

**グラクティブ錠 12.5mg、グラクティブ錠 25mg、
グラクティブ錠 50mg、グラクティブ錠 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小野薬品工業株式会社にあり、当該製品の適正使用に利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。

小野薬品工業株式会社

グラクティブ錠 12.5mg、グラクティブ錠 25mg、
 グラクティブ錠 50mg、グラクティブ錠 100mgに係る
 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|--------|--|---------|----------------|
| 販売名 | グラクティブ錠12.5mg、グラクティブ錠25mg、 グラクティブ錠50mg、グラクティブ錠100mg | 有効成分 | シタグリプチンリン酸塩水和物 |
| 製造販売業者 | 小野薬品工業株式会社 | 薬効分類 | 873969 |
| 提出年月 | | 平成28年7月 | |

1.1. 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】 | |
|---|---|------------------|----|
| 頁 | | | 頁 |
| 低血糖 | 3 | 間質性肺炎 | 9 |
| アナフィラキシー、血管浮腫 | 4 | 腸閉塞 | 10 |
| 皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害 | 5 | 急性腎不全 | 10 |
| | | 筋骨格系障害 | 11 |
| | | 胃腸障害 | 12 |
| 急性膵炎 | 6 | 血小板減少 | 13 |
| 横紋筋融解症 | 7 | | |
| 肝機能障害、黄疸 | 8 | | |
| | | 悪性腫瘍 | 14 |
| | | 感染症 | 15 |
| | | 類天疱瘡 | 16 |
| | | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| | | 心血管系リスクへの影響 | 17 |
| | | 腎機能障害患者への投与時の安全性 | 18 |
| | | 肝機能障害患者への投与時の安全性 | 19 |
| | | 高齢者への投与時の安全性 | 20 |

1.2. 有効性に関する検討事項

| | | | |
|----------------------------|------|---|------|
| 腎機能障害を有する患者に対する有効性 | 22 頁 | インスリン製剤を併用する患者に対する有効性 | 22 頁 |
| 長期使用に関する有効性 | 22 頁 | 速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する有効性 | 23 頁 |
| α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する有効性 | 22 頁 | | |

↓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 | 24 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査 | 24 |
| 長期使用に関する特定使用成績調査 | 24 |
| α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 25 |
| インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 26 |
| 速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 26 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査 | 28 |
| 長期使用に関する特定使用成績調査 | 28 |
| α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 28 |
| インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 28 |
| 速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 28 |

↓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 | 28 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材の作成と提供 「低血糖に関するお知らせ」 「重度腎機能障害患者への慎重投与のお願い」 | 28 |

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28年7月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府中央区久太郎町一丁目8番2号

氏名：小野薬品工業株式会社
代表取締役社長 相良 暁 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 | 2009年10月16日 | 薬効分類 | 873969 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | 1. 22500AMX01784000 2. 22100AMX02261000 3. 22100AMX02260000 4. 22100AMX02262000 |
| 国際誕生日 | 2006年8月4日 | | |
| 販売名 | 1. グラクティブ錠12.5 mg 2. グラクティブ錠25 mg 3. グラクティブ錠50 mg 4. グラクティブ錠100 mg | | |
| 有効成分 | シタグリプチンリン酸塩水和物 | | |
| 含量及び剤型 | 1. 本剤1錠中にシタグリプチンとして12.5 mg を含有するフィルムコーティング錠 2. 本剤1錠中にシタグリプチンとして25 mg を含有するフィルムコーティング錠 3. 本剤1錠中にシタグリプチンとして50 mg を含有するフィルムコーティング錠 4. 本剤1錠中にシタグリプチンとして100 mg を含有するフィルムコーティング錠 | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人にはシタグリプチンとして50 mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100 mg1日1回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 | なし | | |

