

再審査報告書

令和 5 年 12 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	スーグラ錠 25 mg スーグラ錠 50 mg
有効成分名	イプラグリフロジン L-プロリン
申請者名	アステラス製薬株式会社
承認の 効能・効果	① 2 型糖尿病 ② 1 型糖尿病
承認の 用法・用量	① 2 型糖尿病 通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。 ② 1 型糖尿病 インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。
承認年月日	①平成 26 年 1 月 17 日 ②平成 30 年 12 月 21 日（効能・効果及び用法・用量の追加）
再審査期間	①8 年（平成 26 年 1 月 17 日～令和 4 年 1 月 16 日） ②4 年（平成 30 年 12 月 21 日～令和 4 年 12 月 20 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。*
備考	*平成 30 年 12 月 21 日の承認事項一部変更承認時に承認条件とされた。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、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、機構は、本品目の医薬品リスク管理計画に策定された今回の再審査対象については、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに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

スーグラ錠 25 mg 及び同錠 50 mg (以下、「本剤」) の今回の再審査対象の効能・効果における医薬品リスク管理計画では、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た。

なお、再審査期間中に、安全性検討事項の重要な特定されたリスクの「体液量減少に関連する事象」を「脱水等の体液量減少に関連する事象」に変更(平成 27 年 1 月)、重要な潜在的リスクの「ケトン体増加による影響」を「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」に変更した上で重要な特定されたリスクに移動(平成 27 年 12 月)、重要な不足情報から「インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性」を削除(平成 30 年 6 月)、重要な潜在的リスクに「下肢切断」を追加(平成 30 年 6 月)、重要な特定されたリスクに「ショック、アナフィラキシー」を追加(令和 2 年 2 月)した。

また、再審査申請時点で、表 2 に示す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 ・性器感染 ・尿路感染 ・多尿・頻尿 ・脱水等の体液量減少に関連する事象 ・ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響 ・ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少の安全性への影響 ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・心血管系疾患 ・下肢切断 	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者への投与時の安全性 ・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
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

下線部：今回の再審査対象

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"> ・高齢者を対象とした特定使用成績調査(2型糖尿病) ・長期特定使用成績調査(2型糖尿病) ・製造販売後臨床試験インスリン製剤併用二重盲検並行群間比較試験(2型糖尿病) ・製造販売後臨床試験 GLP-1 受容体作動薬併用長期投与試験(2型糖尿病) ・製造販売後データベース調査〔低血糖〕(1型糖尿病) ・製造販売後データベース調査〔ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響〕(1型糖尿病) 	<ul style="list-style-type: none"> ・長期特定使用成績調査(2型糖尿病) ・製造販売後臨床試験インスリン製剤併用二重盲検並行群間比較試験(2型糖尿病) ・製造販売後臨床試験 GLP-1 受容体作動薬併用長期投与試験(2型糖尿病) ・製造販売後臨床試験インスリン減量試験(2型糖尿病) 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資材(服薬説明冊子「スーグラ錠 25 mg、50 mg を服薬される患者さんへ」、服薬説明リーフ「スーグラ錠を服薬される患者さんへ」)の作成と提供 ・患者向け資材(服薬時注意喚起カード「スーグラ錠を服薬される1型糖尿病患者さんへ」、患者カード「私は糖尿病の治療のためスーグラ錠(SGLT2阻害薬)を服用しています。」「服薬指導用下敷き(1型糖尿病)」)の作成と提供 ・医療従事者向け資材(「スーグラ錠 25 mg、50 mg 適正使用ガイド」)の作成と提供

線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

特定使用成績調査（表3及び表4）及び製造販売後臨床試験（表5から表7）が実施された。

表3 特定使用成績調査 I（SGL001）の概要

高齢者を対象とした特定使用成績調査（SGL001）	
目的	本剤の高齢者に対する安全性について確認する。 1) 体液量減少に伴う副作用発現率、リスク要因等の特定 2) 尿路感染の発生状況 3) ハイリスク（血糖コントロール不良、尿路系器質異常併発、糖尿病性神経障害の進行等）患者における副作用の発生状況 4) 上記以外の副作用の発生状況 5) 安全性に影響を与えられ考えられる要因
安全性検討事項	【重要な特定されたリスク】 低血糖、尿路感染、脱水等の体液量減少に関連する事象 【重要な不足情報】 高齢者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	発売後3カ月間に本剤を服用した高齢者（投与開始時点で65歳以上）の2型糖尿病患者
実施期間	平成26年4月～平成27年7月
目標症例数	発売後3カ月間に本剤を服用した高齢者全症例
観察期間	1年間
実施施設数	2,634施設
収集症例数	8,600症例
安全性解析対象症例数	8,505症例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表4 特定使用成績調査 II（SGL002）の概要

