

再審査報告書

令和 5 年 12 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	フォシーガ錠 5 mg フォシーガ錠 10 mg
有効成分名	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
申請者名	アストラゼネカ株式会社 ^{*1}
承認の 効能・効果	1. 2型糖尿病 2. 1型糖尿病 3. 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。 4. 慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
承認の 用法・用量	1. 2型糖尿病 <u>通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。</u> <u>なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。</u> 2. 1型糖尿病 インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。 3.4. 慢性心不全、慢性腎臓病 通常、成人にはダパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。
承認年月日	1. 平成 26 年 3 月 24 日 2. 平成 31 年 3 月 26 日（「1 型糖尿病」の効能・効果及び用法・用量の追加） 3. 令和 2 年 11 月 27 日（「慢性心不全」の効能・効果及び用法・用量の追加） 4. 令和 3 年 8 月 25 日（「慢性腎臓病」の効能・効果及び用法・用量の追加）
再審査期間	1. 8 年 2. 4 年 3. 4 年 4. 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。 ^{*2}
備 考	^{*1} : 本剤の製造販売承認は、平成 27 年 6 月 1 日付けでブリistol・マイヤーズ株式会社からアストラゼネカ株式会社に承継された。 ^{*2} : 「1 型糖尿病」の承認時に承認条件として付された（平成 31 年 3 月 26 日）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、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等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

フォシーガ錠 5 mg 及び同錠 10 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されていた「ケトン体増加による影響」が重要な特定されたリスクの「ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス」に変更され、重要な潜在的リスクに「下肢切断」が追加され、重要な不足情報とされていた「インスリン製剤併用時の安全性」及び「心不全患者への投与時の安全性」が削除されている。

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"> ・性器感染 ・尿路感染 ・低血糖 ・多尿・頻尿 ・体液量減少に関連する事象 ・ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少の安全性への影響 ・腎障害 ・肝障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・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 		

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"> ・<u>2 型糖尿病患者の高齢者を対象とした特定使用成績調査</u> ・<u>2 型糖尿病患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</u> ・<u>2 型糖尿病患者を対象とした主要心血管系イベント発現頻度の抑制を検討する試験 (DECLARE 試験)</u> ・<u>2 型糖尿病患者を対象とした本剤とインスリンの併用療法試験 (DAISY 試験)</u> ・<u>1 型糖尿病患者を対象とした製造販売後データベース調査 (ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス)</u> ・慢性心不全患者を対象とした一般使用成績調査 ・慢性腎臓病患者を対象とした一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>2 型糖尿病患者の高齢者を対象とした特定使用成績調査</u> ・<u>2 型糖尿病患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査</u> ・<u>2 型糖尿病患者を対象とした主要心血管系イベント発現頻度の抑制を検討する試験 (DECLARE 試験)</u> ・<u>2 型糖尿病患者を対象とした本剤とインスリンの併用療法試験 (DAISY 試験)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資材の作成と提供 (フォシーガ錠を服用される患者さん・ご家族の方へ【<u>効能共通</u>】) ・患者向け資材の作成と提供 (フォシーガ錠を服用される 1 型糖尿病患者の患者さん・ご家族の方へ【<u>1 型糖尿病</u>】、フォシーガ錠 1 型糖尿病患者向けガイド (携帯カード)【<u>1 型糖尿病</u>】) ・医療従事者向け資材の作成と提供 (適正使用のしおり【<u>効能共通</u>】) ・医療従事者向け資材の作成と提供 (フォシーガ錠医療従事者向けガイド【<u>1 型糖尿病</u>】)

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び 4 に示す特定使用成績調査、並びに表 5 及び 6 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）の概要

2型糖尿病患者の高齢者を対象とした特定使用成績調査（以下、「特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）」）	
目的	本調査は使用実態下における高齢者を対象に安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認するために実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 主に重点調査項目*1と定めた副作用の発現状況及びそのリスク因子の検索 安全性、有効性等に影響を与えられ得る要因 未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況
安全性検討事項	性器感染、尿路感染、低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、体重減少の安全性への影響、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、心不全患者への投与時の安全性、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	使用実態下での長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である「2型糖尿病」に対し、販売後3カ月間に本剤を初めて使用された患者で本剤投与開始時の年齢が65歳以上の患者。なお、販売開始前より臨床試用医薬品が使用された患者も対象に含めることとする。
実施期間	平成26年9月～平成28年12月
目標症例数	販売後3カ月間に本剤を初めて服用した高齢者（65歳以上）の全症例を可能な限り登録する。
観察期間	1年
実施施設数	616施設
収集症例数	1,714例
安全性解析対象症例数	1,708例*2
有効性解析対象症例数	1,622例*3
備考	*1：性器感染症・尿路感染症に関連する有害事象、低血糖、頻尿及び多尿に関連する有害事象、体液量減少に関連する有害事象（脱水、心血管系リスク（脳梗塞等の血栓・塞栓症を含む））、体重減少に関連する有害事象の発現状況 *2：収集症例より6例（登録違反症例1例、初回以降来院なし症例5例）を除外 *3：安全性解析対象症例より86例（有効性未記載症例16例、承認の効能・効果及び用法・用量外の症例70例）を除外

