

マリゼブ[®]の 腎機能区分別の 安全性および有効性の 中間報告

— 長期使用に関する特定使用成績調査 —

持続性選択的DPP-4阻害剤/経口糖尿病用剤

マリゼブ[®]錠 12.5mg
25mg

オマリグリプチン錠

MARIZEV[®] Tablets

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。〕
- 2.3 インスリン注射による血糖管理が望まれる重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

調査概要

調査目的：マリゼブ®の日常診療下における長期使用、中等度および重度腎機能障害(透析を要する末期腎不全患者を含む)^{※注}患者における安全性および有効性の検討

対象患者：マリゼブ®を初めて投与する患者で、長期観察可能な2型糖尿病患者

調査方法：プロスペクティブな中央登録方式

観察期間：3年間(調査票回収4回:3ヵ月次、1年次、2年次、3年次)

調査期間：2016年2月1日～2021年7月31日

本集計期間：2016年2月1日～2017年9月27日

調査予定症例数：3,000例(中等度・重度腎機能障害患者を各100例含む)

調査項目：患者背景、マリゼブ®の服薬状況、満足点の有無、満足点ありの場合の理由、併用療法、安全性など。有効性の調査項目として、HbA1c(NGSP)、グリコアルブミン(GA)、空腹時血糖、随時血糖。

解析計画：有効性主要評価項目としてHbA1c変化量のStudent t分布を仮定した95%信頼区間を算出した。また、HbA1cの背景因子別の検討として「本剤投与開始時の処方区分別」および「腎機能区分別」について層別解析を行った。

副作用および有害事象は、ICH国際医薬用語集日本語版(以下、MedDRA/J) version 20.0の基本語(以下、PT)にて集計した。同一症例に発現した同じPTの事象は、発現回数にかかわらず1件とした。

