	243	141	149	89	94
糖尿病性腎症	45	45	44	44	1	1
腎機能障害	74	74	50	50	24	24
一般・全身障害および投与部位の状態異常感	222	241	52	53	170	188
異常感	33	33	0	0	33	33
臨床検査	1,152	1,923	198	255	1,030	1,668
血中クレアチニン増加	127	127	21	21	106	106
血中ブドウ糖増加	217	218	75	75	143	143
血圧低下	56	56	5	5	51	51
拡張期血圧低下	77	77	2	2	75	75
血中トリグリセリド増加	173	174	15	15	158	159
血中尿素増加	92	92	5	5	87	87
血中尿酸増加	46	46	3	3	43	43
糸球体濾過率減少	105	105	12	12	93	93
尿中ブドウ糖陽性	80	81	32	33	48	48
グリコヘモグロビン増加	199	201	24	24	175	177
心拍数増加	52	52	1	1	51	51
高比重リポ蛋白減少	47	47	1	1	46	46
低比重リポ蛋白増加	56	56	0	0	56	56
体重減少	43	43	4	4	39	39
尿中蛋白陽性	65	65	5	5	60	60
傷害、中毒および処置合併症	88	102	51	61	37	41
転倒	38	38	51	27	11	11

MedDRA/J ver. 20.1

再審査期間終了以降の平成 30 年 1 月 20 日から令和 2 年 2 月 29 日の期間において、機構に報告した副作用報告は 424 例 533 件（既知・重篤：317 例 331 件、未知・重篤：137 例 202 件）であった。感染症報告はなかった。

既知の主な副作用は、類天疱瘡 258 例 261 件、低血糖（低血糖昏睡を含む）11 例 12 件、間質性肺疾患 10 例 10 件であった。これらの事象は既に「使用上の注意」に記載し、注意喚起している。その他の事象については、いずれも報告数の推移や重大な転帰に至った症例の集積等、発現傾向に変化はなく、現行の添付文書の注意喚起で予測される範囲を超える症例報告はなかったことから、追加の安全対策は不要と考えた。

未知の主な副作用は、糖尿病 25 例 25 件、腎機能障害 14 例 14 件、悪性腫瘍 9 例 10 件、死亡 6 例 6 件であった。このうち、糖尿病は原疾患の影響と考えた。腎機能障害、悪性腫瘍及び死亡については、本剤との関連性が認められる症例の集積が少ないこと、あるいは明確な因果関係を示唆する症例ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

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。

有効性は、主に血糖コントロール状況、HbA1c 及び空腹時血糖について検討した。

血糖コントロール状況は、最終評価時に、HbA1c、血糖値、患者臨床像、臨床経過等から担当医師が総合的に血糖コントロール状況を 5 段階（極めて良好、良好、不十分・不良、不可、判定不能）で判定した。血糖コントロール状況の医師判定が「極めて良好」及び「良好」を有効、「不十分・不良」、「不可」及び「判定不能」を無効とし、有効割合を検討した。

HbA1c（平均値±標準偏差）及び空腹時血糖（平均値±標準偏差）は、投与開始前（投与開始日又は開始直前）、各評価時期及び最終評価時の測定値がある症例について、検査値の推移と変化量を評価した。

特定使用成績調査 I～VI の血糖コントロール状況は表 19、特定使用成績調査 I～VI 及び製造販売後臨床試験における HbA1c、空腹時血糖及びこれら変化量は表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 19 特定使用成績調査 I～VI における血糖コントロール状況

項目	解析対象 症例数	有効		無効	
		症例数	割合	症例数	割合
特定使用成績調査 I (腎機能障害) (全体)	234	161	68.8%	73	31.2%
中等度	117	74	63.2%	43	36.8%
重度	117	87	74.4%	30	25.6%
特定使用成績調査 II (肝機能障害) (全体)	327	164	50.2%	163	49.8%
軽度	272	139	51.1%	133	48.9%
中等度	55	25	45.5%	30	54.5%
特定使用成績調査 III (長期使用安全性)	3,767	1824	48.4%	1943	51.6%
特定使用成績調査 IV (他剤との長期併用時)	3006	1645	54.7%	1361	45.3%
特定使用成績調査 V (本剤使用早期時)	10491	6153	58.7%	4338	41.3%
特定使用成績調査 VI (患者背景ほか)	14343	8498	59.2%	5845	40.8%

