

再審査報告書

平成 30 年 5 月 24 日

販 売 名	①アピドラ注カート ②アピドラ注ソロスター ③アピドラ注 100 単位/mL
有 効 成 分 名	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）
申 請 者 名	サノフィ株式会社
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 1 回 2～20 単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。 ②通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。 ③通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。
承 認 年 月 日	平成 21 年 4 月 22 日
再 審 査 期 間	8 年

提出された資料から本品目の再審査対象の効能・効果について、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。（別紙参照）

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

本品目においては、医薬品リスク管理計画は作成されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査と表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用実態下における調査	
目 的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を新規に投与された 1 型又は 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 24 年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	24 週
実施施設数	570 施設
収集症例数	3,115 例
安全性解析対象症例数	3,030 例
有効性解析対象症例数	2,835 例
備 考	

表 2 特定使用成績調査の概要

小児に関する調査	
目 的	使用実態下での小児における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与された小児 1 型糖尿病患者（17 歳以下）
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 24 年 12 月
目標症例数	30 例
観察期間	24 週
実施施設数	9 施設
収集症例数	47 例
安全性解析対象症例数	43 例
有効性解析対象症例数	43 例
長期使用に関する調査	
目 的	使用実態下での長期使用時における安全性及び有効性の検討
調査方法	連続調査方式
対象患者	使用成績調査の対象患者として観察期間（24 週）が終了し、継続して本剤による治療が必要な患者
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 25 年 6 月
目標症例数	100 例
観察期間	52 週
実施施設数	111 施設
収集症例数	359 例
安全性解析対象症例数	356 例
有効性解析対象症例数	340 例
備 考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

使用成績調査における副作用発現状況は表 3-1 のとおりであった。

副作用発現症例率（以下、副作用発現率）は 14.5%（439/3,030 例）であった。承認時までの臨床試験での副作用発現率は 7.6%（20/264 例）であったが、臨床試験において症候性低血糖は「重篤な有害事象」の定義に合致しない場合には有害事象と見なさず、有効性評価項目で評価していた。本調査にて発現した低血糖 418 例のうち非重篤の症候性低血糖を除くと発現症例数は 169 例であり、これに基づき再計算した本調査全体の副作用発現率は 6.2%（189/3,030 例）となり、承認時までの成績と同程度であった。

発現した主な副作用は、低血糖 418 件、低血糖性意識消失 14 件であり、低血糖は全副作用件数の 92.1%（418/454 件）を占めた。発現した主な副作用について、低血糖は承認時までの臨床試験でも同様に見られた。

また、ポータブルインスリン用輸液ポンプを使用していた 13 例において、カテーテル交換の頻度、カテーテル閉塞の有無、注入部位の障害の有無等について検討したが、いずれも本剤使用後に増加する傾向は認められなかった。承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 3-1 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	3,030 例	
主な副作用	重篤	非重篤
低血糖	50 (1.7%)	368 (0%)
低血糖性意識消失	14 (0.5%)	0 (0%)

注：発現症例数（発現割合）

4.2 特定使用成績調査

特定使用成績調査（小児）における副作用発現状況は表 3-2 のとおりであった。

副作用は低血糖 2 例 2 件が発現し（いずれも非重篤）、副作用発現率は 4.7%（2/43 例）であった。これは使用成績調査における副作用発現率 14.5%（439/3,030 例）に比べて低く、安全性に影響を与えと考えられる患者背景因子についても有意差が認められた項目はなかった。

以上より、小児に関して、臨床上の懸念となる事項はなく、安全対策上追加で特記すべき事項はないと考えられた。

表 3-2 特定使用成績調査（小児）における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	43 例	
主な副作用	重篤	非重篤
低血糖	0 (0%)	2 (4.7%)

注：症例数（発現割合）

特定使用成績調査（長期使用）における副作用発現状況は表 3-3 のとおりであった。

投与期間は 352.1 ± 38.7 日（平均値±標準偏差）であった。副作用発現率は 17.1%（61/356 例）であり、使用成績調査における 14.5%（439/3,030 例）と同程度であった。主な副作用は低血糖 16.3%（58/356 例）であり、使用成績調査において発現した主な副作用の種類と同様であった。重篤な副作用は 10 例 10 件で、低血糖 9 例及び低血糖性意識消失 1 例であった。

初発の副作用発現までの時期は、投与開始から 28 週未満での副作用発現率が 2.0%（7/356 例）、28 週以上 36 週未満では 4.6%（16/350 例）、36 週以上 44 週未満では 6.3%（21/334 例）、44 週以上 52 週未満では 4.0%（13/326 例）、52 週以上で 0.3%（1/306 例）であった。多く発現した副作用は低血糖であった。