| | |
|----|---|
| 備考 | <p>シタグリプチンリン酸塩水和物は MSD 株式会社（ジャヌビア錠）と小野薬品工業株式会社（グラクティブ錠）との併売品である。</p> <p>再審査期間中</p> <p>本邦では 2009 年 10 月 16 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、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用」の効能・効果にて承認されている。その後、2011 年 5 月 20 日に α-グルコシダーゼ阻害剤との併用療法、2011 年 9 月 16 日にインスリン製剤との併用療法及び 2014 年 5 月 23 日に 2 型糖尿病の効能・効果についても承認されている。また、再審査期間はいずれも初回承認事項の残余期間（2009 年 10 月 16 日～2017 年 10 月 15 日）である。</p> |
|----|---|

| 変更の履歴 |
|--|
| <p>前回提出日： <u>2015年4月17日</u></p> |
| <p>変更内容の概要：</p> <p><u>1.重要な特定されたリスク「急性膵炎」、重要な潜在的リスク「悪性腫瘍」、重要な不足情報「心血管系リスクへの影響」の設定理由の欄に、海外で実施した心血管安全性試験であるTECOS試験の結果を追記した。</u></p> <p><u>2.重要な潜在的リスクと医薬品安全性監視計画の【安全性検討事項】に「類天疱瘡」を追記した。</u></p> <p><u>3.重要な不足情報「高齢者への投与時の安全性」のリスク最小化活動の【選択理由】に「及び患者」を追記した。</u></p> |
| <p>変更理由：</p> <p><u>1.心血管アウトカムを評価した試験結果が判明したため。</u></p> <p><u>2.国内/国外市販後において類天疱瘡が報告されたことから、重要な潜在的リスクに「類天疱瘡」を追記したため。</u></p> <p><u>3.リスク最小化活動の対象を明確にする記載整備を行った。</u></p> |

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> <p>スルホニルウレア剤はグルコース非依存的にインスリン分泌を刺激するため、本剤とスルホニルウレア剤の併用は低血糖リスクを増加する可能性がある。また、体外から投与されたインスリンと本剤との併用は低血糖リスクを増加する可能性がある。国内/国外臨床試験にて、低血糖の副作用発現が報告されている。以上の理由により、設定した。</p> <p>日本人の 2 型糖尿病患者（1,734 例）を対象とした臨床試験における低血糖症の副作用の発現率は、他の糖尿病薬を併用しない場合 1.0%（8 例/781 例）であったのに対し、インスリン製剤併用時 17.4%（45 例/258 例）、ナテグリニド又はミチグリニド併用時 6.5%（10 例/153 例）、グリメピリド併用時 5.3%（7 例/131 例）、ピオグリタゾン併用時 0.8%（1 例/133 例）、ボクリボース併用時 0.8%（1 例/133 例）、メトホルミン併用時 0.7%（1 例/145 例）であった。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用では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。</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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>特に、本剤とインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用により低血糖が発現することが知られているため、添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「相互作用 併用注意」の項に記載し注意喚起を継続しており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、低血糖症の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「相互作用 併用注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <p>追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材「低血糖に関するお知らせ」を作成し配布する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>低血糖の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <p>アナフィラキシー、血管浮腫</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内/国外市販後において、重篤なアナフィラキシー及び血管浮腫を発現した報告がある。本剤の有効成分又は賦形剤に対する過敏性を有する患者に投与された場合、重篤な転帰に至る可能性があるため設定した。</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 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「重大な副作用」「その他の副作用」の項に記載し注意喚起を継続しており、通常 of 医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、アナフィラキシー、血管浮腫の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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「重大な副作用」「その他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>アナフィラキシー及び血管浮腫の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <p>皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内/国外市販後において、重篤な皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）、剥脱性皮膚炎及び皮膚障害（そう痒症、接触性皮膚炎を含む）を発現した報告があり、重篤な転帰に至る可能性があるため設定した。</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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「重大な副作用」、「その他の副作用」の項に皮膚反応に関する情報は記載済みで注意喚起を継続しており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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「重大な副作用」「その他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| 急性膵炎 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、シタグリプチン群（N=7,726）とコントロール群（N=6,885）の急性膵炎の発現率はいずれも 0.1/100 人年であり、差は認められなかった¹⁾。さらに、これまでに公表済みの解析データの大半は、急性膵炎リスクの増大を示していない^{2) 3) 4)}。一方、海外の心血管安全性試験である <u>TECOS 試験において、判定及び確定された急性膵炎の発現頻度は、標準治療に本剤を追加した場合は 0.3%（23 例/7,332 例）、標準治療のみの場合は 0.2%（12 例/7,339 例）であり、有意差はなかったもののわずかに高値を示した⁵⁾。</u>また、国内/国外市販後において、致死性及び非致死性の出血性膵炎又は壊死性膵炎を含めた急性膵炎が報告されており、因果関係の否定できない国内副作用症例を集積した。</p> <p><u>以上の状況を踏まえ、急性膵炎を重要な特定されたリスクに設定した。</u></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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を継続しており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査</p> |

