

審議結果報告書

平成 24 年 9 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トレシーバ注フレックスタッチ、同注ペンフィル

[一 般 名] インスリン デグルデク（遺伝子組換え）

[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成23年12月22日

[審 議 結 果]

平成24年8月31日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査結果

平成 24 年 8 月 16 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
[一 般 名] インスリン デグルデク（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
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 22 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のインスリン療法が適応となる糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低血糖、注射部位反応、アナフィラキシー反応等の発現状況、高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] インスリン療法が適応となる糖尿病
[用法・用量] ①通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の症状及び検査所見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。
②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。注射時刻は毎日一定とする。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。

審査報告 (1)

平成 24 年 7 月 9 日

I. 申請品目

[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
[一 般 名]	インスリン デグルデク (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
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 22 日
[剤形・含量]	①1 筒 (3 mL) 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 ②1 カートリッジ (3 mL) 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
[申請時効能・効果]	インスリン療法が適応となる糖尿病
[申請時用法・用量]	①本剤は、1 日 1 回皮下注射する。ときに他のインスリン製剤を併用することがある。通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を注射するが、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。なお、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。 ②本剤は、専用のインスリンペン型注入器を用いて 1 日 1 回皮下注射する。ときに他のインスリン製剤を併用することがある。通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を注射するが、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。なお、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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

トレシーバ注 フレックスタッチ及びトレシーバ注 ペンフィルは、有効成分として持効型インスリンアナログであるインスリン デグルデク (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を含有する注射剤 (以下、「本剤」) である。本薬は、ヒトインスリンの B 鎖 30 位のスレオニン残基が欠失し、B 鎖 29 位のリジン残基に γ -グルタミン酸を介してヘキサデカン二酸を結合させた構造を有している。本剤は、申請者が製造販売している持効型インスリンアナログの有効成分であるインスリン デテミル (遺伝子組換え) の構造の一部を変更したものであり、投与後に皮下組織で可溶性で安定な 6 量体が多数連なった構造 (マルチヘキサマー) として存在し、単量体が徐々に解離するため、持続的に血中に移行するとされている。また、本薬の脂肪酸部分がアル

ブミンとの結合性を有していることも作用の持続化に関与している。以上のように、既存の持効型インスリンアナログ製剤より作用の持続時間が長く安定したプロファイルを持つことを期待して本剤の開発が行われた。今般、インスリン療法が適応となる糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

本剤は、2012年6月現在、海外において承認されておらず、欧州、米国（欧州及び米国：2011年9月承認申請）及びその他[■]カ国において審査中である。

なお、本邦では持効型インスリンアナログとしてインスリン グラルギン（遺伝子組換え）が2003年10月、インスリン デテムル（遺伝子組換え）が2007年10月に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

インスリン前駆体の発現用に構築された発現プラスミドを用いて *Saccharomyces cerevisiae*（以下、「*S. cerevisiae*」）に形質転換して、イニシャルセルクローン（以下、「ICC」）、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB の特性解析（規格試験：微生物学的純度、生菌数、確認試験（表現型）、確認試験（HPLC）、制限エンドヌクレアーゼマッピング、補足試験（[■]のみ）：DNA 配列解析、プラスミドコピー数、プラスミドの欠損、細胞株の同定）が実施され、いずれの試験項目の結果も MCB 及び WCB の規格許容基準に適合した。MCB 及び WCB は適切な保管条件が定められている。また、MCB 及び WCB は、必要に応じて更新される。

2) 製造工程

原薬の製造工程は、接種及び増殖、種培養、主培養、培養ブロスの清澄化（[■]）、[■]クロマトグラフィー、開裂、[■]結晶化（[■] [■] [■]）、[■]液体クロマトグラフィー（[■] 及び [■]）、[■]結晶化（[■]）、アシル化、[■] [■]クロマトグラフィー、[■]液体クロマトグラフィー（[■]）、沈殿、[■] [■]フィルトレーション、[■]乾燥及び混合からなる。濃縮液をろ過して[■]乾燥したものが原薬とされ、プラスチック容器に移して凍結保管される。

重要工程は、開裂 [■]液体クロマトグラフィー（[■] 及び [■]）、アシル化 [■]クロマトグラフィー及び[■]液体クロマトグラフィー（[■]）とされている。原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーション（以下、「PV」）が実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

3) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表1のとおりであり、申請製法は Process [■] である。

表 1 製造方法の主な変更点

製造方法の変更	変更点
Process ■ から Process ■	<ul style="list-style-type: none"> 精製工程の変更 <ul style="list-style-type: none"> ■ 終了後の希釈の溶媒の変更 ■ クロマトグラフィーの負荷量の変更 ■ 液体クロマトグラフィーの負荷量の変更
Process ■ から Process ■	<ul style="list-style-type: none"> 細胞株の変更 インスリン前駆体の変更 プラスミドの変更 培地 ■ の変更 回収工程の変更 <ul style="list-style-type: none"> ■ に ■ の工程を追加 ■ クロマトグラフィーの種類の変更 開裂工程 ■ の変更 ■ 結晶化及び ■ ろ過を ■ 結晶化に変更
Process ■ から Process ■	<ul style="list-style-type: none"> 精製工程の変更 <ul style="list-style-type: none"> ■ 工程における ■ 時の ■ 結晶の導入 ■ クロマトグラフィーの溶媒、条件を変更 ■ () の充填剤の変更 ■ フィルトレーションの導入
Process ■ から Process ■	<ul style="list-style-type: none"> 回収工程の変更 <ul style="list-style-type: none"> ■ の削除 ■ クロマトグラフィーの削除 ■ クロマトグラフィーの種類の変更 開裂工程 ■ の変更 ■ ろ過及び ■ 結晶化 精製工程の変更 <ul style="list-style-type: none"> ■ 工程の条件を変更

本申請において、成績が提出された臨床試験及び非臨床試験では、Process ■～■ により製造された原薬を用いて製造された製剤が使用されている。各製法により製造された原薬について品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認された。

4) 特性

① 構造・組成

一次構造について、エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列解析によりアミノ酸配列が理論配列と一致すること、及びB鎖29位の空残基が側鎖の位置であることを確認された。ペプチドMS マッピングにより、酵素ペプチド消化後のペプチドに相当する所期の4個の質量が存在することから、正しい一次構造を有すること及びジスルフィド結合の位置が確認された。マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析 (MALDI-TOF MS) により、理論モノアイソトピック質量が ■ Da であることが示された。

高次構造について、遠紫外及び近紫外円二色性スペクトルによりタンパク質の二次構造及び三次構造が確認された。

② 物理的・化学的性質

水、メタノール及びエタノールに対する溶解度、溶解度試験で用いた高濃度の原薬水溶液の pH が確認された。

等電点電気泳動法の結果、インスリン デグルデク の等電点は約 ■ であった。紫外吸収スペクトルの結果、極大波長は ■ nm であり、■ nm より高波長では吸収はみられず、純度の高いタンパク質であることが確認された。

水分吸収特性では、インスリン デグルデクが吸湿性であること及び [] °C、 [] %RH で平衡水分含量が [] ~ [] %であり、 [] ~ [] %RH で水分吸収が直線的に増加し、 [] %RH 以上で直線上からわずかに増加することが確認された。

異なる2種類の担体を用いた RP-HPLC により、インスリン デグルデクの疎水性が確認された。ゲル浸透クロマトグラフィーにより、インスリン デグルデクの流動力学的性質が確認された。

③ 生物学的性質

[] (以下、「 [] 」) を用いた生物活性アッセイにより、ヒトインスリン [] を [] することが確認された。

④ 目的物質関連物質

RP-HPLC で測定される疎水性関連物質 (インスリン デグルデクの [] 異性体、 [] [] 側鎖を有するインスリン デグルデク、 [] [] インスリン デグルデク、 [] [] インスリン デグルデク、 [] [] インスリン デグルデク) が目的物質関連物質とされた。

