

再審査報告書

令和6年2月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	スージャヌ配合錠
有 効 成 分 名	シタグリプチンリン酸塩水和物・イプラグリフロジン L-プロリン
申 請 者 名	MSD 株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2型糖尿病 ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリン 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（シタグリプチン／イプラグリフロジンとして50 mg/50 mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成30年3月23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、カテゴリ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、承認条件の医薬品リスク管理計画については、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及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、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

承認条件に基づき策定されたスーリヤ配合錠（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画において、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。再審査期間中に、重要な潜在的リスクに「下肢切断」を追記し（平成 30 年 11 月）、「重要な特定されたリスクの「アナフィラキシー、血管浮腫」を「ショック、アナフィラキシー、血管浮腫」に変更した（令和 2 年 4 月）。

また、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 ・ショック、アナフィラキシー、血管浮腫 ・皮膚粘膜眼症候群(スティーヴンス・ジョンソン症候群)及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害 ・急性膵炎 ・横紋筋融解症 ・肝機能障害、黄疸 ・間質性肺炎 ・腸閉塞 ・急性腎不全、腎障害 ・筋骨格系障害 ・胃腸障害 ・血小板減少 ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 ・感染症 ・類天疱瘡 ・体重減少の安全性への影響 ・骨折 ・心血管系疾患 ・下肢切断 	<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
有効性に関する検討事項		
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"> ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（スーリヤ配合錠を服用される患者さんへ）の作成と提供

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（長期使用）の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	日常診療下における、承認された効能・効果及び用法・用量に従い長期使用された本剤の低血糖発現状況の確認並びに腎機能障害患者及び肝機能障害患者における使用状況の確認及び副作用発現状況の検討を行う。

安全性検討事項	低血糖、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	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	承認された効能・効果及び用法・用量に従って本剤を投与する長期観察が可能な2型糖尿病患者。ただし、本剤の投与歴がある患者を除く。
実施期間	平成30年9月～令和2年8月
目標症例数	500例
観察期間	本剤の投与開始日から1年以上
実施施設数	134施設
収集症例数	706例
安全性解析対象症例数	704例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の予防及び早期発見につながる自覚症状について、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、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬情報担当者（MR）が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ及び企業の医療従事者向けホームページに掲載する。
実施期間	本剤の販売開始日（平成30年5月）から継続中
備考	

表5 患者向け資材の概要

患者向け資材（スー ज्याス配合錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の予防及び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、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬情報担当者（MR）が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ及び企業の医療従事者向けホームページに掲載する。
実施期間	本剤の販売開始日（平成30年5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である低血糖に関連する副作用について、特定使用成績調査（長期使用）における発現状況は、表6のとおりで、発現はなかった。

本調査における副作用発現割合は6.1%（43/704例）であった。患者背景や観察期間等が異なることから、承認時までの国内臨床試験（P842試験、P843試験及びP849試験）と直接比較することは難しいが、本調査での副作用発現割合は承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合12.7%（28/220例）を上回らず、発現傾向に特に違いはみられず、副作用の種類に大きな違いはなかった。

表6 特定使用成績調査（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	704 例	
安全性検討事項 ^注	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		
低血糖 ^{※1}	0	0

MedDRA/J version 23.1

リスクの定義に該当する MedDRA/J PT は以下のとおり。

※1 低血糖：低血糖、新生児低血糖症、無自覚性低血糖、低血糖ショック、食後低血糖、高インスリン血症、高インスリン症、偽性低血糖、高インスリン血症性低血糖症、膵島細胞症、腫瘍随伴性低血糖、糖欠乏

注 「低血糖」、「腎機能障害患者への投与時の安全性」及び「肝機能障害患者への投与時の安全性」以外の安全性検討事項は、設定していない。

重要な不足情報である、腎機能障害患者¹⁾ や肝機能障害患者²⁾ への投与時の安全性について、腎機能障害、肝機能障害それぞれの重症度別の副作用の発現割合は表7のとおりであった。対象症例数に差があるため、比較には限界があるものの、腎機能障害なしと比較し腎機能障害ありで副作用発現割合が高かった原因は、本調査の腎機能障害ありの患者集団には、高齢者、肝機能障害あり、既往歴あり、併用薬剤ありの症例割合が、腎機能障害なしの患者集団より高く、患者背景の違いが影響を及ぼしている可能性があると考えた。副作用の事象ごとの検討においても、腎機能障害ありで特徴的な副作用の発現傾向はなく、重篤性についても腎機能障害なしとの明確な違いはみられなかった。また、肝機能障害の有無別で発現割合に違いは認められず、副作用の事象ごとの検討においても、肝機能障害ありにおいて、特徴的な副作用の発現傾向はなく、重篤性についても問題となる傾向は認められなかった。腎機能障害や肝機能障害を有する患者については、添付文書に記載し注意喚起をしていることを踏まえ、新たな安全対策の必要はないと考えた。

