

アプルウェイ錠 20 mg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サノフィ株式会社にあります。
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。

サノフィ株式会社

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成27年12月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

氏名：サノフィ株式会社

代表取締役社長 ファブリス・バスキエラ 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	平成26年3月24日	薬効分類	87396
再審査期間	8年	承認番号	22600AMX00549000
国際誕生日	平成26年3月24日		
販売名	アプルウェイ錠20mg		
有効成分	トホグリフロジン水和物		
含量及び剤型	1錠中トホグリフロジンとして20mg 含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはトホグリフロジンとして20 mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。		
効能又は効果	2型糖尿病		
承認条件	なし		
備考	再審査期間中：2014年3月24日～2022年3月23日 共同開発品目名：デベルザ錠20mg 共同開発会社名：興和株式会社		

変更の履歴

前回提出日：

平成27年6月10日

変更内容の概要：

1. 安全性検討事項（尿路感染）に重篤な腎盂腎炎に加え敗血症を追記
2. 安全性検討事項（ケトン体増加による影響）をケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）に変更し、重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」GLP-1受容体作動薬併用製造販売後臨床試験の実施状況を2015年8月開始予定から実施中に変更

変更理由：

- 1、2. 添付文書改訂のため
3. 製造販売後臨床試験実施中のため

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の単独療法では過度に血糖を低下させる可能性は低いと考えられ、国内臨床試験において、重症度が高度の低血糖は認められていない。しかし、中等度又は軽度の低血糖の有害事象発現率は国内臨床試験（単独療法24週及び52週）において、20 mg 群3.3%（4/122例）及び40 mg 群3.2%（6/185例）であり、国内臨床試験（併用療法）において、本剤20 mg とスルホニルウレア剤（SU 剤）併用時では14.7%（5/34例）、グリニド剤併用時では0.0%（0/8例）、ビッグナイド剤併用時では0.0%（0/33例）、チアゾリジン誘導体併用時では3.0%（1/33例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時では0.0%（0/32例）、ジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤併用時で2.9%（1/35例）であった。以上のように、SU 剤併用時に低血糖の発現率が高かったこと、一般的に低血糖の発現リスクが低い薬剤でも他剤併用によって低血糖を誘発することが懸念されることから、低血糖を特定されたリスクとした。 本剤と他剤との併用時、特に SU 剤との併用時には重篤な低血糖を発現する可能性が懸念され、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と考えられ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： 【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（長期使用） 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における低血糖の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 2. 患者向け資材の作成・配布 【選択理由】 本剤における低血糖の発現状況に関する情報を医療従事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、患者に対して低血糖に関する注意を促すため。</p>
多尿・頻尿	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 非臨床試験（ラット、カニクイザル及びマウス反復投与毒性試験）において、尿量の増加が認められている。国内臨床試験（単独療法24週）において、多尿症（頻尿等）に関連する有害事象の発現率はプラセボ群1.8%（1/56例）、10 mg 群5.2%（3/58例）、20 mg 群8.6%（5/58例）及び40 mg 群10.3%（6/58例）であった。 本剤の作用機序から尿量が増加することにより多尿及び頻尿が発現し QOL 低下をもたらす可能性が懸念され、さらに水分補給が適切に行われなかった場合は循環血液量が減少することにより脱水症状をきたすおそれがある。特に利尿効果を有する薬剤を併用している患者では、利尿作用が増強されるおそれがある。尿量の増加により尿閉のある患者等では病態を悪化させるおそれがある。 多尿・頻尿の発現は、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と考えられ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： 【内容】 ・通常の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、以下を実施する。</p> <p>1. 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における多尿・頻尿関連事象の発現状況を把握するため。</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> <p>・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 医療従事者向け資材の作成・配布</p> <p>2. 患者向け資材の作成・配布</p>
	<p>【選択理由】 本剤における多尿・頻尿の発現状況に関する情報を医療従事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、患者に対して多尿・頻尿に関する注意を促すため。</p>
<p>体液量減少に関連する事象</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 非臨床試験（ラット、カニクイザル及びマウス反復投与毒性試験）において、尿量の増加が認められている。また、国内臨床試験（単独療法24週）において、脱水症状に関連する有害事象は認められず、低血圧に関連する有害事象は40 mg 群の1.7%（1/58例）のみであったが、多尿症（頻尿等）に関連する有害事象はプラセボ群より発現率が高かった。また、製造販売後において重篤な脱水を含む体液量減少に関連する事象を発現した症例が集積されている。 本剤の作用機序により尿量が増加し、水分補給が適切に行われなかった場合は、脱水が発現し、それに引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現する可能性がある。特に血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者のような脱水への感受性が低下している患者、利尿効果を有する薬剤を併用している患者では注意を要する。 体液量減少に関連する事象の発現は、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と考えられ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> <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、以下を実施する。</p> <p>1. 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における体液量減少に関連する事象の発現状況を把握するため。</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> <p>・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 医療従事者向け資材の作成・配布</p> <p>2. 患者向け資材の作成・配布</p> <p>【選択理由】 本剤における体液量減少に関連する事象の発現状況の情報を医療従事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、患者に対して体液量減少に関する注意を促すため。</p>