eGFRは血清クレアチニンより算出した。一般的に透析患者においては、eGFRは腎機能の指標とならないため、透析患者を除いて解析を行った。

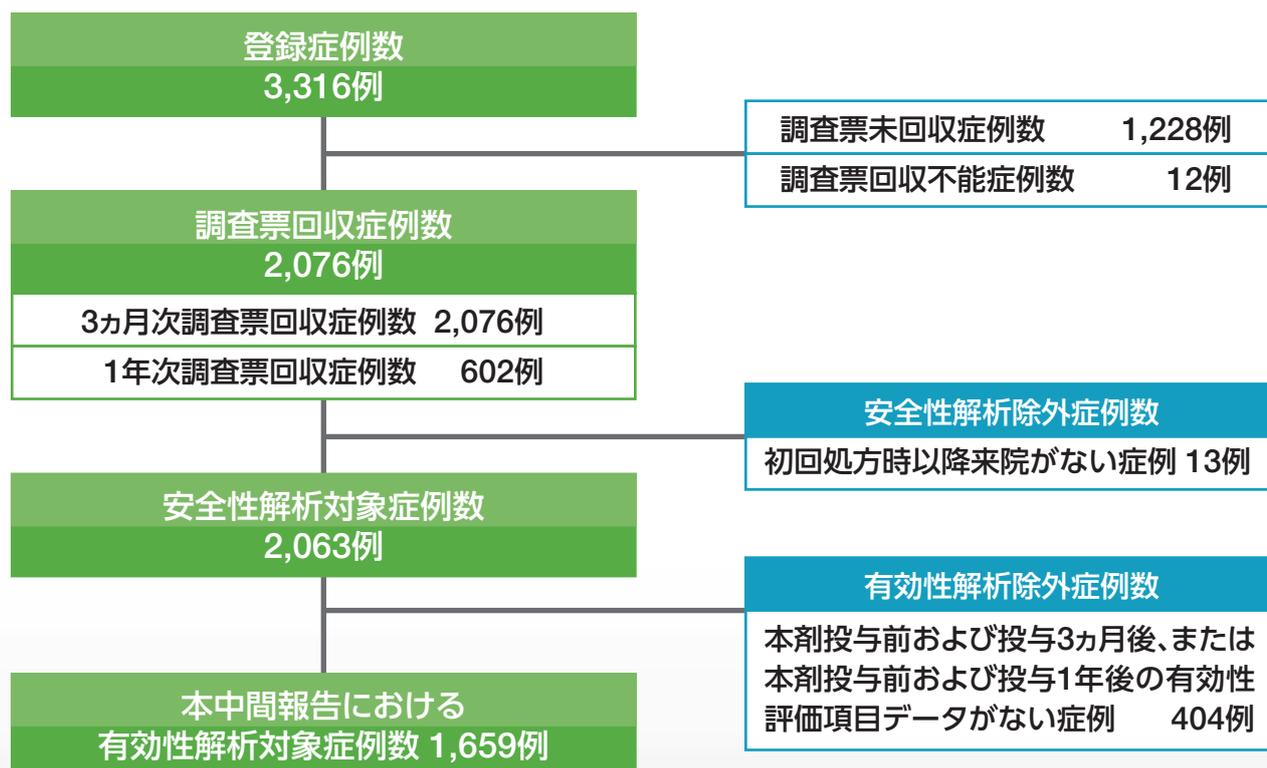
利益相反：梅木らはMSD社員

※注：本調査における腎機能区分分類

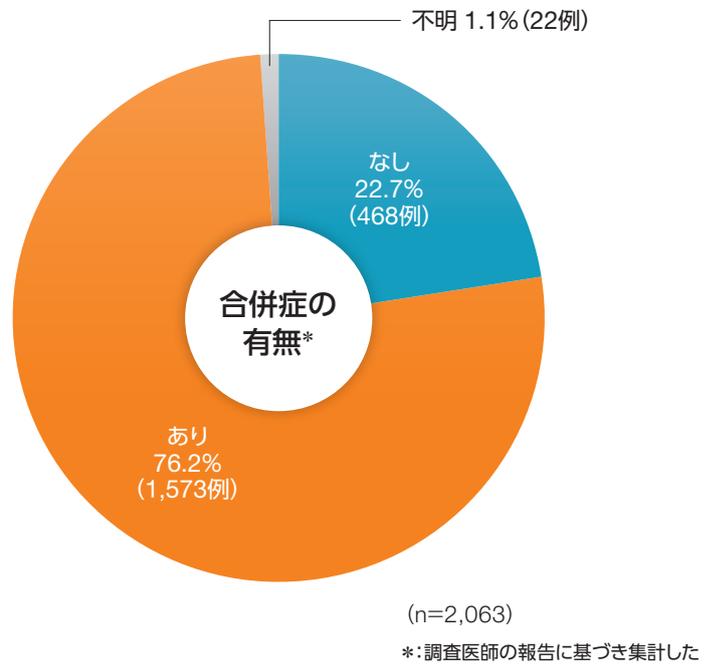
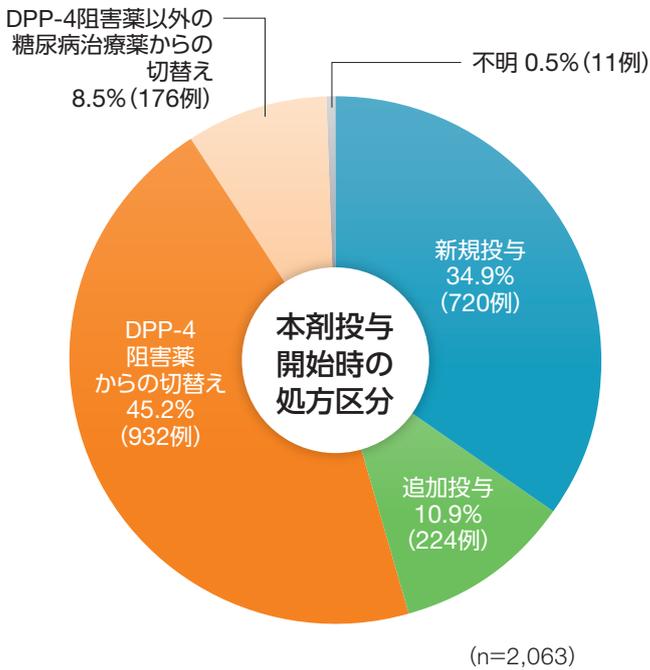
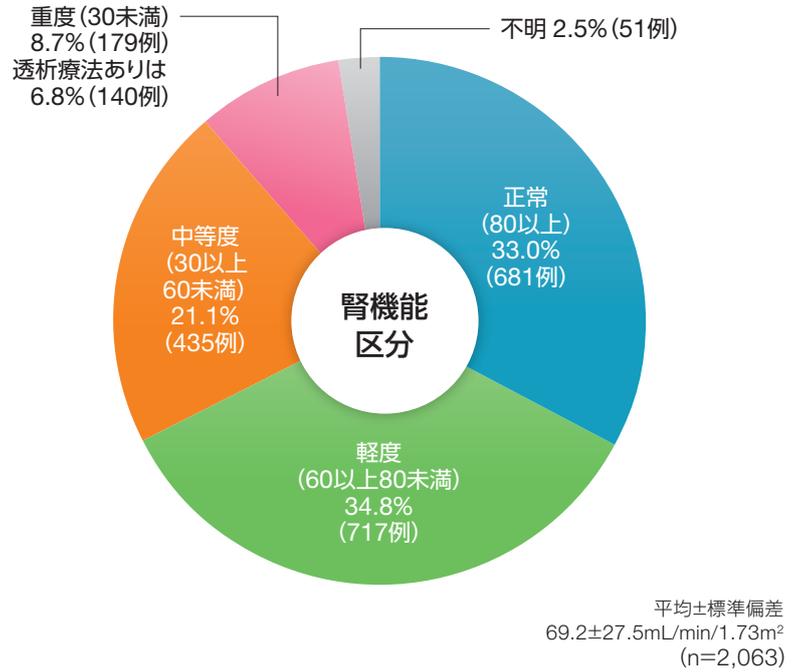
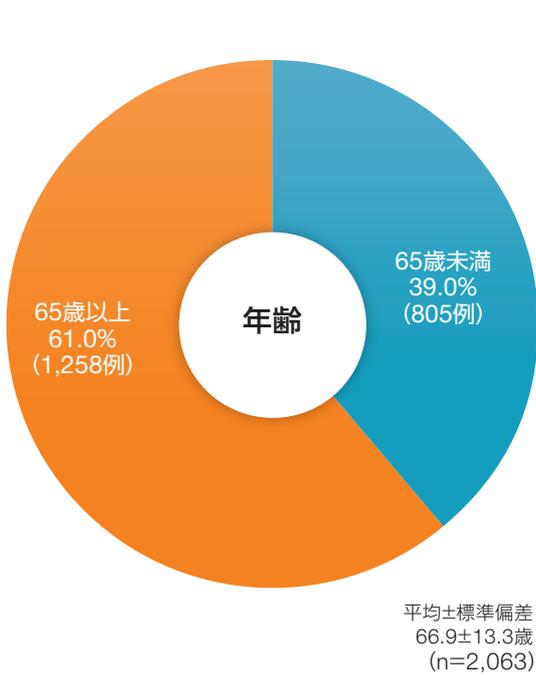
腎機能区分分類	eGFR (mL/min/1.73m ²)
正常	80以上*
軽度	60以上80未満*
中等度	30以上60未満
重度	30未満(透析不要)
	血液透析または腹膜透析が必要

