

イニシク配合錠

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

イニシンク配合錠に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	イニシンク配合錠	有効成分	アログリプチン安息香酸塩/ メトホルミン塩酸塩
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 29 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
乳酸アシドーシス	3	感染症	9	腎機能障害患者への投与時の安全性	11
低血糖	4	悪性腫瘍	9	肝機能障害患者への投与時の安全性	11
急性膵炎	4	類天疱瘡	10	高齢者への投与時の安全性	12
肝機能障害・黄疸	5			心血管系リスクへの影響	12
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を含む重症皮膚障害	5				
横紋筋融解症	6				
腸閉塞	7				
間質性肺炎	7				
血管浮腫	8				
消化器症状	8				

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下での腎機能障害を有する又は肝機能障害を有する又は高齢の2型糖尿病患者に対する長期投与時の有効性	13 頁	配合剤への切替えに伴う患者の利便性向上	13 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	14
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	14
特定使用成績調査	14
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	16

↓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	17
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	17
患者向け資材（患者服薬注意書）の提供	17
医療従事者向け資材（患者説明用資材）の提供	17

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

2017年1月25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	2016年9月28日	薬効分類	87396
再審査期間	4年	承認番号	22800AMX00681000
国際誕生日	2010年4月16日		
販売名	イニシンク配合錠		
有効成分	アログリプチン安息香酸塩、メトホルミン塩酸塩		
含量及び剤型	アログリプチンとして25mg（アログリプチン安息香酸塩として34mg）、メトホルミン塩酸塩500mg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1日1回1錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25mg/500mg）を食直前又は食後に経口投与する。		
効能又は効果	2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。		
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	1. 再審査期間中 2. 国際誕生日として、本配合剤の有効成分であるアログリプチン安息香酸塩の国際誕生日を記載した。		

変更の履歴
前回提出日 2016年11月28日
変更内容の概要： 1. <u>市販直後調査の実施状況の変更</u> 2. <u>患者向け資材及び医療従事者向け資材の提供状況の変更</u>
変更理由： 1. <u>市販直後調査を開始したため。</u> 2. <u>患者向け資材及び医療従事者向け資材の提供を開始したため。</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	
乳酸アシドーシス	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>メトホルミンは主として肝臓における乳酸からの糖新生を抑制することにより血糖降下作用を現すため、メトホルミンの投与によって乳酸は増加する。通常はそれに応じて乳酸の代謝が増加するため、乳酸代謝のバランスが保たれていると考えられるが、肝臓での代謝能以上に乳酸が増加した場合や肝臓での乳酸の代謝能が低下している場合、腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少している場合等は、乳酸代謝のバランスが崩れ、血中乳酸値が上昇し、乳酸アシドーシスが発現するおそれがある。また、乳酸アシドーシスは予後不良のことが多く、死亡に至った例も報告されている。本配合剤投与中にも乳酸アシドーシスを起こす可能性があり、その臨床症状や転帰を考慮し、乳酸アシドーシスを重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、本配合剤の国内臨床試験（アログリプチンとメトホルミンを併用した二重盲検比較試験）における乳酸アシドーシス関連有害事象*の発現状況を検討したところ、SYR-322-MET/CCT-001試験では、アログリプチン25 mg単独投与群（以下、アログリプチン単独群） [0% (0/71例)] 並びにアログリプチン25 mg及びメトホルミン塩酸塩250 mg 1日2回併用投与群（以下、BID併用群） [0% (0/151例)] と比較してアログリプチン25 mg及びメトホルミン塩酸塩500 mg 1日1回併用投与群（以下、QD併用群） [1.3% (2/152例)] で発現頻度は同程度であった。SYR-322/CCT-006試験では、メトホルミン（250 mgを1日2回又は3回）単独投与群（以下、メトホルミン単独群） [3.0% (3/100例)] と比較してメトホルミン（250 mgを1日2回又は3回）及びアログリプチン（25 mg）併用群（以下、25 mg併用群） [1.0% (1/96例)] で発現頻度は同程度であった。</p> <p>* 乳酸アシドーシス関連有害事象は、MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：以下、SMQ）における「乳酸アシドーシス」の狭域に該当するすべての基本語と定義した。</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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 特定使用成績調査において、乳酸アシドーシスの発現状況の把握、重篤性や症例概要等の情報の収集・評価を行うため選択した。 <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「使用上の注意」の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」、「高齢者への投与」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「過量投与」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 医療従事者向け資材の提供 3. 患者向け資材の提供 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。 2.、3. 本配合剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者向け資材の提供により、乳酸アシドーシスの発現を未然に防ぐ又は早期発見につなげるため選択した。

