

カナグル錠 100 mg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田辺三菱製薬株式会社にあります。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。

田辺三菱製薬株式会社

カナグル錠 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	カナグル錠100mg	有効成分	カナグリフロジン水和物
製造販売業者	田辺三菱製薬株式会社	薬効分類	873969
提出年月		平成28年1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	腎障害	9	心血管系疾患の既往又はハイリスク因子を有する患者への投与時の安全性	13
体液量減少に関連する事象	4	骨折	10	高齢者への投与時の安全性	14
性器感染	5	悪性腫瘍	11	肝機能障害患者への投与時の安全性	15
尿路感染	6	体重減少の安全性への影響	12	腎機能障害者への投与時の安全性	16
多尿・頻尿	7			インスリン製剤又は GLP-1受容体作動薬併用時の安全性	17
ケトアシドーシス, ケトン体増加による影響	8				

1.2. 有効性に関する検討事項

長期投与における有効性	18頁	GLP-1受容体作動薬との併用時の有効性	18頁
インスリン製剤との併用時の有効性	18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	19
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (高齢者に関する調査)	19
特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	19
2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	20
2型糖尿病患者を対象とした GLP-1受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験	21
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査 (高齢者に関する調査)	22
特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	22
2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	22
2型糖尿病患者を対象とした GLP-1受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験	22

↓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	23
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	23
患者向け資材の作成と提供	23

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成28年1月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市中央区道修町三丁目2番10号
氏名：田辺三菱製薬株式会社
代表取締役社長 三津家 正之

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	平成26年7月4日	薬効分類	873969
再審査期間	8年間	承認番号	22600AMX00744000
国際誕生日	2013年3月29日		
販売名	カナグル [®] 錠100mg		
有効成分	カナグリフロジン水和物		
含量及び剤型	カナグリフロジン水和物102mg（カナグリフロジンとして100mg）を含有する錠剤。		
用法及び用量	通常，成人にはカナグリフロジンとして100mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。		
効能又は効果	2型糖尿病		
承認条件	該当なし		
備考			

変更の履歴
前回提出日： <u>平成27年4月15日</u>
変更内容の概要： 1. 「 <u>ケトン体増加による影響</u> 」を重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更し、「 <u>ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響</u> 」とする。 2. 「 <u>腎盂腎炎、敗血症</u> 」を重要な特定されたリスクの「 <u>尿路感染</u> 」に追記する。 3. 「 <u>5.1 医薬品安全性監視計画の一覧</u> 」及び「 <u>5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧</u> 」における製造販売後臨床試験の「 <u>報告書の作成予定日</u> 」を更新する。 4. 「 <u>1 医薬品リスク管理計画の概要</u> 」の「 <u>1.1 安全性検討事項</u> 」の「 <u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由</u> 」における「 <u>患者向医薬品ガイド</u> 」及び添付文書記載項目の「 <u>」</u> 」を追記する。また、「 <u>2 医薬品安全性監視計画の概要</u> 」の「 <u>特定使用成績（長期使用に関する調査）</u> 」の「 <u>安全性検討事項</u> 」における「 <u>悪性腫瘍</u> 」を追記する。
変更理由： 1. <u>SGLT2 阻害薬においてケトアシドーシスの副作用報告が集積されたため。</u> 2. 「 <u>腎盂腎炎、敗血症</u> 」の注意喚起が必要と判断したため。 3. <u>2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売臨床試験（二重盲検比較試験）が終了したため。</u> 4. <u>記載整備のため。</u>

