

ソリクア配合注ソロスター®に係る 医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

ソリクア配合注ソロスター®に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ソリクア配合注ソロスター®	有効成分	日局インスリン グラルギン (遺伝子組換え) / リキシセナチド
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	396
	提出年月日		2023年8月17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】
胃腸障害 (悪心、嘔吐等)	悪性新生物	腎機能障害患者での使用
過敏症反応	膵癌	GLP-1 受容体作動薬 (インスリン製剤との併用を含む) から本配合剤切替え時の安全性
低血糖	甲状腺髄様癌	
膵炎	投薬過誤 (新たな用量単位による投与量設計間違い、注射用の糖尿病治療薬との取り違えを含む)	
急性胆道系疾患	免疫原性 / 中和作用	
	急性腎障害	
	腸閉塞	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査
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
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成・配布
患者向け資材の作成・配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：サノフィ株式会社

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	2020年3月25日	薬効分類	396
再審査期間	4年	承認番号	30200AMX00426000
国際誕生日	2016年11月21日		
販売名	ソリクア配合注ソロスター®		
有効成分	日局インスリン グラルギン（遺伝子組換え）/リキシセナチド		
含量及び剤型	1キット（3 mL）中インスリン グラルギン（遺伝子組換え）300単位及びリキシセナチド 300µg 含有		
用法及び用量	通常、成人には、5～20 ドーズ（インスリン グラルギン/リキシセナチドとして5～20 単位/5～20µg）を1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回5～10 ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1日20 ドーズを超えないこと。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン グラルギン1単位及びリキシセナチド1 µg が含まれる。		
効能又は効果	インスリン療法が適応となる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			

変更の履歴

前回提出日：

令和5年4月11日

変更内容の概要：

- ① 追加の医薬品安全性監視計画としていたデータベース調査①をデータベース調査とし、データベース調査②を削除。データベース調査計画の概要について疫学調査相談の結果を反映し詳細を追記。