長期特定使用成績調査（SGL002）	
目的	本剤の3年間の長期投与における安全性及び有効性について確認する。 1) 心血管系への影響及び悪性腫瘍の有害事象発現率、リスク要因等の特定 2) 副作用の発生状況 3) 安全性、有効性に影響を与えられ考えられる要因 【重点調査項目】 低血糖、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、体液量減少に関連する有害事象（脱水等）、悪性腫瘍、心血管系疾患
安全性検討事項	【重要な特定されたリスク】 低血糖、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、脱水等の体液量減少に関連する事象、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響 【重要な潜在的リスク】 体重減少の安全性への影響、腎障害、骨折、悪性腫瘍、心血管系疾患 【重要な不足情報】 高齢者への投与時の安全性、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
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性（2型糖尿病）
調査方法	中央登録方式
対象患者	本調査の契約締結日以降かつ平成26年7月～平成27年10月の期間に本剤を初めて使用した2型糖尿病患者
実施期間	平成26年7月～平成30年10月
目標症例数	3年間の評価症例数 3,000症例
観察期間	3年間
実施施設数	1,929施設
収集症例数	11,289症例
安全性解析対象症例数	11,051症例
有効性解析対象症例数	8,763症例
備考	

表5 製造販売後臨床試験Ⅰ（CL-0131）の概要

2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用二重盲検並行群間比較試験（CL-0131）	
目的	本剤 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、16 週間、インスリン製剤と併用投与した際の HbA1c 値の変化量に基づく本剤の有効性（プラセボに対する優越性）及び安全性の検討
安全性検討事項	インスリン製剤併用時の安全性
有効性に関する検討事項	インスリン製剤併用時の有効性
試験デザイン	治療Ⅰ期：プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、並行群間比較 治療Ⅱ期：多施設共同、非盲検
対象患者	インスリン療法にて血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 26 年 3 月～平成 27 年 12 月
用法・用量	本登録された患者に対して、治療Ⅰ期では二重盲検下で本剤 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間、インスリン製剤と併用投与し、治療Ⅱ期では非盲検下、両群で本剤 50 mg を 1 日 1 回 36 週間、インスリン製剤と併用投与した。なお、治療期開始 20 週時の HbA1c 値が 7.0% 以上の場合には、治療期開始 24 週時より本剤 1 日 1 回 100 mg への増量を可とした。
観察期間	washout 期：4 週間、観察期：6 週間、治療Ⅰ期：16 週間、治療Ⅱ期：36 週間
予定症例数	225 例（治療Ⅰ期として本剤 50 mg 群 150 例、プラセボ群 75 例）
評価項目	【有効性評価項目】 主要評価項目：HbA1c 値 副次評価項目：空腹時血糖値、レプチン、グリコアルブミン、アディポネクチン、グルカゴン、体重、ウエスト周囲径、日誌に記録された血糖自己測定値 【安全性評価項目】 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値
投与症例数	262 例（ランダム化後治験薬投与）
安全性解析対象症例数	治療Ⅰ期：262 例（本剤 50 mg 群 175 例、プラセボ群 87 例） 治療Ⅱ期：250 例（治療Ⅰ期の本剤 50 mg 群 175 例及びプラセボ群 75 例）
有効性解析対象症例数	治療Ⅰ期：255 例（本剤 50 mg 群 168 例、プラセボ群 87 例） 治療Ⅱ期：223 例（治療Ⅰ期の本剤 50 mg 群 168 例及びプラセボ群 55 例）
備考	

