

再審査報告書

令和 7 年 7 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ザファテック錠 100 mg ② ザファテック錠 50 mg ③ ザファテック錠 25 mg
有 効 成 分 名	トレラグリプチンコハク酸塩
申 請 者 名	帝人ファーマ株式会社※1
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。
承 認 年 月 日	①② 平成 27 年 3 月 26 日 ③ 令和元年 8 月 21 日
再 審 査 期 間	①② 8 年（平成 27 年 3 月 26 日～令和 5 年 3 月 25 日） ③ ①②の残余期間（令和 5 年 3 月 25 日まで）
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 武田薬品工業株式会社より承継された（令和 5 年 12 月）。 ※2 ザファテック錠 25 mg の承認時に承認条件とされた。

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）。

また、本品目の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等は適切に実施され、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

ザファテック錠 100 mg、同錠 50 mg 及び同錠 25 mg（以下、「本剤」）について、再審査申請時点において、表 1 に示す医薬品リスク管理計画が策定されている。なお、再審査期間中に、重要な潜在的リスクの「類天疱瘡」が追記、重要な不足情報の「インスリン製剤併用時の安全性」が削除、有効性に関する検討事項の「インスリン製剤併用時の有効性」が削除された（いずれも平成 30 年 5 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。なお、再審査期間中に、添付文書の「禁忌」の項から「高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者」を削除することに伴い、高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者での長期使用に関する調査が追加された（令和元年 10 月）。

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
・低血糖	・皮膚障害 ・急性膵炎 ・QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈 ・腸閉塞 ・感染症 ・悪性腫瘍 ・過量投与・過量服用に関連する事象 ・類天疱瘡	・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 ・高齢者への投与時の安全性 ・心血管系リスクへの影響
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における長期投与時の有効性		

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
・ザファテック錠 特定使用成績調査「2 型糖尿病 長期投与」 ・インスリン製剤との併用臨床試験 ・ザファテック錠 25 mg 特定使用成績調査「高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者での長期使用に関する調査」	・ザファテック錠 特定使用成績調査「2 型糖尿病 長期投与」 ・インスリン製剤との併用臨床試験	・患者向け資材〔ザファテック錠を服用される患者さんへ（患者服薬注意書：低血糖）及びザファテック錠を服用される患者さんへ（患者服薬注意書：過量投与・過量服用に関連する事象）〕の作成及び提供 ・医療従事者向け資材〔ザファテック錠を服用される患者さんへ（患者説明用資材：過量投与・過量服用に関連する事象）〕の作成及び提供 ・本剤の包装形態の工夫

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査、表 5 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（長期使用）の概要

ザファテック錠 特定使用成績調査「2 型糖尿病 長期投与」	
目的	日常診療の使用実態下における 2 型糖尿病患者に対する本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討した。
安全性検討事項	低血糖、皮膚障害、急性膵炎、QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈、腸閉塞、感染症、悪性腫瘍、過量投与・過量服用に関連する事象、類天疱瘡、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、高齢者への投与時の

	安全性、心血管系リスクへの影響
有効性に関する検討事項	使用実態下における長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者（糖尿病治療薬の投与有無を問わない）
実施期間	平成 28 年 5 月～令和 3 年 10 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	36 カ月
実施施設数	242 施設
収集症例数	3,170 例
安全性解析対象症例数	3,121 例
有効性解析対象症例数	3,121 例
備考	

表 4 特定使用成績調査Ⅱ（腎機能障害）の概要

ザファテック錠 25 mg 特定使用成績調査「高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者での長期使用に関する調査」			
目的	日常診療の使用実態下における高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者に対するザファテック錠 25 mg の長期使用時の安全性を検討した。		
安全性検討事項	低血糖、感染症、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	以下の基準を満たす 2 型糖尿病患者 ・本剤投与開始前 3 ヶ月以内の血清クレアチニン（mg/dL）又はクレアチニンクリアランス（以下、「Ccr」[mL/min]）が以下の基準を満たす高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者		
	高度腎機能障害患者／ 末期腎不全患者	血清クレアチニン （mg/dL）＊	Ccr（mL/min）
		男性：＞2.4 女性：＞2.0	< 30
	末期腎不全患者については、本剤投与と血液透析との時間関係は問わない ＊：Ccr に相当する換算値（年齢 60 歳、体重 65 kg）		
実施期間	令和 2 年 3 月～令和 5 年 1 月		
目標症例数	85 例		
観察期間	12 カ月		
実施施設数	12 施設		
収集症例数	83 例		
安全性解析対象症例数	83 例		
有効性解析対象症例数	該当なし		
備考			

