

再審査報告書

平成 29 年 9 月 20 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①レベミル注ペンフィル ②レベミル注フレックスペン ③レベミル注イノレット
有 効 成 分 名	インスリン デテミル（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	①通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を 1 日 2 回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 ②③通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を 1 日 2 回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。
承 認 年 月 日	①②③ 平成 23 年 9 月 16 日*
再 審 査 期 間	①②③ レベミル注 300 及び同注 300 フレックスペンの残余期間（平成 27 年 10 月 18 日まで）
備 考	* レベミル注 300 及び同注 300 フレックスペンは、平成 19 年 10 月 19 日に製造販売が承認された（再審査期間 8 年）。平成 20 年 9 月 25 日に販売名称変更のためレベミル注ペンフィル及び同注フレックスペンとして製造販売が承認され、レベミル注 300 及び同注 300 フレックスペンは、平成 21 年 10 月 30 日に承認整理された。レベミル注イノレットは平成 21 年 2 月 13 日に承認された。原薬製造方法変更に伴いレベミル注ペンフィル、同注フレックスペン及び同注イノレットは平成 23 年 9 月 16 日に新規製造販売承認された。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、レベミル注ペンフィル、同注フレックスペン、同注イノレット（以下、本剤）について、インスリン依存状態の 1 型糖尿病患者又は 2 型糖尿病患者を対象とし、日常診察でレベミル注を使用したときの重篤な副作用の発現率を評価することを目的に、観察期間を 12 カ月、目標症例数を 3,000 例とし、平成 20 年 6 月から平成 22 年 5 月までの 2 年間に中央登録方式にて実施され、国内 541 施設から 3,498 例の症例が収集された。なお、使用成績調査、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 3,498 例から、計 101 例（初診以降来院のない症例 23 例、本剤未使用 8 例、調査票記載不備 70 例）を除外した 3,397 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、副作用発現率）は 14.4%（490/3,397 例）であった。なお、承認時までの試験の副作用発現率は 8.6%（43/498 例）であった。副作用発現率が承認時までの成績より高くなったことについて申請者は次のように説明している。

承認時までの副作用発現率と本調査結果を比較して特に副作用発現率が増加している主な事象は、低血糖（承認時 0.60%、本調査 11.8%）であった。これは、承認時までの臨床試験における副作用発現率を重篤な低血糖の定義に合致する事象のみとして集計したが、本調査では、重篤な低血糖以外の低血糖についても副作用とされたものを収集していることに起因すると考えられ、本調査の低血糖のうち重篤な事象は 21 件（0.62%）であり、承認時（0.60%）と同程度であった。

本調査において発現した器官別大分類における主な副作用発現率は、代謝および栄養障害 12.3%（418 例）、臨床検査 0.8%（28 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 0.7%（23 例）、神経系障害 0.2%（7 例）で、発現した主な副作用は、低血糖 399 件、グリコヘモグロビン増加 17 件、コントロール不良の糖尿病 10 件、高血糖 9 件、血中ブドウ糖増加 6 件、低血糖昏睡 2 件、血中ブドウ糖変動 2 件であった。低血糖は全副作用の 78.4%（399/509 件）であった。発現した主な副作用は、承認時までの試験と同様であった。

なお、安全性解析対象集団から除外となった 101 例中副作用は 8 例に 8 件認められた。このうち低血糖 1 件が重篤であったが、転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、「性別」、「体重」、「BMI」、「病型」、「糖尿病罹病期間」、「治療開始時年齢」、「前治療の有無」、「既往歴の有無」、「アレルギー素因の有無」、「合併症の有無」、「合併症の内容」、「大血管障害の有無」、「細小血管障害の有無」、「食事療法の有無」、「運動療法の有無」、「経口糖尿病薬の有無」について検討が実施された。その結果、「体重」、「BMI」、「病型」、「前治療の有無」、「既往歴の有無」、「アレルギー素因の有無」、「細小血管障害の有無」、「経口糖尿病薬の有無」で副作用発現率に差が認められた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

