

再審査報告書

平成 22 年 11 月 10 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	① ノボラピッド注ペンフィル* ② ノボラピッド注フレックスペン* ③ ノボラピッド注 100 単位/mL* ④ ノボラピッド 30 ミックス注ペンフィル* ⑤ ノボラピッド 30 ミックス注フレックスペン ⑥ ノボラピッド注イノレット ⑦ ノボラピッド 50 ミックス注ペンフィル** ⑧ ノボラピッド 50 ミックス注フレックスペン ⑨ ノボラピッド 70 ミックス注ペンフィル** ⑩ ノボラピッド 70 ミックス注フレックスペン
有効成分名	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）
申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
承認の 効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
承認の 用法・用量	<p>①：本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。</p> <p>②③⑥：本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。</p> <p>④：本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。</p> <p>⑤：本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。</p> <p>⑦：本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを5:5の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。</p>

	<p>⑧：本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを5:5の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。</p> <p>⑨：本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを7:3の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は1回2～20単位を1日3回毎食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、他のインスリン製剤を含めた維持量は通常1日4～100単位である。</p> <p>⑩：本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを7:3の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は1回2～20単位を1日3回、毎食直前に皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、他のインスリン製剤を含めた維持量は通常1日4～100単位である。</p>
承認年月日	①②③ : 2001年10月2日 (ノボラピッド注300, ノボラピッド注300フレックスペン、ノボラピッド注100単位/mLバイアル*)
承認事項一部変更年月日	④⑤ : 2003年8月28日 剤形追加 (ノボラピッド30ミックス注*、ノボラピッド30ミックス注フレックスペン) ①②③④⑤ : 2007年8月23日 新製法 (原薬) の承認 ⑥ : 2009年2月13日 剤形追加 ⑦⑧ : 2009年9月18日 剤形追加 ⑨⑩ : 2009年8月20日 剤形追加
再審査期間	8年*** (2001年10月2日～2009年10月1日)
備考	<p>* 「ノボラピッド注300」、「ノボラピッド注300フレックスペン」、「ノボラピッド注100単位/mLバイアル」、「ノボラピッド30ミックス注」は、「インスリン販売名命名の取扱いについて」(2008年3月31日薬食審査発第0331001号・薬食安発第0331001号)及び「インスリン注射剤の医療事故防止のための販売名変更に係る代替新規申請の取扱いについて」(2008年3月31日厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)に基づき、販売名変更代替新規申請を行い、2008年9月25日付けで承認された。</p> <p>** 「ノボラピッド50ミックス注ペンフィル」及び「ノボラピッド70ミックス注ペンフィル」は2010年7月現在発売未定である。</p> <p>*** 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」(2007年4月1日薬食発第0401001号)に基づき再審査期間は6年から8年に延長された。</p>

1. 製造販売後調査全般

申請者は、以下の特定使用成績調査6件及び1件の製造販売後臨床試験を実施した。なお、使用成績調査は実施していない。

特定使用成績調査1 (小児に対する調査)：ノボラピッド注					
目的	承認時迄に小児に関して得られている臨床成績が少ないため、日常診療における小児使用例の副作用による症状等の種類別の発生状況並びに、品質、安全性及び有効性に関する情報、その他の適正使用情報を把握、確認した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2002年4月～2006年3月	観察期間	1年
対象	15歳未満のインスリン療法が適応となる糖尿病患者のうち、本剤による使用経験のない患者				
調査予定症例数	200例	解析対象	安全性：241例		
回収	241例	症例数	有効性：171例		
特定使用成績調査2 (重症低血糖の発現等に関する調査)：ノボラピッド注					
目的	<ul style="list-style-type: none"> ● 従来の治療方法から本剤を用いた治療方法に切替えた場合の安全性及び有効性に関する情報の把握、確認。 ● 重症低血糖症状や発現時の状況、本剤を用いた治療への切替え前後の重症低血糖発現率を比較し、重症低血糖の発現に影響を及ぼす患者背景の要因の検討。 ● α-グルコシダーゼ阻害剤 (以下、「α-GI」という。) と本剤の併用症例における低血糖発現状況の検討。 				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2002年4月～2005年3月	観察期間	1年
対象	インスリン療法が適応となる糖尿病患者で以下に該当しない患者 <ul style="list-style-type: none"> ● 同一施設で過去3ヵ月以上治療が行われていない患者 ● ノボラピッド注の使用経験がある患者 				
調査予定症例数	1,000例	解析対象	安全性：1,463例		
回収	1,470例	症例数	有効性：864例		
特定使用成績調査3 (抗体に関する調査)：ノボラピッド注					
目的	長期にわたり本剤を投与した患者におけるインスリン抗体価の推移と、患者背景、血糖コントロールの推移、治療方法、有害事象の発現状況等との関係について検討した。				
対象	インスリン療法が適応となる糖尿病患者で以下に該当しない患者 <ul style="list-style-type: none"> ● ノボラピッド注の使用経験がある患者 				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2002年4月～2006年3月	観察期間	2年
調査予定症例数	240例	解析対象	安全性：204例		
回収	208例	症例数	有効性：125例		
特定使用成績調査4 (小児に対する調査)：ノボラピッド30ミックス注					
目的	日常診療下における小児使用例に関する安全性及び有効性を把握、確認した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2003年12月～2006年9月	観察期間	1年
対象	15歳未満のインスリン療法が適応となる糖尿病患者のうち、過去にノボラピッド30ミックス注による使用経験のない患者				
調査予定症例数	50例	解析対象	安全性：71例		
回収	71例	症例数	有効性：38例		
特定使用成績調査5 (重症低血糖の発現等に関する調査)：ノボラピッド30ミックス注					
目的	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤による日常診療における安全性及び有効性に関する情報を評価し適正使用情報の把握。 ● 重症低血糖の発現状況、成人1型糖尿病患者、本剤の1日1回投与患者における有効性・安全性及びインスリン抗体価の検討。 				
対象	インスリン療法が適応となる糖尿病患者でノボラピッド30ミックス注の使用経験がない患者				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2003年12月～2006年9月	観察期間	1年 但し抗体価を測定した症例は2年
調査予定症例数	1,000例	解析対象	安全性：1,568例		
回収	1,582例	症例数	有効性：1,071例		
特定使用成績調査6 (IMPROVE Study) ノボラピッド30ミックス注					
目的	インスリン療法の経験がない2型糖尿病患者に対し、従来の治療法からノボラピッド30ミックス注を用いた治療方法に切替えた場合の安全性、特に重症低血糖を含む重篤な副作用の発現率を評価した。				
対象	インスリン療法が適応となる糖尿病患者で以下を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ● インスリン治療経験のない患者 ● 過去3ヵ月以上の治療経験がある患者 				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2006年9月～2007年9月	観察期間	26週間
調査予定症例数	2,000例	解析対象	安全性：2,099例		
回収	2,125例	症例数	有効性：1,679例		
製造販売後臨床試験 (ノボラピッド注)					
目的	1日3回毎食直前投与におけるノボラピッドの安全性及び有効性を検討した。				
対象	Basal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病患者				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2002年4月～2003年8月	観察期間	24週間
調査予定症例数	120例	解析対象	安全性：122例		
回収	123例	症例数	有効性：121例		

