

再審査報告書

令和 4 年 6 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	オングリザ錠 2.5 mg オングリザ錠 5 mg
有 効 成 分 名	サキサグリブチン水和物
申 請 者 名	協和キリン株式会社※
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはサキサグリブチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。
承 認 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	※平成 25 年 5 月 8 日付けで大塚製薬株式会社から協和発酵キリン株式会社（現 協和キリン株式会社）に承継された。

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）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オングリザ錠 2.5 mg、同錠 5 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 に示す特定使用成績調査、表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	通常、本剤は長期間使用されることが考えられることから、製造販売後の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性について確認する。
重点調査項目	心血管系障害、消化器系の副作用（膵炎、腸閉塞、胃腸障害等）、皮膚における副作用（潰瘍、びらん、壊死等）、重症感染症、低血糖関連の副作用
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病の治療を目的として、本剤が初めて投与される患者
実施期間	平成 25 年 7 月から令和 2 年 3 月
目標症例数	3,000 例（安全性評価対象症例として）
観察期間	本剤投与開始から 3 年間。 ただし、観察期間中に本剤の投与を中止した症例はその時点までの観察とした。
実施施設数	1,152 施設
収集症例数	5,344 例
安全性解析対象症例数	5,210 例
有効性解析対象症例数	5,208 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（インスリン製剤と本剤との併用投与試験）	
目的	インスリン製剤単独治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、二重盲検下にて本剤又はプラセボをインスリン製剤と併用投与した際の安全性及び有効性を検討する。 また、引き続き非盲検下にて本剤をインスリン製剤と長期併用投与した際の安全性を検討する。
試験デザイン	二重盲検比較試験
対象患者	食事療法・運動療法に加えて、インスリン製剤単独治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 25 年 11 月から平成 27 年 12 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	【二重盲検期】本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 16 週間経口投与した。 【非盲検期】本剤 5 mg を 1 日 1 回朝食前に 36 週間経口投与した。
観察期間	【二重盲検期】本剤投与開始から 16 週間 【非盲検期】二重盲検期終了以降 36 週間
予定症例数	210 例（各群 105 例）
評価項目	安全性（主要評価項目）：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図 有効性（主要評価項目）：試験薬投与開始後 16 週におけるベースラインからの HbA1c 変化量
投与症例数	239 例
安全性解析対象症例数	232 例（二重盲検期）
有効性解析対象症例数	228 例（二重盲検期）
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

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 6.9% (360/5,210 例)、副作用発現件数は 494 件であり、特定使用成績調査における主な副作用 (MedDRA 基本語別で 10 例以上) の発現状況は表 3 のとおりであった。

また、他の糖尿病治療薬との併用の有無別の副作用発現割合は、本剤単独投与では 5.6% (140/2,513 例)、糖尿病治療薬との併用投与では 8.2% (220/2,513 例) であった。承認時までの国内第 III 相長期投与試験 (単独投与) 及び国内第 III 相長期投与試験 (併用投与) における副作用発現割合は 15.2% (19/125 例) 及び 23.7% (137/577 例) であり、本調査結果はこれらを上回ることはなく、また、副作用の種類に大きな違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき新たな事項はないと考えた。

表 3 特定使用成績調査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%)	
代謝および栄養障害	49	(0.9)
低血糖	24	(0.5)
神経系障害	36	(0.7)
脳梗塞	13	(0.2)
血管障害	14	(0.3)
高血圧	10	(0.2)
肝胆道系障害	26	(0.5)
肝機能異常	15	(0.3)
臨床検査	54	(1.0)
血中ブドウ糖減少	11	(0.2)

MedDRA/J version 23.0

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用・感染症の発現状況は表 4 のとおりであり、安全性上の懸念は認められなかったことから、新たな対応は不要と判断した。

表 4 重点調査項目とした副作用・感染症の発現状況

重点調査項目	発現症例数（発現割合%）	
心血管系障害※ ¹	48	(0.9)
消化器系の副作用（膵炎、腸閉塞、胃腸障害等）※ ²	55	(1.1)
皮膚における副作用（潰瘍、びらん、壊死等）※ ³	29	(0.6)
重症感染症※ ⁴	26	(0.5)
低血糖関連副作用※ ⁵	36	(0.7)