尿路感染	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、過剰な血中グルコースを尿中に排泄することから、尿路感染の発現率の増加や重篤化が懸念される。 国内臨床試験（単独療法24 週）において、プラセボ群で尿路感染の発現は認められず、40 mg 群で1.7%（1/58 例）であったが、製造販売後において重篤な腎盂腎炎、敗血症等が集積されている。 尿路感染の発現は、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と考えられ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： 【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（長期使用） 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における尿路感染の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として添付文書、患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 2. 患者向け資材の作成・配布 【選択理由】 本剤における尿路感染の発現状況に関する情報を医療従事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、患者に対して尿路感染に関する注意を促すため。</p>
性器感染	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、過剰な血中グルコースを尿中に排泄することから、性器感染の発現率の増加や重篤化が懸念される。 国内臨床試験（単独療法24 週）において、プラセボ群で性器感染の発現は認められず、40 mg 群で1.7%（1/58 例）であったが、製造販売後において性器感染が集積されている。 性器感染の発現は、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と考えられ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： 【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（長期使用） 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における性器感染の発現状況を把握するため。</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、患者向医薬品ガイド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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 2. 患者向け資材の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における性器感染の発現状況に関する情報を医療従事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、患者に対して性器感染に関する注意を促すため。</p>
	<p><u>ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）</u></p>
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至る可能性がある。</u></p> <p>国内臨床試験（単独療法又は併用療法）において、投与開始後4週時から用量依存的に血中ケトン体の平均値が上昇し、投与終了時までほぼ一定の値で推移した。また、国内臨床試験（単独療法24週）において、血中ケトン体の増加の有害事象発現率はプラセボ群1.8%（1/56例）、10 mg 群3.4%（2/58例）、20 mg 群12.1%（7/58例）、40 mg 群13.8%（8/58例）であったが、血中ケトン体増加に伴う臨床症状、<u>ケトアシドーシスは報告されていない。しかし、製造販売後においてケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）が集積されている。</u></p> <p><u>ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）の発現は、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と考えられることから重要な特定されたリスクとした。</u></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：<u>実施中の特定使用成績調査（長期使用）にてケトン体増加による影響およびケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）の発現状況を把握する。</u>
	<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、患者向医薬品ガイド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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 2. 患者向け資材の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における<u>ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）の発現状況に関する情報を医療従事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、患者に対してケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）に関する注意を促すため。</u></p>

重要な潜在的リスク	
体重減少の安全性への影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験（単独療法及び併用療法）において、本剤投与群に体重減少が認められている。国内臨床試験（単独療法24週）において、投与中止に至った体重減少の有害事象発現率は、プラセボ群では0.0% (0/56例)であったのに対し、40 mg 群で1.7% (1/58例) 認められた。当該症例では体重減少に伴う臨床症状は認められなかったが、実地医療では過度の体重減少の発現が懸念され、注意が必要である。体重減少の安全性への影響は、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と考えられることから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 ・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（長期使用） 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における体重減少の安全性への影響を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書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。 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 【選択理由】 本剤における体重減少の発現状況に関する情報を医療従事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。</p>
腎障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の薬理的標的臓器は腎臓（尿細管上皮）であり、本剤が腎機能に影響を及ぼす可能性が考えられる。国内臨床試験（単独療法24週）において、腎機能障害に関連する有害事象の報告を認めなかったが、国内臨床試験（単独療法24週及び52週）において、本剤投与により一部の腎機能パラメータに変動が認められている。腎障害の発現は、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と考えられることから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 ・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（長期使用） 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における腎障害の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として添付文書、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤における腎障害の発現状況に関する情報を医療従事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。</p>