表 5 製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用）の概要

2 型糖尿病の治療における、本剤 100 mg のインスリン製剤併用無作為化二重盲検並行群間比較試験及びインスリン製剤併用非盲検長期投与試験	
目的	食事療法、運動療法に加え、インスリン製剤を投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、インスリン製剤に本剤 100 mg を週 1 回併用投与（本剤 100 mg 併用／本剤 100 mg 併用群、以下、「A/A 群」）したときの有効性及び安全性をインスリン製剤単独／本剤 100 mg 併用群（以下、「P/A 群」）を対照に検討した。また、食事療法、運動療法に加え、インスリン製剤を投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、インスリン製剤に本剤 100 mg を週 1 回併用長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。
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並行群間比較試験（治療期Ⅰ期）及び多施設共同非盲検長期投与試験（治療期Ⅱ期）
対象患者	食事療法、運動療法に加え、インスリン製剤を投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 26 年 12 月～平成 28 年 12 月

用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	治療期第Ⅰ期では、本剤 100 mg 錠又はプラセボ錠のいずれかを 1 回 1 錠、週 1 回、朝食前に経口投与し、治療期第Ⅱ期では、本剤 100 mg 錠を 1 回 1 錠、週 1 回、朝食前に経口投与した。 インスリン製剤の種類は、混合型（速効型又は超速効型のインスリン含有率が 30%以下）、中間型又は持効型溶解のいずれかとし、観察期及び治療期第Ⅰ期ではインスリン製剤を一定の用法・用量で投与し、治療期第Ⅱ期では用法・用量を適宜変更可とした。
観察期間	観察期 6 週間、治療期 52 週間、後観察期 1 週間（計 59 週間） 治療期は 12 週までを治療期第Ⅰ期（二重盲検）、12 週から 52 週までを治療期第Ⅱ期（非盲検）とした。
予定症例数	250 例（各群 125 例）
評価項目	安全性 主要評価項目：有害事象の発現状況 副次評価項目：バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査、低血糖、血糖自己測定における血糖 有効性 主要評価項目：治療期第Ⅰ期終了時における糖化ヘモグロビン（HbA1c）の観察期終了時からの変化量 副次評価項目：HbA1c、空腹時血糖、食事負荷試験における血糖
投与症例数	240 例（治療期に組み入れられた被験者数、A/A 群：116 例、P/A 群：124 例）
安全性解析対象症例数	240 例
有効性解析対象症例数	240 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 6～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 6 患者向け資材の概要

患者向け資材〔ザファテック錠を服用される患者さんへ（患者服薬注意書：低血糖）及びザファテック錠を服用される患者さんへ（患者服薬注意書：過量投与・過量服用に関連する事象）〕の作成及び提供	
目的	・低血糖 低血糖について患者の理解を促し、低血糖の発現を未然に防止するとともに、発現した際の対応について情報提供を行う。 ・過量投与・過量服用に関連する事象 用法・用量及び用法・用量に関連する注意事項について患者の理解を促し過量投与を未然に防止する。
安全性検討事項	低血糖、過量投与・過量服用に関連する事象
具体的な方法	本剤納入時に医療従事者に提供・説明し、患者への服薬指導時の利用及び配布を要請した。
実施期間	販売開始日～再審査期間終了後も継続中
備考	

