

## 再審査報告書

令和2年11月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エクメット配合錠 LD エクメット配合錠 HD
有 効 成 分 名	ビルダグリプチン・メトホルミン塩酸塩
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 ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には1回1錠（ビルダグリプチン・メトホルミン塩酸塩として50 mg/250 mg 又は50 mg/500 mg）を1日2回朝、夕に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成27年9月28日
再 審 査 期 間	4年
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。
備 考	

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、承認条件に関して、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに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は適切に実施され、承認条件は満た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

承認条件に基づき策定されたエクメット配合錠 LD 及び同配合錠 HD（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、再審査期間中において、新たに設定された検討事項は、発疹、そう痒症、湿疹、蕁麻疹、水疱、皮膚剥脱などの皮膚病変及び類天疱瘡であり、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等が実施されている。

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"> <li>・乳酸アシドーシス</li> <li>・血管浮腫</li> <li>・急性膵炎</li> <li>・発疹、そう痒症、湿疹、蕁麻疹、水疱、皮膚剥脱などの皮膚病変</li> <li>・低血糖</li> <li>・肝炎、肝機能障害、黄疸</li> <li>・腸閉塞</li> <li>・間質性肺炎</li> <li>・消化器症状</li> <li>・横紋筋融解症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・類天疱瘡</li> <li>・重篤な感染症</li> <li>・筋関連事象（横紋筋融解症を除く）</li> <li>・乳癌</li> <li>・膵癌</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・肝機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・高齢者への投与時の安全性</li> <li>・心血管系リスクへの影響</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下の長期投与における有効性</li> <li>・配合剤への切り替えに伴う患者の利便性向上</li> </ul>		

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"> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け情報提供資材</li> <li>・患者向け情報提供資材</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用時の安全性の検討）	
目的	2 型糖尿病における、本剤の使用実態下での長期安全性及び有効性を評価・検討する。また、配合剤による服薬アドヒアランスの改善と血糖コントロールの改善の関係性を探索的に検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 乳酸アシドーシス、血管浮腫、急性膵炎、発疹、そう痒症、湿疹、蕁麻疹、水疱及び皮膚剥脱などの皮膚病変、低血糖、肝炎、肝機能障害、黄疸、腸閉塞、間質性肺炎、消化器症状、横紋筋融解症 <重要な潜在的リスク> 類天疱瘡、重篤な感染症、筋関連事象（横紋筋融解症を除く）、乳癌、膵癌
有効性に関する検討事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下の長期投与における有効性</li> <li>・配合剤への切り替えに伴う患者の利便性向上</li> </ul>
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を使用した 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 27 年 11 月～平成 31 年 2 月
目標症例数	1,000 例

観察期間	本剤の投与開始から 52 週間
実施施設数	167 施設
収集症例数	1,015 例
安全性解析対象症例数	1,010 例
有効性解析対象症例数	921 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け情報提供資材の概要

医療従事者向け情報提供資材の作成と提供	
目的	有害事象の発現や重篤化を回避するため、本剤の作用機序から懸念される安全性の理解を促し、本剤の投与対象に関する注意について適正使用の情報提供を行う。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 乳酸アシドーシス、低血糖、消化器症状
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成 27 年 11 月～継続中
備考	

表 5 患者向け情報提供資材の概要

患者向け情報提供資材の作成と提供	
目的	有害事象の発現や重篤化を回避するため、有害事象の発現に関連した自覚症状を患者が早い段階で認識できるよう、患者の理解を助ける。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 乳酸アシドーシス、低血糖、消化器症状
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成 27 年 11 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 安全性検討事項

特定使用成績調査（以下、「本調査」）における副作用発現割合は2.5%（25/1,010例）であり、承認時までの国内臨床試験（LAF1308試験、LMF1301試験、LMF1303試験）における副作用発現割合19.9%（48/241例）を上回ることはなかった。主な副作用（2例以上で発現）は、低血糖4例、便秘3例、高尿酸血症、悪心、肝機能異常及びグリコヘモグロビン増加が各2例であった。本調査では重篤な副作用の発現はなかった。選択・除外基準が設定された承認時までの国内臨床試験とは、部分集団や評価期間等も異なるため、直接比較は困難であるが、本調査の副作用の発現状況と発現割合からは、新たな安全性への懸念は認められなかった。

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用等について、本調査における副作用発現状況は表 6 のとおりであった。いずれも非重篤であり、発現割合は低く、新たな安全性への懸念は認められなかった。