表 20 特定使用成績調査 I～VI 及び製造販売後臨床試験における HbA1c の推移及び変化量

項目	投与開始前		投与開始後		変化量 ^{*1}
	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
特定使用成績調査 I (腎機能障害) (全体)	7.04±0.986%	194	6.70±0.870% (12 カ月後)	140	-0.27±0.944%
中等度	7.24±0.918%	100	6.88±0.887% (12 カ月後)	77	-0.27±0.921%
重度	6.83±1.015%	94	6.47±0.799% (12 カ月後)	63	-0.28±0.973%
特定使用成績調査 II (肝機能障害) (全体)	7.86±1.251%	293	7.04±1.022% (12 カ月後)	202	-0.66±1.241%
軽度	7.86±1.239%	245	7.03±0.976% (12 カ月後)	166	-0.68±1.211%
中等度	7.85±1.326%	48	7.06±1.228% (12 カ月後)	36	-0.57±1.396%

特定使用成績調査Ⅲ (長期使用安全性)	7.97±1.391%	3,409	6.91±0.914% (36カ月後)	1,614	-0.74±1.414%
特定使用成績調査Ⅳ ^{※2} (他剤との長期併用時)	8.03±1.42%	2,686	7.22±1.10% (52週後)	2,222	-0.76±1.27%
特定使用成績調査Ⅴ ^{※3} (本剤使用早期時)	7.89±1.447%	8,617	7.01±1.026% (24週後)	4,944	-0.78±1.323%
特定使用成績調査Ⅵ (患者背景ほか)	7.89±1.46%	16,712	7.05±0.99% (104週後)	10,344	-0.75±1.39%
製造販売後臨床試験 (インスリン効果不十分)	8.08±0.094%	78	7.08±0.088%	76	-0.98±0.069%
上段：本剤群 78 例、 下段：プラセボ群 78 例	8.15±0.096%	78	8.06±0.103% (12週後)	75	-0.09±0.066%

※1：投与開始前から最終評価時（最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日）の変化量

※2：HbA1c (NGSP 値)

※3：HbA1c (NGSP 値)、JDS 値の場合は NGSP 値 [HbA1c (NGSP 値) = 1.02×HbA1c (JDS 値) + 0.25] に変換した。

表 21 特定使用成績調査 I～Ⅵ及び製造販売後臨床試験における空腹時血糖の推移及び変化^{※1}

項目	投与開始前		投与開始後		変化量 ^{※2}
	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
特定使用成績調査Ⅰ (腎機能障害) (全体)	143.9±44.24	138	134.7±35.69 (12カ月後)	97	-7.0±44.64
中等度	143.4±44.09	67	132.4±32.93	50	-12.6±44.26
重度	144.5±44.68	71	137.1±38.62 (12カ月後)	47	-1.8±44.68
特定使用成績調査Ⅱ (肝機能障害) (全体)	172.3±74.95	174	148.4±53.05 (12カ月後)	130	-18.9±71.77
軽度	169.5±74.32	146	146.7±50.97	109	-18.6±72.09
中等度	187.0±77.88	28	157.5±63.41 (12カ月後)	21	-20.4±71.35
特定使用成績調査Ⅲ (長期使用安全性)	171.7±66.26	1,883	133.1±40.01 (36カ月後)	704	-26.7±69.47
特定使用成績調査Ⅳ (他剤との長期併用時)	157.1±51.6	599	133.0±39.8 (52週後)	427	-23.3±57.3
特定使用成績調査Ⅴ (本剤使用早期時)	159.1±59.02	2,839	136.7±39.47 (24週後)	1,350	-21.5±55.35
特定使用成績調査Ⅵ (患者背景ほか)	156.9±54.4	4,004	130.6±34.2 (104週後)	1,848	-21.0±55.3
製造販売後臨床試験 (インスリン効果不十分)	162.9±6.08	78	137.9±3.72	76	-24.4±5.74
上段：本剤群 78 例 下段：プラセボ群 78 例	156.8±4.16	78	157.7±5.19 (12週後)	75	0.9±4.77

※1：単位は mg/dL

※2：投与開始前から最終評価時（最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日）の変化量

5.1 特定使用成績調査Ⅰ（調査 1402：腎機能障害患者）

表 19 のとおり、血糖コントロールで有効割合が認められたこと、表 20 及び表 21 のとおり、HbA1c 及び空腹時血糖の結果からも実臨床下における一定の有効性を示すことができた。また、腎機能障害の程度（中等度及び重度）による差はみられなかった。