表 4 特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）の概要

2型糖尿病患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（以下、「特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）」）	
目的	本調査は長期使用実態下における安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認するために実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 主に重点調査項目*1と定めた副作用の発現状況及びそのリスク因子の検索 安全性、有効性等に影響を与えられ得る要因 未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況
安全性検討事項	性器感染、尿路感染、低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、体重減少の安全性への影響、ケトン体増加による影響、腎障害、肝障害、骨折、悪性腫瘍、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、心不全患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である「2型糖尿病」に対し、本剤を初めて使用された患者
実施期間	平成26年9月～令和元年12月
目標症例数	3年間の評価症例数として3,000例（解析対象症例数）
観察期間	3年
実施施設数	1,592施設
収集症例数	7,712例
安全性解析対象症例数	7,581例 ²
有効性解析対象症例数	7,359例 ³
備考	*1：性器感染症・尿路感染症に関連する有害事象、低血糖、頻尿及び多尿に関連する有害事象、体液量減少に関連する有害事象（脱水、心血管系リスク（脳梗塞等の血栓・塞栓症を含む））、体重減少に関連する有害事象、腎障害に関連する有害事象、肝障害に関連する有害事象、ケトン体増加に関連する有害

	<p>事象、悪性腫瘍（特に膀胱癌、乳癌）、骨代謝への影響</p> <p>*2：収集症例より 131 例（契約違反症例 19 例、登録違反症例 34 例、初回以降来院なし症例 76 例、安全性未評価症例 2 例）を除外</p> <p>*3：安全性解析対象症例より 222 例（調査対象外症例 2 例、有効性未記載症例 15 例、承認の効能・効果及び用法・用量外の症例 205 例）を除外</p>
--	--

表 5 製造販売後臨床試験Ⅰの概要

2 型糖尿病患者を対象とした本剤とインスリンの併用療法試験（D1692C00013）（以下、「DAISY 試験」）	
目的	<p>有効性： 2 型糖尿病患者に二重盲検下で本剤 5 mg とインスリンを 16 週間併用投与したときの血糖コントロールに対する有効性について、ベースラインから投与後 16 週目までの HbA1c 変化量をプラセボと比較することにより評価する。</p> <p>安全性： 二重盲検下で本剤 5 mg とインスリンを最長 16 週間併用投与したときの安全性と忍容性を評価する。 本剤 5 mg 又は 10 mg をインスリンと 52 週目まで併用投与したときの安全性を評価する。</p>
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	多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験
対象患者	インスリン治療で血糖コントロールが不十分な（HbA1c が 7.2%以上 11%未満と定義）20 歳以上の日本人男性及び女性の 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 26 年 6 月～平成 27 年 11 月
用法・用量	<p>16 週間の二重盲検投与期間： 本剤 5 mg を 1 日 1 回経口投与 プラセボを 1 日 1 回経口投与</p> <p>36 週間の非盲検投与継続期間： 本剤 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回経口投与。非盲検投与継続期間は規定に合致した被験者は、本剤を 5 mg から 10 mg に増量する。</p>
観察期間	52 週間（二重盲検投与期間 16 週間、非盲検投与継続期間 36 週間）
予定症例数	180 例（二重盲検投与期間では本剤 5 mg 群：120 例、プラセボ群：60 例）
評価項目	<p>安全性に関する評価項目： 有害事象、臨床検査値、心電図、脈拍、血圧、低血糖事象、糸球体濾過率推算値、総アルブミン/クレアチニン比、身体所見、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査</p> <p>有効性に関する主要評価項目： 投与後 16 週目における HbA1c のベースラインからの変化量</p>
投与症例数	183 例（二重盲検投与期間では本剤 5 mg 群：123 例、プラセボ群：60 例）
安全性解析対象症例数	183 例（二重盲検投与期間では本剤 5 mg 群：123 例、プラセボ群：60 例）
有効性解析対象症例数	182 例（二重盲検投与期間では本剤 5 mg 群：122 例、プラセボ群：60 例）*1
備考	*1：投与症例より 1 例（無作為割付されなかった）除外

表 6 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

2 型糖尿病患者を対象とした主要心血管系イベント発現頻度の抑制を検討する試験（D1693C00001）（以下、「DECLARE 試験」）*1	
目的	<p>主要目的は、心血管系疾患を有することが確認されている 2 型糖尿病患者又は 2 つ以上の心血管危険因子を有する 2 型糖尿病患者において、現行の基礎治療に本剤を追加したときの心血管系イベントの発現をプラセボ群と比較して確認することである。</p> <p>安全性及び忍容性を全ての有害事象、重篤な有害事象、特に注意すべき有害事象及び臨床検査結果から評価する。膀胱癌及び肝障害発現頻度の評価も実施する。</p>
安全性検討事項	体液量減少に関連する事象、肝障害、骨折、悪性腫瘍、心不全患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	心血管系イベントの発現
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（国際共同試験）
対象患者	心血管系疾患が確認されている 2 型糖尿病患者（二次予防）又は 2 つ以上の心血管系疾患の危険因子（年齢、高脂血症、高血圧、最近の喫煙歴）を有する 2 型糖

