

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	マリゼブ錠 12.5 mg マリゼブ錠 25 mg
有 効 成 分 名	オマリグリプチン
申 請 者 名	キッセイ薬品工業株式会社※
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはオマリグリプチンとして 25 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 27 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	8 年（平成 27 年 9 月 28 日～令和 5 年 9 月 27 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	※再審査申請後の令和 6 年 9 月 24 日に MSD 株式会社より医薬品製造販売承認が承継された。

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。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

マリゼブ錠 12.5 mg、同 50 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に「類天疱瘡」が追記されている（平成 30 年 6 月）。有効性に関する検討事項から「インスリン併用時の有効性」が削除されている（令和 2 年 8 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
・低血糖	・急性膵炎 ・腸閉塞 ・皮膚障害 ・類天疱瘡 ・感染症 ・悪性腫瘍 ・過量投与・過量服用のリスク	・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 ・インスリン併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
・長期使用における有効性		

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
・長期使用に関する特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用二重盲検比較試験）	・長期使用に関する特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用二重盲検比較試験）	・患者向け資材「マリゼブ®を服用される患者さんへ」「服薬指導箋」の作成と提供 ・医療従事者向け資材「服薬指導 Q&A マリゼブ®を適正にご使用いただくために」の作成と提供 ・本剤の包装形態の工夫

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査、表 4 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（長期使用）の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	日常診療下において、本剤の長期使用例及び本剤が中等度腎機能障害患者・重度腎機能障害患者（血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者を含む）に投与された際の安全性及び有効性の確認、並びに新たな問題点の検出及び医薬品リスク管理計画書で特定した本剤の安全性を確認することを目的とする。
安全性検討事項	低血糖、急性膵炎、腸閉塞、皮膚障害、類天疱瘡、感染症、悪性腫瘍、過量投与・過量服用のリスク、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、インスリン併用時の安全性
有効性に関する検討事項	長期使用における有効性
調査方法	EDC による中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果に従って当該医薬品を使用する患者のうち、長期観察が可能な 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 28 年 2 月～令和 3 年 7 月
目標症例数	3,000 例 〔うち、中等度腎機能障害患者 100 例、重度腎機能障害患者（血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者を含む）100 例とし、登録を行う。〕

観察期間	3 年間
実施施設数	857 施設
収集症例数	3,666 例
安全性解析対象症例数	3,624 例
有効性解析対象症例数	3,168 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験の概要

2 型糖尿病の治療における、オマリグリプチン追加投与の第Ⅳ相多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験、及び引き続き実施される非盲検延長試験	
目的	オマリグリプチン追加投与時の安全性及び有効性を検証する。
安全性検討事項	低血糖
有効性に関する検討事項	長期使用における有効性、インスリン併用時の有効性
試験デザイン	第Ⅳ相多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験、及び引き続き実施される非盲検延長試験
対象患者	食事・運動療法に加えインスリン製剤単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 28 年 10 月～平成 30 年 8 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	二重盲検期では、オマリグリプチン 25 mg 錠又は対応するプラセボ錠のいずれか 1 錠を 1 週間に 1 回 16 週間経口投与した。 非盲検期では、二重盲検期を完了した全ての被験者が非盲検下でオマリグリプチン 25 mg 錠 1 錠を 1 週間に 1 回 36 週間経口投与した。
観察期間	52 週間（16 週間の二重盲検期と 36 週間の非盲検期）
予定症例数	約 180 例
評価項目	有効性 主要評価項目：治療期 16 週時のベースラインからの HbA1c 値変化量 副次評価項目：治療期 16 週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量 治療期 16 週時の HbA1c 値<7.0%又は<6.5%の達成割合 治療期 16 週時のベースラインからの 1,5-AG 値変化量 治療期 52 週時のベースラインからの HbA1c 値変化量 治療期 52 週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量 治療期 52 週時の HbA1c 値<7.0%又は<6.5%の達成割合 安全性 有害事象（低血糖を含む）、バイタルサイン（血圧、脈拍）及び体重、臨床検査値、12 誘導心電図
投与症例数	二重盲検期（16 週間） オマリグリプチン群（O 群）：123 例、プラセボ群（P 群）：61 例 延長期（非盲検期を含む全試験期間）（最大 52 週間） オマリグリプチン／オマリグリプチン群（O/O 群）（0～52 週時）：123 例 プラセボ／オマリグリプチン群（P/O 群）（16～52 週時）：58 例
安全性解析対象症例数	同上
有効性解析対象症例数	同上
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5～表 7 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 医療従事者向け資料の概要