変更理由：

- ① データベース調査①と②を1つの製造販売後データベース調査とする計画へ変更し、調査計画を確定したため。

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	
胃腸障害（悪心、嘔吐等）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般的に GLP-1受容体作動薬投与患者において悪心、嘔吐等の胃腸障害が発現することが知られており、本配合剤の有効成分であるリキシセナチドにおいても、国内市販後に重篤な胃腸障害が報告されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤投与中においても悪心、嘔吐等の胃腸障害を発現し、重症化した場合に患者の日常生活に支障をきたす可能性があるため、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内第III相比較試験3試験（EFC14112試験、EFC14113試験、EFC14114試験）において胃腸障害を発現した患者の割合は、インスリン グラルギンを対照としたEFC14113及びEFC14114試験併合（治験薬投与期間26週間。以下同様）で本配合剤投与群29.7%（153/515名）、インスリン グラルギン投与群11.8%（61/518名）、リキシセナチドを対照としたEFC14112試験（治験薬投与期間52週間。以下同様）で本配合剤投与群36.0%（58/161名）、リキシセナチド投与群50.0%（80/160名）であった。本配合剤投与群における胃腸障害の発現割合は、インスリン グラルギン投与群と比較して高く、リキシセナチド投与群と比較して低かった。</p> <p>また、胃腸障害のうち本配合剤投与群で最も多く認められた事象は悪心であった。悪心により投与中止に至った患者の割合は、EFC14113及びEFC14114試験併合で本配合剤投与群1.0%（5/515名）、インスリン グラルギン投与群では認められず、EFC14112試験で本配合剤投与群1.2%（2/161名）、リキシセナチド投与群5.0%（8/160名）であった。</p> <p>嘔吐により投与中止に至った患者の割合は、EFC14113及びEFC14114試験併合で本配合剤投与群及びインスリン グラルギン投与群では認められず、EFC14112試験でリキシセナチド投与群0.6%（1/160名）のみであった。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本配合剤の有効成分であるリキシセナチドによる胃腸障害（悪心、嘔吐等）に関する情報について、臨床試験及び製造販売後において一定の情報が得られていることから、本配合剤においては通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行うこととした。</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、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文に記載して注意喚起する。 <p>追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】 医療関係者及び患者に対し本配合剤における胃腸障害（悪心、嘔吐等）に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>過敏症反応</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般的にインスリン製剤及び GLP-1受容体作動薬投与患者において過敏症反応が発現することが知られており、本配合剤の有効成分であるインスリン グラルギン及びリキシセナチドにおいても、各単剤の国内外の臨床試験及び製造販売後に血管浮腫、ショック、アナフィラキシー等の過敏症反応が報告されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤投与中においても過敏症反応を発現し重篤な転帰に至る可能性があるため、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験においてアレルギー反応を発現した患者の割合は、EFC14113及び EFC14114試験併合で本配合剤投与群2.3%（12/515名）、インスリン グラルギン投与群2.3%（12/518名）、EFC14112試験で本配合剤投与群4.3%（7/161名）、リキシセナチド投与群3.8%（6/160名）であった。血管浮腫や重篤なアレルギー反応は、いずれの国内第 III 相試験投与群においても認められなかった。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本配合剤の有効成分による過敏症反応に関する情報について、臨床試験及び製造販売後において一定の情報が得られていることから、本配合剤においては通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行うこととした。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文に記載して注意喚起する。 <p>追加のリスク最小化活動</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し本配合剤における過敏症反応に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>低血糖</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>インスリン製剤では低血糖は一般的に頻度の高い副作用であり、本配合剤の有効成分であるインスリン グラルギンにおいても、国内外の製造販売後に重篤を含む低血糖が報告されている。</p> <p>また、GLP-1受容体作動薬ではその作用機序から単独投与では低血糖の発現リスクは低いと考えられているが、スルホニルウレア剤やインスリン製剤との併用において発現リスクが高くなることが知られている。本配合剤の有効成分であるリキシセナチドにおいても、国内外の製造販売後に、重篤を含む低血糖を発現した症例や、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ意識消失に至った症例が報告されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤においても低血糖を発現し重篤な転帰に至る可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験において、重症低血糖は本配合剤投与群及びリキシセナチド投与群では認められず、EFC14113試験のインスリン グラルギン投与群0.4% (1/257名) のみに認められた。</p> <p>本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験において血漿グルコース70 mg/dL (3.9 mmol/L) 以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は、EFC14112試験で本配合剤投与群18.0% (29/161名)、リキシセナチド投与群4.4% (7/160名)、EFC14113試験で本配合剤投与群18.8% (48/255名)、インスリン グラルギン投与群16.7% (43/257名)、EFC14114試験で本配合剤投与群14.2% (37/260名)、インスリン グラルギン投与群12.3% (32/261名) であった。</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> <p>通常医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後データベース調査を実施する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>本配合剤の有効成分による低血糖に関する情報について、臨床試験及び製造販売後に</p>

