

スイニー錠100mgに係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は株式会社三和化学研究所にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

株式会社三和化学研究所

スイニー錠100mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	スイニー錠100mg	有効成分	アナグリプチン
製造販売業者	株式会社三和化学研究所	薬効分類	873969
提出年月		平成27年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
低血糖	3	急性膵炎	5	腎機能障害患者への投与時の安全性	8
腸閉塞	4	重篤な皮膚障害	5	肝機能障害患者への投与時の安全性	8
		感染症	6	高齢者への投与時の安全性	9
		悪性腫瘍	7	心血管系リスクへの影響	10
1.2. 有効性に関する検討事項					
長期投与時の有効性	11	速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用時の有効性	11		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	12
追加の医薬品安全性監視活動	
長期使用に関する特定使用成績調査	12
速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査	13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
長期使用に関する特定使用成績調査	14
速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査	14

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	15
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材の作成及び提供	15

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成27年12月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 名古屋市東区東外堀町 35 番地

氏 名 : 株式会社三和化学研究所

代表取締役社長 秦 克美 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2012年9月28日	薬効分類	873969
再審査期間	8年	承認番号	22400AMX01387000
国際誕生日	2012年9月28日		
販売名	スイニー錠 100mg		
有効成分	アナグリプチン		
含量及び剤型	1錠中にアナグリプチン 100mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはアナグリプチンとして1回 100mg を1日2回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を 200mg まで増量することができる。		
効能又は効果	2型糖尿病		
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	本剤は、2012年9月28日に「2型糖尿病（ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る①食事療法、運動療法のみ②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用③食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用④食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用⑤食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用）」の[効能・効果]で承認を取得した。2015年12月21日に[効能・効果]を「2型糖尿病」へ変更する承認事項一部変更承認を取得した。		

変更の履歴

前回提出日：該当せず

変更内容の概要：該当せず

変更理由：該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 血糖降下薬による糖尿病治療において、低血糖は重要な基本的注意事項である。2. DPP-4阻害剤は血糖依存的にインスリン分泌を促進することから、単剤では低血糖を引き起こす可能性は低いと考えられるが、他の血糖降下薬との併用により血糖降下作用が増強され、低血糖のリスクが増加するおそれがある。特にインスリン製剤や血糖非依存的にインスリン分泌を促進するスルホニルウレア剤等との併用においては、重篤な低血糖が発現するおそれがある。3. 本剤の臨床試験において、低血糖症の副作用発現率は、単剤 0.9% (5/561例) に対し、インスリン製剤との併用 44.2% (53/120例)、速効型インスリン分泌促進薬との併用 9.5% (6/63例)、スルホニルウレア剤との併用 7.4% (10/135例)、チアゾリジン系薬剤との併用 2.9% (3/102例)、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用 1.1% (1/94例)、ビグアナイド系薬剤との併用 1.0% (1/104例)であった。4. 市販後において、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症が報告されている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 長期使用に関する特定使用成績調査2. 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における低血糖の発現状況及び重篤な低血糖が発現した場合の要因を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者向け資材により、患者に直接情報提供し、注意喚起するため。</p>

腸閉塞

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 本剤の臨床試験において腸閉塞の報告はなかったが、便秘が3.1% (37/1179例)に認められた。
 2. 市販後において、本剤との関連が疑われる腸閉塞が報告されている。
- 以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 長期使用に関する特定使用成績調査
 2. 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における腸閉塞の発現状況及び発現した場合の要因を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して注意を促すため。

重要な潜在的リスク

急性膵炎

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 本剤は膵臓に作用する薬剤であり、DPP-4阻害による急性膵炎のリスク上昇の報告がある[1]。また、他のDPP-4阻害剤において急性膵炎が報告され、使用上の注意において注意喚起されている。
2. 本剤の臨床試験において急性膵炎の報告はなかったが、軽度なアミラーゼ上昇が0.4%（5/1179例）に認められた。非臨床試験においては急性膵炎の発現リスクに関する所見は認められなかった。
3. 市販後において急性膵炎が報告されているが、本剤との因果関係は明らかでない。以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