表6 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,010 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
<b>重要な特定されたリスク</b>		
乳酸アシドーシス	0	0
血管浮腫	0	1 (0.1)
急性膵炎	0	0
発疹、そう痒症、湿疹、蕁麻疹、水泡、皮膚剥奪などの皮膚病変	0	2 (0.2)
低血糖	0	4 (0.4)
肝炎、肝機能障害、黄疸	0	2 (0.2)
腸閉塞	0	0
間質性肺炎	0	0
消化器症状	0	8 (0.8)
横紋筋融解症	0	0
<b>重要な潜在的リスク</b>		
類天疱瘡	0	0
重篤な感染症	0	0
筋関連事象（横紋筋融解症を除く）	0	1 (0.1)
乳癌	0	0
膵癌	0	0

下記リスクの定義において、基本語をPT、器官別大分類をSOC、標準検索式をSMQ、高位グループ用語をHGLT、高位語をHLTとし、「MedDRA」の記載は省略する。なお、CMQ及びNMQはMedDRA用語の中から関連する用語を申請者が独自に設定した定義である。  
 乳酸アシドーシス：乳酸アシドーシス（SMQ）に該当する副作用  
 血管浮腫：血管浮腫（SMQ）、アナフィラキシー反応（SMQ）に該当する副作用  
 急性膵炎：急性膵炎（CMQ）に該当する副作用  
 発疹、そう痒症、湿疹、蕁麻疹、水泡、皮膚剥脱などの皮膚病変：皮膚病変（NMQ）、重症皮膚副作用（SMQ）、皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する副作用  
 低血糖：低血糖（CMQ）に該当する副作用  
 肝炎、肝機能障害、黄疸：肝毒性（新生物を除く）（NMQ）に該当する副作用  
 腸閉塞：消化管狭窄および閉塞NEC（HLT）、非機械的イレウス（HLT）に該当する副作用  
 間質性肺炎：間質性肺疾患（SMQ）に該当する副作用  
 消化器症状：胃腸障害（SOC）に該当する副作用  
 横紋筋融解症：横紋筋融解症（PT）に該当する副作用  
 類天疱瘡：類天疱瘡（PT）に該当する副作用  
 重篤な感染症：感染症および寄生虫症（SOC）に該当する副作用  
 筋関連事象（横紋筋融解症を除く）：横紋筋融解症/ミオパチー（横紋筋融解症を除く）（SMQ）、筋関連事象（横紋筋融解症を除く）（CMQ）に該当する副作用  
 乳癌：悪性および詳細不明の乳房新生物（SMQ）に該当する副作用  
 膵癌：悪性膵新生物（膵島細胞腫瘍およびカルチノイドを除く）（HLT）、膵癌（PT）に該当する副作用

再審査期間中に収集した副作用情報において、重要な不足情報である心血管系リスクへの影響（検索条件：心臓障害（SOC）に該当する副作用）は22例23件（このうち6例7件が重篤）集積されており、動悸13例13件が既知の副作用であった。未知の副作用は、不整脈2例2件、心停止、心不全、うっ血性心不全、心肺停止、期外収縮、心筋梗塞、頻脈及びうっ血性心筋症が各1例1件であった。

本調査における高齢者（65歳以上）は518例であった。高齢者の副作用発現割合は2.3%（12/518例）であり、非高齢者（65歳未満）の2.6%（13/492例）と比べ、発現割合に明らかな違いはなかった。高齢者で認められた副作用は、低血糖、悪心及びグリコヘモグロビン増加が各2例2件、高尿酸血症、コントロール不良の糖尿病、便秘、腹部膨満、薬疹、筋痙縮、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加及び体重増加が各1例1件であり、高齢者において特に好発した副作用は認められず、いずれも非重篤であった。

腎機能障害を有する症例は90例であった。腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、ありの症例で3.3%（3/90例）、なしの症例で2.4%（22/920例）であり、明らかな違いはなかった。腎機能障害を有する症例の副作用は、低血糖、薬疹及びグリコヘモグロビン増加が各1例1件であり、いずれも非重篤であった。

肝機能障害を有する症例は146例であった。肝機能障害の有無別の副作用発現割合は、ありの症例で4.1% (6/146例)、なしの症例で2.2% (19/864例) であり、明らかな違いはなかった。肝機能障害を有する症例の副作用は、高尿酸血症及び肝機能異常が各2例2件、低血糖、全身性皮疹、随伴疾患悪化及び血中クレアチニン増加が各1例1件であり、いずれも非重篤であった。

これらの事象の発現状況に特筆すべき新たな懸念点は認められず、引き続き、通常の医薬品安全性監視活動で副作用の発現状況や、適正使用状況を評価・確認し、今後の発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の要否を検討していくこととする。

## 4.2 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」）に報告した副作用は、未知・重篤128例169件、既知・重篤200例224件、未知・非重篤351例405件であった。なお、感染症報告はなかった。

