

インスリン グラルギン **BS** 注キット「**FFP**」
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、富士フイルム富山化学株式会社にあります。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。

富士フイルム富山化学株式会社

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和元年 11 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都中央区京橋二丁目 14 番 1 号

氏 名：富士フイルム富山化学株式会社

代表取締役社長 岡田 淳二 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	2016年3月28日	薬効分類	872492
再審査期間	なし	承認番号	22800AMX00369000
国際誕生日	2009年1月21日		
販売名	インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」		
有効成分	インスリン グラルギン (遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 2]		
含量及び剤形	含量：インスリン グラルギン (遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 2] を一製剤当たり下記の量を含む。 インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」：300 単位 剤型：ペン型注入器と組み合わせたキット製品		
用法及び用量	通常，成人では，初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが，ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが，毎日一定とする。投与量は，患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお，その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。 ただし，必要により上記用量を超えて使用することがある。		
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	本剤は，2019年3月28日付で富士フイルムファーマ株式会社から製造販売承認を承継した。		

変更の履歴

前回提出日

2019年3月28日

変更内容の概要：

1. 医薬品リスク管理計画のための組織体制の責任者を変更
2. 特定使用成績調査の実施計画書及び実施要綱について、「調査実施のための組織体制(責任者)」を変更

1., 2.は、いずれも軽微変更

変更理由：

1. 2. 組織変更のため。

用語の定義

本医薬品リスク管理計画書において用いる下記用語の定義を以下に示す。

本剤：インスリン グラルギン **BS** 注キット「**FFP**」をいう。

インスリン製剤：ヒトインスリン及びインスリンアナログを含む製剤をいう。

インスリンアナログ：インスリン グラルギン等の遺伝子組換えインスリンで、ヒトインスリン以外のものをいう。

先行バイオ医薬品：本剤の臨床試験において対照薬として用いたランタス[®]注ソロスター[®]をいう。

インスリン グラルギン：本剤及び先行バイオ医薬品の成分をいう。

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： 血糖降下薬による糖尿病治療において、低血糖は重要な基本的注意事項であり、本剤の作用メカニズム（血糖降下作用）に基づき発現する可能性が考えられる。本剤の国内第 III 相臨床試験において、全ての低血糖*が本剤投与群では 94.7% (124/131 例, 5763 件)、先発バイオ医薬品群では 89.9% (116/129 例, 4708 件) の頻度で認められ、このうち本剤投与群では重度が 1 例、先行バイオ医薬品投与群では重度が 2 例、中等度が 1 例認められたことから、「低血糖」を重要な特定されたリスクに設定し、リスク管理を行う。</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 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査により、低血糖の発現率、重篤度、発現時期、発現時の併用薬等の詳細情報を収集し、低血糖の発現状況が先行バイオ医薬品と大きく異なることを確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 ・追加のリスク最小化活動 患者用注意文書の作成、配布 【選択理由】 医療従事者及び患者に対し、製造販売後に得られる低血糖の発現状況に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。 また患者向け資材を用いて、医療従事者を通じ患者へ直接情報提供し、注意喚起するため。</p>

*全ての低血糖：重症低血糖，夜間低血糖，症候性低血糖，無症候性低血糖

過敏症反応 (ショック, アナフィラキシー, 全身性皮膚反応, 血管神経性浮腫, そう痒症, 発疹等)

重要な特定されたリスクとした理由:

ヒトインスリンと同様に先行バイオ医薬品を含むインスリンアナログにおいて即時型のアレルギー反応¹⁾(ショック, アナフィラキシー, 全身性皮膚反応, 血管神経性浮腫, そう痒症, 発疹等)が起こることが報告されている。1型糖尿病患者を対象とした本剤の国内第III相臨床試験において, アナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応の報告はないが, 湿疹, 発疹, 蕁麻疹, 局所腫脹, 眼充血といったアナフィラキシー様症状の事象が13例(9.9%)16件報告された。これらを考慮し, 「過敏症反応(ショック, アナフィラキシー, 全身性皮膚反応, 血管神経性浮腫, そう痒症, 発疹等)」を重要な特定されたリスクに設定し, リスク管理を行う。

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
特定使用成績調査(長期使用に関する調査)

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え, 特定使用成績調査により, 過敏症反応の発現率, 重篤度, 発現時期等の詳細情報を収集し, 過敏症反応の発現状況が先行バイオ医薬品と大きく異なることを確認するため。

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
- ・追加のリスク最小化活動
なし

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し, 製造販売後に得られる過敏症反応の発現状況に関する情報を提供し, 適正使用に関する理解を促すため。

[参考文献]

1) Heinzerling L, et al. : Allergy (63), 148-155 (2008)

注射部位反応

重要な特定されたリスクとした理由：

インスリン製剤において、その製剤の特性上局所に反復した長期投与が行われ、浮腫、疼痛、硬結、そう痒感、蕁麻疹、リポディストロフィー等の局所に種々の反応が現れることが知られている。本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では注射部位反応関連の有害事象の発現は認められなかったが、海外で実施された臨床試験では、本剤投与群において注射部位反応の発現が報告されている。以上のことから、「注射部位反応」を重要な特定されたリスクに設定し、リスク管理を行う。