体重のサブグループ別の副作用発現率は、「40 kg 未満」17.7%（14/79 例）、「40 kg 以上 50 kg 未満」19.4%（92/474 例）、「50 kg 以上 60 kg 未満」15.5%（157/1,011 例）、「60 kg 以上 70 kg 未満」15.5%（143/920 例）、「70 kg 以上 80 kg 未満」7.8%（39/498 例）、「80 kg 以上」11.2%（40/357 例）であった。また、体重のサブグループ別の低血糖発現率は、「40 kg 未満」13.9%（11/79 例）、「40 kg 以上 50 kg 未満」18.6%（88/474 例）、「50 kg 以上 60 kg 未満」13.0%（131/1,011 例）、「60 kg 以上 70 kg 未満」12.2%（112/920 例）、「70 kg 以上 80 kg 未満」6.2%（31/498 例）、「80 kg 以上」6.4%（23/357 例）であった。「70 kg 以上 80 kg 未満」、「80 kg 以上」で副作用発現率が低かったことにより差が認められたと考えられるが、体重の軽いサブグループでは血糖値が比較的低く維持されていることから、体重の重いサブグループに比べ軽いサブグループで低血糖が多く認められる一因となり、副作用発現症例率の違いにつながったものと考ええる。

BMI のサブグループ別副作用発現率は「25 kg/m²未満」17.0% (348/2,048 例)、「25 kg/m²以上 30 kg/m²未満」10.6% (94/890 例)、「30 kg/m²以上 35 kg/m²未満」12.6% (31/247 例)、「35 kg/m²以上 40 kg/m²未満」9.1% (4/44 例)、「40 kg/m²以上」10.0% (2/20 例)であり、BMI が低値であるほど副作用発現率が高い傾向が見られた。また、BMI のサブグループ別低血糖発現率は、「25 kg/m²未満」14.6% (299/2,048 例)、「25 kg/m²以上 30 kg/m²未満」8.0% (71/890 例)、「30 kg/m²以上 35 kg/m²未満」6.9% (17/247 例)、「35 kg/m²以上 40 kg/m²未満」4.6% (2/44 例)、「40 kg/m²以上」10.0% (2/20 例)であった。一般的に BMI が高くなるとインスリン抵抗性が強くなることで血糖降下作用が減弱されるが、BMI が低値では血糖値が比較的低く維持されていることから、BMI の高いサブグループに比べ低いサブグループで低血糖が多く認められる一因となり、副作用発現率の違いにつながったものと考ええる。

病型別（「1 型糖尿病」、「2 型糖尿病」、「その他」）の副作用発現率は、「1 型」25.1% (127/506 例)、「2 型」12.3% (350/2,842 例)、「その他」26.5% (13/49 例)であり、「1 型」で認められた副作用の多くは低血糖であった。低血糖の発現件数の割合は「1 型」23.1% (117 件/506 例)、「2 型」9.5% (271 件/2,842 例)、「その他」22.5% (11 件/49 例)であった。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が低下しており、投与され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。

前治療の有無別の副作用発現率は、「前治療あり」14.6% (482/3,293 例)、「前治療なし」7.7% (8/104 例)であった。前治療の有無は、糖尿病罹病期間との関連性が考えられ、罹病期間が長い症例は短い症例に比べて、様々な合併症を有していると考えられ、糖尿病が進行している症例が「前治療あり」として集計されたことが副作用発現率に影響を及ぼしたものと考ええる。「前治療あり」のみに多数認められた副作用はなく、発現した副作用の種類等に偏りは認められなかった。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「既往歴あり」17.3% (184/1,066 例)、「既往歴なし」13.4% (278/2,074 例)であった。「既往歴あり」のみに多数認められた副作用はなく、発現した副作用の種類等に偏りは認められなかった。

アレルギー素因の有無別の副作用発現率は、「アレルギー素因あり」21.7% (47/217 例)、「アレルギー素因なし」14.1% (418/2,969 例)であった。グリコヘモグロビン増加の発現件数の割合は、「アレルギー素因あり」では 2 件/217 例 (0.9%)、「アレルギー素因なし」では 14 件/2,969 例 (0.5%)であった。グリコヘモグロビン増加以外に「アレルギー素因あり」にのみ多数認められた副作用はなかった。

細小血管障害の有無別の副作用発現率は、「細小血管障害あり」16.1% (326/2,025 例)、「細小血管障害なし」12.0% (164/1,372 例)であった。「細小血管障害あり」にのみ多数認められた副作用はなく、発現した副作用の種類等に偏りは認められなかった。

