

ザファテック錠 100mg

ザファテック錠 50mg

ザファテック錠 25mg

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の責任は、帝人ファーマ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。

帝人ファーマ株式会社

ザファテック錠 100mg 他に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ザファテック錠 100 mg、 同 50 mg、同 25 mg	有効成分	トレラグリプチンコハク酸塩
製造販売業者	帝人ファーマ株式会社	薬効分類	87396
提出年月日		令和 5 年 12 月 1 日	

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】	【重要な不足情報】
低血糖	皮膚障害	腎機能障害患者への投与時の安全性
	急性膵炎	
	QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈	肝機能障害患者への投与時の安全性
	腸閉塞	
	感染症	高齢者への投与時の安全性
	悪性腫瘍	心血管系リスクへの影響
	過量投与・過量服用に関連する事象	
	類天疱瘡	

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](#)

↓ 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

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を検討し、実行する](#)

追加の医薬品安全性監視活動

[該当なし](#)

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

[該当なし](#)

↓ 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

通常のリスク最小化活動

[電子添文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

[患者向け資材 \[ザファテック錠を服用される患者さんへ \(患者服薬注意書：低血糖\) 及びザファテック錠を服用される患者さんへ \(患者服薬注意書：過量投与・過量服用に関連する事象\)\] の作成及び提供](#)

[医療従事者向け資材 \[ザファテック錠を服用される患者さんへ \(患者説明用資材：過量投与・過量服用に関連する事象\)\] の作成及び提供](#)

[本剤の包装形態の工夫](#)

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

会社名：帝人ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2015年3月26日	薬効分類	87396
再審査期間	8年	承認番号	①22700AMX00643000 ②22700AMX00642000 ③30100AMX00217000
国際誕生日	2015年3月26日		
販売名	①ザファテック錠 100 mg ②ザファテック錠 50 mg ③ザファテック錠 25 mg		
有効成分	トレラグリプチンコハク酸塩		
含量及び剤形	①トレラグリプチンとして 100 mg を含有するフィルムコーティング錠 ②トレラグリプチンとして 50 mg を含有するフィルムコーティング錠 ③トレラグリプチンとして 25 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。		
効能又は効果	2 型糖尿病		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	<u>2023 年 12 月 1 日に帝人ファーマ株式会社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。</u>		

変更の履歴

前回提出日

令和3年9月17日

変更内容の概要：

- ① 製造販売元の会社名を「武田薬品工業株式会社」から「帝人ファーマ株式会社」へ変更。
- ② 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報の医薬品安全性監視活動の内容から追加の医薬品安全性監視活動を削除及びその選択理由の変更。
- ③ 「1.2 有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」からザファテック錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 長期投与」を削除。
- ④ 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動からザファテック錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 長期投与」及びザファテック錠 25mg 特定使用成績調査「高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者での長期使用に関する調査」を削除。
- ⑤ 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」からザファテック錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 長期投与」を削除。
- ⑥ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」のザファテック錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 長期投与」の実施状況を「終了」に変更、報告書の作成予定日を「作成済（2023年6月提出）」に変更。
- ⑦ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」のザファテック錠 25mg 特定使用成績調査「高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者での長期使用に関する調査」の実施状況を「終了」に変更、報告書の作成予定日を「作成済（2023年6月提出）」に変更。
- ⑧ 「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」のザファテック錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 長期投与」の実施状況を「終了」に変更、報告書の作成予定日を「作成済（2023年6月提出）」に変更。
- ⑨ 「添付文書」から「電子添文」への記載変更。（軽微変更）
- ⑩ 通知に基づく様式変更。（軽微変更）

変更理由：

- ① 製造販売承認の承継のため。
- ②～⑧ 特定使用成績調査が終了したため。
- ⑨ 添付文書の電子化に伴う記載整備のため。
- ⑩ 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付 薬生薬審発0318第2号及び薬生安発0318第1号）に基づく様式変更のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