	<p>において一定の情報が得られているが、本配合剤の使用実態下での2型糖尿病患者による低血糖の発現状況を把握するため、追加の医薬品監視活動を実施することとし、製造販売後データベース調査を実施する。</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、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文に記載して注意喚起する。 <p>追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し本配合剤における低血糖に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>膵炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>膵炎は GLP-1受容体作動薬のリスクとして知られており、本配合剤の有効成分であるリキシセナチドにおいても、国内外の製造販売後に重篤な膵炎及び急性膵炎が報告されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも膵炎を発現し重篤な転帰に至る可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験において、膵炎は本配合剤投与群及びインスリン グラルギン投与群では認められず、EFC14112試験のリキシセナチド投与群0.6%（1/160名）で急性膵炎が認められた。</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> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>膵炎の発現については頻度が低いことが想定されることから、通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行うこととした。</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、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文に記載して注意喚起する。 <p>追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】 医療関係者及び患者に対し本配合剤における膵炎に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
急性胆道系疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>GLP-1 受容体作動薬の薬理機序から、胆石発生が促され胆嚢炎等の急性胆道系疾患が引き起こされる可能性があり、国内外で GLP-1 受容体作動薬との因果関係が否定できない急性胆道系疾患関連症例（胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸）の発現が報告されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも急性胆道系疾患（胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸）を発現し重篤な転帰に至る可能性があるため、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】 通常医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 急性胆道系疾患（胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸）の発現については頻度が低いことが想定されることから、通常医薬品安全性監視活動で情報収集を行うこととした。</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、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文に記載して注意喚起する。 <p>追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】 医療関係者及び患者に対し本配合剤における急性胆道系疾患（胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸）に関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な潜在的リスク	
悪性新生物	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>悪性新生物は、インスリン、インスリンアナログ、インスリン様成長因子、GLP-1 受容体作動薬によって発現する可能性が示唆されているものの、インスリン グラルギンと悪性新生物、GLP-1 受容体作動薬と悪性新生物との関連性については明確ではない。しかし発現した際には致命的な転帰に至る可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>なお、本配合剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験において悪性新生物を発現した患者の割合は、EFC14113 及び EFC14114 試験併合で本配合剤投与群では認められず、インスリン グラルギン投与群 0.6% (3/518 名、「乳癌」、「浸潤性乳管癌」、「子宮頸部癌第 4 期」各 1 名)、EFC14112 試験で本配合剤投与群 0.6% (1/161 名、「舌の悪性新生物、病期不明」)、リキシセナチド投与群 0.6% (1/160 名、「腎癌」) に認められた。</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】 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 悪性新生物の発現については頻度が低いことが想定されることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行うこととした。</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 なし 追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】 現時点において、本配合剤投与による悪性新生物のリスクは明確ではなく、<u>電子添文</u>等で注意喚起すべき事項はないと考える。新たな情報が得られた際に検討する。</p>
<p>膵癌</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>膵癌は、インスリン製剤及び GLP-1 受容体作動薬によって発現する可能性が示唆されているものの、インスリン製剤と膵癌、及び GLP-1 受容体作動薬と膵癌との関連性については明確ではない。しかし、発現した際には致命的な転帰に至る可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>なお、本配合剤の 2 型糖尿病患者を対象としたいずれの国内第 III 相試験においても膵癌は認められなかったが、膵新生物（良性）が EFC14113 及び EFC14114 試験併合で本配合剤投与群 0.2% (1/515 名) に認められた。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 膵癌の発現については頻度が低いことが想定されることから、通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行うこととした。</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 of リスク最小化活動 なし 追加 of リスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】 現時点において、本配合剤投与による膵癌のリスクは明確ではなく、<u>電子添文等</u>で注意喚起すべき事項はないと考える。新たな情報が得られた際に検討する。</p>
<p>甲状腺髄様癌</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>げっ歯類を用いたリキシセナチドのがん原性試験において甲状腺C細胞の増殖性変化が認められている。しかし、他の GLP-1 受容体作動薬の試験結果により、げっ歯類に認められた甲状腺C細胞の増殖性変化は、げっ歯類特有の非遺伝性の変化であると考えられている。また、リキシセナチドの臨床試験及び製造販売後においても甲状腺髄様癌の報告はない。しかしヒトで同様の事象を発現する可能性を完全に否定できるものではなく、発現した際には致死的な転帰に至る可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象としたいずれの国内第III相試験においても甲状腺髄様癌は認められなかったが、甲状腺嚢腫（良性）が EFC14113 及び EFC14114 試験併合でインスリン グラルギン投与群 0.2%（1/518 名）、及び EFC14112 試験でリキシセナチド投与群 0.6%（1/160 名）に認められ、本配合剤投与群には認められなかった。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 甲状腺髄様癌の発現については頻度が低いことが想定されることから、通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行うこととした。</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 なし 追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】 現時点において、本配合剤投与による甲状腺髄様癌のリスクは明確ではなく、<u>電子添文</u>等で注意喚起すべき事項はないと考える。新たな情報が得られた際に検討する。</p>
<p>投薬過誤（新たな用量単位による投与量設計間違い、注射用の糖尿病治療薬との取り違いを含む）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>他のインスリン製剤又は GLP-1 製剤との取り違い（視覚障害患者による取り違いを含む）、取扱説明書の非遵守、シリンジを用いたペンからの本配合剤の抜き取り、針の再使用、従来インスリン製剤・他の注射用糖尿病治療薬との切替え時における投与量の間違い等の投薬過誤により低血糖、高血糖、胃腸障害等を発現し、重大な転帰に至る可能性があるため、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】 通常医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、投薬過誤によって発現する重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。</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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 電子添文に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。 ・ 医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成及び配布を行う。</p> <p>【選択理由】 医療関係者及び患者に対し投薬過誤のリスクに関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>免疫原性／中和作用</p>	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本配合剤はペプチド含有の薬剤であるため抗体産生の可能性が考えられる。</p> <p>抗体産生と本配合剤の有効性及び安全性との関連性は明確ではないが、抗体産生によって血糖コントロールに影響を与える可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験（EFC14112、EFC14113及びEFC14114試験）における有害事象の発現割合に、抗体の有無による明らかな違いは認められなかった。</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> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>本配合剤の有効成分による免疫原性／中和作用に関する情報について、臨床試験及び製造販売後において一定の情報が得られていることから、本配合剤においては通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行うこととした。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>電子添文に記載して注意喚起する。</p> <p>追加のリスク最小化活動</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し免疫原性／中和作用のリスクに関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>急性腎障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるリキシセナチドが急性腎障害を直接的に引き起こすという明確な根拠は示されていないが、リキシセナチドが悪心、嘔吐等の胃腸障害を引き起こすことが知られており、脱水を引き起こし急性腎障害に至る可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。またリキシセナチドの国内の製造販売後に脱水による重篤な急性腎障害が報告されている。</p> <p>なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験において、脱水を発現した患者の割合は、EFC14113及びEFC14114試験併合で本配合剤投与群0.2%（1/515名）、インスリン グラルギン投与群0.4%（2/518名）であり、EFC14112試験ではいずれの投与群においても認められなかった。急性腎障害はいずれの国内第III相試験のどの投与群においても認められなかった。</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> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p>

