

スージャヌ[®]配合錠に係る 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MSD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。

MSD株式会社

(別紙様式)

スージャヌ[®]配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	スージャヌ [®] 配合錠	有効成分	シタグリプチンリン酸塩水和物/ イプラグリフロジン L-プロリン
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	87396
提出年月		令和3年3月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁		頁	【重要な潜在的リスク】	頁
低血糖	3	筋骨格系障害	10	悪性腫瘍	17
ショック、アナフィラキシー、血管浮腫	4	胃腸障害	11	感染症	18
		血小板減少	12	類天疱瘡	19
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) 及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害	5	性器感染	12	体重減少の安全性への影響	20
		尿路感染	13	骨折	20
		多尿・頻尿	14	心血管系疾患	21
		脱水等の体液量減少に関連する事象	15	下肢切断	22
急性膵炎	5				
横紋筋融解症	6	ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響	16	【重要な不足情報】 腎機能障害患者への投与時の安全性	頁
肝機能障害、黄疸	7				23
間質性肺炎	8			肝機能障害患者への投与時の安全性	25
腸閉塞	8				
急性腎不全、腎障害	9				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					26 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		27
追加の医薬品安全性監視活動		
特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)		27
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		28

↓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		29
追加のリスク最小化活動		
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供		29
患者向け資材 (スージャヌ[®]配合錠を服用される患者さんへ) の作成と提供		29

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年3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：東京都千代田区九段北一丁目 13 番 12 号
北の丸スクエア

氏名：MSD 株式会社

代表取締役社長 ピーター・カイル・タトル

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30年3月23日	薬効分類	87396
再審査期間	4年	承認番号	23000AMX00452000
国際誕生日	平成30年3月23日		
販売名	スージャヌ [®] 配合錠		
有効成分	シタグリブチンリン酸塩水和物／イプラグリフロジン L-プロリン		
含量及び剤型	含量：シタグリブチンとして 50 mg、イプラグリフロジンとして 50 mg 剤型：フィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人には1日1回1錠（シタグリブチン／イプラグリフロジンとして 50 mg/50 mg）を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 ただし、シタグリブチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリン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2年10月20日

変更内容の概要：

- ① 代表取締役社長名を変更
- ② 「7. 添付資料 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」「7. 添付資料 患者向け資材（スージャヌ®配合錠を服用される患者さんへ）」のケトアシドーシスに関する内容を改訂

変更理由：

- ① 2021年1月1日付で代表取締役社長が交代したため
- ② 本剤の成分であるイプラグリフロジンの医療従事者向け資材及び患者向け資材が改訂され、その内容と整合を取るため

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：</p> <p>本配合剤の有効成分であるシタグリプチン及びイプラグリフロジン共に、その単独投与では低血糖を起こす可能性が低いと考えられている。しかしながら、シタグリプチン又はイプラグリフロジンの国内の臨床試験及び市販後において、低血糖の副作用が発現したとの報告があり、特に、インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤又はスルホニルウレア剤との併用では、これらの薬剤による低血糖のリスクが増加するおそれがある。また、シタグリプチンとインスリン製剤又はスルホニルウレア剤の併用では重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。これらのことから、シタグリプチン製剤又はイプラグリフロジン製剤の各々で、低血糖が重要な特定されたリスクとして設定されている。</p> <p>以上のことから、各有効成分製剤で得られている知見を踏まえ、本配合剤でも低血糖を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤 50 mg/50 mg（以下、本配合剤）の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験（シタグリプチン 50 mg 及びイプラグリフロジン 50 mg の併用 220 例、以下同様）では、低血糖の報告はなかった。ただし、スーグラ®錠の製造販売承認申請時の DPP-4 阻害剤併用長期投与試験のシタグリプチン及びイプラグリフロジン併用集団では、低血糖関連の有害事象が 1.1%（1/88 例）に報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</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として、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本配合剤の特性上、各単剤の患者集団と異なる患者で使用される可能性があり、前治療薬や他の糖尿病治療薬との併用によっては低血糖を発現するリスクがあることから、製造販売後の使用実態下における低血糖発現状況を検討するため選択した。本配合剤の使用状況、患者背景及び本事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）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> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、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。