*: CKD診療ガイドの基準とは異なるが、本剤の開発時における基準(eGFR: 60≤~<80mL/min/1.73m²を軽度と定義)を適用した。

症例構成



患者背景 (安全性解析対象症例※)



※3ヵ月次調査票が回収された2,076例のうち、初回処方時以降来院がない症例13例を除く2,063例

安全性(副作用発現状況)

■ 全体および腎機能区分別、3ヵ月後

器官別大分類に基づくマリゼブ®投与3ヵ月後の副作用発現状況(安全性解析対象症例)

	全体*1	正常	軽度	中等度	重度	
					非透析	透析
	例(%*2)	例(%*3)	例(%*3)	例(%*3)	例(%*3)	例(%*3)
対象例数	2,063	681	717	435	39	140
副作用発現症例数(%)	53 (2.6)	18 (2.6)	15 (2.1)	11 (2.5)	1 (2.6)	7 (5.0)
重篤な副作用発現症例数(%)	10 (0.5)	4 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (2.1)
器官別大分類						
感染症および寄生虫症	2 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	8 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (1.4)
神経系障害	4 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.7)
心臓障害	1 (0.0*4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	3 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.0*4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	12 (0.6)	4 (0.6)	2 (0.3)	4 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
肝胆道系障害	1 (0.0*4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (2.6)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.0*4)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	11 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*1:腎機能区分が不明の51例を含む

*2:安全性解析対象症例2,063例に対する割合

*3:各腎機能区分の対象例数に対する割合

*4:0.1%未満

副作用:有害事象のうち、本剤との因果関係を「あり(否定できない)」または「不明」と判断されたものを副作用とする

MedDRA/J version (20.0)

梅木 佳江 他. 新薬と臨床 2018; 67 (9): 1044-1074.

■ 全体および腎機能区分別、1年後

器官別大分類に基づくマリゼブ®投与1年後の副作用発現状況(安全性解析対象症例)

	全体*1	正常	軽度	中等度	重度	
					非透析	透析
	例(%*2)	例(%*3)	例(%*3)	例(%*3)	例(%*3)	例(%*3)
対象例数	602	177	189	128	17	78
副作用発現症例数(%)	23 (3.8)	4 (2.3)	5 (2.6)	6 (4.7)	1 (5.9)	4 (5.1)
重篤な副作用発現症例数(%)	8 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.3)
器官別大分類						
感染症および寄生虫症	2 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	8 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.3)
眼障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
血管障害	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

*1:腎機能区分が不明の13例を含む

*2:安全性解析対象症例602例に対する割合

*3:各腎機能区分の対象例数に対する割合

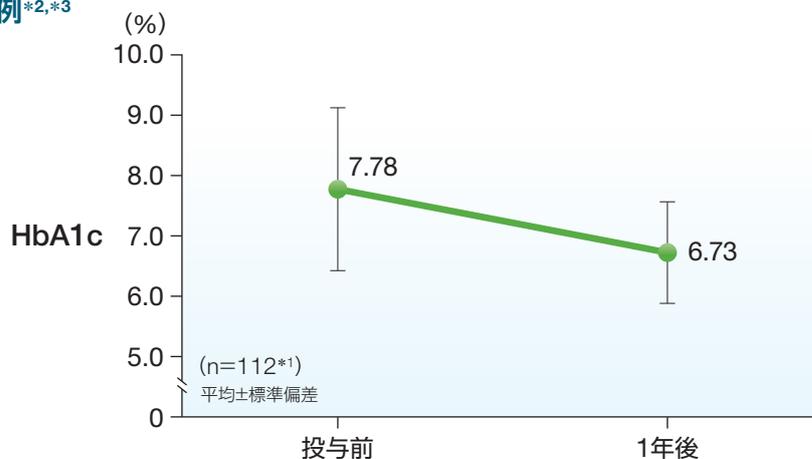
副作用:有害事象のうち、本剤との因果関係を「あり(否定できない)」または「不明」と判断されたものを副作用とする

MedDRA/J version (20.0)

梅木 佳江 他. 新薬と臨床 2018; 67 (9): 1044-1074.