MedDRA/J version 23.0

各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、MedDRA標準検索式をSMQとする。

※¹：SMQ「中枢神経系出血および脳血管性疾患」（狭域）、「虚血性心疾患」（狭域）、「心不全」（狭域）、「不整脈」（狭域）のいずれかに該当する事象※²：SOC「胃腸障害」に該当する事象※³：SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象※⁴：重症に限らず、広く情報収集するため、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象とした。※⁵：SMQ「低血糖」（狭域）に該当する事象

4.2. 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験（インスリン製剤と本剤との併用投与試験）における二重盲検期の副作用発現割合は、本剤群 23.1%（27/117 例）、プラセボ群 21.7%（25/115 例）であり、大きな差はなかった。また、長期投与試験期間¹⁾における副作用発現割合は、本剤/本剤群 40.2%（47/117 例）、プラセボ/本剤群 26.2%（27/103 例）と本剤/本剤群で高かったが、観察期間の違い（それぞれ 52 週間及び 36 週間）によるものと考えた。また、本試験における主な副作用（いずれかの群で MedDRA 基本語別で 2 例以上に発現）の発現状況は表 5 のとおりであった。本試験において、安全性上の懸念は認められなかったことから、新たな対応は不要と判断した。

表 5 製造販売後臨床試験における主な副作用の発現状況

		発現症例数（発現割合%）	
副作用名		本剤群（117 例）	プラセボ群（115 例）
二重盲検期	胃腸障害	4 (3.4)	3 (2.6)
	便秘	2 (1.7)	2 (1.7)
	代謝および栄養障害	18 (15.4)	15 (13.0)
	低血糖	18 (15.4)	15 (13.0)
副作用名		本剤/本剤群（117 例）	プラセボ/本剤群（103 例）
長期投与試験期間	眼障害	4 (3.4)	1 (1.0)
	糖尿病網膜症	2 (1.7)	0 (0)
	胃腸障害	9 (7.7)	2 (1.9)
	下痢	2 (1.7)	0 (0)
	便秘	4 (3.4)	1 (1.0)
	肝胆道系障害	0 (0)	2 (1.9)
	肝機能異常	0 (0)	2 (1.9)
	臨床検査	8 (6.8)	4 (3.9)
	血中ブドウ糖減少	5 (4.3)	2 (1.9)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.7)	1 (1.0)
	代謝および栄養障害	27 (23.1)	12 (11.7)
	低血糖	27 (23.1)	12 (11.7)

MedDRA/J version 18.1

¹⁾ 被験者に本剤が投与された期間（本剤/本剤群では 0～52 週、プラセボ/本剤群では 16 週間の二重盲検期終了後～52 週）を長期投与試験の対象期間とした。

4.3. 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 71 例 78 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 169 例 212 件、未知・非重篤な副作用は 188 例 226 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間中に、国内で類天疱瘡 4 例（うち、2 例は本剤との因果関係が否定できず）が集積したことから、添付文書の「副作用」の「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った²⁾。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 6 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、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは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 6 「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	348	438	169	212	188	226
神経系障害	47	48	29	30	18	18
脳梗塞	16	16	16	16	0	0
腎および尿路障害	29	30	15	15	14	15
腎機能障害	11	11	7	7	4	4

MedDRA/J version 23.1

※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。

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

特定使用成績調査における有効性解析対象症例全体、本剤単独投与又は他の糖尿病治療薬との併用投与に分類した部分集団の観察期間 3 年間における HbA1c 値及びその変化量は表 7、HbA1c 7%未満の症例割合の推移は表 8 のとおりであった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なもの、承認時までの国内第 III 相長期投与試験（本剤 5 mg 単独投与）における 52 週時の HbA1c 値の変化量の平均値±標準偏差（以下、同様）は $-0.45 \pm 0.92\%$ （125 例）であり、国内第 III 相長期投与試験（併用投与）における 52 週時の HbA1c 値の変化量は、併用する糖尿病治療薬により幅があるが、 $-0.18 \pm 0.87\%$ （チアゾリジン系薬剤併用、108 例）～ $-0.67 \pm 0.84\%$ （ α -グルコシダーゼ阻害薬併用、111 例）の範囲であり、本調査結果はこれらを下回ることにはなかった。