	尿病患者（一次予防）
実施期間	平成 25 年 4 月～平成 30 年 9 月
用法・用量	本剤：10 mg を 1 日 1 回経口投与にて二重盲検下で 6 年間投与する。（予測中央値は 4.5 年間） プラセボ：1 日 1 回経口投与にてプラセボ導入期間の 4～8 週間と二重盲検下で 6 年間投与する。（予測中央値は 4.5 年間）
観察期間	本剤の投与開始から 6 年間（予測中央値は 4.5 年間）*2
予定症例数	約 17,150 例（うち、日本人患者 100 例：各群 50 例）
評価項目	安全性に関する評価項目： 全ての有害事象、重篤な有害事象、特に注意すべき有害事象及び臨床検査結果から評価する。膀胱癌及び肝障害発現頻度の評価も実施する。 有効性に関する主要評価項目： 以下の 2 つの複合的評価項目を評価する。 ・ 心血管死、心筋梗塞又は虚血性脳卒中からなる複合的評価項目 ・ 心不全による入院又は心血管死からなる複合的評価項目
投与症例数	17,160 例（本剤群：8,582 例、プラセボ群：8,578 例）（無作為割付け例数） うち、日本人患者：95 例（本剤群：53 例、プラセボ群 42 例）
安全性解析対象症例数	17,143 例（本剤群：8,574 例、プラセボ群：8,569 例）*3 うち、日本人患者：95 例（本剤群：53 例、プラセボ群 42 例）
有効性解析対象症例数	17,160 例（本剤群：8,582 例、プラセボ群：8,578 例） うち、日本人患者：95 例（本剤群：53 例、プラセボ群 42 例）
備考	*1：本試験は治験（国際共同第Ⅲ相試験）として開始したが、製造販売承認後に製造販売後臨床試験に切り替えて実施した。 *2：安全性評価において、悪性腫瘍、骨折及び四肢切断については長期間の評価が必要と判断した一方、当該事象以外については、重篤な有害事象は最終投与後 30 日以内、重篤な有害事象以外は最終投与後 7 日以内の有害事象で評価した。 *3：投与症例より治験薬を投与されなかった 17 例（本剤群 8 例、プラセボ群 9 例）を除外

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 7 及び表 8 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 7 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供（フォシーガ錠を服用される患者さん・ご家族の方へ【効能共通】）	
目的	本剤の作用機序に関連している可能性があり、発症が予測されており、早期発見につながる自覚症状について、患者に理解を促すため。
安全性検討事項	性器感染、尿路感染、低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス、悪性腫瘍、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
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。
実施期間	販売開始から継続中
備考	

表 8 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材の作成と提供（適正使用のしおり【効能共通】）	
目的	本剤の安全性検討事項の早期検出と適切な診断・治療のための情報、患者選択における注意点等を提供するため。
安全性検討事項	性器感染、尿路感染、低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関する事象、ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス、腎障害、悪性腫瘍、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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。
実施期間	販売開始から継続中
備考	

4. 安全性

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）及び特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における副作用発現状況は、それぞれ表9及び表10のとおりであった。いずれの調査における副作用発現割合も承認時までの国内臨床試験¹⁾での17.0%（172/1,012例）を超えるものではなく、臨床上の懸念となる事項はなかった。また、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する副作用について、新たな懸念は認められず、現時点で特段の対応は不要と申請者は説明した。

表9 特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,708例	
副作用発現症例数	213	
副作用発現割合	12.5%	
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%）
重要な特定されたリスク		
性器感染	0	21 (1.2)
尿路感染	3 (0.2)	15 (0.9)
低血糖	0	6 (0.4)
多尿・頻尿	0	20 (1.2)
体液量減少に関連する事象	5 (0.3)	20 (1.2)
重要な潜在的リスク		
体重減少の安全性への影響	0	5 (0.3)

※ 安全性検討事項の各リスクの定義は別添1参照

MedDRA/J version (19.0)

表10 特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	7,581例	
副作用発現症例数	981	
副作用発現割合	12.9%	
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%）
重要な特定されたリスク		
性器感染	0	125 (1.6)
尿路感染	9 (0.1)	84 (1.1)
低血糖	1 (0.0)	26 (0.3)
多尿・頻尿	0	94 (1.2)
体液量減少に関連する事象	43 (0.6)	48 (0.6)
ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス	4 (0.1)	42 (0.6)
重要な潜在的リスク		
体重減少の安全性への影響	0	6 (0.1)
腎障害	6 (0.1)	52 (0.7)
肝障害	2 (0.0)	52 (0.7)
骨折	5 (0.1)	1 (0.0)
悪性腫瘍	25 (0.3)	0

※ 安全性検討事項の各リスクの定義は別添2参照

MedDRA/J version (22.0)

¹⁾ 国内第Ⅱb相試験（D1692C00005試験）、国内第Ⅲ相試験（D1692C00006試験）、国内第Ⅲ相長期投与試験（D1692C00012試験）

重要な不足情報に関する調査のうち、特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）及び特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）の結果はそれぞれ表 11 及び表 12 のとおりであり、申請者は以下のように説明した。

高齢者への投与時の安全性について、特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）では、65 歳以上 75 歳未満と比較して 75 歳以上で脱水、浮動性めまい等の副作用が多かった。特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）では、65 歳未満と比較して 65 歳以上で大腿骨頸部骨折、転倒、糖尿病網膜症、結腸癌等の副作用が多かった。脱水については「使用上の注意」において注意喚起済みであり、その他の副作用については原疾患の影響等が考えられ、高齢者に特有の副作用は認められていないことから、添付文書改訂等の新たな対応は必要ないと考える。

腎機能障害患者への投与時の安全性について、特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）及び特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）において、腎機能障害ありの患者では、腎機能障害なしの患者と比較して副作用発現割合が高かった。発現した副作用の割合、種類等を検討した結果、腎機能障害ありの患者に特有の副作用は認められておらず新たな懸念がないこと、及び「使用上の注意」において、腎機能障害のある患者に対して注意喚起済みであることから、追加の対応は必要ないと考える。