ザファテック錠（以下、本剤）は経口血糖降下薬で初めての週1回投与製剤であることから、以下の安全性検討事項に加えて、予測できない副作用の発現には特に留意し、頻回の副作用分析を実施する等、適切に対処する。

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>本剤は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、DPP-4）活性を阻害し、グルカゴン様ペプチド-1（以下、GLP-1）の血中濃度を維持することで、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る。しかしながら、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、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はある。また、類薬である他のDPP-4阻害剤とスルホニルウレア系薬剤との併用においては重症低血糖が報告されている〔「インクレチン（GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬）の適正使用に関する委員会からのRecommendation」2011年9月29日修正〕。</p> <p>本剤については、国内で実施した二重盲検比較試験（CCT-001試験及びCCT-002試験）において、本剤群で低血糖症の発現は認められなかった。長期投与試験（OCT-001試験）で認められた低血糖症の副作用の発現頻度は、単独長期投与例、スルホニルウレア系薬剤併用長期投与例、速効型インスリン分泌促進剤併用長期投与例、ビッグアナイド系薬剤併用長期投与例及びチアゾリジン系薬剤併用長期投与例でそれぞれ0.4%（1/248例）、3.2%（5/158例）、1.5%（1/67例）、1.4%（1/70例）及び1.4%（1/72例）であり、α-グルコシダーゼ阻害剤併用長期投与例（0/65例）ではみられなかった。程度はすべて軽度であった。また、重篤な低血糖症は報告されなかった。高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者を対象とした臨床試験（3003試験）において、本剤25mgの12週間投与群で認められた低血糖症は、低血糖14.5%（8/55例）、無自覚性低血糖1.8%（1/55例）で、プラセボ群では低血糖7.7%（4/52例）、無自覚性低血糖0%（0/52例）であった。また、本剤25mgの12週間投与群で、さらに40週間投与継続した場合（計52週間投与）では、低血糖21.8%（12/55例）、無自覚性低血糖1.8%（1/55例）であった。プラセボ群で12週後より引き続き、本剤25mgを40週間投与した場合は、低血糖14.6%（7/48例）、無自覚性低血糖0%（0/48例）であった。程度はすべて軽度であった。また、重篤な低血糖症は報告されなかった。</p> <p>国内で実施したインスリン製剤との併用臨床試験（CCT-101試験）において、本剤とインスリン製剤を12週間併用した群で認められた低血糖症は、低血糖10.3%（12/116例）、無自覚性低血糖0%（0/116例）で、インスリン製剤単独群では低血糖8.9%（11/124例）、無自覚性低血糖0.8%（1/124例）であった。また、本剤とインスリン製剤を併用した群で、さらに40週間併用を継続した場合（計52週間併用）では、低血糖19.0%（22/116例）、無自覚性低血糖0.9%（1/116例）であった。また、重篤な低血糖症は報告されなかった。</p> <p>以上より、臨床試験からは本剤による低血糖症の発現頻度の明らかな上昇はみられていないものの、低血糖症の報告があり、本剤のOCT-001試験及びCCT-101試験においてもスルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤を併用した際に低血糖症の発現頻度が高い傾向があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、低血糖の発現状況、重篤性及び症例概要等の情報を収集、評価するため。</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、<u>電子添文</u>の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10.2 併用注意」及び「11.1 重大な副作用」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、患者向け資材を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えられることから、通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>による医療従事者への情報提供及び患者向医薬品ガイドによる患者への情報提供を行うとともに、追加のリスク最小化活動として患者向け資材の作成及び提供により、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ため。</p>
--	---