以上から、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

²⁾ 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成 30 年 4 月 19 日付）

表 7 観察期間 3 年間における HbA1c 値及び変化量の推移

評価時期	症例全体					
	症例数	測定値※	変化量※	症例数	測定値※	変化量※
開始時	4,746	7.76±1.57	—			
1 カ月後	2,077	7.50±1.40	−0.39±0.83			
3 カ月後	3,375	7.11±1.15	−0.67±1.35			
6 カ月後	3,240	7.01±1.05	−0.76±1.44			
12 カ月後	1,933	6.94±1.00	−0.74±1.43			
18 カ月後	2,370	6.90±0.92	−0.81±1.41			
24 カ月後	1,303	6.98±0.93	−0.68±1.33			
30 カ月後	1,157	6.96±0.97	−0.65±1.41			
36 カ月後	1,767	6.93±0.88	−0.68±1.39			
評価時期	本剤単独投与			他の糖尿病治療薬併用投与		
	症例数	測定値※	変化量※	症例数	測定値※	変化量※
開始時	2,251	7.36±1.31	—	2,495	8.12±1.69	—
1 カ月後	925	7.02±1.11	−0.36±0.72	1,152	7.88±1.49	−0.42±0.90
3 カ月後	1,483	6.72±0.89	−0.61±1.09	1,892	7.41±1.23	−0.72±1.52
6 カ月後	1,460	6.67±0.88	−0.68±1.19	1,780	7.29±1.10	−0.82±1.62
12 カ月後	832	6.60±0.86	−0.62±1.18	1,101	7.19±1.02	−0.82±1.59
18 カ月後	1,048	6.58±0.73	−0.70±1.06	1,322	7.15±0.97	−0.89±1.63
24 カ月後	538	6.63±0.72	−0.54±0.92	765	7.22±0.99	−0.77±1.54
30 カ月後	494	6.60±0.73	−0.52±0.98	663	7.22±1.04	−0.75±1.65
36 カ月後	810	6.64±0.72	−0.63±1.14	957	7.18±0.93	−0.72±1.57

※ 平均値±標準偏差 (%) で示す。なお、変化量は開始時からの変化量を示す。

表 8 観察期間 3 年間における HbA1c 7%未満の症例割合の推移

	症例全体			本剤単独投与			他の糖尿病治療薬併用投与		
	症例数	HbA1c 7%未満		症例数	HbA1c 7%未満		症例数	HbA1c 7%未満	
		該当症例数	症例割合		該当症例数	症例割合		該当症例数	症例割合
開始時	4,746	1,529	32.2%	2,251	981	43.6%	2,495	548	22.0%
1 カ月後	2,077	842	40.5%	925	538	58.2%	1,152	304	26.4%
3 カ月後	3,375	1,778	52.7%	1,483	1,023	69.0%	1,892	755	39.9%
6 カ月後	3,240	1,858	57.3%	1,460	1,057	72.4%	1,780	801	45.0%
12 カ月後	1,933	1,137	58.8%	832	631	75.8%	1,101	506	46.0%
18 カ月後	2,370	1,431	60.4%	1,048	807	77.0%	1,322	624	47.2%
24 カ月後	1,303	744	57.1%	538	389	72.3%	765	355	46.4%
30 カ月後	1,157	682	58.9%	494	380	76.9%	663	302	45.6%
36 カ月後	1,767	1,029	58.2%	810	588	72.6%	957	441	46.1%

5.2. 製造販売後臨床試験

二重盲検期の有効性解析対象症例における HbA1c の変化量は表 9 に示すとおりであり、インスリン製剤単独投与の被験者に本剤を併用投与することにより、HbA1c は低下した。

なお、本製造販売後臨床試験の結果は添付文書に反映済み（平成 30 年 8 月改訂）である。

表 9 二重盲検期における HbA1c 値の変化量

	症例数	HbA1c 値	
		投与前からの変化量※ ¹	プラセボ群との差[95%信頼区間]
プラセボ併用群※ ²	115	0.51±0.21	—
本剤 5 mg 併用群※ ²	113	−0.40±0.20	−0.92 [−1.07, −0.76]

