

スーグラ錠 25mg、50mg 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の責任はアステラス製薬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。

アステラス製薬株式会社

スーグラ錠 25mg、50mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	スーグラ錠25mg、50mg	有効成分	イプラグリフロジン L-プロリン
製造販売業者	アステラス製薬株式会社	薬効分類	87396
提出年月		令和2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
低血糖	3	体重減少の安全性への影響	11
性器感染	4	腎障害	12
尿路感染	5	骨折	13
多尿・頻尿	6	悪性腫瘍	13
脱水等の体液量減少に関連する事象	7	心血管系疾患	14
ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響	8	下肢切断	15
ショック、アナフィラキシー	9		
1. 2. 有効性に関する検討事項			
長期投与における有効性 (2型糖尿病)	21		

↓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		22
追加の医薬品安全性監視活動		
長期特定使用成績調査 (2型糖尿病)		22
製造販売後データベース調査 [低血糖] (1型糖尿病)		23
製造販売後データベース調査 [ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響] (1型糖尿病)		24
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
長期特定使用成績調査 (2型糖尿病)		27

↓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		28
追加のリスク最小化活動		
患者向け資材の作成と提供		28
医療従事者向け資材の作成と提供		29

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

令和2年2月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号

氏 名：アステラス製薬株式会社

代表取締役社長 安川 健司 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	2014年1月17日	薬効分類	87396
再審査期間	①② 2型糖尿病：8年 1型糖尿病：4年	承認番号	①22600AMX00009 ②22600AMX00010
国際誕生日	2014年1月17日		
販売名	①スーグラ錠 25 mg ②スーグラ錠 50 mg		
有効成分	イブラグリフロジン L-プロリン		
含量及び剤型	①1錠中 フィルムコーティング錠/イブラグリフロジンとして 25 mg ②1錠中 フィルムコーティング錠/イブラグリフロジンとして 50 mg		
用法及び用量	2型糖尿病 通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50 mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1日1回まで増量することができる。 1型糖尿病 インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50 mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1日1回まで増量することができる。		
効能又は効果	2型糖尿病, 1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	2018年12月21日に「1型糖尿病」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴
前回提出日 <u>2019年12月9日</u>
変更内容の概要： ① <u>1.1 安全性検討事項の重要な特定されたリスクに「ショック，アナフィラキシー」を追記。</u>
変更理由： ① <u>国内市販後に新たに得られた安全性情報に基づき，安全性検討事項を改訂したため。</u>

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国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の比較試験併合にて低血糖に関連する有害事象の発現割合はそれぞれ、プラセボ群が 0.8% (3/368 例)、本剤 50 mg 群が 1.0% (6/628 例) であり、プラセボ群と 50 mg 群で同程度であった。また、1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（投与 24 週）にて低血糖関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群が 93.3% (56/60 例)、本剤 50 mg 群が 98.3% (113/115 例) であり、プラセボ群より本剤 50 mg 群でやや高かった。</p> <p>本剤は、インスリン作用に依存することなく血糖値を低下させる。そのため、インスリン分泌促進作用を介して効果を発揮するスルホニルウレア剤や速効型インスリン分泌促進剤と比較して、低血糖を本剤単独投与時に引き起こす可能性は低いと考えられる。しかし、低血糖は、血糖降下薬の副作用として留意すべき事象であり、特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、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ことより設定した。</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、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 長期の特定使用成績調査（2型糖尿病）2. 製造販売後データベース調査（1型糖尿病） <p>【選択理由】</p> <p>2型糖尿病 製造販売後の低血糖症の発現割合及び重篤度をより詳細に把握するため。</p> <p>1型糖尿病 重要な特定されたリスクとして設定しており、1型糖尿病患者は常にインスリン製剤を使用しているため、インスリン製剤の過剰投与、インスリン製剤を投与したものの食事が出来なかったこと等による重篤な低血糖は1型糖尿病患者における一般的な注意すべき事象であるが、本剤の国内第Ⅲ相試験において重篤な低血糖の報告はなく、本剤投与による特段の懸念が見られていない。しかしながら、インスリン製剤投与に関連する重篤な低血糖は1型糖尿病患者における注意すべき事象であること、国内外の使用実態下における1型糖尿病患者へのSGLT2阻害剤投与時の安全性については、情報は限られていることから、製造販売後に1型糖尿病患者におけるインスリン製剤のみの治療患者並びに本剤との併用患者を対象として重篤な低血糖の発症を調査する。本剤の使用、患者背景、並びに重篤な低血糖の発現に関する情報を取得可能なデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を計画する。</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投与期間中及び当該事象発現時の注意について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. 患者向け資材の作成，配布 2. 医療従事者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>低血糖の発現をより早期に発見し，重篤化を防止するため，低血糖症状及び具体的な処置内容と共に，臨床試験における低血糖症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促し，安全性の確保を図るため。</p>
性器感染	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>糖尿病患者は一般に尿路感染症，皮膚感染症等の感染症にかかりやすいことが知られており，本剤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る。</p> <p>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て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)，本剤50mg群で2.1%(13/628例)であり，また，1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（投与24週）にて性器感染症に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群が0%(0/60例)，本剤50mg群が5.2%(6/115例)であり，プラセボ群と比べ50mg群で発現割合が高かった。</p> <p>また，国内外において，SGLT2阻害薬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等より設定した。</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，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（2型糖尿病） <p>【選択理由】</p> <p>2型糖尿病 製造販売後の性器感染の発現割合及び重篤度をより詳細に把握するため。</p> <p>1型糖尿病 重要な特定されたリスクとして設定しているが，1型糖尿病患者で特有に発現する事象ではないこと，既に2型糖尿病患者を対象に長期特定使用成績調査を実施していることから，1型糖尿病については，通常の医薬品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投与期間中及び当該事象発現時の注意について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. 患者向け資材の作成，配布 2. 医療従事者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>性器感染の発現をより早期に発見し，重篤化を防止するため，臨床試験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及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促し，安全性の確保を図るため。</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>糖尿病患者は一般に尿路感染症，皮膚感染症等の感染症にかかりやすいことが知られており，本剤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る。</p> <p>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て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)，本剤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相試験の本剤全用量群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。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本剤の寄与は不明であるが，作用機序から本剤が起炎菌の増殖を促進する可能性もあることより設定した。</p> <p>2型糖尿病に対する本剤の市販直後調査及び市販直後調査と同様の安全性監視活動（情報収集・評価）の調査期間中に，腎盂腎炎を含む重篤な尿路感染が38例報告された。また，腎盂腎炎を含む重篤な尿路感染に引き続き敗血症に至った症例が7例報告された。この結果を受けて，尿路感染を起こし敗血症に至るおそれに対する注意喚起を強化する必要があると判断した。</p> <p>また，1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（投与24週）にて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10.0% (6/60例)，本剤50 mg群が3.5% (4/115例)であり，プラセボ群と比べ本剤50 mg群で発現割合が低かったが，尿路感染症に関連する有害事象の発現傾向に2型糖尿病患者と1型糖尿病患者で大きな相違はないと考えた。</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，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（2型糖尿病） <p>【選択理由】</p> <p>2型糖尿病</p>