低血糖	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>経口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り、アログリプチン及びメトホルミンにおいて製造販売後の自発報告として重篤例を含む重症低血糖関連事象が報告されている。そのため、本配合剤投与中にも低血糖を起こす可能性があり、そ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た。</p> <p>なお、本配合剤の国内臨床試験における低血糖関連有害事象*の発現状況を検討したところ、SYR-322-MET/CCT-001試験及びSYR-322/CCT-006試験の25 mg 併用群では、低血糖関連有害事象は見られなかった。</p> <p>* 低血糖関連有害事象に該当する以下の基本語と定義した。 低血糖症、低血糖ショック、低血糖昏睡、低血糖性意識消失、低血糖性脳症、低血糖性痙攣、無自覚性低血糖、新生児低血糖症</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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 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・評価を行うため選択した。 	
<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「使用上の注意」の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「その他の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 医療従事者向け資材の提供 3. 患者向け資材の提供 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。 2.、3. 本配合剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者向け資材の提供により、低血糖の発現を未然に防ぐ又は早期発見につなげるため及びその重症化を防ぐため選択した。 	
急性膵炎	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>膵臓はアログリプチンを含むDPP-4阻害剤の作用部位であり、DPP-4阻害剤として急性膵炎リスクを有する可能性が考えられている。また、アログリプチンにおいては、製造販売後の自発報告として重篤例を含む急性膵炎が報告されている。そのため、本配合剤投与中にも急性膵炎を起こす可能性があり、そ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た。</p> <p>なお、本配合剤の国内臨床試験における急性膵炎関連有害事象*の発現状況を検討したところ、SYR-322-MET/CCT-001試験では、アログリプチン単独群 [0% (0/71例)] 及びBID併用群 [3.3% (5/151例)] と比較してQD併用群 [0% (0/152例)] で発現頻度は同程度であった。SYR-322/CCT-006試験では、急性膵炎関連有害事象は見られなかった。</p> <p>* 急性膵炎関連有害事象は、SMQにおける「急性膵炎」の狭域に該当するすべての基本語又は広域に該当する基本語のうち臨床検査値に関連する事象と定義した。</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。 	

	<p>1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 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】</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「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>
<p>肝機能障害・黄疸</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>アログリプチン及びメトホルミンにおいて、製造販売後の自発報告として重篤例を含む肝機能障害・黄疸関連事象が報告されている。そのため、本配合剤投与中にも肝機能障害・黄疸を起こす可能性があり、そ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た。</p> <p>なお、本配合剤の国内臨床試験における肝機能障害・黄疸関連有害事象*の発現状況を検討したところ、SYR-322-MET/CCT-001 試験では、アログリプチン単独群 [0% (0/71 例)] 及び BID 併用群 [0.7% (1/151 例)] と比較して QD 併用群 [0.7% (1/152 例)] で発現頻度は同程度であった。SYR-322/CCT-006 試験では、メトホルミン単独群 [2.0% (2/100 例)] と比較して 25 mg 併用群 [4.2% (4/96 例)] で発現頻度は同程度であった。</p> <p>* 肝機能障害・黄疸関連有害事象は、SMQ における「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」の狭域に該当するすべての基本語と定義した。</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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 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】</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「使用上の注意」の「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>
<p>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑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>アログリプチンにおいて製造販売後の自発報告として、重篤例を含む重症皮膚障害が報告されている。そのため、本配合剤投与中にも重症皮膚障害を起こす可能性があり、その臨床症状や転帰を考慮し、皮膚粘膜眼症候群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た。</p> <p>なお、本配合剤の国内臨床試験における重症皮膚障害関連有害事象*の発現状況を検討したと</p>