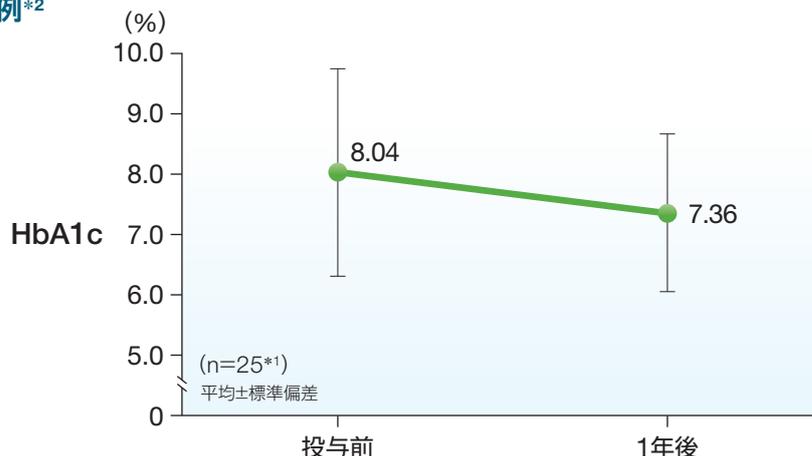
HbA1cの変化(処方区分別、1年後) 層別解析

新規投与例*2,*3



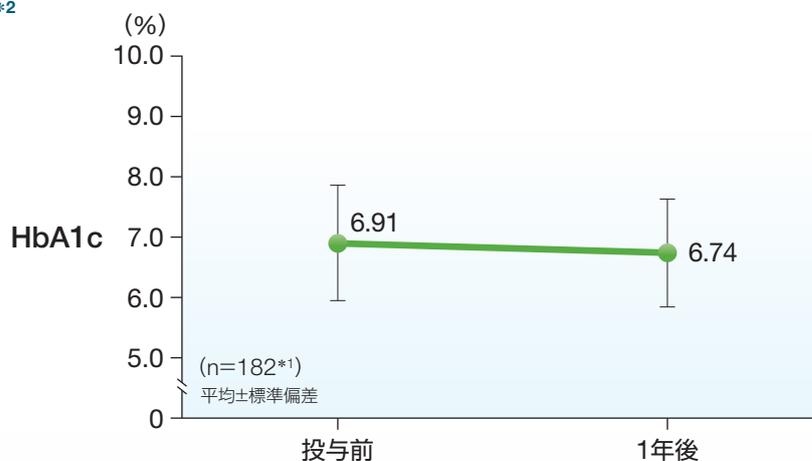
変化量の平均: -1.05
95%信頼区間 [-1.23 ~ -0.87]

追加投与例*2



変化量の平均: -0.68
95%信頼区間 [-1.10 ~ -0.26]

切替え例*2



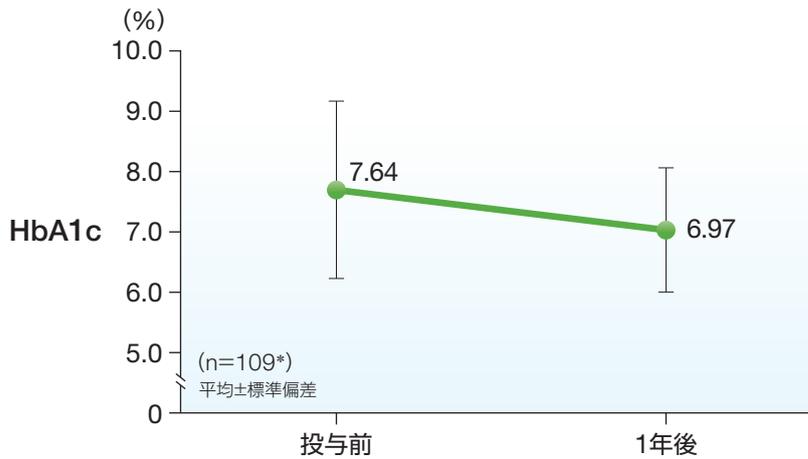
変化量の平均: -0.18
95%信頼区間 [-0.30 ~ -0.06]

添付文書の用法・用量に従い処方開始された症例(全体:319例)について解析
HbA1cはNGSP値

*1:投与前および1年後のHbA1c(%)が存在し、変化量が算出できた症例数
*2:本剤投与開始時の処方区分であり、併用薬追加または用量変更されている場合がある
*3:本剤以外の糖尿病治療薬も同時に新規投与されている症例を含む