	<p>製造販売後の尿路感染の発現割合及び重篤度をより詳細に把握するため。</p> <p>1 型糖尿病 重要な特定されたリスクとして設定しているが、1 型糖尿病患者で特有に発現する事象ではないこと、既に2型糖尿病患者を対象に長期特定使用成績調査を実施していることから、1 型糖尿病については、通常の医薬品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投与期間中及び当該事象発現時の注意について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. 患者向け資材の作成，配布 2. 医療従事者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>尿路感染の発現をより早期に発見し、重篤化を防止するため、臨床試験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及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
多尿・頻尿	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤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る。</p> <p>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て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)、本剤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。1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (投与24週)にて頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群が3.3% (2/60例)、本剤50 mg群が6.1% (7/115例)であり、プラセボ群と比べ本剤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より設定した。</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 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. 長期の特定使用成績調査 (2 型糖尿病) <p>【選択理由】</p> <p>2 型糖尿病 製造販売後の多尿・頻尿の発現割合及び重篤度をより詳細に把握するため。</p> <p>1 型糖尿病 重要な特定されたリスクとして設定しているが、1 型糖尿病患者で特有に発現する事象ではないこと、既に2型糖尿病患者を対象に長期特定使用成績調査を実施していることから、1 型糖尿病については、通常の医薬品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投与期間中及び当該事象発現時の注意について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. 患者向け資材の作成，配布 2. 医療従事者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における多尿・頻尿の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促し，安全性の確保を図るため。</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>本剤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。</p> <p>国内で実施した臨床試験で，本剤投与中にヘマトクリットや BUN のわずかな増加がみられた。また，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を集計した。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)，本剤 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。</p> <p>以上のように，本剤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より設定した。</p> <p>2 型糖尿病に対する本剤の市販直後調査期間中に重篤な脱水が 37 例報告された。また，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た。</p> <p>この結果を受けて，体液量減少に関する事象のうち，特に脱水に対する注意喚起を強化する必要があると判断した。</p> <p>また，1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（投与 24 週）にて体液量減少に関連する有害事象として，口渇，血圧低下，脱水，失神の有害事象の発現割合を集計した。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 5.0% (3/60 例)，本剤 50 mg 群が 6.1% (7/115 例) であり，プラセボ群と本剤 50 mg 群の発現割合は同程度であったが，体液量減少に関連する有害事象の発現傾向に 2 型糖尿病患者と 1 型糖尿病患者で大きな相違はないと考えた。</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. 長期の特定使用成績調査（2 型糖尿病） <p>【選択理由】</p> <p>2 型糖尿病</p>

	<p>製造販売後の体液量減少に関連する有害事象の発現割合及び重篤度を詳細に把握するため。</p> <p>1 型糖尿病</p> <p>重要な特定されたリスクとして設定しているが、1 型糖尿病患者において特段の懸念が見られていないことから、1 型糖尿病については、通常の医薬品監視活動を通じて情報を収集する。</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】</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投与期間中及び当該事象発現時の注意について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. 患者向け資材の作成，配布 2. 医療従事者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>脱水の発現をより早期に発見し、脱水により誘発される重篤な有害事象の発現を防止するため、臨床試験における体液量減少に関連する有害事象の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。また、患者向け資材及び医療従事者向け資材に積極的に水分摂取をする旨を記載し、副作用発現予防を図る。</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>本剤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、本剤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、本剤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、2 型糖尿病に対する本剤の市販直後調査及び市販直後調査と同様の安全性監視活動（情報収集・評価）の調査期間中に、ケトアシドーシスを含む重篤なケトン体増加が 15 例報告された。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。</p> <p>また、1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（投与 24 週）にてケトン体増加関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群が 3.3% (2/60 例)、本剤 50 mg 群が 13.0% (15/115 例) であり、プラセボ群と比べ本剤 50 mg 群で発現割合が高かった。</p> <p>この結果を受けて、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響に対する注意喚起を強化する必要があること、内因性インスリンの欠乏によるケトアシドーシスは 1 型糖尿病患者における注意すべき事象であることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <hr/> <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