⑤ 不純物

i) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質 (以下、「HCP」)、宿主細胞 DNA、 [] ペプチド、 [] ペプチド、 [] [] ペプチド、 []、アシル化試薬 ([])、 [] したアシル化試薬 ([])、 [] ([])、 []、エタノール、 []、アンモニウム、 []、カリウム、硫酸塩、トリス、 []、 []、生菌数、エンドトキシンが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常的に十分に除去されることが確認されている。HCP 含量については、原薬の [] により管理される。

ii) 目的物質由来不純物

ステップ [] までのインスリン []、 [] インスリン、 [] [] インスリン、 [] 型 [] インスリン、 [] インスリン []、 [] ペプチドを有する化合物 ([])、 [] インスリン、 [] インスリン、 [] インスリン [] インスリン、その他の [] インスリン関連不純物 [] インスリン、 [] インスリン、ステップ [] からステップ [] における [] インスリン、インスリン デグルデクの [] 体、 [] インスリン デグルデク、 [] 型インスリン デグルデク、 [] 及び [] インスリン デグルデク、インスリン デグルデクの [] 体が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、製造工程で恒常的に十分に除去されることが確認されている。

5) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法は、含量（ *物質 ） 、性状、確認試験（ペプチドマッピング、RP-HPLC）、純度試験（ 不純物¹、 不純物²、 関連物質（RP-HPLC）、高分子たん白質（ゲル浸透クロマトグラフィー））、乾燥減量、エンドトキシン（比色法）、微生物限度（カンテン平板混濁法）、生物活性（ ）、定量法（RP-HPLC）が設定されている。

6) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表2のとおりである。

表2 原薬の主要な安定性試験の概略

試験	製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	Process	3	±℃	プラスチック製 スクリューキャップ付きプラスチック容器	カ月
加速試験	Process	3	±℃		カ月

- a) Process の原薬3ロット、PVロットの原薬3ロット及びPVロットの原薬3ロットを用いた長期保存試験が、それぞれ カ月、 カ月及び カ月まで実施されている。
 b) Process の原薬3ロット、PVロットの原薬3ロット及びPVロットの原薬3ロットを用いた加速試験が、それぞれ カ月、 カ月及び カ月まで実施されている。
 c) 安定性試験継続中。

Process（キャンペーン）及び Process（キャンペーン）で得られた原薬の実生産スケール6ロットについて、3ロットで試験として長期保存試験（±℃、カ月）及び加速試験（±℃、カ月）、3ロットで試験として長期保存試験（±℃、カ月）及び加速試験（±℃、カ月）が実施された。

試験項目は、外観、定量法（ *物質 ）、 不純物、 関連物質、 不純物（RP-HPLC）、高分子たん白質（ゲル浸透クロマトグラフィー）、生物活性（ ）、乾燥減量であった。その結果、長期保存試験及び加速試験について、加速試験のカ月で1ロットが生物活性の規格を逸脱した他はいずれの試験項目についても判定基準内であり、含量及び乾燥減量の変化も認められなかった。

以上より、申請原薬の有効期間は、気密容器にて±℃に遮光して保存するとき、カ月とされた。なお、申請原薬の長期保存試験は、カ月まで継続される。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

インスリン デグルデク 100 単位/mL 製剤（以下、「本剤」）は、1 mL あたり原薬を 600 nmol 含有する無色澄明な皮下用注射剤である。本剤には、等張化剤（グリセリン）、安定化剤（酢酸亜鉛）、防腐剤（フェノール及び m-クレゾール）及び溶剤（注射用水）が含まれる。本剤の一次包装はガラス製のペンフィル 3 mL カートリッジであり、片側の施栓はラテックスフリーの ゴム及び合成 ゴム製のディスクで、反対側は赤色

¹ インスリン デグルデクの 体、 体、 インスリン デグルデク、 インスリン デグルデク、 の の 及び が したインスリン デグルデク、 インスリン デグルデク及び インスリン デグルデク

² の高いインスリン デグルデクの不純物、 体、 体及び

*情報公表時に置き換え

ゴム製のプランジャーである。ペンフィル 3 mL カートリッジは、二次包装のカートリッジ非交換型ペン型注入器である PDS290 ペン型注入器に組み込むか、承認済みのノボ ノルディスク社製のカートリッジ交換型ペン型注入器に組み込んで使用する。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、製剤化、無菌ろ過、充てん、検査、試験、保管、組立て、表示、包装、検査、保管からなる。重要工程は製剤化、無菌ろ過及び充てん工程とされている。また、製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製剤の処方及び製造所の変更が行われたが、出荷試験、安定性試験及び臨床試験の成績より、これらの製剤は同等/同質であるとされた。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（インスリン デグルデク量、 ）、性状、確認試験（インスリン デグルデク、m-クレゾール、フェノール（RP-HPLC））、pH、純度試験（ 不純物、 関連物質及び 不純物（RP-HPLC）、高分子たん白質（ゲル浸透クロマトグラフィー）、m-クレゾール及びフェノール（RP-HPLC）、エンドトキシン、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、注入量精度³（質量法）及び定量法（インスリン デグルデク（RP-HPLC）、 （ ））が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

安定性試験	原薬の製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	Process 	3	5±3℃	一次包装（ペンフィル 3mL カートリッジ）及び紙箱	36 カ月
	Process 	3	5±3℃		 カ月 ^{a)}
加速試験	Process 	3	25±2℃		6 カ月
	Process 	3	25±2℃		6 カ月
光安定性試験	Process 	1	25±2℃、総照度約 lx·hr 及び総近紫外放射エネルギー W·h/m ²	一次包装（ペンフィル 3mL カートリッジ）、二次包装（PDS290 プレフィルド製剤、プリスター包装及び紙箱）	—
	Process 	1			—

a) 安定性試験継続中

長期保存試験（5±3℃/湿度なりゆき/暗所、36 カ月及び カ月）では、いずれの試験項目でも、試験期間を通じて大きな変化は認められなかった。

加速試験（25±2℃/湿度なりゆき/暗所、6 カ月）では高分子たん白質、 不純物、 関連物質及び 不純物の が認められたが、その他の試験項目においては変化は認められなかった。

³ トレシーバ注 フレックスタッチのみ

機構は、構造解析、物理的・化学的性質、不純物プロファイル等の比較により、製法変更前後の原薬の同等性／同質性は示されていると判断して差し支えないと考える。

(2) 生物活性について

機構は、原薬における生物活性（）はとされ、*物質含量により生物活性を担保することができることとされていることから、生物活性（）と*物質含量の相関性及びインスリン デグルデク量との関連性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。、、、、又はの処理によって原薬を強制劣化させた試料を用いて、生物活性と*物質含量の相関性について検討したところ、相関度（生物活性/ *物質含量）は前後であり、相関性が確認された。生物活性とを含まないインスリン デグルデク量の関連性については、純度が高い場合においては、*物質含量と同様に相関性が確認されたが、純度が低下するにつれて、相関性がした。インスリン デグルデクの不純物、分解生成物については、したもので生物活性を測定したところ、ことが確認されていることから、を含まないインスリン デグルデク量のみでは生物活性を正しく反映せず、*物質含量の方が相関性を示すと考えられた。以上の検討及びインスリン デグルデクの不純物、分解生成物については、別途規格及び試験方法において限が管理されることを踏まえ、生物活性については*物質含量で担保することは妥当と考える。

機構は、生物活性と*物質含量に相関性が認められると判断し、純度試験を含め*物質含量により生物活性を担保することは可能であることから、生物活性についてはとすることについて差し支えないと考える。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において作用機序、*in vivo* において糖尿病モデル動物を用いた本薬の血糖降下作用等が検討された。副次的薬理試験として、受容体選択性が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響が GLP 下で検討された。覚醒イヌでの心血管系への影響を検討した 204275 試験は非 GLP 下で実施された。なお、薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① インスリン受容体結合親和性 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.3～6)