表6 製造販売後臨床試験Ⅱ（CL-0132）の概要

2型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用長期投与試験（CL-0132）	
目的	本剤 50 mg 又は 100 mg を 1 日 1 回、GLP-1 受容体作動薬と長期併用投与（52 週間）した際の安全性の検討
安全性検討事項	GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項	GLP-1 受容体作動薬併用時の有効性
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象患者	GLP-1 受容体作動薬療法にて血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 26 年 10 月～平成 28 年 7 月
用法・用量	本登録された患者に対して、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 52 週間投与した。なお、治療期開始 16 週時点で HbA1c 値が 7.0% 以上の場合には、治療期開始 20 週時に 1 日 1 回 100 mg への増量を可とした。
観察期間	washout 期：4 週間、観察期：6 週間、治療期：52 週間
予定症例数	100 例 ・リラグルチド（遺伝子組換え）単独療法（同意取得以前からリラグルチドのみを使用し、本登録後に本剤とリラグルチドを併用した症例）：70 例程度 ・GLP-1 受容体作動薬と SU 剤併用療法（同意取得以前から GLP-1 受容体作動薬と SU 剤を使用し、本登録後に本剤と GLP-1 受容体作動薬と SU 剤を併用した症例）：30 例程度
評価項目	【有効性評価項目】 HbA1c 値、空腹時血糖値、空腹時インスリン、グルカゴン、グリコアルブミン、レプチン、アディポネクチン、体重、ウエスト周囲径、日誌に記録された血糖自己測定値 【安全性評価項目】 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値
投与症例数	103 例
安全性解析対象症例数	103 例
有効性解析対象症例数	103 例
備考	

表 7 製造販売後臨床試験Ⅲ（MA-3054）の概要

インスリン治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした本剤の追加投与によるインスリン減量を検討する多施設共同非盲検試験（MA-3054）	
目的	本剤を 1 日 1 回、24 週間、インスリン製剤と併用投与した際の、血糖値をコントロール（HbA1c の値を維持）しながら 24 週時点におけるベースラインからのインスリン投与量の減量及び安全性を検討する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	インスリン製剤と併用時のインスリン減量効果
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象患者	インスリン治療中の 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 28 年 7 月～平成 29 年 11 月
用法・用量	本剤 50 mg を 1 日 1 回 24 週間、インスリン製剤と併用投与した。なお、本試験の目的を踏まえ、本剤の増量又は減量を禁止とした。また、インスリン製剤については、低血糖症状がみられ減量が必要と判断された場合、血糖自己測定値（空腹時）が 70 mg/dL 未満で低血糖発症のリスクが高いと判断された場合及び HbA1c 値と血糖値を考慮して減量が必要と判断された場合のいずれかに該当したときには、インスリン製剤の減量を可能とし、血糖自己測定値（空腹時）が 2 回以上連続して 180 mg/dL を超え、増量が必要と判断された場合には、インスリン製剤の増量を可能とした。
観察期間	治療期：24 週間
予定症例数	100 例
評価項目	【有効性評価項目】 24 週時点におけるベースラインからのインスリン投与量の変化量及び変化率 【安全性評価項目】 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値
投与症例数	103 例
安全性解析対象症例数	103 例
有効性解析対象症例数	103 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 8 及び表 9 に記載した追加のリスク最小化活動が実施された。

表 8 患者向け資材の概要

患者向け資材（服薬説明冊子「スーグラ錠 25mg、50mg を服薬される患者さんへ」、服薬説明リーフ「スーグラ錠を服薬される患者さんへ」）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため
安全性検討事項	低血糖、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、脱水等の体液量減少に関連する事象、体重減少の安全性への影響、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響、腎機能障害患者への投与時の安全性
具体的な方法	納入時及び本資材の改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼した。
実施期間	承認日（平成 26 年 1 月）から継続中
備考	

表 9 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（「スーグラ錠 25mg、50mg 適正使用ガイド」）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、また臨床検査への影響に関して、医療従事者への適切な指導を促すため
安全性検討事項	低血糖、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、脱水等の体液量減少に関連する事象、体重減少の安全性への影響、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響、高齢者への投与時の安全性、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
具体的な方法	納入時及び本資材の改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼した。
実施期間	承認日（平成 26 年 1 月）から継続中
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

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査 I (SGL001) 及び特定使用成績調査 II (SGL002) における発現状況は、表 10 のとおりであった。両調査の副作用発現割合 (16.9%及び 19.3%) は、承認時までの国内臨床試験¹⁾ における副作用発現割合 32.9% (549/1,669 例) を上回らず、発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

特定使用成績調査 II (SGL002) における発現時期別²⁾ の副作用発現状況について、3,130件の副作用のうち投与開始から30日未満に31.5% (985件) が発現し、投与開始から180日未満に57.2% (1,790件) と半数を超える副作用が発現していたが、安全性に関して新たな問題となる事項は認められなかった。