	<ul style="list-style-type: none"> ・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. 長期の特定使用成績調査（2型糖尿病） 2. 製造販売後データベース調査（1型糖尿病） <p>【選択理由】 2型糖尿病 製造販売後のケトアシドーシス、ケトン体増加による影響をより詳細に把握するため。</p> <p>1型糖尿病 重要な特定されたリスクとして設定しており、内因性インスリンが欠乏している1型糖尿病患者ではインスリン製剤の打ち忘れ、インスリン製剤の過少投与等によって生じるケトアシドーシスは一般的な注意すべき事象であるが、本剤の国内第III相試験においてケトアシドーシスの報告はなく、本剤投与による特段の懸念が見られていない。国内外の使用実態下における1型糖尿病患者へのSGLT2阻害剤投与時の安全性については、情報は限られていることから、製造販売後に1型糖尿病患者におけるインスリン製剤のみの治療患者並びに本剤との併用患者を対象としてケトアシドーシスの発症を調査する。また、本剤の使用、患者背景、並びにケトアシドーシスの発現に関する情報を取得可能なデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を計画する。</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投与期間中及び当該事象発現時の注意について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. 患者向け資材の作成，配布 2. 医療従事者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】 ケトアシドーシス、ケトン体増加の発現をより早期に発見し、重篤化を防止するため、ケトアシドーシスの症状及び具体的な処置内容と共に、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対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。特に1型糖尿病の患者はケトアシドーシス発現のリスクが高いことから、リスク因子、症状及び具体的な処置内容、また血糖値が高値でなくとも発現しうることを患者に周知させる。</p>
<p><u>ショック，アナフィラキシー</u></p>	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>国内の市販後において、本剤との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。</u> <u>この結果を受けて、ショック，アナフィラキシーに対する注意喚起を強化する必要があることより重要な特定されたリスクに設定した。</u></p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></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】 <u>通常の医薬品安全監視活動を通じて、収集された本事象に関する情報を評価するため。</u></p> <hr/> <p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>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。</u> ・<u>追加のリスク最小化活動はなし。</u> <p>【選択理由】 <u>ショック、アナフィラキシーに関する情報を医療従事者に対して、確実に提供し、適切な使用がなされるようにするため。</u></p>
--	---

重要な潜在的リスク

体重減少の安全性への影響

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験の結果から、本剤による体重減少が認められている。
本剤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た。また、本剤の非臨床及び臨床試験成績から、本剤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た。
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2型糖尿病患者を対象とした国内第II/III相試験併合の本剤全用量群の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設定した。
なお、1型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験（投与24週）の本剤50mgで体重減少の有害事象による投与中止は報告されていない。

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. 長期の特定使用成績調査（2型糖尿病）

【選択理由】

2型糖尿病
製造販売後の体重減少の安全性への影響をより詳細に把握するため。
1型糖尿病
これまで得られた情報からは1型糖尿病患者における懸念を示唆する所見がないことから、通常の医薬品安全監視活動を通じて体重減少の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。

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、添付文書に投与期間中及び当該事象発現時の注意について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. 患者向け資材の作成、配布
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

臨床試験における体重減少の安全性への影響に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

腎障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の作用部位は腎近位尿細管であり，非臨床毒性試験にて尿中 NAG 排泄量の増加等がみられた。</p> <p>2 型糖尿病患者を対象とした本剤の臨床試験の結果から，一部の腎機能関連の主な指標の平均値は，本剤投与中わずかに変動したが，後観察時にベースラインに回復傾向を示し，本剤 50 mg 群の 0.1% (1/1624 例) にみられた重篤な腎障害は回復が確認された。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，本剤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た。</p> <p>また，尿中 β_2 ミクログロブリン増加及び腎障害に関連する有害事象が腎機能障害のサブグループで高い傾向がみられたこと，本剤の対象となる 2 型糖尿病患者では腎症を合併することが多いことから設定した。</p> <p>なお，1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（投与 24 週）にて一部の腎機能関連の主な指標の平均値は，本剤 50 mg 群でわずかに変動したが，重篤な腎障害は報告されていない。</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. 長期の特定使用成績調査（2 型糖尿病） <p>【選択理由】</p> <p>2 型糖尿病 製造販売後の腎障害の発現割合をより詳細に把握するため。</p> <p>1 型糖尿病 これまで得られた情報からは 1 型糖尿病患者における懸念を示唆する所見がないことから，通常の医薬品安全監視活動を通じて腎障害の発現状況等について国内外での知見の収集に努め，定期的な評価を行う。</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，添付文書に投与期間中の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動はなし。 <p>【選択理由】</p> <p>腎障害に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促し，安全性の確保を図るため。</p>

骨折	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤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、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の本剤50mg群にて、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たが、その変化はわずかであった。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)、50mg群が0.5% (3/628例)であり、プラセボ群と50mg群で同程度であった。</p> <p>なお、1型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験（投与24週）の本剤50mg群にて、血清Mg及び尿中Mgの増加傾向がみられたが、その変化はわずかであった。また、本剤投与52週群で骨折の発現割合は1.7% (2/115例)であったが、いずれも治験薬との関連性は否定されている。プラセボ24週投与後に本剤28週投与した群で本剤投与期間に発現割合は1.9% (1/54例)であったが、治験薬との関連性は否定されている。</p> <p>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たことより設定した。</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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（2型糖尿病） <p>【選択理由】</p> <p>2型糖尿病 製造販売後の骨折の発現割合をより詳細に把握するため。</p> <p>1型糖尿病 これまで得られた情報からは1型糖尿病患者における懸念を示唆する所見がないことから、通常の医薬品安全監視活動を通じて骨折の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。</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。 ・追加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>
悪性腫瘍	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤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。</p>

