

エクメット配合錠 LD,
エクメット配合錠 HD 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ノバルティス ファーマ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。

ノバルティス ファーマ株式会社

エクメット配合錠 LD,エクメット配合錠 HDに係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①エクメット配合錠 LD ②エクメット配合錠 HD	有効成分	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	87396
提出年月		令和2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
乳酸アシドーシス	3	類天疱瘡	10	腎機能障害患者への投与時の安全性	13
血管浮腫	4	重篤な感染症	10	肝機能障害患者への投与時の安全性	13
急性膵炎	4	筋関連事象	11	高齢者への投与時の安全性	14
発疹, そう痒症, 湿疹, 蕁麻疹, 水疱, 皮膚剥脱などの皮膚病変	5	(横紋筋融解症を除く)		心血管系リスクへの影響	15
低血糖	6	乳癌	12		
膵癌	6				
肝炎, 肝機能障害, 黄疸	7				
腸閉塞	7				
間質性肺炎	8				
消化器症状	8				
横紋筋融解症	9				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下の長期投与における有効性	16頁	配合剤への切り替えに伴う患者の利便性向上	16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	17
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	17
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	18

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	19
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け情報提供資材	19
患者向け情報提供資材	19

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

令和2年12月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門一丁目23番1号
氏名：ノバルティスファーマ株式会社
代表取締役社長 李堯 印

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	2015年9月28日	薬効分類	87396
再審査期間	4年	承認番号	①22700AMX01016000 ②22700AMX01017000
国際誕生日	2007年11月14日		
販売名	①エクメット配合錠 LD ②エクメット配合錠 HD		
有効成分	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩		
含量及び剤型	①1錠中ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）250 mg を含有する。 ②1錠中ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）500 mg を含有する。		
用法及び用量	通常，成人には1回1錠（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg）を1日2回朝，夕に経口投与する。		
効能又は効果	2型糖尿病 ただし，ビルダグリプチン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			

変更の履歴

前回提出日

令和元年 11 月 22 日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」のリスク最小化活動の内容の更新（軽微変更）。
2. 「4 リスク最小化計画の概要」の医療従事者向け資材（エクメット配合錠を適正にご使用いただくために、エクメット配合錠 投与チェックシート）の改訂（軽微変更）。
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の実施状況の変更（軽微変更）。

変更理由：

1. 新記載要領に伴う添付文書の改訂のため。
2. 医療従事者向け資材の“エクメット配合錠を適正にご使用いただくために”の Drug Information 及び“エクメット配合錠 投与チェックシート”の参照元の添付文書の記載を、添付文書の改訂に伴い最新版に変更したため。
3. 実施状況を更新したため

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	
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>乳酸アシドーシスはビグアナイド薬で報告されている副作用の一つである。本剤の有効成分であるメトホルミン塩酸塩（以下、メトホルミン）では、メトグルコ錠の医薬品リスク管理計画書の中で、乳酸アシドーシスを重要な特定されたリスクに指定していることから、本剤でも重要な特定されたリスクに指定した。</p> <p>なお、本剤の承認申請に係る国内臨床試験（1301 試験，1303 試験，及び LAF1308 試験，以下同様）のうち，1303 試験で乳酸アシドーシス関連有害事象が認められ，その発現率は本剤群で 1.7%（2/115 名），ビルダグリプチン単独群で 3.6%（2/56 名）であった。いずれも軽度の血中乳酸増加で無症候性であった。1301 試験及び LAF1308 試験では乳酸アシドーシス関連有害事象の発現はなかった。</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> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全監視活動。• 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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における乳酸アシドーシス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「警告」，「禁忌」，「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>」，「重要な基本的注意」，「相互作用」，「重大な副作用」，及び「過量投与」の項に記載する。• 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. 医療従事者向け情報提供資材の作成と提供2. 患者向け情報提供資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>

血管浮腫

重要な特定されたリスクとした理由：

血管拡張作用を有するサブスタンス P は、アンジオテンシン変換酵素により分解されるが、アンジオテンシン変換酵素が阻害された場合は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-4) によって不活性化される。そのため、本剤の有効成分であるビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用により、血管浮腫が発現する可能性がある。

外国臨床試験の併合データでは、発現した血管浮腫の多くがビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用下で認められていたものの、非併用下でも血管浮腫が認められていることから、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用の有無にかかわらず重要な特定されたリスクに設定した。