重要な潜在的リスク

皮膚障害

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>類薬である他の DPP-4 阻害剤の非臨床試験において、サルへの投与で、用量と投与期間に依存した壊死性皮膚症状が認められたとの報告がある。また、他の DPP-4 阻害剤において、製造販売後に重篤例を含む皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑等の自発報告があり、使用上の注意においてこれらに関する注意喚起がなされている。</p> <p>本剤については、皮膚毒性を確認することを主目的とした非臨床試験において、懸念すべき壊死性皮膚所見はみられなかった。また、国内で実施した二重盲検比較試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3003 試験、以下あわせて、国内比較試験）における皮膚疾患関連有害事象*の発現状況を検討したところ、CCT-001 試験では本剤 100 mg 群の発現頻度 [9.1% (5/55 例)] がプラセボ群 [0% (0/55 例)] と比較してやや高かったものの、他の本剤群（12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群、200 mg 群）では同程度であり、CCT-002 試験では本剤 100 mg 群の発現頻度 [4.0% (4/101 例)] はプラセボ群 [6.0% (3/50 例)] と同程度であった。3003 試験では本剤 25 mg の 12 週間投与群の発現頻度 [7.3% (4/55 例)] はプラセボ群 [9.6% (5/52 例)] と同程度であった。また、他の DPP-4 阻害剤で報告されているような重篤な事象の発現例はなかった。</p> <p>以上より、本剤について非臨床試験、臨床試験のいずれからでも皮膚疾患関連有害事象の発現リスクはみられていない。しかしながら、他の DPP-4 阻害剤において皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑等が報告されていること及び軽微な発疹等が重症化した場合には、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*：皮膚疾患関連有害事象は、器官別大分類別有害事象のうち「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象と定義した。</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"> ・ 通常医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常医薬品安全性監視活動において、皮膚障害の発現状況、重篤性及び症例概要等の情報を収集、評価するため。</p>
--	---

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「11.2 その他の副作用」の項に発疹及びそう痒を記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えられることから、通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>による医療従事者への情報提供を行うため。</p>
--	---

急性膵炎

重要な潜在的リスクとした理由：

膵臓は、本剤を含む DPP-4 阻害剤及び GLP-1 受容体作動薬の作用部位であり、また、類薬である他の DPP-4 阻害剤及び GLP-1 受容体作動薬で、製造販売後に急性膵炎の報告があり、それら薬剤の多くで、使用上の注意において注意喚起されている。

一方、本剤の国内比較試験において、急性膵炎関連有害事象*の発現頻度は、すべての本剤群とプラセボ群で同程度であった。急性膵炎関連有害事象のうち、MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries：以下、SMQ) における「急性膵炎」の狭域に該当する因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。また、非臨床試験においても、急性膵炎の発現リスクに関連する所見はみられていない。

以上より、本剤について非臨床試験、臨床試験のいずれからも急性膵炎の発現リスクはみられていないが、急性膵炎が発現した場合には入院加療を要する可能性もあり、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうることから、重要な潜在的リスクとした。

*：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及び広域に該当する基本語のうち臨床検査値（血液・尿検査）に関連する有害事象と定義した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動において、急性膵炎の発現状況、重篤性及び症例概要等の情報を収集、評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えられることから、通常のリスク最小化活動として電子添文による医療従事者への情報提供及び患者向医薬品ガイドによる患者への情報提供を行うため。

QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈

重要な潜在的リスクとした理由：

海外で実施した健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 (CPH-005 試験) において、本剤の通常用量の 2 倍となる 200 mg 群では QT/QTc 間隔の延長はみられなかったものの、800 mg 群で QT/QTc 間隔の延長がみられた。その後実施した長期投与を含む国内臨床試験 (CCT-002 試験、OCT-001 試験及び OCT-002 試験) において、精確な心電図測定による QT/QTc 間隔延長のリスク評価及び QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈関連有害事象*の検討を行った。その結果、QT/QTc 間隔の延長はみられなかった。QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈関連有害事象は意識消失が 1 例発現したが、治験薬との因果関係は否定された。3003 試験で認められた QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈関連有害事象は、本剤 25 mg の 12 週間投与群で 1.8% (1/55 例)、プラセボ群で 7.7% (4/52 例) であった。また、非臨床試験において、QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈の発現リスクに関連する所見はみられていない。

以上より、本剤について非臨床試験、臨床試験のいずれからも QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈の発現リスクはみられていないが、QT/QTc 間隔の延長はトルサード ド ポアント、心室性頻脈等をもたらす可能性もあり、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうることから、重要な潜在的リスクとした。