5.2 特定使用成績調査Ⅱ（調査 1403：肝機能障害患者）

表 19 のとおり、血糖コントロールで有効割合が認められたこと、表 20 及び表 21 のとおり、HbA1c 及び空腹時血糖の結果からも実臨床下における一定の有効性を示すことができた。また、肝機能障害の程度（軽度及び中等度）による差はみられなかった。

5.3 特定使用成績調査Ⅲ（調査 1401：長期使用安全性及び心血管イベント等発生状況）

表 19 のとおり、血糖コントロール状況に基づく有効割合は 48.4%であり、表 20 及び表 21 のとおり、HbA1c 及び空腹時血糖の推移を検討した結果、本剤の長期使用時の有効性が認められた。

5.4 特定使用成績調査IV（調査 1404：他剤との長期併用時の安全性）

本剤と併用した抗糖尿病薬別における血糖コントロール状況を表 22 に、HbA1c、空腹時血糖及びこれらの変化量は表 23 及び表 24 に示した。

インスリン製剤との併用症例の有効割合が他の抗糖尿病薬のものと比較して低かったが、HbA1c 及び空腹時血糖の変化量は、抗糖尿病薬別で違いはみられなかった。他の抗糖尿病薬と比較してインスリン製剤との併用で有効割合が低かったのは、インスリン製剤使用患者の HbA1c が高かったこと〔投与開始前 HbA1c : 8.45±1.56%（平均値±標準偏差）〕、一般的にインスリン製剤は他の薬物療法で十分なコントロールができない患者¹⁾に使用されることに起因すると考えた。本剤と他の血糖降下薬やインスリンとの併用療法により、本剤の有効性が認められた。

表 22 血糖コントロール状況

項目	解析対象 症例数	有効		無効	
		症例数	割合	症例数	割合
特定使用成績調査IV (全体)	3,006	1,645	54.7%	1,361	45.3%
併用した抗糖尿病薬別					
BG	1,640	866	52.8%	774	47.2%
MET 1,000 mg/日以上	658	312	47.4%	346	52.6%
MET 1,000 mg/日未満	911	514	56.4%	397	43.6%
TZD	419	233	55.6%	186	44.4%
α-GI	789	470	59.6%	319	40.4%
GND	245	149	60.8%	96	39.2%
INS	687	260	37.8%	427	62.2%
SGLT2 阻害剤	28	12	42.9%	16	57.1%

表 23 HbA1c の推移及び変化量

項目	投与開始前		投与開始後		変化量 [*]
	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
特定使用成績調査IV (全体)	8.03±1.42%	2,686	7.22±1.10% (52 週後)	2,222	-0.76±1.27%
併用した抗糖尿病薬別					
BG	8.05±1.38%	1493	7.28±1.09%	1,224	-0.74±1.29
MET 1,000 mg/日以上	8.04±1.33%	614	7.36±1.11%	517	-0.64±1.20
MET 1,000 mg/日未満	8.06±1.42%	815	7.22±1.08%	658	-0.81±1.32
TZD	7.81±1.23%	375	7.10±1.06%	321	-0.65±1.12
α-GI	7.83±1.37%	683	7.04±0.99%	588	-0.72±1.20
GND	7.76±1.22%	218	7.06±1.10%	177	-0.68±1.22
INS	8.45±1.56%	627	7.73±1.18%	532	-0.66±1.34

*：投与開始前から最終評価時（最終の投与終了日+30 日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日）の変化量

表 24 空腹時血糖の推移及び変化量^{*1}

目	投与開始前		投与開始後		変化量 ^{*2}
	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
特定使用成績調査IV (他剤との長期併用時)	157.1±51.6	599	133.0±39.8 (52 週後)	427	-23.3±57.3
併用した抗糖尿病薬別					
BG	159.3±55.8	329	135.0±38.1	244	-23.3±59.4
MET 1,000 mg/日以上	156.2±51.2	128	135.7±35.9	94	-19.9±55.5
MET 1,000 mg/日未満	162.6±59.6	187	135.1±41.0	138	-26.0±63.3
TZD	150.7±47.9	94	137.1±56.4	65	-19.9±59.1
α-GI	153.1±39.0	138	131.0±30.8	97	-21.0±38.7
GND	160.4±36.5	49	130.4±48.2	32	-26.6±44.5
INS	161.6±64.2	89	140.1±58.4	55	-20.5±75.1

*1：単位は mg/dL

*2：投与開始前から最終評価時（最終の投与終了日+30 日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日）の変化量

