

リクスミア皮下注 300 μg 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

リキスミア皮下注 300 µg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	リキスミア皮下注300 µg	有効成分	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	249
提出年月		平成29年2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
低血糖	3	急性腎障害	8	腎機能障害患者への投与時の安全性	13
胃腸障害	4	腸閉塞	8	肝機能障害患者への投与時の安全性	13
アナフィラキシー、血管浮腫を含む全身性過敏反応	5	甲状腺腫瘍様癌	9	高齢者への投与時の安全性	14
注射部位反応	5	膵癌	9	心血管系リスク	14
急性膵炎	6	免疫原性／中和作用(抗リキシセナチド抗体産生の影響)	10		
		インスリンからの切り替えによる急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス	12		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性					17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	18
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）	18
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（長期使用）	20

↓ 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	21
追加のリスク最小化活動	21
なし	

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 12 月 26 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 ジャック・ナトン

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 25 年 6 月 28 日	薬効分類	249
再審査期間	8 年	承認番号	22500AMX01003000
国際誕生日	平成 25 年 1 月 7 日		
販売名	リクスミア [®] 皮下注 300 µg		
有効成分	リキシセナチド		
含量及び剤型	1 キット (3 mL) 中、リキシセナチド 300 µg		
用法及び用量	通常、成人には、リキシセナチドとして、20 µg を 1 日 1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 10 µg から開始し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 15 µg に増量し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 20 µg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 20 µg を超えないこと。		
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	再審査期間中。2016 年 12 月 19 日に「2 型糖尿病」の効能・効果で承認を追加取得した。		

変更の履歴

前回提出日：
該当せず

変更内容の概要：
該当せず

変更理由：
該当せず

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：</p> <p>2型糖尿病患者を対象としたリキシセナチド単独投与の第Ⅲ相試験において、本剤群の日本人での症候性低血糖症の発現率は少なかった[EFC6018 試験^{注1}：{リキシセナチド群 0% (0/33名)、プラセボ群 0% (0/10名)}、SFY13476 試験^{注2} (52週間の評価期間)：2.1% (3/140名)、LTS10888 試験^{注3}：7.2% (5/69名)]。</p> <p>リキシセナチドとチアゾリジン系薬剤との併用では、症候性低血糖症は認められなかったが、ビグアナイド系薬剤との併用では5.5% (4/73名)、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用では1.4% (1/73名)、速効型インスリン分泌促進剤との併用では10.7% (8/75名)であった(いずれもLTS12809 試験^{注4})。また、EFC6015 試験^{注5}でのリキシセナチドをスルホニルウレア剤単剤と併用した場合には、症候性低血糖症の発現率が24.1% (7/29名)と、プラセボ群の20.0% (3/15名)より高く、リキシセナチドをインスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用含む)と併用した場合(EFC10887 試験^{注6})には症候性低血糖症の発現率が36.1% (26/72名)と特に高かった。また、国内市販後においても重篤な低血糖が報告されている。</p> <p>これらの事象は薬理学的にも本剤との関連性が十分に示されており、発現した際に重大な転帰に至る可能性があるため、設定した。</p> <p>注1) EFC6018 (国際共同治験)：リキシセナチド単独療法試験 (12週間の評価期間)。 注2) SFY13476 (国内治験)：リキシセナチド単独療法試験 (24週間又は52週間の評価期間)。 注3) LTS10888 (国内治験)：リキシセナチド単独療法試験 (76週間の評価期間)。 注4) LTS12809 (国内治験)：リキシセナチドとビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、又は速効型インスリン分泌促進剤を併用した試験 (52週間の評価期間)。 注5) EFC6015 (国際共同治験)：リキシセナチドとスルホニルウレア剤(ビグアナイド薬との併用含む)を併用した試験 (76週間以上の評価期間)。 注6) EFC10887 (国際共同治験)：リキシセナチドと持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用含む)を併用した試験 (24週間の評価期間)。</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 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査 (長期使用)</p> <p>【選択理由】 本剤の長期投与時の低血糖の発現率や重篤度、好発時期について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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 添付文書及び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。 なし</p> <p>【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関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>胃腸障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験 (EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809) の日本人集団において、治験薬との因果関係が否定できない胃腸障害の発現率は、51.3% (464/905 名) であり、その中でも発現率が高かった悪心の発現率は 35.7% (323/905 名)、嘔吐の発現率は 8.8% (80/905 名) であった。また、国内市販後においても重篤な胃腸障害が報告されている。</p> <p>これらの事象は薬理的にも本剤との関連性が示されており、重症化した場合、患者の日常生活に支障をきたす可能性があるため、設定した。</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】 通常の実薬品安全性監視活動 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査 (長期使用)</p> <p>【選択理由】 本剤の長期投与時の胃腸障害の発現率や重篤度、好発時期について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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 添付文書及び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 なし</p> <p>【選択理由】 本剤における胃腸障害の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