経口糖尿病薬の併用の有無別の副作用発現率は、「経口糖尿病薬併用あり」12.0% (195/1,623 例)、「経口糖尿病薬併用なし」16.6% (295/1,774 例)であった。「経口糖尿病薬併用なし」で多く見られた副作用は低血糖であり、「経口糖尿病薬併用なし」14.2% (252 件)、「経口糖尿病薬併用あり」9.1% (147 件)であった。インスリンを併用している症例の割合は、「経口糖尿病薬併用あり」(42.0%、682/1,623 例)に比べ、「経口糖尿病薬併用なし」(81.5%、1,446/1,774 例)と多く、本剤に加え速

効型・超速効型インスリンもしくは混合型インスリン併用による血糖管理が行われた症例の割合が多いことも、「経口糖尿病薬併用なし」の低血糖の発現頻度が増加した要因と考えられる。

投与回数・投与時期と低血糖発現率に関して、各観察期間において、1日の投与回数2回以上の場合、投与開始時（0週）～12週において低血糖発現率が（病型全体で15.2%、47/309例）と投与回数1回（病型全体で6.0%、184/3,088例）と比べて高い傾向が認められたが、26週～52週において、投与回数が1回（4.9%、120/2,448例）と2回以上（6.7%、25/375例）で低血糖発現率はほぼ同程度であった。「病型全体」及び「1型糖尿病」「2型糖尿病」「その他」のいずれの病型においても、投与時期による低血糖発現率の偏りは認められなかった。

各観察期間における「過去4週間の重大でない低血糖の発現の有無」と「過去4週間の重大な低血糖の発現の有無」について、「発現あり」の場合、「日中」、「夜間就寝中」について頻度集計を行った。投与開始時における「過去4週間の重大でない低血糖の発現あり」の症例は498例であり、低血糖の発現平均回数は投与開始時では、日中が3.03回、夜間就寝中が2.25回、12週時では日中が1.43回、夜間就寝中が1.22回、26週時では日中が1.43回、夜間就寝中が1.48回、52週時では日中が1.41回、夜間就寝中が1.40回であった。また投与開始時における「過去4週間の重大な低血糖の発現あり」の症例は30例であり、低血糖の発現平均回数は日中が1.75回、夜間就寝中が1.33回であった。「過去4週間の重大でない低血糖の発現あり」と「過去4週間の重大な低血糖の発現あり」について、低血糖の発現平均回数は12週時、26週時、52週時を経過した後も一定で推移し、増加する傾向はみられなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計416例（評価不能例）を除いた2,981例が解析対象とされた。以下において、HbA1cはJDS値で表記した。

本調査の有効性の評価は、最終観察週において主治医が「期待通りの血糖値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区分で評価され、「期待通りの血糖値コントロールができた」を有効例として、その症例比率が有効率とされた。なお、解析に際して判定不能例は除外されている。52週時において有効率は55.5%（1,449/2,609例）であった。病型別では1型糖尿病で58.4%（243/416例）、2型糖尿病で54.7%（1,180/2,158例）であった。また、「期待通りの血糖コントロールができなかった」と評価された症例の理由について、52週時において「コンプライアンス不良」は11.7%（162例）、「食事もしくは運動療法不十分」は61.9%（856例）、「Titration targetに達していない」は20.3%（281例）、「その他」は6.0%（83例）であった。

有効性解析対象集団におけるHbA1c（JDS）の推移については、「病型全体」でのHbA1cの平均値は、投与開始時8.4%（2,801例）と比較し、12週時7.8%（2,753例）、26週時7.6%（2,633例）、52週時7.5%（2,447例）であり、いずれの時点においても投与開始時よりの低下が認められた。

病型別（「1 型糖尿病」、「2 型糖尿病」、「その他」）における投与開始時及び 52 週時の HbA1c は「1 型」で 8.1 及び 7.5%、「2 型」で 8.5 及び 7.6%、「その他」で 8.2 及び 6.4%であり、いずれの病型においても投与開始時より低下が認められた。

空腹時血糖値について、「病型全体」での空腹時血糖値の平均値は、投与開始時 173.6 mg/dL (1,560 例)と比較し、12 週時 145.6 mg/dL (1,403 例)、26 週時 142.0 mg/dL (1,267 例)、52 週後 141.6 mg/dL (1,192 例)であり、いずれの時点においても投与開始時より低下が認められた。病型別における投与開始時及び 52 週時の空腹時血糖値は、「1 型」で 173.0 及び 148.3 mg/dL、「2 型」で 173.9 及び 140.7mg/dL、「その他」で 162.8 及び 123.2mg/dL であり、いずれの病型においても投与開始時より低下が認められた。

