

## 再審査報告書

令和7年7月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	ゾルトファイ配合注フレックスタッチ
有効成分名	インスリン デグルデク（遺伝子組換え）／リラグルチド（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2型糖尿病
承認の 用法・用量	通常、成人では、初期は1日1回10ドーズ（インスリン デグルデク／リラグルチドとして10単位／0.36 mg）を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1日50ドーズ（インスリン デグルデク／リラグルチドとして50単位／1.8 mg）を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン デグルデク1単位及びリラグルチド0.036 mgが含まれる。
承認年月日	令和元年6月18日
再審査期間	4年（令和元年6月18日～令和5年6月17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

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ（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。なお、再審査期間中に、重要な特定されたリスクに「急性胆道系疾患」が追加された（令和 5 年 3 月）。

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・低血糖</li> <li>・免疫原性（アレルギー反応及び注射部位反応）</li> <li>・胃腸障害</li> <li>・急性膵炎</li> <li>・腸閉塞</li> <li>・急性胆道系疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺腫瘍様癌（甲状腺 C 細胞腫瘍）</li> <li>・新生物</li> <li>・抗インスリン抗体産生の影響</li> <li>・投与過誤（新たな用量単位による用量設計間違い、注射用の糖尿病薬との取り違いを含む）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本剤切替え時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>		

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・製造販売後データベース調査 [GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本剤切替え時の安全性]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者向け資材の作成と提供（ゾルトファイ配合注をはじめとお使いになる患者さんへ）</li> </ul>

## 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

日本におけるゾルトファイ製造販売後データベース調査	
目的	GLP-1 受容体作動薬から本剤に切り替えた 2 型糖尿病患者（GLP-1 受容体作動薬からの切替群）と、GLP-1 受容体作動薬以外の血糖降下薬（GLD）から本剤に切り替えた患者（他の GLD からの切替群）間で、重大な低血糖イベントの発生率を比較する。
安全性検討事項	GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本剤切替え時の安全性
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 6 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：GLP-1 受容体作動薬から本剤に切り替えた 2 型糖尿病患者（GLP-1 受容体作動薬からの切替群） 対照群：GLP-1 受容体作動薬以外の血糖降下薬から本剤に切り替えた 2 型糖尿病患者（他の GLD からの切替群）
アウトカム定義	・重大な低血糖 1：低血糖の診断コードがあり、かつグルカゴン又は 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	8,210 例（曝露群：GLP-1 受容体作動薬からの切替群 2,365 例、対照群：他の GLD からの切替群 5,845 例）
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材の概要

患者向け資材（ゾルトファイ配合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	本剤の用量の単位表記“ドーズ”は、他の注射用糖尿病薬と異なることから、他の注射用糖尿病薬から本剤への切り替えや本剤と他の注射用糖尿病薬を併用の際は、投与量の混同をきたし、誤用量投与となる可能性があり、患者に対して注意を促すため。
安全性検討事項	投与過誤（新たな用量単位による用量設計間違い、注射用の糖尿病薬との取り違えを含む）
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	令和元年 9 月 26 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、重要な不足情報である「GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本剤切替え時の安全性」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 5 のとおりであり、重大な低血糖の発生状況は表 6 のとおりであった。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] 及び調整発生率比 [95%信頼区間] は、それぞれ 0.76 [0.45, 1.28] 及び 0.76 [0.41, 1.43]、ゼロ過剰の負の二項回帰モデルではそれぞれ 0.70 [0.38, 1.31] 及び 0.78 [0.42, 1.44] であり、2 型糖尿病患者において GLP-1 受容体作動薬から本剤に切り替えることによる重大な低血糖の発生率比は、いずれのモデルにおいても統計学的に有意ではなく、発生リスクの増加は認められなかった。

表 5 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	・選択期間中（令和元年 9 月 26 日から令和 4 年 10 月 31 日まで）に 2 型糖尿病の診断コードが少なくとも 1 つある患者。 ・選択期間中に初めて本剤を処方されている患者。
除外基準	・調査に利用したデータ期間中に、3 つの条件（インスリン製剤を処方された、ケトアシドーシスと診断された、臓器の移植を受けた）のいずれかを有し、かつ 1 型糖尿病と診断されている患者。 ・前治療歴を有さない、又は 3 カ月間のルックバック期間がない患者。 ・調査に利用したデータ期間中に本剤を 1 回のみ処方されている患者。
解析対象	8,210 例（曝露群 2,365 例、対照群 5,845 例）。
備考	