	<ul style="list-style-type: none"> ・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】 低血糖に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>ショック、アナフィラキシー、血管浮腫</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンの国内外の市販後において、重篤なアナフィラキシー及び血管浮腫が発現したとの報告があることから、シタグリプチン製剤で、アナフィラキシー及び血管浮腫が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>また、本配合剤の有効成分であるイプラグリフロジンの国内の市販後において、因果関係が否定できない重篤な有害事象としてアナフィラキシーが報告され、その後ショックに至る症例も報告されていることから、イプラグリフロジン製剤で、ショック、アナフィラキシーが重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも有効成分又は賦形剤に対する過敏性を有する患者に投与された場合、重篤な転帰に至る可能性があるため、ショック、アナフィラキシー及び血管浮腫を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる3つの国内臨床試験では、ショック、アナフィラキシー及び血管浮腫の報告はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 ショック、アナフィラキシー及び血管浮腫に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

皮膚粘膜眼症候群（ステイブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、国内外の市販後において重篤な皮膚粘膜眼症候群（ステイブンス・ジョンソン症候群）、剥脱性皮膚炎及び皮膚障害（そう痒症、接触性皮膚炎を含む）を発現した報告があることから、シタグリプチン製剤で、皮膚粘膜眼症候群（ステイブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも皮膚粘膜眼症候群（ステイブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、皮膚粘膜眼症候群（ステイブンス・ジョンソン症候群）又は剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害の報告はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>皮膚粘膜眼症候群（ステイブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
急性膵炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、シタグリプチン群（7,726 例）とコントロール群（6,885 例）の急性膵炎の発現割合はいずれも 0.1/100 人年であり、差は認められていない¹⁾。さらに、これまでに公表済みの解析データの大半は、急性膵炎リスクの増大を示唆していない^{2) 3) 4)}。一方、シタグリプチンの海外の心血管安全性試験である TECOS 試験において、判定及び確定された急性膵炎の発現割合は、標準治療にシタグリプチンを追加した場合は 0.3%（23 例/7,332 例）、標準治療のみの場合は 0.2%（12 例/7,339</p>

	<p>例) であり、有意差はなかったもののわずかに高値を示した⁵⁾。また、シタグリプチン製剤の国内外の市販後において、致死性及び非致死性の出血性膵炎又は壊死性膵炎を含めた急性膵炎が報告されており、因果関係の否定できない国内の副作用症例を集積していることから、シタグリプチン製剤で、急性膵炎が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも急性膵炎を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、急性膵炎の報告はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>急性膵炎に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</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>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験において、横紋筋融解症の発現は確認されていない¹⁾。しかしながら、国内外の市販後において、重篤な横紋筋融解症が報告されており、因果関係の否定できない国内の副作用症例を集積していることから、シタグリプチン製剤で、横紋筋融解症が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも横紋筋融解症を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、横紋筋融解症の報告はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動

	<p>【選択理由】 重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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】 ・通常のリスク最小化活動として、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。</p> <p>【選択理由】 横紋筋融解症に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
肝機能障害、黄疸	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、ALT 増加の発現割合は、シタグリプチン群（7,726 例）とコントロール群（6,885 例）間で差は認められていない¹⁾。しかしながら、国内外の市販後において、重篤な肝機能障害（黄疸を伴う症例もあり）が報告されており、因果関係の否定できない国内の副作用症例を集積していることから、シタグリプチン製剤で、肝機能障害及び黄疸が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも肝機能障害及び黄疸を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、肝機能障害及び黄疸の副作用はなかった。</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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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】 ・通常のリスク最小化活動として、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。</p> <p>【選択理由】 肝機能障害及び黄疸に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

