

再審査報告書

令和4年3月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| | |
|-----------------|---|
| 販 売 名 | ライゾデグ配合注 フレックスタッチ ^{*1} |
| 有 効 成 分 名 | インスリン デグルデク（遺伝子組換え）／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 | 本剤は、超速効型インスリン（インスリン アスパルト）と持効型インスリン（インスリン デグルデク）を3：7のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日1～2回皮下注射する。1日1回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1日2回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。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。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 | 平成24年12月25日 |
| 再 審 査 期 間 | トレシーバ注の残余期間 ^{*2} （平成24年12月25日～令和2年9月27日） |
| 承 認 条 件 | なし |
| 備 考 | ^{*1} ライゾデグ配合注 ペンフィル（平成24年12月25日付承認）は平成29年4月12日付けで承認整理された。 ^{*2} 再審査期間は、平成24年9月28日付けで承認されたトレシーバ注（有効成分：インスリン デグルデク（遺伝子組換え）、再審査期間8年）の残余期間とされた。 |

提出された資料から、本品目について、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

ライゾデグ配合注 フレックスタッチ（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

| 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） | |
|----------------------|---|
| 目的 | インスリン療法が適応となる糖尿病患者における日常診療下での本剤の長期投与の安全性及び有効性を評価する。 |
| 重点調査項目 | 重篤な副作用、重大な低血糖、重篤なアレルギー反応（注射部位反応を含む全身性及び局所性反応）の発現件数 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | インスリン療法が適応となる糖尿病患者のうち、調査担当医師が本剤による治療開始を決定した患者 |
| 実施期間 | 平成 28 年 7 月から平成 30 年 11 月 |
| 目標症例数 | 1,000 例 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始日から 12 カ月間 |
| 実施施設数 | 157 施設 |
| 収集症例数 | 1,331 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 1,321 例 |
| 有効性解析対象症例数 | 1,285 例 |
| 備考 | |

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 3.1%（41/1,321 例）、副作用発現件数は 58 件であった。承認時までの国内第 III 相試験における副作用発現割合（9.5%（14/147 例））を上回ることにはなかった。また、副作用の種類に著しい違いはなく、新たな特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

本調査において、MedDRA 基本語別の発現割合が 0.3%以上の副作用は低血糖（2.3%、31/1,321 例）のみであった。

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表 2 のとおりであった。承認時までの国内第 III 相試験（安全性解析対象症 147 例）では、重篤な副作用、重大な低血糖及び重篤なアレルギー反応は認

められなかったが、アジア共同第 III 相試験（安全性解析対象症 279 例）ではそれぞれ 1.1%（3/279 例）、1.4%（4/279 例）及び 0%（0/279 例）であった。本調査における副作用発現割合はこれらと同程度又はそれ以下と考えられ、特段の問題はないと判断した。

表 2 重点調査項目とした副作用／有害事象の発現状況

| 重点調査項目 | 発現症例数（発現割合%） | |
|-----------------------------------|--------------|-------|
| 重篤な副作用※1 | 9 | (0.7) |
| 重大な低血糖※2 | 5 | (0.4) |
| 重篤なアレルギー反応（注射部位反応を含む全身性及び局所性反応）※1 | 0 | (0) |

MedDRA/J version 22.0

※1：重篤性の基準（副作用又は有害事象が以下のいずれかの重篤性基準に該当する場合、重篤な副作用又は有害事象とした）

- 死亡
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院期間の延長
- 永続的又は顕著な障害・機能不全
- 先天異常をきたすもの
- 「死亡」「生命を脅かすもの」又は「入院又は入院期間の延長」に至らなくとも、患者を危険にさらすおそれがあったり、上記のような結果に至らぬように内科的又は外科的処置を必要とした場合には、適切な医学的判断に基づいて、重篤な有害事象と判断する。これには本剤を介した病原体感染の疑いも含まれる。

※2：糖質やグルカゴンを投与するのに第三者による介助を要する低血糖、又はその他の蘇生処置を要する低血糖とした。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 54 例 63 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 6 例 6 件、未知・非重篤な副作用は 65 例 80 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 3 件以上の副作用の発現状況は表 3 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の本剤以外の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「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 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

| 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 | 71 | 86 | 6 | 6 | 65 | 80 |
| 神経系障害 | 7 | 7 | 0 | 0 | 7 | 7 |
| 感覚鈍麻 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| 心臓障害 | 7 | 7 | 1 | 1 | 6 | 6 |
| 動悸 | 6 | 6 | 0 | 0 | 6 | 6 |
| 胃腸障害 | 11 | 12 | 0 | 0 | 11 | 12 |
| 下痢 | 7 | 7 | 0 | 0 | 7 | 7 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 19 | 22 | 2 | 2 | 17 | 20 |
| 異常感 | 6 | 7 | 0 | 0 | 6 | 7 |
| 注射部位小水疱 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| 臨床検査 | 10 | 10 | 2 | 2 | 8 | 8 |
| 抗インスリン抗体陽性 | 4 | 4 | 1 | 1 | 3 | 3 |