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 安全性

特定使用成績調査6件における副作用発現状況を表1に示した。いずれの調査においても主な副作用は低血糖関連事象（低血糖症、低血糖発作、低血糖反応、低血糖性痙攣、低血糖昏睡）であり、収集した副作用全体の約9割であった。

表1 調査別の副作用発現状況

製剤種類	特定使用成績調査の種類 (主な重点調査項目)	安全性解析 対象症例数	副作用の 発現症例数	副作用の 発現件数	副作用の 発現症例率
ノボラピッド注	調査1 (小児)	241	88	380	36.5%
	調査2 (重症低血糖発現)	1,463	388	1,235	26.5%
	調査3 (抗体)	204	60	537	29.4%
ノボラピッド 30 ミックス注	調査4 (小児)	71	29	93	40.9%
	調査5 (重症低血糖発現/抗体)	1,568	282	820	18.0%
	調査6 (IMPROVE Study) (2型糖尿病患者、重症低血糖発現)	2,099	210	428	10.0%

表2 副作用発現症例率の解析結果に有意差の認められた背景因子¹⁾

製剤種類	特定使用成績調査の種類 (主な重点調査項目)	安全性解析 対象症例数	副作用の 発現症例数	背景因子 (χ^2 検定)
ノボラピッド注	調査1 (小児)	241	88	(なし)
	調査2 (重症低血糖発現)	1,463	388	病型、BMI、既往歴、合併症（肝胆道系障害）、インスリン治療期間
	調査3 (抗体)	204	60	病型、インスリン治療期間
ノボラピッド 30 ミックス注	調査4 (小児)	71	29	糖尿病罹病期間、インスリン治療期間
	調査5 (重症低血糖発現/抗体)	1,568	282	病型、BMI、既往歴、合併症（眼障害）、合併症（神経障害）

1) ノボラピッド30ミックス注に関する特定使用成績調査6 (IMPROVE Study) において統計学的検定は未実施である。

安全性に影響を及ぼす背景因子は、各調査共通で、性別、年齢、病型、糖尿病罹病期間、インスリン治療期間、体重、BMI (Body Mass Index)、既往歴、インスリン投与量について、有無別の比較は、アレルギー素因、合併症、薬剤による前治療、併用薬剤、食事療法、運動療法、その他の治療について検討された (表2)。

「病型」別の副作用発現症例率は、2型糖尿病患者に比べ1型糖尿病患者で高かった。一般的に、1型糖尿病患者は2型糖尿病患者に比べ、内因性インスリン分泌能が低下しており必要となるインスリン量が多くなるため低血糖を起こしやすいと考えられる。収集された副作用の多くが低血糖に関連する事象であることから1型糖尿病にて高い傾向が認められたものと申請者は考察した。

「BMI」値が高い患者に比べ、低い患者で副作用発現症例率が高かった。一般的に、インスリン導入により血糖コントロール状態が改善してくると、糖毒性が解除されインスリン抵抗性の改善やインスリン分泌障害の軽減が認められることが知られている。それに伴い、インスリン作用が増強することで低血糖を来しやすくなる事がある。そのため、BMI値が低いほど肥満によるインスリン抵抗性は弱く、糖毒性が軽減された際には同量のインスリンを使用しても低血糖を起こしやすいと申請者は考察した。低血糖以外の副作用に一定の傾向は認められず、臨床的な影響は少ないと申請者は考察した。

「糖尿病罹病期間」及び「インスリン治療期間」は、いずれも期間が短いほど副作用発現症例率は高く、使用開始初期にはコントロールが困難であることが影響しているものと申請者は推察した。

「既往歴」別では、「無」の方が「有」より副作用発現症例率が高く、特定の既往歴において副作用が多く発現するといった傾向はなかった。

2-2. 小児患者の安全性

2-2-1. ノボラピッド注に関する特定使用成績調査1

安全性解析対象症例の性別は男児47.3% (114/241例)、女児52.7% (127/241例) とほぼ同数であった。平均年齢は9.5歳で、年齢分布は5歳未満23例、5歳以上10歳未満82例、10歳以上15歳未満135例、15歳以上1例であった。BMIの平均値±標準偏差は18.1±3.6 kg/m²であった。病型は、1型228例、2型6例、その他・不明7例であった。糖尿病罹病期間は平均2.9年で、前治療としてインスリ

ン製剤を使用していた症例は81.3% (196/241例) であり、17.8% (43/241例) は糖尿病発症時より本剤を使用していた。

本調査において報告された重篤な副作用は13例19件であり、主に低血糖に関連する事象であった。その内訳は、「低血糖性痙攣」7件、「低血糖昏睡」4件、「低血糖反応」4件、「低血糖症」3件、及び「高血糖」1件であった。転帰はいずれも回復であり、本剤の投与は継続されていた。