間質性肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験において、間質性肺炎の発現は確認されていない¹⁾。しかしながら、国内外の市販後において、間質性肺炎が報告されており、因果関係の否定できない国内の副作用症例を集積していることから、シタグリプチン製剤で、間質性肺炎が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも間質性肺炎を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、間質性肺炎の報告はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺炎に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
腸閉塞	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、腸閉塞の発現は確認されていない¹⁾。しかしながら、国内外の市販後において、腸閉塞が報告されており、因果関係の否定できない国内の副作用症例が集積していることから、シタグリプチン製剤で、腸閉塞が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも腸閉塞を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、腸閉塞の報告はなかった。</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>腸閉塞に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>急性腎不全、腎障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験において、血清クレアチニン値上昇及び急性腎不全の発現割合は低く（シタグリプチン投与患者における「血清クレアチニン値上昇」：0.8/100 人年、「急性腎不全」：0.2/100 人年）、シタグリプチン群（7,726 例）とコントロール群（6,885 例）に差は認められていない¹⁾。非臨床試験でも腎毒性は発現していない。しかしながら、国内外の市販後において腎機能の悪化（急性腎不全、時々透析を要するを含む）の報告があり、国内で因果関係の否定できない症例を集積していることから、シタグリプチン製剤で、急性腎不全が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>本配合剤の有効成分であるイプラグリフロジンの作用部位は腎近位尿細管であり、非臨床毒性試験では、尿中 NAG 排泄量の増加等がみられている。イプラグリフロジンの 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験では、一部の腎機能関連の主な指標の平均値が投与中わずかに変動したが、後観察時に回復傾向を示し、イプラグリフロジン 50 mg 群の 0.1%（1/1624 例）で重篤な腎障害がみられたが、回復している。腎機能障害の重症度に関わらず eGFR の低下が軽度かつ一過的であったことから、イプラグリフロジン投与により腎機能に不可逆的な障害を与える可能性は低いと考えられているものの、これらを踏まえイプラグリフロジン製剤で、腎障害が重要な潜在的リスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤では急性腎不全、腎障害を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、急性腎不全、腎障害及び腎機能の悪化の報告はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本事象はいずれかの単剤のみで重要な特定されたリスクとして設定されている安全性検討事項であり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>急性腎不全、腎障害及び腎機能の悪化に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>筋骨格系障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、シタグリプチン群（7,726 例）における「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）に該当する有害事象の発現割合は 19.3/100 人年と高頻度に発現し、コントロール群（6,885 例）における発現割合は 18.5/100 人年であった¹⁾。シタグリプチンの日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における関節痛の副作用の発現割合は 0.1%（2 例/1,734 例）であった。臨床試験において、関節痛、筋肉痛、背部痛及び四肢痛の有害事象が高頻度に発現し、国内外の市販後においても多く報告されており、時間的関連性を示唆した症例及び重篤な転帰の報告があることから、シタグリプチン製剤で、筋骨格系障害が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも筋骨格系障害を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、筋骨格系障害の副作用発現割合は 0.9%（2 例）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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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、添付文書に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>筋骨格系障害に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</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>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、「胃腸障害」(SOC)に該当する有害事象の発現割合は、シタグリプチン群(7,726 例)で 24.3/100 人年、コントロール群(6,885 例)で 24.6/100 人年であり、他の SOC に比べて高い頻度で発現している¹⁾。消化器症状(主に、腹痛、悪心、嘔吐)の発現割合はシタグリプチン群(7,726 例)で 14.6/100 人年であり、コントロール群(6,885 例)で 15.6/100 人年であった。シタグリプチンの日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における胃腸障害の副作用の発現割合は 3.5% (60 例/1,734 例)であった。DPP-4 阻害により腸から分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)を増加し、GLP-1 の胃腸障害に及ぼす影響も考えられる。臨床試験において胃腸障害が他の SOC に比べて高い頻度で発現し、国内外の市販後においても胃腸障害が多く報告され、時間的関連性を示唆した症例及び重篤な転帰の報告があることから、シタグリプチン製剤で、胃腸障害が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも胃腸障害を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、胃腸障害の副作用発現割合は 2.7% (6 例)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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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、添付文書に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>胃腸障害に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

血小板減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験を統合解析した結果、血小板減少の発現割合はシタグリプチン群（7,726 例）とコントロール群（6,885 例）間で差は認められていない¹⁾。シタグリプチンの日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において血小板減少が報告されており、その副作用の発現割合は 0.1%（1 例/1,730 例）であった。しかしながら、国内外の市販後において血小板減少の重篤な症例報告があることから、シタグリプチン製剤で、血小板減少が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも血小板減少を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、血小板減少の報告はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>血小板減少に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
性器感染	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるイブラグリフロジンの薬理作用による尿中グルコース排泄量の増加に伴い、尿路感染症及び性器感染症の発現と悪化のリスクを高めることが懸念されている。イブラグリフロジンの 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験の比較試験併合における性器感染症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.8%（3/368 例）、イブラグリフロジン 50 mg 群で 2.1%（13/628 例）であり、プラセボ群と比べ 50 mg 群で発現割合が高かったこと、国内外において、SGLT2 阻害剤服用後に外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が報告されていることから、イブラグリフロジン製剤で、性器感染が重要な特定されたリスクに設定されている。</p>