	<p>2 型糖尿病患者を対象とした比較試験併合での悪性腫瘍の発現割合は、プラセボ群 0.3% (1/368 例) と本剤 50 mg 群 0.5% (3/628 例) 及び全用量群 0.4% (3/848 例) で同程度であった。また、52 週試験併合で投与期間の経過に伴う発現割合の明らかな増加はみられず、悪性腫瘍の発現部位と発現時期も分散しており、特徴的な傾向はみられなかった。更に、第 II/III 相試験併合の本剤投与例における悪性腫瘍の発現患者数と疫学データに基づく期待発現患者数の比 (95% CI) を算出したところ、1.087 (0.6083, 1.7927) であり、本剤の投与による悪性腫瘍の明らかな増加は示されなかった。</p> <p>なお、1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験の本剤投与 52 週群にて悪性腫瘍の発現は報告されなかった。プラセボ 24 週投与後に本剤 28 週投与した群で本剤投与期間の悪性腫瘍の発現割合は 1.9% (1/54 例) であったが、治験薬との関連性は否定されている。以上のように、本剤が悪性腫瘍の発現に関連する可能性は低いと考えられたが、臨床試験では、例数と期間が限られていることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査 (2 型糖尿病) <p>【選択理由】</p> <p>2 型糖尿病 製造販売後の悪性腫瘍の発現割合をより詳細に把握するため。</p> <p>1 型糖尿病 これまで得られた情報からは 1 型糖尿病患者における懸念を示唆する所見がないことから、通常の医薬品安全監視活動を通じて悪性腫瘍の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。</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。 ・追加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、臨床試験成績からは本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについては明確ではないものの、悪性腫瘍の重篤性を踏まえ、ラットを用いたがん原性試験における所見を医療従事者に提供する。</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>国内で実施した臨床試験で、心血管系疾患のリスク予知因子と考えられる低血糖や体重増加等に関して本剤投与時にリスクを増大させる方向への変化はみられなかった。また、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て、心血管系有害事象の発現割合は、プラセボ群が 2.7% (10/368 例)、本剤 50 mg 群が 1.1% (7/628 例)、1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (投与 24 週) にて、心血管系有害事象の発</p>

	<p>現割合は、プラセボ群が 3.3% (2/60 例)、本剤 50 mg 群が 1.7% (2/115 例) であり、50 mg 群でプラセボ群と比べて心血管系有害事象の発現が増える傾向はなかった。</p> <p>しかし、本剤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ことから、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、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることより設定した。</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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査 (2 型糖尿病) <p>【選択理由】</p> <p>2 型糖尿病 製造販売後の心血管系への影響をより詳細に把握するため。また、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ついて製造販売後調査で情報収集する。</p> <p>1 型糖尿病 これまで得られた情報からは 1 型糖尿病患者における懸念を示唆する所見がないことから、通常の医薬品安全監視活動を通じて心血管系疾患の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。</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。 ・追加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、臨床試験成績からは本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、添付文書で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>本剤の 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て、下肢切断を発現した症例はなかったが、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)、本剤 50 mg 群が 0.6% (4/628 例) であり、50 mg 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。非臨床及び製造販売後においても、本剤が下肢切断を発症するリスクは示されていないが、他の SGLT2 阻害剤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 阻害剤の薬理作用が影響した可能性も否定できないことより設定した。</p> <p>なお、1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (投与 24 週) にて下肢切断関連の有害事象は発現していなかった。</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>通常の医薬品安全性監視活動に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はなし。 ・ 追加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>

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：</p> <p>65歳以上の高齢者は、2型糖尿病患者を対象とした国内で実施した第II/III相試験併合の本剤全用量群で31.9%（518/1624例）、1型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験（投与24週）の本剤50mg群で16.5%（19/115例）であったが、糖尿病患者には高齢者が多く、製造販売後に、より高齢で生理機能の低下が進んだ患者にも使用される可能性がある。また、高齢者における気温等の外的環境の影響により体液量減少に伴う有害事象の懸念、尿路感染症の発見の遅れ、ハイリスク（血糖コントロール不良、尿路系器質異常併発、糖尿病性神経障害の進行等）患者において尿路感染症が重篤化する懸念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】</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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（2型糖尿病） <p>【選択理由】</p> <p>2型糖尿病 製造販売後の高齢者における安全性をより詳細に把握するため。</p> <p>1型糖尿病 1型糖尿病患者で特有な検討事項ではないと考えられ、既に65歳以上の2型糖尿病患者を対象とした高齢者特定使用成績調査（8,505例）が終了し、現在実施中の長期特定使用成績調査には高齢者3,157例が含まれていることから、通常の医薬品安全監視活動を通じて高齢者への投与時の副作用の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。なお、高齢者における「低血糖」及び「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」の発現状況については、各安全性検討事項に対する製造販売後データベース調査において集積された情報を用いた補足的な検討も可能な限り実施する。</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、添付文書に高齢者における注意について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 <p>【選択理由】</p> <p>高齢者に対する十分な情報がないことを医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</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：</p>

