

再審査報告書

令和3年10月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	スイニー錠 100 mg
有 効 成 分 名	アナグリプチン
申 請 者 名	株式会社 三和化学研究所
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2型糖尿病※1
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアナグリプチンとして1回100 mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を200 mgまで増量することができる。
承 認 年 月 日	1. 平成24年9月28日※1 2. 平成27年12月21日（効能・効果の変更）
再 審 査 期 間	1. 8年 2. 1の残余期間（平成27年12月21日～令和2年9月27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・効果は次のとおり。 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 ③ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ④ 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ⑤ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ※2 承認事項一部変更承認時（平成27年12月21日）に承認条件が付された。

提出された資料から、本品目については、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、本品目の承認条件については、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、製造販売後における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

スイニー錠 100 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、重要な潜在的リスクとしていた「急性膵炎」が重要な特定されたリスクに変更され、重要な潜在的リスクに「類天疱瘡」が新たに追加¹⁾された。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"> ● 低血糖 ● 腸閉塞 ● 急性膵炎 	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤な皮膚障害 ● 類天疱瘡 ● 感染症 ● 悪性腫瘍 	<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"> ● 長期投与時の有効性 ● 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬等との併用時の有効性 		

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"> ● 長期使用に関する特定使用成績調査 ● 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ● 長期使用に関する特定使用成績調査 ● 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ● 患者向け資材 (スイニー錠 100 mg を服用される患者様へ) の作成及び提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 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 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	2 型糖尿病患者に対し、本剤を使用実態下にて長期使用した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、腸閉塞、急性膵炎、重篤な皮膚障害、類天疱瘡*、感染症、悪性腫瘍、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	長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験がなく、長期観察が可能な 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 25 年 6 月から平成 30 年 8 月
目標症例数	3 年間観察症例として 3,000 例 (登録 6,000 例)
観察期間	本剤の投与開始日から 3 年間

¹⁾ 本剤発売後に類天疱瘡の国内症例が集積されたため、添付文書改訂相談が実施され、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に類天疱瘡が追記され (薬生安発 0320 第 1 号、平成 30 年 3 月 20 日付)、医薬品リスク管理計画書にも類天疱瘡が追加された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要 (続き)

実施施設数	1,199 施設
収集症例数	6,472 例
安全性解析対象症例数	6,324 例
有効性解析対象症例数	6,007 例
備考	本調査は医薬品リスク管理計画を策定する前に開始された。 *類天疱瘡については、平成 30 年 3 月に追加された。

表 4 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II (併用治療に関する調査)	
目的	本剤と速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬又はグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬を併用した際の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	低血糖、腸閉塞、急性膵炎、重篤な皮膚障害、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薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験がなく、かつ速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬を併用し、さらに長期観察が可能な 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 28 年 3 月から令和元年 8 月
目標症例数	1 年間観察症例として 1,000 例 (登録 1,200 例)
観察期間	本剤の投与開始日から 1 年間
実施施設数	332 施設
収集症例数	1,527 例
安全性解析対象症例数	1,473 例
有効性解析対象症例数	1,448 例
備考	*類天疱瘡については、平成 30 年 3 月に追加された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 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	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、発現した際の対処方法について情報提供するため。
安全性検討事項	低血糖
具体的な方法	医薬情報担当者が医療従事者へ提供、説明し、患者への説明に際し、患者向け資材 (スイニー錠 100 mg を服用される患者様へ) の活用を依頼した。
実施期間	平成 24 年 11 月 30 日 (本剤の発売日) より継続中
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

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有害事象又は副作用について、二つの特定使用成績調査における発現状況は表 6 のとおりであった。なお、感染症及び悪性腫瘍については、本剤との因果関係において原疾患である糖尿病等、他の

