

再審査報告書

令和6年7月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	メトアナ配合錠 LD メトアナ配合錠 HD
有 効 成 分 名	アナグリプチン／メトホルミン塩酸塩
申 請 者 名	株式会社三和化学研究所
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2型糖尿病 ただし、アナグリプチン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回1錠（アナグリプチン／メトホルミン塩酸塩として100mg/250mg又は100mg/500mg）を1日2回朝夕に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成30年9月21日
再 審 査 期 間	4年（平成30年9月21日～令和4年9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	

提出された資料から、本品目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、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

メトアナ配合錠 LD 及びメトアナ配合錠 HD（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が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

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"> ・乳酸アシドーシス ・低血糖 ・腸閉塞 ・急性膵炎 ・肝機能障害・黄疸 ・横紋筋融解症 ・消化器症状 	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な皮膚障害 ・類天疱瘡 ・感染症 ・悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎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"> ・一般使用成績調査 	<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（投与時チェックシート）の作成及び提供 ・患者向け資材（メトアナ配合錠 LD・HD を服用される患者さんへ）の作成及び提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
目的	使用実態下での 2 型糖尿病患者に対する本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集し、検討する。
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
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	本剤の使用経験がない 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 31 年 2 月～令和 2 年 9 月
目標症例数	400 例
観察期間	本剤投与開始日から 24 週間
実施施設数	86 施設
収集症例数	455 例
安全性解析対象症例数	452 例
有効性解析対象症例数	433 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（投与時チェックシート）の作成及び提供	
目的	副作用の発現または重篤化回避のため、適正使用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	MRが医療従事者へ提供、説明し、患者への説明に際し、資材の活用を依頼した。
実施期間	平成30年11月21日（本剤発売日）～継続中
備考	

表5 患者向け資材の概要

患者向け資材（メトアナ配合錠LD・HDを服用される患者さんへ）の作成及び提供	
目的	副作用の発現または重篤化を回避するため、乳酸アシドーシス及び低血糖に対する患者の理解を促す。
安全性検討事項	乳酸アシドーシス、低血糖
具体的な方法	MRが医療従事者へ提供、説明し、患者への説明に際し、資材の活用を依頼した。
実施期間	平成30年11月21日（本剤発売日）～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、重要な特定されたリスクの低血糖に関連する副作用等について、一般使用成績調査における発現状況は表6のとおりであった。一般使用成績調査での副作用発現割合は4.0%（18/452例）であり、承認時の国内臨床試験¹⁾での副作用発現割合5.2%（14/267例）を上回らず、発現した副作用の種類に大きな違いはなく、臨床上の懸念となる事項はなかった。

表6 一般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	452	
副作用発現症例数	18	
副作用発現割合	4.0%	
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		
低血糖*	0（0%）	1（0.2%）

*MedDRA/Jの定義は別添参照。

MedDRA/J version 23.1

重要な不足情報の腎機能障害患者への投与時の安全性について、腎機能障害の有無別での患者集団の副作用発現割合は、腎機能障害あり3.5%（9/254例）、腎機能障害なし3.1%（2/65例）であり、違いはなかった。また、腎臓機能区分別²⁾での副作用発現割合は、G2：2.6%（5/191例）、G3a：6.7%（3/45例）、G3b：6.3%（1/16例）及びG4：0%（0/2例）であり、腎機能区分による副作用発現割合に大きな違いはなかった。また、腎機能障害ありの患者集団での副作用発現状況は、重篤な副作用が、急性心筋梗塞2例（0.8%）及び器質化肺炎1例（0.4%）、非重篤な副作用が、貧血、腹痛、便秘、胃炎、糖尿病性腎症及び末梢性浮腫各1例（0.4%）あったが、腎機能障害なしの患者集団と比較して、特定の副作用発現状況が異なる傾向はなかったことから、本剤の腎機能障害患者への投与時の安全性については特段の懸念はないと判断した。

¹⁾ メトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン上乗せ長期試験（AM1001）とアナグリプチンに対するメトホルミン塩酸塩上乗せ試験（AM1002）の統合