	<p>腎機能障害患者への投与時の安全性について、腎機能障害患者 PK/PD 試験 [CL-0073] での中等度腎機能障害患者における曝露量は腎機能正常患者に対して C_{max} が約 1.17 倍、AUC_{inf} が約 1.21 倍であり、2 型糖尿病患者を対象とした国内 52 週試験併合にて、eGFR のベースライン値の低下に伴い腎障害に関連する有害事象の発現割合も高くなった（「正常」「軽度低下」「中等度低下」の 3 区分）。一方、2 型糖尿病患者を対象とした国内 52 週試験併合での eGFR の推移からは、腎機能の程度に関わらず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た。</p> <p>また、2 型糖尿病患者を対象とした国内で実施した主要な臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）では、腎機能障害患者を対象とした 1 試験を除き、除外基準として血清クレアチニンが基準値上限を超える又は尿中のアルブミン/クレアチニン比が 300 mg/g クレアチニンを超える患者を設定した。また、1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（投与 24 週）では、除外基準として重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満又は血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える）のある患者又は透析中の末期腎不全患者を設定した。そのため、腎機能障害患者に対する情報が十分に得られておらず、製造販売後により腎機能障害が進んだ患者にも使用される可能性があることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 長期の特定使用成績調査（2 型糖尿病） <p>【選択理由】</p> <p>2 型糖尿病 製造販売後の腎機能障害患者における安全性をより詳細に把握するため。</p> <p>1 型糖尿病 1 型糖尿病患者で特有な検討事項ではないと考えられ、既に 2 型糖尿病患者を対象とした長期特定使用成績調査には腎機能障害患者 1,531 例が含まれていることから、通常の医薬品安全監視活動を通じて腎機能障害患者への投与時の副作用の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。なお、腎機能障害患者における「低血糖」及び「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」の発現状況については、各安全性検討事項に対する製造販売後データベース調査において集積された情報を用いた補足的な検討も可能な限り実施する。</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、添付文書に腎機能患者における注意について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. 患者向け資材の作成、配布 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害患者に対する十分な情報がないことを医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。なお、本剤での腎機能障害患者における安全性の状況に応じてさらなる注意喚起の必要性を検討する。</p>

肝機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤は主に肝臓で代謝を受けると考えられることから、重度肝機能障害患者は中等度肝機能障害患者以上の曝露量の増加が想定されるものの、海外肝機能障害者試験 [CL-0063] での中等度肝機能障害患者における未変化体の曝露量は健康成人に対して C_{max} が約 1.27 倍、 AUC_{inf} が約 1.25 倍であり、更に本剤の消失に対して腎臓での代謝の寄与も一部示唆されていることを考慮すると、重度肝機能障害患者における曝露量が大きく増加する可能性は高くないと考えられる。

しかしながら、肝機能障害患者に対しては、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者を対象とした国内で実施した主要な臨床試験（第 II 相及び第 III 相試験）の除外基準として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値及び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（第 II 相用量設定試験 [CL-0103]、第 III 相単独療法試験 [CL-0105] 及び長期投与試験 [CL-0121] では 3 倍）を超える患者を設定した。そのため、100 mg/日への増量時の安全性を含めて、肝機能障害患者に対する情報が十分得られておらず、製造販売後により肝機能障害が進んだ患者にも使用される可能性があることから設定した。

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。
 1. 長期の特定使用成績調査（2 型糖尿病）

【選択理由】

2 型糖尿病

製造販売後の肝機能障害患者における安全性をより詳細に把握するため。

1 型糖尿病

1 型糖尿病患者で特有な検討事項ではないと考えられ、既に 2 型糖尿病患者を対象とした長期特定使用成績調査には肝機能障害患者 2,419 例が含まれていることから、通常の医薬品安全監視活動を通じて肝機能障害患者への投与時の副作用の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。なお、肝機能障害患者における「低血糖」及び「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」の発現状況については、各安全性検討事項に対する製造販売後データベース調査において集積された情報を用いた補足的な検討も可能な限り実施する。

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、添付文書に肝機能患者における注意を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】

肝機能障害患者に対する十分な情報がないことを医療従事者に対し確実に情報提供を行

	<p>い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。なお、本剤での肝機能障害患者における安全性の状況に応じてさらなる注意喚起の必要性を検討する。</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（2型糖尿病）
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、開発段階においては、52週を超えて投与された症例はなく、国内における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： ・長期特定使用成績調査
試験・調査の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、52週を超える長期使用時の安全性とともに、有効性についても検討を行う。有効性の評価項目として、HbA1c、空腹時血糖、空腹時インスリンの情報を収集する。