	<p>る。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも性器感染を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、性器感染症の報告はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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。 <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>性器感染に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>尿路感染</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるイブラグリフロジンの薬理作用による尿中グルコース排泄量の増加に伴い、尿路感染症及び性器感染症の発現と悪化のリスクを高めることが懸念されている。イブラグリフロジンの 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験の比較試験併合における尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群が 2.7% (10/368 例)、イブラグリフロジン 50 mg 群が 1.8% (11/628 例) であり、プラセボ群と比べ 50 mg 群で低かった。しかしながら、国内第 II 相及び第 III 相試験のイブラグリフロジン全用量群 1624 例のうち 2 例が因果関係の否定できない重篤な腎盂腎炎を発現した。また、市販後において、腎盂腎炎を含む重篤な尿路感染や、この感染に引き続き敗血症に至った症例が報告されている。下部尿路感染症から上部尿路感染症への進展及び腎盂腎炎等の重篤尿路感染症発現に対するイブラグリフロジンの寄与は不明であるが、作用機序からイブラグリフロジンが起炎菌の増殖を促進する可能性もあることから、イブラグリフロジン製剤で、尿路感染が重要な特定されたリスクに設定されている。</p>

	<p>以上のことから、本配合剤でも尿路感染を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、尿路感染の副作用発現割合は 0.9% (2 例) 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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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。 <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>尿路感染に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
多尿・頻尿	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるイプラグリフロジンによる尿中グルコース排泄量の増加により尿浸透圧が上昇し、浸透圧利尿によって尿量が増加することが懸念されている。イプラグリフロジンの 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験の比較試験併合における頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で 2.4% (9/368 例)、イプラグリフロジン 50 mg 群で 8.4% (53/628 例) であり、プラセボ群と比べ 50 mg 群で発現割合が高かった。また、尿閉のある患者等では浸透圧利尿によって尿量が増加した場合に病態を悪化させるおそれがあることから、イプラグリフロジン製剤で、多尿・頻尿が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも多尿・頻尿を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、多尿・頻尿に関連する副作用発現割合は 6.4% (14 例) 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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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。 <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>多尿・頻尿に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>脱水等の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：</p> <p>本配合剤の有効成分であるイブラグリフロジンの尿中グルコース排泄促進作用により浸透圧利尿作用が働き、体液量に影響を及ぼす可能性がある。イブラグリフロジンの国内臨床試験において、ヘマトクリットや BUN のわずかな増加がみられている。また、イブラグリフロジンの 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験の比較試験併合において、体液量減少に関連する有害事象として、口渇、血圧低下、血中尿素増加、尿量減少、脱水、失神寸前の状態、失神、低血圧及び起立性低血圧の有害事象の発現割合が集計されている。体液量減少に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群が 1.6% (6/368 例)、イブラグリフロジン 50 mg 群が 4.6% (29/628 例) であり、プラセボ群と比べ 50 mg 群で高かった。また、イブラグリフロジンの市販後において、重篤な脱水、脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症、糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、急性腎不全等を発現している症例も報告されている。イブラグリフロジン投与による体液量減少が懸念されること、さらに年齢や併用薬（利尿薬等）、気温等の外的環境により体液量減少のリスクが増大する可能性があることから、イブラグリフロジン製剤で、脱水等の体液量減少に関連する事象が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも脱水等の体液量減少に関連する事象を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、脱水等の体液量減少に関連する副作用発現割合は 3.6% (8 例) 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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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。 <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>脱水等の体液量減少に関連する事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本配合剤の有効成分であるイブラグリフロジンの薬理作用により尿からグルコースが排出されることにより、体内のエネルギーバランスが負に傾き、体内の脂肪がエネルギー源として代謝を受けた際にケトン体が増加することがある。ケトン体は糖尿病における症状を確認する一つの臨床検査として汎用されているが、イブラグリフロジン投与中は血糖コントロールが良好な場合でも尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがあるため、イブラグリフロジン服用時にはその測定結果に対する注意が必要である。また、イブラグリフロジンの市販後において、ケトアシドーシスを含む重篤なケトン体増加が報告されている。これらの症例はインスリン分泌能の低下という要因以外に、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂食不良、感染症、脱水などの要因を有していた。これらの結果から、イブラグリフロジン製剤で、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響が重要な特定されたリスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でもケトアシドーシス、ケトン体増加による影響を重要な特定されたリスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる3つの国内臨床試験では、ケトアシドーシス、ケトン体増加に関連する報告はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、本事象は単剤のみで設定されているリスクであり、本配合剤で特段の懸念がみられていないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</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。 <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>ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>悪性腫瘍</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シタグリプチン 500 mg/kg/日を 2 年間経口投与したがん原性試験（最大臨床用量の約 58 倍）では、雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現割合が、また雌ラットにおいて肝がんの発現割合が増加したとの報告がある。シタグリプチンの世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験¹⁾ や TECOS 試験⁵⁾ 等では悪性腫瘍の発現割合の増加は認められていないが、癌が重篤な転帰に至る可能性を踏まえて、シタグリプチン製剤で、悪性腫瘍が重要な潜在的リスクに設定されている。</p> <p>本配合剤の有効成分であるイブラグリフロジンのラットがん原性試験において、副腎髄質の良性褐色細胞腫の増加がみられたとの報告がある。2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験では悪性腫瘍の発現割合の増加は認められていないが、症例数と期間が限られていることから、イブラグリフロジン製剤で、悪性腫瘍が重要な潜在的リスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、悪性腫瘍の副作用はなかった。</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>これまで得られた情報からは本配合剤特有の懸念を示唆する所見がないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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、添付文書に非臨床試験の結果を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>悪性腫瘍に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
感染症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>DPP-4 は CD26 と同一のタンパク質であり、活性化リンパ球に発現している。理論上、本配合剤の有効成分であるシタグリプチンでは、DPP-4 阻害による免疫抑制の懸念がある。</p> <p>世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験における統合解析の結果、鼻咽頭炎、気管支炎、咽頭炎及び副鼻腔炎の発現割合は、シタグリプチン群（7,726 例）とコントロール群（6,885 例）間で差は認められていないが、上気道感染及び気管支炎の発現割合は 8.2/100 人年及び 4.0/100 人年であった¹⁾。さらに、シタグリプチンの日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における慢性副鼻腔炎及び鼻咽頭炎の副作用の発現割合は、0.1%（1 例/1,734 例）及び 0.2%（3 例/1,734 例）であった。国内外のシタグリプチンの臨床試験において、上気道感染、鼻咽頭炎及び関連項目（気管支炎、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎）を含む感染症に関する有害事象が発現し、市販後においても同様の事象が報告されており、重篤な転帰の報告があることから、シタグリプチン製剤で、感染症が重要な潜在的リスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも上気道感染などの感染症を重要な潜在的リスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、上気道感染などの副作用はなかった。</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>これまで得られた情報からは本配合剤特有の懸念を示唆する所見がないことから、通</p>