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>国内長期投与試験におけるカナグリフロジン 100 mg 投与時の低血糖の発現率は、単独療法 6.3% (8/127 名)、スルホニルウレア剤併用 17.7% (22/124 名)、速効型インスリン分泌促進薬併用 6.2% (4/65 名)、ビグアナイド系薬剤併用 5.6% (4/72 名)、チアゾリジン系薬剤併用 4.8% (3/63 名)、DPP-4 阻害薬併用 4.2% (3/71 名) であり、α-グルコシダーゼ阻害薬併用では低血糖は認められなかった。スルホニルウレア剤併用時に、高度の低血糖は発現しなかったが低血糖の発現率は単独療法時あるいはその他の血糖降下薬との併用時と比較して高かった。海外試験においては、インスリン、スルホニルウレア剤または速効型インスリン分泌促進薬との併用時に高度の低血糖は少なかったものの、低血糖発現率はその他の血糖降下薬との併用時あるいは単独療法時と比較して高く、プラセボ群よりも高かった。</p> <p>インスリン、スルホニルウレア剤または速効型インスリン分泌促進薬を併用しない場合の低血糖リスクは低いと考えられたが、低血糖は糖尿病治療において比較的頻度が高く、注意が必要な事象であるため。</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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における低血糖の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。</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> <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「<u>慎重投与</u>」「<u>重要な基本的注意</u>」「<u>相互作用</u>」「<u>重大な副作用</u>」の項に、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。<u>また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。</u> ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における低血糖の発現状況に関する情報を医療従事者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な特定されたリスク	
体液量減少に関連する事象	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内の安全性統合解析における体液量減少に関連する有害事象*¹の発現率は、プラセボ群 0.6% (1/168 名)、100 mg 群 0.6% (1/164 名) であり、プラセボ群と同程度の発現率であったが、海外の安全性統合解析において、対照群 1.5% (49/3262 名)、100 mg 群 2.3% (71/3092 名) であり、対照群と比較して発現率が高かった。国内の安全性統合解析におけるヘマトクリット値の 24 週後の平均変化率は、プラセボ群 0.23%、100 mg 群 5.51% であり、海外の安全性統合解析においても同程度の上昇が認められ、赤血球数、ヘモグロビンも同様に上昇し、また、本剤の薬理学的作用からも発現が予測されるため。</p> <p>また、海外第 II/III 相試験のメタアナリシスにおいて脳卒中を発現した被験者の体液量減少の発現割合は脳卒中を発現しなかった被験者の発現割合と差はみられておらず、本剤による体液量減少と血栓塞栓性事象の発現との関連は現時点では明確ではないものの、致死性又は非致死性脳卒中の本剤併合群の全対照群に対するハザード比が高い傾向がみられたことから、脳卒中を含めた血栓塞栓性事象について注意する必要があると判断した。</p> <p>*¹ 血液量減少症、脱水、失神、失神寸前の状態、体位性めまい、起立不耐性、起立性頻脈症候群、ショック、血液量減少性ショック、拡張期低血圧、起立性低血圧、低血圧、血圧低下、尿量減少</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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における体液量減少に関連する副作用症状の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。</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> <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「<u>慎重投与</u>」「<u>重要な基本的注意</u>」「<u>重大な副作用</u>」の項に、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。また、<u>患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。</u> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における体液量減少に関連する副作用症状の発現状況に関する情報を、医療従事者に対し提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	