1 日投与回数が有効性（HbA1c）に及ぼす影響に関しては、「病型全体」、「1 型糖尿病」、「2 型糖尿病」のいずれも、全観察期間においても、「1 回」（病型全体について、0～12 週 $-0.71 \pm 1.84\%$ 、12～26 週 $-0.78 \pm 1.95\%$ 、26～52 週 $-0.86 \pm 1.89\%$ ）が「2 回以上」（病型全体について、0～12 週 $-0.05 \pm 1.35\%$ 、12～26 週 $-0.39 \pm 1.61\%$ 、26～52 週 $-0.46 \pm 1.54\%$ ）に比べ HbA1c 変化量が大きく、HbA1c が低下している傾向が認められた。そこで「1 回」と「2 回以上」、それぞれの前治療薬について確認した結果、インスリン製剤を前治療で使用していない症例の割合が、「1 回」では 28.8%であるのに対し、「2 回以上」では 8.7%であったことから、「1 回」の方が糖尿病の病態が進行していないグループであった可能性があり、結果として HbA1c 変化量に差が生じていた可能性が考えられる。52 週時における HbA1c は、「1 回」及び「2 回以上」とともに投与開始時より低下している傾向が認められた。空腹時血糖値においても、HbA1c と同様の傾向が認められ、52 週時における空腹時血糖値は投与開始時より低下している傾向が認められた。

1 日のうちの投与タイミングが有効性に及ぼす影響について、「1 回投与」で最も多かった「就寝時投与」における「病型全体」での投与開始時からの HbA1c 変化量は、「0～12 週」で $-0.74 \pm 1.90\%$ 、「12～26 週」で $-0.78 \pm 2.03\%$ 、「26～52 週」で $-0.81 \pm 1.94\%$ であり、観察期間を通じて投与開始時からの HbA1c の低下が認められた。「2 回以上投与」においては「朝食時＋夕食時」「朝食時＋就寝時」の投与が多く、26～52 週における「病型全体」の投与開始時からの変化量は、「朝食時＋夕食時」で $-0.48 \pm 1.60\%$ 、「朝食時＋就寝時」で $-0.39 \pm 1.36\%$ であり、観察期間を通じて投与開始持からの HbA1c の低下が認められた。空腹時血糖値について、1 回投与での変化量は 26～52 週において、「朝食時」 -17.07 ± 76.30 mg/dL、「夕食時」 -34.59 ± 74.44 mg/dL、「就寝時」 -26.94 ± 66.06 mg/dL であった。いずれの病型においても「朝食時」では「1 型」 -31.25 ± 77.66 mg/dL、「2 型」 -16.13 ± 76.56 mg/dL、「夕食時」では「1 型」 -49.28 ± 87.03 mg/dL、「2 型」 -31.50 ± 73.05 mg/dL、「その他」 -61.38 ± 64.00 mg/dL、「就寝時」では「1 型」 -23.69 ± 71.37 mg/dL、「2 型」 -27.11 ± 65.17 mg/dL、「その他」 -47.31 ± 60.16 mg/dL であり、朝食時より夕食時や就寝時の投与で空腹時血糖値の低下量が大きい傾向が認められたが、これは「朝食時」と比較して「夕食時」、「就寝時」投与の方が、本剤の薬効の影響を強く受けるためと考えられた。2 回以上投与においては、「26～52 週」における空腹時血糖値「病型全体」の投与開始時からの変化量は、「朝食時＋夕食時」 -11.94 ± 66.67 mg/dL、「朝食時＋就寝時」 -35.34 ± 64.48 mg/dL であり、観察期間を通じて投与開始時からの空腹時血糖値の低下が認められた。

切替え時の投与量が有効性に及ぼす影響について、「病型全体」の HbA1c について、投与開始時からの低下傾向が見られた場合が多かったが、切替え時投与量に依存した傾向は認められなかった。空腹時血糖値について、明らかな傾向を認めることはできなかった。