可溶性ヒトインスリン受容体 (以下、「hIR」) の 2 種類のアイソフォーム (hIR-A、hIR-B、以下同順) を発現させた仔ハムスター腎臓 (BHK) 細胞から得られた細胞膜を用いて、ヒ

*情報公表時に置き換え

ト血清アルブミン（以下、「HSA」）非存在下で [¹²⁵I] -ヒトインスリンに対する本薬及びヒトインスリンの結合親和性が検討された結果、本薬の hIR-A 及び hIR-B に対する K_d 値（平均値±標準偏差）は 150±20 及び 60±21 pmol/L、ヒトインスリンでは 19±4 及び 9±3 pmol/L であり、ヒトインスリンに対する本薬の相対的結合親和性はそれぞれ 13 及び 15 %であった。

また、ヒト、ブタ及びラットの遺伝子組換え IR-A 及び IR-B を発現させた BHK 細胞から得られた細胞膜を用いて、0.1 %HSA 存在下で [¹²⁵I] -ヒトインスリンに対する本薬又はヒトインスリンの結合親和性が検討された結果、IR-A 及び IR-B（以下同順）に対する本薬の IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間（以下同様）は 7.5 [5.6, 10] 及び 13 [11, 15]、ヒトインスリンでは 0.31 [0.21, 0.48] 及び 0.40 [0.33, 0.49] nmol/L であった。ブタについては、本薬では 7.5 [3.3, 17] 及び 8.6 [4.5, 16]、ヒトインスリンでは 0.32 [0.28, 0.35] 及び 0.39 [0.20, 0.75] nmol/L であった。ラットについては本薬では 30 [28, 31] 及び 22 [15, 31]、ヒトインスリンでは 0.68 [0.48, 0.97] 及び 0.65 [0.25, 1.7] nmol/L であった。ヒトインスリンとの比較による本薬の IR-A 及び IR-B との相対的結合親和性は、ヒトではそれぞれ 4.2 及び 3.2 %、ブタではそれぞれ 4.2 及び 4.5 %、ラットではそれぞれ 2.3 及び 3.0 %であった。

さらに、ヒト、イヌ、ブタ及びラット（以下同順）の肝細胞膜の IR を用いて、0.1 %HSA 存在下で [¹²⁵I] -ヒトインスリンに対する本薬又はヒトインスリンの結合親和性が検討された結果、ヒトインスリンとの比較による本薬の相対的結合親和性とその 95 %信頼区間は、それぞれ 3.5 [1.5, 8.2]、7.0 [4.2, 11]、3.6 [2.3, 3.8] 及び 3.3 [1.3, 4.8] %であった。

hIR-A を発現させた BHK 細胞を用いた [¹²⁵I] で標識した本薬及びヒトインスリンの IR に対する結合定数（平均値±標準誤差）は 0.0222±0.0026 及び 0.0239±0.0024 min⁻¹、2 ヲ所の結合部位に対する早い解離定数は 0.1055±0.0255 及び 0.1232±0.0557 min⁻¹、遅い解離定数は 0.0139±0.0081 及び 0.0181±0.0081 min⁻¹ であった。

② IGF-1R 結合親和性 (4.2.1.1.1~2、4.2.1.1.19)

ヒト IGF-1 受容体（以下、「hIGF-1R」）を発現させた BHK 細胞から得られた細胞膜を用いて、HSA 非存在下で [¹²⁵I] -hIGF-1 に対する本薬、hIGF-1 及びヒトインスリン（以下同順）の結合親和性が検討された結果、K_d 値（平均値±標準偏差）はそれぞれ 102000±62000、50±11 及び 2100±600 pmol/L であり、hIGF-1 及びヒトインスリンに対する本薬の相対的結合親和性はそれぞれ 0.05 及び 2.0 %であった。0.1 %HSA 存在下で hIGF-1R に対する本薬、IGF-1 又はヒトインスリンの結合親和性が検討された結果、IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間（以下同様）はそれぞれ 51700 [20000, 126000]、0.43 [0.18, 1.0] 及び 212 [123, 372] nmol/L であり、ヒトインスリンとの比較による本薬の相対的結合親和性は 0.4 %であった。また、0.1 %HSA 存在下でラット及びイヌの IGF-1R を発現させた BHK 細胞から得られた細胞膜を用いて本薬の結合親和性が検討された結果、ヒトインスリンとの比較による本薬の相対的結合親和性はそれぞれ 1.2 及び 0.7 %であった。

③ 受容体活性化 (4.2.1.1.7、4.2.1.1.9)

IR のチロシン残基の自己リン酸化、刺激後のシグナル伝達カスケードの一つであるプロテインキナーゼ B（以下、「PKB」）のリン酸化を検討するため、hIR を過剰発現した L6-

筋芽細胞（以下、「L6-hIR 細胞」）を用いて 0.1 %HSA 存在下において本薬又はヒトインスリンで 10 分間刺激された。その結果、本薬処置により、hIR の自己リン酸化及び PKB のリン酸化が用量依存的に増加し、用量反応曲線はヒトインスリンと類似していたが、ヒトインスリンより高用量側にシフトしていた。ヒトインスリンとの比較による本薬の hIR の自己リン酸化及び PKB のリン酸化作用とその 95 %信頼区間は、それぞれ 15.5 [10.6, 22.6] 及び 24.5 [20.7, 29.2] %であった。本薬とヒトインスリンの最大反応は同程度であったことから、本薬は完全アゴニストであると推察された。

また、hIR を過剰発現させた CHO 細胞を用いて、本薬 1000 nmol/L 又はヒトインスリン 10 nmol/L で 30 分間刺激された。その結果、hIR 刺激直後のリン酸化の初期値はヒトインスリン及び本薬で同程度であり、初期値に対するシグナルの減衰速度（その後の時間での初期値に対する割合）は本薬とヒトインスリンで類似していた。

④ 生物反応（4.2.1.1.8、4.2.1.1.10～14）

i) 脂肪細胞の代謝

ラット精巣上体の脂肪組織から採取した初代培養脂肪細胞を用いて、1 %HSA 存在下で [³H] -グルコースとともに本薬又はヒトインスリンで 2 時間刺激した後、脂質が抽出され、 [³H] -グルコースの取込み量が測定された結果、脂質生成が促進され、本薬及びヒトインスリンの EC₅₀ 値（平均値±標準偏差）はそれぞれ 3782.9±1363.8 及び 21.4±6.0 pmol/L であった。ヒトインスリンとの比較による本薬の脂質生成作用とその 95 %信頼区間は 0.55 [0.52, 0.58] %であった。本薬とヒトインスリンの最大反応は同程度であったことから、本薬は完全アゴニストであると推察された。

Simpson-Golabi-Behmel syndrome 患児の皮下脂肪組織の間質細胞由来の脂肪細胞（以下、「SGBS 細胞⁴」）を用いて、1 %HSA 存在下でサイトカラシン B 存在下又は非存在下で [¹⁴C] -グルコースとともに、本薬又はヒトインスリンで 4 時間刺激した後、 [¹⁴C] -グルコースの細胞内取込み量が測定された。サイトカラシン B 非存在下でのグルコース取込み量からサイトカラシン B 存在下でのインスリン非依存性のグルコース取込み量を差引き、インスリン依存性のグルコース取り込み量が算出された結果、本薬又はヒトインスリン処置によりグルコースの取込みが促進され、本薬及びヒトインスリンの EC₅₀ 値とその 95 %信頼区間は 6683 [4870, 9171] 及び 98 [75, 128] pmol/L であり、ヒトインスリンとの比較によるグルコース取込み促進作用とその 95 %信頼区間は 1.47 [1.07, 2.01] %であった。