重要な特定されたリスク	
性器感染	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内の安全性統合解析における外陰部膣カンジダ症の有害事象*²の発現率は、100 mg 群 5.7% (3/53 名) であり、プラセボ群では認められなかった。亀頭炎または亀頭包皮 炎の有害事象*³の発現率は、プラセボ群 0.9% (1/114 名) であり、100 mg 群では認め られなかった。海外の安全性統合解析においては、外陰部膣カンジダ症の有害事象の 発現率は、プラセボ群 3.2% (10/312 名)、100 mg 群 10.4% (44/425 名) であった。亀 頭炎または亀頭包皮 炎の有害事象の発現率は、プラセボ群 0.6% (2/334 名)、100 mg 群 4.2% (17/408 名) であった。</p> <p>以上より、外陰部膣カンジダ症に関しては、国内外の安全性統合解析において対照群 と比較して発現率が高いことが示され、亀頭炎または亀頭包皮 炎に関しては、国内の 安全性統合解析においてはプラセボ群と同程度の発現率であったが、海外の安全性統 合解析において対照群と比較して発現率が高いことが示されたため。また、これらの 事象は、本剤の薬理学的作用からも発症が予測されるため。</p> <p>*² 性器カンジダ症、膣感染、膣の炎症、外陰部炎、外陰部膣カンジダ症、外陰部膣炎、 真菌性性器感染、外陰膣真菌感染、泌尿生殖器真菌感染</p> <p>*³ 亀頭炎、カンジダ性亀頭炎、亀頭包皮 炎、性器カンジダ症、包皮 炎、性器感染、び らん性亀頭炎、真菌性性器感染、陰茎感染、感染性亀頭包皮 炎、壊疽性亀頭炎</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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における外陰部膣カンジダ症や亀頭炎、亀頭包皮 炎等の性器感染の発現割 合等の情報をより詳細に把握するため。</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> <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「<u>慎重投与</u>」「<u>重要な基本的注意</u>」「そ の他の副作用」の項に、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。また、<u>患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。</u> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における外陰部膣カンジダ症や亀頭炎、亀頭包皮 炎等の性器感染の発現 状況に関する情報を医療従事者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な特定されたリスク	
尿路感染	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内の安全性統合解析における尿路感染の有害事象の発現率は、プラセボ群 0.6% (1/168名)、100 mg 群 0.6% (1/164名) であり、プラセボ群と同程度の発現率であったが、海外の安全性統合解析における尿路感染の有害事象の発現率は、全対照群 6.7% (218/3262名)、100 mg 群 8.2% (254/3092名) であり、対照群と比較して発現率が高いことが示され、また本剤の薬理学的作用から発症が予測されるため。 <u>また、尿路感染を起し腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至る可能性があるため。</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として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における尿路感染、<u>腎盂腎炎、敗血症</u>の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。</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> <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「<u>慎重投与</u>」「<u>重要な基本的注意</u>」「<u>重大な副作用</u>」「<u>その他の副作用</u>」の項に、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。<u>また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。</u> ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における尿路感染、<u>腎盂腎炎、敗血症</u>の発現状況に関する情報を医療従事者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な特定されたリスク	
多尿・頻尿	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内の安全性統合解析における多尿・頻尿に関連する有害事象*⁴の発現率は、プラセボ群 1.8% (3/168名)、100 mg 群 3.7% (6/164名)であり、海外の安全性統合解析においても、プラセボ群と比較して発現率が高いことが示されたため。また、本剤の薬理学的作用からも尿量増加が予測され、その結果として脱水を引き起こす可能性や尿閉のある患者等では病態を悪化させる可能性があるため。</p> <p>*⁴ 口内乾燥，咽喉乾燥，排尿異常，尿意切迫，夜間頻尿，頻尿，多飲症，多尿，口渇，舌乾燥，尿量増加</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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における多尿・頻尿に関連する副作用症状の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。</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> <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「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項に、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。<u>また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。</u> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における多尿・頻尿に関連する副作用症状の発現状況に関する情報を、医療従事者に対し提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な特定されたリスク	
ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内の安全性統合解析における血中ケトン体増加の有害事象は、プラセボ群 2.4% (4/168 名)、100 mg 群 4.9% (8/164 名) であり、プラセボ群と比較して発現率が高かった。また、本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、<u>血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがあり、国内外で本剤を含む SGLT2 阻害薬の市販後において重篤例が報告されているため。</u></p>
	<p>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。 1. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 【選択理由】 <u>製造販売後におけるケトアシドーシスの発現割合、ケトン体増加による影響をより詳細に把握するため。</u></p>
	<p>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「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項に、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。<u>また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。</u> ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. <u>患者向け資材の作成と提供</u> 【選択理由】 <u>製造販売後におけるケトアシドーシスの発現状況、ケトン体増加による影響に関する情報を医療従事者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</u></p>