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：	
副作用、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	
長期特定使用成績調査（2型糖尿病）	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖、尿路感染、性器感染、多尿・頻尿、体液量減少に関連する有害事象（脱水等）、体重減少の安全性への影響、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響、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</p> <p>【目的】 3年間の長期投与における安全性及び有効性の確認（特に心血管系への影響及び悪性腫瘍の有害事象発現率、リスク要因等の特定）</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は販売3カ月後から4年3カ月（登録期間は販売3カ月後から1年3カ月） 目標症例数：3年間の評価症例数3000例（登録例数10000例）。観察期間は3年間。 重点調査項目：低血糖症、尿路感染、性器感染、多尿・頻尿、体液量減少に関連する有害事象（脱水等）、悪性腫瘍、心血管系疾患 なお、安全性検討事項のうち、悪性腫瘍、心血管系への影響については、有害事象の発現状況を確認し、必要に応じて薬剤疫学調査等の新たな対応を検討する。</p> <p>【実施計画の根拠】 0.1%の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも1例検出するためには3000例以上が必要となり、観察期間3年間の評価症例数3000例を収集するためには長期間のため中途での脱落が想定される。その脱落率は、1年後まで20%、2年後までに44%、観察終了時（3年後）までに66.4%が脱落すると見込んで10000例の登録が必要となる。上記重点調査項目の他、腎機能重症度別の有効性の検討も本調査から該当症例を抽出し評価する。調査期間については、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（平成22年7月9日付 薬食審査発第0709第1号）において、観察期間2.5年以上の心血管系疾患の発生した文献が引用されており、当該文献に「本邦での2型糖尿病患者における心血管系疾患の発生頻度は年間平均1%ないし1.5%と想定される」とのこと。本調査での心血管系有害事象発現率を当該文献と比較するために、観察期間を1症例あたり最長3年間と設定した。</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"> ・本調査は3年間の長期投与例の収集が目的であるが、悪性腫瘍及び心血管系への影響以外の調査項目は3カ月間のデータにおいて評価することができ、3カ月間のデータが3000例程度収集できた時点で中間解析を実施し、報告書を作成する。また、長期投与例においては、調査開始1年後、2年後、1500例の3年間のデータ固定が終わった時点で中間解析を実施し、報告書を作成する。さらに、3000例（調査対象症例数）の3年間のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 ・安全性定期報告時。安全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、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"> ・悪性腫瘍及び心血管系への影響については、1500例の3年間のデータ固定が終わった時点で中間解析を実施し、報告書を作成する。さらに、3000例（調査対象症例数）の3年間のデータ固定が終わった段階で有害事象の発現状況を確認し、必要に応じて薬剤疫学調査等の新たな対応を検討する。 ・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。
<p>製造販売後データベース調査〔低血糖〕（1型糖尿病）</p>	
	<p>以下の内容は現時点での案であり、今後機構との相談等を通じ変更する可能性がある。</p> <p>【安全性検討事項】 低血糖</p> <p>【目的】 日本人1型糖尿病患者における重篤な低血糖発症に関するエビデンスは少ないため[1]、製造販売後の使用実態下でインスリン単剤治療を受けている集団と、インスリンとイブラグリフロジンを併用している集団で重篤な低血糖の発症率を定量化し評価する。</p> <p>【実施計画】 データベース： 主たるデータベース；Medical Data Vision (MDV) データベース（日本人口の約7%をカバー [2]） 副次的なデータベース（主たるデータベースを用いた解析結果の頑健性を確認する）；Japan Medical Data Center (JMDC) データベース（日本人口の2.5%弱をカバー [3]） データ期間：検討中であるが、目安として2019年第1四半期（1型糖尿病適応での本剤販売開始時）～2021年第4四半期（再審査期間終了の約1年前） 調査デザイン：コホート調査 対象集団：日本人成人1型糖尿病患者（20歳以上） 発症率の算出を行う集団：インスリン単剤処方患者、イブラグリフロジンの併用処方患者。また、算出に必要な対象患者及びデータ項目がデータベースより取得可能な場合、上記2集団において、高齢者・腎機能障害患者・肝機能障害患者について補足的な解析も可能な限り行う。 想定患者数：MDV データベースと JMDC データベースを用い調査の予備的なフィージビリティを確認したところ、1型糖尿病の診断が一度でもあった成人（20歳以上）は1年間あたり MDV データベースで約19,000人（2017年）、JMDC データベースで約2,300人（2016年）であった。これらの集団のうち、重篤な低血糖の発症が一度でもあった患者数は MDV データベースで約2,400人、JMDC データベースで約200人であった。 アウトカム定義に用いるデータ項目：疾患を表すコードと治療を表すコードを組み合わせる予定</p> <p>【実施計画の根拠】 ・調査の方法： 製造販売後データベース調査を計画する。1型糖尿病に関する使用成績調査や製造販売後臨床試験は調査対象が数百人規模と考えられるが、製造販売後データベース調査では数千人規模と試算されたため、より多くの情報量を収集できる可能性が高いと考え製造販売後</p>

	<p>データベース調査を選択した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査デザイン： <p>1型糖尿病患者で本剤処方がある患者の集団とない患者の集団で重篤な低血糖発症を定量化し評価するコホート調査を計画する。日本人成人における1型糖尿病患者の割合は比較的小さく(1,000人に1人以下[4]),そのうち重篤な低血糖の発症割合はフィージビリティ調査(未論文化)よりMDVデータベースで約13%,JMDCデータベースで約9%と試算された。1型糖尿病患者における本剤使用割合は現時点で予測が困難であり,統計的な群間比較を行うために十分な情報量が集積するか現時点では不確実であることから,今後改めて実施するフィージビリティ調査を踏まえて統計的な群間比較の実施可能性及び内容を検討する。</p> 想定症例数： <p>データベースから得られる最大数の患者を調査対象とする予定であるが,今後改めて実施するフィージビリティ調査を踏まえ決定した統計解析方法に合わせ,さらなる症例数の検討を行う。</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：データの集積状況や調査の進捗状況を,機構と相談の上決定した適当なタイミングで安全性定期報告時に併せて報告する。 報告書作成時：2021年第4四半期までデータ収集を行い,2022年上半期に最終解析を行い,報告書を作成する予定である。 <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>本調査の終了時に,得られた結果を踏まえRMPの見直しを行い,必要な対策の検討を行う。</p> <p>[1] 難波光義,岩倉敏夫,西村理明,赤澤宏平,松久宗英,渥美義仁ほか：糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告. 糖尿病 2017; 60: 826-42.</p> <p>[2] 日本薬剤疫学会 薬剤疫学とデータベースタスクフォース：日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査一覧表. 2017. http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_J.pdf</p> <p>[3] Ooba N, Setoguchi S, Sato T, Kubota K. Lipid-lowering drugs and risk of new onset diabetes: a cohort study using Japanese healthcare data linked to clinical data for health screening. BMJ Open 2017;7:e015935.</p> <p>[4] 明神大也,野田龍也,久保慎一郎,西岡祐一,東野恒之,福島由子ほか. 日本の1型糖尿病患者数と年齢別分布—ナショナルデータベース(NDB)を用いた解析. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京. 東京国際フォーラム. 2018年5月24~26日. 第61回日本糖尿病学会学術集会抄録集. 2018: S-160.</p>
<p>製造販売後データベース調査〔ケトアシドーシス,ケトン体増加による影響〕(1型糖尿病)</p>	
	<p>以下の内容は現時点での案であり,今後機構との相談等を通じ変更する可能性がある。</p> <p>【安全性検討事項】 ケトアシドーシス,ケトン体増加による影響</p> <p>【目的】 文献調査を行った結果,日本人1型糖尿病患者におけるケトアシドーシス発症に関するエビデンスは少ないため,使用実態下でインスリン単剤治療を受けている集団と,インスリンとイブラグリフロジンを併用している集団でケトアシドーシスの発症率を定量化し評</p>