*：QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈関連有害事象に該当する有害事象名（基本語）

	<p>トルサード ド ポイント、突然死、心臓死、心突然死、心停止、心肺停止、心室性頻脈、心室性頻脈性不整脈、心室性不整脈、心室細動、心細動、心室粗動、意識変容状態、失神、意識消失、痙攣発作、てんかん、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、心電図 QT 間隔異常、心電図再分極異常、心電図 U 波異常</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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈関連有害事象の発現状況、重篤性及び症例概要等の情報を収集、評価するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「15.1 臨床使用に基づく情報」及び「17.3 その他」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えられることから、通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>による医療従事者への情報提供を行うため。</p>
腸閉塞	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>類薬である他の DPP-4 阻害剤で、製造販売後に腸閉塞の報告があり、いずれの薬剤においても、使用上の注意にて注意喚起されている。</p> <p>一方、本剤の国内比較試験における腸閉塞関連有害事象*の発現状況を検討したところ、CCT-001 試験の本剤 200 mg 群で消化管運動障害が 1 例報告されたのみであった。プラセボ群ではみられなかった。また、非臨床試験において、腸閉塞の発現リスクに関連する所見はみられていない。</p> <p>以上より、本剤について非臨床試験、臨床試験のいずれからも腸閉塞の発現リスクはみられていない。しかしながら、他の DPP-4 阻害剤において腸閉塞が報告されていること及び腸閉塞が発現した場合には入院加療を要する可能性もあり、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうることから、重要な潜在的リスクとした。</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：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、腸閉塞の発現状況、重篤性及び症例概要等の情報を収集、評価するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えられることから、通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>による医療従事者への情報提供及び患者向医薬品ガイドによる患者への情報提供を行うため。</p>
感染症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>

<p>in vitro の実験においては、DPP-4 阻害による免疫系の機能への影響について多くの報告がある (Scand. J. Immunol. 2001;54:249, Trends Immunol. 2008;29:295.)。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 (JAMA. 2007;298(2):194) と上昇させなかったという報告 (BMJ 2012;344:e1369:1) がある。</p> <p>非臨床試験において、感染症の発現リスクに関連する所見はみられていない。</p> <p>本剤の国内で実施した二重盲検比較試験 (CCT-001 試験及び CCT-002 試験) において、器官別大分類のうち「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して、すべての本剤群で同程度又はやや低かった。一方、3003 試験において、器官別大分類のうち「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は、本剤 25 mg の 12 週間投与群で 30.9% (17/55 例)、プラセボ群で 19.2% (10/52 例) であった。</p> <p>以上より、本剤について非臨床試験、臨床試験のいずれからも感染症の発現リスクはみられていないが、DPP-4 阻害による免疫系への影響や感染症のリスク上昇の可能性を考慮し、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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、感染症の発現状況、重篤性及び症例概要等の情報を収集、評価するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「11.2 その他の副作用」の項に鼻咽頭炎を記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えられることから、通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>による医療従事者への情報提供を行うため。</p>	
<p>悪性腫瘍</p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <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 (Diabetes. 2013;62(7):2595) と関連がないとする報告 (N Engl J Med. 2014;370(9):794, Diabetes Obes and Metab. 2014;16:48) 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。</p> <p>一方、国内比較試験において、器官別大分類のうち「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)」に該当する有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。また、非臨床試験においても、悪性腫瘍の発現リスクに関連する所見はみられていない。</p> <p>以上より、本剤について非臨床試験、臨床試験のいずれからも悪性腫瘍の発現リスクはみられていないが、インクレチン関連薬と膵癌との因果関係や DPP-4 を長期間阻害したときの全身への影響については、不明な点が多いことを考慮し、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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、悪性腫瘍の発現状況、重篤性及び症例概要等の情報を収集、評価するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p>	