重要な潜在的リスク	
腎障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内の安全性統合解析において、投与後のいずれかの測定時点で eGFR が 80 mL/min/1.73m² 未満かつ 30%以上低下が認められた症例の割合は、プラセボ群 0.6% (1/166 名)、100 mg 群 0.6% (1/163 名) であり、その割合はプラセボ群と同程度であった。海外の安全性統合解析においてもプラセボ群 2.1% (13/624 名)、100 mg 群 2.0% (16/809 名) と同程度であったが、中等度腎機能障害患者においては、プラセボ群 4.9% (18/367 名)、100 mg 群 9.3% (31/332 名) と対照群より高かった。しかし、尿中アルブミン排泄の増加はなかったことから、この事象は、本剤の薬理学的作用による体液量減少に起因した eGFR の低下を反映したものと考えられる。臨床試験において、腎に器質的な障害が惹起される徴候は見られていないため、重要な潜在的リスクとした。</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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における腎障害の発現状況をより詳細に把握するため。</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> <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「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項に、血清クレアチニンの上昇や eGFR の低下を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し情報提供を行い、血清クレアチニンの上昇や eGFR の低下に関して医療従事者に理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
骨折	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内及び海外の臨床試験において、骨代謝マーカーの上昇が認められている。しかし、骨折の有害事象の発現率は、国内長期投与試験においては、100 mg 群 1.2% (7/584 名) と低かった。また、海外の安全性統合解析における骨折の発現率は、対照群 2.0% (64/3262 名)、100 mg 群 2.8% (87/3092 名) であり、対照群よりわずかに高かったが、投与初期の発現率の差であり、骨密度への影響も軽微であることから、本剤の骨への直接的な影響による可能性は低いと考えられたため。</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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における骨折の発現状況をより詳細に把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動：なし ・追加のリスク最小化活動：なし <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場合、検討することとする。</p>

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内・海外の臨床試験における本剤投与による全悪性腫瘍の発現率は、対照群と差は認められていない。</p> <p>ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験（10, 30 及び 100 mg/kg/日）において、副腎褐色細胞腫、腎尿細管腫瘍及び精巣間細胞腫の発現頻度の増加が認められたが、種差の検討や臨床薬理試験の検討から、ヒトへの投与でこれらの腫瘍の発症リスクが上昇する可能性は極めて低いと考えられた。国内臨床試験において、これらの腫瘍は報告されず、海外臨床試験では腎腫瘍の報告はあるものの発現率は対照群と差はなく、副腎褐色細胞腫及び精巣間細胞腫は認められなかった。また、他剤で対照群と比較して発現が多い傾向が認められた乳癌・膀胱癌については、国内臨床試験においては乳癌が2例認められたが、本剤との因果関係は否定されている。海外臨床試験においては、これらの腫瘍の発現率は全対照群と比較して差は認められなかった。</p> <p>以上のことから、本剤における悪性腫瘍の発現リスクは低いと考えられるが、ヒトに長期に投与したデータが得られていないため、重要な潜在的リスクとした。</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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における悪性腫瘍の発現状況をより詳細に把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動：なし ・追加のリスク最小化活動：なし <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場合、検討することとする。</p>

重要な潜在的リスク	
体重減少の安全性への影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内第Ⅲ相検証的試験において，本剤投与後 24 週時の体重変化量は $-2.77\text{kg} \pm 3.26\text{kg}$ であり，また体重 5% 減少達成率は 32.2% であった．体重の減量は糖尿病管理の目標項目の一つであるが，本剤投与による体重減少の安全性への影響は明らかではなく，過度の体重減少には注意が必要なため．</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】 製造販売後における体重減少の安全性への影響をより詳細に把握するため．</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【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「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項に，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． ・追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い，医療従事者の体重減少の安全性への影響に関する理解を促すため．</p>