表 6 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*	発生率（/100 人年） [95%信頼区間] ※	発生率比※ [95%信頼区間]	調整発生率比*** [95%信頼区間]
対照群①	5,845	53	0.93 [0.71, 1.22]	Reference	Reference
曝露群①	2,365	19	0.70 [0.32, 1.56]	0.76 [0.45, 1.28]	0.76 [0.41, 1.43]
対照群②	5,845	53	1.01 [0.73, 1.41]	Reference	Reference
曝露群②	2,365	19	0.71 [0.42, 1.20]	0.70 [0.38, 1.31]	0.78 [0.42, 1.44]

※①は負の二項回帰モデル、②はゼロ過剰の負の二項回帰モデルを用いて重大な低血糖の発生率、発生率比及び調整発生率比を推定した。

\*「発生件数」は複数回のイベントの総数を示す。

\*\*共変量は年齢、性別、チャールソン併存疾患指数、前治療、併用療法及び重大な低血糖の既往歴とした。

安全性検討事項（各リスクの定義は別添参照）に関して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 85 例（重篤 15 例）、「免疫原性」は 23 例（全て非重篤）、「胃腸障害」は 185 例（重篤 7 例）、「急性膵炎」は 2 例（重篤 2 例）、「腸閉塞」は 1 例（重篤）、「急性胆道性疾患」は 3 例（重篤 2 例）であった。急性胆道性疾患は他の GLP-1 作動薬を含め令和 5 年 2 月に添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に追記し注意喚起を行っており、それ以外の重要な特定されたリスクについても経年的な報告数の増加はみられておらず添付文書にて注意喚起済みである。また、重要な潜在的リスクのうち「甲状腺髄様癌（甲状腺 C 細胞腫瘍）」は報告がなく、「新生物」は腎細胞癌 1 例（重篤）であったが本剤との関連性は示唆されなかった。「抗インスリン抗体産生の影響」は抗インスリン抗体増加 1 例（非重篤）であったが、他のインスリン製剤を含め令和 5 年 11 月に添付文書の「その他の副作用」の項に「抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良」を追記し注意喚起済みである。「投与過誤」は 19 例報告され、うち 5 例（重篤 2 例）に副作用が発現した。いずれも用法・用量の誤認による過量投与であった。本剤の投与単位の"ドーズ"表記に起因する投薬過誤はなかった。

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考える。

#### 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 55 例 70 件（重篤 4 例 4 件、非重篤 51 例 66 件）、予測できる重篤な副作用は 23 例 26 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 7 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、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 7 「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	55	70	4	4	51	66
感染症および寄生虫症	2	2	1	1	1	1
敗血症性ショック	1	1	1	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1	1	1	1	0	0

腎細胞癌	1	1	1	1	0	0
神経系障害	11	13	0	0	11	13
意識消失	1	3	0	0	1	3
傾眠	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	3	3	1	1	2	2
虚血性大腸炎	1	1	1	1	0	0
胆管道系障害	1	1	1	1	0	0
急性肝炎	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21	21	0	0	21	21
体調不良	5	5	0	0	5	5
注射部位小水疱	5	5	0	0	5	5
発熱	3	3	0	0	3	3

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1件、研究報告は42件あり、概要は表8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8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	米国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）
研究報告	①死亡のリスク増加に関する報告（6報） ②悪性腫瘍の進行リスク増加に関する報告（13報）※ ③心血管系事象のリスク増加に関する報告（10報）※ ④その他の疾患のリスク増加（骨折、膝炎等）に関する報告（14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③1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、本剤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

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/Jの基本語をPT、高位語をHLT、高位グループ語をHLGT、器官別大分類をSOC、MedDRA標準検索式をSMQと略す。)
重要な特定されたリスク	
低血糖	PT: 低血糖、低血糖昏睡、低血糖性意識消失、低血糖性脳症、血中ブドウ糖減少
免疫原性(アレルギー反応及び注射部位反応)	注射部位反応 PT: 注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位硬結等 アレルギー関連事象 PT: 蕁麻疹、そう痒症、発疹等
胃腸障害	SOC「胃腸障害」に属するPT
急性膵炎	PT: 急性膵炎
腸閉塞	PT: 腸閉塞
急性胆道性疾患	PT: 胆管炎、急性胆嚢炎等
重要な潜在的リスク	
甲状腺髄様癌(甲状腺C細胞腫瘍)	PT: 甲状腺髄様癌等
新生物	SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」に属するPT
抗インスリン抗体産生の影響	PT: 抗インスリン抗体増加、抗インスリン抗体陽性
投与過誤(新たな用量単位による用量設計間違い、注射用の糖尿病薬との取り違えを含む)	PT: 偶発的過量投与、誤用量投与、製品処方過誤、誤った製品の適用、適応外使用、偶発的過量投与等

MedDRA/J 26.0