なお、ビルダグリプチンの国内・外国市販後及び本剤の外国市販後では血管浮腫が報告されている。本剤の承認申請に係る国内臨床試験では、Adjudication Committee で血管浮腫と判定された有害事象は認められなかった。

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。
- 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

【選択理由】

製造販売後における血管浮腫の発現状況をより詳細に把握するため。

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、添付文書の「相互作用」及び「重大な副作用」の項に記載する。

【選択理由】

医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

急性膵炎

重要な特定されたリスクとした理由：

インクレチン関連薬と膵炎リスク増加について、明確ではないものの、関連性を示唆する報告がある¹⁾。

本剤の有効成分であるビルダグリプチンでは、国内・外国市販後で急性膵炎が報告されている。また、本剤の外国市販後では急性膵炎が集積されていることから、急性膵炎を本剤の重要な特定されたリスクとした。

なお、本剤の承認申請に係る国内臨床試験で急性膵炎の報告はなく、リパーゼ増加、アミラーゼ増加等の急性膵炎関連事象もいずれも軽度で、臨床的に問題となる事象の発現はなかった。

	<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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における急性膵炎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」及び「重大な副作用」の項に記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>発疹，そう痒症，湿疹，蕁麻疹，水疱，皮膚剥脱等の皮膚病変</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ビルダグリプチンのカニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験で、5 mg/kg/日群で投与期間中に消失した一過性の水疱，20 mg/kg/日以上の群で落屑，痂皮，80 mg/kg/日以上で壊死等が報告されている。カニクイザルで発現した皮膚病変は，マウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いた毒性試験では認められず，サル特異的变化である可能性も示唆されている。ビルダグリプチンの国内・外国市販後及び本剤の外国市販後では皮膚関連有害事象が集積されており，カニクイザルを用いた非臨床試験で認められた所見と類似した事象，又は薬物過敏症反応と一致すると評価された事象も集積されている。よって，皮膚病変を本剤の重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお，外国臨床試験の併合データ（ビルダグリプチンの単独投与，他の血糖降下薬との併用投与，並びにメトホルミンとの配合剤のすべての試験。ただし，非盲検試験を除く）で，皮膚関連有害事象の発現割合は，ビルダグリプチンで 1.3%（130/9786 名），対照薬（プラセボ及び実薬を含む）で 1.3%（78/6210 名）と同程度であった。本剤の承認申請に係る国内臨床試験で，皮膚病変関連事象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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全監視活動。 • 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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における皮膚病変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「その他の副作用」及び「その他の注意」の項に記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分であるメトホルミンでは、メトグルコ錠の医薬品リスク管理計画書の中で、低血糖を重要な特定されたリスクに指定している。本剤の有効成分であるビルダグリプチンでは、国内・外国市販後で低血糖が報告されている。また、本剤の外国市販後では重篤な低血糖が集積されている。よって、低血糖を本剤の重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、ビルダグリプチンでは、これまでの臨床試験で、スルホニル尿素薬と併用された場合に低血糖が認められている。ビルダグリプチン単独又はビルダグリプチンとメトホルミンとの併用投与で、低血糖の発現リスクの増加は認められておらず、外国臨床試験の併合データ [ビルダグリプチンとメトホルミンとの併用投与 (24 週まで)] では、低血糖の発現割合は、ビルダグリプチンとメトホルミンの併用で 0.76% (31/4090 名) , プラセボとメトホルミンの併用で 0.28% (1/354 名) と、いずれも低かった。</p> <p>本剤の承認申請に係る国内臨床試験のうち、1301 試験及び1303 試験では低血糖症状は認められなかった。LAF1308 試験では、52 週間の試験期間中、軽度の低血糖症状が1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】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全監視活動。 • 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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における低血糖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「禁忌」, 「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>」, 「重要な基本的注意」, 「相互作用」, 「重大な副作用」, 及び「その他の注意」の項に記載する。 • 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. 医療従事者向け情報提供資材の作成と提供 2. 患者向け情報提供資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

肝炎，肝機能障害，黄疸

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の有効成分であるメトホルミンでは，メトグルコ錠の医薬品リスク管理計画書の中で，肝機能障害・黄疸を重要な特定されたリスクに指定している。本剤の有効成分であるビルダグリプチンでは，これまでに外国臨床試験，国内・外国市販後で肝炎，肝機能障害，黄疸が報告されている。よって，肝炎，肝機能障害，黄疸を本剤の重要な特定されたリスクに設定した。

