

再審査報告書

令和7年7月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①フィアスプ注 フレックスタッチ ②フィアスプ注 ペンフィル ③フィアスプ注 100 単位/mL
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	①②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単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。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、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。 通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。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、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0.5～1.5単位/kgである。 ③通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型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、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。 通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型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、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0.5～1.5単位/kg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。また、必要に応じ静脈内注射を行う。
承 認 年 月 日	令和元年9月20日
再 審 査 期 間	4年（令和元年9月20日～令和5年9月19日）
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	

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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

フィアスプ注フレックスタッチ、同ペンフィル及び同 100 単位/mL（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 低血糖 ・ 全身性アレルギー反応	・ 投与過誤	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 製造販売後データベース調査	・ 該当なし	・ 医療従事者向け資材（フィアスプ注の投与のタイミングにおける適正使用のお願い）の作成と提供 ・ 患者向け資材（フィアスプを使用する患者さんへ注射のタイミングについての注意-）の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す製造販売後データベース調査が実施された。

表 3 製造販売後データベース調査の概要

日本におけるフィアスプ製造販売後データベース調査	
目的	1 型及び 2 型糖尿病患者を対象として、ベーサルボーラスインスリン療法（BBIT）又は持続皮下インスリン注入（CSII）療法の一環として本剤を処方された患者とその他のボーラスインスリン療法（ノボラピッドを含む）を処方された患者との間で重大な低血糖の発生率を比較すること。
安全性検討事項	低血糖
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	メディカル・データ・ビジョン株式会社（MDV）データベース
調査に利用したデータ期間	令和元年 11 月 1 日～令和 4 年 10 月 31 日
調査方法	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	曝露群：本剤を新規に処方された 1 型及び 2 型糖尿病患者、又は本剤以外のボーラスインスリンから本剤に切り替えた 1 型及び 2 型糖尿病患者（本剤群） 対照群：本剤以外のボーラスインスリンを新規に処方された 1 型及び 2 型糖尿病患者、又は本剤以外のボーラスインスリンから本剤以外の別のボーラスインスリンに切り替えた 1 型及び 2 型糖尿病患者（初回処方から切替えまでを対照群に含めて追跡する）（その他のボーラスインスリン群）
アウトカム定義	・ 重大な低血糖 1（主解析用）：低血糖の診断コードがあり、かつ追跡期間中の同月にグルカゴン又は 50%以上のブドウ糖溶液を使用した処置の記録があり、かつ追跡期間中の同月に血糖測定に関連する診療行為の診療報酬明細書（レセプト）がある。

	・ 重大な低血糖 2（感度解析用）：低血糖の診断コードがあり、かつ追跡期間中の同月にグルカゴン又は 10%以上のブドウ糖溶液を使用した処置の記録があり、かつ追跡期間中の同月に血糖測定に関連する診療行為の診療報酬明細書（レセプト）がある。
解析に要した対象者数	64,044 例（曝露群 2,230 例、対照群 61,814 例）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（フィアスプ注の投与のタイミングにおける適正使用のお願い）の作成と提供	
目的	食事開始時（食事開始前の2分以内）よりも早いタイミングに誤って皮下注射を行うと、食事を摂取する前に本剤の作用が発現し、重大な食前低血糖を生じる可能性があることから、医療従事者に対して、本剤の適切な投与タイミングについて注意を促す。
安全性検討事項	投与過誤
具体的な方法	・ 納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。
実施期間	令和 2 年 2 月 7 日から実施中
備考	

表 5 患者向け資材の概要

患者向け資材（フィアスプ注をはじめてお使いになる患者さんへ）の作成と提供	
目的	患者向け資材（フィアスプを使用する患者さんへ注射のタイミングについての注意）の作成と提供
安全性検討事項	投与過誤
具体的な方法	・ 納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。
実施期間	令和 2 年 2 月 7 日から実施中
備考	

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 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクである「低血糖」については、製造販売後データベース調査（以下、「本調査」）により検討した。本調査の組入れ基準、除外基準及び解析対象は表 6 のとおりであり、重大な低血糖の発生状況は表 7 のとおりであった。単変量の負の二項回帰モデル 1 種類及び多変量の負の二項回帰モデル 2 種類による解析を実施したところ、単変量の負の二項回帰モデルに基づく、対照群に対する曝露群の発生率比 [95%信頼区間] は 1.23 [0.87, 1.76] であった。また、他の 2 種類の多変量モデルにおいても発生率比は統計学的に有意とならず、いずれのモデルにおいても、糖尿病患者においてインスリン療法の一環として本剤を投与することによる重大な低血糖の発生リスクの増加は認められなかった。