	<p>常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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、添付文書に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>上気道感染などの感染症に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>類天疱瘡</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シタグリプチンの世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験において類天疱瘡の発現は確認されていない¹⁾。また、国内で実施したシタグリプチンの全ての臨床試験（12 試験）における類天疱瘡関連の有害事象発現はなかった。しかしながら、シタグリプチン製剤の国内外の市販後において類天疱瘡が報告されており、シタグリプチンとの因果関係を否定できない国内の副作用症例を集積している。類天疱瘡は高齢者に自然発症することが多く、報告された症例は高齢者が多く自然発症の可能性も考えられること、シタグリプチンの投与と類天疱瘡の発現を結びつける機序は知られていないことから、シタグリプチン製剤で、類天疱瘡が重要な潜在的リスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも類天疱瘡を重要な潜在的リスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、類天疱瘡の報告はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>これまで得られた情報からは本配合剤特有の懸念を示唆する所見がないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>類天疱瘡に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

<p>体重減少の安全性への影響</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イプラグリフロジンの臨床試験の結果から、イプラグリフロジンによる体重減少が認められている。イプラグリフロジンによる体重減少の原因は、薬理作用から（1）グルコースの尿中への排泄とそれに伴う脂肪酸代謝亢進による脂肪量の減少、（2）尿中グルコース排泄量の増加に伴う浸透圧利尿による体液量減少の可能性が考えられている。また、イプラグリフロジンの非臨床及び臨床試験成績から、イプラグリフロジンによる体重減少は脂肪量減少の寄与が大きいことが示唆されている。脂肪量の減少を伴う体重減少は、肥満を有する 2 型糖尿病患者にとって望ましいものと考えられる一方で、体重減少の有害事象による投与中止がイプラグリフロジンの 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験併合において、イプラグリフロジン全用量群の 0.3%（5/1624 例）にみられており、過度の体重減少に注意する必要があることからイプラグリフロジン製剤で、体重減少の安全性への影響が重要な潜在的リスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも体重減少の安全性への影響を重要な潜在的リスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、体重減少の副作用発現割合は 0.9%（2 例）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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>これまで得られた情報からは本配合剤特有の懸念を示唆する所見もないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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、添付文書に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>体重減少の安全性への影響に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>骨折</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イプラグリフロジンは作用機序から電解質代謝に影響を及ぼす可能性があり、イプラグリフロジンの 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験の比較試験併合において、イプラグリフロジン 50 mg 群で血清 Mg、血清 P、尿中 Ca、尿中 Mg 及び尿中 P の増加傾向がみられているが、その変化はわずかで</p>

	<p>あった。また、骨折の有害事象の発現割合は、プラセボ群が 0.8% (3/368 例)、イブラグリフロジン 50 mg 群が 0.5% (3/628 例) であり、プラセボ群と 50 mg 群で同程度であった。明らかな骨代謝への影響はみられていないものの、電解質にわずかな変動がみられていることから、イブラグリフロジン製剤で、骨折が重要な潜在的リスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも骨折を重要な潜在的リスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、骨折の副作用はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>これまで得られた情報からは本配合剤特有の懸念を示唆する所見がないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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はなし。 <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本配合剤投与による骨折の発現リスクについては明確ではないため、添付文書での注意喚起は行わない。製造販売後の骨折の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>