重要な不足情報	
心血管系疾患の既往又はハイリスク因子を有する患者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>心血管系疾患の既往又はハイリスク因子を有する2型糖尿病患者を対象とした長期投与時の心血管系合併症の発症リスクについては確認されていないため。また、国内外臨床試験において、NYHA class IVの被験者への投与経験はないが、市販後において投与されることが想定されるため。</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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>なお、心血管イベント評価を行う海外臨床試験が実施されている、</p> <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（高齢者に関する調査、長期使用に関する調査）に登録された心血管系疾患の既往又はハイリスク因子を有する2型糖尿病患者の心血管系合併症の発症リスクを確認するため。</p> <p>なお、現在、海外では、心血管系の安全性を確認するための臨床試験を実施中である。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、「NYHA class IVで定義されるうっ血性心不全患者への使用」に関して、添付文書の「慎重投与」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者のNYHA class IVで定義されるうっ血性心不全患者への適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
高齢者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内外臨床試験の高齢（65歳以上）2型糖尿病患者において、本剤の安全性は非高齢者と概ね同様であった、しかしながら、高齢者では、気温などの外的環境要因による体液量減少や尿路感染症の発見が遅れるなどの懸念も想定され、これらの情報が十分でないと考えられることや、85歳以上の患者での投与経験は限られているため。</p> <p>また、市販後において、高齢者（65歳以上）への高頻度での使用も想定されるため。</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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（高齢者に関する調査、長期使用に関する調査）に登録された高齢者について、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> <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「<u>重要な基本的注意</u>」「高齢者への投与」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の高齢者への適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
肝機能障害患者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 国内外臨床試験では使用経験の無い高度の肝機能障害患者に関しても、市販後において投与される可能性があり、高頻度での使用も想定されるため。</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. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（高齢者に関する調査，長期使用に関する調査）に登録された高度肝機能障害をはじめとする肝機能障害を有する患者について，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> <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「重要な基本的注意」の項に，「高度肝機能障害を有する患者」について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し情報提供を行い，医療従事者の高度肝機能障害を有する患者への適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
腎機能障害者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 国内外の中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験及び臨床試験においては、本剤の100 mg投与での安全性は正常腎機能者と差は認められなかったが、本剤の作用部位が腎臓であり、腎機能へ影響する可能性も否定できないため。また、市販後において、高頻度での使用も想定されるため。</p>
	<p>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。 1. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査） 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 【選択理由】 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（高齢者に関する調査、長期使用に関する調査）に登録された腎機能障害を有する患者について、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： 【内容】 ・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」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い、医療従事者の腎機能障害を有する患者への適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 海外においては、いずれの薬剤に関しても併用経験はあるが、国内臨床試験においてインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬と本剤を併用した経験はなく、市販後においては併用投与が想定されるため。</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. 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験 2. 2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験 3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】 追加の医薬品安全性監視活動として、2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験、2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験及び特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を実施し、副作用発現状況を確認する。</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> <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「<u>慎重投与</u>」「<u>重要な基本的注意</u>」「<u>相互作用</u>」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い、インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬の併用時の適正使用に関する理解を促すため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、長期使用されることが想定されるが、国内臨床試験においては、最長で 52 週までの投与であり、国内における長期使用時の有効性に関する情報が得られていないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 特定使用成績調査（高齢者に関する調査）</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： 52 週以上の長期使用時の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。</p>
インスリン製剤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： 本剤は、インスリン製剤と併用投与されることが想定されるが、国内臨床試験においては、インスリン製剤と併用投与された症例はなく、国内におけるインスリン製剤との併用投与時の有効性に関する情報が得られていないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）</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： インスリン製剤併用投与時の有効性の検討を目的とし、製造販売後臨床試験において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。また、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）においてもインスリン製剤併用投与時の有効性を検討する。</p>
GLP-1 受容体作動薬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： 本剤は、GLP-1 受容体作動薬と併用投与されることが想定されるが、国内臨床試験においては、GLP-1 受容体作動薬と併用投与された症例はなく、国内における GLP-1 受容体作動薬との併用投与時の有効性に関する情報が得られていないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）</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： GLP-1 受容体作動薬と併用投与時の有効性の検討を目的とし、製造販売後臨床試験において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。また、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）においても GLP-1 受容体作動薬併用投与時の有効性を検討する。</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	
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情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）。	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（高齢者に関する調査）	
	<p>【安全性検討事項】 高齢者への投与時の安全性（とくに、性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象）</p> <p>【目的】 製造販売後の使用実態下の高齢者における，安全性の確認。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2年（登録期間：1年）ただし，販売開始3ヵ月以内に本剤の服用を開始する高齢者を対象とする。 実施方法：中央登録方式（観察期間最長1年間） 目標症例数：販売開始3ヵ月以内に本剤の投与を開始した高齢者（65歳以上）の可能な限り全症例。</p> <p>【実施計画の根拠】 安全性検討事項について，好発時期やリスク要因を検討する。また，高齢者への投与に伴い新たに注意すべきリスクの特定等を行う。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 時期：安全性定期報告時並びに調査終了時 根拠：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【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の見直しを行う。 ・添付文書，医療従事者向け資料の改訂要否を検討する。 ・特定使用成績調査（高齢者に関する調査）の計画内容の変更要否を検討する。</p>
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，腎障害，骨折，<u>悪性腫瘍</u>，<u>体重減少の安全性への影響</u>，<u>ケトアシドーシス・ケトン体増加による影響</u>，心血管系疾患の既往又はハイリスク因子を有する患者への投与時の安全性，高齢者への投与時の安全性，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，インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬併用時の安全性</p> <p>【目的】 製造販売後の使用実態下の長期投与における，安全性及び有効性の確認。</p> <p>【実施計画】 実施期間：6年（登録期間：2年6ヵ月） 実施方法：中央登録方式（観察期間最長3年間） 目標症例数：登録例として10,000例 長期使用の安全性及び有効性を検討するにあたり必要な登録例数と</p>