なお，本剤の承認申請に係る国内臨床試験で，肝障害関連有害事象の発現率は，1301試験ではビルダグリプチンとメトホルミンの併用群で0%（0/68名），メトホルミン単独群で2.9%（2/70名），1303試験では本剤群で2.6%（3/115名），ビルダグリプチン単独群で8.9%（5/56名），LAF1308試験では12.1%（7/58名）であった。いずれの事象も軽度で，中等度及び高度の事象，臨床的に問題となる事象の発現はなかった。

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

【選択理由】

製造販売後での肝炎，肝機能障害，及び黄疸の発現状況をより詳細に把握するため。

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，添付文書の「禁忌」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重要な基本的注意」，及び「重大な副作用」の項に記載する。

【選択理由】

医療関係者に対し情報提供を行い，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：

本剤の有効成分であるビルダグリプチンで，国内・外国市販後に腸閉塞が集積されており，また，本剤の外国市販後でも腸閉塞が報告されている。よって，腸閉塞を本剤の重要な特定されたリスクに設定した。

なお，本剤の承認申請に係る国内臨床試験では腸閉塞の発現はなかった。

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

【選択理由】

	<p>製造販売後における腸閉塞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「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項に記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>間質性肺炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分であるビルダグリプチンで、国内・外国市販後に間質性肺炎が集積されたおり、間質性肺炎を本剤の重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>なお、本剤の承認申請に係る国内臨床試験では間質性肺炎の発現はなかった。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における間質性肺炎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「重大な副作用」の項に記載する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>消化器症状</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>消化器症状は、本剤の有効成分であるメトホルミンで頻度の高い副作用であり、投与初期や増量時に認められる。低用量から開始し、個々の症状に応じて増減することで対処が可能であるが、下痢等の症状により脱水に至る可能性もあり注意が必要であることから、メトグルコ錠の医薬品リスク管理計画書では、消化器症状を重要な特定されたリスクに指定している。よって、消化器症状を本剤の重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>なお、本剤の承認申請に係る国内臨床試験のうち、消化器関連症状（SOC「胃腸障害」、以下同様）の発現率は、1301 試験では、ビルダグリプチンとメトホルミンの併用群で 11.8%（8/68 名）であり、メトホルミン単独群で 5.7%（4/70 名）と比べて高かった。1303 試験では、本剤群で 16.5%（19/115 名）、ビルダグリプチン単独群で 14.3%</p>

	<p>(8/56名)であった。また、LAF1308試験でビルダグリプチンとメトホルミンの併用した際の消化器関連症状の発現率は39.7% (23/58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> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全監視活動。 ● 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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における消化器症状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「その他の副作用」の項に記載する。 ● 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. 医療従事者向け情報提供資材の作成と提供 2. 患者向け情報提供資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</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>本剤の有効成分であるメトホルミンで、メトグルコ錠の医薬品リスク管理計画書では、横紋筋融解症を重要な特定されたリスクに指定している。また、本剤の有効成分であるビルダグリプチンで、外国臨床試験及び国内・外国市販後でも重篤例を含む横紋筋融解症が集積されていることから、横紋筋融解症を本剤の重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、本剤の承認申請に係る国内臨床試験のうち1303試験で本剤群の1名(0.9%)に軽度の横紋筋融解症が認められた。ビルダグリプチン単独群での横紋筋融解症の発現はなかった。</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> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全監視活動。 ● 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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における横紋筋融解症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「重大な副作用」の項に記載する。

