

再審査報告書

令和3年10月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	イニシク配合錠
有効成分名	アログリプチン安息香酸塩／メトホルミン塩酸塩
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 ただし、アログリプチン安息香酸塩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日1回1錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg）を食直前又は食後に経口投与する。
承認年月日	平成28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

イニシンク配合錠（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に「類天疱瘡」が新たに設定された。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"> ● 乳酸アシドーシス ● 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）及び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 ● 消化器症状 	<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"> ● 使用実態下での腎機能障害を有する又は肝機能障害を有する又は高齢の 2 型糖尿病患者に対する長期投与時の有効性 ● 配合剤への切替えに伴う患者の利便性向上 		

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 	<ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ● 患者向け資材（イニシンク配合錠を服用される患者さんへ）の提供 ● 医療従事者向け資材（イニシンク配合錠を服用する患者さんへ）の提供

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	
目的	使用実態下における腎機能障害（軽度）を有する又は肝機能障害（軽度又は中等度）を有する又は高齢（65 歳以上）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。また、前治療薬としてアログリプチンとして 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩として 500 mg を併用投与している患者において、本剤への切替えに伴う服薬アドヒアランスの向上と有効性との関連性を検討する。
安全性検討事項	乳酸アシドーシス、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）及び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、消化器症状、感染症、悪性腫瘍、類天疱瘡、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

表3 特定使用成績調査の概要（続き）

有効性に関する検討事項	腎機能障害を有する又は肝機能障害を有する又は高齢の2型糖尿病患者に対する長期投与時の有効性、配合剤への切替えに伴う患者の利便性向上
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下の選択基準を満たし、医師が、アログリプチン安息香酸塩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した2型糖尿病患者を対象とした。 選択基準 以下の基準のいずれかを満たす患者を対象とした。 ① 腎機能障害患者（軽度） ② 肝機能障害患者（軽度又は中等度） ③ 高齢者（65歳以上）
実施期間	平成29年2月から令和元年10月
目標症例数	600症例（うち、肝機能障害患者300例）
観察期間	12カ月間
実施施設数	115施設
収集症例数	1,024例
安全性解析対象症例数	1,011例（うち、肝機能障害患者466例）
有効性解析対象症例数	1,008例（うち、肝機能障害患者466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 患者向け資材の提供の概要

患者向け資材の提供	
目的	<ul style="list-style-type: none"> ・ 乳酸アシドーシス 服用時の注意事項、初期の症状等について患者の確実な理解を促し、乳酸アシドーシスの発現を未然に防ぐ又は早期発見につなげるため、情報を提供する。 ・ 低血糖 低血糖症状、発現時の対処方法等について患者の理解を促し、低血糖の発現を未然に防ぐ又は早期発見につなげるため及びその重症化を防ぐため、情報を提供する。
安全性検討事項	乳酸アシドーシス、低血糖
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及び配布を要請する。
実施期間	平成28年11月29日より継続中
備考	

表5 医療従事者向け資材の提供の概要

医療従事者向け資材の提供	
目的	<ul style="list-style-type: none"> ・ 乳酸アシドーシス 乳酸アシドーシスの発現を未然に防ぐ又は早期発見につなげるため、禁忌や慎重投与の内容、早期検出及び適切な診断・治療のための情報を提供する。 ・ 低血糖 低血糖の発現を未然に防ぐ又は早期発見につなげるため及びその重症化を防ぐため、服薬指導によって患者の理解を促すための情報を提供する。 ・ 消化器症状 消化器症状の発現の早期発見及びその重症化を防ぐため、早期検出及び適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	乳酸アシドーシス、低血糖、消化器症状
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に提示のうえ、説明することを要請する。
実施期間	平成28年11月29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副作用等について、特定使用成績調査における副作用発現状況は、表 6 のとおりであった。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く、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。また、1年間の長期投与においても新たな懸念はなく、特段の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・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,011 例	
	重篤	非重篤
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%)
重要な特定されたリスク	—	—
乳酸アシドーシス ^{※1}	0 (0)	0 (0)
低血糖 ^{※2}	0 (0)	1 (0.1)
急性膵炎 ^{※3}	0 (0)	0 (0)
肝機能障害・黄疸 ^{※4}	1 (0.1)	0 (0)
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 及び多形紅斑を含む重症皮膚障害 ^{※5}	0 (0)	0 (0)
横紋筋融解症 ^{※6}	0 (0)	0 (0)
腸閉塞 ^{※7}	0 (0)	0 (0)
間質性肺炎 ^{※8}	0 (0)	0 (0)
血管浮腫 ^{※9}	0 (0)	0 (0)
消化器症状 ^{※10}	1 (0.1)	2 (0.2)
重要な潜在的リスク	—	—
感染症 ^{※11}	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍 ^{※12}	1 (0.1)	0 (0)
類天疱瘡 ^{※13}	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version 23.0

各リスクの定義において、標準検索式を SMQ、器官別大分類を SOC、高位グループ語を HLG、高位語を HLT、基本語を PT とし、MedDRA は省略する。