また、SGBS 細胞を 1 %HSA 存在下で本薬又はヒトインスリンとともにイソプロテレノール（10 nmol/L）で 4 時間刺激した後、細胞から培地中に放出されたグリセロール量を算出するため、グリセロキナーゼによりグリセロールからグリセロリン酸に変換する際に消費される ATP 量が測定された。さらに、培地中に放出された遊離脂肪酸が測定された。その結果、本薬及びヒトインスリン処置によりグリセロール放出量及び遊離脂肪酸量が抑制され、グリセロール放出量に対する本薬及びヒトインスリンの IC₅₀ 値とその 95 %信頼区間は 760 [534, 1083] 及び 14 [10, 19] pmol/L であり、遊離脂肪酸量については 1164 [909, 1491] 及び 20 [16, 25] pmol/L であった。ヒトインスリンとの比較によるグリセロ

⁴ 完全分化の脂肪細胞。

ール放出量及び遊離脂肪酸量に対する作用とその 95 %信頼区間は 1.81 [1.27, 2.58] 及び 1.73 [1.35, 2.22] %であった。

ii) 肝細胞の代謝

雄性ラットから単離された初代培養肝細胞を用いて、各種濃度の HSA (0、0.1、0.5 及び 1 %) 存在下で本薬又はヒトインスリンで 18~24 時間刺激した後、細胞内グリコーゲン含量が測定された。また、0.1 %HSA 存在下でグルカゴン (0.1 nmol/L) 及びグルコース (1.5 mmol/L) で 2 時間前処置した後、0.1 %HSA 存在下で本薬又はヒトインスリンで 2 時間刺激後、糖新生の律速酵素であるホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (以下、「PEPCK」) の mRNA レベルが測定された⁵。その結果、ヒトインスリンと同様に本薬処置によりグリコーゲン蓄積が促進され、0、0.1、0.5 及び 1 %HSA 存在下 (以下同順) における本薬のグリコーゲン蓄積の EC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) は 2.6±0.3、8.0±1.3、13.5±4.2 及び 92.4±61 nmol/L、ヒトインスリンでは 0.50±0.08、0.67±0.18、0.55±0.14 及び 0.62±0.12 nmol/L であった。ヒトインスリンとの比較によるグリコーゲン蓄積に対する作用は 21.3±4.4、10.1±4.5、4.5±1.2 及び 3.3±1.6 %であった。本薬とヒトインスリンの最大反応は同程度であったことから、本薬は完全アゴニストであると推察された。

PEPCK 発現についても、ヒトインスリンと同様に本薬処置により抑制され、0.1 %HSA 存在下における本薬及びヒトインスリンの IC₅₀ 値はそれぞれ 0.11 及び 0.01 nmol/L であり、ヒトインスリンとの比較による PEPCK 発現に対する作用 (平均値±標準誤差) は 13.4±2.1 % であった。

iii) 筋細胞の代謝

不死化したヒト骨格筋細胞及びラット骨格筋から単離された初代培養骨格筋細胞 (サテライト細胞) を用いて、0.1 %HSA 存在下で [¹⁴C] -グルコースとともに本薬又はヒトインスリンで 2 時間刺激した後、グリコーゲン合成能が測定された。その結果、ヒトインスリンとの比較によるグリコーゲン合成に対する作用とその 95 %信頼区間はヒトでは 4.39 [3.20, 6.03] %、ラットでは 3.86 [2.58, 5.77] %であった。

また、不死化したヒト骨格筋細胞を用いて、0.1 又は 0.5 %HSA 存在下で [¹⁴C] -グルコースとともに本薬又はヒトインスリンで 2 時間刺激した後、グリコーゲン合成能が測定された。その結果、本薬及びヒトインスリンの EC₅₀ 値とその 95 %信頼区間は、0.1 %HSA 存在下では 793 [646, 1291] 及び 50 [36, 71] nmol/L、0.5 %HSA 存在下では 3479 [2258, 5360] 及び 26 [17, 39] nmol/L であり、ヒトインスリンとの比較によるグリコーゲン合成に対する作用は 0.1 %HSA 存在下では 5.5 [3.9, 7.8]、0.5 %HSA 存在下では 0.7 [0.4, 1.0] % であった。ヒト及びラット骨格筋細胞における本薬とヒトインスリンの最大反応は同程度であったことから、本薬は完全アゴニストであると推察された。

さらに、hIR を過剰発現させた L6-hIR 細胞を用いて、0.1 %HSA 存在下で [¹⁴C] -グルコースとともに各種濃度の本薬又はヒトインスリンで 2 時間刺激した後、グリコーゲン合成時のグルコース取込み量が測定された。その結果、本薬及びヒトインスリンのグリコーゲン合成促進作用の EC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) は 51.5±15.0 及び 6.7±1.3 pmol/L であり、

⁵ ラット肝 RNA を基準として PEPCK の mRNA の相対量を求め、18srRNA で標準化。

ヒトインスリンとの比較によるグリコーゲン合成促進作用とその 95 %信頼区間は 11.5 [8.8, 15.2] %であった。本薬とヒトインスリンの最大反応は同程度であった。

iv) MCF-7 細胞の代謝

本薬の代謝能と細胞増殖誘発能の比較をするため、インスリンに応答して増殖するヒト乳がん細胞株である MCF-7 細胞を用いて、0.1 %ウシ胎児血清（以下、「FCS」）存在下で [¹⁴C] -グルコースとともに各種濃度の本薬又はヒトインスリンで 3 時間刺激した後、グリコーゲン合成時の [¹⁴C] -グルコース取込み量が測定された。その結果、本薬及びヒトインスリン処置により用量依存的に MCF-7 細胞のグリコーゲン合成が促進された。本薬ではヒトインスリンと同様の最大反応がみられたが、本薬及びヒトインスリンのグリコーゲン合成促進作用の EC₅₀ 値とその 95 %信頼区間は、101.0 [63.25, 161.3] 及び 7.592 [4.674, 12.33] nmol/L であり、本薬の用量反応曲線は高用量側にシフトしていた。ヒトインスリンとの比較によるグリコーゲン合成促進作用とその 95 %信頼区間は 7.7 [5.1, 11.8] %であった。

⑤ 細胞増殖誘発能 (4.2.1.1.20~38)

i) MCF-7 細胞

MCF-7 細胞に、0.1% FCS 存在下で各種濃度の本薬、ヒトインスリン、インスリン X10（陽性対照）又はヒト IGF-1（陽性対照）で約 24 時間刺激した後、 [³H] -チミジンを加え、 [³H] -チミジン取込み量が測定された結果、ヒトインスリンとの比較による本薬の細胞増殖誘発能は 8.5 %（平均値）であった。

ii) ヒト乳腺上皮細胞

初代培養ヒト乳腺上皮細胞に、アルブミン非存在下で各種濃度の本薬、ヒトインスリン、インスリン X10 又はヒト IGF-1 で 24 時間刺激した後、 [³H] -チミジンを加え、 [³H] -チミジン取込み量が測定された結果、ヒトインスリンとの比較による本薬の細胞増殖誘発能は 6.6 %（平均値）であった。

iii) 大腸がん細胞

ヒト大腸腺がん細胞に、0.1% FCS 存在下で各種濃度の本薬、ヒトインスリン、インスリン X10 又はヒト IGF-1 で 24 時間刺激した後、 [³H] -チミジンを加え、 [³H] -チミジン取込み量が測定された結果、ヒトインスリンとの比較による本薬の細胞増殖誘発能は 5.4 %（平均値）であった。

iv) L6-hIR 筋芽細胞

L6-hIR 細胞に、0.1% FCS 存在下で各種濃度の本薬、ヒトインスリン、インスリン X10 又はヒト IGF-1 で 18~20 時間刺激した後、 [³H] -チミジンを加え、 [³H] -チミジン取込み量が測定された結果、ヒトインスリンとの比較による本薬の細胞増殖誘発能は 9.6 %（平均値）であった。

2) *In vivo* 試験

① ラットにおけるインスリン負荷グルコースクランプ (4.2.1.1.15)