<p>ころ、SYR-322-MET/CCT-001試験では、アログリプチン単独群 [0% (0/71例)] 及びBID併用群 [0.7% (1/151例)] と比較してQD併用群 [0% (0/152例)] で発現頻度は同程度であった。SYR-322/CCT-006試験では、重症皮膚障害関連有害事象は見られなかった。</p> <p>* 重症皮膚障害関連有害事象は、SMQにおける「重症皮膚副作用」の狭域に該当するすべての基本語と定義した。</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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 特定使用成績調査において、皮膚粘膜眼症候群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・評価を行うため選択した。
<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「使用上の注意」の「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</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>アログリプチン及びメトホルミンにおいて、製造販売後の自発報告として重篤例を含む横紋筋融解症が報告されている。そのため、本配合剤投与中にも横紋筋融解症を起こす可能性があり、そ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た。</p> <p>なお、本配合剤の国内臨床試験では、横紋筋融解症関連有害事象*は見られなかった。</p> <p>* 横紋筋融解症関連有害事象は、SMQにおける「横紋筋融解症／ミオパチー」の狭域に該当するすべての基本語と定義した。</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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 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・評価を行うため選択した。
<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「使用上の注意」の「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>

腸閉塞	
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 発現機序は不明ではあるものの、アログリプチンにおいて製造販売後の自発報告として重篤例を含む腸閉塞の報告があり、また、類薬である他の DPP-4 阻害剤のいずれにおいても使用上の注意にて注意喚起されている。そのため、本配合剤投与中にも腸閉塞を起こす可能性があり、そ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た。 なお、本配合剤の国内臨床試験では、腸閉塞関連有害事象*は見られなかった。</p> <p>* 腸閉塞関連有害事象は、SMQ における「消化管の閉塞」の狭域に該当するすべての基本語と定義した。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 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： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」及び「副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 【選択理由】 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>	
間質性肺炎	
<p>重要な特定されたリスクとした理由： アログリプチンにおいて、製造販売後の自発報告として重篤例を含む間質性肺炎が報告されている。そのため、本配合剤投与中にも間質性肺炎を起こす可能性があり、そ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た。 なお、本配合剤の国内臨床試験では、間質性肺炎関連有害事象*は見られなかった。</p> <p>* 間質性肺炎関連有害事象は、SMQ における「間質性肺疾患」の狭域に該当するすべての基本語と定義した。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 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： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 【選択理由】 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>	

血管浮腫	
<p>重要な特定されたリスクとした理由： アログリプチンにおいて、製造販売後の自発報告として重篤例を含む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も報告されている。そのため、本配合剤投与中にも呼吸器症状を伴うような重篤な血管浮腫関連事象を起こす可能性があり、その臨床症状や転帰を考慮し、血管浮腫を重要な特定されたリスクとした。 なお、本配合剤の国内臨床試験では、血管浮腫関連有害事象*は見られなかった。</p> <p>* 血管浮腫関連有害事象は、SMQにおける「血管浮腫」の狭域に該当するすべての基本語と定義した。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 特定使用成績調査において、血管浮腫の発現状況の把握、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： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「副作用」の項に蕁麻疹を記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 【選択理由】 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>	
消化器症状	
<p>重要な特定されたリスクとした理由： メトホルミンにおいて、消化器症状は最も頻度の高い副作用として知られており、下痢等の症状により脱水に至る可能性もあることから注意が必要である。そのため、本配合剤投与中にも消化器症状を起こす可能性があり、本配合剤のベネフィット・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、消化器症状を重要な特定されたリスクとした。 なお、本配合剤の国内臨床試験における消化器症状関連有害事象*の発現状況を検討したところ、SYR-322-MET/CCT-001 試験では、アログリプチン単独群 [11.3% (8/71 例)] と比較して QD 併用群 [9.9% (15/152 例)] で発現頻度は同程度であり、BID 併用群 [18.5% (28/151 例)] と比較して QD 併用群でやや低かった。SYR-322/CCT-006 試験では、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群で発現頻度は、メトホルミン単独群 [8.0% (8/100 例)] と比較して 25 mg 併用群 [15.6% (15/96 例)] でやや高かったが、基本語ごとの発現頻度は同程度であった。</p> <p>* 消化器症状関連有害事象は、器官別大分類における「胃腸障害」に該当するすべての基本語と定義した。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 特定使用成績調査において、消化器症状の発現状況の把握、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】</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「使用上の注意」の「副作用」の項に記載し、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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者向け資材の提供 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。 2. 本配合剤の適正使用を目的とし、医療従事者向け資材の提供により、消化器症状の発現を早期発見及びその重症化を防ぐため選択した。