※1：SMQ「乳酸アシドーシス 狭域」に該当する事象

※2：PT に「低血糖」が含まれる事象

※3：SMQ「急性膵炎 狭域」又は「急性膵炎 広域」に該当する PT のうち臨床検査値に関連する事象

※4：SMQ「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 狭域」に該当する事象

※5：SMQ「重症皮膚副作用 狭域」に該当する事象

※6：SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー 狭域」に該当する事象

※7：SMQ「消化管の閉塞 狭域」に該当する事象

※8：SMQ「間質性肺疾患 狭域」に該当する事象

※9：SMQ「血管浮腫 狭域」に該当する事象

※10：SOC「胃腸障害」に該当する事象

※11：SOC「感染症および寄生虫症」及び「免疫系障害」のいずれかに該当する事象

※12：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)」に該当する事象

※13：PT 類天疱瘡、眼類天疱瘡のいずれかに該当する事象

本剤の重要な不足情報に関する副作用の発現状況を検討した結果は表 7 のとおりであった。腎機能障害ありの患者の副作用発現割合は腎機能障害なしの患者と比べて高かったが、腎機能障害ありの患者で認められた副作用はいずれも 1 例のみの報告であり、本剤のリスクに関連する事象を含め、特定の事象が増加する傾向は認められなかった。腎機能障害以外の重要な不足情報について特

段の問題は認められなかった。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の発現状況

重要な不足情報	特定使用成績調査		
	発現症例数	対象症例数	発現割合%
腎機能障害あり ^{※1}	11	373	2.9
腎機能障害なし	6	638	0.9
肝機能障害あり ^{※2}	7	466	1.5
肝機能障害なし	10	545	1.8
高齢者 ^{※3}	14	719	1.9
非高齢者	3	292	1.0
心血管系リスク ^{※4}	0	1,011	0

※1 SMQ「急性腎不全（広域）」、「慢性腎臓病（広域）」又は「腎血管障害（広域）」に該当する合併症が報告された症例

※2 SMQ「肝障害（広域）」に該当する合併症が報告された症例

※3 65歳以上の症例

※4 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）」、「高血圧（狭域）」及び「脂質異常症（狭域）」、HLGT「脂質検査」、HLT「血管検査NEC（血圧測定を含む）」、「心拍数および脈拍検査」及び「ECG検査」に該当するすべてのPT、PT腹部脂肪エプロン、異常体重増加、肥満症に対する胃内バルーン除去、ボディ・マス・インデックス増加、中心性肥満、離断、十二指腸空腸バイパススリーブ術、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術、脂肪組織増加、体重増加恐怖、恐怖による活動回避、胃バンディング術、胃バイパス、胃電気刺激、胃ステープリング、成長障害、ケトン食、マランパチスコア、治療食、肥満、肥満心筋症、過体重、末梢腫脹、偽性女性化乳房、ROHHAD症候群、SIPS手術、ウエスト周囲径増加、体重変動、体重増加及び減量量のいずれかに該当する事象

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57例65件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は91例120件、未知・非重篤な副作用は290例340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、MedDRA基本語別で総数5件以上の副作用の発現状況は表8のとおりであった。

死亡の9例について、4例は合併症及び高齢等の他の要因が影響した可能性も考えられる症例であり、5例は詳細情報が不足しているため評価困難な症例であった。

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 ^{※1}	症例数	件数 ^{※1}	症例数	件数 ^{※1}
合計	374	460	91	120	290	340
代謝および栄養障害	30	31	9	9	21	22
コントロール不良の糖尿病	10	10	1	1	9	9
胃腸障害	36	39	4	5	32	34
腹部不快感	14	14	0	0	14	14
筋骨格系および結合組織障害	13	14	3	4	10	10
筋痙縮	5	5	1	1	4	4

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

腎および尿路障害	29	29	5	5	24	24
腎機能障害	12	12	3	3	9	9
一般・全身障害および投与部位の状態	89	90	20	20	69	70
発熱	5	5	2	2	3	3
状態悪化	9	9	2	2	7	7
異常感	31	31	1	1	30	30
口渇	8	8	0	0	8	8
体調不良	5	5	1	1	4	4
死亡	9	9	9	9	0	0
有害事象 ^{※2}	6	6	2	2	4	4
臨床検査	92	101	3	3	90	98
血圧上昇	4	5	1	1	4	4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	7	0	0	7	7
血中ブドウ糖増加	32	32	2	2	30	30
グリコヘモグロビン増加	29	30	0	0	29	30
残留製品存在	5	5	0	0	5	5
傷害、中毒および処置合併症	15	22	10	16	5	6
転倒	9	9	6	6	3	3
外科および内科処置	9	9	9	9	0	0
入院	9	9	9	9	0	0

MedDRA/J version 23.0

※1 同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

※2 PT 有害事象として報告されているもの。

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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 1,008 例において、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 相試験におけるアログリプチンとメトホルミン 1 日 1 回併用群 152 例の最終評価時（投与 24 週時）の HbA1c 値の変化量（ $-0.49 \pm 0.62\%$ 、平均値±標準偏差、以下同様）と比較すると、本調査結果の変化量は小さかったが、これは患者背景の違いによる投与開始時の HbA1c 値（国内第 III 相試験では $7.82 \pm 0.82\%$ ）の差が一因と考えた。また、1 年間の本剤の長期投与によって有効性は維持されており、本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