※¹ 投与群（本剤群、プラセボ群）、経口血糖降下薬による治療歴の有無、インスリン製剤の種類（混合型、中間型、持効型）を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルにより調整された変化量の平均値±標準誤差。

※² インスリン製剤単独投与の 2 型糖尿病患者に本剤又はプラセボを併用した。

二重盲検期及び非盲検期における HbA1c 値及びその変化量の推移は表 10 のとおりであった。また、二重盲検期終了後、プラセボ投与から本剤投与に切替えた後の HbA1c の変化量の推移は二重盲検期の本剤群の経過に類似していた。

表 10 二重盲検期及び非盲検期における HbA1c 値及びその変化量の推移

	測定時期	本剤群			プラセボ群			
		症例数	測定値※1	変化量※1	本剤投与期間	症例数	測定値※1	変化量※1
二重盲検期	投与開始時	113	8.31±0.68	—	—	115	8.31±0.61	—
	4 週後	109	7.92±0.72	−0.39±0.37	—	113	8.31±0.76	0.02±0.36
	8 週後	108	7.68±0.77	−0.65±0.52	—	113	8.34±0.78	0.05±0.48
	12 週後	107	7.58±0.77	−0.73±0.60	—	109	8.37±0.73	0.10±0.50
	16 週後	105	7.56±0.77	−0.76±0.65	—	104	8.43±0.74	0.15±0.55
	16 週後 (LOCF※2)	113	7.57±0.76	−0.74±0.65	—	115	8.47±0.76	0.17±0.58
非盲検期	本剤/本剤群				プラセボ/本剤群			
	—	—	—	—	0 週	100	8.44±0.75	—
	—	—	—	—	4 週	100	8.13±0.82	−0.31±0.34
	24 週後	104	7.62±0.82	−0.69±0.72	8 週	100	7.89±0.90	−0.55±0.50
	32 週後	102	7.69±0.81	−0.62±0.74	16 週	96	7.75±0.93	−0.70±0.69
	40 週後	98	7.70±0.82	−0.61±0.74	24 週	93	7.71±0.95	−0.71±0.75
	52 週後	96	7.69±0.86	−0.61±0.72	36 週	89	7.72±0.87	−0.72±0.68

※1 平均値±標準偏差（ANCOVA モデルによる調整なし）。

※2 Last observation carried forward の略で、試験計画上の最終評価時点が欠測値の場合、最後に観測された値で補完する方法。

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 22 件、研究報告は 17 件であった。その概要は表 11 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂等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 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及びフランス医薬品・保健製品安全庁（ANSM）がジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤の膵炎及び膵臓の腫瘍形成のリスク上昇の可能性を示唆する安全性情報を公表した。また、米国添付文書（USPI）の Warnings and Precautions の膵炎に関する記述が更新された（3 件）。 ② USPI の禁忌の項に、アナフィラキシー、血管浮腫あるいは剥脱性皮膚疾患等の重篤な過敏症反応の既往のある患者等が追記された（2 件）。 ③ 企業中核データシート（CCDS）、USPI 及び欧州製品概要（SmPC）に心不全が追記された（6 件）。 ④ CCDS 及び SmPC の腎機能障害の記載が更新された（2 件）。 ⑤ CCDS、USPI 及び SmPC に関節痛が追記された（5 件）。 ⑥ Health Canada より本剤を含む DPP-4 阻害剤に関連した水疱性類天疱瘡発現のリスクが報告され、本リスクの警告を含めるため製品安全性情報の改訂が要請された（5 件）。 ⑦ USPI 及び SmPC に横紋筋融解症が追記された（2 件）。
------	--

表 11 措置報告及び研究報告の概要（続き）

研究報告	① 本剤の心不全及び心不全による入院に関する報告（11 件）。 ② 本剤の膵炎及び膵癌形成リスクに関する報告（3 件）。 ③ 本剤の筋骨格系事象のリスクに関する報告（2 件）。 ④ DPP-4 阻害剤の重度腎不全のリスクに関する報告（平成 28 年 4 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、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上