重要な潜在的リスク

感染症

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>DPP-4 阻害による免疫系への影響について多くの報告がある[1][2]。また、感染症については既存の DPP-4 阻害剤が対照群と比較して発現リスクを上昇させたという報告[3]と上昇させなかったという報告[4]がある。そのため、本配合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し、感染症を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>なお、本配合剤の国内臨床試験における感染症関連有害事象*の発現状況を検討したところ、SYR-322-MET/CCT-001 試験では、「免疫系障害」の有害事象は見られなかった。「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、アログリプチン単独群 [22.5% (16/71 例)] 及び BID 併用群 [22.5% (34/151 例)] と比較して QD 併用群 [26.3% (40/152 例)] で同程度であった。SYR-322/CCT-006 試験では、「免疫系障害」の有害事象の発現頻度はメトホルミン単独群 [0% (0/100 例)] と比較して 25 mg 併用群 [1.0% (1/96 例)] で同程度であった。「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度はメトホルミン単独群 [25.0% (25/100 例)] と比較して 25 mg 併用群 [33.3% (32/96 例)] で同程度であった。</p> <p>* 感染症関連有害事象は、器官別大分類における「感染症および寄生虫症」又は「免疫系障害」に該当するすべての基本語と定義した。</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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 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・評価を行うため選択した。
--

<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「使用上の注意」の「副作用」の項に鼻咽頭炎を記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>
--

悪性腫瘍

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>インクレチン関連薬と膵癌との因果関係に関して、関連があるとする報告[5]と関連がないとする報告[6][7]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。そのため、長期間の投与の影響は不明であり、本配</p>

<p>合剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性を考慮し、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>なお、本配合剤の国内臨床試験における悪性腫瘍関連有害事象*の発現状況を検討したところ、SYR-322-MET/CCT-001試験では、悪性腫瘍関連有害事象は見られなかった。SYR-322/CCT-006試験では、メトホルミン単独群 [0% (0/100例)] と比較して25 mg併用群 [1.0% (1/96例)] で発現頻度は同程度であった。</p> <p>* 悪性腫瘍関連有害事象は、器官別大分類における「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当するすべての基本語と定義した。</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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 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・評価を行うため選択した。
<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として、市販直後調査を実施する。 <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には、添付文書等での注意喚起について検討する。</p> <p>また、市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>
<p>類天疱瘡</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>アログリプチンにおいて、製造販売後の自発報告として重篤例を含む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。アログリプチンによる類天疱瘡の発現機序は不明であるが、本配合剤のベネフィット・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た。</p> <p>なお、本配合剤の国内臨床試験では、類天疱瘡関連有害事象*は見られなかった。</p> <p>* 類天疱瘡関連有害事象に該当する以下の基本語と定義した。 類天疱瘡、眼類天疱瘡</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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 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・評価を行うため選択した。
<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「使用上の注意」の「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

<p>・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。</p> <p>【選択理由】 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</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：
アログリプチンは腎機能の程度に応じて血中濃度の上昇が見られている。
本配合剤については、国内で実施したアログリプチンとメトホルミンを併用した臨床試験において、SYR-322-MET/CCT-001 試験では腎機能障害患者を、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験ではクレアチニンが施設基準値上限の 1.5 倍以上の患者を除外基準に設定しており、腎機能障害患者の安全性情報は十分には得られていない。また、2型糖尿病患者は糖尿病性腎症等の腎機能障害を合併する頻度が高く、腎機能障害患者での使用も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た。
なお、中等度以上の腎機能障害患者については禁忌としている。

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として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 特定使用成績調査

- 【選択理由】**
1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。
 2. 特定使用成績調査において、腎機能障害患者に本配合剤を使用した場合の安全性に係わる情報の収集・評価を行うため選択した。

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「使用上の注意」の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
 - ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。

- 【選択理由】**
市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。

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：
本配合剤の重要な特定されたリスクに肝機能障害・黄疸を設定している。
本配合剤については、国内で実施したアログリプチンとメトホルミンを併用した臨床試験において、SYR-322-MET/CCT-001 試験では肝機能障害患者を、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では AST 又は ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以上の患者を除外基準に設定しており、高度肝機能障害患者の安全性情報は十分には得られていない。また、2型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、肝機能障害患者での使用も想定されることから、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た。
なお、重度の肝機能障害患者については禁忌としている。