| | |
|---------------|--|
| | <p>にて急性膵炎の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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「重要な基本的注意」「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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>急性膵炎の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <p>横紋筋融解症</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験において、横紋筋融解症の発現は確認されていない¹⁾。しかしながら、国内/国外市販後において、重篤な横紋筋融解症が報告されており、因果関係の否定できない国内副作用症例を集積したため設定した。</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 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を継続しており、通常 of 医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて横紋筋融解症の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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「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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>横紋筋融解症に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| 肝機能障害、黄疸 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、ALT 増加の発現率は、シタグリプチン群 (N=7,726) とコントロール群 (N=6,885) 間で差は認められなかった¹⁾。しかしながら、国内/国外市販後において、重篤な肝機能障害（黄疸を伴う症例もあり）が報告されており、因果関係の否定できない国内副作用症例を集積したため設定した。</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 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を継続しており、通常 of 医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、肝機能障害、黄疸の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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「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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害及び黄疸の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <p>間質性肺炎</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験において、間質性肺炎の発現は確認されていない¹⁾。しかしながら、国内/国外市販後において、間質性肺炎が報告されており、因果関係の否定できない国内副作用症例を集積したため設定した。</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 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を継続しており、通常 of 医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、間質性肺炎の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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「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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |

| | |
|-------|--|
| 腸閉塞 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、腸閉塞の発現は確認されていない¹⁾。しかしながら、国内/国外市販後において、腸閉塞が報告されており、因果関係の否定できない国内副作用症例を集積したため設定した。</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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「慎重投与」「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を継続しており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、腸閉塞の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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「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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>腸閉塞に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| 急性腎不全 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>2 型糖尿病患者では、基礎疾患である糖尿病の合併症として腎機能の悪化や腎不全を生じることがある。世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験において、血清クレアチニン値上昇及び急性腎不全の発現率は低く（シタグリブチン投与患者における「血清クレアチニン値上昇」：0.8/100 人年、「急性腎不全」：0.2/100 人年）、シタグリブ</p> |

| | |
|---------------|--|
| | <p>チン群 (N=7,726) とコントロール群 (N=6,885) に差は認められていない¹⁾。</p> <p>国内/国外臨床試験において、腎毒性は確認されておらず、非臨床試験においても臨床での有効量に外挿される用量で腎毒性は発現していない。しかしながら、国内/国外市販後において、腎機能の悪化（急性腎不全、時々透析を要するを含む）の報告があり、因果関係の否定できない国内副作用症例を集積したため設定した。</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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を継続しており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、急性腎不全の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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「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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>急性腎不全に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <p>筋骨格系障害</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験¹⁾を統合解析した結果、シタグリプチン群 (N=7,726) における「筋骨格系および結合組織障害」(SOC) に該当する有害事象の発現率は 19.3/100 人年と高頻度に発現し、コントロール群 (N=6,885) における発現率は 18.5/100 人年であった。日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における関節痛の副作用の発現率は 0.1% (2 例/1,734 例) であった。</p> |