²⁾ 投与開始時点の腎機能（eGFR）区分：G1（90 mL/分/1.73m²以上）、G2（60-90 mL/分/1.73m²未満）、G3a（45-60 mL/分/1.73m²未満）、G3b（30-45 mL/分/1.73m²未満）、G4（15-30 mL/分/1.73m²未満）、G5（15 mL/分/1.73m²未満）。なお、G5に該当する症例はなかった。

安全性検討事項のうち、低血糖以外の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は、通常の医薬品安全性監視活動で収集した。その結果、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³⁾の発現報告数は、乳酸アシドーシス 1 例、低血糖 6 例、急性膵炎 2 例、肝機能障害・黄疸 6 例、消化器症状 44 例、重篤な皮膚障害 1 例、類天疱瘡 5 例であり、腸閉塞、横紋筋融解症、感染症及び悪性腫瘍の報告はなかった。これらの報告のうち、重篤な副作用は、乳酸アシドーシス 1 例（転帰：不明）、急性膵炎 1 例（転帰：不明）、肝機能異常 2 例（本剤中止後に回復）、蕁麻疹 1 例（本剤中止後に回復）、類天疱瘡 1 例（本剤中止し、ステロイド等の投与後に軽快）であった。いずれの報告も、既往歴などの患者要因が考えられる報告や、あるいは情報不足により本剤との関連性が明確な報告ではなかったことから、新たな安全対策を講じる必要はなく、今後も通常の医薬品安全性監視活動を継続することとする。

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⁴⁾・重篤 6 例 7 件、既知⁵⁾・重篤 4 例 4 件、未知・非重篤 19 例 21 件であった。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 24 例 27 件であり、主な副作用⁶⁾は表 7 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、添付文書の追記等の新たな対応は不要と判断し、今後も情報収集に努めることとした。

表 7 「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	24	27	5	5	19	22
神経系障害	6	6	0	0	6	6
感覚鈍麻	5	5	0	0	5	5
心臓障害	3	3	3	3	0	0
急性心筋梗塞	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J version 25.0

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 一般使用成績調査

本調査における有効性の指標である HbA1c 値及びその変化量は、表 8 のとおりであり、HbA1c 値は投与開始時と比較して、いずれの測定時期においても低下しており、本剤により改善がみられた。

本剤 LD 初回投与量 2 錠の最終評価時の変化量 $-0.41 \pm 0.92\%$ は、承認時までの国内臨床試験

³⁾ 各安全性検討事項の MedDRA/J の定義は別添参照

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

⁶⁾ 総数で 5 件以上発現、あるいは重篤で 3 件以上発現した副作用事象をまとめた。

AM1001 試験の治療期第 1 期 (ANA200+MET500 群)⁷⁾ の最終評価時の変化量 $-0.43\pm 0.63\%$ 及び AM1002 試験の治療期 (ANA200+MET500 群)⁸⁾ の最終評価時の変化量 $-0.52\pm 0.64\%$ と同程度であった。

本剤 HD 初回投与量 2 錠の最終評価時の変化量 $-0.43\pm 1.17\%$ は、AM1001 試験の治療期第 1 期 (ANA200+MET1000 群)⁹⁾ の最終評価時の変化量 $-0.53\pm 0.67\%$ と同程度であったが、AM1002 試験の治療期 (ANA200+MET1000 群)¹⁰⁾ の最終評価時の変化量 $-0.88\pm 0.75\%$ よりは小さかった。本調査の変化量が AM1002 試験の結果より小さかった理由は、承認審査時の検討と同様に投与開始時の HbA1c 値の違いによる影響が考えられた (投与開始時 HbA1c 値: AM1002 試験 $8.02\pm 0.98\%$ 、本剤 HD 初回投与量 2 錠 $7.78\pm 1.18\%$)。