	<p>【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>類天疱瘡</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 一般に、類天疱瘡は自己免疫性水疱形成疾患で、高齢者に多く発症することが知られている。 類天疱瘡が薬剤によって発現するかどうか、あるいはその機序は不明であるが、本剤の有効成分であるビルダグリプチン製剤及び本剤の国内・外国市販後では類天疱瘡が集積されていることから、類天疱瘡を重要な潜在的リスクとした。 なお、本剤の承認申請に係る国内臨床試験では類天疱瘡の発現はなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全監視活動。 ● 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 <p>【選択理由】 製造販売後における類天疱瘡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： 【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「重大な副作用」の項に記載する。 <p>【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重篤な感染症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： DPP-4 は、T 細胞表面マーカーCD26 としても知られており²⁾、理論上 DPP-4 阻害活性が免疫機能に影響を与える可能性があると考えられる³⁾。感染症のリスクが高い糖尿病患者では、このリスクを増大させる可能性があることから、重篤な感染症を本剤の重要な潜在的リスクとした。 なお、本剤の外国市販後では、重篤な感染症関連有害事象の報告が集積されているが、企業評価により日和見感染又はまれな感染と判断されたものはなかった。 本剤の承認申請に係る国内臨床試験では、1303 試験のビルダグリプチン単独群で因果関係のない喉頭蓋炎（1 件）を認めたが、本剤及びビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与では重篤な感染症は認められていない。</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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重篤な感染症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 <p>【選択理由】</p> <p>本剤と重篤な感染症の因果関係は明確ではないことから、現状特記すべき注意喚起内容はないものの、今後、発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の要否を検討する。</p>
筋関連事象（横紋筋融解症を除く）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ビルダグリプチンのカニクイザルを用いた反復経口投与毒性試験では、20 mg/kg/日以上 の用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として骨格筋壊死、CK（CPK）の上 昇、体の先端部分の浮腫が報告されている。外国人健康成人を対象とした反復投与試験 では、ビルダグリプチン400 mg 投与で筋痛、600 mg 投与でミオグロビン血症を伴うCPK 増加が認められた。よって、筋関連事象（横紋筋融解症を除く）を本剤の潜在的リスク と設定した。なお、横紋筋融解症は重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>なお、ビルダグリプチンの外国臨床試験及び国内・外国市販後、並びに本剤の外国市 販後で筋関連事象（四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛等）が集積されている。本剤の承 認申請に係る国内臨床試験では、1301 試験でビルダグリプチンとメトホルミンの併用群 の1名（1.5%）に軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。メトホルミ ン単独群では認められなかった。ビルダグリプチン単独群での筋関連有害事象の発現は なかった。LAF1308 試験の筋関連有害事象の発現率は、軽度が3.4%（2/58名）、中等度 が1.7%（1/58名）であった。PT 別の内容は、軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増 加3.4%（2/58名）、中等度の筋肉痛1.7%（1/58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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全監視活動。 • 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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における筋関連事象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「その他の副作用」、「過量投与」、及び「その他の注意」の項に記載する。 <p>【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
乳癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ビルダグリプチンのマウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験で、1,000 mg/kg/日 [50 mg 1 日 2 回用量でのヒト曝露量 (AUC) の 150 倍超] 群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加した。乳腺腺癌では、マウス乳腺の遺伝子発現解析で乳腺でのホルモン誘発性変化が認められていることから、下垂体－生殖器系のバランスの乱れが原因と考えられた。よって、乳癌を本剤の重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>なお、本剤の承認申請に係る国内臨床試験では乳癌は認められていない。</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 of 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 <p>【選択理由】 製造販売後における乳癌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「その他の注意」の項に記載する。 <p>【選択理由】 本剤と乳癌との因果関係は明確ではないことから、現状特記すべき注意喚起内容はないものの、今後、発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の可否を検討する。</p>
膵癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>欧州医薬品評価委員会は、DPP-4 阻害剤を含むインクレチンに関連する糖尿病治療薬（以下、インクレチン関連薬）による膵関連有害事象のリスク増加を示唆する報告¹⁾を基に、インクレチン関連薬と膵関連有害事象との関連を調査した。その結果、インクレチン関連薬が膵癌のリスクを増加させる懸念は認められなかった。しかし、報告数が少なく現時点で結論には至っておらず、膵臓に対する長期間の影響は明らかではないため、欧州医薬品評価委員会はインクレチン関連薬の潜在的リスクとして膵癌を含めるよう推奨した。よって、膵癌を本剤の重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>なお、本剤の承認申請に係る国内臨床試験では、膵癌は認められていない。</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 <p>【選択理由】 製造販売後における膵癌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 <p>【選択理由】 本剤と膵癌との因果関係は明確ではないことから、現状特記すべき注意喚起内容はないものの、今後、発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の要否を検討する。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<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>本剤の有効成分であるメトホルミンは、体内でほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。腎機能障害患者では、腎臓でのメトホルミンの排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。メトホルミンが体内に蓄積した場合、乳酸アシドーシスを起こす懸念がある。</p> <p>本剤の国内臨床試験では、腎機能障害患者は除外されたため、腎機能障害患者でのデータはないことから、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"> • 通常の医薬品安全監視活動。 • 追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で、収集された腎機能障害患者での乳酸アシドーシス等の副作用の発現状況を評価し、適正使用状況を確認する。</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「警告」、「禁忌」、「効能又は効果に関連する注意」、「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>」、「重要な基本的注意」の項に記載する。 • 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</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>本剤の有効成分であるメトホルミンは、主に肝臓における乳酸からの糖新生を抑制することで血糖降下作用を示す。通常は糖新生に利用されない乳酸は代謝されるが、肝機能障害患者では肝臓での乳酸の代謝が低下する可能性があり、乳酸アシドーシスを起こす懸念がある。</p> <p>本剤の国内臨床試験では、肝機能障害患者は除外されたため、肝機能障害患者でのデータはないことから、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"> • 通常の医薬品安全監視活動。 • 追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で、収集された肝機能障害患者での乳酸アシドーシス等の副作用の発現状況を評価し、適正使用状況を確認する。</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「警告」，「禁忌」，「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>」，「重要な基本的注意」の項に記載する。 • 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</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>高齢者では、腎機能、肝機能が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシス等の副作用を起こしやすい懸念がある。</p> <p>本剤の国内臨床試験では、75歳以上の高齢者は除外されたため、75歳以上の高齢者の試験成績はないことから、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"> • 通常の医薬品安全監視活動。 • 追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で、収集された高齢者での乳酸アシドーシス等の副作用の発現状況を評価し、適正使用状況を確認する。</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「警告」，「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>」，「重要な基本的注意」の項に記載する。