経口血糖降下薬併用例における有効性については、「経口血糖降下薬併用あり」「経口血糖降下薬併用なし」とも、投与開始時と比較した HbA1c 及び空腹時血糖値に低下が認められた。

有効性に影響を及ぼす背景因子が検討された結果、「性別」、「体重」、「BMI」、「糖尿病罹病期間」、「治療開始時年齢」、「前治療の有無」、「細小血管障害の有無」、「食事療法の有無」、「経口糖尿病薬の有無」において有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明している。

性別による有効率は「男性」で 57.1% (928/1,625 例)、「女性」で 50.3% (681/1,355 例) であった。体重のサブグループ別有効率は、「40 kg 未満」68.8% (44/64 例)、「40 kg 以上 50 kg 未満」59.3% (245/413 例)、「50 kg 以上 60 kg 未満」56.5% (507/898 例)、「60 kg 以上 70 kg 未満」53.4% (427/800 例)、「70 kg 以上 80 kg 未満」48.3% (217/449 例)、「80 kg 以上」46.8% (145/310 例) であった。また、BMI のサブグループ別有効率は、「25 kg/m² 未満」58.4% (1,062/1,787 例)、「25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満」46.2% (359/777 例)、「30 kg/m² 以上 35 kg/m² 未満」41.9% (95/227 例)、「35 kg/m² 以上 40 kg/m² 未満」47.5% (19/40 例)、「40 kg/m² 以上」61.1% (11/18 例) であった。治療時開始時年齢のサブグループ別有効率は、「15 歳未満」100% (5/5 例)、「15 歳以上 65 歳未満」51.6% (898/1,739 例)、「65 歳以上」57.2% (706/1,234 例) であった。糖尿病罹病期間のサブグループ別有効率は、「1 年未満」72.8% (59/81 例)、「1 年以上 2 年未満」58.3% (42/72 例)、「2 年以上 3 年未満」58.8% (50/85 例)、「3 年以上」51.9% (1,144/2,203 例) であった。前治療の有無による有効性は、「あり」53.5% (1,548/2,894 例)、「なし」70.1% (61/87 例) であった。細小血管障害の有無による有効率は、「あり」51.0% (911/1,786 例)、「なし」58.4% (698/1,195 例) であった。食事療法の有無による有効率は、「あり」53.4% (1,458/2,730 例)、「なし」60.2% (151/251 例) であった。経口糖尿病薬の有無による有効率は、「あり」49.7% (718/1,445 例)、「なし」58.0% (891/1,536 例) であった。「糖尿病罹病期間」、「前治療の有無」、「細小血管障害の有無」、「食事療法の有無」の各背景因子は、糖尿病の進行程度を表していると考えられるが、糖尿病罹病期間が短いほど糖尿病の病態が進行しておらず、またその他の因子については「あり」のサブグループよりも「なし」のサブグループの方が糖尿病の病態が進行していない集団であると考えられ、これらの集団で、比較的有效率が高かったものと考えられた。また、「経口糖尿病薬」については、「経口糖尿病薬併用なし」にインスリン併用を行っている症例が含まれており、厳格な血糖管理が行われた結果、有効率が高くなったものと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 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、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

小児（15歳未満）：安全性解析対象集団 3,397 例中、小児（15歳未満）は 5 例であった。投与開始時年齢は 5 歳、9 歳、14 歳が各 1 例、10 歳が 2 例であった。副作用は低血糖が 1 例に 1 件認められた。有効性についてはいずれの症例も有効と判定された。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象集団 3,397 例中、高齢者（65歳以上）は 1,413 例であった。高齢者において副作用は 207 例に 218 件発現し、副作用発現率は 14.6%（207/1,413 例）であった。65歳未満の副作用発現率は 14.2%（281/1,981 例）、全体の副作用発現率は 14.4%（490/3,397 例）であり、主な副作用について偏りは認められなかった。有効性解析集団 2,981 例中、高齢者は 1,234 例であった。有効性について、高齢者の有効率は 57.2%（706/1,234 例）であり、15歳以上 65歳未満の 51.6%（898/1,739 例）より高かった。