表7 腎機能障害や肝機能障害の重症度別の副作用発現割合

重症度	腎機能障害別	肝機能障害別
障害なし(正常)	4.8% (23/479例)	6.0% (33/553例)
障害あり	9.5% (20/211例)	7.2% (10/139例)
軽度	11.2% (15/134例)	7.6% (9/118例)
中等度	6.9% (5/73例)	5.0% (1/20例)
重度	0% (0/4例)	0% (0/0例)

なお、本調査では「低血糖」、「腎機能障害患者への投与時の安全性」及び「肝機能障害患者への投与時の安全性」以外の重要な特定されたリスクや重要な潜在的リスクを安全性検討事項として設定しなかったが、再審査期間中の通常の安全性監視活動による情報収集においては、安全性検討事項に該当する主な副作用³⁾ として、胃腸障害（72例80件、重篤症例8例）、脱水等の体液

1)

腎機能障害の程度	軽度	中等度	重度
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60以上90未満	30以上60未満	30 未満

2)

肝機能障害の程度	軽度	中等度	重度
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)	AST : 50以上	AST : 100以上	500 以上
ALT (GPT) (IU/L)	ALT : 100未満	ALT : 500未満	

3) 重篤な副作用事象が5例以上に発現したもの

量減少に関連する事象（85例97件、重篤症例11例）、尿路感染（56例58件、重篤症例7例）、下肢切断⁴⁾（36例40件、重篤症例14例）、心血管系疾患（7例7件、重篤症例7例）が認められた。副作用症例報告での下肢切断⁴⁾に関連する主な副作用は、脱水28例及び感覚鈍麻6例で、下肢切断に至った症例の報告はなく、いずれの症例においても下肢切断に至るリスクは示唆されなかった。下肢切断以外の安全性検討事項についても、現時点までの報告に新たな傾向や「使用上の注意」に追加すべき情報はないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

以上より、本調査で収集した副作用の発現状況と再審査期間中に収集した副作用症例報告から、安全性上の新たな懸念は確認されず、現時点で追加の安全対策の必要はないと考える。

4.2 副作用及び感染症

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⁵⁾・重篤64例79件、既知⁶⁾・重篤51例70件、未知・非重篤188例223件であった⁷⁾。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した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64例で79件認められ、主な副作用⁸⁾は表8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、添付文書への追記は行わず、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	239	305	64	80	188	225
内分泌障害	3	3	3	3	0	0
尿崩壊症	3	3	3	3	0	0
代謝および栄養障害	36	41	21	23	17	18
糖尿病	3	3	3	3	0	0
コントロール不良の糖尿病	7	7	7	7	0	0
高血糖	3	3	3	3	0	0
神経系障害	27	29	12	13	16	16
脳梗塞	4	4	4	4	0	0
臨床検査	60	65	1	1	59	64
血中ブドウ糖増加	12	12	0	0	12	12
グリコヘモグロビン増加	20	20	0	0	20	20

MedDRA/J version 24.1

⁴⁾ MedDRA/Jの定義（PT）：下肢切断、四肢壊死、足指切断、末梢動脈閉塞、感覚鈍麻、脱水、軟部組織感染、骨髄炎、壊疽、糖尿病性壊疽、蜂巣炎、他71事象

⁵⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁶⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁷⁾ 同一症例に同一の副作用（PT）が複数回発現した場合、これらを1例と集計しているが、発現件数は発現回数を集計した。

⁸⁾ 総数で10件以上発現した副作用、あるいは重篤な事象で3件以上発現した副作用をまとめた。

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（長期使用）

本調査の有効性については検討していない。

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 9 に示す外国の措置報告 9 件及び研究報告 1 件があり、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 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①SGLT2 阻害薬を有効成分として含む製品のフルニエ壊疽に関する措置報告（8 件） ②韓国添付文書の改訂に関する措置報告（令和 2 年 9 月）
研究報告	・慢性 B 型肝炎患者において DPP-4 阻害薬のクラスエフェクトではなく、シタグリプチン特有の副作用として肝線維症リスクの増加を示唆した研究報告（令和 2 年 7 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、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに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。

以上