ネシーナ錠 25mg
ネシーナ錠 12.5mg
ネシーナ錠 6.25mg

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の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

（別紙様式）

ネシーナ錠 25mg 他に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ネシーナ錠25mg、同12.5mg、同6.25mg	有効成分	アログリプチン安息香酸塩
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87396
提出年月		平成28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	感染症	9	腎機能障害患者への投与時の安全性	11
急性膵炎	4	悪性腫瘍	10		
肝機能障害・黄疸	4	類天疱瘡	10	肝機能障害患者への投与時の安全性	12
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を含む重症皮膚障害	5				
				高齢者への投与時の安全性	13
				心血管系リスクへの影響	13
横紋筋融解症	6				
腸閉塞	7				
間質性肺炎	7				
血管浮腫	8				

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における長期投与時の有効性	14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	15
追加の医薬品安全性監視活動	
ネシーナ錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 単独投与・α-GI 併用」	15
ネシーナ錠 特定使用成績調査「軽症2型糖尿病」	16
ネシーナ錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」	18

3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要	頁
ネシーナ錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 単独投与・α-GI 併用」	20
ネシーナ錠 特定使用成績調査「軽症2型糖尿病」	20
ネシーナ錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」	20

↓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	21
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材の作成及び提供	21

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

2016 年 12 月 5 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四丁目 1 番 1 号
氏名：武田薬品工業株式会社
代表取締役社長　クリストフ　ウェバー

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	2010 年 4 月 16 日	薬効分類	87396
再審査期間	8 年	承認番号	①22200AMX00311000 ②22200AMX00309000 ③22200AMX00310000
国際誕生日	2010 年 4 月 16 日		
販売名	①ネシーナ錠 25mg　②ネシーナ錠 12.5mg　③ネシーナ錠 6.25mg		
有効成分	アログリプチン安息香酸塩		
含量及び剤型	①アログリプチン安息香酸塩として 34mg（アログリプチンとして 25mg） ②アログリプチン安息香酸塩として 17mg（アログリプチンとして 12.5mg） ③アログリプチン安息香酸塩として 8.5mg（アログリプチンとして 6.25mg） を含有する割線入りのフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。		
効能又は効果	2 型糖尿病		
承認条件	該当なし		
備考	1. 再審査期間中 2. 2010 年 4 月に単独療法及び α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法、2010 年 8 月にチアゾリジン系薬剤併用療法、2011 年 2 月にスルホニルウレア系薬剤及びビグアナイド系薬剤併用療法について承認を取得している。その後 2014 年 5 月に効能・効果を 2 型糖尿病へ変更することについて承認を取得している。		

変更の履歴
前回提出日： 2016 年 8 月 18 日
変更内容の概要： 1. 1. 医薬品リスク管理計画の概要 1.1 安全性検討事項の重要な潜在的リスクに「類天疱瘡」を追記した。 2. 2. 医薬品安全性監視計画の概要　追加の医薬品安全性監視活動　ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」及びネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」の【安全性検討事項】の重要な潜在的リスクに「類天疱瘡」を追記した。
変更理由： 1. 市販後の自発報告として重篤例を含む因果関係が否定できない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。 2. 安全性検討事項の重要な潜在的リスクに「類天疱瘡」を追記したことに伴い変更したため。

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
重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、低血糖の発現頻度は比較対照群と同程度であり、また、本剤は DPP-4 活性を阻害し、GLP-1 の血中濃度を上昇させることで、血糖依存的にインスリン分泌を促進することから、低血糖を引き起こす可能性は低いと考えられるが、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。また、市販後の自発報告として重篤例を含む因果関係が否定できない重症低血糖関連事象が報告されており、特に DPP-4 阻害剤とスルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤との併用においてリスクが増加する恐れがある。併用薬の影響も含めて、本剤投与中に低血糖を起こす可能性があり、低血糖の臨床症状や転帰を考慮し、低血糖を重要な特定されたリスクとして、リスク管理を行う。
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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、低血糖の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。
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： 「使用上の注意」の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「副作用」の項において、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行う。 追加のリスク最小化活動： 患者向け資材の作成及び提供 【選択理由】 市販後に得られている低血糖の発現状況に関する情報を医療関係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、患者へ直接情報提供し、注意喚起するため。