表 7 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材〔ザファテック錠を服用される患者さんへ（患者説明用資材：過量投与・過量服用に関連する事象）〕の作成及び提供	
目的	用法・用量及び用法・用量に関連する注意事項について医療従事者に周知することで患者の理解を促し過量投与を未然に防止する。
安全性検討事項	過量投与・過量服用に関連する事象
具体的な方法	本剤納入時に医療従事者に提供・説明し、患者への服薬指導時に提示のうえ、説明することを要請した。
実施期間	販売開始日～再審査期間終了後も継続中
備考	

表 8 包装形態の工夫の概要

本剤の包装形態の工夫

目的	本剤の包装形態をブリスターカードにすることで、服薬時期や服薬上の注意事項を表示し、適正使用の徹底を図る。
安全性検討事項	過量投与・過量服用に関連する事象
具体的な方法	本剤納入時に医療従事者に対して、上記患者向け及び医療従事者向け資材とともに提供・説明し、患者への服薬指導時の利用を要請した。
実施期間	販売開始日～再審査期間終了後も継続中
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

特定使用成績調査Ⅰ（長期使用）及び特定使用成績調査Ⅱ（腎機能障害）における安全性検討事項の結果は表9のとおりであった。患者背景等が異なるため直接比較はできないものの、特定使用成績調査Ⅰ及びⅡの副作用発現割合3.1%及び7.2%は、承認時までの国内臨床試験の併合データ¹⁾の副作用発現割合11.4% (103/901 例)を上回らず、副作用の種類に特定の傾向はなかった。

また、特定使用成績調査Ⅰ（長期使用）における副作用発現時期別の副作用発現割合を検討したところ、観察期間全体を通して、特定の期間に発現割合が高い傾向は認められなかった。

表9 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

項目	Ⅰ（長期使用）		Ⅱ（腎機能障害）	
安全性解析対象症例数	3,121		83	
副作用発現症例数	96		6	
副作用発現割合（%）	3.1		7.2	
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	1 (<0.1)	9 (0.3)	0	1 (1.2)
重要な潜在的リスク				
皮膚障害	0	24 (0.8)	—	—
急性膵炎	0	0	—	—
QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈	1 (<0.1)	0	—	—
腸閉塞	0	0	—	—
感染症	0	0	0	0
悪性腫瘍	5 (0.2)	0	—	—
類天疱瘡	0	0	—	—

—：設定していない

特定使用成績調査Ⅰ：MedDRA/J 24.1、特定使用成績調査Ⅱ：MedDRA/J 25.0

安全性検討事項の各リスクの定義については、別添参照。

安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクである「低血糖」及び重要な潜在的リスクである「皮膚障害」、「悪性腫瘍」について、副作用発現割合は、承認時までの国内臨床試験の併合データ¹⁾の副作用発現割合を上回らず、「QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈」については、本剤と因果関連を示す情報はなかった。

¹⁾ CCT-001：国内第Ⅱ相臨床試験（用量設定試験、二重盲検無作為割付）、CCT-002：国内第Ⅲ相臨床試験（検証試験、二重盲検無作為割付）、OCT-001：国内第Ⅲ相臨床試験（単独長期投与又は併用長期投与試験、非盲検試験）、OCT-002：国内第Ⅲ相臨床試験（非盲検試験、他の DPP-4 阻害剤から本剤への変更）

重要な不足情報である「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」、「高齢者への投与時の安全性」、「心血管系リスクへの影響」は、以下のとおりであった。

特定使用成績調査Ⅰ（長期使用）の腎機能障害患者及び肝機能障害患者への投与時の安全性において、腎機能障害及び肝機能障害の有無別、腎機能障害及び肝機能障害の程度別の副作用発現割合は表 10 のとおりであった。腎機能障害「あり」の患者集団は「なし」の患者集団に比べて副作用発現割合がやや高い傾向がみられたものの、腎機能障害の有無別及び腎機能障害の程度別の各集団において、特定の副作用について発現割合が高くなる傾向はみられなかった。肝機能障害「あり」の患者集団は「なし」の患者集団に比べて副作用発現割合はやや高く、肝機能障害の程度が高度になるにつれ発現割合も上がる傾向がみられたものの、肝機能障害の有無別及び肝機能障害の程度別の各集団において、特定の副作用について発現割合が高くなるような傾向はみられなかった。特定使用成績調査Ⅱ（腎機能障害）における副作用発現割合は全体で 7.2%（6/83 例）、このうち高度腎機能障害の症例が 8.8%（5/57 例）、末期腎不全の症例が 3.9%（1/26 例）であった。重篤な副作用はコントロール不良の糖尿病及び死亡²⁾が各 1 例であり、それぞれ本剤との因果関係は不明であった。その他、特に問題となる副作用はみられなかった。

