

トレシーバ[®]注 フレックスタッチ[®]
トレシーバ[®]注 ペンフィル[®]
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

トリーバ®注 フレックスタッチ®
トリーバ®注 ペンフィル®
に係る医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	トリーバ注 フレックスタッチ、 トリーバ注 ペンフィル	有効成分	インスリン デグルデク(遺伝子組換え)
製造販売業者	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	薬効分類	872492
提出年月		平成30年2月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
低血糖	3	投与過誤 (Basal インスリン製剤と Bolus インスリン製剤との取り違い)	6	妊婦又は授乳婦への投与時の安全性	7
重篤なアレルギー反応	4	抗インスリン抗体産生の影響	6	5歳以下の患児への投与時の安全性	7
注射部位反応	5			肝機能障害を有する患者への投与時の安全性	8
				腎機能障害を有する患者への投与時の安全性	9
				高齢者への投与時の安全性	9
				心血管系の疾患を有する患者への投与時の安全性	10
1.2. 有効性に関する検討事項			頁		
トリーバの長期使用における有効性			11		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	11
追加の医薬品安全性監視活動	
トリーバ長期使用に関する特定使用成績調査 (NN1250-4061)	11
3. 有効性に関する調査・試験の概要	頁
トリーバ長期使用に関する特定使用成績調査 (NN1250-4061)	13

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	13
追加のリスク最小化活動	
計画なし	13

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 30 年 2 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区丸の内 2-1-1

氏名：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

代表取締役社長 オーレ・ムルスコウ・ベック 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2012年9月28日	薬効分類	872492
再審査期間	2012年9月28日 - 2020年9月27日	承認番号	1. 22400AMX01393000 2. 22400AMX01394000
国際誕生日	2012年9月28日		
販売名	1. トレシーバ注フレックスタッチ 2. トレシーバ注ペンフィル		
有効成分	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	注射剤 本剤は無色澄明の液である。 1. 1筒 (3mL) 中にインスリン デグルデク (遺伝子組換え) を 300 単位含有する注射剤 2. 1カートリッジ (3mL) 中にインスリン デグルデク (遺伝子組換え) を 300 単位含有する注射剤		
用法及び用量	1. トレシーバ注フレックスタッチ 通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、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。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。 通常、小児では、1日1回皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、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0.5~1.5単位/kg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。		

	<p>2. トレシーバ注 ペンフィル</p> <p>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ペン型注入器を用いて皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、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。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。</p> <p>通常、小児では、1日1回専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、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0.5～1.5単位/kg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。</p>
効 能 又 は 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病
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	<p>再審査期間中。</p> <p>2015年8月に小児の用法・用法に関する承認事項の一部変更が承認された。</p> <p>2016年9月に成人の用法・用法に関する承認事項の一部変更が承認された。</p>

変更の履歴	
前回提出日：2018年2月15日	
変更内容の概要：	
<p>1. <u>安全性検討事項の重要な潜在的リスク「投与過誤（Basalインスリン製剤とBolusインスリン製剤との取り違い）」を更新。</u></p> <p>2. <u>安全性検討事項の重要な不足情報に記載の「心血管系の疾患を有する患者への投与時の安全性」、「肝機能障害を有する患者への投与時の安全性」、「腎機能障害を有する患者への投与時の安全性」を更新。</u></p>	
変更理由：	
<p>1. <u>国内外の集積情報を反映させた。</u></p> <p>2. <u>心血管系のイベント発現リスクの高い患者を対象とした長期アウトカム試験（EX1250-4080：日本を含む国際共同治験）の結果から、安全性検討事項の重要な不足情報の項の「心血管系の疾患を有する患者への投与時の安全性」、「肝機能障害を有する患者への投与時の安全性」、「腎機能障害を有する患者への投与時の安全性」の情報を更新した。</u></p>	