骨折	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床試験（ラット反復投与毒性試験）の毒性量において、本剤の薬理作用と考えられる骨梁増加が認められた。また、国内臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない骨折は認められていないが、骨関連パラメータの変動が認められている。以上のように、本剤の薬理作用により骨関連パラメータに影響を及ぼす可能性があることから、潜在的リスクと考えた。骨折の発生は患者のQOLに大きな影響を与えることがあり、医学的にも重要と考え、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と考えられ、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 ・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（長期使用） 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における骨折の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現在、特記すべき注意喚起内容は無く、新たな情報が得られた後に検討することが適切と考えられたため。</p>
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤のがん原性試験（マウス及びラット）からは、本剤が悪性腫瘍を発症するリスクは示されていないが、本剤の臨床試験での検討例数は限られており、類薬の大規模な臨床試験で乳癌及び膀胱癌の発現割合が対照群と比較して多い傾向がみられたとの報告があるため、悪性腫瘍の発現は医学的に重要であることを踏まえ、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と考えられ、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 ・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（長期使用） 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における悪性腫瘍の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現在、特記すべき注意喚起内容は無く、新たな情報が得られた後に検討することが適切と考えられたため。</p>
心血管系疾患	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 一般的に、糖尿病は心血管系疾患のリスク因子として知られている。本剤での非臨床試験、臨床試験から心血管系疾患発症リスクの増加を示唆する知見は得られていない。しかし、本剤では体液量減少の可能性が示唆されていること、糖尿病患者において、心血管系疾患は医学的に重要であることから、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と考えられ、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</p>

	<p>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <p>1. 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における心血管系疾患の発現状況を把握するため。また、心血管系疾患のハイリスク集団である心不全患者への投与時の安全性に関連する情報を収集するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 現在、特記すべき注意喚起内容は無く、新たな情報が得られた後に検討することが適切と考えられたため。</p>
--	---

重要な不足情報	
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： 国内臨床試験において65歳以上の高齢者は約300例含まれ、65歳未満と比較し、有害事象発現率の増加は認められていない。しかし、臨床試験では被験者の合併症や併用薬は限定されている。一般的に高齢者では生理機能が低下しており、有害事象の発現割合が増加する可能性がある。また、本剤では作用機序から体液量減少が懸念され、特に高齢者では生理機能の低下に加え、口渇への感受性への低下等により脱水症状をきたしやすい等の懸念がある。実地医療において高齢者での使用が想定されるため、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（長期使用） 2. 特定使用成績調査（高齢者） 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用および高齢者）により製造販売後における高齢者への投与時の安全性を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 2. 患者向け資材の作成・配布 【選択理由】 医療従事者に対して高齢者における注意事項を情報提供し、高齢者への適正な使用に関する理解を促すため。また、高齢の患者に対して注意を促すため。</p>
腎機能障害患者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 本剤の薬理学的標的臓器は腎臓（尿細管上皮）である。国内臨床試験（単独療法24週及び52週）において、本剤投与により一部の腎機能パラメータに変動が認められており、本剤が腎機能に影響を及ぼす可能性がある。 国内臨床試験において、腎機能障害患者の使用経験は限られている。一方、糖尿病患者では腎障害を合併する可能性が高く、実地医療において腎機能障害患者での使用が想定されるため、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。</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. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における腎機能障害患者への投与時の安全性を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書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。 1. 医療従事者向け資材の作成・配布 【選択理由】 医療従事者に対して中等度以上の腎機能障害患者へ本剤を使用するときの注意を情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

肝機能障害患者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 国内臨床試験（肝障害患者を対象とした単回投与試験）では、中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類の Class B 分類、非糖尿病患者）において、問題となる有害事象は認められなかった。しかし、中等度肝機能障害者では健康成人と比較して AUC が約 70% 増加することが認められており、重度肝機能障害患者ではさらなる曝露量増加が懸念されるため、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、中等度肝機能障害者において、問題となる有害事象は認められていない。また、ALT 又は AST が臨床検査中央測定基準値上限の 2.5 倍以上の肝機能障害を伴う糖尿病患者は、国内臨床試験の対象から除外している。</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. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後における肝機能障害患者への投与時の安全性を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対して重度の肝機能障害患者に対する使用経験がないことを情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 臨床試験において、本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用の経験がないため、インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性を不足情報とした。本剤の作用機序から単独療法では過度に血糖を低下させる可能性は低いが、一般的に低血糖の発現リスクが低い薬剤でも他剤併用によって低血糖を誘発することが懸念される。実地医療において本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用が想定されるため、インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用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（長期使用） 2. インスリン製剤併用製造販売後臨床試験 3. GLP-1 受容体作動薬併用製造販売後臨床試験 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用）により製造販売後におけるインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性を把握するため。また、インスリン製剤は本剤と併用される可能性が高いと想定されるため、製造販売後臨床試験を実施する。GLP-1 受容体作動薬については本剤と併用される可能性があるため、製造販売後臨床試験を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として添付文書に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対してインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用した経験がないが、本剤と併用することにより低血糖を誘発する懸念があることを情報提供し、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