	<p>【選択理由】 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、検討する。</p>
<p>過量投与・過量服用に関連する事象</p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由： 既存の経口血糖降下薬の用法は連日投与であるのに対し、本剤の用法・用量は「通常、成人にはトレラグリブチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。」である。 海外で実施した 2 型糖尿病患者を対象とした第 2 相用量設定試験（006 試験）において、本剤 100 mg を 12 週間連日投与したときの有害事象の発現頻度はプラセボ群と同程度であった。 しかしながら、本剤の週 1 回服用という特性から投薬過誤の可能性は否定できず、本剤の過量投与・過量服用時には、低血糖等の事象が起こりうることを踏まえ、過量投与・過量服用に関連する事象を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： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、過量投与例が報告された際には、詳細な情報を収集し、得られた情報を症例ごとに個別に評価するため。</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、<u>電子添文</u>の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「13. 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。 1. 医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成及び提供 2. 本剤の包装形態の工夫 【選択理由】 適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えられることから、通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>による医療従事者への情報活動及び患者向医薬品ガイドによる患者への情報活動を行うとともに、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成及び提供により、本剤の用法・用量の徹底を図るため。また、本剤の包装に際して、ブリスターカードを用いて服薬時期や服薬上の注意事項を表示し、適正使用の徹底を図るため。</p>	
<p>類天疱瘡</p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤において、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。既往歴又は合併症として類天疱瘡を有する患者や、類天疱瘡を好発することが知られている高齢者で報告されており、本剤との関連は強く示唆されていない。 本剤の国内比較試験において、類天疱瘡関連有害事象*の報告はみられなかった。また、非臨床試験においても、類天疱瘡の発現リスクに関連する所見はみられていない。 以上より、本剤について非臨床試験、臨床試験のいずれからも類天疱瘡の発現リスクはみられていないが、本剤による類天疱瘡の発現機序は不明であるものの、製造販売後で本剤を含む DPP-4 阻害剤において類天疱瘡が報告されていること及び類天疱瘡は場合によっては長期間にわたる治療が必要となることもあり、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうることから、重要な潜在的リスクとした。 *：類天疱瘡関連有害事象は、MedDRA 基本語「類天疱瘡」及び「眼類天疱瘡」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</p>	

<p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、類天疱瘡の発現状況、重篤性及び症例概要等の情報を収集、評価するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えられることから、通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>による医療従事者への情報提供及び患者向医薬品ガイドによる患者への情報提供を行うため。</p>