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由: 低血糖は、糖尿病用薬における共通の主な副作用であり、重大な健康被害をもたらす可能性がある（まれに生命を脅かす場合がある）。低血糖、特に夜間低血糖の発現は、糖尿病患者に特有の懸念事項である。低血糖は臨床開発中に高頻度で報告された。 日本人患者を含む臨床試験の結果について、以下に示した。</p> <p>3585/3725 試験（52 週間、Basal-Bolus 療法、18 歳以上の 1 型糖尿病患者） <u>重大な低血糖</u> 本剤及びインスリンデテムル（以下、デテムル）の投与期間中に重大な低血糖を発現した被験者の割合は、本剤投与群で 14.0%及びデテムル投与群で 11.8%であった。重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は本剤投与群で 23 件/100 人・年、デテムル投与群で 28 件/100 人・年であった。</p> <p><u>重大な夜間低血糖</u> 米国糖尿病協会の分類による重大な夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は本剤投与群で 7 件/100 人・年及びデテムル投与群で 5 件/100 人・年であった。</p> <p>3586 試験（26 週間、経口糖尿病薬を併用した 1 日 1 回投与、18 歳以上の 2 型糖尿病患者） <u>重大な低血糖</u> 本剤投与群で重大な低血糖は報告されなかった。</p> <p>3561 試験（52 週間、小児及び青年期 1 型糖尿病） <u>重大な低血糖</u> 本剤投与群では 31 例（17.8%）に国際小児思春期糖尿病学会ガイドライン（2009 年）（以下、ISPAD）で定義される重大な低血糖が 82 件、デテムル投与群では 24 例（13.7%）に ISPAD 定義の重大な低血糖が 48 件報告された。単位時間あたりの発現件数の比（本剤投与群/デテムル投与群）の推定値は 1.30（95% 信頼区間 [0.64; 2.64]）で、投与群間で統計的な有意差は認められなかった。「半意識状態あるいは無意識状態、又は痙攣の有無に関わらず昏睡状態」と関連する重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤投与群で 0.09 件/100 人・年、デテムル投与群で 0.14 件/100 人・年であった。</p> <p><u>重大な夜間低血糖</u> 本剤投与群の被験者 10 例及びデテムル投与群の被験者 9 例に、それぞれ 18 件及び 10 件の重大な夜間低血糖が報告されたが、単位時間あたりの発現件数は同様に少なかった（11 件/100 人・年及び 7 件/100 人・年）。</p> <p>4060 試験（26 週間、本剤のフレキシブルな投与方法と固定した投与方法、20 歳以上の 2 型糖尿病患者） <u>重大な低血糖</u> 重大な低血糖は、1 件（本剤の固定した投与方法群）報告された。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由: [内容] - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後調査 (NN1250-4061) [選択理由] 日常診療下における本剤の低血糖リスクについて評価するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <p>- 通常のリスク最小化活動</p> <p>医療関係者：添付文書において承認時より“重要な基本的注意”及び“重大な副作用”の項に低血糖に関する事項を記載し、注意喚起を行っている、また、“用法・用量”の項で小児に対しては、開始用量及び維持用量に関する記載を行っている。</p> <p>患者：患者向医薬品ガイドに記載している。</p> <p>- 追加のリスク最小化活動</p> <p>なし</p> <p>[選択理由]</p> <p>医療従事者に対して低血糖に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して低血糖に関する注意を促すため。</p>
<p>重篤なアレルギー反応</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>インスリンによる全身性アレルギー反応はまれで、インスリン注射後すぐに起こる急激な症状（注射部位の腫れ、そう痒など）が特徴である。この反応は、蕁麻疹、発汗、消化管異常、全身性そう痒、息切れ、血圧低下などに進展する可能性がある。重症の場合、血管浮腫、気管支収縮、血圧低下を伴うアナフィラキシーショックで生命を脅かすことがある。</p> <p>アレルギー反応は、タンパク製剤の注射に起因することが知られており、臨床開発プログラムの中でアレルギー反応関連の有害事象が報告されていること、重篤な状態に至る可能性があることから重要な特定されたリスクとした。日本人患者を含む臨床試験の結果について、以下に示した。</p> <p>3585/3725 試験（52 週間、Basal-Bolus 療法、18 歳以上の 1 型糖尿病患者）</p> <p>免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）は計 7 件（本剤投与群：5 件、デテムル投与群：2 件）特定された。治験薬の割り付け比率が 2：1 であることを考慮すると、群間に差はみられなかった。個別検討の結果、報告された事象に治験薬との関連性が疑われるものではなかった。</p> <p>3586 試験（26 週間、経口糖尿病薬を併用した 1 日 1 回投与、18 歳以上の 2 型糖尿病患者）</p> <p>免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）は 1 件（蕁麻疹）報告された。本事象は非重篤で治験薬との関連性は否定された。</p> <p>3561 試験（52 週間、小児及び青年期 1 型糖尿病）</p> <p>アレルギー反応の単位時間あたりの発現件数は、本剤投与群（21.7 件/100 人・年）及びデテムル投与群（17.6 件/100 人・年）で同様であった。これらの事象は、皮膚障害、季節性アレルギー及び複合アレルギーに関連する事象であった。これらの事象の中に、重度ないし重篤な有害事象として報告された事象はなく、中止に至った有害事象もなかった。報告された 2 例 5 件のアレルギー反応が治験責任医師により本剤との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。</p> <p>4060 試験（26 週間、本剤のフレキシブルな投与方法と固定した投与方法、20 歳以上の 2 型糖尿病患者）</p> <p>アレルギー反応は、20 件（本剤のフレキシブルな投与方法群：14 件、固定した投与方法群：6 件）報告された。全ての事象において、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <p>- 通常の実薬品安全性監視活動</p> <p>- 追加の実薬品安全性監視活動</p> <p>・製造販売後調査 (NN1250-4061)</p> <p>[選択理由]</p> <p>日常診療下における本剤の重篤なアレルギー反応のリスクを評価するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