長期投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は長期間使用されることが想定されるが、開発段階においては1年を超えて投与された事例はなく、長期使用時の有効性に関する情報が得られていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・特定使用成績調査（長期使用）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 1年を超える長期使用時の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査（長期使用）において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。
高齢者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は高齢者に対して使用されることが想定されるが、開発段階においては合併症や併用薬が限定されており、情報が不足しているため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・特定使用成績調査（高齢者）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 高齢者の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査（高齢者）において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。
インスリン製剤又は GLP-1受容体作動薬併用時における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤はインスリン製剤又は GLP-1受容体作動薬と併用されることが想定されるが、開発段階においては本剤とインスリン製剤又は GLP-1受容体作動薬が併用された事例はなく、インスリン製剤又は GLP-1受容体作動薬併用時の有効性に関する情報が得られていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・インスリン製剤併用製造販売後臨床試験 ・GLP-1受容体作動薬併用製造販売後臨床試験
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： ・本剤のインスリン製剤併用時の有効性及び安全性を無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（二重盲検期間）で検討する。また、長期併用投与時の安全性を二重盲検期間に続くオープン試験（非盲検期間）で検討する。 ・本剤の GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性及び有効性を、非盲検での長期投与試験で検討する。

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（医療従事者又は一般使用者による自発的な報告）及び文献調査にて安全性又は有効性に関する情報を収集し、臨床試験において検出されなかったまれな有害事象の検出、既知の重篤な副作用に関するリスク集団、危険因子及び臨床特性の特定、安全性シグナルの検出を行っていく。 また、海外措置情報を収集し、有効性又は安全性の問題となるものがあるかを監視する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用）	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染、<u>ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）</u>、体重減少の安全性への影響、腎障害、骨折、悪性腫瘍、心血管系疾患、高齢者への投与時の安全性、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、インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬併用時の安全性</p> <p>【目的】 2型糖尿病患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での長期使用における本剤の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間は販売開始3ヵ月後から5年 目標症例数：3年間投与評価症例として3,000例 症例数設定根拠：観察終了時点で未知の副作用の検出力（頻度：0.1%以上、信頼度：95%以上）を確保するために、3,000例を目標に設定した。 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は3年間。 調査項目：患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、食事療法・運動療法の実施状況、有効性評価、バイタルサイン・臨床検査、安全性評価</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の開発段階では1年を超えて投与された事例がないことから、1年を超えた長期使用例に関し、未知の副作用の検出及び現在得られていない長期投与時の情報を収集し、長期投与に伴う注意すべきリスクの特定等を実施する。</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。安全性情報について包括的な検討を行うため。・調査開始から1年後及び2年後。・全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。 <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】 節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・安全性検討事項について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、添付文書、医療従事者向け資料及び患者向け資料の改訂要否を検討する。・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

特定使用成績調査（高齢者）	
	<p>【安全性検討事項】 高齢者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 65歳以上の2型糖尿病患者を対象とし、製造販売後早期の使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間は販売開始から2年 目標症例数：本剤が投与された可能な限り全例を調査する。 実施方法：本剤発売後3ヵ月以内に本剤が納入され、高齢者に投与した医療機関において、本剤が投与された可能な限り全例を調査する。観察期間は1年間。 調査項目：患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、有効性評価、バイタルサイン・臨床検査、安全性評価</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤は高齢者に対して使用されることが想定されるが、開発段階では合併症や併用薬が限定されており、情報が不足しているため。</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。 ・全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。</p> <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】 節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。 ・高齢者について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、添付文書、医療従事者向け資料及び患者向け資料の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</p>
インスリン製剤併用製造販売後臨床試験	
	<p>【安全性検討事項】 インスリン製剤併用時の安全性</p> <p>【目的】 インスリン製剤との併用時における本剤の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2014年6月～2016年 目標症例数：210例（トホグリフロジン群140例、プラセボ群70例） 実施方法： 二重盲検期間（16週間）：無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 非盲検期間（36週間）：オープン試験（二重盲検期間でプラセボ群の患者にはトホグリフロジンを投与する） 主要評価項目：ベースラインから投与16週時のHbA1cの変化量 投与52週時の有害事象（低血糖を含む）の発現状況</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤はインスリン製剤と併用されることが想定されるが、開発段階においては本剤とインスリン製剤が併用された事例はなく、インスリン製剤併用時の安全性に関する情報が得られていないため。</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"> ・登録された全症例のデータ固定が終了した段階で最終報告書を作成する。 ・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>【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 RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用投与によるリスク要因が明確になった場合には添付文書、医療従事者向け資材及び患者向け資材の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画内容の変更要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。 <p>※サノフィ株式会社にて実施する。</p>
GLP-1受容体作動薬併用製造販売後臨床試験	
	<p>【安全性検討事項】 GLP-1受容体作動薬併用時の安全性</p> <p>【目的】 GLP-1受容体作動薬との併用時における本剤の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2015年8月～2017年 目標症例数：65例 実施方法： 投与期間：52週間 試験デザイン：多施設共同非盲検長期投与試験 主要評価項目：試験薬投与後に発現した有害事象及び副作用発現の有無 ベースラインから投与52週間後までの HbA1c の変化量</p> <p>【実施計画の根拠】 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(2010年7月9日付、薬食審査発0709第1号)を参考にし、併用療法長期投与試験として投与期間、試験デザイン、目標症例数を設定した。中止・脱落を考慮し、目標症例数を65例と設定した。また、トホグリフロジンの第 III 相長期投与試験(併用療法長期投与試験)を参考に、GLP-1受容体作動薬を併用した際の52週における HbA1c のベースラインからの変化量を-0.5%、標準偏差を1.0%、完了例を50例と仮定したところ、検出力は93.4%であった。前記より有効性の評価を十分に行える症例数であると判断した。</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"> ・登録された全症例のデータ固定が終了した段階で最終報告書を作成する。 ・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>【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 RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用投与によるリスク要因が明確になった場合には添付文書、医療従事者向け資材及び患者向け資材の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画内容の変更要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。 <p>※興和株式会社にて実施する。</p>