| | |
|--------------------|---|
| | <p>世界各国で実施された臨床試験で関節痛、筋肉痛、背部痛及び四肢痛の有害事象が高頻度に発現し、国内/国外市販後にて多く報告されており、本剤投与と事象発現の間に時間的関連性を記述した症例が報告されており、重篤な転帰の報告があることも踏まえて設定した。</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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「その他の副作用」の項に記載済みで注意喚起を継続しており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて筋骨格系障害の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>筋骨格系障害の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <p>胃腸障害</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験¹⁾を統合解析した結果、シタグリプチン群 (N=7,726) における「胃腸障害」(SOC) に該当する有害事象の発現率は 24.3/100 人年と高頻度に発現した。消化器症状 (主に、腹痛、悪心、嘔吐) の発現率はシタグリプチン群 (N=7,726) で 14.6/100 人年であり、コントロール群 (N=6,885) で 24.6/100 人年であった。日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における胃腸障害の副作用の発現率は 3.5% (60 例/1,734 例) であった。</p> |

| | |
|--------------|--|
| | <p>DPP-4 阻害により腸から分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) を増加し、GLP-1 の胃腸障害に及ぼす影響も考えられる。国内/国外臨床試験で胃腸障害が高頻度に発現し、国内/国外市販後においても胃腸障害が多く報告され、本剤投与と事象発現の間に時間的関連性を記述した症例が報告されており、重篤な転帰の報告があることも踏まえて設定した。</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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「その他の副作用」の項に記載済みで注意喚起を継続しており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、胃腸障害の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>胃腸障害の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <p>血小板減少</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験¹⁾ を統合解析した結果、血小板減少の発現率はシタグリプチン群 (N=7,726) とコントロール群 (N=6,885) 間で差は認められなかった。日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において血小板数減少が報告されており、その副作用の発現率は 0.1% (1 例/1,730 例) であった。</p> <p>国内/国外市販後において血小板減少の重篤な症例報告があることを踏まえ設定し</p> |

| | |
|------------------|---|
| | <p>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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を継続しており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、血小板減少の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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「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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>血小板減少に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <p>重要な潜在的リスク</p> | |
| <p>悪性腫瘍</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、悪性腫瘍の発現率はシタグリプチン群 (N=7,726) とコントロール群 (N=6,885) 間で差は認められなかった¹⁾。さらに、日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における乳癌及び神経腫の発現率はいずれも 0.1% (1 例/1,734 例) であった。<u>海外心血管安全性試験である TECOS 試験では、判定及び確定された悪性腫瘍の発現頻度は、標準治療に本剤を追加した場合は 3.7% (268 例/7,332 例)、標準治療のみの場合は 4.0% (290 例/7,339 例) であり、発現頻度の上昇を認めなかった²⁾。また、癌種ごとの発現状況に差異は認められ</u></p> |