以上より、本剤の長期使用に関して、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 3-3 特定使用成績調査（長期使用）における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	356 例	
主な副作用	重篤	非重篤
低血糖	9 (2.5%)	49 (13.8%)
低血糖性意識消失	1 (0.3%)	0 (0%)

注：症例数（発現割合）

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用は 169 例 231 件であり、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる及び予測できない重篤な副作用はそれぞれ 143 例 190 件及び 37 例 41 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 244 例 344 件であり、主な副作用は表 4 のとおりであった。皮膚関連の過敏症（発疹等）については、非重篤な症例が多く、時間的関連より本剤との関連性を否定できない症例が複数認められている事象もあるため、「使用上の注意」の「その他の副作用」への追記を検討する。その他については、いずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	244	344	37	41	213	303
神経系障害	26	29	4	4	24	25
浮動性めまい	7	7	-	-	7	7
傾眠	5	5	-	-	5	5

胃腸障害	18	22	-	-	18	22
悪心	6	6	-	-	6	6
肝胆道系障害	15	15	10	10	5	5
肝機能異常	7	7	6	6	1	1
肝障害	5	5	3	3	2	2
皮膚および皮下組織障害	47	56	2	2	45	54
発疹	11	11	-	-	11	11
そう痒症	9	9	-	-	9	9
蕁麻疹	6	6	-	-	6	6
湿疹	5	5	-	-	5	5
紅斑	5	5	-	-	5	5
皮膚臭異常	5	5	-	-	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	81	93	1	1	80	92
注射部位疼痛	22	22	-	-	22	22
注射部位出血	10	10	-	-	10	10
注射部位変色	10	10	-	-	10	10
無力症	8	8	-	-	8	8
注射部位内出血	6	6	-	-	6	6
倦怠感	5	5	-	-	5	5
臨床検査	52	61	9	9	43	52
抗インスリン抗体陽性	27	27	8	8	19	19

(MedDRA/J version 19.0)

5. 有効性

使用成績調査、特定使用成績調査（小児）及び特定使用成績調査（長期使用）において、調査担当医師が観察期間終了時（投与開始後 24 週）あるいは中止時点（観察期間終了時以前に中止・脱落となった場合）に臨床経過より総合的に判断し、その時点での有効性評価について、「有効」、「やや有効」、「無効」の 3 段階及び「評価不能」で評価され「有効」又は「やや有効」と評価された症例の割合を有効率として算出したところ、表 5 のとおりであった。また、使用成績調査での HbA1c の変化量（NGSP¹⁾ 値）は -1.5 ± 2.3 であり、承認時の臨床試験結果と同様に低下が認められた（3102 試験におけるアピドラ注単独群の HbA1c 変化量（NGSP 値換算） -1.5 ± 0.3 ）。

表 5 使用成績調査等における有効性評価状況

	有効性解析 対象症例数	有効 症例数	有効率 (%)
使用成績調査	2,835	2,574	90.8
特定使用成績調査（小児）	43	41	95.3
特定使用成績調査（長期使用）	340	295	86.8

6. 措置報告及び研究報告

再審査期間中において、表 6 に示す措置報告及び研究報告があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等必要な措置を実施しており、現時点で新たに対応が必要な事案はないと考えられた。

¹⁾ 国際標準値（National Glycohemoglobin Standardization Program）。JDS 値の場合は NGSP 値に換算した（ $1.02 \times \text{JDS 値}(\%) + 0.25\%$ ）。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① インスリンペン型注入器の共有を介した感染拡大のリスクを軽減する対策として米国食品医薬品局より発出された警告ラベル表示の要請に関する情報については、日本では1本を複数の患者に使用しないよう既に添付文書等にて注意喚起していることから対応不要であった（平成27年3月） ② 国内の安定性モニタリングにおいて既知の類縁物質の値が承認規格を上回る結果であったことから当該ロットの自主回収を行った（平成28年12月） ③ 海外で本剤に関する回収の情報3件（平成22年10月米国、平成28年3月トルコ、平成29年2月韓国）
研究報告	3件（インスリン治療による閉経後女性の脊椎骨折リスクの増大が示唆された文献1件、インスリン治療による非致死性心血管疾患及び全死因死亡率の発生リスクが高くなることが示唆された文献1件、インスリン治療による発がんのリスクが高くなることが示唆された文献1件）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、皮膚関連の過敏症に関して「使用上の注意」の「その他の副作用」への追記を検討する申請者の方針に特段の問題はなく、その他、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上