表 10 特定使用成績調査Ⅰにおける腎機能障害及び肝機能障害の程度別の副作用発現割合

腎機能障害 ³⁾		肝機能障害 ⁴⁾	
合併症の有無など	副作用発現割合	合併症の有無など	副作用発現割合
腎機能障害 あり	4.7%（18/382 例）	肝機能障害 あり	4.2%（23/543 例）
なし	2.9%（78/2,739 例）	なし	2.8%（73/2,578 例）
腎機能の程度別		肝機能の程度別	
正常	2.5%（31/1,262 例）	正常	2.8%（69/2,466 例）
軽度	4.8%（36/750 例）	軽度	3.3%（7/212 例）
中等度	5.4%（13/241 例）	中等度	4.7%（19/407 例）
高度	0%（0/12 例）	高度	5.9%（1/17 例）

特定使用成績調査Ⅰ（長期使用）の高齢者における投与時の安全性について、特定使用成績調査Ⅰ（長期使用）における年齢層別の副作用発現割合は表 11 のとおりであった。副作用発現割合は、65 歳未満と比較して 65 歳以上でやや高い傾向がみられたが、特定の副作用について発現割合が高くなる傾向はみられなかった。また、75 歳以上の患者集団において副作用の発現頻度が高くなる傾向もみられなかった。心血管系リスクへの影響について、心血管系イベント（症候

²⁾ 死亡の 1 例は、脳梗塞等の多数の合併症や手術後の既往歴を有し、高度腎機能障害に該当する患者であり、他院にて治療され死亡したとの情報のみで、本剤投与中止の有無や死因等の詳細は不明の症例報告であった。

³⁾ 腎機能の程度は、以下の参考基準のとおり。

腎機能障害の程度	参考基準（クレアチニンクリアランス mL/min）
正常	80.0 以上
軽度	50.0 以上～80.0 未満
中等度	30.0 以上～50.0 未満
高度	30.0 未満

⁴⁾ 肝機能の程度は、以下の臨床検査値による参考基準及び症状から、調査担当医師が総合的に判断する。

肝機能障害の程度 の目安	総ビリルビン（mg/dL）	AST又はALT（U/L）	症状等
軽度	1.6 以上～3.0 未満	50 以上～100 未満	—
中等度	3.0 以上～10 未満	100 以上～500 未満	黄疸、肝腫大、右季肋部痛、脂肪肝
高度	10 以上	500 以上	出血傾向、意識障害等の肝不全症状（劇症肝炎）、肝硬変、肝腫瘍、6 カ月以上遷延する黄疸

性の冠動脈疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症、心血管死、突然死等）の発現割合は 0.1%未満（1/3,121 例）であり、発現した副作用は急性心筋梗塞 1 例 1 件（重篤、転帰；軽快）で、本剤との因果関係は「評価不能」と判定された。過去に実施した長期投与を含む国内臨床試験¹⁾の併合解析における「心血管系リスクへの影響」に該当する副作用等の発現割合 0.6%と比較して本調査における副作用発現割合は低かった。

以上から、「使用上の注意」の改訂等の新たな安全対策は必要ないと考える。

表11 特定使用成績調査 I における年齢層別の副作用発現割合

年齢層	65歳未満	65歳以上	75歳未満	75歳以上
副作用発現割合	1.9% (22/1,173例)	3.8% (74/1,948例)	2.9% (64/2,203例)	3.5% (32/918例)