	<p>して設定した。なお、3年間投与の評価症例として3,000例を見込む。</p> <p>【実施計画の根拠】 安全性検討事項について、好発時期やリスク要因を検討する。また、長期投与に伴い新たに注意すべきリスクの特定等を行う。 目標症例数の設定根拠：0.1%の頻度で発現する未知の副作用を95%の信頼度で少なくとも1例検出するためには3,000例以上必要。調査の継続率を考慮し、3年間投与継続例として3,000例以上を確保可能と考えられる例数として登録症例数を10,000例とした。</p> <p>観察期間の設定根拠：本剤の承認申請時の国内における長期投与試験を52週間の投与期間で実施しており、1年以上の十分なデータがないため。また、特に注目する副作用として、「心血管系イベント（虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患、心血管死等）」を収集することから、さらに長期におけるデータを集積する必要があるため、観察期間を最大3年間とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 時期：安全性定期報告時、調査開始1年後・2年後並びに調査終了時 根拠：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【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の見直しを行う。 ・添付文書、医療従事者向け資料の改訂要否を検討する。 ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の計画内容の変更要否を検討する。</p>
<p>2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験</p>	
	<p>【目的】 食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、カナグリフロジン（100 mg）又はプラセボを1日1回16週間投与した時のプラセボを対照とした有効性を検証するとともに安全性を検討する。また、カナグリフロジン（100 mg）を1日1回52週間、又は36週間継続投与した時の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2014年～2016年 試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 評価項目：有効性（HbA1c、空腹時血糖値、体重、血圧など）、 安全性（有害事象、低血糖、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査） ＊主要評価項目は16週における治療期開始日からのHbA1cの変化量 投与期間：16週間（二重盲検比較）及び36週間（非盲検継続投与） 目標症例数：割付症例数として140例（1群70例）</p> <p>【実施計画の根拠】 症例数の設定根拠：二重盲検比較試験 海外の第Ⅲ相CVアウトカム試験（DIA3008試験）のサブ試験であるインスリンサブ試験におけるインスリン量30単位以上を使用していた集団（Population2）では、18週時（Last Observation Carried Forward）のHbA1c変化量について各実薬群の調整</p>

	<p>された平均値（投与群及び血糖降下薬の有無の層別を因子とし、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析の LS Mean）のプラセボ群との差は、100 mg 群には 1 群あたり 60 例必要となる（t 検定，有意水準 5%）。脱落・中止例の考慮及び安全性評価を加味した結果，目標症例数を 1 群あたり 70 例，合計 140 例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 時期：試験終了時 根拠：試験結果を解析・検討し，試験総括報告書を作成するため。</p> <p>【当該臨床試験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の見直しを行う。 ・添付文書，医療従事者向け資材の改訂可否を検討する。 ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の計画内容の変更可否を検討する。</p>
2 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験	
	<p>【目的】 食事療法・運動療法に加えて GLP-1 受容体作動薬治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，カナグリフロジン（100 mg）を 1 日 1 回 52 週間投与した時の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2014 年～2016 年 試験デザイン：多施設共同，非盲検，長期投与試験 評価項目：安全性（有害事象，低血糖，臨床検査値，バイタルサイン，心電図検査），有効性（HbA1c，空腹時血糖値，体重，血圧など） 投与期間：52 週間 目標症例数：治療期開始症例数として 60 例</p> <p>【実施計画の根拠】 症例数の設定根拠 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発 0709 第 1 号 平成 22 年 7 月 9 日）を参考に脱落を考慮して目標症例数を 60 例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 時期：試験終了時 根拠：試験結果を解析・検討し，試験総括報告書を作成するため。</p> <p>【当該臨床試験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の見直しを行う。 ・添付文書，医療従事者向け資材の改訂可否を検討する。 ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の計画内容の変更可否を検討する。</p>