重要な不足情報
<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>本剤は主に腎から排泄される。海外で実施した健康成人及び腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 [101 試験 (軽度腎機能障害患者 6 例、中等度腎機能障害患者 6 例、高度腎機能障害患者 6 例、末期腎不全患者 5 例、単回投与)] において本剤の薬物動態を検討した結果、腎機能障害の程度が高いほど、本剤の曝露量 (AUC) が増加し、中等度腎機能障害患者では健康成人と比較して 2.06 倍となることが確認されたため、中等度腎機能障害患者における投与量を通常用量 (100 mg) の半量 (50 mg) とした。</p> <p>国内臨床試験 [CCT-001 試験 (12 週間)、CCT-002 試験 (24 週間)、OCT-001 試験 (52 週間) 及び OCT-002 試験 (12 週間) (これらの試験の本剤群における軽度腎機能障害患者：210 例、中等度以上腎機能障害患者：19 例)] において、腎機能障害患者の安全性に及ぼす影響を評価するため、有害事象の発現頻度について、腎機能の程度による部分集団解析を行ったところ、有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。</p> <p>高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (3003 試験：本剤 25 mg 投与) において、安全性に関する新たな懸念はみられなかった。</p> <p>しかしながら、中等度以上の腎機能障害患者及び末期腎不全患者の安全性に関しては、本剤が投与された患者数が少なく情報が不足しており、実臨床において様々な背景要因をもつ患者に広く使用された際に、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる可能性もあることから、重要な不足情報とした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、腎機能障害患者に<u>本剤を使用した場合の安全性プロファイル</u>について検討、評価するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「9.2 腎機能障害患者」及び「16.6 特定の背景を有する患者」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えられることから、通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>による医療従事者への情報提供及び患者向医薬品ガイドによる患者への情報提供を行うため。</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>海外で実施した健康成人及び中等度肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 [102 試験（中等度肝機能障害患者 8 例、単回投与）] において本剤の薬物動態を検討した結果、本剤の AUC(0-inf)及び Cmax は、健康成人と比較して大きな違いはなかった。</p> <p>国内臨床試験 [CCT-001 試験（12 週間）、CCT-002 試験（24 週間）、OCT-001 試験（52 週間）及び 3003 試験（52 週間/40 週間）（これらの試験の本剤群における肝胆道系障害を有する被験者数：420 例）] において、肝機能障害患者の安全性に及ぼす影響を評価するため、有害事象の発現頻度について、肝機能障害の有無別による部分集団解析を行ったところ、有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。</p> <p>しかしながら、高度肝機能障害患者の薬物動態については検討しておらず、また臨床試験における安全性の検討も限られているが、実臨床において様々な背景要因をもつ患者に広く使用された際に、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる可能性もあることから、重要な不足情報とした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、肝機能障害患者に本剤を使用した場合の安全性プロファイルについて検討、評価するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、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、検討する。</p>	
<p>高齢者への投与時の安全性</p>	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内臨床試験 [CCT-001 試験（12 週間）及び OCT-001 試験（52 週間）] において本剤の薬物動態について、非高齢者（65 歳未満）と高齢者（65 歳以上）を比較した結果、本剤の AUC(0-168)及び Cmax に大きな違いはなかった。</p> <p>国内臨床試験 [CCT-001 試験（12 週間）、CCT-002 試験（24 週間）、OCT-001 試験（52 週間）、OCT-002 試験（12 週間）及び 3003 試験（52 週間/40 週間）（これらの試験の本剤群における 65 歳以上の被験者数：416 例、うち 75 歳以上の被験者：69 例）] において、非高齢者（65 歳未満）と高齢者（65 歳以上）の安全性に及ぼす影響を評価するため、部分集団解析を行ったところ、高齢者の層において有害事象の発現頻度に一定の傾向はみられなかった。</p> <p>しかしながら、75 歳以上の高齢者の安全性に関しては、本剤が投与された患者数が少なく情報が不足しており、実臨床において様々な背景要因をもつ患者に広く使用された際に、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる可能性もあることから、重要な不足情報とした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、高齢者に本剤を使用した場合の安全性プロファイルについて検討、評価するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「9.8 高齢者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p>	

	<p>【選択理由】</p> <p>適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えられることから、通常のリスク最小化活動として電子添文による医療従事者への情報提供及び患者向医薬品ガイドによる患者への情報提供を行うため。</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>本剤の国内比較試験における心血管系有害事象*の発現頻度を検討したところ、CCT-001 試験（12 週間）では本剤 50 mg 群の発現頻度 [5.9% (3/51 例)] がプラセボ群 [0% (0/55 例)] と比較してやや高かったものの、他の本剤群（12.5 mg 群：54 例、25 mg 群：52 例、100 mg 群：55 例、200 mg 群：54 例）では同程度であり、CCT-002 試験（24 週間）では本剤 100 mg 群の発現頻度 [5.9% (6/101 例)] はプラセボ群 [8.0% (4/50 例)] と同程度であった。3003 試験では本剤 25 mg の 12 週間投与群の発現頻度 [3.6% (2/55 例)] はプラセボ群 [1.9% (1/52 例)] と同程度であった。また、バイタルサイン、心電図検査及び脂質代謝マーカー並びにそれらに関連する有害事象の発現頻度も、プラセボ群と同程度であった。</p> <p>以上より、現時点において本剤について心血管系リスクはみられていないが、糖尿病患者では一般的に心血管系リスクが高く、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り、長期使用例における情報が不足していることから、重要な不足情報とした。</p> <p>*：心血管系有害事象は、SMQ における「心筋梗塞」又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」の広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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、心血管系有害事象の発現状況、重篤性及び症例概要等の情報を収集、評価するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、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、検討する。</p>	