[内容]

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者: 添付文書において承認時より“重大な副作用”の項に「アナフィラキシーショック」、 “その他の副作用”の項にアレルギー反応関連事象を記載している。

患者: 患者向医薬品ガイドに記載している。

- 追加のリスク最小化活動

なし

[選択理由]

医療従事者に対してアレルギー反応に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対してアレルギー反応に関する注意を促すため。

注射部位反応

重要な特定されたリスクとした理由:

インスリン治療においては、注射部位反応（注射部位の疼痛、血腫、結節、熱感等）は治療を継続する上での重要なリスクである。

日本人患者を含む臨床試験の結果について、以下に示した。

3585/3725 試験（52 週間、Basal-Bolus 療法、18 歳以上の 1 型糖尿病患者）

注射部位反応は、本剤投与群で 4 例、デテムル投与群で 2 例報告された。

リポジストロフィーは、本剤投与群で 1 例、デテムル 投与群で 2 例報告された。

3586 試験（26 週間、経口糖尿病薬を併用した 1 日 1 回投与、18 歳以上の 2 型糖尿病患者）

注射部位反応は、本剤投与群で 1 例報告された。

3561 試験（52 週間、小児及び青年期 1 型糖尿病）

注射部位反応は、本剤投与群で 8 例、デテムル投与群で 5 例報告された。

リポジストロフィーは、本剤投与群で 1 例、デテムル投与群で 2 例報告された。

4060 試験（26 週間、本剤のフレキシブルな投与法と固定した投与法、20 歳以上の 2 型糖尿病患者）

注射部位反応は、3 例（本剤の固定した投与法群）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

[内容]

- 通常 of 医薬品安全性監視活動

- 追加の医薬品安全性監視活動

・製造販売後調査 (NN1250-4061)

[選択理由]

日常診療下における本剤の注射部位反応のリスクを評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

[内容]

- 通常のリスク最小化活動

医療関係者: 添付文書において、承認時より“その他の副作用”の項に注射部位反応、リポディストロフィーを記載している。

患者: 患者向医薬品ガイドに記載している。

- 追加のリスク最小化活動

なし

[選択理由]

医療従事者に対して注射部位反応に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して注射部位反応に関する注意を促すため。