「重症低血糖」¹の発現率については、安全性解析対象症例241例のうち本剤投与前に薬剤による糖尿病治療を行っていない症例、観察期間が不足している症例等を除いた141例を対象とし、本剤導入前後及び観察期間終了前3ヵ月間における重症低血糖発現症例の比率が比較された。本剤導入前には3.6% (5/141例) に重症低血糖が発現していたが、導入後3ヵ月間では2.9% (4/141例) に認められ、本剤導入前後では同程度の発現症例率であった。また、本剤導入後9～12ヵ月後においても重症低血糖の発現症例率は2.2% (3/141例) で、本剤導入前3ヵ月と比較し同程度の発現症例率であった。

安全性解析対象症例における「 α -GI併用症例」は3例であり、いずれの症例においても本剤と併用することで懸念されていた低血糖は認められず、また、その他の副作用も認められなかった。

2-2-2. ノボラピッド30ミックス注に関する特定使用成績調査4

安全性解析対象症例の性別は男児52.1% (37/71例)、女児47.9% (34/71例) とほぼ同数であった。平均年齢は8.2歳で、年齢分布は5歳未満13例、5歳以上10歳未満35例、10歳以上15歳未満23例であった。BMIの平均値±標準偏差は $18.1 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$ であった。病型は、1型63例、2型7例であった。糖尿病罹病期間は平均2.5年で、前治療としてインスリン製剤を使用していた症例は90.1% (64/71例) であった。なお、本調査において報告された重篤な副作用は「低血糖症」1件であり、転帰は軽快であった。

2-3. 重点調査項目（重症低血糖の発現状況、 α -GI併用症例の安全性等）

2-3-1. ノボラピッド注に関する特定使用成績調査2

安全性解析対象症例の性別は男性53.0% (777/1,463例)、女性47.0% (686/1,463例) とほぼ同数であった。平均年齢±標準偏差は 56.6 ± 14.9 歳であった。BMIの平均値±標準偏差は $23.3 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ であった。病型は、1型350例、2型1,081例、その他・不明32例であった。糖尿病罹病期間は平均12.2年で、前治療としてインスリン製剤を使用していた症例は76.7% (1,122/1,463例) であり、インスリン治療歴は平均6.6年であった。

本調査において報告された重篤な副作用は48例63件であり、そのうち60件は低血糖に関連する事象であった。低血糖関連以外の重篤な副作用は、「脳幹出血」、「痙攣」、「死亡」が各1件であり、「死亡」の症例を除いて転帰は軽快又は回復であった。

「重症低血糖」は52例76件報告された。このうち65件は因果関係の否定されなかった重症低血糖であった。これら76件の転帰は回復及び軽快が73件、死亡が2件、後遺症が1件であった。安全性解析対象症例のうち、観察期間が330日以上あった症例において本剤導入前後の重症低血糖発現症例の比率が比較された。本剤導入前には1.3% (11/861例) に重症低血糖が発現していたが、導入後3ヵ月間では1.2% (10/861例) であり、本剤導入前後では同程度の発現症例率であった。本剤導入後9～12ヵ月後では0.9% (8/861例) に発現し、本剤導入前と同程度の発現症例率であった。なお、病型による重症低血糖発現症例率に差は認められなかった。

安全性解析対象症例における「 α -GI併用症例」は12.0% (176/1,463例) であり、 α -GI併用症例の副作用発現症例率は25.6% (45/176例) であった。 α -GIを併用していない症例の副作用発現症例率は26.7% (343/1,287) であり、 α -GI併用の有無により副作用発現症例率に違いは認められなかった。

2-3-2. ノボラピッド30ミックス注に関する特定使用成績調査5

安全性解析対象症例の性別は男性56.3% (883/1,568例)、女性43.6% (684/1,568例) とほぼ同数であった。平均年齢±標準偏差は 60.0 ± 12.5 歳であった。BMIの平均値±標準偏差は $23.7 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ であった。病型は、1型121例、2型1,427例、その他19例、不明・未記載1例であった。糖尿病罹病

¹ 重症低血糖の定義：下記のいずれかを要した意識低下を伴う低血糖症状とした。

①第三者による処置

②グルカゴンあるいはグルコースの静脈内投与

期間は平均12.3年で、前治療としてインスリン製剤を使用していた症例は85.5% (1,289/1,508例) であり、インスリン治療歴は平均5.2年であった。

本調査において報告された重篤な副作用は24例30件であり、低血糖に関連する事象が21件であった。低血糖関連以外の重篤な副作用は、「脳梗塞」(転帰：後遺症)、「前立腺癌」(転帰：死亡)、「急性心不全」(転帰：死亡)、「心室細動」(転帰：死亡)、「過換気症候群」(転帰：回復)、「急性胆嚢炎」(転帰：軽快)、「壊疽」(転帰：不明)、「再発急性リンパ性白血病」(転帰：不明)、「卵巣新生物」(転帰：回復)が各1件であった。「重症低血糖」は19例31件報告された。転帰は全て回復又は軽快であった。病型別の副作用発現症例率は、1型28.1% (34/121例) が2型17.0% (243/1,427例) より有意に高かった。本調査において収集された副作用の多くが低血糖関連事象であり、また、1型糖尿病患者から報告された副作用の大半が低血糖関連事象であることから、臨床的に影響は少ないと申請者は考察した。

安全性解析対象症例中、本剤導入時の投与回数が「1回/日」の症例は109例であった。安全性解析対象症例全体では、投与回数が増えるにつれ副作用発現症例率は増加した。本調査にて報告された副作用の多くが低血糖であったことから、投与回数が増えることでインスリン投与量が増加し、低血糖発現例数に影響したものと申請者は考察した。投与回数変更の有無別の副作用発現症例率は、「1回/日」と比較して変更した層において有意に高かった。変更が必要となった症例は血糖コントロールが十分ではなかったため、投与回数を変更したものと申請者は考察した。

2-3-3. ノボラピッド30ミックス注に関する特定使用成績調査6 (IMPROVE Study)

本調査は日本の他に中国、インド、イタリア、フランス、ポーランド等11カ国で実施されたグローバル試験であり、2型糖尿病患者対象の非無作為化非介入安全性観察研究である(薬理と治療2009; 37: 233-41)。