肝機能障害患者への投与時の安全性について、特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）では肝機能障害ありの患者と肝機能障害なしの患者で副作用発現割合は同程度であった。特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）では肝機能障害ありの患者は、肝機能障害なしの患者と比較して副作用発現割合が高かった。重篤な事象や特定の副作用が多い等の傾向は認められていないことから、現時点で新たな対応は必要ないと考える。

心不全患者への投与時の安全性について、特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）及び特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）において、心不全合併ありの患者は、心不全合併なしの患者と比較して副作用発現割合が高かった。発現した副作用の重篤性、転帰等を検討した結果、心不全を有する患者に対して新たな懸念は認められておらず、新たな対応は必要ないと考える。

インスリン製剤併用時の安全性について、特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）におけるインスリン製剤併用ありの患者における副作用発現割合は12.7%（20/157例）であり、インスリン製剤併用なしの患者における副作用発現割合12.4%（193/1,551例）と同程度であった。

表 11 特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）における重要な不足情報の発現状況

安全性検討事項 重要な不足情報	発現割合（発現症例数/解析対象症例数）			
	65 歳以上 70 歳未満	70 歳以上 75 歳未満	75 歳以上 80 歳未満	80 歳以上
高齢者への投与時の安全性	9.9% (66/668)	11.7% (59/505)	17.0% (55/324)	15.6% (33/211)
腎機能障害患者への投与時の安全性	腎機能障害あり		腎機能障害なし	
	14.6% (144/988)		9.5% (66/693)	
肝機能障害患者への投与時の安全性	肝機能障害あり		肝機能障害なし	
	15.3% (33/215)		12.1% (178/1,471)	
心不全患者への投与時の安全性	心不全合併あり		心不全合併なし	
	21.4% (18/84)		12.0% (191/1,588)	

表 12 特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）の重要な不足情報の発現状況

安全性検討事項 重要な不足情報	発現割合（発現症例数/解析対象症例数）		
	65歳未満	65歳以上70歳未満	75歳以上
高齢者への投与時の安全性	12.1% (637/5,264)	14.9% (254/1,702)	14.6% (90/615)
腎機能障害患者への投与時の安全性	腎機能障害あり 15.5% (545/3,520)		腎機能障害なし 10.9% (428/3,829)
肝機能障害患者への投与時の安全性	肝機能障害あり 16.5% (307/1,875)		肝機能障害なし 11.9% (659/5,560)
心不全患者への投与時の安全性	心不全合併あり 17.9% (36/201)		心不全合併なし 12.9% (933/7,247)

4.2 製造販売後臨床試験（DAISY 試験）

DAISY 試験における本剤とインスリンの併用時の主な副作用（いずれかの群において MedDRA 基本語で 3 例以上）の発現状況は表 13 のとおりであった。発現した副作用を検討した結果、新たな懸念はなく、特段の対応は必要ないと申請者は説明した。

表 13 DAISY 試験における副作用・感染症発現状況

	本剤 5 mg を 16 週間＋ 本剤 5 又は 10 mg を 36 週間	プラセボを 16 週間＋ 本剤 5 又は 10 mg を 36 週間
安全性解析対象症例数	123	57
発現症例数（発現割合%）	41 (33.3)	20 (35.1)
感染症および寄生虫症	4 (3.3)	4 (7.0)
膀胱炎	2 (1.6)	3 (5.3)
神経系障害	4 (3.3)	6 (10.5)
振戦	2 (1.6)	3 (5.3)
胃腸障害	7 (5.7)	3 (5.3)
便秘	4 (3.3)	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (5.7)	3 (5.3)
多汗症	3 (2.4)	1 (1.8)
腎および尿路障害	15 (12.2)	5 (8.8)
頻尿	14 (11.4)	5 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (13.0)	8 (14.0)
空腹	5 (4.1)	4 (7.0)
口渇	9 (7.3)	3 (5.3)
臨床検査	6 (4.9)	2 (3.5)
尿量増加	4 (3.3)	0

MedDRA/J version (18.1)

4.3 製造販売後臨床試験（DECLARE 試験）

DECLARE 試験における主な副作用発現状況（本剤群における MedDRA 基本語別で 20 例以上）は表 14 のとおりであった。発現した副作用を検討した結果、新たな懸念はなく、特段の対応は必要ないと申請者は説明した。また、安全性検討事項について、表 15 のとおりであり、発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。また、心不全患者における有害事象の発現割合は、本剤群 58.2% (496/852 例)、プラセボ群 58.8% (512/871 例) であり、安全性解析対象集団の全体と比較して高いものの、心不全の影響が考えられること、及び本剤群とプラセボ群の有害事象の発現割合は同程度であることを踏まえ、心不全患者における本剤の安全性に大きな懸念はないと申請者は説明した。