急性膵炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、急性膵炎の発現頻度は比較対照群と同程度であったが、市販後の自発報告として重篤例を含む因果関係が否定できない急性膵炎が報告されている。急性膵炎の臨床症状や転帰を考慮し、急性膵炎を重要な特定されたリスクとして、リスク管理を行う。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、急性膵炎の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。
	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： 「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「副作用」の項において、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行う。 【選択理由】 市販後に得られている急性膵炎の発現状況に関する情報を医療関係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。
肝機能障害・黄疸	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、肝機能障害関連事象の発現頻度は比較対照群と同程度であったが、市販後の自発報告として重篤例を含む因果関係が否定できない肝機能障害関連事象が報告されている。肝機能障害関連事象の臨床症状や転帰を考慮し、肝機能障害・黄疸を重要な特定されたリスクとして、リスク管理を行う。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製

	剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、肝機能障害・黄疸の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。
	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： 「使用上の注意」の「副作用」の項において、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行う。 【選択理由】 市販後に得られている肝機能障害・黄疸の発現状況に関する情報を医療関係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。
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を含む重症皮膚障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群、以下、SJS）、多形紅斑を含む重症皮膚障害の発現頻度は比較対照群と同程度であったが、市販後の自発報告として、重篤例を含む因果関係が否定できない重症皮膚障害が報告されている。これらの重症皮膚障害の臨床症状や転帰を考慮し、SJS 及び多形紅斑を含む重症皮膚障害を重要な特定されたリスクとして、リスク管理を行う。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、SJS 及び多形紅斑を含む重症皮膚障害の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。

	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： 「使用上の注意」の「副作用」の項において、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行う。 【選択理由】 市販後に得られているSJS及び多形紅斑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に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。
横紋筋融解症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、横紋筋融解症の発現頻度は比較対照群と同程度であったが、市販後の自発報告として重篤例を含む因果関係が否定できない横紋筋融解症が報告されている。これらの症例は他要因の影響も考えられるが、横紋筋融解症の臨床症状や転帰を考慮し、横紋筋融解症を重要な特定されたリスクとして、リスク管理を行う。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、横紋筋融解症の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。
	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： 「使用上の注意」の「副作用」の項において、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行う。 【選択理由】 市販後に得られている横紋筋融解症の発現状況に関する情報を医療関係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。

腸閉塞	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、腸閉塞の発現頻度は比較対照群と同程度であったが、市販後の自発報告として重篤例を含む因果関係が否定できない腸閉塞が報告されている。これらの症例は他要因の影響も考えられるが、腸閉塞の臨床症状や転帰を考慮し、腸閉塞を重要な特定されたリスクとして、リスク管理を行う。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、腸閉塞の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。
	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： 「使用上の注意」の「慎重投与」及び「副作用」の項において、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行う。 【選択理由】 市販後に得られている腸閉塞の発現状況に関する情報を医療関係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。
間質性肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、間質性肺炎の発現頻度は比較対照群と同程度であったが、市販後の自発報告として重篤例を含む因果関係が否定できない間質性肺炎が報告されている。これらの症例は他要因の影響も考えられるが、間質性肺炎の臨床症状や転帰を考慮し、間質性肺炎を重要な特定されたリスクとして、リスク管理を行う。

	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、間質性肺炎の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。
	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： 「使用上の注意」の「副作用」の項において、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行う。 【選択理由】 市販後に得られている間質性肺炎の発現状況に関する情報を医療関係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。
血管浮腫	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、血管浮腫関連事象の発現頻度は比較対照群と同程度であったが、市販後の自発報告として因果関係が否定できない血管浮腫関連事象が報告されている。その報告の多くは蕁麻疹であるが、眼瞼浮腫や顔面浮腫の報告もあり、呼吸器症状を伴うような重篤な血管浮腫関連事象は、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性が考えられることから、血管浮腫を重要な特定されたリスクとして、リスク管理を行う。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、血管浮腫関連事象の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。

	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： 「使用上の注意」の「副作用」の項に蕁麻疹を記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 市販後に得られている血管浮腫関連事象の発現状況に関する情報を医療関係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。