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として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 特定使用成績調査

- 【選択理由】**
1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。

	<p>2. 特定使用成績調査において、肝機能障害患者に本配合剤を使用した場合の安全性に係わる情報の収集・評価を行うため選択した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 【選択理由】 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>
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： 高齢者では、腎機能や肝機能の予備能が低下していることが多く、副作用を起こしやすい可能性がある。 本配合剤については、国内で実施したアログリプチンとメトホルミンを併用した臨床試験において、SYR-322-MET/CCT-001 試験では 75 歳以上を、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では 65 歳以上を除外しており、高齢者の安全性情報は十分には得られていない（SYR-322-MET/CCT-001 試験における 65 歳以上 75 歳未満の検討症例数：75 例）。また、2 型糖尿病患者は高齢者が多く、高齢者での使用も想定されることから、高齢者への投与時の安全性を重要な不足情報とした。</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 医薬品安全性監視活動 ・追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 2. 特定使用成績調査において、高齢者に本配合剤を使用した場合の安全性に係わる情報の収集・評価を行うため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 【選択理由】 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>
心血管系リスクへの影響	
	<p>重要な不足情報とした理由： 一般的に糖尿病患者では心血管系リスクが増加することが報告されており、経口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。しかし、長期使用例における情報が不足していることから、心血管系リスクへの影響を重要な不足情報とした。</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 医薬品安全性監視活動 ・追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 1. 市販直後調査により得られた情報を基に、販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。</p>

<p>2. 特定使用成績調査において、心血管系事象やバイタルサイン、心電図検査及び脂質代謝マーカーに関連する有害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】</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として、市販直後調査を実施する。 <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には、添付文書等での注意喚起について検討する。</p> <p>また、市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者に提供し、副作用の被害を最小化するため選択した。</p>

参考文献

- [1] Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW. CD26: A multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. Scand. J. Immunol. 2001;54:249-64.
- [2] Ohnuma K, Dang NH, Morimoto C. Revisiting an old acquaintance: CD26 and its molecular mechanisms in T cell function. Trends Immunol. 2008;29:295-301.
- [3] Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007;298(2):194-206.
- [4] Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e1369:1-15.
- [5] Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes. 2013;62(7):2595-604.
- [6] Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs - FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014;370(9):794-7.
- [7] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes and Metab. 2014;16:48-56.