4.2 製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用）

製造販売後臨床試験の本剤投与時の副作用発現割合は、16.2%（38/235 例）であり、承認時までの国内臨床試験の併合データ¹⁾の副作用発現割合 11.4%（103/901 例）より若干高いものの、製造販売後臨床試験で発現した副作用は、国内臨床試験でもみられた副作用と同様であり新たな懸念は認められなかった。

また、治療期の 12 週まで（治療期第 I 期）に発現した有害事象の発現割合は、A/A 群及び P/A 群でそれぞれ 44.0%（51/116 例）及び 47.6%（59/124 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

4.3 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」）に報告した副作用報告について、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 991 例 1,313 件、うち重篤 241 例 321 件、非重篤 772 例 992 件であり、予測できる重篤な副作用は 39 例 39 件であった。感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 20 例以上）は表 12 のとおりであった。いずれの副作用報告に関しても、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、現時点で更なる注意喚起は不要と判断し、「使用上の注意」への追記等を行わず、今後も情報収集に努めることとした。なお、「類天疱瘡」については、他のジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬を含む本剤と因果関係の否定できない症例の集積を踏まえ、平成 30 年 4 月に「使用上の注意」に追記を行った。

表 12 「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	991	1,313	241	321	772	992
代謝および栄養障害	86	94	29	33	58	61
食欲減退	23	23	3	3	20	20
コントロール不良の糖尿病	20	20	4	4	16	16

神経系障害	137	152	24	28	115	124
頭痛	22	22	0	0	22	22
浮動性めまい	54	58	2	2	53	56
胃腸障害	228	258	9	10	219	248
便秘	64	64	0	0	64	64
下痢	34	34	0	0	34	34
腹部膨満	21	21	0	0	21	21
悪心	45	46	1	1	44	45
肝胆道系障害	42	47	16	19	27	28
肝機能異常	22	23	3	3	20	20
一般・全身障害および投与部位の状態	192	205	35	36	157	169
異常感	27	28	0	0	27	28
倦怠感	38	38	2	2	36	36
臨床検査	166	178	8	9	158	169
血中ブドウ糖増加	41	41	2	2	39	39
グリコヘモグロビン増加	63	63	1	1	62	62

MedDRA/J version (25.1)

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（長期使用）

特定使用成績調査Ⅰにおける HbA1c 値及び投与開始時からの HbA1c の変化量は表 13 のとおりであった。HbA1c 値（平均値±標準偏差%）は本剤投与開始時と比べて本剤投与開始 1 カ月後から 36 カ月後又は最終評価時までの全ての評価時期で低下しており、HbA1c 値の本剤投与開始時からの変化量（平均値±標準偏差%）も、本剤投与開始 1 カ月後から全ての評価時期での低下がみられた。承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験（CCT-002）の結果〔HbA1c 値（NGSP 値）の投与前から投与 24 週間後の変化量： $-0.33 \pm 0.06\%$ 〕と同様の傾向であった。

表 13 HbA1c 値及び変化量

測定時期	症例数	HbA1c 値 (平均値±標準偏差%)	症例数	変化量 (平均値±標準偏差%)
投与開始時	2,635	7.39 ± 1.349	—	—
1 カ月後	2,045	7.20 ± 1.195	1,795	-0.25 ± 0.683
3 カ月後	2,411	7.00 ± 1.060	2,161	-0.41 ± 1.136
6 カ月後	2,491	6.93 ± 0.999	2,190	-0.44 ± 1.173
12 カ月後	2,502	6.89 ± 0.958	2,153	-0.44 ± 1.132
24 カ月後	1,947	6.94 ± 0.967	1,723	-0.35 ± 1.195
36 カ月後	1,822	6.88 ± 0.990	1,540	-0.35 ± 1.198
最終評価時	3,046	7.02 ± 1.170	2,583	-0.33 ± 1.328

5.2 特定使用成績調査Ⅱ（腎機能障害）

本調査では、有効性を評価対象としていない。

5.3 製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用）

本試験における治療第Ⅰ期及び治療第Ⅱ期の HbA1c 値及び観察期終了時（0 週）からの変化量は表 14 のとおりであった。インスリン製剤の単独投与時の HbA1c 値〔観察期終了時（0 週）〕と比較して HbA1c 値は低下した。また、インスリン製剤及び本剤 100 mg 錠（週 1 回投与）を長期間（52 週間）併用投与したところ、本剤 100 mg 錠投与開始後から治療期第Ⅱ期終了時までのす