価する。

【実施計画】

データベース：

主たるデータベース；MDV データベース（日本人口の約7%をカバー [1]）

副次的なデータベース（主たるデータベースを用いた解析結果の頑健性を確認する）；

JMDC データベース（日本人口の2.5%弱をカバー [2]）

データ期間：検討中であるが、目安として2019年第1四半期（1型糖尿病適応での本剤販売開始時）～2021年第4四半期（再審査期間終了の約1年前）

調査デザイン：コホート調査

対象集団：日本人成人1型糖尿病患者（20歳以上）

発症率の算出を行う集団：インスリン単剤処方患者、イブラグリフロジンの併用処方患者。また、算出に必要な対象患者及びデータ項目がデータベースより取得可能な場合、上記2集団において、高齢者・腎機能障害患者・肝機能障害患者について補足的な解析も可能な限り行う。

想定患者数：MDV データベースと JMDC データベースを用い調査のフィージビリティを確認したところ、1型糖尿病の診断が一度でもあった成人（20歳以上）は1年間あたり MDV データベースで約19,000人（2017年）、JMDC データベースで約2,300人（2016年）であった。これらの集団のうち、ケトアシドーシスの発症が一度でもあった患者数は MDV データベースで約1,800人、JMDC データベースで約100人であった。

アウトカム定義に用いるデータ項目：疾患を表すコードを用いる予定

【実施計画の根拠】

・調査の方法：

製造販売後データベース調査を計画する。1型糖尿病に関する使用成績調査や製造販売後臨床試験は調査対象が数百人規模と考えられるが、製造販売後データベース調査では数千人規模と試算されたため、より多くの情報量を収集できる可能性が高いと考え製造販売後データベース調査を選択した。

・調査デザイン：

1型糖尿病患者で本剤処方がある患者の集団とない患者の集団でケトアシドーシス発症を定量化し評価するコホート調査を計画する。日本人成人における1型糖尿病患者の割合は比較的小さく（1,000人に1人以下[3]）、そのうちケトアシドーシスの発症割合はフィージビリティ調査（未論文化）より MDV データベースで約10%、JMDC データベースで約4%と試算された。1型糖尿病患者における本剤使用割合は現時点で予測が困難であり、統計的な群間比較を行うために十分な情報量が集積するか現時点では不確実であることから、今後改めて実施するフィージビリティ調査を踏まえて統計的な群間比較の実施可能性及び内容を検討する。

・想定症例数：

データベースから得られる最大数の患者を調査対象とする予定であるが、今後改めて実施するフィージビリティ調査を踏まえ決定した統計解析方法に合わせ、さらなる症例数の検討を行う。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・安全性定期報告時：データの集積状況や調査の進捗状況を、機構と相談の上決定した適当なタイミングで安全性定期報告時に併せて報告する。

・報告書作成時：2021年第4四半期までデータ収集を行い、2022年上半期に最終解析を行い、報告書を作成する予定である。

【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

	<p>開始の決定基準】 本調査の終了時に，得られた結果を踏まえ RMP の見直しを行い，必要な対策の検討を行う。</p> <p>[1] 日本薬剤疫学会 薬剤疫学とデータベースタスクフォース：日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査一覧表. 2017. http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_J.pdf</p> <p>[2] Ooba N, Setoguchi S, Sato T, Kubota K. Lipid-lowering drugs and risk of new onset diabetes: a cohort study using Japanese healthcare data linked to clinical data for health screening. <i>BMJ Open</i> 2017;7:e015935.</p> <p>[3] 明神大也，野田龍也，久保慎一郎，西岡祐一，東野恒之，福島由子ほか. 日本の 1 型糖尿病患者数と年齢別分布－ナショナルデータベース（NDB）を用いた解析. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京. 東京国際フォーラム. 2018 年 5 月 24～26 日. 第 61 回日本糖尿病学会学術集会抄録集. 2018: S-160.</p>
--	--