既知・重篤な副作用については、いずれも現行の添付文書の注意喚起から予測される範囲を超える症例の報告ではないことから、追加の安全対策は不要と判断した。

主な未知の副作用<sup>1)</sup>は、表7のとおりであった。嚥下障害 56例 56件の多くは本剤が大きくて飲みにくいという訴えによるもの、精神病及び食道手術の合併症の影響等によるものであった。コントロール不良の糖尿病（グリコヘモグロビン増加、血中ブドウ糖増加、糖尿病性ケトアシドーシス、ケトアシドーシス、高血糖及び尿中ケトン体陽性を含む）20例 22件については、いずれも原疾患（糖尿病）の影響と考えた。また、腎機能障害（急性腎障害、高カリウム血症、腎障害、糖尿病性腎症、血中ナトリウム減少、代謝性アシドーシス、ネフローゼ症候群、尿細管間質性腎炎、慢性腎臓病、腎前性腎不全を含む）は、31例 34件であった。このうち、本剤の副作用である乳酸アシドーシスに併発して生じた腎障害は5件あった。その他の症例については、合併症の影響、食事・飲水摂取不良等の患者状態の影響、服薬不遵守による糖尿病コントロール不良、併用薬の影響等によるものと考えた。本剤との因果関係が否定できない症例の集積が少ないことから、現時点では新たな対応は行わないが、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表7 「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	454	574	128	169	351	405
感染症および寄生虫症	23	27	11	14	12	13
肺炎	3	3	3	3	0	0
敗血症	2	2	2	2	0	0
敗血症性ショック	2	2	2	2	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)	12	14	12	14	0	0
肺転移	2	2	2	2	0	0
膵癌	4	4	4	4	0	0
代謝および栄養障害	37	39	24	25	14	14
脱水	9	9	3	3	6	6
コントロール不良の糖尿病	9	9	9	9	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	2	2	2	2	0	0
高カリウム血症	2	2	2	2	0	0
低カリウム血症	2	2	2	2	0	0
ケトアシドーシス	2	2	2	2	0	0

<sup>1)</sup> 重篤な副作用が2件以上あった事象

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
神経系障害	31	33	15	15	16	18
脳出血	2	2	2	2	0	0
脳梗塞	3	3	3	3	0	0
認知症	2	2	2	2	0	0
血管障害	13	13	4	4	9	9
ショック	2	2	2	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	17	4	4	13	13
肺障害	2	2	2	2	0	0
胃腸障害	98	102	13	13	86	89
嚥下障害	56	56	3	3	53	53
皮膚および皮下組織障害	44	46	7	7	38	39
多形紅斑	2	2	2	2	0	0
天疱瘡	2	2	2	2	0	0
胃および尿路障害	55	60	32	34	24	26
腎障害	2	2	2	2	0	0
尿閉	3	3	3	3	0	0
糖尿病性腎症	2	2	2	2	0	0
腎機能障害	15	15	14	14	1	1
急性腎障害	8	8	8	8	0	0
生殖系および乳房障害	7	8	2	2	5	6
性器出血	2	2	2	2	0	0
臨床検査	63	70	15	15	50	55
血中ブドウ糖増加	9	9	4	4	5	5
グリコヘモグロビン増加	18	18	3	3	15	15
体重減少	14	14	2	2	12	12
傷害、中毒および処置合併症	12	13	5	5	7	8
転倒	4	4	2	2	2	2
熱中症	4	4	2	2	2	2

MedDRA/J version 22.0

## 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 HbA1c の推移

本剤投与開始前からの HbA1c (NGSP<sup>2)</sup>) の変化量は、表 8 のとおりであった。

選択・除外基準が設定された承認時までの国内臨床試験とは、部分集団や評価期間等も異なるため、直接比較は困難であるが、承認時までの国内臨床試験 [LMF1301 試験 (メトホルミン塩酸塩単独で効果不十分な患者対象)、LMF1303 試験 (ビルダグリプチン単独で効果不十分な患者対象)、LAF1308 試験 (チアズリジン薬などの糖尿病薬単独で効果不十分な患者)] の HbA1c (%) の変化量は、それぞれ -1.07%、-0.83%、-0.75%<sup>3)</sup> であった。

#### 5.1.2 空腹時血糖の推移

本剤投与開始前からの空腹時血糖の変化量は、表 8 のとおりであった。

直接比較は困難であるが、承認時までの国内臨床試験 [LMF1301 試験 (メトホルミン塩酸塩単独で効果不十分な患者対象)、LMF1303 試験 (ビルダグリプチン単独で効果不十分な患者)] の空腹時血糖 (mg/dL) の変化量は、それぞれ -30.59、-13.02 であった。