表 6 製造販売後データベース調査の組入れ／除外基準及び解析対象

組入れ基準	・ 組入れ期間（令和 2 年 2 月 7 日～令和 4 年 10 月 31 日）中に初めて本剤を処方されている患者、又は本剤以外のボーラスインスリンを初めて処方されている若しくは本剤以外のボーラスインスリンから本剤を除く別のボーラスインスリンに切り替えている患者
-------	---

	・組入れ期間中に1型糖尿病又は2型糖尿病の傷病コードによる診断が少なくとも1回ある患者 ・ベーサルボーラスインスリン療法（BBIT）又は持続皮下インスリン注入（CSII）療法の一環として本剤又はその他のボーラスインスリンを開始している患者
除外基準	・3カ月のルックバック期間がない患者 ・データ期間中に本剤又はその他のボーラスインスリンを1回のみ処方されている患者以下は対照群のみに適用する。 ・データ期間中に本剤以外のボーラスインスリンを初めて処方され、その後に本剤を処方されている患者
解析対象	64,044例（曝露群2,230例、対照群61,814例）
備考	組入れ基準には本剤以外のボーラスインスリンから本剤を除く別のボーラスインスリンに切り替えている患者が含まれるものの、当該患者については本剤以外のボーラスインスリンの初回処方から切替えまでを対照群に含めて追跡する設定とした。

表7 重大な低血糖の発生状況（解析対象集団）

	対象者数	発生件数 ^{*1}	発生率 (/100人年) [95%信頼区間]	単変量モデルに基づく 発生率比 (/100人年) [95%信頼区間]	多変量モデル1 ^{*2} に基づく 発生率比 (/100人年) [95%信頼区間]	多変量モデル2 ^{*2} に基づく 発生率比 (/100人年) [95%信頼区間]
対照群	61,814	812	6.04 [5.40, 6.76]	Reference	Reference	Reference
曝露群	2,230	93	7.45 [5.32, 10.44]	1.23 [0.87, 1.76]	1.38 [0.97, 1.96]	1.04 [0.61, 1.76]

*1：アウトカム定義を満たした複数回のイベントの総数を示す。

*2：多変量モデル1の共変量は年齢、性別及びチャールソン併存疾患指数（CCI）とした。多変量モデル2の共変量は年齢、性別、CCI、糖尿病の種類、BBIT療法の詳細、前治療、併用療法、リアルタイム持続血糖モニタリング測定器の使用及び重大な低血糖の既往歴とした。

再審査期間中に報告された副作用について、重要な特定されたリスクのうち「低血糖」は43例（重篤8例）、「全身性アレルギー反応」は5例（非重篤）であり、それぞれ「使用上の注意」において注意喚起されている。また、重要な潜在的リスクである「投薬過誤」に関する症例の報告はなかった。なお、「投薬過誤」については「使用上の注意」において注意喚起されており、RMP資材を用いてリスク最小化活動を実施した。

以上の結果、再審査期間中に得られたデータベース調査結果、副作用報告等から、現時点で特段の懸念は認められず、「使用上の注意」の改訂等の新たな安全対策は必要ないとする。

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、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は30例49件であり、重篤5例14件、非重篤26例35件であり、予測できる重篤な副作用は8例8件であった。感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数3件以上又は重篤1件以上）は表8のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は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8 「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	30	49	5	14	26	35
代謝および栄養障害	9	20	4	13	6	7
高血糖	6	17	2	11	5	6
糖尿病性ケトアシドーシス	2	2	2	2	0	0

神経系障害 感覚鈍麻	5 2	7 4	0 0	0 0	5 2	7 4
一般・全身障害および投与部位の状態 末梢性浮腫	5 1	5 1	1 1	1 1	4 0	4 0

MedDRA/J version 26.0

5. 有効性

有効性に関する製造販売後調査等は実施されていない。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の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等の配布、回収及び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 26 件あり、概要は表 9 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収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 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①アメリカにおける所定の要件を下回る温度（0℃以下）で保管されていた製品サンプルの自主回収に関する報告（令和 3 年 5 月） ②オーストラリアにおける自社製品の患者向け医療情報の誤記によるクラスⅡの回収措置に関する報告（令和 3 年 11 月） ③オーストラリアにおける注入器一体型製品の組立て製造工程でゴムピストンのリブ部分への薬液混入による微生物汚染のリスクに関する報告（令和 5 年 4 月）
研究報告	①死亡のリスク増加に関する報告（7 報） ②心血管系事象のリスク増加に関する報告（6 報）※ ③悪性腫瘍のリスク増加に関する報告（5 報）※ ④骨折リスクの増加に関する研究（5 報） ⑤その他の疾患のリスク増加（認知症、うつ等）に関する報告（4 報） 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（①及び② 1 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。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上