妊産婦：本調査において妊産婦への投与例は 5 例で、出産まで確認された症例が 4 例、死産に至った症例が 1 例であった。出産まで確認された 4 例において、母体、新生児とも正常であったものが 3 例、切迫早産（妊娠 30 週）で子宮内胎児発育不全がみられたものが 1 例であった。子宮内発育不全の新生児では、先天異常はなく、発育状態は良好であった。死産に至った 1 例は、本剤投与開始 10 カ月後に妊娠が判明し、本剤の投与中止、併用中の他のインスリン製剤は継続使用し、本剤投与中止後 5 カ月後に死産となった。報告医は、本剤との因果関係を否定している。最終評価時点における有効性評価は「期待通りの血糖コントロールができた」3 例、「判定不能」2 例であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象集団 3,397 例中、腎機能障害を有する患者は 1,129 例であった。腎機能障害を有する患者において副作用は 183 例に 189 件発現し、副作用発現率は 16.2%（183/1,129 例）であった。主な副作用として低血糖 146 件（12.9%）、高血糖 5 件（0.4%）、コントロール不良の糖尿病 4 件（0.4%）、グリコヘモグロビン増加 4 件（0.4%）、血中ブドウ糖増加 3 件（0.3%）、糖尿病網膜症 2 件（0.2%）が認められた。有効性解析集団 2,981 例中、腎機能障害を有する患者は 978 例であった。有効性について、腎機能障害を有する患者の 52 週の有効率は 52.3%（451/862 例）であり、病型別では 1 型糖尿病で 52.9%（45/85 例）、2 型糖尿病で 52.2%（402/770 例）であった。腎機能障害のない患者の 52 週の有効率は 57.1%（998/1,747 例）であり、腎機能障害を有する患者と比べて大きな差はなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象集団 3,397 例中、肝機能障害を有する患者は 358 例であった。肝機能障害を有する患者において副作用は 49 例に 51 件発現し、副作用発現率は 13.7%（49/358 例）であった。主な副作用として低血糖 39 件（10.9%）が認められた。有効性解析集団 2,981 例中、肝機能障害を有する患者は 304 例であった。有効性について、肝機能障害を有する患者の 52 週の有効率は 59.1%（159/269 例）であり、病型別では 1 型糖尿病で 63.2%（12/19 例）、2 型糖尿病で 57.9%（139/240 例）であった。肝機能障害のない患者の 52 週の有効率は 55.1%（1,290/2,340 例）であり、肝機能障害を有する患者と比べて差はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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）における安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、特定使用成績調査で 44 件、自発報告で 254 件、その他（治験からの報告等）10 件の計 206 例 308 件であった。

報告された重篤な副作用の中では、血糖関連の事象が全体報告数の 58%（180/308 件）で最も多く、低血糖関連（低血糖、無自覚性低血糖、低血糖昏睡、低血糖性意識消失、低血糖性脳症、低血糖性痙攣）が 136 件、高血糖関連（高血糖、コントロール不良の糖尿病、ケトアシドーシス、ケトーシス、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高血糖昏睡、血中ブドウ糖変動）が 44 件であった。次いで、抗インスリン抗体関連の事象（抗インスリン抗体陽性、抗インスリン抗体増加、抗インスリン抗体、インスリン自己免疫症候群）32 件、アレルギー関連事象（アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アレルギー性肉芽腫性血管炎、過敏症、薬物過敏症、ステイーンブンス・ジョンソン症候群、そう痒症、多形紅斑、薬疹、蕁麻疹）20 件、注射部位反応（注射部位感染、皮膚アミロイドーシス、注射部位そう痒感、注射部位過敏反応、注射部位丘疹、注射部位硬結、注射部位紅斑、注射部位発疹、注射部位肥厚、適用部位過敏反応）13 件、肝機能関連事象（肝機能異常、肝障害、薬物性肝障害、肝腫大）8 件であった。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

転帰が死亡である症例は 13 例であった。報告事象「死亡」の 5 例（突然死 1 例を含む）について、いずれの症例も死亡時の状況、剖検結果、死因等の情報が不足しており、死亡に至った事象が特定できなかった。「低血糖」を発現した 5 例（低血糖性脳症 3 例、低血糖、低血糖/冠動脈疾患各 1 例）については、食事未摂取・食事量の不足のためインスリン量が過剰になった可能性のあるものが 2 例、企図的過剰量使用の可能性のあるものが 1 例、既往歴（心筋梗塞）や合併症（慢性心不全、狭心症など）が死因に関連した可能性が考えられるものが 1 例、冠動脈疾患の剖検結果、インスリンの最終投与日、血糖値の推移等が不明で評価不能のものが 1 例であった。その他の事象（心肺停止、感染、可逆的後白質脳症症候群/脳出血各 1 例）について、いずれも本剤以外の要因（大量飲酒、原疾患による免疫力低下、糖尿病性腎症による尿毒性肺水腫のための透析）に起因すると考えられた。