	<p>【選択理由】</p> <p>本配合剤の有効成分による急性腎障害に関する情報について、臨床試験及び製造販売後において一定の情報が得られていることから、本配合剤においては通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行うこととした。</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> <p>通常のリスク最小化活動 なし</p> <p>追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本配合剤投与による急性腎障害のリスクは明確ではなく、<u>電子添文</u>等で注意喚起すべき事項はないと考える。新たな情報が得られた際に検討する。</p>
腸閉塞	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>一般的にインクレチンは蠕動運動を低下させることが知られている。また薬剤による蠕動運動抑制作用が過剰になると、麻痺性イレウスを発現することが報告されている。¹⁾²⁾本配合剤の有効成分であるリキシセナチドにおいて腸閉塞（イレウスを含む）が製造販売後に報告されており、発現した場合に重大な転帰に至る可能性があるため、重要な潜在的なリスクと判断した。</p> <p>なお、本配合剤の2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験において、腸閉塞はいずれの試験のどの投与群においても認められなかった。</p> <p>1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル（麻痺性イレウス） 2) 糖尿病 55（12）：982-986, 2012</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> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>本配合剤の有効成分による腸閉塞に関する情報について、臨床試験及び製造販売後において一定の情報が得られていることから、本配合剤においては通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行うこととした。</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 なし 追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】 現時点において、本配合剤投与による腸閉塞のリスクは明確ではなく、<u>電子添文</u>等で注意喚起すべき事項はないと考える。新たな情報が得られた際に検討する。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>腎機能障害患者での使用</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるインスリン グラルギンについては重度（クレアチニンクリアランス：30mL/min 未満）を含む腎機能障害患者での使用経験があるが、本配合剤の有効成分であるリキシセナチドについては、製造販売後の特定使用成績調査においては重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30mL/min 未満）又は末期腎不全の患者は慎重投与となっていることから腎機能障害患者での使用経験が少ない。またリキシセナチドの主要な臨床試験において重度の腎機能障害患者への使用経験がない。よって腎機能障害患者での使用について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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本配合剤の有効成分であるインスリン グラルギンにおいて腎機能障害患者での使用経験があるものの、リキシセナチドにおける特定使用成績調査では腎機能障害患者での使用経験が少なく、本配合剤においても腎機能障害患者での使用経験が少なくなることが想定されることから、通常 of 医薬品安全性監視活動で腎機能障害患者についての情報収集を行うこととした。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文に記載して注意喚起する。 <p>追加のリスク最小化活動</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し腎機能障害患者での使用のリスクに関する情報を確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本配合剤切替え時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>GLP-1 受容体作動薬により血糖コントロールが不十分な外国人2型糖尿病患者を対象とした第 III b 相試験（EFC13794試験）にて GLP-1受容体作動薬から本配合剤とインスリン グラルギン及びリキシセナチドの配合比が異なる製剤に切り替えたときの有効性及び安全性は確認されているが、GLP-1受容体作動薬により血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者を対象とした本配合剤の有効性及び安全性を検討する臨床試験は実施されていない。一方、製造販売後に GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本配合剤への切替えは想定されることから、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> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後データベース調査を実施する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>GLP-1 受容体作動薬から本配合剤へ切り替えた日本人2型糖尿病患者のデータがないことを踏まえ、GLP-1受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本配合剤へ切り替えた患者における低血糖及び高血糖の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動を実施することとし、製造販売後データベース調査を実施する。</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、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文に記載して注意喚起する。 <p>追加のリスク最小化活動</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し GLP-1受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本配合剤への切替え時の安全性に関する情報を確実に提供し、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