表 10 特定使用成績調査 I (SGL001) 及び II (SGL002) における副作用・感染症発現状況

項目	I (SGL001)		II (SGL002)	
安全性解析対象症例数	8,505		11,051	
副作用発現症例数	1,438		2,129	
副作用発現割合	16.9%		19.3%	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	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				
低血糖	2 (0.02)	56 (0.66)	4 (0.04)	53 (0.48)
性器感染	—	—	3 (0.03)	158 (1.43)
尿路感染	11 (0.13)	107 (1.26)	9 (0.08)	161 (1.46)
多尿・頻尿	—	—	1 (0.01)	611 (5.53)
脱水等の体液量減少に関連する事象	19 (0.22)	251 (2.95)	14 (0.13)	232 (2.10)
ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響	—	—	2 (0.02)	5 (0.05)
重要な潜在的リスク				
体重減少の安全性への影響	—	—	1 (0.01)	39 (0.35)
腎障害	—	—	7 (0.06)	184 (1.67)
骨折	—	—	2 (0.02)	2 (0.02)
悪性腫瘍	—	—	44 (0.40)	7 (0.06)
心血管系疾患	—	—	46 (0.42)	22 (0.20)

特定使用成績調査 I (SGL001) : MedDRA/J ver.18.1、特定使用成績調査 II (SGL002) : MedDRA/J ver.22.0

— : 追加の医薬品安全性監視活動の安全性検討事項としては設定していない。
各リスクの定義に該当する MedDRA/J PT は別添参照。

重要な不足情報のうち、高齢者への投与時の安全性については、高齢者 (65 歳以上) を対象に実施した特定使用成績調査 I (SGL001) の結果 (表 10) 、副作用発現割合は 16.9% (1,438/8,505

¹⁾ 第 II 相用量設定試験 [CL-0103]、第 III 相単独療法試験 [CL-0105]、長期投与試験 (52 週) [CL-0121]、メトホルミン併用試験 [CL-0106]、ピオグリタゾン併用試験 [CL-0107]、スルホニルウレア剤併用試験 [CL-0109]、 α -GI 併用試験 [CL-0108]、DPP-4 阻害剤併用試験 [CL-0110]、ナテグリニド併用試験 [CL-0111]、腎機能低下患者試験 [CL-0072]、長期投与試験 [CL-0122]、血糖日内変動試験 [CL-0070] 及び腎機能低下患者 PK/PD 試験 [CL-0073] の結果

²⁾ 発現時期別の検討期間 : 7 日未満、7 日以上 15 日未満、15 日以上 30 日未満、30 日以上 45 日未満、45 日以上 60 日未満、60 日以上 90 日未満、90 日以上 180 日未満、180 日以上 270 日未満、270 日以上 360 日未満、360 日以上 720 日未満、720 日以上 1,080 日未満、1,080 日以上

例)であった。また、特定使用成績調査Ⅱ (SGL002) での、高齢者、非高齢者別の副作用発現割合は、それぞれ19.0% (601/3,157例) 及び19.4% (1,528/7,894例) であり、違いはなかった。

重要な不足情報である腎機能障害患者又は肝機能障害患者への投与時の安全性について、各調査の投与開始時における障害の重症度別³⁾の副作用発現割合は、表11及び表12のとおりであった。対象症例数に差があるため、直接比較はできないものの、各調査において障害を有する患者の副作用発現割合は障害なしの患者の副作用発現割合より高かった。腎機能障害患者及び肝機能障害患者については、添付文書で注意喚起を行っており、現時点で新たな対応の必要はないと考えた。

以上のように、現時点において注意喚起の強化が必要な症例の集積や事象の発現傾向の変化は認められていないことから、新たな安全対策は不要と判断した。

表11 腎機能障害重症度別の副作用発現割合

重症度	SGL001	SGL002
正常 (障害なし)	16.1% (1,092/6,777例)	18.5% (1,706/9,199例)
軽度障害	20.5% (265/1,295例)	24.3% (342/1,410例)
中等度障害	20.0% (29/145例)	21.3% (27/127例)
高度障害	36.4% (4/11例)	10.0% (1/10例)

表12 肝機能障害重症度別の副作用発現割合

重症度	SGL001	SGL002
正常 (障害なし)	16.6% (1,221/7,357例)	18.5% (1,537/8,299例)
軽度障害	19.1% (146/764例)	21.3% (454/2,127例)
中等度障害	23.6% (13/55例)	25.7% (78/303例)
高度障害	0% (0/3例)	40.0% (4/10例)

4.2 製造販売後臨床試験Ⅰ (CL-0131)