重要な潜在的リスク	
感染症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験において、曝露患者数で補正した感染症の発現件数は比較対照群と同程度であり、市販後においても本剤投与による感染症の発現リスクは増加していない。しかしながら、DPP-4 阻害による免疫系への影響や上気道感染症のリスク上昇の可能性を考慮し、感染症を重要な潜在的リスクとして、リスク管理を行う。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、感染症の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。
	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： 「使用上の注意」の「副作用」の項に鼻咽頭炎を記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 市販後に得られている感染症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験において、悪性腫瘍の発現頻度は比較対照群と同程度であり、市販後においても本剤投与により悪性腫瘍の発現リスクは増加していない。しかしながら、インクレチン関連薬と膵癌との因果関係に関して、肯定的な報告と否定的な報告があり、DPP-4 を長期間阻害したときの全身への影響については、類薬の海外における情報を含めて不明な点が多いこと、悪性腫瘍に係る情報を収集するネシーナ錠特定使用成績調査を実施中であることから、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして、リスク管理を行う。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、悪性腫瘍の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 該当なし 【選択理由】 現在、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。
類天疱瘡	
	重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験において類天疱瘡の報告はないが、市販後の自発報告として重篤例を含む因果関係が否定できない類天疱瘡が報告されている。報告された症例の多くは類天疱瘡が好発することが知られている高齢者であったが、高齢者以外でも報告されている。本剤による類天疱瘡の発現機序は不明であるが、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し、類天疱瘡を重要な潜在的リスクとして、リスク管理を行う。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特

	定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、類天疱瘡の発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行う。
	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： 「使用上の注意」の「副作用」の項において、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行う。 【選択理由】 市販後に得られている類天疱瘡の発現状況に関する情報を医療関係者に対し情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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： 本剤は腎機能の程度に応じて血中濃度の上昇がみられており、ネシーナ錠特定使用成績調査において中等度以上の腎機能障害患者の安全性情報を収集しているものの、現時点で本剤を高度腎機能障害患者／末期腎不全患者に投与した場合の安全性情報は十分に得られていない。また、糖尿病患者が腎障害を合併する頻度は高く、腎機能障害患者で高頻度の使用が想定されることから、腎機能障害患者への投与時の安全性を重要な不足情報とし、発現する副作用の臨床症状や転帰について情報収集する。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で得られる情報に加え、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査の調査症例から、腎機能障害患者に本剤を投与した場合の安全性に係わる情報集積を行う。 なお、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」（長期使用に関する調査）においては、100 例以上の中等度以上の腎機能障害患者を登録し、安全性に係わる

	情報を集積する計画である。
	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： 「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「使用上の注意」の「慎重投与」の項において、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、腎機能障害患者への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： 肝機能障害は本剤の重要な特定されたリスクであり、臨床試験において本剤を高度肝機能障害患者に投与した場合の安全性情報は得られていない。糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して肝機能障害を合併する頻度が高く、肝機能障害患者で高頻度の使用が想定されること、また、肝機能障害患者に係る情報を収集するネシーナ錠特定使用成績調査を実施中であることから、肝機能障害患者への投与時の安全性を重要な不足情報とし、発現する副作用の臨床症状や転帰について情報収集する。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で得られる情報に加え、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査の調査症例から、肝機能障害患者に本剤を投与した場合の安全性に係わる情報集積を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 該当なし 【選択理由】 現在、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。

高齢者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 臨床試験において、高齢者で特にリスクはみられていない。しかしながら、糖尿病患者には高齢者が多く、高齢者で高頻度の使用が想定されること、また、高齢者に係る情報を収集するネシーナ錠特定使用成績調査を実施中であることから、高齢者への投与時の安全性を重要な不足情報とし、発現する副作用の臨床症状や転帰について情報収集する。
	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で得られる情報に加え、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査の調査症例から、高齢者に本剤を投与した場合の安全性に係わる情報集積を行う。
	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： 「使用上の注意」の「高齢者への投与」の項において、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、高齢者への適正使用に関する理解を促すため。
心血管系リスクへの影響	
	重要な不足情報とした理由： 国内臨床試験において心血管系イベントの発現頻度は比較対照群と同程度であり、急性冠症候群を発症した 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同試験において、本剤投与群のプラセボ投与群に対する非劣性が示されている。また、市販後においても本剤投与による心血管系イベントの発現リスクは増加していない。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係る情報を収集するネシーナ錠特定使用成績調査を実施中であることから、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。

	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：ネシーナ錠特定使用成績調査（実施中：ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」、ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」、ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、現在実施中のネシーナ錠特定使用成績調査において、心血管系イベントの発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報集積を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 該当なし 【選択理由】 現在、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

使用実態下における長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 血糖降下薬は、臨床において長期に使用されるため、日常診療の使用実態下での 2 型糖尿病患者に対する本剤の長期使用時の有効性を検討することとした。
	有効性に関する調査・試験の名称： ①ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」 ②ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」 ③ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 2 型糖尿病の患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。詳細は「2．医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。