表 14 DECLARE 試験における副作用・感染症発現状況

	本剤群	プラセボ群
安全性解析対象症例数	8,574	8,569
発現症例数 (発現割合%)	1,105 (12.9)	761 (8.9)
感染症および寄生虫症	461 (5.4)	257 (3.0)
外陰部膣カンジダ症	28 (0.3)	6 (0.1)
外陰膣真菌感染	26 (0.3)	6 (0.1)
真菌感染	46 (0.5)	7 (0.1)
真菌性性器感染	20 (0.2)	7 (0.1)
尿路感染	233 (2.7)	172 (2.0)
膀胱炎	26 (0.3)	16 (0.2)
膣感染	21 (0.2)	4 (0.0)
代謝および栄養障害	108 (1.3)	114 (1.3)
低血糖	62 (0.7)	68 (0.8)
腎および尿路障害	283 (3.3)	197 (2.3)
血尿	41 (0.5)	40 (0.5)
多尿	39 (0.5)	14 (0.2)
排尿困難	31 (0.4)	14 (0.2)
頻尿	68 (0.8)	25 (0.3)
生殖系および乳房障害	160 (1.9)	43 (0.5)
陰部そう痒症	20 (0.2)	2 (0.0)
外陰膣そう痒症	30 (0.3)	6 (0.1)
亀頭包皮灸	73 (0.9)	15 (0.2)
臨床検査	63 (0.7)	51 (0.6)
体重減少	20 (0.2)	7 (0.1)

MedDRA/J version (21.0)

表 15 DECLARE 試験における安全性検討事項の有害事象

	本剤群	プラセボ群
安全性解析対象症例数	8,574	8,569
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%)
体液量減少に関連する事象	213 (2.5)	207 (2.4)
肝障害	88 (1.0)	93 (1.1)
骨折	457 (5.3)	440 (5.1)
悪性腫瘍	481 (5.6)	486 (5.7)

※ 安全性検討事項の各リスクの定義は別添 3 参照

MedDRA/J version (21.0)

4.4 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 245 例 306 件、予測できない重篤な副作用は 441 例 607 件、予測できない非重篤な副作用は 1,240 例 1,663 件であった。なお、感染症報告はなかった。

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のうち、MedDRA 基本語別で総数 20 件以上収集された副作用は表 16 のとおりであった。脳梗塞については、報告件数は多いものの、原疾患、合併症等による影響が考えられ、その他の副作用に関しても、合併症等の影響が考えられた。また、情報不足により評価困難な症例の報告もあり、本剤との関連性が明確な症例が集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」の改訂は不要と申請者は判断した。

表 16 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

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	1,605	2,270	441	607	1,240	1,663
代謝および栄養障害	175	200	43	50	134	150
コントロール不良の糖尿病	29	29	3	3	26	26
神経系障害	237	260	142	156	99	104
脳梗塞	67	67	66	66	1	1
肝胆道系障害	87	94	21	25	66	69
肝機能異常	51	52	6	6	45	46
皮膚および皮下組織障害	187	205	10	13	177	192
そう痒症	91	98	3	3	88	95
一般・全身障害および投与部位の状態	141	151	31	32	110	119
空腹	34	36	0	0	34	36
発熱	23	23	9	9	14	14
臨床検査	291	378	17	17	276	361
血中ブドウ糖増加	27	27	5	5	22	22
血中トリグリセリド増加	35	36	0	0	35	36
グリコヘモグロビン増加	43	45	1	1	42	44
ヘモグロビン増加	20	24	0	0	20	24
低比重リポ蛋白増加	20	23	0	0	20	23

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（高齢者）

HbA1c の変化量は表 17 のとおりであった。本剤投与開始時と比較してすべての測定時期において HbA1c は低下した。HbA1c の変化量について、承認時までの臨床試験と本調査では患者背景、併用薬等が異なるため比較は困難であるものの、国内第Ⅲ相試験（D1692C00012 試験）の結果（本剤投与開始 52 週後：-0.68±0.70）及び本剤単独投与の国内第Ⅲ相試験（D1692C00006 試験）の結果（本剤投与開始 24 週後、本剤 5mg：-0.41±0.06、本剤 10 mg：-0.45±0.06）踏まえ、有効性に問題ないとする。

表 17 HbA1c の変化量

測定時期	1,622			
	実測値		投与開始時からの変化量	
	症例数	測定値 (平均±標準偏差)	症例数	変化量 (平均±標準偏差)
投与開始時	1,461	7.67±1.34	—	—
投与開始 1 カ月後	1,237	7.35±1.09	1,148	-0.26±0.65
投与開始 3 カ月後	1,256	7.27±1.06	1,158	-0.41±0.99
投与開始 6 カ月後	1,104	7.18±1.07	1,024	-0.52±1.06
投与開始 9 カ月後	896	7.19±1.06	828	-0.52±1.03
投与開始 12 カ月後	791	7.10±1.09	730	-0.57±1.15
最終評価時	1,527	7.22±1.17	1,385	-0.44±1.12

5.2 特定使用成績調査 II（長期使用）

HbA1c の変化量は表 18 のとおりであった。本剤投与開始時と比較してすべての測定時期において HbA1c は低下したことから、有効性に問題ないと考える。

表 18 HbA1c の変化量

測定時期	7,359			
	実測値		投与開始時からの変化量	
	症例数	測定値 (平均±標準偏差)	症例数	変化量 (平均±標準偏差)
投与開始時	7,038	8.02±1.46	—	—
投与開始 1 カ月後	5,686	7.68±1.23	5,506	-0.37±0.70
投与開始 3 カ月後	5,887	7.43±1.15	5,735	-0.60±1.13
投与開始 6 カ月後	5,597	7.36±1.12	5,448	-0.66±1.23
投与開始 12 カ月後	5,360	7.30±1.12	5,210	-0.72±1.22
投与開始 24 カ月後	4,823	7.33±1.11	4,683	-0.64±1.29
投与開始 36 カ月後	3,959	7.33±1.09	3,840	-0.64±1.35