アナフィラキシー、血管浮腫を含む全身性過敏反応

重要な特定されたリスクとした理由：

2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及びLTS12809）の日本人集団において、本剤群でARAC（アレルギー反応評価委員会）によって治験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応と判定されたTEAEの発現率は、蕁麻疹0.1%（1/905名）及び血管浮腫0.1%（1/905名）であった。重篤な症例はなかった。

このうち、第Ⅲ相プラセボ対照3試験（EFC6018、EFC6015、及びEFC10887）の日本人集団において、本剤群でARAC（アレルギー反応評価委員会）によって治験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応と判定されたTEAEの発現率は、本剤群で血管浮腫0.6%（1/181名）であり、プラセボ群での発現はなかった。

また、国内外の臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 14 試験の併合）において、本剤群でARAC（アレルギー反応評価委員会）によって治験薬との因果関係が否定できないアナフィラキシーと判定されたTEAEの発現率は、アナフィラキシーショック0.1%未満（1/3935名）、アナフィラキシー反応0.2%（8/3935名）（いずれも外国人症例）であり、このうちアナフィラキシーショックの1例及びアナフィラキシー反応の4例は重篤な症例であった。対照群での発現はなかった。

これらの事象は本剤との関連性が疑われる。また、発現した際に重大な転帰に至る可能性があるため、設定した。

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

追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

特定使用成績調査（長期使用）

【選択理由】

製造販売後における本剤の長期投与時のアナフィラキシー、血管浮腫を含む全身性過敏反応の発現率や重篤度、好発時期について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、以下を実施する。

添付文書及び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

なし

【選択理由】

本剤におけるアナフィラキシー、血管浮腫を含む全身性過敏反応の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

注射部位反応

	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809）において、本剤群で治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応の発現率は、3.8%（65/1691名）であった。このうち、第Ⅲ相プラセボ対照 3 試験（EFC6018、EFC6015、及び EFC10887）の日本人集団のみでの併合において、治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応の発現率は、本剤群で 5.0%（9/181名）と、プラセボ群 2.0%（3/148名）に比べて高かった。 本剤は、ペプチド製剤を皮下投与することから当該事象との関連性が疑われる。また投与中止に至った症例も認められており、重症化した場合、患者の日常生活に支障をきたす可能性があるため、設定した。</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】 通常のみ薬品安全性監視活動 追加のみ薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 本剤の長期投与時の注射部位反応の発現率や重篤度、好発時期について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】 通常のみ薬品リスク最小化活動として、以下を実施する。 添付文書に記載して注意喚起する。 追加のみ薬品リスク最小化活動 なし 【選択理由】 本剤における注射部位反応の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>急性膵炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809）の全集団において、本剤群で治験薬との因果関係が否定できない急性膵炎は 0.1%（2/1691名。いずれも外国人症例）に認められた。 当該事象は、GLP-1 受容体作動薬の共通のリスクであり¹⁾、発現した際に重大な転帰に至る可能性があるため、設定した。</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】 通常のみ薬品安全性監視活動 追加のみ薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 本剤の長期投与時の急性膵炎の発現率や重篤度、好発時期についてより詳細に把握するため。</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、以下を実施する。