再審査期間中に入手され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）について、申請者は以下のように説明した。

累積で 3 例以上の報告があり、重篤例を含む事象は、抗インスリン抗体陽性（抗インスリン抗体、抗インスリン抗体増加、インスリン自己免疫症候群を含む）74 例（重篤 32 例、非重篤 42 例）、悪心・嘔吐 13 例（重篤 2 例、非重篤 11 例）、浮動性めまい 8 例（重篤 1 例、非重篤 7 例）、体重増加 6 例（重篤 1 例、非重篤 5 例）、無力症 3 例（重篤 1 例、非重篤 2 例）、アミロイドーシス、皮膚アミロイドーシス 3 例（重篤 1 例、非重篤 2 例）、呼吸困難 3 例（重篤 1 例、非重篤 2 例）であった。

抗インスリン抗体について、抗体発現により血糖異常をきたす可能性があるが、高血糖及び低血糖については既に使用上の注意に記載しており、また、臨床成績の項に特異抗体が上昇する旨を記載している。悪心・嘔吐についても、血糖変動に関連する悪心・嘔吐を既に使用上の注意に記載している。その他の未知の副作用について、他の要因（合併症、併用薬等）の影響が考えられる、詳細情報不明等の理由により、現時点では使用上の注意の改訂は行わず、今後も症例集積に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

相互作用が疑われた事例として、研究報告 1 報が報告された。当該報告は、ピオグリダゾンとインスリン併用時に、皮下、内臓など部位を問わない脂肪の増加や性を問わない体液貯留の増加が見られたという内容であった。体液貯留については、平成 23 年 9 月付けで使用上の注意の改訂を行い、その他の注意の項に「ピオグリダゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。」を追記している。部位を問わない脂肪の増加については、本研究の限界、国内副作用症例の集積、他の研究論文（*Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26: 333-44）等を踏まえ、本剤とピオグリダゾンの併用と内臓脂肪、皮下脂肪の増加の関連性が明らかにされたとは考え難く、現時点においては、使用上の注意の改訂等の対応は不要と申請者は判断した。

以上より、機構は、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 27 年 10 月 31 日時点で糖尿病の効能ではアメリカ、フランスの他、全 131 カ国で承認され、81 カ国で販売されている。再審査期間中の国内における重大な措置はなかったが、外国における措置を受け外国措置報告 5 件が報告されている。

外国措置報告のうち 2 件は、米国におけるインスリン又は注射用糖尿病薬のペン型注入器の共用による病原体の血液感染の危険性についてのものであった。2009 年 3 月に当該危険性についての注意喚起がなされ、2015 年 2 月にペン型注入器とその包装に「For single patient use only」が追記された。本邦においては、承認時より使用上の注意の適用上の注意の項に「1 本を複数の患者に使用しないこと。」と明記し、注意喚起が行われている。また、平成 20 年 10 月 3 日付けで厚生労働省より「ペン型インスリン注入器の取扱いについて（医療機関への注意喚起及び周知徹底依頼）（医政総発第 1003001 号、薬食安発第 1003001 号）」が発出され、インスリン製剤又はインスリン注入器を複数患者で共用しないよう注意喚起された。

他の 2 件は、米国において盗難にあったバイアル製剤が、米国の市場で売られたことが確認されたことによりドクターレターを発出し該当するバイアル製剤を使用しないよう注意するものであった。本邦ではバイアル製剤は販売されておらず、特に対応は行われなかった。

他の 1 件は、米国において、インスリン製剤とピオグリダゾン併用で心不全の発現ないし増悪をきたす可能性があることから、添付文書の改訂が行われたものであった（「4. 相互作用」の項参照）。

以上より、機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は、安全性に関する研究報告 52 報であり、品質及び有効性に関する研究報告はなかった。研究報告の内訳は、発癌リスクに関する報告 25 報、心血管系リスクに関する報告 18 報、死亡リスクに関する報告 7 報、骨代謝・骨折リスクに関する報告 3 報、代謝性疾患リスクに関する報告 4 報であった（報告内容に重複あり）。これらについて、申請者は以下のように説明した。