| | |
|------------|---|
| | <p>なかった。</p> <p>非臨床試験では、雌雄ラットに本剤 50、150 及び 500mg/kg/日を 2 年間経口投与したが、 原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、 同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量 は、臨床での最大投与量 100mg/日の約 58 倍の曝露量に相当し、臨床での有効性と関連し た用量では確認されていない。</p> <p>非臨床試験で肝がんの発現率が増加したとの報告があり、癌が重篤な転帰に至る可能 性を踏まえて設定した。</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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>現在、長期使用に関する調査を実施中であるため、知見の収集に努める。</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「その他の注意」の項で非臨床試験の結 果を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に情報を提供し、患者への適切な説明に資するため選択した。</p> |
| <p>感染症</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>DPP-4 は CD26 と同一のタンパク質であり、活性化リンパ球に発現している。理論 上、DPP-4 阻害による免疫抑制の懸念がある。世界各国で実施された 25 の二重盲検比 較試験¹⁾を統合解析した結果、鼻咽頭炎、気管支炎、咽頭炎及び副鼻腔炎の発現率 は、シタグリプチン群 (N=7,726) とコントロール群 (N=6,885) 間で差は認められな かったが、上気道感染及び気管支炎の発現率は 8.2/100 人年及び 4.0/100 人年であった。 さらに、日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における慢性副鼻腔炎及び鼻咽 頭炎の副作用の発現率は、0.1% (1 例/1,734 例) 及び 0.2% (3 例/1,734 例) であつた。</p> <p>国内/国外臨床試験で上気道感染、鼻咽頭炎及び関連項目 (気管支炎、咽頭炎、副鼻 腔炎、鼻炎) を含む感染症に関する有害事象が発現し、国内/国外市販後においても報</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>告されており、重篤な転帰の報告があることを踏まえて設定した。</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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の「その他の副作用」の項に感染症に関する情報は記載済みで注意喚起を継続しており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、感染症の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</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」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>感染症に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| | <p><u>類天疱瘡</u></p> |
| | <p><u>重要な潜在的リスクとした理由：</u></p> <p><u>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験において類天疱瘡の発現は確認されていない¹⁾。また、国内で実施した全ての臨床試験（12 試験）における類天疱瘡関連の有害事象発現はなかった。しかしながら、国内/国外市販後において類天疱瘡が報告されている。</u></p> <p><u>国内/国外市販後において類天疱瘡が報告され、因果関係の否定できない国内副作用症例を集積しているものの、類天疱瘡は高齢者に自然発症することが多く、報告された症例は高齢者が多く自然発症の可能性も考えられること、本剤投与と類天疱瘡の発現を結びつける機序は知られていないことから、重要な潜在的リスクとして設定した。</u></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><u>【内容】</u></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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p><u>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</u></p> <p><u>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</u></p> <p><u>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</u></p> <p><u>【選択理由】</u></p> <p>添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を継続しており、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集する。また、特定使用成績調査にて、類天疱瘡の発現割合及び好発時期をより詳細に把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><u>【内容】</u></p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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。</p> <p><u>【選択理由】</u></p> <p>類天疱瘡に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <p>重要な不足情報</p> | |
| <p>心血管系リスクへの影響</p> | |
| | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、主要な心血管イベントの発現率はシタグリプチン群 (N=7,726) とコントロール群 (N=6,885) 間で差は認められなかった¹⁾。また、日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、心筋梗塞及び脳梗塞の発現率はいずれも 0.1%であった。</p> <p><u>海外心血管安全性試験である TECOS 試験では、2 型糖尿病患者 (14,671 例) を 3 年間 (中央値) 追跡した結果、主要な心血管イベント及び心不全による入院の発現頻度は、標準治療に本剤を追加した場合はそれぞれ 11.4%及び 3.1% (839 例/7,332 例及び 228 例/7,332 例)、標準治療のみの場合はそれぞれ 11.6%及び 3.1% (851 例/7,339 例及び</u></p> |

| | |
|-------------------------|---|
| | <p>229 例/7,339 例) であり、発現頻度の上昇を認めなかった⁵⁾。</p> <p>しかしながら、日本人の糖尿病患者における心血管系リスクに関する情報が不足しているため、心血管系リスクへの影響を重要な不足情報として、心血管系イベントの発現状況等について情報収集する。</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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>現在、長期使用に関する調査を実施中であるため、知見の収集に努める。これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</p> |
| <p>腎機能障害患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> <p>シタグリプチンの排泄は主に（約 87%）腎排泄によるため、腎機能障害を有する患者では血中濃度が増加することによる副作用への注意が必要であるが、腎機能障害を有する日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験は行われていない。中等度腎機能障害を有する日本人の 2 型糖尿病患者を対象とする特定使用成績調査において、安全性に関する新たな問題点は認められていない。しかしながら、本剤は実地医療で腎機能障害患者への高頻度の使用が想定される。腎機能障害患者に対する情報は十分に得られておらず、製造販売後においては特に腎機能障害が進行した患者にも使用される可能性があるため設定した。</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 |