添付文書及び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

なし

【選択理由】

本剤における急性膵炎の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
急性腎障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809）の日本人集団において、治験薬との因果関係が否定できない急性腎障害等は認められなかったが、国内市販後では報告されている。 また、現時点では、急性腎障害はリキシセナチドにより直接的に引き起こされるものではないと考えるが、他の GLP-1 受容体作動薬においてリスクが認められているため、潜在的なリスクと判断した。また、重篤な事象であり、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に設定した。</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 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。 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>【選択理由】 本剤の製造販売後における長期投与時の重篤な副作用等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</p> <p>【選択理由】 現時点において、注意喚起すべき特記事項はない。新たな情報が得られた際に対応を検討する。</p>
腸閉塞	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809）の日本人集団において、治験薬との因果関係が否定できない腸閉塞又はイレウスは認められなかった。国内市販後では報告されているが、本剤以外の要因が考えられる症例であった。 現時点では当該事象の発現に本剤が及ぼす影響は明らかではないため、潜在的リスクと判断した。しかし、他の GLP-1 受容体作動薬においてリスクが認められており、発現した際に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に設定した。</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 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。 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>【選択理由】 本剤の製造販売後における長期投与時の重篤な副作用等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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 添付文書及び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 なし</p> <p>【選択理由】 本剤における腸閉塞に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</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>マウス及びラットを用いたリキシセナチドのがん原性試験において、非常に高い曝露量比（ヒトに対して 272 倍）での甲状腺 C 細胞の増殖性変化が認められているが、臨床試験における甲状腺データの解析からは特に安全性シグナルは認められなかった。しかし、本事象はげっ歯類において他の GLP-1 受容体作動薬との関連が疑われるという報告がある。</p> <p>2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809）の日本人集団において、治験薬との因果関係が否定できない甲状腺新生物に関連する事象は認められなかったが、重篤な事象であり、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に設定した。</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】 通常の実薬品安全性監視活動 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>【選択理由】 製造販売後の甲状腺髄様癌の発現状況をより詳細に収集・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。 添付文書に記載して情報提供する。 追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】 本剤におけるがん原性試験に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>膵癌</p>	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809）の日本人集団において、治験薬との因果関係が否定できない膵癌は認められなかったが、重篤な事象であり、重大な転帰に至る可能性があるため、重要と判断した。 他の GLP-1 受容体作動薬の状況及び公表論文から、膵癌は GLP-1 受容体作動薬のリスクと考えられている。²⁾⁷⁾ しかし、GLP-1 受容体作動薬と膵癌の関連性については不明点が多く、公表論文の中でも意見が異なっているため、潜在的なリスクに設定した。</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。 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 製造販売後の膵癌の発現状況をより詳細に収集・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： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点において、注意喚起すべき特記事項はない。新たな情報が得られた際に資材の作成等を検討する。</p>
<p>免疫原性／中和作用（抗リキシセナチド抗体産生の影響）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： タンパク質及びペプチド含有の薬剤においては抗体産生が考えられる。 2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809）の日本人集団において、抗リキシセナチド抗体の発現率は、EFC6018：57.1%（8/14名）、EFC6015：91.7%（33/36名）、EFC10887：78.0%（110/141名）、LTS12809：73.1%（49/67名）、SFY13476：73.4%（94/128名）、LTS10888：44.9%（31/69名）であった。抗リキシセナチド抗体の有無と有効性及び安全性との間に明らかな関連は認められていないものの、本剤が投与された患者で抗リキシセナチド抗体が産生されたことから設定した。</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。 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 本剤の製造販売後における長期投与時の副作用等の発現状況と抗体産生の状況を把握するため。</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、以下を実施する。