5.3. 製造販売後臨床試験 (DAISY 試験)

本剤又はプラセボ投与 16 週間後、その後に両群に本剤を 36 週間投与した際の HbA1c の変化量は表 19 のとおりであった。本剤又はプラセボ投与後 16 週間後、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に HbA1c が低かったことから ($p < 0.0001$)、本剤の有効性に問題ないと考える。なお、その後、本剤群とプラセボ群の両群に本剤を 36 週間投与した時点では、両群の HbA1c は同様であった。

表 19 HbA1c の変化量

	本剤 5 mg を 16 週間	プラセボを 16 週間
解析対象例数	122	60
ベースライン平均値±標準偏差	8.26±0.79	8.49±0.93
ベースラインからの平均変化量*1 ±標準誤差	-0.55±0.06	0.05±0.09
平均変化率*1±標準誤差 (%)	-0.6±0.11	
	本剤 5 mg を 16 週間＋ 本剤 5 又は 10 mg を 36 週間	プラセボを 16 週間＋ 本剤 5 又は 10 mg を 36 週間
解析対象例数	111	50
ベースラインからの平均変化量± 標準偏差	-0.74±0.75	-0.83±0.75

*1：調整済み平均値

5.4. 製造販売後臨床試験 (DECLARE 試験)

2 型糖尿病薬の心血管系のリスクに関する FDA のガイダンス²⁾ を踏まえ、本剤の心血管系のリスクが検討された。主要評価項目である心血管死、心筋梗塞及び虚血性脳卒中の複合エンドポイントのイベントが認められた被験者は本剤群で 8.8% (756/8,582 例)、プラセボ群で 9.4% (803/8,578 例) であり、イベント発現について、プラセボ群に対する本剤群の非劣性³⁾ 示されたものの、イベント発現の低下効果については本剤群の優越性は示されなかった (ハザード比 [95%信頼区間] : 0.93 [0.84, 1.03]、 $p=0.172$)。また、心不全による入院及び心血管死の複合エンドポイントのイベ

2) FDA Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008.

3) 非劣性マージンは 1.3 と設定されていた。

ントが認められた被験者は本剤群で 4.9% (417/8,582 例)、プラセボ群で 5.8% (496/8578 例) であり、イベント発現の低下効果について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された (ハザード比 [95%信頼区間] : 0.83 [0.73, 0.95]、 $p < 0.005$)。以上より、本剤による心血管系のリスクが増加してはいないことから、問題はないと考える。

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、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 10 件あり、研究報告はなく、概要は表 20 のとおりであった。いずれも情報入手時点で添付文書改訂に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 20 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国の添付文書、欧州製品概要 (以下、「SmPC」) 等におけるケトアシドーシス、重篤な尿路感染症に関する改訂 (7 件) ② 米国食品医薬品局 (FDA) による急性腎障害の注意喚起に関する改訂 (平成 28 年 3 月) ③ 欧州医薬品庁 (EMA) のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC) による下肢切断に関する注意喚起 (平成 28 年 4 月) ④ 米国の添付文書、SmPC における会陰部の壊死性筋膜炎 (フルニエ壊疽) の注意喚起に関する改訂 (平成 30 年 8 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。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に関しては、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等が適切に実施されたものと判断した。