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： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策の検討を行う。
追加の医薬品安全性監視活動
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」
【安全性検討事項】 ＜重要な特定されたリスク＞ ・低血糖 ・急性膵炎 ・肝機能障害・黄疸 ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を含む重症皮膚障害 ・横紋筋融解症 ・腸閉塞 ・間質性肺炎 ・血管浮腫 ＜重要な潜在的リスク＞ ・感染症 ・悪性腫瘍 ・類天疱瘡 ＜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 【目的】 食事療法、運動療法のみ、又は食事療法、運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病の患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。 また、腎機能障害を有する患者に対する安全性及び有効性を検討し、腎機能障害の程度に応じた本剤の適切な投与量に関する情報を集積する。 【実施計画】 調査期間：2010 年 6 月～2015 年 10 月 31 日 患者登録期間：2010 年 7 月～2012 年 6 月 30 日 予定症例数：3,000 症例（うち中等度以上の腎機能障害患者を 100 例以上収集することを目標とする。）

	実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は3年間。 【実施計画の根拠】 0.1%以上の頻度で発現する副作用を95%以上の確率で検出することができる症例数として、3,000例を設定した。 また、腎機能障害の程度に応じた本剤の適切な投与量に関する情報を収集するため、本調査予定症例数3,000例のうち、本剤投与量の調整が必要となる中等度以上の腎機能障害患者を100例以上収集することを目標とした。 なお、腎機能障害患者における長期投与時の安全性及び有効性を評価するため、観察期間を3年間とした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時 安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・中間集計時（1年投与例対象） 全症例の観察期間1年経過後に、中間集計を実施し、報告書を作成するため。 ・最終集計時（3年投与例対象） 全症例の観察期間が終了し、データ固定した段階で最終集計を実施し、報告書を作成するため。 【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、新たな知見が見出された場合には、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の有無も含め、リスク最小化計画の策定、医薬品安全性監視活動内容の追加・変更の要否について検討する。
ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症2型糖尿病」	
	【安全性検討事項】 ＜重要な特定されたリスク＞ ・低血糖 ・急性膵炎 ・肝機能障害・黄疸 ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑を含む重症皮膚障害 ・横紋筋融解症 ・腸閉塞 ・間質性肺炎 ・血管浮腫 ＜重要な潜在的リスク＞ ・感染症

・悪性腫瘍
・類天疱瘡
＜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
【目的】
日常診療の使用実態下での軽症の 2 型糖尿病患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
【実施計画】
調査期間：2011 年 7 月～2017 年 7 月 31 日
患者登録期間：2011 年 7 月～2013 年 7 月 31 日
予定症例数：20,000 症例
実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 36 ヵ月間。
【実施計画の根拠】
本剤の単独投与、α-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤との併用投与において、それぞれ 0.5%以上の頻度で発現する副作用を95%以上の信頼度で検出できる例数として 20,000 例と設定した。
なお、軽症 2 型糖尿病患者における長期投与時の安全性及び有効性を評価するため、観察期間を 36 ヵ月と設定した。
【節目となる予定の時期及びその根拠】
・安全性定期報告時
安全性情報について包括的な検討を行うため。
・中間集計時（1 年投与例対象）
全症例の観察期間 1 年経過後に、中間集計を実施し、報告書を作成するため。
・最終集計時（3 年投与例対象）
全症例の観察期間が終了し、データ固定した段階で最終集計を実施し、報告書を作成するため。
【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、新たな知見が見出された場合には、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の有無も含め、リスク最小化計画の策定、医薬品安全性監視活動内容の追加・変更の要否について検討する。

ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」
【安全性検討事項】 ＜重要な特定されたリスク＞ ・低血糖 ・急性膵炎 ・肝機能障害・黄疸 ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を含む重症皮膚障害 ・横紋筋融解症 ・腸閉塞 ・間質性肺炎 ・血管浮腫 ＜重要な潜在的リスク＞ ・感染症 ・悪性腫瘍 ・類天疱瘡 ＜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 【目的】 食事療法、運動療法に加えて、インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等の血糖降下薬*を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者に対する本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する。 *既存の本剤の特定使用成績調査において対象としていなかった血糖降下薬（α-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤及びビグアナイド系薬剤以外） 【実施計画】 調査期間：2014 年 6 月～2017 年 6 月 30 日 患者登録期間：2014 年 6 月～2016 年 6 月 30 日 予定症例数：1,000 症例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 12 ヵ月間。 【実施計画の根拠】 本剤は、これまでに食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えて、α-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤による治療で十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者を対象にしたネシーナ錠特定使用成績調査を実施している。今後はインスリン製剤や速効型インスリン分泌促進剤との併用療法も想定