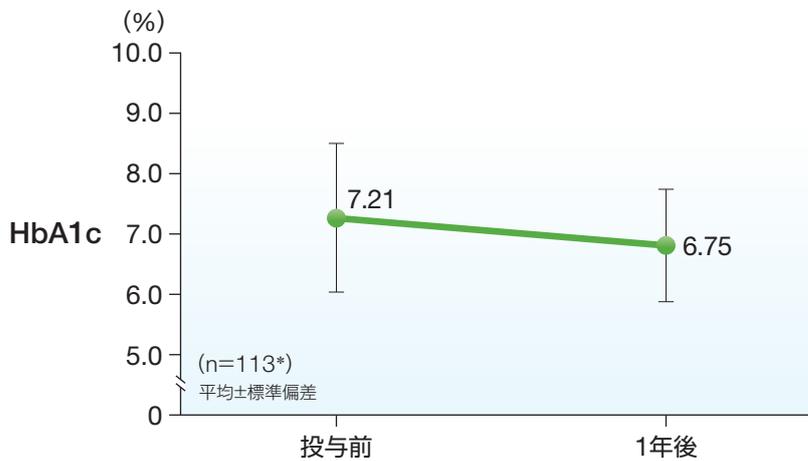
HbA1cの変化(腎機能区分別、1年後) 層別解析

正常



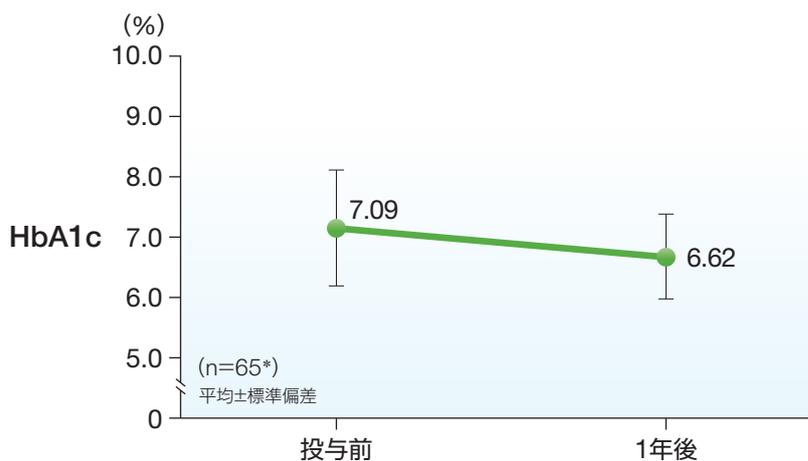
変化量の平均±標準偏差：
-0.67±1.07
95%信頼区間 [-0.88 ~ -0.47]

軽度



変化量の平均±標準偏差：
-0.45±1.02
95%信頼区間 [-0.64 ~ -0.26]

中等度

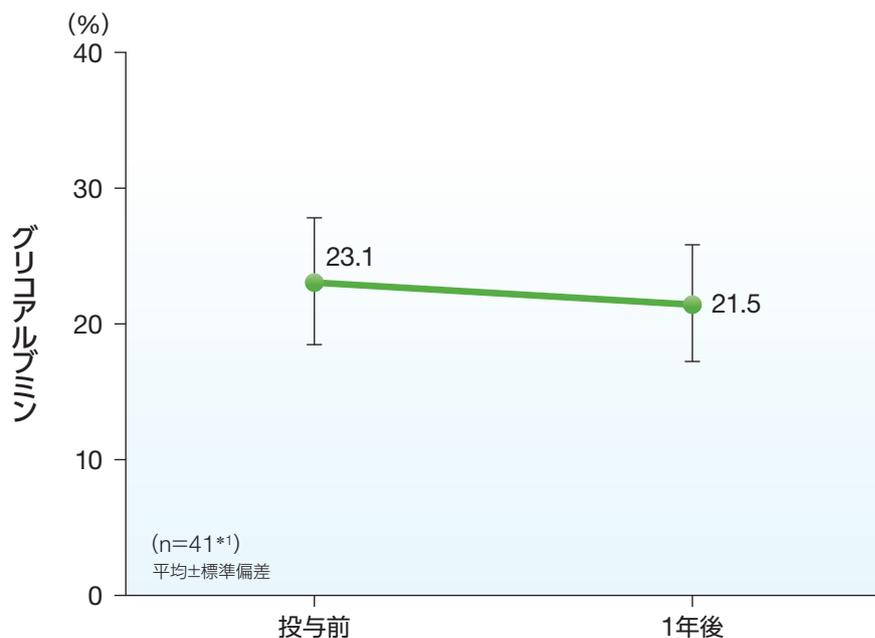


変化量の平均±標準偏差：
-0.47±0.80
95%信頼区間 [-0.67 ~ -0.27]

重度(非透析, n=7*)
HbA1c(平均±標準偏差): 投与前 6.66±0.81, 1年後 6.47±0.59
変化量の平均±標準偏差: -0.19±0.41, 95%信頼区間 [-0.56 ~ 0.19]

添付文書の用法・用量に従い処方開始された症例(全体:319例)について解析
HbA1cはNGSP値
本剤以外の糖尿病治療薬が併用されている場合がある
*:投与前および1年後のHbA1c(%)が存在し、変化量が算出できた症例数

■ 透析群のグリコアルブミンの変化(1年後)