| | |
|-------------------------|--|
| | <p>腎機能障害患者を有する患者に対する特定使用成績調査 長期使用に関する特定使用成績調査 α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】 重度の腎機能障害における安全性情報を収集し、副作用発現状況を把握するため選択した。</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】 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」の項で注意喚起する。腎機能障害患者での副作用発現状況を継続的に監視し、何らかの懸念が認められた場合は、必要に応じて注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材「重度腎機能障害患者への慎重投与のお願い」を作成し配布する。</p> <p>【選択理由】 医療関係者に情報を提供し、腎機能障害を有する患者への適正な使用に関する理解を促すため選択した。</p> |
| <p>肝機能障害患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> <p>本剤は実地医療で肝機能障害患者への高頻度の使用が想定される。肝機能障害患者に対する情報は十分に得られておらず、製造販売後においては肝機能障害が進行した患者にも使用される可能性があるため設定した。</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 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <p>長期使用に関する特定使用成績調査 α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> |

| | |
|---------------------|--|
| | <p>【選択理由】 肝機能障害における安全性情報を収集し、副作用発現状況を把握するため選択した。</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】 なし</p> <p>【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</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： 本剤は実地医療で高齢者への高頻度の使用が想定されるが、国内での高齢者における検討は限られており、設定した。</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 <p>長期使用に関する特定使用成績調査 α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】 高齢者における安全性情報を収集し、副作用発現状況を把握するため選択した。</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】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「高齢者への投与」の項で注意喚起する。患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療関係者 <u>及び患者</u> に対し情報提供を行い、高齢者への適正な使用に関する理解を促すため選択した。</p> |

引用文献

- 1) Engel SS et al. Diabetes Ther 2013 4:119-45
- 2) Dore DD, Seeger JD, Chan KA. CMRO 2009 25:1019-1027
- 3) Garg R, Chen W, Pendergrass M. Diab Care 2010 33:2349-2354
- 4) Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, et al. BMJ 2013 346:f2267
- 5) Green, J.B. et al. N Engl J Med 2015 373:232-242

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|------------------------------------|---|
| 腎機能障害を有する患者に対する有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者に対する投与が禁忌から慎重投与への変更に伴い、使用経験のない重度の腎機能障害患者における本剤の有効性を確認するため |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： 腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査 |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に影響を与える要因を検討する。 |
| 長期使用に関する有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 2型糖尿病の患者では、多くの患者に長期使用されることが予想されるため、長期使用例における有効性を確認するため |
| | 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 |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に影響を与える要因を検討する。 |
| α -グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： α -グルコシダーゼ阻害剤併用例を対象に、本剤と α -グルコシダーゼ阻害剤が併用された症例における有効性を確認するため |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： α -グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に影響を与える要因を検討する。 |
| インスリン製剤を併用する患者に対する有効性 | |