医療従事者向け資料「服薬指導 Q&A マリゼブ錠を適正にご使用いただくために」の作成と提供	
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、その発現を未然に防止する。
安全性検討事項	過量投与・過量服用のリスク
具体的な方法	MR が医療従事者に提供し、説明する。
実施期間	承認時から実施中
備考	

表 6 患者向け資材の概要

患者向け資材「マリゼブ錠を服用される患者さんへ」「服薬指導箋」の作成と提供	
目的	・ 低血糖 低血糖について患者の理解を促し、そ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・過量服用のリスク 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、その発現を未然に防止する。
安全性検討事項	低血糖、過量投与・過量服用のリスク
具体的な方法	MR が医療従事者に提供し、説明の上、資材の活用を依頼する。服薬指導箋は本剤個包装にも封入して患者に提供する。
実施期間	承認時から実施中
備考	

表 7 包装形態の工夫の概要

本剤の包装形態の工夫	
目的	包装形態を工夫し、パッケージには服薬に関する注意事項を記載して適正使用の徹底を図る。
安全性検討事項	過量投与・過量服用のリスク
具体的な方法	MR が医療従事者に提供し、説明する。
実施期間	承認時から実施中
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（各リスクの定義は別添を参照）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、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験における発現状況は、それぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった。「類天疱瘡」については、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。特定使用成績調査における副作用発現割合は 8.4%（305/3,642 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験：P015 試験）における副作用発現割合 6.7%（73/1,084 例）をやや上回ったが、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であり、承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤性について臨床上的懸念となる事項はなく、添付文書の改訂等の新たな安全対策は必要ないとする。

表 8 特定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	3,624	
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	2 (0.1)	15 (0.4)
重要な潜在的リスク	—	—
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	2 (0.1)	0 (0.0)
皮膚障害	13 (0.4)	19 (0.5)
類天疱瘡	10 (0.3)	0 (0.0)

感染症	3 (0.1)	9 (0.3)
悪性腫瘍	11 (0.3)	0 (0.0)
過量投与・過量服用のリスク	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version (24.0)

表 9 製造販売後臨床試験における副作用・感染症発現状況

二重盲検期	O 群		P 群	
安全性解析対象症例数	123		61	
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	0 (0.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.3)

延長期	O/O 群 (0～52 週時)		P/O 群 (16～52 週時)	
安全性解析対象症例数	123		58	
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	0 (0.0)	9 (7.3)	0 (0.0)	3 (5.2)

MedDRA/J version (21.0)

安全性検討事項の重要な不足情報について、特定使用成績調査の結果は以下のとおりであった。「腎機能障害患者への投与時の安全性」について、副作用発現割合は腎機能障害あり¹⁾が11.9% (104/871例)であり、なしの7.4% (200/2,715例)と比べて有意に高く、eGFR値に基づく腎機能障害²⁾分類別における副作用発現割合は、中等度が9.3 % (70/750例)、重度が17.3 % (46/266例)であり、正常の7.7 % (91/1,187例)と比べて有意に高かった。重度の腎機能障害患者では、76.3% (203/266例)が透析患者であり透析に関連する副作用が多く発現した可能性が示唆されたが、他の群と比較して発現した副作用の種類に大きな違いは認められなかった。「肝機能障害患者への投与時の安全性」について、副作用発現割合は肝機能障害あり³⁾が10.6% (50/472例)であり、なしの8.1% (252/3,117例)と比べて有意差は認められなかった。「高齢者における投与時の安全性」について、副作用発現割合は高齢者 (65歳以上) が10.1% (222/2,200例)であり、非高齢者 (65歳未満) 5.8% (83/1,424例)と比べて有意に高かったが、本調査では、中等度から重度の腎機能障害がある高齢者が多かったことが要因の一つと考えられた。高齢者でのみ発現した「発疹」については、添付文書の「使用上の注意」で注意喚起済みであり、その他の副作用については、非高齢者と比較して発現した副作用の種類に違いはなかった。「心血管系リスクへの影響」について、心血管イベント⁴⁾の副作用発現割合は0.5% (17/3,624例)であり、発現時期が1年以内のものが多く、本剤の長期投与により心血管イベントの副作用の発現が増加する傾向は認められなかった。「インスリン併用時の安全性」について、インスリン併用患者の副作用発現割合は8.4% (23/275例)であり、本剤の製造販売後臨床試験の延長期の副作用発現割合9.4% (17/181例)と同様であった。3例以上で