[1] MICHAEL ELASHOFF *et al.* Gastroenterology. 2011; 141(1): 150-156.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 長期使用に関する特定使用成績調査
 2. 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における急性膵炎の発現状況及び発現した場合の要因を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」に「血中アミラーゼ上昇」を記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対して情報提供し、急性膵炎の発現リスクに関する理解を促すため。

重篤な皮膚障害

重要な潜在的リスクとした理由：

1. DPP-4の類縁酵素を阻害することで皮膚症状が発現するおそれがあるとの報告がある[2]。他のDPP-4阻害剤では非臨床試験において、サルへの投与で、用量と投与期間に依存した壊死性皮膚症状が報告されている。また、他のDPP-4阻害剤では市販後においても重篤な皮膚障害が報告され、使用上の注意において注意喚起されている。
2. 本剤の臨床試験において重篤な皮膚障害の報告はなかったが、皮膚及び皮下組織障害が1.3%（15/1179例）に認められた。非臨床試験においては重篤な皮膚障害の発現リスクに関する所見は認められなかった。
3. 市販後において重篤な薬疹が報告されているが、本剤との因果関係は明らかでない。以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

[2] Denise M. T. Yu *et al.* FEBS Journal. 2010; 277: 1126-1144.

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期使用に関する特定使用成績調査 2. 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における重篤な皮膚障害の発現状況及び発現した場合の要因を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」に「発疹」「瘙痒」を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して情報提供し、重篤な皮膚障害の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
感染症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DPP-4阻害による免疫系への影響や感染症のリスク上昇については多くの報告があるため、関連性について懸念されている[3][4][5][6]。 2. 本剤の臨床試験において重篤な感染症の報告はなかったが、鼻咽頭炎が0.4% (5/1179例)、蜂巣炎が0.3% (3/1179例)、上気道の炎症が0.2% (2/1179例)に認められた。非臨床試験においては感染症の発現リスクに関係する所見は認められなかった。 3. 市販後において重篤な蜂巣炎、非重篤な鼻咽頭炎等が報告されているが、本剤との因果関係は明らかでない。 <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>[3] M. D. GORRELL <i>et al.</i> Scand. J. Immunol. 2001; 54: 249-264. [4] Kei Ohnuma <i>et al.</i> Trends Immunol. 2008; 29: 295-301. [5] Rence E. Amori <i>et al.</i> JAMA. 2007; 298(2): 194-206. [6] Thomas Karagiannis <i>et al.</i> BMJ. 2012; 344: e1369.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期使用に関する特定使用成績調査 2. 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における感染症の発現状況及び重篤な感染症が発現した場合の要因を検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」に「鼻咽頭炎」「蜂巣炎」を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して情報提供し、感染症の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
<p>悪性腫瘍</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の臨床試験において、悪性腫瘍の発現リスク上昇は認められていないが、ラットを用いた104週間反復経口投与によるがん原性試験において、1000mg/kg/日以上投与例（臨床での最大投与量の140倍以上）で、肝臓の血管肉腫及び膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度の増加が認められた。 2. 臨床において、DPP-4を長期間阻害したときの悪性腫瘍の発現リスクに関しては肯定的な報告と否定的な報告があり、明確となっていない[7][8][9]。 <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>[7] Alexandra E. Butler <i>et al.</i> DIABETES. 2013; 62: 2595-2604. [8] Amy G. Egan <i>et al.</i> N ENGL J MED. 2014; 370(9): 794-797. [9] M. Monami <i>et al.</i> Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014; 16: 48-56.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常的安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期使用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における悪性腫瘍の発現状況及び発現した場合の要因を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」にがん原性試験の結果を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して情報提供し、悪性腫瘍の発現リスクに関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報