因子による影響が否定できないと考え、有害事象での集計が妥当であると判断し、有害事象の発現状況として集計した。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のうち、腸閉塞、急性膵炎、重篤な皮膚障害及び類天疱瘡については、発現割合が0.5%以下であった。また、低血糖、感染症（有害事象）及び悪性腫瘍（有害事象）については、承認時までの国内臨床試験における副作用発現状況を上回ることはなかった。以上のことから、新たな対応は不要と判断した。

表6 特定使用成績調査における副作用又は有害事象発現状況

安全性解析対象症例数	特定使用成績調査 I				特定使用成績調査 II			
	6,324				1,473			
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）				発現症例数（発現割合%）			
	重篤		非重篤		重篤		非重篤	
重要な特定されたリスク	—		—		—		—	
低血糖 ^{※1}	2	(0.03)	68	(1.1)	2	(0.1)	34	(2.3)
腸閉塞 ^{※2}	0	(0)	1	(0.02)	0	(0)	0	(0)
急性膵炎 ^{※3}	0	(0)	2	(0.03)	0	(0)	0	(0)
重要な潜在的リスク	—		—		—		—	
重篤な皮膚障害 ^{※4}	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
類天疱瘡 ^{※5}	0	(0)	1	(0.02)	0	(0)	0	(0)
感染症 ^{※6} （有害事象）	41	(0.7)	109	(1.7)	9	(0.6)	13	(0.9)
悪性腫瘍 ^{※7} （有害事象）	88	(1.4)	0	(0)	—	—	—	—
MedDRA/J version	21.0				22.0			

下記各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。

※1：SMQ「低血糖」（狭域）に該当する事象

※2：SMQ「消化管の閉塞」（狭域）に該当する事象

※3：SMQ「急性膵炎」（狭域）に該当する事象又はSMQ「急性膵炎」（広域）に属する臨床検査値に関連する事象

※4：SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象のうち重篤事象、ただし、PT類天疱瘡及びPT眼類天疱瘡を除く

※5：PT類天疱瘡及びPT眼類天疱瘡のいずれかに該当する事象

※6：SOC「感染症および寄生虫症」又は「免疫系障害」のいずれかに該当する有害事象

※7：SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」（狭域）に該当する有害事象。なお、特定使用成績調査IIでは収集していない。

本剤の重要な不足情報について、二つの特定使用成績調査において検討した結果は表7のとおりであった。腎機能障害ありの患者及び高齢者の副作用発現割合は、腎機能障害なしの患者及び非高齢者と比べて若干高かったが、臨床使用で大きな問題となるような差ではないと考えた。腎機能障害ありの患者及び高齢者において特定の副作用が増加する傾向は認められず、重度以上の腎機能障害患者並びに高齢者については、現行添付文書で注意喚起を行っている。また、特定使用成績調査Iにおける心血管系リスクの有害事象について、冠動脈疾患と脳卒中に分けて検討した。冠動脈疾患の発現割合は0.55%（35/6,324例）であり、承認時までの0.59%（7/1,179例）と同程度であった。脳卒中の発現割合は0.65%（41/6,324例）であり、承認時までの0.25%（3/1,179例）より高かった。本調査における人・年あたりの冠動脈疾患及び脳卒中の発現割合はそれぞれ0.003件/人・年及び0.003件/人・年であり、承認時の心血管系リスクの有害事象発現割合は、本剤単独投与又は併用糖尿病治療薬により幅があるが、インスリン製剤併用療法の0.05件/人・年～本剤単独療法の0.14件/人・年の範囲にあり、本調査結果はこれらを上回るものではなかった。

以上のことから、本剤の重要な不足情報について、新たな対応は不要と判断した。

表 7 重要な不足情報に関する副作用又は有害事象の発現状況

重要な不足情報	特定使用成績調査 I			特定使用成績調査 II		
	発現症例数	対象症例数	発現割合%	発現症例数	対象症例数	発現割合%
腎機能障害あり ^{※1}	392	3,861	10.2	82	967	8.5
腎機能障害なし	97	1,201	8.1	14	277	5.1
肝機能障害あり ^{※1}	59	685	8.6	10	137	7.3
肝機能障害なし	435	4,481	9.7	85	1,083	7.8
高齢者 ^{※1}	358	3,400	10.5	68	818	8.3
非高齢者	242	2,924	8.3	41	655	6.3
心血管系リスク ^{※2} (有害事象)	75	6,324	1.2	—	—	—