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
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査により、注射部位反応の発現率、重篤度、発現時期等の詳細情報を収集し、注射部位反応の発現状況が先行バイオ医薬品と大きく異なることを確認するため。

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
- ・ 追加のリスク最小化活動
なし

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、製造販売後に得られる注射部位反応の発現状況に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

投与過誤 (インスリン製剤取り違い)

重要な潜在的リスクとした理由：

国内第 III 相臨床試験では本剤の取り違いは報告されておらず，また薬剤の処方，調剤，交付，使用のステップ毎に想定される取り違い防止策を設定し，他のインスリン製剤と区別ができるようデバイスの形状や外箱・ラベル等を工夫している。しかし，医療現場では，他のインスリン製剤において，調剤時や患者使用時に以下のような取り違いが多数発生している²⁾。

- ・一度にインスリン注入器を準備したところ，患者識別シールがキャップに貼付されていたことが要因で，誤って他の患者のキャップを取り付けてしまい投薬された事例
- ・持効型のインスリンカートリッジをセットするところを誤って速効型をセットしたことが要因で，投与後，低血糖昏睡を生じた事例
- ・超速効型インスリンの薬品名の不十分な確認が要因で，誤って持効型インスリンが調剤され，交付時に気づいた事例

これらの取り違いによって低血糖を引き起こす可能性があり，低血糖は臨床試験時でも最も多く報告されている。更に，低血糖が重篤化する可能性があることから，「投与過誤 (インスリン製剤取り違い)」を重要な潜在的リスクに設定し，リスク管理を行う。

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
なし

【選択理由】

取り違いの情報収集を行い，それらを解析し，必要に応じて防止策の改善を行うため。

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
- ・追加のリスク最小化活動
なし

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し，本剤の適正な使用に関する情報や，投与過誤により引き起こす可能性がある低血糖及び低血糖発現時における対処法を情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。

[参考文献]

- 2) 日本医師会 編：医療従事者のための医療安全対策マニュアル，140-148 (2007)

新生物	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験では、新生物の発生は認められていない。また、非臨床試験では、本剤は、先行バイオ医薬品と同程度の細胞増殖促進作用を示すことが確認されている。</p> <p>インスリン グラルギン製剤の新生物に関するリスクについては、指摘はされているものの、一定の見解が得られていない³⁾。また、継続して評価がなされている事象である。本事象が発現した場合、重大な転帰をたどる可能性があることから本剤においても「新生物」を重要な潜在的リスクに設定し、リスク管理を行う。</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 なし <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での新生物の発現に関する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】</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>現時点では本リスクに関する十分なエビデンスは得られていないため、リスク最小化活動は実施しないが、今後の安全性監視活動による集積状況に応じて、本リスクとの関連性とリスク最小化活動（医療機関への情報提供及び添付文書を改訂する等）の可否を検討し、適切な措置を取ることとする。</p>

[参考文献]

3) Øystein Karlstad, et al. : Current Drug Safety, 8 (1), 333-348 (2013)

抗インスリン グラルギン抗体産生の影響

	<p>重要な潜在的リスクとした理由： インスリンアナログにおいて、抗体産生を伴った血糖の不安定性が出現することが報告されている⁴⁾⁻⁵⁾。本剤の臨床試験においては、本剤投与後に抗体産生陽性となった例が少数ながら認められているが、それらの症例において本剤投与量の増加、血糖変動が不安定な状況や過敏症反応の発現は認められていない。しかしながら、本剤に対する抗体産生により、本剤投与量の増加、血糖変動の不安定性、及び過敏症の発現に影響を及ぼす可能性が否定できないことから、「抗インスリン グラルギン抗体産生の影響」を重要な潜在的リスクに設定し、リスク管理を行う。</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 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 調査登録症例において、投与量の増大、血糖変動の不安定性、過敏症反応の発現等で抗体産生の影響が疑われ、患者の治療上必要であると医療機関が判断した場合に、抗体の測定を行う。</p> <p>【選択理由】 抗インスリン グラルギ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： 【内容】 ・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> <p>【選択理由】 現時点で特に本リスクに関する十分なエビデンスは得られていないため、リスク最小化活動は実施しないが、今後の安全性監視活動による集積状況に応じて、本リスクとの関連性とリスク最小化活動（医療機関への情報提供及び添付文書を改訂する等）の可否を検討し、適切な措置を取ることとする。</p>

[参考文献]

- 4) 廣田勇士 他：最新インスリン療法 改訂第2版, 193-200 (2015)
- 5) 南 勲 他：糖尿病, 51 (10), 899-906 (2008)