腎機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

1. 本剤の臨床試験において、軽度腎機能障害患者は 691 例、中等度腎機能障害患者は 87 例含まれ、腎機能障害患者における有害事象の発現リスク上昇は認められなかった。しかしながら、臨床試験では重篤な腎疾患を有する患者及び血清クレアチニンが男性 1.5 mg/dL 以上、女性 1.3mg/dL 以上の患者は除外しており、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者への使用経験はない。
2. 本剤の薬物動態試験において、腎機能障害患者では排泄の遅延により血中濃度が上昇することが報告されている。
3. 糖尿病患者は腎機能障害を合併する頻度が高く、市販後において腎機能障害を有する患者への使用が想定される。

以上の理由により、重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常的安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 長期使用に関する特定使用成績調査
 2. 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における腎機能障害患者への投与時の副作用発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対して、重度腎機能障害患者へ本剤を投与する際の用法・用量に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

肝機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

1. 本剤の臨床試験において、肝胆道系障害を合併する患者は 484 例含まれ、肝機能障害患者における有害事象の発現リスク上昇は認められなかった。しかしながら、臨床試験では重篤な肝疾患を有する患者及び AST 又は ALT が 100 IU/L 以上の患者は除外しており、肝機能障害患者への使用経験が限られていた。
2. 市販後において、肝機能障害を有する患者への使用が想定される。

以上の理由により、重要な不足情報とした。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期使用に関する特定使用成績調査 2. 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における肝機能障害患者への投与時の副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点で特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。</p>
<p>高齢者への投与時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の臨床試験において、高齢者（65歳以上）は347例含まれ、高齢者における有害事象の発現リスク上昇は認められなかった。75歳以上の高齢者は、速効型インスリン分泌促進薬及びインスリン製剤との併用療法における臨床試験において16例含まれているのみで使用経験が限られていた。 2. 市販後において、75歳以上も含め、高齢者への使用が想定される。 <p>以上の理由により、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期使用に関する特定使用成績調査 2. 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における高齢者への投与時の副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「高齢者への投与」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

心血管系リスクへの影響

重要な不足情報とした理由：

1. 本剤の非臨床試験においては心血管系有害事象の発現リスクに関係する所見は認められなかった。臨床試験において、心血管系有害事象が5.7%（67/1179例）に認められたが、バイタルサイン、心電図、脂質パラメーター等からは心血管系有害事象の発現リスク上昇を示唆する情報は認められなかった。しかしながら、臨床試験における投与期間は最大1年間であり、長期使用例の情報が不足している。
2. 糖尿病患者では心血管系リスクが高く、血糖降下薬による糖尿病治療において、心血管系リスクは重要な検討事項である。

以上の理由により、重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 長期使用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における心血管系有害事象の発現状況及び発現した場合の要因を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

現時点で特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。

1. 2 有効性に関する検討事項

有効性に関する検討事項	
長期投与時の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は市販後において長期間の使用が想定されるが、開発段階では1年を超えて投与された症例はないため、使用実態下での長期使用時の有効性について検討する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 長期使用に関する特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 有効性に関する情報を収集し、有効性に影響を与える要因を検討する。</p>
速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用時の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下での速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2阻害薬等との併用時の有効性について検討する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2阻害薬等を併用している症例の有効性に関する情報を収集し、有効性に影響を与える要因を検討する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
長期使用に関する特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：低血糖、腸閉塞 重要な潜在的リスク：急性膵炎、重篤な皮膚障害、感染症、悪性腫瘍 重要な不足情報：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</p> <p>【目的】 2型糖尿病患者に対し、本剤を使用実態下にて長期使用したときの安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2013年6月～2018年5月 目標症例数：3年間観察症例として3,000例 実施方法：中央登録方式によるプロスペクティブな調査を実施する。観察期間は3年間。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間終了時点で0.1%以上の頻度で発現する未知の副作用を95%以上の信頼度で検出できる例数として、3,000例を設定した。 ・本剤は市販後において長期間使用することが想定されるが、開発段階では1年を超えて投与された症例はない。また、心血管系リスクへの影響及び悪性腫瘍について検討を行うために、観察期間を3年に設定した。 ・本調査は2014年11月30日に計6,632例の症例登録が終了している。2015年9月27日現在の結果より、収集症例4,734例中、肝機能障害患者は10.5%、腎機能障害患者は61.1%、高齢者は53.5%の割合で含まれていたことより、3,000例において肝機能障害患者は約300例、腎機能障害患者は約1,800例、高齢者は約1,600例の収集が見込まれる。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。 ・3か月間、1年間観察症例がそれぞれ3,000例に達した時点で中間解析を行う。 ・全症例の観察期間が終了し、データ固定した時点で最終集計解析を行う。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項について、新たな知見が見いだされた場合、添付文書の改訂等、リスク最小化計画の変更要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 	