添付文書に記載し情報提供する。

追加のリスク最小化活動

なし

【選択理由】

本剤における免疫原性／中和作用に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

インスリンからの切り替えによる急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 他のGLP-1受容体作動薬においてインスリンから切り替えた国内症例で死亡例を含む糖尿病性ケトアシドーシスが報告されたため設定した。</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。 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>【選択理由】 インスリンから本剤へ切り替えた患者における重篤な副作用等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、以下を実施する。 添付文書に記載し注意喚起する。 追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】 インスリンからの切り替えによる急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスに関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
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：</p> <p>重度の腎機能障害患者に対しては、リキシセナチドの主要な臨床試験において除外基準としており、使用経験がない。また、中等度の腎機能患者も臨床試験において少なかった。そのため、安全性プロファイルは不明であるため不足情報とした。また、本邦の臨床現場において腎機能障害を有する患者にも用いられることが想定されるため重要と判断し、設定した。</p> <p>2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809）の日本人集団において腎機能障害を合併する症例の割合は 11.0%（100/905 名）であった。^{注)}</p> <p>注) 腎機能障害患者の定義は、EFC6018、LTS10888、EFC6015 及び EFC10887 試験ではベースライン時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満、LTS12809 及び SFY13476 試験ではベースライン時の GFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満とした。</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。 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害患者における本剤の製造販売後の長期投与時の副作用等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、以下を実施する。 添付文書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 なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤における腎機能障害患者に関連する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正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：</p> <p>2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809）の日本人集団において肝機能障害を合併する症例の割合は 31.7%（287/905 名）であった。</p> <p>リキシセナチドの臨床試験段階における肝機能障害患者の使用経験が限られており、安全性プロファイルは不明であるため、不足情報とした。また本邦の臨床現場において肝機能障害を有する患者にも用いられることが想定されるため重要と判断し、設定した。</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 追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>【選択理由】 肝機能障害患者における本剤の製造販売後の長期投与時の副作用等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】 なし</p> <p>【選択理由】 現時点において、注意喚起すべき特記事項はない。新たな情報が得られた際に対応を検討する。</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>2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験6試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及びLTS12809）の日本人集団において、65歳以上の高齢者の割合は30.9%（280/905名）であり、リキシセナチドの臨床試験段階における高齢者の使用経験が限られており、安全性プロファイルは不明であるため、不足情報と判断した。また本邦の臨床現場において高齢者にも用いられることが想定されるため、重要と判断し、設定した。</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 追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>【選択理由】 高齢者における本剤の製造販売後の長期投与時の副作用等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】 通常 リスク最小化活動として、以下を実施する。 添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 追加 リスク最小化活動 なし</p> <p>【選択理由】 本剤における高齢者に関連する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>心血管系リスク</p>	

<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験（EFC6018、EFC6015、EFC10887、SFY13476、LTS10888、及び LTS12809）の日本人集団において、本剤群で心臓障害（器官別大分類）に関連する治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は 0.8%（7/905 名）であった。また、心血管に関する国際共同治験（EFC11319）において心血管リスクにかかわる新たな安全性の懸念は認められなかった。</p> <p>一方、現在実施中の製造販売後調査にて、現時点では重篤な心血管系リスクの副作用は認められていないものの、市販後に収集された情報の評価が終わっていないことから、不足情報と判断した。また、発現した際に重大な転帰に至る可能性があるため、重要とした。</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 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。 特定 使用 成績 調査（長期 使用）</p> <p>【選択理由】 本剤 の 製造 販売 後 の 長期 投与 時 の 心血管 系 リスク 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】 なし</p> <p>【選択理由】 現時点 において、注意 喚起 すべき 特記 事項 は ない。新 た な 情報 が 得 ら れ た 際 に 対応 を 検討 する。</p>

- 1) Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagon like Peptide-1 Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. JAMA Intern Med. 2013;173(7):534-9.
- 2) Funch D, Gydesen H, Tornoe K, Major-Pedersen A, Chan KA. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab. 2014;16(3):273-5.
- 3) Romley JA, Goldman DP, Solomon M, McFadden D, Peters AL. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. Diabetes Technol Ther. 2012;14(10):904-11.
- 4) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology. 2011;141(1):150-6.
- 5) Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. JAMA. 1995;273(20):1605-9.
- 6) Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. Br J Cancer. 2005;92(11):2076-83.

- 7) Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al., Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):1928-37.