クランプの7~9日前にカテーテルが挿入され、クランプ前に一晩絶食された雄性正常ラット（各群5例）の無拘束下での状態（以下、「ベースライン状態」）が90分間記録され、本薬群では本薬（2.7 nmol/kg）が、ヒトインスリン群では溶媒⁶がポラス静脈内投与（2 mL/kg）された後、本薬群では本薬が、ヒトインスリン群ではヒトインスリンがいずれも15又は30 pmol/kg/minで投与開始300分後まで持続静脈内注入された。また、雄性 Zucker 肥満ラット（本薬群各投与量4例、ヒトインスリン群各投与量5例）についても同様に、ベースライン状態が90分間記録された後、本薬群では本薬（2.7 nmol/kg）が、ヒトインスリン群では溶媒がポラス静脈内投与され、ヒトインスリン群ではヒトインスリンが45又は90 pmol/kg/min、本薬群では本薬が90又は180 pmol/kg/minで投与開始300分後まで持続静脈内注入された。いずれの動物でも血漿中グルコースが10分間隔で継続的に測定され、正常範囲の血糖値を維持するようにグルコース注入速度（以下、「GIR」）が調整され、最後の1時間におけるGIR（平均値）が評価された。また、³H]-グルコースが0.8 µCi/kg/minで持続静脈内注入され、グルコース生成速度⁷（以下、「Ra」）及びグルコース消失速度⁸（以下、「Rd」）が算出された。クランプ終了45分前に2-デオキシ-D-[1-¹⁴C]-グルコース（以下、「¹⁴C]-2DG」）が静脈内投与された後、クランプ終了時まで経時的に血液が採取され、クランプ終了時に精巢上体及び皮膚の白色脂肪並びに筋組織（ヒラメ筋並びに赤色及び白色腓腹筋）が摘出され、組織中のグルコース取込み量が測定された。本薬又はヒトインスリン注入開始直前（0分）及びクランプ終了時（300分）に、血漿中の本薬濃度及びヒトインスリン濃度が酵素免疫吸着測定法（以下、「ELISA法」）、Cペプチド濃度が放射免疫測定法（以下、「RIA法」）により測定された。

正常ラットの投与300分後の定常状態におけるGIR（平均値±標準誤差、以下同様）は、ヒトインスリン15及び30 pmol/kg/min投与時でそれぞれ13.6±1.1及び23.0±1.0 mg/kg/min、本薬15及び30 pmol/kg/min投与時でそれぞれ8.3±1.8及び16.0±1.2 mg/kg/minであった。また、Zucker肥満ラットの投与300分後の定常状態におけるGIRは、ヒトインスリン45及び90 pmol/kg/min投与時でそれぞれ7.8±0.8及び13.3±1.7 mg/kg/min、本薬90及び180 pmol/kg/min投与時でそれぞれ8.3±0.9及び13.1±2.7 mg/kg/minであった。片対数でプロットした用量反応の回帰直線の水平距離から算出されたヒトインスリンと比較したGIRに対する本薬のモルあたりの効力比は、正常ラットでは65%、Zucker肥満ラットでは47%であった。

³H]-グルコースを用いて測定されたRaについて、正常ラットでのクランプ時とベースライン状態の差（以下、「ΔRa」）は、ヒトインスリン15及び30 pmol/kg/min投与時でそれぞれ-4.9±0.7及び-4.7±0.9 mg/kg/min、本薬15及び30 pmol/kg/min投与時でそれぞれ-2.7±0.3及び-4.1±0.5 mg/kg/minであった。Rdについて、クランプ時とベースライン状態の差（以下、「ΔRd」）は、ヒトインスリン15及び30 pmol/kg/min投与時でそれぞれ8.3±1.5及び18.0±1.3 mg/kg/min、本薬15及び30 pmol/kg/min投与時でそれぞれ5.6±1.6及び11.8±1.5

⁶ 0.007%ポリソルベート20、5 mmol/Lリン酸ナトリウム（pH7.4）及び0.1 mol/L塩化ナトリウム

⁷ （内因性グルコース生成率と外因性グルコース注入率の総和）－（Basal状態でのGIR）

⁸ （内因性グルコース生成率と外因性グルコース注入率の総和）－[0.65（取得したフラクション量）×270 mL/kg（グルコースの分布量）×dG/dt（G；血漿グルコース濃度（mg/mL））]

mg/kg/min であった。Zucker 肥満ラットの ΔRa について、ヒトインスリン 45 及び 90 pmol/kg/min 投与時でそれぞれ -1.6 ± 0.2 及び -2.5 ± 0.4 mg/kg/min、本薬 90 及び 180 pmol/kg/min 投与時でそれぞれ -1.1 ± 1.0 及び -2.8 ± 1.0 mg/kg/min であった。 ΔRd について、ヒトインスリン 45 及び 90 pmol/kg/min 投与時でそれぞれ 6.1 ± 0.7 及び 10.1 ± 1.5 mg/kg/min、本薬 90 及び 180 pmol/kg/min 投与時でそれぞれ 7.4 ± 1.5 及び 9.7 ± 2.2 mg/kg/min であった。

各種骨格筋組織及び脂肪組織への $[^{14}C]$ -2DG 取込みに関して、ヒトインスリンと本薬で違いはみられなかった。

② ブタにおける正常グルコースクランプ (4.2.1.1.16~18)

一晚絶食後の雌性ブタ ■■■■ 本薬ヘキサマー群 6 例、インスリン デテミル (以下、「IDet」) 群 7 例) に、■■■■ 本薬ヘキサマー ■■■■ mmol/L) 又は IDet 216 nmol/例が単回皮下投与された。同時に正常血糖を維持するように 20%グルコース水溶液の静脈内注入速度が 24 時間調整され、血漿中グルコース濃度が注入前 60 分から注入開始 24 時間後まで一定間隔で測定され、GIR が算出された結果、■■■■ 本薬ヘキサマーでは投与約 6 時間後に最大作用が認められ、その後 18 時間後まで作用の持続が認められた。血中濃度については、投与約 5 時間後に最高濃度となり、18~24 時間後にも低いながらも測定可能な量が認められた。

また、一晚絶食後の雌性ブタ (8 例) に、■■■■ 本薬ヘキサマー ■■■■ 及び ■■■■ mmol/L) 又はインスリン グラルギン (遺伝子組換え、以下、「IGlar」) (0.6 mmol/L) 216 nmol/例がクロスオーバー法により単回皮下投与され、空腹時血糖値を維持するように 20%グルコース水溶液の静脈内注入速度が 24 時間調整され、血漿中グルコース濃度が注入前 60 分から注入開始 24 時間後まで一定間隔で測定され、GIR が算出された。各投与の間には 1 週間のウォッシュアウト期間が設定された。その結果、■■■■ 本薬ヘキサマー ■■■■、■■■■ mmol/L 及び IGlar 0.6 mmol/L を投与したときのグルコース濃度 (平均値 \pm 標準誤差、以下同様) は、それぞれ 4.46 ± 0.13 、 4.46 ± 0.07 及び 4.40 ± 0.10 mmol/L と同程度であり、■■■■ ■■■■ 本薬ヘキサマーの GIR 推移は ■■■■ mmol/L 投与時より ■■■■ mmol/L 投与時の方が平坦で持続性がみられた。血中濃度についても ■■■■ mmol/L 投与時より ■■■■ mmol/L 投与時の方が平坦で持続性がみられた。