以上より、本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

表 8 HbA1c 値及びその変化量

測定時期	全症例			初回投与量 LD を 2 錠			初回投与量 HD を 2 錠		
	症例数	測定値% (平均値±SD)	変化量% (平均値±SD)	症例数	測定値% (平均値±SD)	変化量% (平均値±SD)	症例数	測定値% (平均値±SD)	変化量% (平均値±SD)
投与開始前	430	7.68±1.12	—	161	7.52±1.03	—	261	7.78±1.18	—
4 週後	315	7.41±0.96	-0.28 ± 0.60	121	7.25±0.90	-0.27 ± 0.68	188	7.52±1.00	-0.27 ± 0.55
12 週後	344	7.25±0.99	-0.41 ± 0.94	122	7.09±0.92	-0.40 ± 1.04	215	7.35±1.02	-0.40 ± 0.87
24 週後	389	7.25±1.02	-0.43 ± 1.10	146	7.10±0.86	-0.43 ± 0.94	235	7.36±1.09	-0.42 ± 1.18
最終評価時	430	7.26±1.03	-0.42 ± 1.08	161	7.11±0.86	-0.41 ± 0.92	261	7.36±1.10	-0.43 ± 1.17

SD:標準偏差

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、緊急安全性情報や安全性速報の配布、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 に示す研究報告が 2 件あり、外国の措置報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収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 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	該当なし
研究報告	① 代償性肝硬変を有する 2 型糖尿病患者において、メトホルミンの使用と、死亡リスク、肝硬変の代償不全リスク及び食道静脈瘤リスクとの関係に関する研究報告 (令和 4 年 3 月) ② 父親の受胎前のメトホルミンによる薬物治療と児への先天異常リスクとの関係に関する研究報告 (令和 4 年 7 月)
備考	

⁷⁾ AM1001 試験はメトホルミン塩酸塩に対するアナグリプチン上乗せ長期試験で、治療期 1 期のうち、メトホルミン塩酸塩 250mg を 1 日 2 回に対してアナグリプチン 100mg を 1 日 2 回上乗せした投与群 (ANA200+MET500 群) の HbA1c 値の変化量

⁸⁾ AM1002 試験はアナグリプチンに対するメトホルミン塩酸塩上乗せ試験で、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回に対してメトホルミン塩酸塩 250mg を 1 日 2 回上乗せした投与群 (ANA200+MET500 群) の HbA1c 値の変化量

⁹⁾ AM1001 試験の治療期 1 期のうち、メトホルミン塩酸塩 500mg を 1 日 2 回に対してアナグリプチン 100mg を 1 日 2 回上乗せした投与群 (ANA200+MET1000 群) の HbA1c 値の変化量

¹⁰⁾ AM1002 試験のアナグリプチン 100mg を 1 日 2 回に対してメトホルミン塩酸塩 500mg を 1 日 2 回上乗せした投与群 (ANA200+MET1000 群) の HbA1c 値の変化量

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、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。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/Jの基本語をPT、高位語をHLT、高位グループ語をHLGT、器官別大分類をSOC、MedDRA標準検索式をSMQと略す。)
乳酸アシドーシス	SMQ「乳酸アシドーシス」の狭域に該当するすべてのPT
低血糖	SMQ「低血糖」の狭域に該当するすべてのPT
腸閉塞	SMQ「消化管の閉塞」の狭域に該当するすべてのPT
急性膵炎	SMQ「急性膵炎」の狭域に該当するすべてのPT及び広域に該当する臨床検査値に関連するすべてのPT
肝機能障害・黄疸	HLGT「肝および肝胆道系障害」及びHLT「肝胆道系機能診断法」に該当するすべてのPT
横紋筋融解症	SMQ「横紋筋融解症／ミオパチー」の狭域に該当するすべてのPT
消化器症状	SOC「胃腸障害」に該当するすべてのPT
重篤な皮膚障害	SOC「皮膚および皮下組織障害」(類天疱瘡を除く)に該当するすべてのPTのうち重篤なもの
類天疱瘡	PT「類天疱瘡」及び「眼類天疱瘡」
感染症	SOC「感染症および寄生虫症」又は「免疫系障害」に該当するすべてのPT
悪性腫瘍	SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」の狭域に該当するすべてのPT