添付文書の用法・用量に従い処方開始された症例について解析

*1:投与前および1年後のGA (%)が存在し、変化量が算出できた症例数

*2:0.1未満

梅木 佳江 他. 新薬と臨床 2018; 67 (9): 1044-1074. より作図

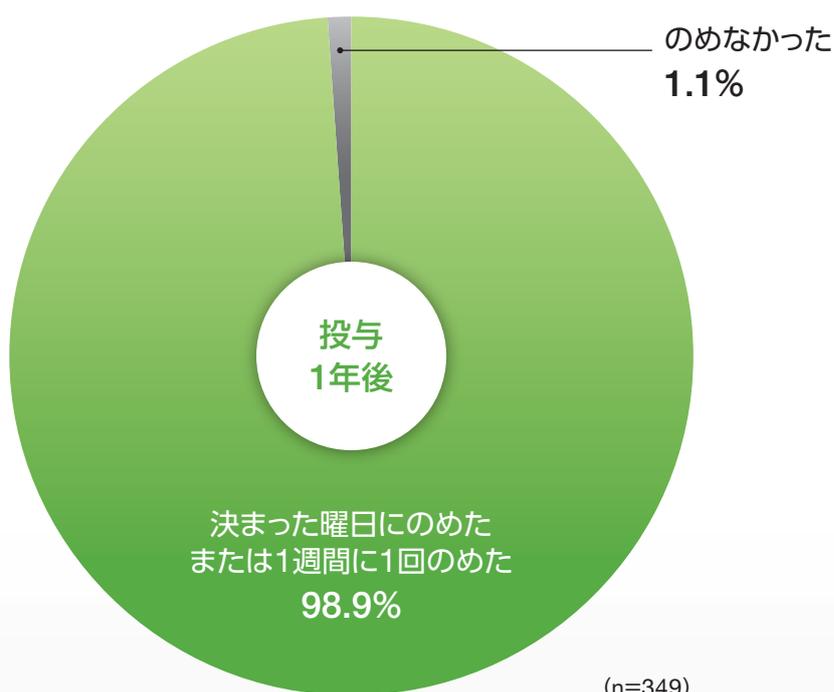
服薬遵守状況

■ 全体(1年後)