さらに、一晚絶食後の雌性ブタ (7 例) に、■■■■ 含量の異なる 2 種の ■■■■ 本薬ヘキサマー (■■■■ mmol/L) 及び ■■■■ 本薬ヘキサマー (■■■■ mmol/L) 324 nmol/例がクロスオーバー法により単回皮下投与され、それとは別の雌性ブタ (4 例) に ■■■■ 本薬ヘキサマー ■■■■ mmol/L) 324 nmol/例が単回皮下投与された。空腹時血糖値を維持するように 20%グルコース水溶液の静脈内注入速度が 24 時間調整され、血漿中グルコース濃度が注入前 60 分から注入開始 24 時間後まで一定間隔で測定され、GIR が算出された。その結果、■■■■ 本薬ヘキサマーと ■■■■ 本薬ヘキサマーを投与したときのグルコース濃度はそれぞれ 4.24 ± 0.14 及び 4.22 ± 0.11 mmol/L と同程度であり、■■■■ 本薬ヘキサマーが投与されたときのグルコース濃度は 4.33 ± 0.18 mmol/L であった。■■■■ 本薬ヘキサマー投与時と ■■■■ 本薬ヘキサマー投与時の GIR プロファイルは異なり、■■■■ 本薬ヘキサマーの作用プロファイルは ■■■■ 本薬ヘキサマーより平坦で、最大作用も低値を示した。24 時間のグルコース利用 (平

均値±標準誤差)は、**■**本薬へキサマー投与時で 8037±4319 mg/kg、**■**本薬へキサマー投与時で 6002±2391 mg/kg であった。また、**■**本薬へキサマー投与時では、**■**本薬へキサマー投与時と **■**本薬へキサマー投与時の中間に位置する作用プロファイルを示し、24 時間のグルコース利用は 7529±4576 mg/kg であった。

(2) 副次的薬理試験

受容体選択性 (4.2.1.2.1)

67 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに本薬 1000 nmol/L が処置され、本薬の受容体結合阻害作用が検討された結果、50 %以上の作用を示すものはなかった(最大で 34 %)。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響 (4.2.1.3.1)

雄性ラット(各群 6 例)に、本薬(3、30 及び 300 nmol/kg)、クロルプロマジン 5 mg/kg(陽性対照)又は溶媒⁹が単回皮下投与され、投与 2、4、6 及び 24 時間後に Irwin 試験法により行動への影響が観察された結果、クロルプロマジン群では自発運動の低下、無気力等、薬剤投与による影響が認められたものの、本薬群ではいずれの投与量においても投与 24 時間の観察期間中に有意な行動変化は認められなかった。

2) 心血管系に対する影響 (4.2.1.3.2~4)

① *In vitro* 試験

ウサギ心臓から摘出したプルキンエ線維を用いて、試験液中で本薬(10、100 及び 1000 nmol/L)又は溶媒¹⁰が処置され、0.5 及び 1 Hz の電気刺激による活動電位パラメータに及ぼす影響が検討された。その結果、本薬のいずれの投与量でも、静止膜電位(RMP)、最大脱分極率(MRD)、立ち上がり振幅(UA)又は活動電位持続時間(APD)に影響は認められなかった。

② *In vivo* 試験

雌性イヌ(5 例)に、本薬 24 nmol/kg 又は溶媒⁹が覚醒下でクロスオーバー法により単回皮下投与された。各投与には最低 3 日間のウォッシュアウト期間が設けられた。投与前、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5 及び 24 時間後に血圧及び心電図が測定され、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数及び PQ、QRS 及び QT 間隔が計測された。その結果、本薬投与から投与 24 時間後までの収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心電図パラメータ(PQ、QRS 及び QT 間隔)に影響は認められなかった。本薬投与後に心拍数の増加傾向が認められ、血糖値低下に起因する変化と考えられたが、対照群と比較して有意な差は認められなかった。溶媒投与時では投与 24 時間後の血糖値に変化が認められな

⁹ 16 mmol/L (1.50 mg/mL) フェノール、16 mmol/L (1.72 mg/mL) m-クレゾール、16.0 mg/mL グリセロール、7 mmol/L (1.25 mg/mL) リン酸水素二ナトリウム・二水和物、10 mmol/L (0.58 mg/mL) 塩化ナトリウム (pH=7.5)

¹⁰ 0.1 %HSA を含有する塩溶液(108.2 mmol/L 塩化ナトリウム、4.0 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1.8 mmol/L リン酸二水素ナトリウム、1.0 mmol/L 塩化マグネシウム、25 mmol/L 炭酸水素ナトリウム、55 mmol/L D-グルコース)

かったのに対し、本薬投与時では血糖値の低下が認められた（溶媒投与前後の血糖値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 4.92 ± 0.09 及び 5.38 ± 0.12 mmol/L、本薬投与前後の血糖値はそれぞれ 4.74 ± 0.17 及び 3.04 ± 0.46 mmol/L）。

また、人工呼吸器下でグルコースクランプが施行された麻酔雄性イヌ（本薬群 4 例、対照群 2 例）に本薬（4、8 及び 12 nmol/kg の順）又は溶媒⁹が 60 分間隔で 3 回静脈内投与され、心電図（RR、PR、QT、QRS、QTcB、QTcF、QTcV¹¹）及び動脈圧、心拍数、左心室圧に及ぼす影響が検討された。本薬の累積投与量は 24 nmol/kg、総投与液量は 1.5 mL であった。その結果、本薬は心電図及び全身性血行力学に対して影響を示さなかった。

3) 呼吸器系に対する影響 (4.2.1.3.5)

雄性ラット（各群 8 例）に、本薬（3、30 及び 300 nmol/kg）又は溶媒⁹が単回皮下投与され、呼吸数、一回換気量及び毎分換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬 3 及び 30 nmol/kg 投与では、呼吸パラメータに対して統計学的に有意な影響は認められなかった。300 nmol/kg 投与では投与 5、6 及び 24 時間後の測定前にそれぞれ 1、3 及び 8 例に重度の呼吸数の減少等を含む影響が認められたことから、投与 24 時間後の観察は行われず試験が中止された。本薬 300 nmol/kg 群では、1 分間あたりの呼吸数（最小二乗平均値）が投与 5 及び 6 時間後にそれぞれ 74 及び 72 回となり、対照群の 111 回（いずれの時間も）と比較して有意な減少が認められた。また、一回換気量（最小二乗平均値）が投与 5 及び 6 時間後にはそれぞれ 2.1 及び 2.0 mL となり、対照群の 1.5 mL（いずれの時間も）と比較して有意な増加が認められた。1 分間あたりの換気量は投与 6 時間後に 136 mL となり、対照群の 158 mL と比べ有意な減少が認められた。試験中止前に測定された 300 nmol/kg 投与時の血糖値は 1.3～5.4 mmol/L であり、施設背景値としての通常の血糖値（6.7～14.5 mmol/L）と比べ低値となり、重度の低血糖と推察された。申請者は、本薬 300 nmol/kg 投与でみられた呼吸機能パラメータの所見について、血糖に対する本薬の薬理作用と関係している可能性が高く、また、拘束下での摂餌制限によるストレスの増大と摂餌による低血糖是正が不可能であったことによる結果であると考察している。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬がマルチヘキサマーを形成すること、また、亜鉛が遊離することによりモノマーとなることを確認した試験（電顕等）等があれば提示した上で、本薬の持続性を示す機序について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のマルチヘキサマー形成及び亜鉛依存性の解離はサイズ排除クロマトグラフィー及び透過型電子顕微鏡を用いた *in vitro* 試験で確認した。本薬の可溶性マルチヘキサマー形成を確認する方法として、本薬の臨床試験用製剤中の状態を模した条件（フェノール及び亜鉛存在下）及び皮下組織の状態を模した生理的条件（フェノー

¹¹ Van de Water's の式（QT 間隔-0.087（RR 間隔-1000））から算出された値。

ル非存在かつ亜鉛存在下のトリス緩衝液¹²⁾でサイズ排除クロマトグラフィーを実施し、本薬の可溶性構造体の分子サイズを検討した。フェノール存在下では本薬はジヘキサマーの分子サイズに一致する溶出時間でカラムから溶出したのに対し、フェノール非存在下では溶出時間はより短縮し、本薬が極めて大きい分子サイズ (>5,000 kD) の構造を形成していることが示された。生理的条件下のフェノール非存在下で実施した透過型電子顕微鏡での観察により、これらの大きな分子サイズの構造体は平均幅 6.3±0.9 nm の長鎖型であることが確認され、この幅が亜鉛を含むインスリンヘキサマーの直径に近いことから、構造体はマルチヘキサマーであると判断した。これらの長鎖型の構造体はフェノール存在下では観察されなかった。