速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査

【安全性検討事項】

重要な特定されたリスク：低血糖、腸閉塞

重要な潜在的リスク：急性膵炎、重篤な皮膚障害、感染症

重要な不足情報：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

【目的】

2 型糖尿病患者に対し、本剤を速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等と併用したときの安全性及び有効性を検討する。

【実施計画】

下記内容の調査を予定している。

実施期間：2016 年 3 月～2019 年 8 月（予定）

目標症例数：1 年間観察症例として 1,000 例

実施方法：中央登録方式によるプロスペクティブな調査を実施する。観察期間は 1 年間。

【実施計画の根拠】

- ・速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用症例を対象に、使用実態下における安全性及び有効性情報の収集を目的として観察期間を 1 年に設定した。
- ・0.3%以上の頻度で発現する未知の副作用を 95%以上の信頼度で検出できる例数として、1,000 例を設定した。
- ・現在実施中の長期使用に関する特定使用成績調査において、2015 年 9 月 27 日現在の結果より、収集症例 4,734 例中、肝機能障害患者は 10.5%、腎機能障害患者は 61.1%、高齢者は 53.5%の割合で含まれていたことより、1,000 例において肝機能障害患者は約 100 例、腎機能障害患者は約 600 例、高齢者は約 500 例の収集が見込まれる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。
- ・全症例の観察期間が終了し、データ固定した時点で最終集計解析を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・安全性検討事項について、新たな知見が見いだされた場合、添付文書の改訂等、リスク最小化計画の変更要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。
速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖</p> <p>【目的】 低血糖についての患者の理解を促し、低血糖の発現を未然に防止するとともに、発現した際の対処方法について情報提供する。</p> <p>【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、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、低血糖の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
長期使用に関する特定使用成績調査	目標症例数 3,000 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中間報告書作成時 (3 か月間観察症例対象) ・ 中間報告書作成時 (1 年間観察症例対象) ・ 最終報告書作成時 (3 年間観察症例対象) ・ 安全性定期報告時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・ 調査開始 3 年後 ・ 調査開始 4 年後 ・ 調査開始 7 年後
速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査	目標症例数 1,000 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最終報告書作成時 (1 年間観察症例対象) ・ 安全性定期報告時 	2016 年 3 月より実施 予定	<ul style="list-style-type: none"> ・ 調査開始 4 年後

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
長期使用に関する特定使用成績調査	目標症例数 3,000 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中間報告書作成時 (3 か月間観察症例対象) ・ 中間報告書作成時 (1 年間観察症例対象) ・ 最終報告書作成時 (3 年間観察症例対象) ・ 安全性定期報告時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・ 調査開始 3 年後 ・ 調査開始 4 年後 ・ 調査開始 7 年後
速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査	目標症例数 1,000 例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最終報告書作成時 (1 年間観察症例対象) ・ 安全性定期報告時 	2016 年 3 月より実施 予定	<ul style="list-style-type: none"> ・ 調査開始 4 年後

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
患者向け資材の作成及び提供	安全性定期報告書の提出時	実施中