投与16週までの副作用発現割合はプラセボ群21.8% (19/87例)、本剤50 mg群42.3% (74/175例) であった。副作用発現割合はプラセボ群に比べ本剤50 mg群において高値を示したが、本剤群における副作用の重症度は軽度又は中等度であった。

投与52週までの本剤50 mg/100 mg群 (治療期24週時点で50 mgから100 mgへ増量した群) を含めた全体の副作用発現割合は58.9% (103/175例) であり、主な副作用 (発現割合2%以上) は、低血糖症36.0% (63例)、頻尿8.6% (15例)、口渇4.0% (7例)、血中ケトン体増加2.9% (5例)、膀胱炎及び便秘各2.3% (4例) で、いずれの事象も軽度又は中等度であり、既に添付文書に記載し注意喚起している事象であった。承認時までの国内臨床試験 (長期投与試験CL-0121: 本剤単剤による52週間の投与試験) での副作用発現割合は49.5% (90/182例)、主な副作用 (発現割合5%以上) は頻尿、口渇及び体重減少であり、本試験結果と大きな違いはなかった。

³⁾ 重症度は、以下の表を参考に医師の判断により判定

腎機能障害の程度	軽度障害	中等度障害	高度障害
BUN (mg/dL)	1×Nを超え25未満	25以上40未満	40以上
クレアチニン (mg/dL)	1×Nを超え2未満	2以上4未満	4以上

N: 施設正常値上限

肝機能障害の程度	軽度障害	中等度障害	高度障害
総ビリルビン (mg/dL)	1.6以上～3.0未満	3.0以上～10未満	10以上
AST (GOT) (IU/L)	50以上～100未満	100以上～500未満	500以上
ALT (GPT) (IU/L)			

インスリン療法併用下に本剤を1日1回投与したとき、本剤投与開始後24週時点で50 mgから100 mgへ増量するか否かにかかわらず、安全かつ良好な忍容性を示したと考えた。本試験において、重大な安全性上の問題は確認されなかった。

4.3 製造販売後臨床試験Ⅱ (CL-0132)

本試験での副作用発現割合は46.6% (48/103例) であり、全ての事象は軽度又は中等度であった。50 mg/100 mg群 (治療期20週時点で50 mgから100 mgへ増量した群) において、用量増加により発現割合 (有害事象含む) が増加する傾向はみられなかった。主な副作用 (発現割合2%以上) は、頻尿9.7% (10例)、低血糖症8.7% (9例)、便秘6.8% (7例)、口渇5.8% (6例)、陰部そう痒症3.9% (4例)、発疹及び血中ケトン体増加各2.9% (3例) であり、いずれの事象も既に添付文書に記載し注意喚起している事象であった。

GLP-1受容体作動薬併用下に本剤を1日1回52週間投与したとき、本剤投与開始後20週時点で50 mgから100 mgへ増量するか否かにかかわらず、安全かつ良好な忍容性を示したと考えた。本試験において、重大な安全性上の問題は確認されなかった。

4.4 製造販売後臨床試験Ⅲ (MA-3054)

本試験での副作用発現割合は 33.0% (34/103 例) であり、主な副作用 (発現割合 2%以上) は、頻尿 13.6% (14 例)、低血糖 10.7% (11 例)、便秘 5.8% (6 例) 及び口渇 4.9% (5 例) であった。本試験において、重大な安全性上の問題は確認されなかった。

4.5 副作用発現状況

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⁴⁾・重篤 1,211 例 1,453 件、既知⁵⁾・重篤 465 例 556 件、未知・非重篤 2,106 例 2,459 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 3,225 例 3,912 件であり、主な副作用 (重篤症例数が 10 例以上) は表 13 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は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 13 「使用上の注意」から予測できない主な副作用 (重篤 10 例以上)

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	3,225	3,912	1,211	1,453	2,106	2,459
感染症および寄生虫症	188	207	71	81	120	126
肺炎	14	14	14	14	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)	86	89	83	86	3	3
胃癌	10	10	10	10	0	0
膵癌	16	16	16	16	0	0
結腸癌	17	17	17	17	0	0

⁴⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁵⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