亜鉛の減少による本薬モノマーの解離は、フェノール非存在のトリス緩衝液¹³⁾中で種々の亜鉛濃度条件下でサイズ排除クロマトグラフィーを実施して検討した。高濃度の亜鉛存在下で本薬は主として大きな分子サイズのマルチヘキサマーとして溶出したのに対し、亜鉛濃度が低下すると分子サイズの小さい本薬モノマーへの解離が増加し、亜鉛非存在下では本薬モノマーのみが観察された。これらの結果から、製剤中の高濃度亜鉛により注射部位で本薬はマルチヘキサマーを形成し、単純拡散により亜鉛濃度が低下するにつれて本薬はモノマーに解離していくという機序が支持された。さらに、マルチヘキサマーの形成は可逆性でかつ本薬モノマーが放出されることを示すために、フェノール非存在下での本薬溶液に EDTA を加え、亜鉛をキレートした条件で透過型電子顕微鏡で観察した。その結果、長鎖型の構造体の消失が認められたことから、マルチヘキサマーの形成は亜鉛依存性でかつ可逆性であることが認められた (Jonassen I, *et al.*, *Pharm. Res.*, 2012; Apr 7 [Epub ahead of print])。

以上より、製剤中で本薬はジヘキサマーを形成し、生理的条件下ではマルチヘキサマーを形成することが示され、亜鉛濃度が低下することにより本薬マルチヘキサマーはモノマーへ解離し、皮下からの緩徐で安定した本薬の吸収をもたらすと推測された。また、作用の持続性には、アルブミンも関わっている。非臨床で検討した動物種 (ラット、イヌ、ブタ) で、本薬の $t_{1/2}$ は皮下投与時と静脈内投与時で異なっており、皮下投与時の $t_{1/2}$ は静脈内投与時の $t_{1/2}$ と比較して長かった。皮下投与時と静脈内投与時で $t_{1/2}$ が異なることから、*in vivo* での本薬の消失速度を律速 (延長) しているのは、一旦吸収された本薬のインスリン受容体を介する消失速度ではなく、吸収速度そのものであると考える。吸収速度律速性の薬物動態を示す化合物の $t_{1/2}$ は吸収速度で決定され、インスリン分子では吸収速度は分子サイズに大きく依存し、インスリンのモノマー (~6 kD) の吸収は速やかであるが、アルブミンに結合したインスリン (~72 kD) の吸収はより緩徐である。本薬の可溶性マルチヘキサマー (>5,000 kD) は大きいいためそのままでは吸収されないことから、本薬の吸収を律速するのはマルチヘキサマーからモノマーへの解離であり、皮下におけるアルブミンとの結合も本薬吸収の全体的な延長に寄与するものの、その程度は小さいと考える。

以上より、本薬の皮下投与時のマルチヘキサマー形成による緩徐な吸収が本薬の消失を律速しており、それが本薬の長い持続性の要因と考える。

機構は、回答を了承した。

¹²⁾ 140 mmol/L 塩化ナトリウム、1.54 mmol/L アジ化ナトリウム及び 10 mmol/L トリスヒドロキシメチルアミノメタン (pH=7.4)

¹³⁾ 10 mol/L トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩酸塩、140 mmol/L 塩化ナトリウム (pH=7.4)

(2) インスリン デテミルとの比較について

機構は、本薬と IDet との薬理作用 (*in vitro* 及び *in vivo* を含む) の違いについて、本薬と IDet の脂肪酸の側鎖の違いがマルチヘキサマーの形成やアルブミン結合等にどのように影響し、薬理作用にどのように反映されるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬及び IDet の分子構造は類似している。いずれにおいても、ヒトインスリンの B 鎖 30 位のスレオニン残基が欠失し、B 鎖 29 位のリジン残基に脂肪酸側鎖を結合させた構造を有する。本薬には γ -グルタミン酸を介して炭素数 16 の脂肪酸 (ヘキサデカン二酸) が結合され、IDet には炭素数 14 の脂肪酸 (テトラデカン酸) 側鎖が結合されている。本薬と IDet の *in vitro* の生物学的特性を比較すると、ヒト及びラット肝細胞膜標本におけるヒトインスリンとの相対効力とその 95%信頼区間は、本薬では 3.5 [1.5, 8.2] 及び 3.3 [1.3, 4.8]、IDet では 7.0 [5.2, 9.4] 及び 4.9 [4.3, 5.5] であり、本薬及び IDet ともヒトインスリン受容体との親和性は弱かった (Sørensen AR, *et al.*, *Diabetes Obes Metab*, 2010; 12: 665-73)。また、本薬及び IDet はアルブミンと結合するが、本薬のアルブミン親和性は IDet よりも 2.5 倍強い。本薬及び IDet のアルブミン結合能について、細胞を用いた代謝反応系においてアルブミン濃度を増加させると、用量反応曲線は高用量側にシフトする。ラットの脂肪細胞における脂質生成刺激の検討において、アルブミン濃度を増加させると本薬及び IDet のヒトインスリンに対する相対効力は減弱する。以上より、本薬と IDet ではインスリン受容体及びアルブミンとの結合性は概ね類似していると考えられる。

しかしながら、本薬では IDet と異なる側鎖が導入されたことにより、本薬はフェノール非存在下でマルチヘキサマーを形成できる一方、同じ生理的条件下で IDet はマルチヘキサマーを形成することはできない (Jonassen I, *et al.*, *Pharm. Res*, 2012; Apr 7 [Epub ahead of print])。注射部位における本薬のマルチヘキサマー形成は本薬の緩徐な吸収に寄与しており、本薬は IDet より平坦で安定した薬物動態プロファイルを示す。正常ラットにおいて本薬はヒトインスリンの 65% の効力を有する一方、IDet はヒトインスリンの約 10% と効力が極めて弱い。IDet の薬理学的作用が本薬より弱い原因として、XXXXXXXXXX (XXXX) が考えられる。ヒトインスリンに対する本薬及び IDet の相対的疎水性を検討した結果、0.87 及び 113 であり、IDet ではヒトインスリンより高い疎水性を示していた。また、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) 処置により IDet の $AUC_{170-210 \text{ min}}$ は未処置の 7313 から 22210 pmol/L へと増加し、 $GIR_{10-210 \text{ min}}$ は未処置の 6.6 から 17.9 mg/kg/min へと増加した。したがって、IDet は XXXXXXXXXX (XXXX) を受けることにより、ラットにおける IDet の *in vivo* の効力が本薬より弱いと考える。

機構は、回答を了承した。

(3) 細胞増殖誘発能について

機構は、本薬の細胞増殖誘発能がヒトに及ぼす影響について、代謝能との関連を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。インスリン受容体の発現が高い生体内での細胞（例えば、肝、筋肉、脂肪）ではインスリンに反応して増殖しないことから、ヒトインスリン受容体を高発現させた IGF-1 にはほとんど反応しない L6-hIR 細胞を用い、またその他に MCF-7 細胞等も用いて本薬の細胞増殖能をヒトインスリンと比較した。その結果、本薬はヒトインスリンより低い細胞増殖誘発能を示しているものの、インスリン受容体に対する親和性もヒトインスリンより低く、また、アルブミン濃度も加味すると、代謝能を示す濃度条件下において細胞増殖誘発能はヒトインスリンと変わらなかった。したがって、本薬の代謝能と細胞増殖能のバランスはヒトインスリンと同様と考える。また、本薬の増殖促進作用に高い感受性を有する細胞種は認められなかった。ヒトに対する影響について、インスリンアナログ治療と悪性腫瘍／新生物との関連性について検討した報告は多いものの、インスリン療法の発癌リスクへの影響及びインスリンアナログとヒトインスリンの発癌リスクに明確な違いがみられるかどうかについては、明確な統一見解は得られていない。本剤及び本薬と超速効型のインスリン アスパルト（遺伝子組換え）の配合剤（以下、「IDegAsp」）のグローバル併合データ¹⁴において、悪性新生物の発生頻度について本剤/IDegAsp 併合群と対照薬併合群との間に違いは認められなかった（本剤/IDegAsp 併合群 0.9 件/100 人・年、対照薬併合群 0.8 件/100 人・年）。なお、悪性新生物の種類により発生頻度に群間でばらつきが認められたが、がん種別の発生頻度が低いことによる偶発所見であると考えられる。