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、長期間使用することが想定されるが、開発段階では日本人で1年を超えて投与された症例は限られているため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（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： 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。

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
<p>通常 of 医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告（医療専門家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。</p> <p>また、海外措置情報（当該医薬品と成分が同一性を有すると認められる外国で使用されている医薬品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施に関する情報）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。</p>	
追加 of 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】</p> <p>低血糖、胃腸障害、アナフィラキシー、血管浮腫を含む全身性過敏反応、注射部位反応、急性膵炎、急性腎障害、腸閉塞、甲状腺髄様癌、膵癌、免疫原性／中和作用（抗リキシセナチド抗体産生の影響）、インスリンからの切り替えによる急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス、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</p> <p>【目的】</p> <p>本剤を新規に投与する2型糖尿病患者において、以下の事項を把握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"> ・ 心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、非致死性脳卒中、心不全） ・ 未知の副作用 ・ 本剤の長期使用実態下における副作用の発生状況の把握 ・ 安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因 <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：調査期間は2014年1月から7年</p> <p>目標症例数：安全性解析対象症例数として3,000例、そのうち1年以上のSU剤又はSU剤及びメトホルミン塩酸塩との併用症例数として800例以上、1年以上の基礎インスリン製剤との併用症例数として800例以上、及び1年以上の本剤による単独療法もしくは他の糖尿病薬との併用症例数として800例以上を含む。</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は3年間。</p> <p>調査項目：患者背景、投与状況、前治療薬・併用薬、臨床経過（HbA1c、FPG、PPG、体重）、治療の遵守状況、臨床検査、抗リキシセナチド抗体、有害事象（低血糖症、その他の有害事象）</p> <p>検査項目：血液（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数）、</p>	

血液生化学（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、AST、ALT、 γ -GTP、アルカリフォスファターゼ、LDH、総ビリルビン、BUN、血中 CPR、血清クレアチニン、アミラーゼ、リパーゼ、カルシトニン）、尿（糖、蛋白、ケトン体）、血圧、脈拍数

【実施計画の根拠】

目標症例数の設定根拠：日本人の2型糖尿病患者を対象とした疫学調査である JDCS（Japan Diabetes Complications Study）において、心血管イベントの発現率は約 20/1,000 人・年であったことを踏まえ、本調査で検出できる心血管イベントの発現頻度が一般的な糖尿病患者と同等であると仮定すれば約 200 例程度の心血管イベントが観察されるため、安全性解析対象症例数として 3,000 例の調査を実施することにより心血管イベントについて検討可能な例数であると考えたため。

また、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について、それぞれ 150 例、600 例、1,150 例程度の集積が見込まれる。

本剤投与後に心血管事象や低血糖症、胃腸障害の発現が報告されているが、好発時期やリスク要因については、より詳細な検討が必要である。これらの検討を行うとともに、現在得られていない長期投与時の情報を収集し、長期投与に伴い注意すべきリスクの特定等を実施する。

本調査にて、新たに適応となる本剤による単独療法もしくは他の糖尿病薬との併用症例に関しても症例登録し、安全性及び有効性に関する情報を収集する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

節目となる時期：回収された全ての調査票のデータ固定後、直近の安全性定期報告で最終報告書を作成・提出する。

【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】

試験終了時に、RMP の見直しの必要性を検討する。

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（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。

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、取扱説明書及び患者向医薬品ガイド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
該当なし

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、製造販売後調査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
特定使用成績調査(長期使用)	3,000例、そのうち1年以上のスルホニルウレア剤又はスルホニルウレア剤及びメトホルミン塩酸塩との併用症例数として800例以上、1年以上の基礎インスリン製剤との併用症例数として800例以上、及び1年以上の単剤使用もしくは他の糖尿病薬との併用症例数として800例以上を含む。	・安全性定期報告時 ・8年後(最終報告書作成時)	実施中	2021年予定

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)	3,000例、そのうち1年以上のスルホニルウレア剤又はスルホニルウレア剤及びメトホルミン塩酸塩との併用症例数として800例以上、1年以上の基礎インスリン製剤との併用症例数として800例以上、及び1年以上の単剤使用もしくは他の糖尿病薬との併用症例数として800例以上を含む。	・安全性定期報告時 ・8年後(最終報告書作成時)	実施中	2021年予定
----------------	--	-----------------------------	-----	---------

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： 添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイド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