1.2 有効性に関する検討事項

<p>使用実態下におけ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>日常診療の使用実態下における 2 型糖尿病患者に対する本剤の長期投与時の有効性を検討するため。なお、本剤の長期投与時の有効性について初回承認時までには得られているデータは、第 3 相単独長期投与又は併用長期投与試験（OCT-001 試験） [680 例（単独投与例、スルホニルウレア系薬剤併用例、速効型インスリン分泌促進剤併用例、α-グルコシダーゼ阻害剤併用例、ビッグアナイド系薬剤併用例及びチアゾリジン系薬剤併用例でそれぞれ 248 例、158 例、67 例、65 例、70 例及び 72 例）、52 週間] の結果のみである。</p> <p>製造販売後臨床試験として実施したインスリン製剤との併用臨床試験（CCT-101 試験）では、52 週間併用例 116 例、インスリン製剤単独群（12 週間）から本剤併用（40 週間）への切り替え群 124 例の長期投与時における有効性データが得られている。</p> <p>また、高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験（3003 試験）では、25 mg の 52 週間投与例 55 例、40 週間投与例 48 例の長期投与時における有効性データが得られている。</p>	

有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

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を検討し、実行する。
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 電子添文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	
患者向け資材〔ザファテック錠を服用される患者さんへ（患者服薬注意書：低血糖）及びザファテック錠を服用される患者さんへ（患者服薬注意書：過量投与・過量服用に関連する事象）〕の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖、過量投与・過量服用に関連する事象</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 低血糖 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。 ・ 過量投与・過量服用に関連する事象 用法・用量及び用法・用量に関連する注意事項について患者の理解を促し過量投与を未然に防止する。 <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】 安全性定期報告時に、資材配布状況並びに低血糖及び過量投与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。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
医療従事者向け資材〔ザファテック錠を服用される患者さんへ（患者説明用資材：過量投与・過量服用に関連する事象）〕の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 過量投与・過量服用に関連する事象</p> <p>【目的】 用法・用量及び用法・用量に関連する注意事項について医療従事者に周知することで患者の理解を促し過量投与を未然に防止する。</p> <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上、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】 安全性定期報告時に、資材配布状況及び過量投与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。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

本剤の包装形態の工夫

【安全性検討事項】

過量投与・過量服用に関連する事象

【目的】

本剤の包装形態をブリスターカードにすることで、服薬時期や服薬上の注意事項を表示し、適正使用の徹底を図る。

【具体的な方法】

納入時に医療従事者に対して、上記患者向け及び医療従事者向け資材とともに提供・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】

安全性定期報告時に、過量投与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には、包装形態の改訂等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時

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を検討し、実行する。				
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6ヵ月後	終了	作成済（2016年1月提出）
ザファテック錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 長期投与」	目標症例数 3,000例	安全性定期報告時	終了	作成済（2021年6月提出）
		中間集計時		
		最終集計時		
インスリン製剤との併用臨床試験	目標症例数 250例	解析結果判明時	終了	作成済（2018年1月提出）
ザファテック錠 25 mg 特定使用成績調査「高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者での長期使用に関する調査」	目標症例数 85例	安全性定期報告時	終了	作成済（2023年6月提出）
		調査終了8ヵ月後（報告書作成時）		

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
ザファテック錠 特定使用成績調査「2型糖尿病 長期投与」	目標症例数 3,000例	最終集計時	終了	作成済（2023年6月提出）
インスリン製剤との併用臨床試験	目標症例数 250例	解析結果判明時	終了	作成済（2018年1月提出）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文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		
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
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了
患者向け資材〔ザファテック錠を服用される患者さんへ（患者服薬注意書：低血糖）及びザファテック錠を服用される患者さんへ（患者服薬注意書：過量投与・過量服用に関連する事象）〕の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
医療従事者向け資材〔ザファテック錠を服用される患者さんへ（患者説明用資材：過量投与・過量服用に関連する事象）〕の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
本剤の包装形態の工夫	安全性定期報告時	実施中