MedDRA/J version 23.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査において、有効性解析対象症例全体並びに1型糖尿病症例及び2型糖尿病症例における本剤投与開始時からのHbA1c値の変化量の推移は表4のとおりであった。1型糖尿病症例でもHbA1c値は低下したが、2型糖尿病症例と比べると変化量は小さかった。承認時までの2型糖尿病を対象とした国内第III相試験における26週時のHbA1c値の変化量は $-1.35 \pm 0.86\%$ （平均値±標準偏差）であり、これと比較すると本調査結果の変化量は小さかった。これについては、臨床試験ではHbA1cの治療目標値（7%未満）に到達するため、*treat-to-target*法¹⁾が用いられ、事前に設定された空腹時血糖値90mg/dLを治療目標値として、積極的な投与量調整がなされたことが変化量の差異の大きな要因と考えられた。以上のことから、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

表4 HbA1c値及び開始時からの変化量の推移

| 評価時期 | 対象症例全体 | | 1型糖尿病 | | 2型糖尿病 | |
|-------|-------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|------------------------|
| | 症例数 ^{*1} | 測定値又は変化量 ^{*2} | 症例数 | 測定値又は変化量 ^{*2} | 症例数 | 測定値又は変化量 ^{*2} |
| 開始時 | 1,240 | 8.42±1.70 | 53 | 8.57±1.65 | 1,179 | 8.41±1.70 |
| 1カ月後 | 958 | -0.28±0.90 | 40 | -0.02±0.80 | 912 | -0.29±0.90 |
| 3カ月後 | 1,084 | -0.50±1.45 | 44 | -0.20±0.98 | 1,033 | -0.51±1.46 |
| 6カ月後 | 1,073 | -0.50±1.47 | 43 | -0.17±1.04 | 1,024 | -0.51±1.48 |
| 12カ月後 | 973 | -0.51±1.42 | 40 | -0.27±1.04 | 930 | -0.52±1.43 |

^{*1} 1型糖尿病及び2型糖尿病に分類されないその他糖尿病の症例（評価時期によって3～8症例の範囲）を含む。

^{*2} 開始時はHbA1cの測定値、開始後は開始時のHbA1c値からの変化量を、それぞれ平均値±標準偏差で示す。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は3件、研究報告は56件であった。その概要は表5のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表5 主な措置報告及び研究報告の概要

| | |
|------|--|
| 措置報告 | <p>① 米国のインスリン製剤の添付文書に、インスリン製剤とピオグリタゾン併用時における心不全の発現ないし増悪をきたす可能性がある旨が追記された（平成25年4月）。</p> <p>② 米国にて、糖尿病用複数回投与ペンの患者間共用による感染症リスクを軽減するため、これら注射剤の共有を禁止する警告が添付文書に追加された（平成27年3月）。</p> <p>③ アイルランド規制当局のホームページに、インスリンカートリッジ製品及びインスリンカートリッジと注入器が一体不可分となっているコンビネーション製品のカートリッジから薬液を抜き取ってシリンジ等で注射することによる医療過誤のおそれがある旨が掲載された（平成30年10月）。</p> |
|------|--|

¹⁾ 明確な数値目標を設け、その目標達成に向けた治療を進める概念のことであり、糖尿病の臨床試験等で利用される試験法。

表5 主な措置報告及び研究報告の概要（続き）

| | |
|------|--|
| 研究報告 | ① 悪性腫瘍の発現リスクに関する報告（21 報*） ② 心血管系事象の発現リスクに関する報告（21 報*） ③ 死亡リスクに関する報告（13 報*） ④ 認知機能に関する報告（2 報） ⑤ 抑うつリスクに関する報告（2 報） ⑥ 肝線維症リスクに関する報告（平成 30 年 11 月） ⑦ 膵炎リスクに関する報告（令和 2 年 2 月） いずれも薬効群「インスリン」としての研究報告であり、特定のインスリン成分名、製剤タイプ（超速効、速効、持効型、混合型）について言及されておらず、本剤の有効成分に限定された報告ではなかった。 |
| 備考 | * 重複あり（内訳：①及び③ 1 報、①、②及び③ 1 報、②及び③ 2 報） |

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、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上