1.2 有効性に関する検討事項

<p>使用実態下での腎機能障害を有する又は肝機能障害を有する又は高齢の 2 型糖尿病患者に対する長期投与時の有効性</p>	
<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>2 型糖尿病治療薬は、日常診療の使用実態下において長期間使用される可能性が高い。一方で、本配合剤に関する臨床試験では、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における有効性データが不足していることから、これらの患者集団に特に着目し、日常診療の使用実態下での腎機能障害を有する又は肝機能障害を有する又は高齢の 2 型糖尿病患者に対する本配合剤の長期投与時の有効性を検討することとした。</p>	
<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>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：</p> <p>特定使用成績調査において有効性に関する情報（HbA1c、空腹時血糖及び空腹時インスリン）を収集する。内容は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。</p>	
<p>配合剤への切替えに伴う患者の利便性向上</p>	
<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本配合剤の使用実態下で配合剤への切替えに伴う服薬アドヒアランスの向上と有効性との関連性を検討するため。</p>	
<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>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：</p> <p>前治療薬としてアログリプチン 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg（250 mg を 1 日 2 回）を併用している患者において、配合剤による服薬アドヒアランスの向上と有効性との関連性を特定使用成績調査で検討する。内容は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。</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： 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	
市販直後調査	
実施期間：販売開始から6ヵ月間	評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
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：乳酸アシドーシス、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）及び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、消化器症状 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</p> <p>【目的】 日常診療の使用実態下での腎機能障害（軽度）を有する又は肝機能障害（軽度又は中等度）を有する又は高齢（65歳以上）の2型糖尿病患者に対する本配合剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。また、前治療薬としてアログリプチンとして25 mg 及びメトホルミン塩酸塩として500 mg（250 mgを1日2回）を併用している患者を可能な限り登録し、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩を併用投与している患者での、本配合剤への切替えに伴う服薬アドヒアランスの向上と有効性との関連性を検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2017年2月～2019年6月30日 患者登録期間：2017年2月～2018年6月30日 予定症例数：600例（ただし、肝機能障害患者として300例登録する。） 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。</p> <p>【実施計画の根拠】 SYR-322-MET/CCT-001 試験の QD 併用群（アログリプチンとして25 mg 及びメトホルミン塩酸塩として500 mg の1日1回併用投与群）では、本配合剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに設定した事象の中で発現のみられた有害事象は、感染症関連有害事象（26.3%、40/152例）、消化器症状関連有害事象（9.9%、15/152例）、乳酸アシドーシス関連有害事象（1.3%、2/152例）及び肝機能障害関連有害事象（0.7%、1/152例）であった。以上を参考に、本調査では、本配合剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに設定した事象のうち上記の事象が0.7%以上の頻度で発現すると想定する。 このとき、当該事象の発現例数はポアソン分布に従うと仮定し、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者をそれぞれ300例ずつ収集する場合、各集団について、0.7%以上の頻度で発現する事象を少なくとも1例検出する確率は87%以上となることから、SYR-322-MET/CCT-001 試験で報告のあった本配合剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに設定した事象について一定の評価が可能と考える。なお、さらに発現頻度の低い事象については、本調査に加えて自発報告や文献等の情報も特に考慮のうえ、総合的に安全性評価を行う予定である。 一方、過去に実施したネシーナ錠の特定使用成績調査「2型糖尿病 ビグアナイド系薬剤併用」に登録された腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者の登録状況を踏まえると、肝機能障害患者の症例登録が最も困難と考えられる。そこで、特に本調査における肝機能障害患者の確実な症例登録を行うことを考慮し、肝機能障害患者を300例登録することとする。このとき、上述の特定使用成績調査における各患者層の重複割合を踏まえると、腎機能障害患者及び高齢者についてもそれぞれ約300例が登録できる見込みとなる。 また、本調査全体で600例を収集すれば、アログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用から本配合剤への切替えに伴う患者の利便性向上についても一定の評価が可能と考える。</p> <p>【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。</p>	

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、以下の内容を踏まえて、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

特定使用成績調査

「 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： 添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
患者向け資材（患者服薬注意書）の提供	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：乳酸アシドーシス、低血糖</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乳酸アシドーシス 服用時の注意事項、初期の症状等について患者の確実な理解を促し、乳酸アシドーシスの発現を未然に防ぐ又は早期発見につなげるため、情報を提供する。 ・低血糖 低血糖症状、発現時の対処方法等について患者の理解を促し、低血糖の発現を未然に防ぐ又は早期発見につなげるため及びその重症化を防ぐため、情報を提供する。 <p>【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及び配布を要請する。</p> <p>【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】 安全性定期報告書作成時点での乳酸アシドーシス及び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</p>
医療従事者向け資材（患者説明用資材）の提供	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：乳酸アシドーシス、低血糖、消化器症状</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乳酸アシドーシス 乳酸アシドーシスの発現を未然に防ぐ又は早期発見につなげるため、禁忌や慎重投与の内容、早期検出及び適切な診断・治療のための情報を提供する。 ・低血糖 低血糖の発現を未然に防ぐ又は早期発見につなげるため及びその重症化を防ぐため、服薬指導によって患者の理解を促すための情報を提供する。 ・消化器症状 消化器症状の発現の早期発見及びその重症化を防ぐため、早期検出及び適切な診断・治療のための情報を提供する。 <p>【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に提示のうえ、説明することを要請する。</p> <p>【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】 安全性定期報告書作成時点での乳酸アシドーシス、低血糖及び消化器症状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</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				
自発報告、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）				
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	実施中	調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	目標症例数600例	・安全性定期報告時 ・最終集計時	販売開始3ヵ月後に実施予定	最終集計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
特定使用成績調査	目標症例数600例	・安全性定期報告時 ・最終集計時	販売開始3ヵ月後に実施予定	最終集計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（作成及び改訂）及び患者向医薬品ガイドによる医療従事者への情報提供及び注意喚起を行う。		
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	実施中
患者向け資材の提供	安全性定期報告時	実施中
医療従事者向け資材の提供	安全性定期報告時	実施中