<p>心血管系疾患</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シタグリプチンの世界各国で実施された 25 の二重盲検比較試験の統合解析¹⁾及び TECOS 試験⁵⁾等では主要な心血管イベント及び心不全による入院の発現割合の増加を認めなかったが、日本人の糖尿病患者における心血管系リスクに関する情報が不足しているため、シタグリプチン製剤で、心血管系リスクへの影響が重要な不足情報に設定されている。</p> <p>また、本配合剤の有効成分であるイブラグリフロジンの国内臨床試験では、イブラグリフロジン投与中にヘマトクリットのわずかな増加がみられ、体液量減少に関連する有害事象の発現割合がプラセボ群より高かったため、脱水や脳梗塞を含む血栓・塞栓症が発現するおそれがあること、また臨床試験では症例数と期間が限られていることから、イブラグリフロジン製剤で、心血管系疾患が重要な潜在的リスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤では心血管系疾患を重要な潜在的リスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、心血管系疾患に関連する副作用発現割合は 0.5% (1 例) 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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>これまで得られた情報からは本配合剤特有の懸念を示唆する所見がないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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はなし。 <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本配合剤投与による心血管系疾患の発現リスクについては明確ではないため、特段の注意喚起は行わない。製造販売後の心血管系疾患の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>
<p>下肢切断</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イプラグリフロジンの 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験の比較試験併合において、下肢切断を発現した症例はなかった。また下肢切断関連事象の発現割合は、プラセボ群が 0.8% (3/368 例)、イプラグリフロジン 50mg 群が 0.6% (4/628 例) であり、50mg 群でプラセボ群と比べて下肢切断関連の有害事象の発現が増える傾向はなかった。さらに非臨床及び製造販売後においても、イプラグリフロジンが下肢切断を発症するリスクは示されていない。しかしながら、他の SGLT2 阻害薬の心血管安全性を評価した長期海外臨床試験において下肢切断の発現頻度がプラセボ群に比較して有意に高かったとの報告があること、及び SGLT2 阻害薬の薬理作用が影響した可能性が否定できないことから、イプラグリフロジン製剤で、下肢切断が重要な潜在的リスクに設定されている。</p> <p>以上のことから、本配合剤でも下肢切断を重要な潜在的リスクとして設定した。なお、本配合剤の承認申請に係わる 3 つの国内臨床試験では、下肢切断の副作用はなかった。</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"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>これまで得られた情報からは本配合剤特有の懸念を示唆する所見はないことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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はなし。 <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による下肢切断の発現リスクについては明確ではないため、特段の注意喚起は行わない。製造販売後の下肢切断の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討することが妥当と考えるため。</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>本配合剤の承認申請に係わる3つの臨床試験では、eGFRが60 mL/min/1.73 m²未満の腎機能患者は除外されたため、腎機能障害患者でのデータは十分に得られていない。</p> <p>しかしながら、本配合剤は腎機能障害患者で使用される可能性があることから、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て設定した。</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】</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として、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本配合剤が腎機能障害患者で使用される可能性があることから、製造販売後の使用実態下において本配合剤が使用される患者中の腎機能障害患者の割合、及び腎機能障害患者における副作用の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）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> <ul style="list-style-type: none">・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。 <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害患者への投与時の安全性に関する情報を医療従事者に提供し、適正な使用に関する理解を促す。</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>本配合剤の承認申請に係わる 3 つの臨床試験では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準値上限の 2 倍を超える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十分に得られていない。</p> <p>しかしながら、本配合剤は肝機能障害患者で使用される可能性があることから、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て設定した。</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】</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として、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本配合剤が肝機能障害患者で使用される可能性があることから、製造販売後の使用実態下において本配合剤が使用される患者中の肝機能障害患者の割合、及び肝機能障害患者における副作用の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害患者への投与時の安全性に関する情報を医療従事者に提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>