全体 (502例) の98.8%の患者が「決まった曜日にのめた」または「1週間に1回のめた」と回答しました。

■ 連日投与製剤併用患者(1年後) 層別解析

連日投与製剤併用患者の98.9%の患者が「決まった曜日にのめた」または「1週間に1回のめた」と回答しました。

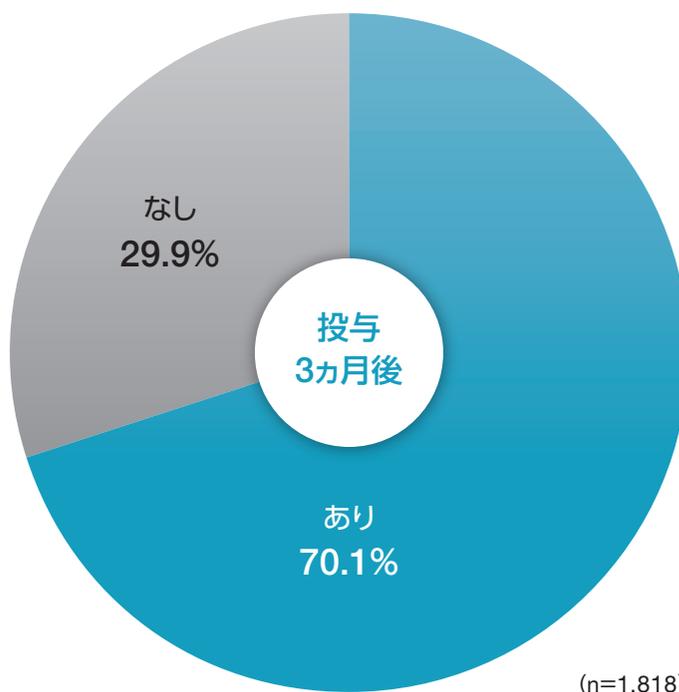


※ 調査医師による選択回答方式により服薬遵守状況について情報収集した。

梅木 佳江 他. 新薬と臨床 2018; 67 (9): 1044-1074. より作図

参考情報

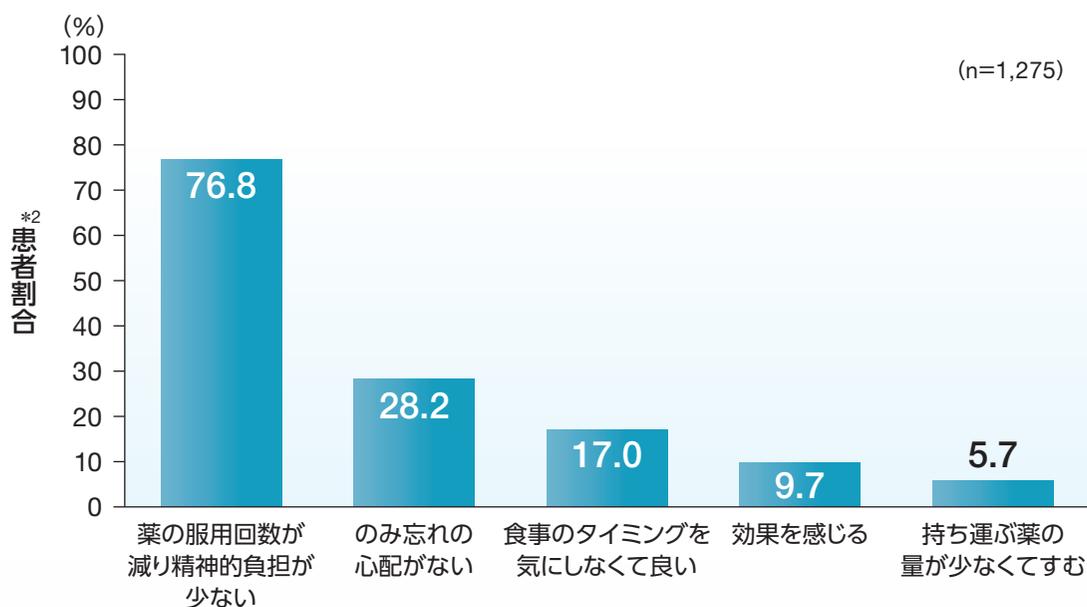
● マリゼブ®に満足している点の有無別の患者割合(3ヵ月後)



※ 論文に本剤投与1年後の結果の記載なし。

梅木 佳江 他. 新薬と臨床 2018; 67(9): 1044-1074. より作図

● マリゼブ®に満足している理由*1(3ヵ月後)



*1: 調査医師による選択回答方式(複数回答可能)

*2: 各区分で満足している点ありと回答した例数に対する割合

※ 論文に本剤投与1年後の結果の記載なし。

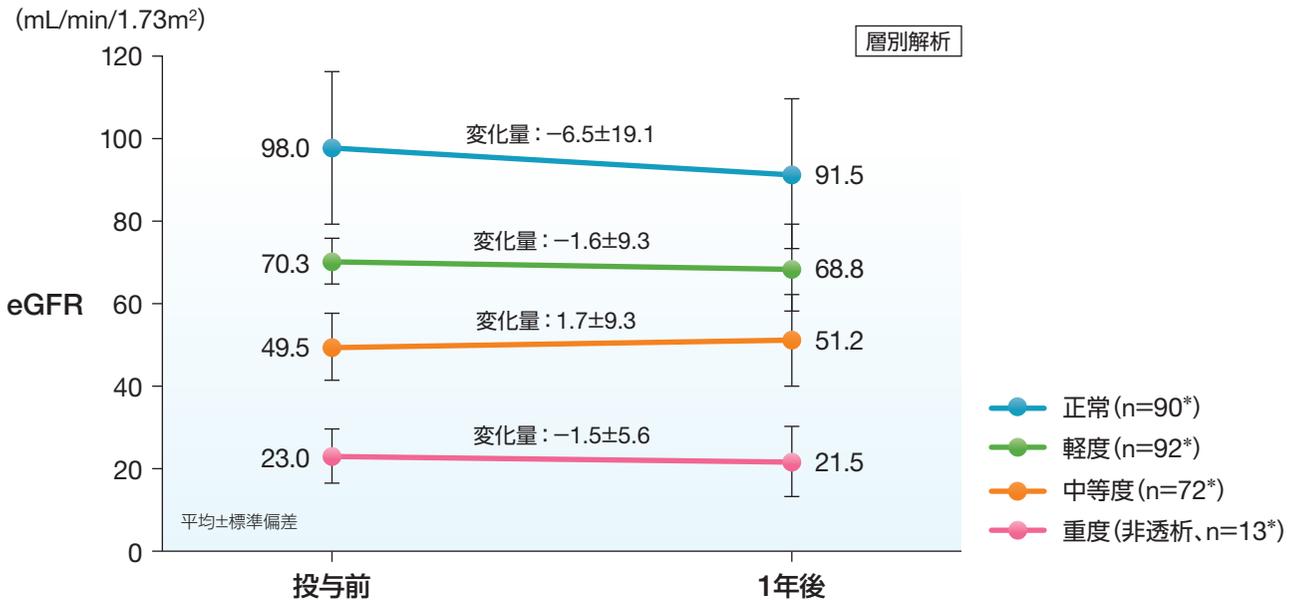
梅木 佳江 他. 新薬と臨床 2018; 67(9): 1044-1074. より作図

参考情報

● eGFRの変化(全体および腎機能区分別、1年後)

全体 (n=267)	投与前	1年後	変化量
eGFR (mL/min/1.73m ²)	71.7±25.1	69.4±23.5	-2.3±13.6

平均±標準偏差
梅木 佳江 他. 新薬と臨床 2018; 67(9): 1044-1074. より作表



*: 投与前および1年後のeGFRが存在し、変化量が算出できた症例数

梅木 佳江 他. 新薬と臨床 2018; 67(9): 1044-1074. より作図

● マリゼブ®の用法・用量

eGFR (mL/min/1.73m ²) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *1	剤形	マリゼブ®錠 25mg	マリゼブ®錠 12.5mg
	薬価	919.60円	492.90円
eGFR ≥ 30 男性: Cr ≤ 1.9 女性: Cr ≤ 1.4	正常	通常投与量: 25mg/週	
	軽度腎機能障害		
	中等度腎機能障害		
eGFR < 30 男性: Cr > 1.9 女性: Cr > 1.4	重度腎機能障害、 末期腎不全 *2		投与量: 12.5mg/週