重要な潜在的リスク	
投与過誤 (Basal インスリン製剤と Bolus インスリン製剤との取り違い)	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由: 既に市販されているインスリン製剤において、Basal インスリン製剤と Bolus インスリン製剤との取り違いが報告されており、臨床的に重大な低血糖または高血糖リスクによる健康被害の可能性があることから、投与過誤を潜在的リスクとした。 日本人患者を含む臨床試験の結果について、以下に示した。</p> <p>3585/3725 試験 (52 週間、Basal-Bolus 療法、18 歳以上の 1 型糖尿病患者) 20 件の投与過誤の報告のうち、Basal インスリン製剤と Bolus インスリン製剤の取り違いは 15 件あった。9 件 (本剤投与群 : 7 件、デテミル投与群 : 2 件) のインスリン製剤の取り違いによる低血糖が報告された (Basal インスリン製剤の代わりに Bolus インスリン製剤を投与 : 7 件、Bolus インスリン製剤の代わりに Basal インスリン製剤を投与 : 2 件)。</p> <p>3561 試験 (52 週間、小児及び青年期 1 型糖尿病) 投与過誤は、本剤投与群で 9 件、デテミル投与群で 9 件あった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容] - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後調査 (NN1250-4061)</p> <p>[選択理由] 日常診療下における投与過誤のリスクを評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容] - 通常のリスク最小化活動 医療関係者 : 添付文書において、承認時より “重要な基本的注意” の項に記載している。 患者 : 患者向医薬品ガイドに記載している。 - 追加のリスク最小化活動 なし</p> <p>[選択理由] 医療従事者に対して投与過誤 (Basal インスリン製剤と Bolus インスリン製剤との取り違い) に関する注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して投与過誤 (Basal インスリン製剤と Bolus インスリン製剤との取り違い) に関する注意を促すため。</p>
抗インスリン抗体産生の影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由: 他のタンパク質ベースの注射剤と同様、抗インスリン抗体の産生は、本剤の潜在的リスクであり、インスリンの効果を減弱させ、主に薬効欠如として臨床的に観察される。臨床試験では、中和抗体産生症例はなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容] - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後調査 (NN1250-4061)</p> <p>[選択理由] 抗インスリン抗体産生の影響に関する情報を収集し、安全性及び有効性との関係を確認するため。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常のリスク最小化活動 なし - 追加のリスク最小化活動 なし <p>[選択理由]</p> <p>承認時までの臨床試験において、インスリン中和抗体産生に関する症例は報告されていない。インスリン抗体産生によって生じる血糖コントロール関連の事象（低血糖及び高血糖）は、添付文書に記載している。また、血糖コントロール状況により本剤の投与量調整が必要であることも記載しているため。</p>