^{※1} 腎機能障害ありは eGFR が 90 mL/分/1.73m² 未満の症例、肝機能障害ありは AST 又は ALT が 50 U/L 以上の症例、高齢者は 65 歳以上の症例と定義し、それぞれのグループの副作用の発現状況を示す。

^{※2} 心血管系リスクは、SMQ「中枢神経系出血および脳血管性疾患」(狭域)又は SMQ「虚血性心疾患」(狭域)のいずれかに該当する事象のうち、重篤事象と定義した。なお、特定使用成績調査 II では収集していない。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 36 例 36 件、予測できない(以下、「未知の」)重篤な副作用は 168 例 186 件、未知・非重篤な副作用は 376 例 464 件であった。なお、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等本剤以外の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「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。

表 8 「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	527	650	168	186	376	464
神経系障害	75	75	27	27	48	48
脳梗塞	15	15	15	15	0	0
血管障害	37	37	2	2	35	35
高血圧	24	24	0	0	24	24
腎および尿路障害	44	46	5	5	39	41
腎機能障害	11	11	1	1	10	10
臨床検査	107	127	7	7	101	120
血圧上昇	12	12	1	1	11	11
血中トリグリセリド増加	15	15	0	0	15	15
血中尿素増加	16	16	0	0	16	16
低比重リポ蛋白増加	11	11	0	0	11	11
体重増加	21	21	0	0	21	21

MedDRA/J version 23.0

[※] 同一症例において PT が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は 1 件として集計されたが、下層語 (LLT) が異なり、PT が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として集計された。

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。

5.1. 特定使用成績調査 I (長期使用に関する調査)

有効性解析対象症例全体及び他の糖尿病治療薬非併用症例における、本剤投与開始後の HbA1c 値及びその変化量の推移は表 9 のとおりであった。承認時までの国内第 III 相試験における有効性は、単独療法試験における 12 週時又は中止時の HbA1c 値の変化量は $-0.59 \pm 0.61\%$ (150 例、平均値 \pm 標準偏差、以下同様) であり、複数の糖尿病治療薬併用試験における 12 週時又は中止時の HbA1c 値の変化量は併用薬剤によって異なるが、 $-0.52 \pm 0.47\%$ (90 例、SU 剤併用) \sim $-0.81 \pm 0.55\%$ (62 例、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (α -GI) 併用) の範囲であった。試験方法、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるものの、本調査結果は承認時の本剤の有効性と類似の結果であり、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

表 9 症例全体及び他の糖尿病治療薬非併用症例における HbA1c 値及びその変化量の推移

評価時期	症例全体			他の糖尿病治療薬非併用		
	症例数	HbA1c 値 (%)		症例数	HbA1c 値 (%)	
		測定値*	変化量*		測定値*	変化量*
開始時	5,942	7.83 \pm 1.48	—	2,117	7.45 \pm 1.34	—
1 カ月後	4,177	7.55 \pm 1.30	-0.37 ± 0.79	1,500	7.12 \pm 1.14	-0.42 ± 0.63
3 カ月後	4,843	7.18 \pm 1.09	-0.66 ± 1.25	1,662	6.70 \pm 0.88	-0.74 ± 1.07
6 カ月後	4,554	7.05 \pm 1.02	-0.76 ± 1.35	1,509	6.57 \pm 0.74	-0.81 ± 1.14
1 年後	4,519	7.02 \pm 0.99	-0.76 ± 1.34	1,492	6.55 \pm 0.73	-0.82 ± 1.12
2 年後	3,817	6.96 \pm 0.94	-0.78 ± 1.35	1,249	6.53 \pm 0.70	-0.80 ± 1.16
3 年後	3,232	6.99 \pm 0.95	-0.75 ± 1.40	1,071	6.59 \pm 0.76	-0.74 ± 1.25
最終評価時	5,904	7.13 \pm 1.13	-0.70 ± 1.42	2,102	6.74 \pm 1.00	-0.71 ± 1.22