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

長期特定使用成績調査（2型糖尿病）	
	「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項の長期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：	
添付文書による情報提供。 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	
患者向け資材（服薬説明冊子「スーグラ [®] 錠 25mg, 50mg を服薬される患者さんへ」、服薬説明リーフ「スーグラ [®] 錠を服薬される患者さんへ」）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，体重減少の安全性への影響，ケトアシドーシス，ケトン体増加による影響，腎機能障害患者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 本剤による副作用の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】 ・納入時及び本資材の改定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。</p> <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】 販売開始後1年間は1カ月毎に，それ以降は半年毎及び調査結果が得られた各時点において，資材配布状況，安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。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検討，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。</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（服薬時注意喚起カード「スーグラ [®] 錠を服薬される1型糖尿病患者さんへ」、患者カード「私は糖尿病の治療のためスーグラ [®] 錠（SGLT2阻害薬）を服用しています。」，「服薬指導用下敷き（1型糖尿病）」）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 ケトアシドーシス，ケトン体増加による影響</p> <p>【目的】 本剤による副作用の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とともに，1型糖尿病患者に対してはケトアシドーシス関連事象を起こしやすい状況について情報提供を行うことで，副作用の発現及び悪化を防止するため。</p> <p>【具体的な方法】 ・納入時及び本資材の改定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。</p> <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】 半年毎及び調査結果が得られた各時点において，資材配布状況，安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。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検討，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。</p>

	報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
医療従事者向け資材（「スーグラ [®] 錠 25mg, 50mg 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，体重減少の安全性への影響，ケトアシドーシス，ケトン体増加による影響，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，肝機能障害患者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について，また臨床検査への影響に関して，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】 ・納入時及び本資材の改定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。</p> <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】 販売開始後1年間は1カ月毎に，それ以降は半年毎及び調査結果が得られた各時点において，資材配布状況，及び安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。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検討，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。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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，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(2型糖尿病)	該当せず	販売開始から6カ月後	終了	作成済み(2014年12月提出)
市販直後調査と同様の安全性監視活動(情報収集・評価)(2型糖尿病)	該当せず	市販直後調査終了から6カ月後	終了	2015年10月
市販直後調査(1型糖尿病)	該当せず	販売開始から6カ月後	終了	作成済み(2019年8月提出)
高齢者を対象とした特定使用成績調査(2型糖尿病)	販売後3カ月に本剤を服用した高齢者全例を可能な限り調査対象症例とする	安全性定期報告時	終了	作成済み(2017年5月提出)
長期特定使用成績調査(2型糖尿病)	1500例/3000例(3年間データ固定症例) 3000例/3000例(3年間データ固定症例)	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・調査開始1年後 ・投与後3カ月のデータが3000例程度収集できた時点 ・調査開始2年後 ・1500例の3年間のデータ固定が終わった時点 ・3000例(調査対象症例数)の3年間のデータ固定が終わった時点 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・開始後1.5年(中間報告作成時) ・開始後4年(中間報告作成時) ・開始後5年(最終成績報告作成時)

製造販売後臨床試験 インスリン製剤併用二 重盲検並行群間比較試 験 (2型糖尿病)	本剤群 150 例 プラセボ群 75 例	2016 年 11 月	終了	作成済み (2016 年 6 月提出)
製造販売後臨床試験 GLP-1 受容体作動薬併 用長期投与試験 (2 型糖 尿病)	100 例	2017 年 4 月	終了	作成済み (2017 年 5 月提出)
製造販売後データベー ス調査 [低血糖] (1 型 糖尿病)	検討中	検討中	計画中	最終報告書 ・再審査申請時
製造販売後データベー ス調査 [ケトアシドー シス, ケトン体増加に よる影響] (1 型糖尿病)	検討中	検討中	計画中	最終報告書 ・再審査申請時

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
長期特定使用成績調査 (2型糖尿病)	1500例/3000例 (3年間データ 固定症例) 3000例/3000例 (3年間データ 固定症例)	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・調査開始 1年後 ・投与後 3カ月のデータが 3000 例程度収集できた時点 ・調査開始 2年後 ・1500 例の 3年間のデータ固定が終わった時点 ・3000 例 (調査対象症例数) の 3年間のデータ固定が終わった時点 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・開始後 1.5 年 (中間報告作成時) ・開始後 4 年 (中間報告作成時) ・開始後 5 年 (最終成績報告作成時)
製造販売後臨床試験 インスリン製剤併用二重盲検並行群間比較試験 (2型糖尿病)	本剤群 150 例 プラセボ群 75 例	2016 年 11 月	終了	作成済み (2016 年 6 月提出)
製造販売後臨床試験 GLP-1 受容体作動薬併用長期投与試験 (2型糖尿病)	100 例	2017 年 4 月	終了	作成済み (2017 年 5 月提出)
製造販売後臨床試験 インスリン減量試験 (2型糖尿病)	100 例	2018 年 1 月	終了	作成済み (2018 年 6 月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供。 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
市販直後調査による情報提供（2型糖尿病）	販売開始から6カ月後	終了
市販直後調査と同様の情報提供（2型糖尿病）	市販直後調査終了6カ月後	終了
市販直後調査による情報提供（1型糖尿病）	販売開始から6カ月後	終了
患者向け資材（服薬説明冊子「スーグラ [®] 錠 25mg, 50mg を服薬される患者さんへ」、服薬説明リーフ「スーグラ [®] 錠を服薬される患者さんへ」）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 追加の措置実施1年後	実施中
患者向け資材（服薬時注意喚起カード「スーグラ [®] 錠を服薬される1型糖尿病患者さんへ」、患者カード「私は糖尿病の治療のためスーグラ [®] 錠（SGLT2阻害薬）を服用しています。」、「服薬指導用下敷き（1型糖尿病）」）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
医療従事者向け資材（「スーグラ [®] 錠 25mg, 50mg 適正使用ガイド」）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 追加の措置実施1年後	実施中