重要な不足情報	
妊婦又は授乳婦への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由:</p> <p>本剤の臨床試験で、妊婦、授乳期の女性、妊娠を希望している女性について検討されていないが、本剤はインスリン製剤であることから、本剤が日常診療下で使用される可能性があるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常 of 医薬品安全性監視活動 - 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後調査 (NN1250-4061) <p>[選択理由]</p> <p>妊婦又は授乳婦への投与時の副作用の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常 of リスク最小化活動 <p>医療関係者：添付文書において、承認時より“妊婦、産婦、授乳婦等への投与”の項に記載している。 患者：患者向医薬品ガイドに記載している。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 追加 of リスク最小化活動 なし <p>[選択理由]</p> <p>医療従事者に対し妊婦又は授乳婦者へ本剤使用に関する注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。</p>
5歳以下の患児への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由:</p> <p>小児を対象とした3561試験において、1～5歳の年齢層は43例と少なく、日本人は1例のみであった。また、1歳未満の小児については検討されておらず、これらの患者への投与における本剤の安全性及び有効性が不明である。本剤はインスリン製剤であることから、本剤が日常診療下で使用される可能性があるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常 of 医薬品安全性監視活動 - 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後調査 (NN1250-4061) <p>[選択理由]</p> <p>5歳以下の患児への投与時の副作用の発現状況を把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常のリスク最小化活動 <p>医療関係者：添付文書において、“小児等への投与”の項に記載し、注意喚起を行っている。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 追加のリスク最小化活動 <p>なし</p> <p>[選択理由]</p> <p>医療従事者に対し小児への本剤使用に関する注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>肝機能障害を有する患者への投与時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由:</p> <p>本剤の臨床試験プログラムでは、肝機能障害を有する患者への投与症例は限られていることから、本患者集団を重要な不足情報とした。肝機能障害を有する患者への本剤投与に関する情報は不十分である。現時点では、肝機能障害を有する患者への使用は慎重に行う必要がある。また、日常診療下においては、肝機能障害を有する患者に対する投与症例数の増加が予想されることから、本患者集団の情報は重要である。</p> <p>2014年9月30日までに終了した小児を除いた臨床試験において、29例の肝機能障害を有する患者（25人・年）が含まれていた。</p> <p><u>4080試験（長期：心血管イベント発生リスクの高い2型糖尿病患者）では、102例の肝機能障害を有する患者（163人・年）が含まれていた。</u></p> <p>肝機能障害は、総ビリルビンスコアとアルブミンスコアが2を超える場合とした。ビリルビン（$\mu\text{mol/L}$）については、34.2未満の場合はビリルビンスコア1、34.2以上51.3以下の場合はビリルビンスコア2、51.3を超える場合はビリルビンスコア3とした。アルブミン（g/L）については、35を超える場合にはアルブミンスコア1、28以上35以下の場合はアルブミンスコア2、28未満の場合はアルブミンスコア3とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常の実薬品安全性監視活動 - 追加の実薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後調査 (NN1250-4061) <p>[選択理由]</p> <p>肝機能障害を有する患者への投与時の副作用の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常のリスク最小化活動 <p>医療関係者：添付文書において、承認時より“薬物動態”の項に“肝機能障害患者における薬物動態（海外臨床試験）”を記載している。また、“慎重投与”の項に“重篤な肝又は腎機能障害は低血糖を起こしやすい”旨記載し、注意喚起を行っている。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 追加のリスク最小化活動 <p>なし</p> <p>[選択理由]</p> <p>医療従事者に対し肝機能障害を有する患者への投与時の安全性に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。</p>