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（長期使用）	
	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（長期使用）を参照。
特定使用成績調査（高齢者）	
	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（高齢者）を参照。
インスリン製剤併用製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項のインスリン製剤併用製造販売後臨床試験を参照。
GLP-1受容体作動薬併用製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の GLP-1受容体作動薬併用製造販売後臨床試験を参照。

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	
医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染、<u>ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）</u>、体重減少の安全性への影響、高齢者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 本剤の適正使用に関する医療従事者の理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時にMRが医療従事者に配布し、説明する。 ・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、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】 安全性定期報告提出時に副作用等の集積状況を確認する。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、配布方法などの実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>
患者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染、<u>ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）</u>、高齢者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 副作用の早期発見につながる自覚症状や対処方法に関する情報を提供し、本剤の適正使用に関する患者の理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・企業ホームページに掲載する。 ・MRが医療従事者に提供、説明し、患者への説明用に資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期、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】 安全性定期報告提出時に副作用等の集積状況を確認する。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、配布方法などの実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</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				
自発報告の収集、文献調査の実施及び海外措置情報の収集				
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	—	・販売開始から3ヵ月後、 6ヵ月後	終了	作成済み（平成27年1月提出）
特定使用成績調査 （長期使用）	3年間投与評価症例 として3,000例	・安全性定期報告時 ・調査開始から1年後、2 年後 ・調査開始から6年後（最終報告書作成時）	実施中	調査開始から 6年後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査 （高齢者）	本剤発売時から3ヵ月以内に本剤の投与を開始した高齢者について可能な限り全例を調査する	・安全性定期報告時 ・調査開始から3年後（最終報告書作成時）	実施中	調査開始から 3年後（最終報告書作成時）
インスリン製剤併用製造販売後臨床試験	210例（トホグリフロジン140例、プラセボ70例）	・安全性定期報告時 ・試験開始から3年後（最終報告書作成時）	実施中	試験開始から 3年後（最終報告書作成時）
GLP-1受容体作動薬併用製造販売後臨床試験	65例	・安全性定期報告時 ・試験開始から3年後（最終報告書作成時）	実施中	試験開始から 3年後（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（長期使用）	3年間投与評価症例として3,000例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・調査開始から1年後、2年後 ・調査開始から6年後（最終報告書作成時） 	実施中	調査開始から6年後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査（高齢者）	本剤発売時から3ヵ月以内に本剤の投与を開始した高齢者について可能な限り全例を調査する。	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・調査開始から3年後（最終報告書作成時） 	実施中	調査開始から3年後（最終報告書作成時）
インスリン製剤併用製造販売後臨床試験	210例（トログリフロジン140例、プラセボ70例）	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・試験開始から3年後（最終報告書作成時） 	実施中	試験開始から3年後（最終報告書作成時）
GLP-1受容体作動薬併用製造販売後臨床試験	65例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・試験開始から3年後（最終報告書作成時） 	実施中	試験開始から3年後（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	実施期間：発売開始後6ヵ月 評価：市販直後調査終了から2ヵ月以内 報告：市販直後調査終了から2ヵ月以内	終了

医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中