<sup>2)</sup> NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program 国際標準値

<sup>3)</sup> JDS 値 : Japan Diabetes Society 日本糖尿病学会で規定された測定法による値

表 8 HbA1c 及び空腹時血糖の推移

項目	評価時期	症例数	測定値	投与開始前からの 変化量*
			平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
HbA1c (%)	投与開始前	916	7.47±1.075	—
	12 週後	846	7.08±0.908	-0.40±0.812
	24 週後	807	6.98±0.855	-0.48±0.938
	36 週後	773	7.02±0.850	-0.44±0.965
	52 週後	738	7.07±0.826	-0.40±0.966
	最終評価時	916	7.06±0.901	-0.41±0.984
空腹時血糖 (mg/dL)	投与開始前	454	151.2±52.66	—
	12 週後	398	135.4±40.40	-17.0±47.33
	24 週後	371	131.0±35.84	-21.6±53.50
	36 週後	361	135.3±39.25	-19.0±54.25
	52 週後	346	130.9±33.27	-21.3±49.16
	最終評価時	454	131.7±36.18	-19.4±51.74

\*投与開始前からの変化量：各評価時期の測定値－投与開始前の測定値

投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

—：算出対象外

本調査では本剤切替前に既にメトホルミンとビルダグリプチンを併用していた症例割合が約 25%あり、本剤投与前の HbA1c 及び空腹時血糖のベースラインは、承認時までの国内臨床試験時のベースライン値より低値であったことを考慮すると、本調査の結果と承認時までの国内臨床試験時の結果には大きな差はないと考えた。

また、HbA1c と空腹時血糖の最終評価時までの推移は、7.06%及び 131.7 mg/dL と低下している。日本糖尿病学会が提唱している糖尿病の治療目標は、HbA1c7.0%未満及び空腹時血糖値 130 mg/dL 未満であり（糖尿病診療ガイドライン 2019、日本糖尿病学会）、本調査の結果はこれとほぼ同等の値を示すことができた。従って、本調査においても、血糖改善効果が示されたと考える。

### 5.1.3 アドヒアランス

本剤による服薬アドヒアランスと血糖コントロールの関係性について、Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) を用いて探索的に検討した。投与開始前と比較して投与12週後でアドヒアランススコアの改善が認められた（アドヒアランススコア平均値±標準偏差：投与開始前2.7±1.15、投与12週後3.1±1.09）<sup>4</sup>。また、本調査では、アドヒアランス改善例の割合が31.6%（83/263例）、不変例の割合が60.5%（159/263例）、非改善例の割合が8.0%（21/263例）であった。

改善例、不変例及び非改善例別に血糖コントロール状況（HbA1c及び空腹時血糖の変化量の推移）を確認したところ、改善例で最も血糖コントロールの改善が認められた。

## 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。

<sup>4</sup> アドヒアランススコアが投与開始前より 12 週後で増加した場合は「改善」、投与開始前と 12 週後が同じ場合は「不変」、投与開始前より 12 週後で減少し場合は「非改善」

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、外国の措置報告は6件、研究報告は7件であった（表9）。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、現時点で対応中の事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>①企業中核データシート改訂（関節痛の追記 他）（平成27年9月、他2件）</li> <li>②ニュージーランドの規制当局による医療従事者へのニューズレター（乳酸アシドーシスのリスク）（平成27年12月）</li> <li>③エジプトの規制当局により、医療従事者に対して、造影剤投与中の予防措置に関する再度の注意喚起（平成28年8月）</li> <li>④欧州製品概要の改訂及び添付文書改訂（ACE阻害薬との相互作用によるリスクの追加）（平成30年11月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>①DPP-4阻害薬曝露による水疱性類天疱瘡のリスクの増加を示唆した報告（平成28年7月、他1件）</li> <li>②長期のメトホルミン曝露による神経変性疾患の発症リスクが増大する可能性を示唆した報告（平成29年6月）</li> <li>③糖尿病を有する高齢者におけるメトホルミンの使用が認知障害のリスクを高めることを示唆した報告（平成29年7月）</li> <li>④メトホルミンとプロトンポンプ阻害薬、又はヒスタミンH2受容体拮抗薬の併用投与による死亡リスク又は入院リスクの増加を示唆した報告（平成29年10月）</li> <li>⑤2型糖尿病を有する血液透析患者におけるメトホルミンの使用が脳卒中のリスク因子であることを示唆した報告（平成30年1月）</li> <li>⑥2型糖尿病患者における長期のメトホルミン曝露が、神経変性疾患に悪影響を及ぼす可能性を示唆した報告（平成30年7月）</li> </ul>
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、承認条件に関して、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに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は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上