国内の安全性解析対象症例の性別は男性59.7% (1,253/2,099例)、女性40.3% (846/2,099例) とやや男性が多かった。平均年齢±標準偏差は61.2±12.3歳であった。BMIの平均値±標準偏差は24.0±4.1 kg/m²であった。糖尿病罹病期間は平均10.2年であり、第0週での2型糖尿病に対する治療の内訳は、治療なしが17.5% (367/2,099例)、経口糖尿病薬(以下、「OAD」という。)のみが81.2% (1,705/2,099例)、インスリンとOADの併用症例は1.3% (27/2,099例)であった。また、開始時における本剤の投与回数は、1日1回が34.8% (730/2,099例)、1日2回が61.7% (1,296/2,099例)、1日3回が3.5% (73/2,099例)であった。

来院前13週間における「重大な低血糖」²の発現症例率は、第0週で0.2% (4/2,099例)、第13週で0.3% (7/2,099例)、第26週では0.0%であった。いずれの低血糖も日中の発現であった。重大な低血糖の発現件数は第0週で0.007件/患者年及び第13週で0.006件/患者年であった。重大な低血糖発現患者の前治療別内訳は、第0週ではOAD投与症例が2例、前治療なし及びインスリンとOADの併用症例が各1例であり、第13週では7例全てがOAD投与症例であった。食事をしなかったことにより重大な低血糖を発現した症例は、第0週及び第13週で各2例であった。運動により重大な低血糖を発現した症例は、第0週及び第13週で各1例であった。

第0週以降に発現した重篤な副作用の発現症例率は0.4% (9/2,099例)であった。このうち重大な低血糖以外の重篤な副作用の内訳は、「血小板減少症」(転帰：未回復)、「尺骨骨折」(転帰：回復)、「抗インスリン抗体陽性」(転帰：未回復)が各1件であった。

2-4. 抗体発現状況

2-4-1. ノボラピッド注に関する特定使用成績調査3

安全性解析対象症例の性別は男性51.0% (104/204例)、女性49.0% (100/204例) とほぼ同数であった。平均年齢±標準偏差は55.0±16.0歳であった。BMIの平均値±標準偏差は23.1±4.0 kg/m²であった。病型は、1型57例、2型139例、その他・不明8例であった。糖尿病罹病期間は平均12.9年で、前治療としてインスリン製剤を使用していた症例は79.2% (141/171例)であり、インスリン治療歴は平均9.0年であった。

² 重大な低血糖：患者自身では治療できない、低血糖に一致した重度の中樞神経系症状を伴い、以下のいずれかの特徴が認められた事象と定義した。

① 血糖値が56 mg/dL未滿。

② 糖質摂取、グルカゴン投与又はグルコースの静脈内投与で症状が回復する。

本調査において報告された重篤な副作用は11例20件であり、主に低血糖に関連する事象であった。低血糖関連以外の重篤な副作用としては、「糖尿病性ケトアシドーシス」3件、「失神発作」2件、「感染性腸炎」、「胃癌」、「高血糖」、「イレウス」、「注射部位発疹」、「注射部位そう痒感」、「死亡」が各1件であった。「胃癌」及び「死亡」症例の転帰が死亡であった以外は軽快又は回復した。

インスリンアスパルト特異抗体価 (IAsp)、ヒトインスリン特異抗体価 (HI)、及びインスリンアスパルト-ヒトインスリン交叉抗体価 (IAsp-HI) の平均値は、調査開始時と24ヵ月後を比較し、途中の経過も含めて有意な変動は認められなかった。IAsp-HIの平均値の推移は開始時8.3±15.3% (193例)、24ヵ月後12.6±18.5% (44例) であったが、統計学的に有意差は認められなかった。

2-4-2. ノボラピッド30ミックス注に関する特定使用成績調査5

安全性解析対象症例中、投与後いずれかのタイミングで抗体価を測定した症例は96例であった。このうち、開始時と比較し15%以上のIAsp-HIの増加が認められた症例は5例であった。血糖コントロール状況はいずれの症例においても調査終了時では開始時と同様もしくは低下しており、また、インスリン投与量も開始時と比較し、特異的な変動は認められなかった。これら5例に有害事象は認められなかった。

2-5. 有効性

有効性の評価は、「期待通りの血糖コントロールができた、期待通りの血糖コントロールができなかった、判定不能」の2段階3区分にて担当医師が行い、「期待通りの血糖コントロールができた」症例を有効症例として有効率が、また、「期待通りの血糖コントロールができなかった」症例を無効症例として無効率が算出された。なお、有効性解析対象症例から判定不能症例は除外された。特定使用成績調査では担当医師による評価を得ていたが、承認時までの臨床試験では設定されていなかったため、有効性の比較はHbA_{1c}値が用いられた。患者背景、投与期間、併用薬剤等が異なるため直接比較は困難であるが、調査開始時及び調査終了時のHbA_{1c}測定値を有する症例について、承認時までの臨床試験における有効性と比較したところ、いずれの調査においても、承認時までの臨床試験成績を下回るものではなかった (表3及び4)。

表3 承認時までの臨床試験及び各特定使用成績調査のHbA_{1c}推移 (ノボラピッド注)

区分	特定使用成績調査の種類			承認時までの臨床試験 (参考)	
	調査1 (小児)	調査2 (重症低血糖)	調査3 (抗体)		
症例数	171例	864例	125例	143例	
病型 (1型/2型)	主に1型	主に2型	主に2型	1型	
観察期間	1年	1年	2年	6ヵ月	
有効率	73.1%	62.9%	60.8%		
HbA _{1c}	開始時	9.3%	8.4%	8.8%	7.5%
	終了時	8.1%	7.7%	7.7%	7.3%

表4 承認時までの臨床試験及び各特定使用成績調査のHbA_{1c}推移 (ノボラピッド30ミックス注)

区分	特定使用成績調査の種類			承認時までの臨床試験 (参考)	
	調査4 (小児)	調査5 (重症低血糖/抗体)	調査6 (IMPROVE Study)		
症例数	38例	1,071例	1,679例	321例	
病型 (1型/2型)	主に1型	主に2型	2型	2型	
観察期間	1年	1年	6ヵ月	1年	
有効率	76.3%	69.7%	-		
HbA _{1c}	開始時	8.6%	8.4%	9.5%	7.5%
	終了時	8.0%	7.6%	7.6%	7.4%