| | |
|---|---|
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由： インスリン製剤併用例を対象に、本剤とインスリン製剤が併用された症例における有効性を確認するため</p> <p>有効性に関する調査・試験の名称： インスリン製剤を併用する患者に対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： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、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剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する有効性 | |
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由： 速効型インスリン分泌促進剤併用例またはSGLT2阻害剤等の血糖降下薬併用例を対象に、本剤と速効型インスリン分泌促進剤が併用された症例における有効性を確認するため</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剤またはSGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対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： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、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 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討 | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査 | |
| | <p>血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者に対する投与が禁忌から慎重投与に変更となったことに伴い、使用経験のなかった重度 of 腎機能障害患者における本剤 of 使用実態、並びに有効性及び安全性情報 of 収集を目的とし、プロスペクティブな中央登録方式により実施する。観察期間は1年間、調査期間は2013年10月～2016年9月（3年間）とし、重度 of 腎機能障害患者100例（MSDと小野薬品工業とで各50例）を収集する調査を実施中である。</p> <p>【安全性検討事項】 腎機能障害患者への投与時 of 安全性</p> <p>【実施計画 of 根拠】 目標症例数（解析対象症例数） of 設定根拠 国内臨床試験において、腎機能障害を合併する患者における副作用発現症例率は9.1%（14/154例）であった。別途実施した中等度 of 腎機能障害を有する患者に対する調査と同様 of 検出感度とするため、3% of 頻度で発現する未知 of 副作用を95%以上 of 信頼度で検出できる100例とした。</p> <p>観察期間 of 設定根拠 本剤 of 使用実態、並びに有効性及び安全性情報 of 収集を目的として1年間と設定した。</p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】 安全性情報について包括的な検討を行うため、上記 of 目標症例数 of データ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時に集計解析を実施する。</p> |
| 長期使用に関する特定使用成績調査 | |
| | <p>2 型糖尿病 of 患者では、多く of 患者に長期使用されることが予想されるため、長期使用例における有効性、安全性 of 確認及び新たな問題点 of 検出並びに長期使用例における心血管イベント及び腫瘍 of 発生についての検討を目的とし、プロスペクティブな中央登録方式により実施する。観察期間は3年間、調査期間は2010年7月～2016年</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>3月(5年9ヵ月)とし、目標症例数3,000例(MSDと小野薬品工業とで各1,500例)を収集する調査を実施中である。</p> <p>【安全性検討事項】</p> <p>低血糖、アナフィラキシー、血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害、急性膵炎、横紋筋融解症、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、腸閉塞、急性腎不全、筋骨格系障害、胃腸障害、悪性腫瘍、感染症、血小板減少、<u>類天疱瘡</u>、心血管系リスクへの影響、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</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>目標症例数の設定根拠</p> <p>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よう、3,000例とした。</p> <p>観察期間の設定根拠</p> <p>心血管イベント及び腫瘍の発生について検討するために3年間と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性情報について包括的な検討を行うため、上記の目標症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時に集計解析を実施する。</p> |
| <p>α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> | |
| | <p>α-グルコシダーゼ阻害剤併用例を対象に、本剤とα-グルコシダーゼ阻害剤が併用された症例における有効性、安全性の確認及び新たな問題点の検出並びに使用実態に関する情報収集を目的とし、プロスペクティブな中央登録方式で実施する。観察期間は1年間、調査期間は2011年7月～2014年12月(3.5年間)とし、目標症例数1,000例(MSDと小野薬品工業とで各500例)を収集する調査を実施中である。</p> <p>【安全性検討事項】</p> <p>低血糖、アナフィラキシー、血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害、急性膵炎、横紋筋融解症、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、腸閉塞、急性腎不全、筋骨格系障害、胃腸障害、感染症、血小板減少、<u>類天疱瘡</u>、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</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>目標症例数の設定根拠</p> <p>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するには1,000例必要である。以上のことから、目標症例数として1,000例と設定した。</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>観察期間の設定根拠</p> <p>本剤の使用実態、並びに有効性及び安全性情報の収集を目的として1年間と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性情報について包括的な検討を行うため、上記の目標症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時に集計解析を実施する。</p> |
| <p>インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> | |
| | <p>インスリン製剤併用例の使用実態については、インスリン製剤併用例を対象に未知の副作用、有効性、安全性の確認及び新たな問題点の検出に加えて、低血糖症の発現状況を確認することを主たる目的とし、プロスペクティブな中央登録方式により実施する。観察期間は1年間、調査期間は2011年11月～2015年4月（3.5年間）とし、目標症例数1,000例（MSD と小野薬品工業とで各500例）を収集する調査を実施中である。</p> <p>【安全性検討事項】</p> <p>低血糖、アナフィラキシー、血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害、急性膵炎、横紋筋融解症、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、腸閉塞、急性腎不全、筋骨格系障害、胃腸障害、感染症、血小板減少、<u>類天疱瘡</u>、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</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>目標症例数の設定根拠</p> <p>国内臨床試験（ボグリボース併用試験）において、臨床症状の副作用発現率は8.6%（6/70例）であり、臨床検査値の副作用発現率は1.4%（1/70例）であった。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よう、1,000例とした。</p> <p>観察期間の設定根拠</p> <p>本剤の使用実態、並びに有効性及び安全性情報の収集を目的として1年間と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性情報について包括的な検討を行うため、上記の目標症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時に集計解析を実施する。</p> |
| <p>速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査</p> | |