以上

特定使用成績調査 I (高齢者) における安全性検討事項の定義

	下記リスクの定義において、MedDRA の基本語を PT とする。
性器感染	<p>MedDRA の PT が次の事象</p> <p>細菌性陰症、カンジダ性亀頭炎、亀頭包皮灸、バルトリン腺膿瘍、バルトリン腺炎、蜂巣炎、筋膜炎、フルニエー壊疽、真菌感染、性器カンジダ症、陰部ヘルペス、性器発疹、壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性壊死性筋膜炎、レンサ球菌性壊死性筋膜炎、陰茎膿瘍、陰部そう痒症、陰嚢壊疽、陰嚢感染、外陰部膿瘍、女性外陰部蜂巣炎、外陰部炎、外陰部陰カンジダ症、外陰陰不快感、外陰陰炎、性器感染、陰核膿瘍、陰嚢膿瘍、陰嚢膿瘍、びらん性亀頭炎、陰嚢炎、会陰膿瘍、真菌性壊死性筋膜炎、大腸菌性陰炎、性器紅斑、筋膜炎、外陰陰そう痒症、細菌性性器感染、真菌性性器感染、泌尿生殖器感染、陰茎感染、女性性器感染、性器膿瘍、男性性器感染、外陰陰真菌感染、男性外性器蜂巣炎、泌尿生殖器真菌感染、泌尿生殖器細菌感染、外陰部湿疹、会陰感染、レンサ球菌性外陰陰炎、感染性亀頭包皮灸、壊疽性亀頭炎、外陰陰紅斑、会陰壊死、壊死性軟部組織感染、肛門湿疹、会陰蜂巣炎、外陰陰の炎症、ブドウ球菌性外陰陰炎、真菌性亀頭炎、細菌性外陰陰炎、陰茎発疹、陰嚢不快感、陰嚢皮膚炎、陰嚢の炎症</p>
尿路感染	<p>MedDRA version (22.0) ¹⁾ の PT が次の事象</p> <p>細菌尿、尿培養陽性、膀胱炎、大腸菌性膀胱炎、クレブシエラ膀胱炎、シュードモナス性膀胱炎、真菌性膀胱炎、腎感染、腎周囲膿瘍、前立腺膿瘍、前立腺炎、腎盂炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、マイコプラズマ性腎盂腎炎、膿腎症、腎膿瘍、膀胱三角部炎、尿道膿瘍、尿道炎、尿路感染、腸球菌性尿路感染、尿路性敗血症、腺性膀胱炎、真菌性尿路感染、腎盂膀胱炎、前立腺感染、尿管炎、前立腺精囊炎、膀胱膿瘍、大腸菌性尿路感染、尿道よう、細菌性尿路感染、気腫性膀胱炎、無症候性細菌尿、膀胱カンジダ症、腎嚢胞感染、細菌性腎盂腎炎、尿管膿瘍、シュードモナス性尿路感染、ブドウ球菌性尿路感染、びらん性膀胱炎、細菌性膀胱炎、真菌性腎盂腎炎、尿路膿瘍、気腫性腎盂腎炎、細菌性前立腺炎、レンサ球菌性尿路感染、大腸菌性腎盂腎炎、濾胞性膀胱炎</p>
低血糖	<p>MedDRA の PT が次の事象</p> <p>血中ブドウ糖減少、低血糖、無自覚性低血糖、低血糖性痙攣、低血糖性脳症、低血糖性意識消失</p>
多尿・頻尿	<p>MedDRA の PT が次の事象</p> <p>夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加</p>
体液量減少に関連する事象	<p>MedDRA の PT が次の事象</p> <p>血液浸透圧上昇、血圧異常、外来血圧異常、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧異常、拡張期血圧低下、収縮期血圧異常、収縮期血圧低下、脱水、口内乾燥、咽喉乾燥、低血圧、血液量減少症、口渇、低灌流、拡張期低血圧、頸動脈狭窄、脳梗塞、一過性脳虚血発作、ラクナ梗塞、大脳動脈狭窄、血栓性脳梗塞、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、冠動脈狭窄、心筋梗塞、心筋虚血、抹消動脈閉塞性疾患、肺塞栓症</p>
体重減少の安全性への影響	<p>MedDRA の PT が次の事象</p> <p>異常体重減少、体重減少、サルコペニア</p>

1) 特定使用成績調査 I (高齢者) の解析後、医薬品リスク管理計画書における重要な不足情報「高齢者への投与時の安全性」を検討する目的で再度解析したため、他の項目と MedDRA のバージョンが異なることとなった。

特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における安全性検討事項の定義

	下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、器官別大分類を SOC、基本語を PT とする。
性器感染	MedDRA の PT が次の事象 細菌性陰症、カンジダ性亀頭炎、亀頭包皮炎、バルトリン腺膿瘍、バルトリン腺炎、蜂巣炎、筋膜炎、フルニエー壊疽、真菌感染、性器カンジダ症、陰部ヘルペス、性器発疹、壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性壊死性筋膜炎、レンサ球菌性壊死性筋膜炎、陰茎膿瘍、陰部そう痒症、陰嚢膿瘍、陰嚢炎、外陰部膿瘍、女性外陰部蜂巣炎、外陰部炎、外陰部陰カンジダ症、外陰部不快感、外陰部炎、性器感染、陰核膿瘍、陰嚢膿瘍、陰嚢炎、びらん性亀頭炎、陰嚢炎、会陰膿瘍、真菌性壊死性筋膜炎、大腸菌性陰炎、性器紅斑、筋膜炎、外陰部そう痒症、細菌性性器感染、真菌性性器感染、泌尿生殖器感染、陰茎感染、女性性器感染、性器膿瘍、男性性器感染、外陰部真菌感染、男性外生殖器蜂巣炎、泌尿生殖器真菌感染、泌尿生殖器細菌感染、外陰部湿疹、会陰感染、レンサ球菌性外陰部炎、感染性亀頭包皮炎、壊疽性亀頭炎、外陰部紅斑、会陰壊死、壊死性軟部組織感染、肛門湿疹、会陰部蜂巣炎、外陰部の炎症、ブドウ球菌性外陰部炎、真菌性亀頭炎、細菌性外陰部炎、陰茎発疹、陰嚢不快感、陰嚢皮膚炎、陰嚢の炎症
尿路感染	MedDRA の PT が次の事象 細菌尿、尿培養陽性、膀胱炎、大腸菌性膀胱炎、クレブシエラ膀胱炎、シュードモナス性膀胱炎、真菌性膀胱炎、腎感染、腎周囲膿瘍、前立腺膿瘍、前立腺炎、腎盂炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、マイコプラズマ性腎盂腎炎、膿腎症、腎膿瘍、膀胱三角部炎、尿道膿瘍、尿道炎、尿路感染、腸球菌性尿路感染、尿路性敗血症、腺性膀胱炎、真菌性尿路感染、腎盂膀胱炎、前立腺感染、尿管炎、前立腺精嚢炎、膀胱膿瘍、大腸菌性尿路感染、尿道よう、細菌性尿路感染、気腫性膀胱炎、無症候性細菌尿、膀胱カンジダ症、腎嚢胞感染、細菌性腎盂腎炎、尿管膿瘍、シュードモナス性尿路感染、ブドウ球菌性尿路感染、びらん性膀胱炎、細菌性膀胱炎、真菌性腎盂腎炎、尿路膿瘍、気腫性腎盂腎炎、細菌性前立腺炎、レンサ球菌性尿路感染、大腸菌性腎盂腎炎、濾胞性膀胱炎
低血糖	MedDRA の PT が次の事象 血中ブドウ糖減少、低血糖、無自覚性低血糖、低血糖性痙攣、低血糖性脳症、低血糖性意識消失
多尿・頻尿	MedDRA の PT が次の事象 夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加
体液量減少に関連する事象	MedDRA の PT が次の事象 血液浸透圧上昇、血圧異常、外来血圧異常、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧異常、拡張期血圧低下、収縮期血圧異常、収縮期血圧低下、脱水、口内乾燥、咽乾乾燥、低血圧、血液量減少症、口渇、低灌流、拡張期低血圧、頸動脈狭窄、脳梗塞、一過性脳虚血発作、ラクナ梗塞、大脳動脈狭窄、血栓性脳梗塞、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、冠動脈狭窄、心筋梗塞、心筋虚血、抹消動脈閉塞性疾患、肺塞栓症
ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス	MedDRA の PT が次の事象 アセトン血症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトシス、ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトシス、クスマウル大呼吸、血中ケトン体、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体陽性、尿中ケトン体、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス
体重減少の安全性への影響	MedDRA の PT が次の事象 異常体重減少、体重減少、サルコペニア
腎障害	MedDRA SMQ 急性腎不全（広域）に包含される PT 及び MedDRA の PT が次の事象 腎性貧血、IgA 腎症、腎結石症、ネフローゼ症候群、腎障害、糖尿病性腎症、慢性腎臓病、尿中血陽性
肝障害	MedDRA の PT が次の事象 肝機能異常、肝障害、薬物性肝障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、脂肪肝、血中アルカリホスファターゼ増加
骨折	MedDRA の PT に「骨折」を含む事象
悪性腫瘍	MedDRA の SOC が次の事象 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）のうち、良性でないもの