腎機能障害を有する患者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由:</p> <p>本剤の臨床試験プログラムでは、重度及び中等度腎機能障害を有する患者への投与症例は限られていることから、本患者集団を重要な不足情報とした。中等度及び重度の腎機能障害を有する患者の血糖管理には、多くの場合、通常よりもインスリン投与量を少なくする必要がある。従って、腎機能障害を有する患者では、腎機能障害を有しない患者に比べ、低血糖のリスクがより高まる。また、日常診療下においては、腎機能障害を有する患者に対する投与症例数の増加が予想されることから、本患者集団の情報は重要である。</p> <p>日本人が参加した臨床試験においては、3585/3725 試験では 9 例（中等度: 9 例、重度: 0 例）、3586 試験では 19 例（中等度: 19 例、重度: 0 例）、4080 試験では 1420 例（中等度: 1312 例、重度: 108 例）の腎機能障害患者が含まれていた。</p> <p>GFR の指標であるクレアチニンクリアランス Ccr :</p> <p>軽度腎機能障害 : Ccr 50~80 (3585/3725 試験、3586 試験)、<u>60~90 (4080 試験)</u></p> <p>中等度腎機能障害 : Ccr 30~50 (3585/3725 試験、3586 試験)、<u>30~60 (4080 試験)</u></p> <p>重度腎機能障害 : Ccr 30 未満 (3585/3725 試験、3586 試験、4080 試験)</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後調査 (NN1250-4061) <p>[選択理由]</p> <p>腎機能障害を有する患者への投与時の副作用の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常のリスク最小化活動 <p>医療関係者: 添付文書において、承認時より“慎重投与”の項に“重篤な肝又は腎機能障害のある患者は低血糖を起こしやすい”旨記載し、注意喚起を行っている。また、“薬物動態”の項に“腎機能障害患者における薬物動態（海外臨床試験）”を記載している。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 追加のリスク最小化活動 <p>なし</p> <p>[選択理由]</p> <p>医療従事者に対し腎機能障害を有する患者への投与時の安全性に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。</p>
高齢者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由:</p> <p>本剤の臨床試験で、75 歳を超える 1 型糖尿病患者への投与はほとんどない。従って、75 歳を超える患者における本剤の有効性・安全性に関する情報は不十分である。日本では、高齢の 2 型糖尿病患者への投与も限られている。また、日常診療下においては、高齢者に対する投与症例数の増加が予想されることから、本患者集団の情報は重要である。</p> <p>日本人が参加した臨床試験においては、3585/3725 試験（1 型糖尿病）で 25 例（65 歳超: 25 例、75 歳超: 3 例）、3586 試験（2 型糖尿病）で 83 例（65 歳超: 83 例、75 歳超: 9 例）の高齢者が含まれていた。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後調査 (NN1250-4061) <p>[選択理由]</p> <p>高齢者への投与時の副作用の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常のリスク最小化活動 <p>医療関係者: 添付文書の“高齢者への投与”の項に記載し、注意喚起を行っている。また、“慎重投与”の項に“高齢者は低血糖を起こしやすい”旨記載し、注意喚起を行っている。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 追加のリスク最小化活動 <p>なし</p> <p>[選択理由]</p> <p>医療従事者に対し高齢者への本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>心血管系の疾患を有する患者への投与時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由:</p> <p>これまで実施された第Ⅲ相臨床試験において、問題となるようなバイタルサイン、心電図及び脂質パラメーターの変化は認められていないこと、さらに、グローバル併合データにおけるメタアナリシスでは、本剤又は本剤とインスリンアスパルト配合剤の併合群と対照薬併合群と比較して、心血管系リスクが明らかに高い傾向はみられなかった。しかしながら、臨床試験では重度の心血管系の疾患を有する患者は除外されていたため、心血管系の疾患を有する患者は限られていた。</p> <p>なお、本剤承認後に実施された、心血管イベント発生リスクの高い2型糖尿病患者を対象とした国際共同治験(4080試験, 7,637例 [本剤群: 3,818例(日本人:35例)、インスリングルルギン群:3,819例(日本人:26例)])において、プライマリーエンドポイントである、無作為割り付け時からMACEが最初に発生するまでの時間を評価した結果、本剤のインスリングルルギンに対する非劣性が検証された¹⁾。</p> <p>日本の臨床試験及び市販後の安全性報告から、本剤の心血管系への安全性に関する新たな重要なデータは報告されていない。</p> <p><u>1) Marso S. et al.: N Engl J Med, 377, 723 (2017)</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後調査 (NN1250-4061) <p>[選択理由]</p> <p>本剤で治療を受けた患者における心血管系事象の発現を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 通常のリスク最小化活動 <p>なし</p> <ul style="list-style-type: none"> - 追加のリスク最小化活動 <p>なし</p> <p>[選択理由]</p> <p>これまで実施された第Ⅲ相臨床試験、市販後の安全性情報から、心血管系リスクはみられていないため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

トレシーバの長期使用における有効性
有効性に関する検討事項とした理由: 本剤は長期間使用されることが予想されるが、開発段階においては1年を超えて投与された事例はなく、長期使用時の有効性に関する情報が得られていない。
有効性に関する調査・試験の名称: トレシーバ長期使用に関する特定使用成績調査 (NN1250-4061)
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由: 本調査の目的は、日常診療下で長期に投与された患者におけるトレシーバの血糖降下作用を含めた有効性を検討する。特定使用成績調査において、安全性に関する情報の収集とともに、有効性に関する情報も収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要: 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
トレシーバ長期使用に関する特定使用成績調査 (NN1250-4061)	
<p>【安全性検討事項】</p> <p><u>重要な特定されたリスク</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 低血糖 ● 重篤なアレルギー反応 ● 注射部位反応 <p><u>重要な潜在的リスク</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与過誤 (Basal インスリン製剤と Bolus インスリン製剤との取り違い) ● 抗インスリン抗体産生の影響 <p><u>重要な不足情報</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 妊婦又は授乳婦への投与時の安全性 ● 5歳以下の患児への投与時の安全性 ● 肝機能障害を有する患者への投与時の安全性 ● 腎機能障害を有する患者への投与時の安全性 ● 高齢者への投与時の安全性 ● 心血管系の疾患を有する患者への投与時の安全性 <p>【調査目的】</p> <p>インスリン療法を要し日常診療下でトレシーバ治療を開始する糖尿病患者における、インスリン デグルデク (トレシーバ) の長期投与の安全性の評価並びに有効性を評価する。</p> <p>【調査スケジュール】</p> <p>調査期間：2013年11月1日～2019年4月30日</p>	