- 1) 合併症に腎機能障害「あり」と報告された症例 (「急性腎不全」「慢性腎臓病」「腎血管障害」の SMQ (広域)、「腎障害 (腎症を除く)」、「腎症」の HLGT に該当する事象 (PT コード) が存在する症例)
- 2) 腎機能障害を eGFR (mL/分/1.73 m²) 値に基づき、30 未満 (透析不要) を重度、30 以上 60 未満を中等度、60 以上 80 未満を軽度分類し、中等度以上を腎機能障害患者と定義
- 3) 肝機能障害の有無欄で「あり」と報告された症例、SMQ「肝障害」の PT に該当する合併症が存在する症例を肝機能障害「あり」と定義
- 4) SMQ「心不全」「心筋症」「虚血性心疾患」「不整脈」「中枢神経系出血および脳血管性疾患」「塞栓および血栓」に含まれる PT に該当する副作用

発現した副作用は低血糖4例（うち重篤2例）、便秘3例であるが、いずれも添付文書の「使用上の注意」で注意喚起しており、その他の副作用について新たに注意喚起を要する副作用の発現は認められなかった。

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。

4.2 製造販売後臨床試験

本試験における副作用の発現割合について、二重盲検期（16週間）ではO群は5.7%（7/123例）、P群は4.9%（3/61例）であり、二重盲検期（16週間）ではP群と比較してO群では低血糖の有害事象発現割合が僅かに高かった。延長期（非盲検期36週間を含む）ではO/O群（0～52週時）は11.4%（14/123例）、P/O群（16～52週時）は5.2%（3/58例）であり、投与中止に至った低血糖の有害事象はなく、重篤な低血糖を発現した症例はなかった。長期投与による安全性の懸念はなく、忍容性は良好であった。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、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548例801件、うち重篤175例216件、非重篤407例585件であり、予測できる重篤な副作用は52例52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15件以上）は表10のとおりであった。「類天疱瘡」については、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。「類天疱瘡」以外の副作用に関しては、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10 「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	548	801	175	216	407	585
代謝および栄養障害	78	84	43	44	38	40
糖尿病	16	16	16	16	0	0
コントロール不良の糖尿病	22	22	22	22	0	0
食欲減退	18	18	0	0	18	18
神経系障害	71	77	19	19	53	58
浮動性めまい	31	33	1	1	30	32
血管障害	29	29	3	3	26	26
高血圧	15	15	0	0	15	15
胃腸障害	83	93	12	13	72	80
腹部不快感	15	16	1	1	14	15
悪心	21	21	0	0	21	21
皮膚および皮下組織障害	104	125	13	14	93	111
薬疹	19	19	5	5	14	14
そう痒症	21	22	0	0	21	22
発疹	23	23	1	1	22	22
一般・全身障害および投与部位の状態	74	84	13	17	61	67
倦怠感	16	16	0	0	16	16

MedDRA/J version (26.0)