DECLARE 試験におけるにおける安全性検討事項の定義

	下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。
体液量減少に関連する事象	<p>MedDRA の PT が次の事象</p> <p>血液浸透圧上昇、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、血圧測定不能、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、中心静脈圧低下、循環虚脱、脱水、低血圧、血液量減少症、血液量減少性ショック、平均動脈圧低下、起立性低血圧、末梢循環不全、肺動脈楔入圧低下、ショック、失神、尿流量減少、静脈圧低下、頸静脈圧低下、循環血液量低下、血中尿素窒素／クレアチニン比増加、心室前負荷減少、起立血圧異常、起立血圧低下、大腿動脈脈拍減少、橈骨動脈脈拍減少、低灌流、尿量減少、左室拡張終期圧低下、肺動脈圧低下、腎虚血、拡張期低血圧、爪毛細血管再充満検査異常、起立時心拍数増加、容積脈波低下、体液平衡陰性、CT 低血圧コンプレックス</p>
肝障害	<p>以下のいずれか 1 つ以上に当てはまる事象を含めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> AST 及び／又は ALT が基準値上限の 3 倍超、かつ AST 及び／又は ALT 上昇から 14 日以内に総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超 AST 及び／又は ALT が基準値上限の 5 倍超 SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に含まれる有害事象 (PT) のうち重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に該当する事象 死亡した被験者 (死因は問わない) に認められた上記 SMQ に当てはまる肝関連有害事象
骨折	<p>MedDRA の PT が次の事象</p> <p>寛骨臼骨折、足関節部骨折、鎖骨骨折、閉鎖骨折徒手整復、複雑骨折、圧迫骨折、陥凹頭蓋骨折挙上、骨折外固定、顔面骨骨折、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、フレイルチェスト、足骨折、前腕骨折、骨折、骨折の遷延治癒、骨折の変形治癒、骨折による偽関節、坐骨骨折、骨折上顎骨挙上、仙骨骨折、頭蓋骨陥没骨折、若木骨折、手骨折、股関節部骨折、上腕骨骨折、腸骨骨折、骨折内固定、顎の骨折、多発骨折、開放骨折、骨折観血的整復、脊椎骨折観血的整復、骨粗鬆症性骨折、膝蓋骨骨折、病的骨折、橈骨骨折、肋骨骨折、肩甲骨骨折、頭蓋底骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、胸骨骨折、ストレス骨折、脛骨骨折、尺骨骨折、手首関節骨折、偽関節、尾骨骨折、外傷性骨折、頸椎骨折、腰椎骨折、胸椎骨折、粉碎骨折、転位骨折、骨端骨折、骨折デブリードマン、骨折整復、骨折頬骨弓挙上、骨盤骨折、頭蓋骨骨折、上肢骨折、四肢外傷性切断、下肢骨折、骨折治療、骨亀裂、骨の分断化、隆起骨折、剥離骨折、嵌入骨折、恥骨骨折、非定型大腿骨骨折、非定型骨折、チャンス骨折、骨軟骨骨折、仙腸関節骨折、四肢骨折、脊椎癒合部骨折、外科的肋骨骨折固定、頭蓋顔面骨折、リスフラン骨折、骨幹端骨折、軟骨下脆弱性骨折、骨棘骨折</p>
悪性腫瘍	<p>MedDRA の SMQ が次の事象</p> <p>悪性または詳細不明の腫瘍 (Malignant or unspecified tumours)</p>