*1: eGFRに相当する換算値(年齢60歳)

*2: 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。

マリゼブ®製品添付文書(第2版)
厚生労働省薬価基準収載品目リスト(令和2年4月1日適用)より作成

持続性選択的DPP-4阻害剤/経口糖尿病用剤

マリゼブ錠[®] 12.5mg
25mg

オマリグリプチン錠

MARIZEV[®] Tablets

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準記載

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトアシトシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。]
- 2.3 インスリン注射による血糖管理が望まれる重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	マリゼブ錠12.5mg	マリゼブ錠25mg
有効成分	オマリグリプチン	
分量	12.5mg	25mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	マリゼブ錠12.5mg	マリゼブ錠25mg
剤形・色調	円形・フィルムコーティング錠・黄色	アーモンド形・フィルムコーティング錠・白色
外形	表面 直径：5.6mm	長径：9.4mm 短径：5.4mm
	裏面 781	782
	側面 厚さ：3.1mm	厚さ：3.7mm
重量	約85mg	約166mg
識別コード	781	782

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはオマリグリプチンとして25mgを1週間に1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は主に腎臓で排泄されるため、重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者では、下表を自家用量調節すること。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、患者の状態を慎重に観察すること。[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

腎機能障害	eGFR(mL/min/1.73m ²) 血清クレアチニン値(mg/dL)*	投与量
重度、末期腎不全	eGFR<30 男性：Cr>1.9 女性：Cr>1.4	12.5mg 週1回

*eGFRに相当する換算値(年齢60歳)

7.2 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

7.3 次の点を患者に指導すること。

- ・本剤は週1回服用する薬剤であり、同一日に服用すること。
- ・本剤の服用を忘れた場合は、気づいた時点で1回分を服用し、その後はあらかじめ定められた日に服用すること。ただし、同日中に2回分を服用しないこと。

** 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- 8.3 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[11.1.3 参照]
- 8.4 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.5 本剤とGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績は不十分であり、有効性及び安全性は確認されていない。
- 8.6 本剤は1週間に1回経口投与する薬剤であり、投与中止後も作用が持続するので、血糖値や副作用の発現について十分留意すること。また、本剤投与中止後に他の糖尿病薬を使用するときは、血糖管理状況等を踏まえ、その投与開始時期及び用量を検討すること。[16.1.1、16.1.2、18.2.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

日本標準商品分類番号	873969	
	12.5mg	25mg
承認年月	2015年9月	2015年9月
承認番号	22700AMX01014000	22700AMX01015000
薬価収載	2015年11月	2015年11月
販売開始	2015年11月	2015年11月
国際誕生	2015年9月	2015年9月

- ・高齢者
[8.1、11.1.1 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者
これらの患者には適切な用量調節を行うこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.1.2、16.6.1 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。動物実験(ラット)において、100mg/kg/日(臨床投与量25mg/週)の約6.45倍の曝露量に相当する1)の経口投与により、胎児体重の減少、週別胎骨発現胎児数の軽度増加及び骨化仙尾椎数の減少が認められたとの報告がある。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
腎機能に注意し、特に重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全患者には適切な用量調節を行うこと。腎機能が低下していることが多い。[7.1、7.2 参照]

10. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、排泄には糸球体濾過及び再吸収が関与する。[16.5.1-16.5.4 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤等 [11.1.1 参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用時には、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤)との併用時には、血糖降下作用の増強により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤： β -遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤： アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(1.5%)

低血糖があらわれることがある。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.4、9.1.1、10.2、17.1.1-17.1.3 参照]

11.1.2 類天疱瘡(頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 急性膵炎

持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 腸閉塞

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.2～1%未満
胃腸障害	便秘、下痢
皮膚及び皮下組織障害	湿疹
臨床検査	ALT増加、グリコヘモグロビン増加、血中ブドウ糖増加

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析によるオマリグリプチンの除去はわずかである。[16.6.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

21. 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。

22. 包装

マリゼブ錠12.5mg：10錠[2錠シート(患者さん用パッケージ付きPTP)×5]
マリゼブ錠25mg：20錠[2錠シート(患者さん用パッケージ付きPTP)×10]

その他の詳細については、製品添付文書をご参照ください。
禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。

* [文献請求先および問い合わせ先]

<文献請求先><すり相談センター

<販売情報提供活動問い合わせ先>

キッセイ薬品工業株式会社

東京都文京区小石川3丁目1番3号

0120-007-622

0120-115-737

** 2020年6月改訂(第3版)

** 2020年4月改訂(第2版)

*販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号



製造販売元

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

http://www.msd.co.jp/

2020年7月改訂

MZ004B