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	3,225	3,912	1,211	1,453	2,106	2,459
代謝および栄養障害	498	523	105	114	396	409
高カリウム血症	26	27	11	11	16	16
高血糖	19	19	13	13	6	6
糖尿病性ケトアシドーシス	12	12	12	12	0	0
神経系障害	370	390	250	264	121	126
脳梗塞	126	126	124	124	2	2
脳出血	10	10	10	10	0	0
浮動性めまい	13	13	13	13	0	0
ラクナ梗塞	20	20	18	18	2	2
意識変容状態	10	10	10	10	0	0
心臓障害	222	238	157	167	67	71
心房細動	18	18	16	16	2	2
狭心症	17	17	11	11	6	6
急性心筋梗塞	35	35	35	35	0	0
不安定狭心症	13	13	13	13	0	0
心筋梗塞	31	31	31	31	0	0
心不全	14	14	14	14	0	0
胃腸障害	189	210	66	76	125	134
急性膵炎	10	10	10	10	0	0
肝胆道系障害	67	71	59	61	9	10
肝機能異常	19	19	19	19	0	0
皮膚および皮下組織障害	458	479	221	230	239	249
蕁麻疹	16	16	16	16	0	0
発疹	67	67	67	67	0	0
紅斑	21	21	21	21	0	0
薬疹	54	55	54	55	0	0
腎および尿路障害	273	292	52	56	222	236
急性腎障害	12	12	12	12	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	253	266	45	48	208	218
死亡	12	12	12	12	0	0
臨床検査	431	485	66	71	367	414
グリコヘモグロビン増加	56	56	15	15	41	41

MedDRA/J version 24.1

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 (SGL001)

本調査の有効性については評価対象にしていない。

5.2 特定使用成績調査 II (SGL002)

有効性評価項目としたHbA1cの本剤投与開始後の値及びその変化量の推移は表14のとおりであった。

HbA1c値の推移は本剤投与開始時から減少し、承認時の国内臨床試験 (CL-0121) の結果 (52週投与、HbA1cのベースラインの値 : $7.93 \pm 0.791\%$ 、最終評価時の変化量 : $-0.51 \pm 0.806\%$) と比較して違いはなかった。

表 14 長期使用における HbA1c 値及びその変化量

項目 評価時期	測定値		変化量	
	症例数	測定値%*	症例数	変化量%*
本剤投与開始時	8,726	8.07±1.46	—	—
1 カ月後	6,331	7.67±1.21	6,324	-0.43±0.71
3 カ月後	7,911	7.38±1.13	7,894	-0.69±1.11
6 カ月後	6,851	7.33±1.10	6,835	-0.74±1.20
1 年後	6,392	7.26±1.07	6,379	-0.79±1.19
2 年後	5,373	7.33±1.06	5,363	-0.70±1.21
3 年後	4,733	7.34±1.08	4,723	-0.66±1.25
最終評価時	8,738	7.45±1.24	8,711	-0.62±1.30

*平均値±標準偏差

5.3 製造販売後臨床試験 I (CL-0131)

本試験の治療 I 期 16 週時における本剤投与開始時から終了時（又は投与中止時・最終来院時）までの HbA1c 値は表 15 のとおりであった。本剤投与により HbA1c 値は低下した。また、治療 I 期 16 週間の終了後の治療 II 期において、本剤 50 mg 又は 100 mg で 36 週間投与を継続した結果、HbA1c 値の低下は 52 週間維持された〔治療 II 期の最終評価時の HbA1c 値（平均値±標準偏差）：50mg 投与 7.41±0.69%、100mg 投与 8.00±0.80%〕。したがって、インスリン併用下で本剤を 1 日 1 回投与したとき、HbA1c 値は低下し、この効果は 52 週間持続した。これらの結果は、インスリン療法併用下で本剤を投与したとき、インスリン治療にて血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者において、臨床的に意義のある効果が得られることを示していると考えた。

表 15 治療 I 期のインスリン併用下における HbA1c 値及びその変化量

項目 評価時期	プラセボ群			本剤 50mg 群		
	症例数	測定値%*	変化量%*	症例数	測定値%*	変化量%*
本剤投与開始時	87	8.62±0.86	—	168	8.67±0.77	—
2 週間後	87	8.68±0.92	0.06±0.26	168	8.44±0.75	-0.23±0.21
4 週間後	80	8.68±0.96	0.11±0.38	155	8.18±0.73	-0.48±0.36
8 週間後	73	8.64±0.93	0.15±0.57	143	7.90±0.67	-0.77±0.52
12 週間後	65	8.57±0.89	0.22±0.65	130	7.80±0.67	-0.91±0.63
16 週間後	61	8.60±0.96	0.25±0.67	123	7.84±0.72	-0.87±0.68
最終評価時	87	8.90±1.07	0.27±0.65	168	7.88±0.81	-0.79±0.66