	<ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</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>2 型糖尿病患者（18,949 名）を対象としたビルダグリプチンのランダム化二重盲検比較試験 40 試験（主に外国臨床試験）のメタアナリシスの結果、非致死的な心筋梗塞、非致死的心臓発作、心血管系イベントによる死亡を含む複合心血管系イベント（MACE）はビルダグリプチン群で 87 件（0.8%）、対照薬群で 86 件（1.1%）認められ、相対リスクは 0.81（95%信頼区間 0.60～1.09）であり、ビルダグリプチン群で MACE のリスク増加は認められなかった。しかしながら、日本人 2 型糖尿病患者でのビルダグリプチンの心血管系リスクへの影響は、現在検討中であり、本剤を含めて引き続き情報収集が必要であると考え、「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：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全監視活動。 追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で、心血管系の副作用の発現状況を評価し、適正使用状況を確認する。</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：なし 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>本剤と心血管リスクとの因果関係は明確でないことから、現状特記すべき注意喚起事項はないものの、今後の発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の可否を検討する。</p>

1) Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. (2013) 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*; 62(7):2595-604.

2) Ohnuma K, Takahashi N, Yamochi T, et al. (2008) Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function. *Front Biosci*; 13:2299-310.

3) Ansorge S, Bank U, Heimburg A, et al. (2009) Recent insights into the role of dipeptidyl aminopeptidase IV (DPIV) and aminopeptidase N (APN) families in immune functions. *Clin Chem Lab Med*; 47(3):253-61.

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下の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：</p> <p>本剤を使用実態下で日本人患者に投与した場合の有効性に関するデータが限られているため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：特定使用成績調査</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>以下の理由により，日本人を対象とした使用実態下での本剤の長期有効性及び安全性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の臨床試験において，日本人での使用経験が限られているため ● ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩との併用療法での長期使用時の安全性及び有効性データは，ビルダグリプチンの臨床試験（投与期間：52週間）で58名，及びビルダグリプチンの製造販売後調査（観察期間：1年間）で61名より収集し確認しているが，そのデータは限られており，両剤の配合剤である本剤の使用実態下での安全性及び有効性を確認する必要があると考えるため
配合剤への切り替えに伴う患者の利便性向上	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤の使用実態下で配合剤への切り替えに伴うアドヒアランスの改善と血糖コントロールの改善の関係性を探索的に検討するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：特定使用成績調査</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>配合剤によるアドヒアランスの改善と血糖コントロールの改善の関係性を特定使用成績調査で探索的に検討する。</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： 自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・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	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none">副作用・感染症の発現状況（副作用等の種類及び発現率）重篤な有害事象の発現状況（重篤な有害事象の種類及び発現率）乳酸アシドーシス，血管浮腫，急性膵炎，発疹・そう痒症・湿疹・蕁麻疹・水疱・皮膚剥脱等の皮膚病変，低血糖，肝炎・肝機能障害・黄疸，腸閉塞，間質性肺炎，消化器症状，横紋筋融解症，類天疱瘡，重篤な感染症，筋関連事象，乳癌，膵癌に関連する有害事象の発現状況 <p>【目的】</p> <p>本剤の使用実態下での長期安全性及び有効性を評価・検討することを目的として実施する。また，配合剤によるアドヒアランスの改善と血糖コントロールの改善の関係を探索的に検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">症例登録期間：2016年1月1日から2016年12月31日（予定）実施予定期間：2015年11月（本剤販売開始日）から2017年12月31日（予定）目標患者数： （目標登録症例として）：1,000名 （安全性解析対象症例として）：800名観察期間：本剤の投与開始日から1年間実施方法：中央登録方式 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">目標患者数の設定根拠 <p>本剤の有効成分であるビルダグリプチンは，エクア錠として「2型糖尿病」の効能又は効果を取得しており，使用実態下では，ビルダグリプチンとメトホルミンは既に併用されている。現時点で両剤の併用投与により，特筆すべき安全性の懸念は認められていない。この点を踏まえ，本調査の主要目的，探索的な検討事項及び実施可能性を総合的に勘案し，1,000名の症例登録を目標とし，調査予定症例数は安全性解析対象症例として800名と設定した。</p> <ul style="list-style-type: none">観察期間の設定根拠 <p>使用実態下での本剤長期使用時の安全性及び有効性を検討するため，観察期間を1年間とした。</p>