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 日常診療の使用実態下における有効性を検討する。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において有効性に関する情報も収集する。1型糖尿病及び2型糖尿病を含む日本における糖尿病患者に対し，有効性としてHbA1c値，空腹時血糖値の変化や，糖尿病治療満足度質問表（DTSQ）を用い投与前後における患者の治療満足度を観察する。また，特定使用成績調査で得られた有効性に関する情報が，本剤の臨床試験で得られた有効性に関する情報と大きく異なることを確認する。 調査方法の詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の項参照のこと。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動

通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：

自発報告，製造販売後調査より報告される有害事象，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・評価に基づく安全対策の検討（及び実行）

追加の医薬品安全性監視活動

特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

【安全性検討事項】

低血糖，過敏症反応，注射部位反応，抗インスリン グラルギン抗体産生の影響

【目的】

製造販売後の使用実態下においてインスリン療法が適応となる糖尿病患者に対してインスリン グラルギン BS 注キット「FFP」(以下，本剤)を使用した患者における長期使用時の安全性に関する情報を収集する。

【実施計画】

調査予定症例数：500 例 (1 型糖尿病患者を 100 例以上含む)

観察期間：本剤の投与開始日から 1 年間

調査実施期間：3 年 (販売開始半年後から 3 年間)

患者登録期間：2 年

実施方法：中央登録方式

重点調査項目：低血糖，過敏症反応，注射部位反応，抗インスリン グラルギン抗体産生の影響

【実施計画の根拠】

・重点調査項目の設定理由

低血糖，過敏症反応，注射部位反応を重要な特定されたリスクとしたことから重点調査項目とした。重要な潜在的リスクとした抗体産生の影響については，その影響が疑われる効果の減弱や過敏症反応の発現等で抗体産生の影響が疑われ，患者の治療上必要であると医療機関が判断した場合に，抗体の測定を行う。

・観察期間の設定理由

本剤の国内第 III 相臨床試験 (観察期間：52 週，安全性評価対象：131 例)において低血糖を含む有害事象及び副作用の発現時期別の集計では，試験期間を通し特に発現割合が高い時期はなかったため，観察期間を「1 年間」と設定し，本剤の日常診療下における長期の安全性プロファイルを検討する。

・目標症例数の設定理由

調査予定症例数：500 例 (1 型糖尿病患者を 100 例以上含む)

症例数の設定根拠：重大な特定されたリスクである低血糖，過敏症反応及び注射部位反応のうち，国内臨床試験において副作用として重症低血糖が 1 例 (0.76% ; 1/131 例) 認められている。0.76%の割合で発現する副作用を，95%以上の確率で少なくとも 1 例検出するのに必要な収集例数は 391 例であり，この収集例数において重点調査項目である低血糖について検出可能と考えられる。よって本調査に必要な収集例数は 400 例を目標とした。更に本剤の使用実態に合わせて長期使用時での調査継続率を考慮し，脱落例を 20%と見込んだ上で目標予定症例を 500 例に設定する。

なお，インスリン製剤の使用実態は，1 型糖尿病患者が全体の 5-10%程度，残り 90-95%が 2 型糖尿病患者と言われており，本剤の投与患者の内訳も同様であると推定している。開発段階 (国内，海外での臨床試験) では，2 型糖尿病患者及び小児の糖尿病患者への投与実績がないことから，小児の糖尿病患者に関する情報収集を確実にするために，若年者の割合が高い 1 型糖尿病患者については全体の 20%である 100 例，2 型糖尿病患者は全体の 80%となる 400 例をそれぞれ収集目標とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

本剤の患者への投与経験は限られていることから，製造販売後には本剤の有効性

追加の医薬品安全性監視活動

及び安全性の情報を引続き収集し、速やかにかつ定期的に情報提供する必要があることから、節目となる予定の時期を承認後2年以内は半年ごと、以後最終報告書の提出まで1年ごととする。

【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】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・重点調査項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、資材の改訂要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画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

特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

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」、「取扱説明書」及び「患者向医薬品ガイド」による情報提供（使用上の注意改訂を含む）	
追加のリスク最小化活動	
患者用注意文書の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖</p> <p>【目的】 他の糖尿病治療薬の影響も含めて、本剤投与中に低血糖を起こす可能性があるため、低血糖について患者の理解を促し、低血糖発現の予防策や、発現した際の対応について情報提供を行うことを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・製品毎に封入する。・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 承認後2年以内は半年ごと，以後最終報告書の提出まで1年ごとに，低血糖の報告状況を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要とされる場合は，資材の改訂，配布方法等の実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。</p>

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

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，製造販売後調査より報告される有害事象，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・評価に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
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
特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	目標症例数 500例	承認後2年以内 は半年ごと，以後 最終報告書の提出 まで1年ごと	実施中	調査開始後4 年（最終報告 書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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
特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	目標症例数 500例	承認後2年以内 は半年ごと，以後 最終報告書の提出 まで1年ごと	実施中	調査開始後4 年（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」，「取扱説明書」及び「患者向医薬品ガイド」による情報提供（使用上の注意改訂を含む）		
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
患者用注意文書の作成及び提供	承認後2年以内は半年ごと， 以後最終報告書の提出まで 1年ごと	実施中