*平均値±標準偏差

5.4 製造販売後臨床試験 II (CL-0132)

本試験の本剤投与開始時から終了時（又は投与中止時・最終来院時）までの HbA1c 値は表 16 のとおりであった。HbA1c 値の平均値は、本剤投与開始後直ちに低下し、この効果は投与 52 週まで持続した。これらの結果は、GLP-1 受容体作動薬治療でコントロール不良の 2 型糖尿病患者に対する GLP-1 受容体作動薬併用の本剤投与は、有効性の観点から臨床的に意味があることを示唆していると考えた。

表 16 GLP-1 受容体作動薬併用下における HbA1c 値及びその変化量

項目 評価時期	全症例			本剤 50mg/50mg 群			本剤 50mg/100mg 群		
	症例数	測定値%*	変化量%*	症例数	測定値%*	変化量%*	症例数	測定値%*	変化量%*
本剤投与開始時	103	8.81±0.89	—	33	8.40±0.59	—	67	9.02±0.94	—
4 週間後	103	8.39±0.92	-0.43±0.38	33	7.89±0.66	-0.51±0.42	67	8.63±0.93	-0.39±0.35
12 週間後	100	7.94±0.98	-0.90±0.69	32	7.37±0.83	-1.04±0.71	67	8.20±0.94	-0.83±0.67
24 週間後	100	7.64±0.77	-1.17±0.70	33	7.15±0.63	-1.25±0.63	67	7.89±0.72	-1.13±0.74
36 週間後	89	7.50±0.59	-1.20±0.77	33	7.30±0.63	-1.10±0.70	56	7.61±0.54	-1.26±0.81
48 週間後	86	7.66±0.69	-1.03±0.79	33	7.51±0.75	-0.89±0.73	53	7.75±0.64	-1.12±0.82
52 週間後	85	7.70±0.70	-0.98±0.78	32	7.52±0.72	-0.85±0.76	53	7.81±0.67	-1.06±0.79
最終評価時	103	7.90±0.85	-0.92±0.80	33	7.56±0.74	-0.84±0.75	67	8.06±0.87	-0.97±0.83

*平均値±標準偏差

5.5 製造販売後臨床試験Ⅲ (MA-3054)

本試験の主要評価項目である、投与後24週時のインスリン投与量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は -6.6 ± 4.4 unit/day であり、本剤追加投与によって、インスリン投与量は減少した。投与後24週時点におけるインスリン投与量のベースラインからの変化率は -29.9% であった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の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。

再審査期間中に国内において、緊急安全性情報、安全性速報、回収及び出荷停止等はなかった。

再審査期間中において、表 17 に示す外国の措置報告 5 件があった。研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂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 17 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 韓国規制当局による韓国添付文書改訂に関する報告（4 件） ② ロシア連邦規制当局による本剤の新規承認と添付文書に関する報告（令和元年 12 月）
研究報告	該当なし
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今回の再審査対象については、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに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たものと判断した。

以上

(別添)

特定使用成績調査 I (SGL001) における安全性検討事項の定義

安全性検討事項	各リスクの検討に用いた MedDRA/J PT (基本語)
重要な特定されたリスク	
低血糖	低血糖、血中ブドウ糖減少
尿路感染	膀胱炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、尿道炎、尿路感染、出血性膀胱炎、膀胱炎様症状、尿中白血球陽性
脱水等の体液量減少に関連する事象 ^{*1}	気管支炎、膀胱炎、尿路感染、外陰部腔カンジダ症、脱水、高カリウム血症、高ナトリウム血症、低血糖、低カリウム血症、低ナトリウム血症、食欲減退、高クレアチニン血症、脳梗塞、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、神経系障害、一過性脳虚血発作、血栓性脳梗塞、涙器障害、急性心筋梗塞、狭心症、動悸、頻脈、高血圧、低血圧、起立性低血圧、血行不全、四肢壊死、発声障害、便秘、下痢、口内乾燥、胃潰瘍、悪心、口内炎、嘔吐、口の感覚鈍麻、皮膚乾燥、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、そう痒症、乾皮症、筋肉痛、高窒素血症、失禁、乏尿、頻尿、多尿、腎不全、腎機能障害、前立腺炎、陰部そう痒症、無力症、異常感、空腹、倦怠感、発熱、口渇、血中クレアチニン増加、血圧低下、血中尿素増加、血中尿酸増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、赤血球数増加、体重減少、尿量増加、熱中症