表5 有効率の解析結果に有意差の認められた背景因子¹⁾

製剤種類	特定使用成績調査の種類 (主な重点調査項目)	有効性解析対象症例数	無効率 (%) (症例数)	背景因子 (χ ² 検定)
ノボラピッド注	調査1 (小児)	171	26.9% (46例)	年齢、身長、体重、BMI、インスリン総投与量 (前治療)、食事療法の遵守状況
	調査2 (重症低血糖発現)	864	37.2% (321例)	BMI、薬剤による前治療の内容、導入時のインスリン総投与量、投与遵守状況
	調査3 (抗体)	125	39.2% (49例)	糖尿病罹病期間、インスリン治療期間
ノボラピッド30ミックス注	調査4 (小児)	38	23.7% (9例)	運動療法の有無
	調査5 (重症低血糖発現/抗体)	1,071	30.3% (325例)	性別、年齢、BMI、眼障害の有無、腎及び尿路障害の有無

1) ノボラピッド30ミックス注に関する特定使用成績調査6 (IMPROVE Study) において統計学的検定は未実施である。

有効性に影響を与えると考えられる要因は、安全性に影響を与えると考えられる要因と同一の項目に加えて、身長、低血糖症状及び重症低血糖について、無効率が検討された。検討の結果、各調査において表5のような要因が検出された。多くは、既に血糖コントロールへの影響が知られている要因であった。

2-6. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については特定使用成績調査から該当する症例を抽出し、安全性及び有効性の検討が行われた。なお、小児の安全性については「2-1.安全性」及び「2-2.小児患者の安全性」の項において、有効性については「2-5.有効性」の項にて詳述した。

- **高齢者（65歳以上）**：高齢者の症例が収集されたいずれの調査においても、副作用発現症例率は高齢者と成人（18歳以上65歳未満）の発現症例率に有意な差はなかった（表6）。また、高齢者の無効率は、「15歳以上65歳未満」の無効率と大きく異ならなかった（表7）。
- **妊産婦**：特定使用成績調査2（ノボラピッド注）及び特定使用成績調査3（ノボラピッド注）よりそれぞれ3例、合計6例収集された。特定使用成績調査2の1例に有害事象が3件認められた。報告された有害事象は「総コレステロール増加」1件、「低血糖症」2件であった。このうち、「低血糖症」2件については本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれも非重篤な事象であり、転帰は回復であった。なお、ノボラピッド30ミックス注が投与された妊産婦の症例は収集されなかった。
- **腎機能障害を有する患者**：「有」の症例が収集されたいずれの調査においても、「無」の発現症例率との間に有意な差はなかった（表6）。また、ノボラピッド30ミックス注の重症低血糖に関する特定使用成績調査5において「有」が「無」より無効率が高かったが、他の調査では腎機能障害の有無によって統計学的な有意差は認められなかった（表7）。
- **肝機能障害を有する患者**：特定使用成績調査2において、「有」の副作用発現症例率が「無」より高かった（表6）。本調査で収集した副作用の多くは低血糖に関連する事象であった。肝臓は、糖の取り込みと放出を行うことで血糖コントロールの上で重要な役割を担っている。そのため、肝障害を有する症例においては、糖代謝異常が認められることがあり、食後高血糖や、食前の低血糖を起こすことが知られていると申請者は考察した。また、無効率は、いずれの調査においても肝機能障害の有無によって統計学的な有意差は認められなかった（表7）。

表6 特別な背景を有する患者と有しない患者における副作用発現症例率の比較

特別な背景	製剤種類	特定使用成績調査の種類	副作用発現症例率（%）（例数）	
			「有」	「無」
高齢者	ノボラピッド注	調査2（重症低血糖）	28.7%（141/492例）	25.4%（247/971例）
		調査3（抗体）	24.6%（17/69例）	31.9%（43/135例）
	ノボラピッド30ミックス注	調査5（重症低血糖/抗体）	16.4%（99/604例）	19.0%（183/964例）
腎機能障害	ノボラピッド注	調査2（重症低血糖）	24.4%（138/565例）	27.8%（250/898例）
		調査3（抗体）	27.6%（24/87例）	30.8%（36/117例）
	ノボラピッド30ミックス注	調査5（重症低血糖/抗体）	19.3%（129/667例）	17.0%（153/901例）
肝機能障害	ノボラピッド注	調査2（重症低血糖）	36.5%（31/85例）	25.9%（357/1,378例）
		調査3（抗体）	44.4%（4/9例）	28.7%（56/195例）
	ノボラピッド30ミックス注	調査5（重症低血糖/抗体）	23.3%（17/73例）	17.7%（265/1,495例）

表7 特別な背景を有する患者と有しない患者における無効率の比較

特別な背景	製剤種類	特定使用成績調査の種類	無効率（%）（例数）	
			「有」	「無」
高齢者	ノボラピッド注	調査2（重症低血糖）	31.4%（93/296例）	40.1%（228/568例）
		調査3（抗体）	45.7%（21/46例）	35.4%（29/79例）
	ノボラピッド30ミックス注	調査5（重症低血糖/抗体）	25.1%（107/426例）	33.8%（218/645例）
腎機能障害	ノボラピッド注	調査2（重症低血糖）	38.0%（125/329例）	36.6%（196/535例）
		調査3（抗体）	46.9%（23/49例）	34.2%（26/77例）
	ノボラピッド30ミックス注	調査5（重症低血糖/抗体）	33.6%（153/455例）	27.9%（172/616例）
肝機能障害	ノボラピッド注	調査2（重症低血糖）	42.9%（18/42例）	36.9%（303/822例）
		調査3（抗体）	-（2/5例）	39.2%（47/120例）
	ノボラピッド30ミックス注	調査5（重症低血糖/抗体）	31.1%（14/45例）	30.3%（311/1,026例）