	されるため、これらの血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）と本剤との長期併用例を可能な限り多く収集できるように予定症例数を 1,000 例とした。なお、長期投与時の安全性及び有効性を評価するため、観察期間を 12 ヵ月と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時 安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・最終集計時 全症例の観察期間が終了し、データ固定した段階で最終集計を実施し、報告書を作成するため。 【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、新たな知見が見出された場合には、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の有無も含め、リスク最小化計画の策定、医薬品安全性監視活動内容の追加・変更の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

ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。
ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。

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を行う。 ・患者向医薬品ガイドの作成及び改訂
追加のリスク最小化活動
患者向け資材の作成及び提供
【安全性検討事項】 ＜重要な特定されたリスク＞ ・低血糖 【目的】 他の糖尿病治療薬の影響も含めて、本剤投与中に低血糖を起こす可能性があるため、低血糖について患者の理解を促し、低血糖の発現を未然に防止するとともに、発現した際の対応について情報提供を行う。 【具体的な方法】 納入時に医療従事者に提供・説明し、患者への服薬指導時の利用を要請する。 【節目となる予定の時期及び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】 安全性定期報告作成時点での低血糖の報告状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、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、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				
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**
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」	目標症例数 3,000 症例	・安全性定期報告時 ・2014 年 2 月（中間集計時：1 年間投与例対象） ・2016 年 10 月（最終集計時：3 年間投与例対象）	実施中*	・中間集計：2015 年 7 月報告済み ・最終集計から 6 ヵ月以内（最終報告書作成時）
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　チアゾリジン系薬剤併用」	目標症例数 1,000 症例	・安全性定期報告時 ・2014 年 10 月（集計時）	終了*	2015 年 7 月報告済み
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　スルホニルウレア系薬剤併用」	目標症例数 1,000 症例	・安全性定期報告時 ・2015 年 4 月（集計時）	終了*	2016 年 7 月報告済み
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　ビグアナイド系薬剤併用」	目標症例数 1,000 症例	・安全性定期報告時 ・2015 年 4 月（集計時）	終了*	2016 年 7 月報告済み
ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」	目標症例数 20,000 症例	・安全性定期報告時 ・2015 年 3 月（中間集計時：1 年間投与例対象） ・2017 年 9 月（最終集計時：3 年間投与例対象）	実施中*	・中間集計：2016 年 7 月報告済み ・最終集計から 6 ヵ月以内（最終報告書作成時）
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」	目標症例数 1,000 症例	・安全性定期報告時 ・2018 年 2 月（集計時）	実施中	集計から 6 ヵ月以内（最終報告書作成時）

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

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
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　単独投与・α-GI 併用」	目標症例数 3,000 症例	・2014 年 2 月（中間集計時：1 年間投与例対象） ・2016 年 10 月（最終集計時：3 年間投与例対象）	実施中*	・中間集計：2015 年 7 月報告済み ・最終集計から 6 ヵ月以内（最終報告書作成時）
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　チアゾリジン系薬剤併用」	目標症例数 1,000 症例	2014 年 10 月（集計時）	終了*	2015 年 7 月報告済み
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　スルホニルウレア系薬剤併用」	目標症例数 1,000 症例	2015 年 4 月（集計時）	終了*	2016 年 7 月報告済み
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　ビグアナイド系薬剤併用」	目標症例数 1,000 症例	2015 年 4 月（集計時）	終了*	2016 年 7 月報告済み
ネシーナ錠特定使用成績調査「軽症 2 型糖尿病」	目標症例数 20,000 症例	・2015 年 3 月（中間集計時：1 年間投与例対象） ・2017 年 9 月（最終集計時：3 年間投与例対象）	実施中*	・中間集計： 2016 年 7 月報告済み ・最終集計から 6 ヵ月以内（最終報告書作成時）
ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　血糖降下薬（インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤等）併用」	目標症例数 1,000 症例	2018 年 2 月（集計時）	実施中	集計から 6 ヵ月以内（最終報告書作成時）

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

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 ・患者向医薬品ガイドの作成及び改訂		
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	安全性定期報告時	実施中*

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始