発癌リスクに関する報告 25 報について、癌種の内訳は、癌全般 9 報、肝臓 7 報、膵臓 4 報、結腸癌 3 報、乳癌 1 報であった。これまで多くの疫学研究で、糖尿病患者においては、直腸結腸、乳腺、膀胱、膵臓および肝臓の癌の発生リスクが非糖尿病患者に比べ高まることが知られており、特に高血糖、高インスリン血症（インスリン抵抗性）、肥満が発癌のリスクファクターであることが示されている。これらの研究結果から、糖尿病患者に対する本剤を含むインスリン療法が発癌リスクを高めると結論づけることは困難と考える。また、インスリン製剤の発癌リスクについて、定期的に検討を行っているが、当該リスクを高めるという傾向はみられていない。

心血管系リスクに関する報告 18 報について、内訳は、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）後の主要心血管イベント（MACE）リスク 12 報、PCI 以外での MACE のリスクが 4 報、QTc 延長 2 報であった。MACE について、高血糖は血管内皮細胞に障害を与え、血管病変の原因となることから、糖尿病患者においては、血糖コントロールが合併症の進展に影響するとともに、心血管系事象などの予後と密接に関係している。インスリン療法施行患者は、非施行患者よりも血管病変が進展していることが推察される。また、QTc については、先天性、薬剤（抗不整脈薬、向精神薬等）、電解質異常（低 K、Ca）、心疾患、脳血管障害、甲状腺機能低下症、糖尿病等で延長することが知られている（Circulation Journal 2007; 71, Suppl. IV: 1205-1253）。また、糖尿病性神経障害を有する患者は、健常人よりも QTc 間隔が長いこと（Diabetes Metab. 2002; 28: 127-132）、高インスリン血症が QTc 延長と相関することが報告されている（Eur J Endocrinol. 2010; 162: 241-248）。QT 延長に関連するこれらの要因が影響している可能性も考えられる。

死亡リスクに関する報告 7 報について、いずれもインスリン療法施行患者では、インスリン以外の糖尿病用薬での治療患者又は非糖尿病患者に比べ、死亡率が高かったことを報告したものであった。これらの報告では、死因について検討されていない。

骨代謝・骨折リスクに関する報告 3 報については、インスリンと骨密度低下又は骨折リスクの関連性を示唆する報告であった。糖尿病患者において、骨代謝異常に関与する因子としては、インスリン欠乏状態、高血糖状態、糖尿病の合併症（動脈硬化、細小血管障害、腎症等）が挙げられる。また、インスリン療法施行患者は、糖尿病性腎症を合併していることが多く、腎機能の低下がカルシウム代謝に影響している可能性もある。さらに、インスリンの骨代謝に対する作用は、1) 骨芽細胞の増殖による骨形成の活性、2) 骨細胞や骨芽細胞のアポトーシス誘導による骨強度の低下、3) 破骨細胞による骨吸収の活性化などがあり、骨代謝や骨強度に及ぼす影響は非常に複雑である。現時点ではインスリンが骨密度の低下をきたすと結論付けることは困難である。

代謝性疾患リスクに関する報告 4 報について、ヒトインスリンと比較して本剤では、低血糖発現時の自覚症状の増加がみられたとの報告、ピオグリタゾンとインスリンとの併用により内臓脂肪、皮下脂肪、体液貯留の増加がみられたとの報告、新生児、乳児早期への開心手術術後の高血糖に対するインスリン使用は、乳酸アシドーシス・循環不全をきたしやすいとの報告、絶食で入院後に食事又は経腸栄養に移行した患者において、入院後のインスリン使用が低リン血症の危険因子であったとの報告であった。

低血糖については、それぞれ使用上の注意の「重大な副作用」の項に記載し、既に注意を喚起している。また、持効型インスリン製剤である本剤は、新生児、乳児早期の術後管理や絶食後の栄養補給後の高血糖の管理・是正に使用されることはないと考え（ピオグリタゾン併用時の内臓脂肪、皮下脂肪、体液貯留の増加については、「4. 相互作用」の項参照）。

以上を踏まえ、現時点において、使用上の注意の改訂等の安全対策は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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。

以上