-：10例に満たないため算出せず。

以上の特定使用成績調査の結果において、安全性及び有効性に特段の問題が認められなかったことから、申請者は新たな対応の必要はないと考察した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「4. 副作用及び感染症」の項において詳述する。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、副作用発現症例率が成人に比して小児において高い傾向を示していることから、小児患者及び保護者に対する新たな対応の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ノボラピッド注に関する小児対象の特定使用成績調査1において収集された症例は1型糖尿病患者が94.6%（228/241例）と大多数を占めていた。一方、主に成人が登録されたノボラピッド注の重症低血糖の発現に関する特定使用成績調査2においては、1型糖尿病患者は23.9%（350/1,463例）、2型糖尿病患者は73.9%（1,081/1,463例）であり、病型別の副作用発現症例率を比較すると、1型糖尿病38.6%（153/350例）、2型糖尿病22.2%（240/1,081例）であった。1型糖尿病症例における副作用発現症例率は小児と成人で同程度であった。

1型糖尿病患者におけるインスリン治療は、小児、成人に関わらず、インスリン分泌能の枯渇状態に併せて補充されるため、枯渇状態が進んでいる症例では低血糖に直面することが多くなることは以前より知られている。一方、2型糖尿病患者に対するインスリン療法は、患者の臨床所見、生活様式等を加味した上で投与回数、インスリン製剤の使用方法が多岐に亘ることから、必ずしも1型糖尿病患者と同様に強化療法が行われず、全体の副作用発現症例率は低くなると考えられる。なお、糖尿病治療内容別やインスリン療法による病型間の低血糖発現率に関する検討は、U.K. Prospective Diabetes Study Groupを始めとした報告（Diabetes 1995; 44: 1249-58, Diabet Med. 1993; 10: 238-45）があり、インスリン療法における低血糖の発現率は2型糖尿病患者に比べ1型糖尿病患者でその発現率は高いことが示されており、今回の調査結果においても同様の傾向が認められた。

今回の調査結果から、小児から得られた副作用の多くが低血糖であり、その発現率は成人の1型糖尿病患者と同程度であったこと、また、インスリン治療時の低血糖に関する注意は以前より行われていることから、現時点では、小児或いは保護者に対する新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、有効性の評価方法における「期待通りの血糖コントロールができた」とはどのような状態を意味するのかデータに基づいて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

今回実施した調査では、有効性評価として客観的な評価基準は設定しておらず、医師の主観的な評価にて有効性を判断した。患者個々の生活様式、治療歴や導入時の血糖コントロール状況により求められる血糖コントロール状態は異なるため、担当医師が目標としている血糖コントロールと比べて有効性判定を「期待通りの血糖コントロールができた、期待通りの血糖コントロールができなかった、判定不能」の2段階3区分にて行った。そこで、血糖コントロールの評価別に開始時と終了時のHbA_{1c}値の変化量を比較したところ、何れの調査においても「期待通りの血糖コントロールができた」層ではHbA_{1c}値が開始時に比べ1%以上低下していた（表8～10）。一方、「期待通りの血糖コントロールができなかった」層では開始時と比べHbA_{1c}値の変化は認められなかった（表8～10）。結果として、開始時と比べHbA_{1c}値の低下が認められた場合「期待通りの血糖コントロールができた」と判断され、低下が認められなかった場合には「期待通りの血糖コントロールができなかった」と判断されていた。

表8 重症低血糖発現に関する調査（ノボラピッド注）における有効性の評価

有効性の評価	症例数	症例率 (%)	終了時HbA _{1c} 平均	HbA _{1c} 変化量（終了時-開始時）
期待通り	518	62.56	7.1	-1.1
期待通りでない	310	37.44	8.8	0.0
判定不能	0	0.00		

表9 小児使用に関する調査（ノボラピッド注）における有効性の評価

有効性の評価	症例数	症例率 (%)	終了時HbA _{1c} 平均	HbA _{1c} 変化量（終了時-開始時）
期待通り	118	73.29	7.5	-1.8
期待通りでない	43	26.71	9.5	0.2
判定不能	0	0.00		

表10 抗体産生に関する調査（ノボラピッド注）における有効性の評価

有効性の評価	症例数	症例率 (%)	終了時HbA _{1c} 平均	HbA _{1c} 変化量 (終了時-開始時)
期待通り	72	61.02	7.0	-1.5
期待通りでない	46	39.98	8.7	-0.6
判定不能	0	0.00		

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査における本剤の有効性及び安全性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

ノボラピッド注の承認申請は、海外臨床試験成績を利用する形で行われた。国内前期第Ⅱ相試験では1型及び2型糖尿病患者を対象に実施されたが、国内第Ⅲ相試験ではBasal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者を主な対象としたため、第Ⅲ相試験において収集された2型糖尿病患者の症例数はノボラピッド注群143例中3例、対照群（速効型ヒトインスリン投与群）62例中1例であった。国内の2型糖尿病患者に対するノボラピッド注の有効性が十分検証されているとは言い難い点があったため、審査側は、製造販売後において国内2型糖尿病患者におけるノボラピッド注の有効性を確認するための臨床試験を実施するよう求めた。これに対して申請者は、以下のように製造販売後臨床試験を実施した。