速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2阻害剤等の血糖降下薬併用例を対象に、未知の副作用、有効性、安全性の確認及び新たな問題点の検出に加えて、低血糖症の発現状況を確認することを主たる目的とし、プロスペクティブな中央登録方式により実施する。観察期間は1年間、調査期間は2014年10月～2017年3月（2.5年間）とし、目標症例数1,000例（MSD と小野薬品工業とで各500例）を収集する調査を実施中である。

【安全性検討事項】

低血糖、アナフィラキシー、血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害、急性膵炎、横紋筋融解症、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、腸閉塞、急性腎不全、筋骨格系障害、胃腸障害、感染症、血小板減少、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

【実施計画の根拠】

目標症例数の設定根拠

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よう、1,000例とした。

観察期間の設定根拠

本剤の使用実態、並びに有効性及び安全性情報の収集を目的として1年間と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性情報について包括的な検討を行うため、上記の目標症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時に集計解析を実施する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|--|-----------------------|
| 腎機能障害を有する患者に対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 |
| 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 |
| α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対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 |
| インスリン製剤を併用する患者に対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剤またはSGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対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 |
| 医療従事者向け資材の作成と提供 <ul style="list-style-type: none"> ・「低血糖に関するお知らせ」 ・「重度腎機能障害患者への慎重投与のお願い」 |
| <p>【安全性検討事項】</p> <p>低血糖、腎機能障害を有する患者への投与</p> <p>【目的】</p> <p>低血糖及び重度腎機能障害患者での慎重投与に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。 |

・企業ホームページに掲載する。

【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】

安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点において、資材配布状況及び推定使用患者数を確認し、当該安全性検討事項の報告の増減傾向及び報告された症例内容を検討する。本検討結果に基づき、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は、新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改定、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

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

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------|-------------------|
| 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告より報告される有害事象症例の評価。 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性 監視活動の名称 | 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 |
| 腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査 | 目標症例数100例 (MSDと小野薬品工業とで各50例) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |
| 長期使用に関する特定使用成績調査 | 目標症例数3,000例 (MSDと小野薬品工業とで各1,500例) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |
| α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 目標症例数1000例 (MSDと小野薬品工業とで各500例) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |

| | | | | |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|-----|-------------------|
| インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 目標症例数1000例 (MSDと小野薬品工業とで各500例) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |
| 速効型インスリン分泌促進剤またはSGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 目標症例数1000例 (MSDと小野薬品工業とで各500例) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |

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 |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|------|-------------------|
| 腎機能障害を有する患者に対する特定使用成績調査 | 目標症例数100例 (MSDと小野薬品工業とで各50例) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |
| 長期使用に関する特定使用成績調査 | 目標症例数3,000例 (MSDと小野薬品工業とで各1,500例) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |
| α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 目標症例数1000例 (MSDと小野薬品工業とで各500例) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |
| インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 目標症例数1000例 (MSDと小野薬品工業とで各500例) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |
| 速効型インスリン分泌促進剤またはSGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査 | 目標症例数1000例 (MSDと小野薬品工業とで各500例) | 左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了後の安全性定期報告時に提出 |

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 |
| 医療従事者向け資材の作成と提供 | 安全性定期報告書提出時 | 実施中 |