引用文献

- 1) Engel SS et al. Diabetes Ther 2013 4:119-45
- 2) Dore DD, Seeger JD, Chan KA. CMRO 2009 25:1019-1027
- 3) Garg R, Chen W, Pendergrass M. Diab Care 2010 33:2349-2354
- 4) Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, et al. BMJ 2013 346:f2267
- 5) Green, J.B. et al. N Engl J Med 2015 373:232-242

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	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none">・重要な特定されたリスク： 低血糖・重要な不足情報： 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 <p>【目的】</p> <p>日常診療下における本配合剤の低血糖発現状況の確認、並びに腎機能障害患者及び肝機能障害患者における使用状況の確認及び副作用発現状況の検討を行う。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none">・調査期間：2018年9月～2020年8月（2年間）・登録期間：2018年9月～2019年2月（6ヵ月間）・調査予定症例数：500例・調査方法：プロスペクティブな中央登録方式・観察期間：本配合剤の投与開始日から1年以上 <p>【設定根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">・調査予定症例数の設定根拠 本配合剤の有効成分各単剤の製造販売後調査の結果より、低血糖の発現割合は0.6%程度と想定された。本調査で500例を1年間観察する場合、本調査における低血糖の発現割合を0.6%と仮定すると、約95%の信頼度で少なくとも1例の低血糖症例を検出することが可能である。また、腎機能障害患者及び肝機能障害患者については、500例収集した場合に、軽度腎機能障害患者75~100例、中等度腎機能障害患者10~30例、軽度肝機能障害患者55~100例、中等度肝機能障害患者5~15例、重度肝機能障害患者1~2例程度収集できると想定され、本配合剤の使用状況を確認することが可能である。また、収集された腎機能障害患者や肝機能障害患者において副作用の発現が報告された場合には、副作用頻度の推定並びに重篤度及び転帰の検討等の記述的な検討を行うことは可能である。以上より、調査予定症例数として500例と設定した。・観察期間の設定根拠 日常診療下における本配合剤の安全性を検討するために、1年以上と設定した。

<p>【節目となる予定時期及びその根拠】 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。</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、リスク最小化活動の策定の要否について検討を行う。・現状の安全対策検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
--

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： 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（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、脱水等の体液量減少に関連する事象、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響</p> <p>【目的】 本配合剤による副作用の予防及び早期発見につながる自覚症状について、医療従事者への適切な指導を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬情報担当者（MR）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、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において、資材配布状況及び推定使用患者数を確認し、当該安全性検討事項の報告の増減傾向及び報告された症例内容を検討する。本検討結果に基づき、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、又は、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定、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（スージャヌ [®] 配合錠を服用される患者さんへ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、脱水等の体液量減少に関連する事象、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響</p> <p>【目的】 本配合剤による副作用の予防及び早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬情報担当者（MR）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、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】

安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において、資材配布状況及び推定使用患者数を確認し、当該安全性検討事項の報告の増減傾向及び報告された症例内容を検討する。本検討結果に基づき、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、又は、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定、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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	500例 (目標症例数)	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 報告書作成時 	実施中	調査終了後 of 安全性定期報告時

5.2 有効性に関する調査・試験 of 計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of 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 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) of 作成と提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材 (スージャヌ [®] 配合錠を服用される患者さんへ) of 作成と提供	安全性定期報告時	実施中