予定登録期間：2013年11月1日～2016年4月30日

組み入れ予定症例数：6000例（4000例は3年間の観察、2000例は6ヶ月間の観察）

【目的】

● 主要目的

インスリン療法を要し日常診療下でトレシーバ治療を開始する糖尿病患者における、インスリン デグルデク（トレシーバ）の長期投与の安全性を評価する。

● 副次的目的

日常診療下で長期に投与された患者におけるトレシーバの血糖降下作用を含めた有効性を検討する。

【調査項目】

- ・患者情報（患者背景データを含む）
- ・既往歴、合併症（腎及び肝機能障害を含む）、習慣（喫煙）、糖尿病の家族歴、患者の状態（外来又は入院など）
- ・糖尿病に対する前治療及び併用療法
- ・トレシーバの有効性評価のためのデータ収集
 - －HbA1c（施設の検査室での測定）
 - －施設の検査室で測定した空腹時血糖値（FPG）
 - －自己血糖測定器による空腹時血糖値（FPG）
- ・糖尿病以外の疾患に対するその他の併用薬及び併用療法
- ・重点調査事項を含む安全性評価のためのデータ収集

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反応）

副作用

重篤な有害事象

有害事象

- ・その他の項目を分析するためのデータ収集
 - －身体測定・バイタルサイン
 - －抗体
 - －有害事象に関連した臨床検査値（脂質、血清クレアチニンを含む）

【調査実施の根拠】

承認後の調査として、医薬品が日常診療下で使用された際の安全性を継続的に監視する必要があることから、本調査を実施することとした。

観察期間については、本剤の開発段階では日本人の患者で1年を超えた使用経験による安全性及び有効性の情報は得られていないことから、長期の観察期間が必要と考え、3年間の観察期間を設定した。

調査の症例数については、高齢者、腎障害を有する患者及び肝障害を有する患者並びに小児における有害事象の情報を評価するために必要な各患者集団を収集するのに十分な症例数として3,000例の目標症例数を設定した。3,000例の調査を実施することより、発現率0.1%の有害事象を95%の確率で少なくとも1件検出できると期待される。また本調査において、腎機能障害患者が1190例、肝機能障害患者が300例、心血管系の疾患を有する患者が230例、高齢患者が450例及び5歳以下の患児が7例組み入れられる見込みである。3年間の治療期間中の脱落率を25%と仮定し、3年間の観察群に4,000例を組み入れた。さらに、投与指示の遵守状況及び指示とは異なるタイミングで投与した場合（投与を忘れた場合及びフレキシブルな投与の場合を含む）の安全性プロファイル（低血糖及び高血糖の発現状況を含む）を、本調査の初期段階でより詳細に検討するため、6ヶ月間の観察群2,000例を組み入れた。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時（安全性情報について包括的な評価を行うため）
- ・最終報告時（すべての患者のデータを固定後、評価を行うため）

<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項を基に、本調査の実施計画の変更、追加の医薬品安全性監視活動の実施の要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項を基に、追加のリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

トレシーバ長期使用に関する特定使用成績調査 (NN1250-4061)
2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照のこと

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要: 添付文書、患者向医薬品ガイド、取扱い説明書
追加のリスク最小化活動
計画なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常のリスク最小化活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加のリスク最小化活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
トレシーバ長期使用に関する特定使用成績調査 (NN1250-4061)	6,000 例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	2020 年 3 月 31 日 (最終報告書作成時)

5.2 有効性に関する調査・試験計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
トレシーバ長期使用に関する特定使用成績調査 (NN1250-4061)	6,000 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 	実施中	2020年3月31日 (最終報告書作成時)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、患者向医薬品ガイド、取扱い説明書		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
計画なし		