* 平均値 \pm 標準偏差を示す。

5.2. 特定使用成績調査 II (併用治療に関する調査)

有効性解析対象症例全体における本剤投与開始後の HbA1c 値及びその変化量の推移は表 10、併用する糖尿病治療薬毎の HbA1c 値及びその変化量の推移は表 11 のとおりであった。速効型インスリン分泌促進薬併用及びインスリン製剤併用については、承認時までの国内第 III 相速効型インスリン分泌促進剤併用試験及び国内第 III 相インスリン製剤併用試験と類似の有効性を示したことから、有効性に問題はないと判断した。SGLT2 阻害薬併用についても、前 2 剤と同程度の HbA1c 値の変化量であったことから、有効性に問題はないと判断した。なお、GLP-1 受容体作動薬併用については、作用機序が類似しているため併用症例数が少なく、有効性の評価は困難であったが、血糖コントロールの悪化を示すものではなかった。

表 10 症例全体における HbA1c 値及びその変化量の推移

評価時期	症例数	HbA1c 値 (%)	
		測定値*	変化量*
開始時	1,436	8.09 \pm 1.52	—
1 カ月後	1,065	7.78 \pm 1.21	-0.34 ± 0.88
3 カ月後	1,098	7.55 \pm 1.18	-0.55 ± 1.43
6 カ月後	1,225	7.45 \pm 1.21	-0.63 ± 1.50
1 年後	1,144	7.43 \pm 1.15	-0.59 ± 1.36
最終評価時	1,433	7.49 \pm 1.23	-0.59 ± 1.49

* 平均値 \pm 標準偏差を示す。

表 11 併用する糖尿病治療薬毎の HbA1c 値及びその変化量の推移

評価時期	速効型インスリン分泌促進薬併用			インスリン製剤併用		
	症例数	HbA1c 値 (%)		症例数	HbA1c 値 (%)	
		測定値*	変化量*		測定値*	変化量*
開始時	365	8.00±1.53	—	724	8.34±1.65	—
1 カ月後	266	7.67±1.08	-0.39±1.01	512	7.99±1.27	-0.35±0.95
3 カ月後	273	7.41±1.10	-0.62±1.62	502	7.79±1.29	-0.44±1.27
6 カ月後	289	7.22±0.99	-0.75±1.57	497	7.76±1.24	-0.47±1.25
1 年後	252	7.15±0.95	-0.73±1.39	428	7.78±1.22	-0.45±1.21
最終評価時	326	7.28±1.10	-0.67±1.53	544	7.84±1.29	-0.43±1.24
評価時期	SGLT2 阻害薬併用			GLP-1 受容体作動薬併用		
	症例数	HbA1c 値 (%)		症例数	HbA1c 値 (%)	
		測定値*	変化量*		測定値*	変化量*
開始時	530	7.95±1.38	—	10	7.47±0.60	—
1 カ月後	397	7.69±1.15	-0.29±0.74	8	7.55±0.37	0.05±0.36
3 カ月後	391	7.50±1.07	-0.45±1.18	7	7.34±0.73	-0.23±0.42
6 カ月後	435	7.38±1.18	-0.57±1.26	7	6.91±0.49	-0.44±0.78
1 年後	398	7.30±0.97	-0.57±1.16	5	7.62±0.70	0.36±0.53
最終評価時	498	7.39±1.09	-0.56±1.27	10	7.46±0.75	-0.01±0.86

* 平均値±標準偏差を示す。

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。また、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」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

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、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、製造販売後における追加の医薬品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、承認条件は満たされたものと判断した。

以上