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（高齢者に関する調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照
2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験を参照
2型糖尿病患者を対象としたGLP-1受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験を参照

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： 添付文書による情報提供。 患者向け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	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，<u>ケトアシドーシス・ケトン体上昇</u> 重要な潜在的リスク：腎障害</p> <p>【目的】 低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，<u>ケトアシドーシス・ケトン体上昇</u>，腎障害の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・納入時に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。</p> <p>【実施する根拠】 本剤の販売開始当初であることから，本剤の重要な特定されたリスクである「低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，<u>ケトアシドーシス・ケトン体上昇</u>」及び重要な潜在的リスクである「腎障害」のリスク最小化を行うため。</p> <p>【活動結果に基づき実施される可能性がある追加措置及びその決定時期】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，副作用発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合，また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，配布方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する。</p> <p>【節目となる予定時期及びその根拠など】 節目となる予定時期：安全性定期報告時 定期的に検討を実施するため</p>
患者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，<u>ケトアシドーシス・ケトン体上昇</u></p> <p>【目的】 低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・納入時にMRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【実施する根拠】 本剤の販売開始当初であることから，本剤の重要な特定されたリスクである「低血糖，性器感染，尿路感染，体液量減少に関連する事象，多尿・頻尿，<u>ケトアシドーシス・ケトン体上昇</u>」のリスク最小化を行うため。</p> <p>【活動結果に基づき実施される可能性がある追加措置及びその決定時期】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，副作用発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合，ま</p>

	<p>た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，配布方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する。</p> <p>【節目となる予定時期及びその根拠など】 節目となる予定時期：安全性定期報告時 定期的に検討を実施するため</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

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用・感染症症例報告（自発報告）、文献・学会情報調査、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価（措置報告、研究報告、症例報告）				
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
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	2015年4月
特定使用成績調査（高齢者に関する調査）	販売開始3ヵ月以内に本剤の服用を開始する高齢者の可能な限り全症例	安全性定期報告時並びに調査終了時（予定）	実施中	終了時
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	登録例として10,000例	安全性定期報告時、調査開始1年後・2年後並びに調査終了時（予定）	実施中	終了時
2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	実薬70例 プラセボ70例*	試験終了時	実施中	・二重盲検比較試験：2015年12月 ・継続投与試験：実施中
2型糖尿病患者を対象としたGLP-1受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験	実薬60例	試験終了時	実施中	試験終了時

*：二重盲検比較試験終了後に継続投与試験として実薬を投与

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
特定使用成績調査(高齢者に関する調査)	販売開始3ヵ月以内に本剤の服用を開始する高齢者の可能な限り全症例	安全性定期報告時並びに調査終了時(予定)	実施中	終了時
特定使用成績調査(長期使用に関する調査)	登録例として10,000例	安全性定期報告時, 調査開始1年後・2年後並びに調査終了時(予定)	実施中	終了時
2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における製造販売後臨床試験	実薬70例 プラセボ70例*	試験終了時	実施中	・ <u>二重盲検比較試験</u> :2015年12月 ・ <u>継続投与試験</u> : <u>実施中</u>
2型糖尿病患者を対象としたGLP-1受容体作動薬併用における製造販売後臨床試験	実薬60例	試験終了時	実施中	試験終了時

*: 二重盲検比較試験終了後に継続投与試験として実薬を投与

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供. 患者向け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
市販直後調査	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材の作成と 提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	実施中