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 特定使用成績調査（長期使用）

本調査における有効性項目について、医師が総合的に判断した全般改善度（改善、維持、悪化）及び HbA1c（NGSP 値）の変化量を指標として評価し、全般改善度の改善率及び有効率は表 11、HbA1c 値及び投与開始時からの変化量は表 12 のとおりであった。HbA1c 値は本剤投与開始から 3 年後まで全ての時期で低下しており、患者背景等が異なるため承認時の国内第Ⅲ相試験の結果⁵⁾と厳密な比較は困難であるが、本調査における HbA1c（NGSP 値）も本剤投与後に低下がみられ、有効性が認められた。

表 11 改善率及び有効率

対象症例数	改善	維持	悪化	改善率※1	有効率※2
3,168 例	1,175 例	1,758 例	235 例	37.1%	92.6%

※1「改善」と判定された症例の割合を改善率とした。

※2「改善及び維持」と判定された症例の割合を有効率とした。

表 12 HbA1c 値及び変化量

測定時期	症例数	HbA1c 値 (平均値±標準偏差) %	変化量 (平均値±標準偏差) %
投与開始時	2,862	7.39±1.35	—
3 カ月後	2,429	6.93±0.98	−0.46±1.09
6 カ月後	1,955	6.88±0.92	−0.53±1.17
12 カ月後	1,679	6.84±0.88	−0.52±1.20
24 カ月後	1,356	6.86±0.86	−0.50±1.23
36 カ月後	1,014	6.86±0.88	−0.44±1.20
最終評価時	2,862	6.99±1.07	−0.40±1.31

5.2 製造販売後臨床試験

本試験における二重盲検期（16 週間）及び継続する非盲検期（36 週間）の HbA1c 値及び変化量は表 13 のとおりであった。オマリグリプチン週 1 回追加投与は、プラセボと比較して 16 週間で HbA1c 値をベースラインから大きく低下させ、52 週間にわたりベースラインからの HbA1c 値変化量に対して改善を示した。本試験の結果を踏まえ、有効性に関する検討事項の「インスリン併用時の有効性」を削除し（令和 2 年 8 月）、添付文書の「臨床試験の成績」に関する記載を改訂した。

表 13 HbA1c 値及び変化量

	症例数	ベースライン※1	終了時※1	変化量※1
二重盲検期（16 週間）				
O 群	123	8.81±0.68	8.16±1.00	-0.65±0.77
P 群	61	8.83±0.78	9.05±1.02	0.26±0.65

5) 承認時の国内第Ⅲ相試験における HbA1c（NGSP 値）は、ベースライン 7.93±0.74%、投与 24 週時 7.26±0.88%、投与 24 週時の変化量−0.66% [95%信頼区間：−0.76, −0.57]

延長期(非盲検期 36 週間を含む)				
O/O 群 (0～52 週)	123	8.81±0.68 ^{※2}	8.25±1.00	-0.57±0.85
P/O 群 (16～52 週)	58	8.81±0.74 ^{※2}	8.24±1.07	-0.57±0.93

※1 (平均値±標準偏差) %

※2 0 週時の値

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、医薬品医療機器総合機構（以下、「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、再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告、研究報告はなかった。

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、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA の標準検索式を SMQ、器官別大分類を SOC、高位語を HLT、基本語を PT と略す。)
重要な特定されたリスク	
低血糖	HLT：低血糖状態NEC
重要な潜在的リスク	
急性膵炎	SMQ：急性膵炎
腸閉塞	PT：十二指腸閉塞、閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍、閉塞性十二指腸潰瘍、イレウス、麻痺性イレウス、痙攣性イレウス、腸閉塞、腸重積症、新生児腸閉塞、小腸閉塞、機械的イレウス、末端腸閉塞症候群、胃腸管閉塞、大腸閉塞、直腸閉塞
皮膚障害	SOC：皮膚および皮下組織障害
類天疱瘡	PT：類天疱瘡、眼類天疱瘡
感染症	SOC：感染症および寄生虫症
悪性腫瘍	SMQ：悪性腫瘍
過量投与・過量服用のリスク	調査票「マリゼブ錠 12.5 mg・25 mg の投与状況」1 週投与量において 25 mg を一度でも超えて投与された症例、かつ医師により「過量投与」と判定された症例

MedDRA/J 24.0