	<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 安全性定期報告時 安全性情報を包括的に評価する。 • 最終報告書作成時 本調査に登録されたすべての患者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。 <p>【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】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否を検討する。 • 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動の策定要否を検討する。 • 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容の変更要否を検討する。
--	---

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	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。

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る情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け情報提供資材	
	<p>資材：「エクメット配合錠を適正にご使用いただくために」 「エクメット配合錠 投与チェックシート」</p> <p>【安全性検討事項】 乳酸アシドーシス、低血糖、消化器症状</p> <p>【目的】 当該有害事象の発現や重篤化を回避するため、本剤の作用機序から懸念される安全性の理解を促し、本剤の投与対象に関する注意について適正使用の情報提供を行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 納入時に医薬情報担当者が提供、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>【節目となる予定の時期】 安全性定期報告作成時点において、当該有害事象等の発現件数、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には資材の改訂、提供方法の見直し、追加の資材作成等を検討する。また、中等度の腎機能障害患者の禁忌解除後一定期間の乳酸アシドーシスの発現状況を早期に検討し、医薬品医療機器総合機構に報告する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、乳酸アシドーシスの発現状況（データロック:2019年9月末、提出：2019年12月末）。</p>
患者向け情報提供資材	

資材：「エクメット配合錠を服用される患者さんとそのご家族へ」

【安全性検討事項】

乳酸アシドーシス，低血糖，消化器症状

【目的】

当該有害事象の発現や重篤化を回避するため，当該有害事象の発現に関連した自覚症状を患者が早い段階で認識できるよう，患者の理解を助ける。

【具体的な方法】

- 納入時に医薬情報担当者が提供，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。

【節目となる予定の時期】

安全性定期報告作成時点において，当該有害事象等の発現件数，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には資材の改訂，提供方法の見直し，追加の資材作成等を検討する。また，中等度の腎機能障害患者の禁忌解除後一定期間の乳酸アシドーシスの発現状況を早期に検討し，医薬品医療機器総合機構に報告する。

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，乳酸アシドーシスの発現状況（データロック:2019年9月末，提出：2019年12月末）。

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・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
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 (2016年7月提出)
特定使用成績調査	各安全性定期報告時の収集例数/目標症例登録数として 1000名	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終報告書作成時 	終了	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終報告書作成時

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
特定使用成績調査	各安全性定期報告時の収集例数/目標症例登録数として 1000名	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終報告書作成時 	終了	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終報告書作成時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び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 評価, 報告の予定時期: 調査 終了から2ヵ月以内	終了
医療従事者向け情報提供資材	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 中等度の腎機能障害患者の禁忌解除後一定期間の乳酸アシドーシスの発現状況を早期に検討し, 医薬品医療機器総合機構に報告する (データロック:2019年9月末, 提出:2019年12月末) 	実施中
患者向け情報提供資材	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 中等度の腎機能障害患者の禁忌解除後一定期間の乳酸アシドーシスの発現状況を早期に検討し, 医薬品医療機器総合機構に報告する (データロック:2019年9月末, 提出:2019年12月末) 	実施中