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査	
<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>低血糖（主要目的）</u> ・ <u>GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本配合剤切替え時の安全性（副次目的①、②）</u> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>主要目的:使用実態下における本配合剤新規使用者とインスリン グラルギン新規使用者（いずれも単剤使用又は経口 GLP-1 受容体作動薬以外の経口血糖降下薬との併用のみとし、他の糖尿病治療薬の併用は無い（以下、±OAD））の「医療機関での処置を伴った低血糖」の発現率を算出し、2 群間の患者背景の比較を踏まえて評価する。</u> ・ <u>副次目的①: 使用実態下の本配合剤新規使用者で、GLP-1 受容体作動薬±OAD から本配合剤±OAD に切り替えた患者と、OAD から本配合剤±OAD に切り替えた患者における「医療機関での処置を伴った低血糖」及び「入院加療を伴った高血糖緊急症」の発現率を算出し、2 群間の患者背景の比較を踏まえて評価する。</u> ・ <u>副次目的②: 使用実態下の本配合剤新規使用者で、GLP-1 受容体作動薬と持効型溶解インスリン製剤の併用±OAD から本配合剤±OAD に切り替えた患者と、持効型溶解インスリン製剤±OAD から本配合剤±OAD に切り替えた患者における「医療機関での処置を伴った低血糖」及び「入院加療を伴った高血糖緊急症」の発現率を算出し、2 群間の患者背景の比較を踏まえて評価する。</u> <p>【実施計画】</p> <p>データベース：<u>EBM Provider（メディカル・データ・ビジョン株式会社）</u></p> <p>調査対象期間：<u>本配合剤の販売開始（2020年6月）から3年間</u></p> <p>調査デザイン：<u>コホートデザイン</u></p> <p>対象集団：<u>2型糖尿病患者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>主要目的</u> <u>曝露群：本配合剤の新規使用者±OAD</u> 	

参照群：インスリン グラルギンの新規使用者±OAD

・ 副次目的①：

曝露群：GLP-1 受容体作動薬±OAD から切り替えた本配合剤の新規使用者±OAD

参照群：OAD から切り替えた本配合剤の新規使用者±OAD

・ 副次目的②：

曝露群：GLP-1 受容体作動薬と持効型溶解インスリン製剤±OAD から切り替えた本配合剤の新規使用者±OAD

参照群：持効型溶解インスリン製剤±OAD から切り替えた本配合剤の新規使用者±OAD

アウトカム定義に用いるデータ項目：

「医療機関での処置を伴った低血糖」及び「入院加療を伴った高血糖緊急症」とも関連する ICD-10 及び傷病名コードや診療行為コード、医薬品のレセプトコードを用いて定義する。

【実施計画の根拠】

本配合剤の使用患者とアウトカムの発現に関する情報が取得可能なデータベースが存在するため。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

報告書作成時に評価を実施する。

【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。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、新たな調査の要否について検討を行う。
- ・ 調査結果に基づいて電子添文や資料の改訂要否を検討する。

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： 電子添文及び取扱説明書に記載して注意喚起・情報提供する。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成・配布	
	<p>【安全性検討事項】 投薬過誤</p> <p>【目的】 本配合剤の取り扱いに関する適正使用情報を提供し、投薬過誤を防止する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本配合剤納入時に医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業のホームページに掲載する。 <p>【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告作成時点で、投薬過誤による副作用発現状況を確認する。本結果からリスク最小化策の更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、配布方法等の実施方法の改訂、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>
患者向け資材の作成・配布	
	<p>【安全性検討事項】 投薬過誤</p> <p>【目的】 本配合剤の取り扱いに関する適正使用情報を提供し、投薬過誤を防止する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本配合剤納入時に医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業のホームページに掲載する。 <p>【節目となる時期及び措置】</p>

安全性定期報告作成時点で、投薬過誤による副作用発現状況を確認する。本結果からリスク最小化策の更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、配布方法等の実施方法の改訂、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
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み(令和3年2月提出)
製造販売後データベース調査	<u>該当せず</u>	報告書作成時	<u>2023年9月データ抽出予定</u>	製造販売後データベース調査終了時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

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： 電子添文に記載して注意喚起・情報提供する。		
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
医療従事者向け資材の作成・配布	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材の作成・配布	安全性定期報告提出時	実施中