¹⁾ 実際に、本調査における患者背景として、インスリン製剤投与症例における投与 52 週後時点のレスポンスの割合（HbA1c が 6.9%未満の達成率）は、他の抗糖尿病薬では 30%以上あるのに対して、インスリン製剤の併用症例では 16.2%（78/481 例）と低かった。

5.5 特定使用成績調査V（調査 JP01：本剤使用早期時の HbA1c 変化量）

患者背景因子の HbA1c の影響については、臨床的に問題となるような推移がみられた要因はなかった。

血糖コントロールで有効割合 58.7%が認められたこと、HbA1c 及び空腹時血糖の推移等からも使用実態下において有効性は示されたと考えた。

5.6 特定使用成績調査VI（調査 JP04：糖尿病合併症と患者背景、治療経過との関連性）

HbA1c は、本剤投与開始から本剤投与開始 12 週後で $7.2 \pm 1.1\%$ まで低下し、その後投与開始 104 週後にかけて投与開始前から -0.7% 以上低下した状態を維持した。

血糖コントロールで有効割合 59.2%が認められたこと、HbA1c 及び空腹時血糖の推移等からも使用実態下において有効性は示されたと考えた。

5.7 製造販売後臨床試験（試験 1405：インスリン併用下）

主要評価項目である HbA1c のベースラインから最終評価時の変化量（平均値）は、インスリン併用下において本剤群が -1.01% ($8.08 \pm 0.094\% \rightarrow 7.10 \pm 0.089\%$ 、78 例)、プラセボ群が -0.11% ($8.15 \pm 0.096\% \rightarrow 8.06 \pm 0.101\%$ 、78 例)であった。また、インスリン併用下におけるメトホルミン併用有無別の本剤群とプラセボ群の HbA1c 変化量は、併用あり：本剤群 -1.10% 、プラセボ群 -0.11% 、併用なし：本剤群 -0.89% 、プラセボ群 -0.08% であった。

また、空腹時血糖のベースラインからの最終評価時の変化量（平均値）は本剤群が -21.87 mg/dL 、プラセボ群が -0.30 mg/dL であり、本剤群とプラセボ群で差が認められた。本試験の結果より、本剤とインスリン製剤との併用療法における 12 週の有効性は示されたと考えた。

当該試験の結果より、本剤の添付文書の「使用上の注意」の「2. 重要な基本的注意」の項における「(9) 本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。」の記載は削除することは可能と考えた。

6. 措置報告及び研究報告

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、出荷停止等の措置の実施はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 19 件、研究報告は 4 件であった。措置報告及び研究報告の概要は表 25 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可否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表 25 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①企業中核データシートの改訂（膵炎追記、他）（平成 22 年 4 月、他 5 件） ②医薬品リスク管理計画の改訂（平成 22 年 4 月、他 9 件） ③欧州製品概要の改訂（膵炎、肝炎の記載、他）（平成 23 年 12 月、他 1 件） ④英国医薬品庁の Drug Safety Update に膵炎に関する情報掲載（平成 24 年 10 月）
研究報告	①ビグアナイド系の薬剤と比較し、ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、「DPP-4」）

	阻害薬を服用している患者で感染症の報告数が多いことが示唆された研究報告 (平成 23 年 3 月) ②DPP-4 阻害薬による副作用発現に、女性、肝疾患、週 3 回以上の飲酒、喫煙経歴 の影響を示唆した研究報告 (平成 25 年 2 月) ③DPP-4 阻害薬群は、その他の 2 型糖尿病薬群に対し、心筋梗塞、脳梗塞、脳出血 のハザード比が高いことが示唆された研究報告 (平成 26 年 10 月) ④DPP-4 阻害薬曝露により、水疱性類天疱瘡のリスク増加のシグナルを確認した研 究報告 (平成 28 年 7 月)
備考	

再審査期間終了以降の平成 30 年 1 月 20 日から令和 2 年 2 月 29 日の期間において、緊急安全性情報配布等の国内の措置はなく、外国の措置報告及び研究報告は各 1 件あった。外国の措置報告は、ACE 阻害薬シラザプリルがビルダグリプチン等との相互作用により血管浮腫のリスクが増加することについて、英国の製品概要に追記されたという報告であった。また研究報告は、表 25 の④と同内容の研究報告であった。ACE 阻害薬と本剤との相互作用については、既に本剤の添付文書に記載済みであり、類天疱瘡についても添付文書に記載し注意喚起していることから、特別な対応は不要と考えた。

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、申請者が提案した、「使用上の注意」の「2. 重要な基本的注意」の項にある「(9) 本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。」の記載を削除することは、特段の問題はなく、その他、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上