3-1. 試験計画の概要

試験の目的	<p>主要目的：治療期間（24週）中の低血糖（低血糖症状を含む）発現頻度を指標として、Basal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病患者におけるノボラピッド注の安全性プロファイルを検討した。</p> <p>副次的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象発現頻度を指標とした安全性プロファイルを検討した。 ・臨床検査項目、インスリン抗体を指標とした安全性プロファイルを検討した。 ・HbA_{1c}、朝食前血糖値及び朝食後90分血糖値を指標とした有効性（血糖コントロール）を検討した。
試験期間	2002年4月（最初の被験者の投与開始日）～2003年8月（最後の被験者の投与終了日）
試験デザイン	多施設共同、無対照、非盲検法
目標症例数	120例
診断及び主要な組入れ基準	年齢20歳以上、Basal-Bolus療法による治療期間12週以上、インスリン治療歴1年以上の2型糖尿病患者（男女）で、HbA _{1c} が11.0%以下、BMIが30.0未満の患者。
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 重度の低血糖を繰り返し発現する傾向がみられる患者 (2) 肝機能障害のある患者 (3) 腎機能障害のある患者 (4) 心疾患のある患者 (5) 重度のコントロール不能な高血圧のある患者
試験薬の用法・用量 投与期間	<p>試験薬：ノボラピッド注</p> <p>投与方法：開始投与量は原則として前治療期の速効型ヒトインスリン製剤と同量とし、1日3回、毎食直前に皮下投与した。その後、各被験者の血糖コントロール状態を確認しながら、製造販売後臨床試験責任医師（以下、「試験責任医師」という。）又は製造販売後臨床試験分担医師（以下、「試験分担医師」という。）の判断で投与量を増減した。なお、試験責任医師又は試験分担医師の指示により、自己測定による血糖値に基づき、被験者が投与量を調整すること（スライディングスケール）も可とした。投与には、専用のペン型インスリン注入器を用いた。個々の被験者における毎食直前の各注射部位は、可能な限り前治療期より変更しないこととし、治療期間を通じて同一部位とした。併用薬は前治療期の中間型又は持続型ヒトインスリン製剤を継続して用いることとし、投与量は増減可能とするが製剤の種類、投与回数及び投与時期は変更しなかった。</p> <p>投与期間：24週間</p>
評価項目	<p>安全性：低血糖、有害事象、インスリン抗体、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）、体重、血圧、12誘導心電図</p> <p>有効性：HbA_{1c}、朝食前血糖値、朝食後90分血糖値</p> <p>その他：インスリン投与量等</p>

3-2. 人口統計学のおよび他の基準値の特性

安全性解析対象症例122例の性別は、男性62例、女性60例であった。また、年齢の平均±標準偏差（以下、同様）は、56.8±12.2歳であった。有効性評価項目であるHbA_{1c}は、投与開始時では7.58±1.22%であった。朝食前血糖値、朝食後90分血糖値及び朝食後血糖増加量は、投与開始時でそれぞれ152.4±43.7 mg/dL、202.1±73.1 mg/dL、及び49.6±66.8 mg/dLであった。BMIは23.6±3.0 kg/m²、インスリン治療期間は5.7±5.9年、Basal-Bolus療法実施期間は2.7±2.8年であった。

3-3. 安全性

安全性解析対象症例122例中、「低血糖」は観察期間で51例200件、治療期間で77例924件発現した。重大な低血糖は観察期間には報告されず、治療期間で4例10件発現した。また、重大でない「低血糖」又は「低血糖症状」のみの1ヵ月あたりの発現件数の中央値（件/月）は、観察期間で0.0、治療期間で0.3であり、変化量の中央値の95%信頼区間は（0.0, 0.0）であった。更に、「低血糖」の発現時間毎の検討を行ったが、発現パターンに一定の傾向は認められなかった。

試験薬投与後の有害事象（低血糖を含む）は、106例1,143件認められた。そのうち、大部分の事象が「低血糖」であった（77例924件）。器官別大分類が低血糖以外の事象で高頻度に認められた有害事象は、「上気道の炎症」及び「鼻咽頭炎」であった。有害事象による中止症例は2例（逆流性食道炎：重篤）、睡眠時無呼吸症候群：非重篤）あり、いずれの事象も試験薬との因果関係は否定された。副作用80例887件も、大部分の事象が器官別大分類で低血糖に分類された（77例877件）。その他の事象（鼻咽頭炎2件、視力低下、網膜出血、起立性低血圧、高血圧増悪、傾眠、錯感覚、浮動性めまい、膀胱炎NOS各1件）はいずれも各1例のみから報告された散発的なものであった。本試験において死亡例はなかった。試験薬投与後に発現した重篤な有害事象は5例11件であり、そのうち副作用は2例7件（低血糖昏睡1例6件、低血糖症NOS 1例1件）であった。

投与開始時から投与終了時への変化量の平均の95%信頼区間下限が0以上であった項目は「尿酸」のみであり、上限が0を下回る項目はなかった。「尿酸」は投与開始時と比較し投与後24週で上昇したが、投与後24週の平均値に対する95%信頼区間の上限は基準範囲以内であることから、臨床的に問題となることはない申請者は考察した。その他の臨床検査項目で特記すべき内容は認められなかった。また、バイタルサイン（血圧）、心電図及び体重の評価に特記すべき変化は認められなかった。

抗体産生の検討が行われた結果、平均値及び中央値の推移ではIAsp特異抗体価及びHI特異抗体価に特記すべき変動は認められなかった。IAsp-HI交叉抗体価の中央値は、投与開始時、投与後12週及び24週でそれぞれ2.5%（n=122）、3.4%（n=115）、及び3.5%（n=113）であり、投与後12週及び投与後24週で投与開始時を上回っていた。投与後12週及び投与後24週において、いずれの抗体価の変化量の中央値の95%信頼区間下限は0を越えておらず、本剤の投与によって抗体価が上昇する可能性は低いと申請者は考察した。

抗体価の変化量とHbA_{1c}の変化量に明らかな関係は認められなかったが、抗体価の変化量とインスリン投与量の変化量のいくつかの組み合わせに統計学的に有意な相関が認められた（基礎インスリン投与量とIAsp-HI交叉抗体価、追加インスリン投与量/基礎インスリン投与量とIAsp-HI交叉抗体価、1日総インスリン投与量とIAsp特異抗体価、1日総インスリン投与量とIAsp-HI交叉抗体価）。申請者は、これらの相関は臨床的に問題とならないと考察した。

3-4. 有効性

治療期間中のHbA_{1c}の平均値に殆ど変動はなかった（表11）。朝食前血糖値の平均値は投与開始時と投与後24週で同程度であった（表11）。朝食後90分血糖値及び朝食後血糖増加量の変化量の95%信頼区間上限が0を下回っていた（表11）ことから、試験薬の投与により食後の血糖値の上昇が抑制されると申請者は考察した。

インスリン投与量の平均値は、治療期間を通じて、追加インスリン投与量、基礎インスリン投与量、及びその合計である1日総インスリン投与量のいずれも徐々に増加する傾向にあったが、その増加量は小さかった。