^{*1} 全副作用に対し、脱水を含む体液量減少との関連性の有無を担当医が判定。

特定使用成績調査 II (SGL002) における安全性検討事項の定義

安全性検討事項	各リスクの検討に用いた MedDRA/J PT (基本語)
重要な特定されたリスク	
低血糖 ^{*2}	尿路感染、低血糖、意識レベルの低下、振戦、視力障害、冷汗、頻尿、無力症、空腹、口渇、血中ブドウ糖減少、転倒
性器感染 ^{*2}	カンジダ性龟头炎、精巣上体炎、真菌感染、性器カンジダ症、陰部ヘルペス、陰茎膿瘍、股部白癬、陰感染、外陰部炎、外陰部腔カンジダ症、性器感染、皮膚カンジダ、女性性器感染、男性性器感染、外陰腔真菌感染、陰部単純ヘルペス、カンジダ感染、細菌性外陰腔炎、肛門性器疣贅、湿疹、紅斑、そう痒症、龟头包皮炎、前立腺炎、陰部そう痒症、外陰腔不快感、外陰腔そう痒症、外陰部びらん
尿路感染 ^{*2}	細菌尿、膀胱炎、大腸菌性膀胱炎、腎盂炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、尿道炎、尿路感染、大腸菌性腎盂腎炎、そう痒症、排尿困難、尿異常、膀胱炎様症状、尿中白血球陽性、細菌検査陽性
多尿・頻尿 ^{*2}	膀胱炎、尿路感染、性器感染、脱水、多飲症、不眠症、浮動性めまい、緊張性膀胱、夜間頻尿、頻尿、多尿、尿失禁、尿閉、膀胱炎様症状、良性前立腺肥大症、口渇、尿量増加
脱水等の体液量減少に関連する事象 ^{*2}	そう痒症、膀胱炎、尿路感染、カンジダ感染、赤血球増加症、脱水、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトーシス、高カリウム血症、高尿酸血症、低血糖、低ナトリウム血症、ケトーシス、多飲症、食欲減退、脳梗塞、浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、頭痛、ラクナ梗塞、血栓性脳梗塞、眼瞼浮腫、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心房細動、心不全、心筋梗塞、無症候性心筋梗塞、洞結節機能不全、低血圧、起立性低血圧、口腔咽頭痛、便秘、下痢、口内乾燥、悪心、嘔吐、薬疹、皮膚乾燥、皮膚潰瘍、筋痙攣、腎硬化症、夜間頻尿、頻尿、多尿、腎障害、糖尿病性腎症、腎機能障害、慢性腎臓病、陰部そう痒症、胸痛、倦怠感、口渇、尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、血圧低下、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、糸球体濾過率減少、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、赤血球数増加、体重減少、白血球数増加、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、転倒、熱中症、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、疲労、低比重リポ蛋白減少
ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響 ^{*2}	糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトーシス、ケトーシス
重要な潜在的リスク	
体重減少の安全性への影響	体重減少
腎障害 ^{*2}	腎盂腎炎、腎性貧血、脱水、高カリウム血症、高クレアチニン血症、アルブミン尿、血尿、腎症、腎硬化症、蛋白尿、腎嚢胞、腎障害、腎血管障害、糖尿病性腎症、腎機能障害、慢性腎臓病、尿中アルブミン、尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、糸球体濾過率、糸球体濾過率減少、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、腎結石症、透析
骨折 ^{*2}	足関節部骨折、大腿骨頸部骨折、足骨折、胸骨骨折、顔面骨骨折

悪性腫瘍※2	膀胱癌、結腸癌、胃癌、リンパ節転移、膵癌、遠隔転移を伴う膵癌、皮膚有棘細胞癌、女性乳癌、肺の悪性新生物、前立腺癌、甲状腺癌、肝癌、乳管内増殖性病変、乳癌、直腸癌、腎癌
心血管系疾患※2	急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、心房細動、房室ブロック、徐脈、心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、心血管障害、冠動脈疾患、冠動脈閉塞、心筋梗塞、心室性期外収縮、虚血性心筋症、無症候性心筋梗塞、洞結節機能不全、拡張期高血圧、高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、肺梗塞、胸痛、浮腫、血圧上昇、第一度房室ブロック、右脚ブロック、心肺停止、急性冠動脈症候群、心突然死、心電図異常 Q 波

※2 リスク分類は、担当医判定に基づき実施した。