すべての評価時点で HbA1c が低下した。

表 14 HbA1c 値及び変化量

項目	A/A 群			P/A 群		
	症例数	HbA1c ^{※1}	変化量 ^{※2}	症例数	HbA1c ^{※1}	変化量 ^{※2}
測定時期						
観察期終了時（0 週）	116	8.42±0.677	—	124	8.50±0.675	—
治療第 I 期 2 週	115	8.27±0.676	−0.16±0.240	124	8.51±0.729	0.01±0.229
治療第 I 期 4 週	113	8.06±0.678	−0.38±0.327	124	8.43±0.813	−0.06±0.396
治療第 I 期 8 週	113	7.93±0.827	−0.50±0.573	123	8.45±0.885	−0.04±0.612
治療第 I 期 12 週	111	7.87±0.923	−0.55±0.708	120	8.58±0.998	0.08±0.793
治療第 I 期の終了時（12 週）	115	7.87±0.913	−0.56±0.710	124	8.57±0.999	0.07±0.788
治療第 II 期の終了時（52 週）	115	8.00±1.040	−0.43±0.827	118	7.91±0.952	−0.60±0.831

※1：平均値±標準偏差（%）

※2：変化量は、治療第I期の観察期終了時（0 週）からの変化量

以上から、製造販売後の使用実態下での有効性が確認され、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。なお、本剤を含むジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬による類天疱瘡への適切な処置に関して、機構より「適正使用のお願い」が発出されている（令和 5 年 7 月）。また、再審査期間中において、表 15 に示す外国の措置報告 4 件及び研究報告 3 件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可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 15 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国食品医薬品局などで、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤（以下、「DPP-4 阻害薬」）の関節痛リスクに関する措置報告（3 件） ② 仏国国立医薬品・保険製品安全庁で、DPP-4 阻害薬のブラジキニン介在性血管性浮腫のリスクに関する措置報告（令和元年 11 月）
研究報告	① 胆管細胞癌のリスク増加に関する報告（平成 30 年 12 月） ② 結腸直腸癌切除実施例における術後全無病生存率の低下に関する報告（令和 3 年 6 月） ③ 水疱性類天疱瘡のリスク増加に関する報告（令和 3 年 10 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、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等は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

特定使用成績調査I（長期使用）における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。)
重要な特定されたリスク	
低血糖	以下に該当する有害事象を低血糖とする。 PTに「低血糖」が含まれる事象
重要な潜在的リスク	
皮膚障害	以下に該当する有害事象を皮膚障害とする。 SOCコード10040785 [皮膚および皮下組織障害]
急性膵炎	以下に該当する有害事象を急性膵炎とする。 SMQコード20000022 [急性膵炎 狭域] SMQコード20000022 [急性膵炎 広域]のうち、臨床検査値（血液・尿検査）に関連する事象
QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈	以下に該当する有害事象をQT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈とする。 PTコード [表 リスクに該当するPT (QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈)] 参照
腸閉塞	以下に該当する有害事象を腸閉塞とする。 SMQコード20000105 [消化管の閉塞 狭域]
感染症	以下に該当する有害事象を感染症とする。 SOCコード10021881 [感染症および寄生虫症]
悪性腫瘍	以下に該当する有害事象を悪性腫瘍とする。 SOCコード10029104 [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)]
類天疱瘡	以下に該当する有害事象を類天疱瘡とする。 PTコード [表 リスクに該当するPT (類天疱瘡)] 参照

MedDRA/J 24.1

特定使用成績調査II（腎機能障害）における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。)
重要な特定されたリスク	
低血糖	以下に該当する有害事象を低血糖とする。 PTに「低血糖」が含まれる事象
重要な潜在的リスク	
感染症	以下に該当する有害事象を感染症とする。 SOCコード10021881 [感染症および寄生虫症]

MedDRA/J 25.0