表11 臨床経過項目の変化量及び信頼区間

検査項目	症例数	開始時		24週時		変化量		
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	95%信頼区間
HbA _{1c}	121	7.57	1.23	7.52	1.23	-0.05	0.70	-0.18, 0.07
朝食前血糖値	114	153.0	44.1	149.5	41.7	-3.5	51.0	-12.9, 6.0
朝食後90分血糖値	113	203.3	69.8	164.1	62.0	-39.3	68.0	-51.9, -26.6
朝食後血糖増加量	113	50.4	64.2	15.1	60.7	-35.3	72.5	-48.8, -21.8

以上より、安全性に関して、速効型ヒトインスリン製剤から本剤による治療に変更しても、低血糖の発現件数が大幅に増加する可能性は低いと申請者は考察した。有効性に関して、投与開始

時と比較し投与後24週で朝食後90分血糖値及び朝食後血糖増加量が減少したことから、本剤の投与により、食後血糖値の上昇を抑制する可能性が示唆された。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

4-1. 重篤な副作用

再審査期間中に申請者が収集した重篤な副作用は702件であり、「低血糖」、「高血糖」など血糖変動に関連した副作用、「過敏症」や「抗体陽性」などの免疫システムに関連した副作用、「肝機能異常」の報告が多かった。「過敏症」及び「肝機能異常」に関しては承認時までの状況と差異が認められたため、2003年3月に重大な副作用の項に「アナフィラキシー」を、重要な基本的注意の項に「肝機能障害」を追記している。なお、承認時までには報告されていなかった副作用のうち報告件数の多かった「抗インスリン抗体」関連の用語を含めた「使用上の注意」から予測できない副作用（以下、「未知の副作用」という。）については、非重篤の副作用を含めて「未知の副作用」の項にて詳述する。

重篤な副作用を発現して転帰が死亡であった症例は16例であった。血糖関連が5例、心臓障害関連が4例、悪性腫瘍関連が2例、間質性肺炎が1例、死因不明が4例であった。「低血糖」については、インスリン必要量以上の過量投与が原因と推定されると申請者は考察した。また、「心臓障害」、「悪性腫瘍」、「死因不明」については「未知の副作用」の項にて詳述する。

4-2. 未知の副作用

申請者は、再審査期間中に未知の副作用として417件を収集した。重篤度別では、重篤160件、非重篤257件であった。

申請者は、発現例数の多かった副作用について検討した結果、「頭痛」、「体重増加」、「血小板数減少」については「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に追記する予定である。「頭痛」及び「血小板数減少」は国内臨床試験中に認められた副作用として、ノボラピッド30ミックス注の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載しているが、ノボラピッド注でも承認後に「頭痛」5件（非重篤）、「血小板数減少」2件（重篤1件、非重篤1件）の報告があった。「体重増加」7件について、インスリンはグルコースの細胞内への取り込みを促進する作用があるため、食事療法が不十分であった場合には、インスリン治療により体重が増加する可能性がある。このことによる急激な重篤化は考えにくいだが、インスリン製剤投与による副作用として注意喚起すべき事象であると申請者は考察した。

「悪性腫瘍関連」6件について、糖尿病患者においては、直腸結腸、乳腺、膀胱、膵臓及び肝臓の癌の発生が、非糖尿病患者と比較して高リスクであるということは広く知られている。ただし、発癌とインスリン治療の関係性を示した確固たるデータはこれまでに得られていない。「急性心不全を含む心血管障害」18件について、急死の死因として急性心不全や心肺停止が報告され、因果関係が否定されていない症例の他、本剤投与開始前より心筋の異常が認められている症例、感冒や腎機能低下を契機に心不全を発現したと考えられる症例等、本剤によって直接的に心血管障害を発現したとは考えにくい報告が多いと申請者は考察した。「抗インスリン抗体陽性を含む抗インスリン抗体関連」143件について、自発報告、文献学会からの情報は、インスリン治療開始前の抗体価の情報がなく、インスリン治療による影響か否かを判断することが困難であった。血糖コントロール悪化や低血糖の原因として、抗インスリン抗体の存在が可能性として考えられる症例はあるものの、断定することはできない。抗インスリン抗体が原因で起こっている可能性のある低血糖も高血糖も既に添付文書の中で注意喚起されている。ノボラピッド注の承認時までの臨床試験において抗インスリン抗体の検討がされているが、抗インスリン抗体は血糖値に影響を与えていない。ノボラピッド注の特定使用成績調査として、抗体産生に関する調査を実施した結果、本剤の免疫原性に与える影響は低く、また、抗体価の変動が認められた場合でも血糖コントロールやインスリン投与量の増加といった臨床に与える影響は少ないと申請者は考察した。「死亡、突然死、子宮内胎児死亡」5件について、いずれの症例も死亡時の詳細が不明であり、死因の特定は

できていない。かつ、それぞれの背景や状況も異なっており、現時点における対応は不要と申請者は考察した。以上より、現時点での「使用上の注意」への追記は不要と申請者は考察した。

再審査期間中に、感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に相互作用が疑われた症例の収集はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

2009年10月時点においてノボラピッド注は、1999年にEUで承認された後、世界114カ国で承認、89カ国で販売され、ノボラピッド30ミックス注は2000年にEUで承認された後、世界114カ国で承認、84カ国で販売されている。

再審査期間中に国内における重大な措置について該当事項はなかった。海外からの情報として措置報告を行ったものは3報であったが、本剤に関して「使用上の注意」の改訂等を含む安全対策が必要と判断される報告はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に本剤に関連する安全性の研究報告として申請者は18報の報告を行った。報告の内訳は、腫瘍に関連した報告が13報、肝障害に関する報告、リポハイパトロフィー（皮下脂肪の肥厚）に関する報告、極低出生体重児の死亡に関する報告、心筋梗塞及び体重増加に関する報告、心有害事象に関する報告が各1報であった。糖尿病患者においては、直腸結腸、乳腺、膀胱、膵臓及び肝臓の癌の発生が、非糖尿病患者と比較して高いリスクであることはよく知られている。ただし、発癌とインスリン治療の関係性を示した確固たるデータはこれまでのところ得られていない。したがって、現時点では「使用上の注意」改訂等は不要と申請者は考察した。

なお、品質及び有効性の否定に関する報告はなかった。

機構は、申請者の見解を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。