表 9 HbA1c 値及びその変化量の推移

評価時期	症例数	HbA1c (%)	
		測定値 [※]	変化量 [※]
開始時	909	7.34 ± 1.07	—
1 カ月後	673	7.26 ± 1.03	-0.12 ± 0.53
3 カ月後	795	7.18 ± 1.00	-0.21 ± 0.84
6 カ月後	816	7.06 ± 0.98	-0.28 ± 0.90
9 カ月後	737	7.06 ± 0.94	-0.27 ± 0.91
12 カ月後	733	7.10 ± 0.98	-0.24 ± 0.89
最終評価時	984	7.07 ± 1.01	-0.26 ± 0.96

※ 平均値±標準偏差を示す。

本調査において、本剤投与開始前3カ月以内のアログリプチンの服薬遵守率¹⁾が90%以上及び50%未満であった患者の割合は87.3% (487/558例) 及び3.0% (17/558例) であり、メトホルミンの服薬遵守率が90%以上及び50%未満であった患者の割合は86.2% (618/717例) 及び2.1% (15/717例) であった。本剤の服薬遵守率が90%以上及び50%未満であった患者の割合は、投与開始3カ月後では93.6% (808/863例) 及び0.1% (1/863例) であり、12カ月後では93.1% (757/813例) 及び0.2% (2/813例) であった。本剤の服薬遵守率が90%以上であった患者の割合は、本剤投与開始前のアログリプチン又はメトホルミンの服薬遵守率が90%以上であった患者の割合より高く、服薬遵守率が50%未満であった患者の割合は、本剤投与開始前のアログリプチン又はメトホルミンの服薬遵守率が50%未満であった患者の割合より低かった。

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

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は7件、研究報告はアログリプチン又はメトホルミンに関するものが計50件あったが、いずれも本剤に関する研究報告はなかった。その概要は表10のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂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10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① Health Canada のウェブサイトにて、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤使用に関連した重度の関節痛リスクについてのレビュー結果が公表された（平成27年9月）。 ② スペイン当局より、アログリプチンについては重度の肝機能不全患者への投与は推奨されず、投与開始前及び投与中に肝機能検査の実施を求める措置が示された（平成30年1月）。 ③ フランス医薬品・保健製品安全庁 (ANSM) より、腎障害患者におけるメトホルミンによる乳酸アシドーシスのリスク、特に中等度の腎障害患者における注意について再喚起する勧告が発出された（平成30年2月）。 ④ ANSM は、ブラジキニン介在性血管性浮腫は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤のみでなく、アンジオテンシン受容体拮抗薬及び DPP-4 阻害剤で治療された患者でも報告されており、重篤な転帰に至る可能性もあることから、これらの医薬品を使用する際には、このタイプの血管性浮腫を示唆する徴候に特に注意するよう医療専門家及び患者に勧告した（令和元年11月）。 ⑤ シンガポール保健科学庁がシンガポールで市販されている46のメトホルミン製剤を調査した結果、3種のメトホルミン製剤において国際的基準値を超える微量の N-ニトロソジメチルアミンを含有していたことが判明したためリコールを行ったとの情報を入手した。また、本件について各国規制当局が情報提供を行っている。（3件）
------	--

¹⁾ 本剤投与開始後、本剤を服薬した日を服薬遵守、服薬しなかった日を服薬不遵守とし、本剤投与1カ月後、3カ月後、6カ月後、9カ月後、12カ月後（又は投与中止時）に、医療機関にて本剤の服薬遵守状況を0～100%の間（5%刻み）で評価したものを服薬遵守率とした。

表 10 措置報告及び研究報告の概要（続き）

研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① アログリプチンの癌リスクに関する報告（3件） ② アログリプチンの水疱性類天疱瘡リスクに関する報告（2件） ③ アログリプチンの急性膵炎リスク、心不全リスク、心筋梗塞及び心不全リスク並びに非致死性心筋梗塞リスクに関する報告（各1件） ④ メトホルミンの死亡リスクに関する報告（9件） ⑤ メトホルミンの癌リスクに関する報告に関する報告（6件） ⑥ メトホルミンの乳酸アシドーシスリスクに関する報告に関する報告（6件） ⑦ メトホルミンの妊娠及び出産時のリスクに関する報告（3件） ⑧ メトホルミンの認知機能障害リスクに関する報告（3件） ⑨ メトホルミンの低血糖リスクに関する報告（2件） ⑩ メトホルミンの癌患者における予後悪化リスクに関する報告（2件） ⑪ メトホルミンの癌及び死亡リスク、死亡及び入院リスク、癌患者における腫瘍悪性度増加及び薬剤耐性リスク、放射線療法中の癌患者における局所制御率低下リスク、認知症及びパーキンソン病リスク、心血管イベントリスク、脳卒中リスク、末期腎不全及び慢性腎臓病リスク、胎児におけるリスク並びに初期胚発達への影響に関する報告（各1件）
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