以上より、非臨床試験において本薬はヒトインスリンと同一の機序で作用し、本薬の細胞増殖誘発能がヒトインスリンよりも増強される可能性を示唆する所見も認められず、また、臨床試験においても悪性新生物の発生頻度に本剤/IDegAsp 併合群と対照薬併合群で全般的に違いはなかった。したがって、本薬の悪性新生物に関する安全性の懸念はないと考える。

機構は、非臨床試験における申請者の回答を了承するが、ヒトに及ぼす影響については臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (4) 安全性について 4) 新生物」の項を参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬、本薬の放射性標識体をラット、イヌ及びブタに静脈内投与又はマウス、ラット、イヌ、ウサギ及びブタに皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本剤を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。血清中及び血漿中本薬濃度の測定には ELISA 法が用いられた。マウスにおける血清中本薬濃度の定量下限は 37.8 pmol/L、ラットにおける血清中及び血漿中本薬濃度の定量下限は 320 及び 63.5 pmol/L、ウサギにおける血清中本薬濃度の定量下限は 20 pmol/L、イヌにおける血清中及び血漿中本薬濃度の定量下限は 27 及び 19.6 pmol/L であった。

¹⁴ 本剤又は IDegAsp が投与され、2011 年 1 月 31 日までに完了した検証的試験 17 試験（本剤：国際共同治験（3585、1 型）、国際共同治験（3586、2 型）、3579 試験（2 型）、3580 試験（2 型）、3582 試験（2 型）、3583 試験（1 型）、3668 試験（2 型）、3672 試験（2 型）、3718 試験（2 型）、3724 試験（2 型）、3770 試験（1 型）、IDegAsp：国際共同治験（3597、2 型）、3590 試験（2 型）、3592 試験（2 型）、3593 試験（2 型）、3594 試験とその延長試験（3645））の併合データ（安全性解析対象集団：本剤/IDegAsp 併合群 5635 例、対照薬併合群 3306 例）。

生体試料中の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィが用いられた。代謝物の測定には、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.4.4, 4.2.3.2.2, 4.2.3.2.5~9, 4.2.3.5.2.1, 4.2.3.7.7.2~3)

雌雄マウスに本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 雌雄マウスに本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

試験名	209388 試験 ^{a)}			209479 試験 ^{b)}		
	25	150	250	15	40	75
投与量 (nmol/kg/日)	25	150	250	15	40	75
例数 (雄/雌)	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12
t_{max} (h)	1 1	1 3	1 1	1 1	1 1	1 1
C_{max} (nmol/L)	25.0 24.4	151 135	301 248	24.4 21.3	54.2 55.0	98.6 86.8
AUC_{0-24h} (nmol·h/L)	85.1 82.2	658 624	1380 1160	55.8 58.8 ^{c)}	188 175	312 265
$t_{1/2}$ (h)	— 3.2	3.3 2.8	2.7 3.0	4.3 1.4	— —	3.4 —

上段：雄、下段：雌、—：報告されず

t_{max} ：最高血清中濃度到達時間、 C_{max} ：最高血清中濃度、 AUC_{0-24h} ：投与後 24 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：半減期

- a) 4 週間反復皮下投与毒性試験 (209388 試験) の投与 1 日目のデータ。2 例/時点で 6 時点採血し、パラメータを算出。
b) 13 週間反復皮下投与毒性試験 (209479 試験) の投与 1 日目のデータ。2 例/時点で 6 時点採血し、パラメータを算出。
c) 24 時間後の検体が得られなかったため、 AUC_{0-12h} に基づいて算出。

雌雄ラットに本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 雌雄ラットに本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

試験名	205239 試験 ^{a)}			206538 試験 ^{b)}		206315 試験 ^{c)}			206539 試験 ^{d)}		
	25	150	250	100	200	20	50	125	20	65	100
投与量 (nmol/kg/日)	25	150	250	100	200	20	50	125	20	65	100
例数 (雄/雌)	9/9	9/9	9/9	12/12	12/12	9/9	9/9	9/9	20/20	20/20	20/20
t_{max} (h)	1 1	3 3	3 3	3 3	3 3	2 2	2 2	3 3	1 1	3 1	3 3
C_{max} (nmol/L)	35.5 43.2	285 295	380 443	235 204	510 586	38.7 46.2	110 144	310 292	56.6 46.6	179 178	233 241
AUC_{inf} (nmol·h/L)	199 230	1610 1720	2450 2910	1260 1160	2530 2760	207 226	488 505	1480 1460	248 224 ^{e)}	859 974	1290 1310
$t_{1/2}$ (h)	3.5 3.7	3.2 2.9	2.9 2.7	2.7 3.0	2.8 2.6	4.0 3.8	3.2 3.5	3.1 2.9	2.6 —	2.6 2.6	2.9 2.7
CL/f (L/h/kg)	0.13 0.11	0.09 0.09	0.10 0.09	—	—	—	—	—	—	—	—

上段：雄、下段：雌、—：報告されず

t_{max} ：最高血清中濃度到達時間、 C_{max} ：最高血清中濃度、 AUC_{inf} ：無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：半減期、CL/f：みかけのクリアランス

- a) 4 週間反復皮下投与毒性試験 (205239 試験) の投与 1 日目のデータ。3 例/時点で 6 時点採血し、パラメータを算出。
b) 13 週間反復皮下投与毒性試験 (206538 試験) の投与 1 日目のデータ。3 例/時点で 4 時点採血し、パラメータを算出。
c) 26 週間反復皮下投与毒性試験 (206315 試験) の投与 1 日目のデータ。3 例/時点で 6 時点採血し、パラメータを算出。
d) 52 週間反復皮下投与毒性試験 (206539 試験) の投与 1 日目のデータ。4 例/時点で 5 時点採血し、パラメータを算出。
e) AUC_{0-9h}

雌性ウサギに本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 雌性ウサギに本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

試験名	206073 試験 ^{a)}		
投与量 (nmol/kg/日)	5	15	25
例数	6	6	6
t _{max} ^{b)} (h)	6	4.5	6
C _{max} (nmol/L)	20.1	78.2	122
AUC _{inf} (nmol·h/L)	301	1010	1420
t _{1/2} (h)	7.2	4.9	5.5

平均値

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{inf} : 無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2} : 半減期

a) 胚・胎児発生に関する予備的な試験 (206073 試験) の投与開始 1 日目 (妊娠 6 日目) のデータ。

b) 中央値

雌雄イヌに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 雌雄イヌに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

試験名	207374 試験		205238 試験 ^{a)}			206314 試験 ^{b)}		
投与方法	i.v	s.c	s.c			s.c		
投与量 (nmol/kg/日)	4	4	4	8	12	4	8	12
例数 (雄/雌)	3/0	3/0	3/3	3/3	3/3	4/4	4/4	4/4
t _{max} (h)	—	8	4 2	6 3	3 6	5 7	6 7	6 8
C _{max} (nmol/L)	40	5.8	5.6 4.4	7.9 9.5	10 15	6.9 6.7	12 9.7	11 12
AUC _{inf} (nmol·h/L)	95	68	61 36	125 93	163 200	71 77	130 118	139 182
t _{1/2} (h)	3.4	4.0	4.3 3.7	6.9 5.1	8.8 4.5	—	—	—
V _z (L/kg)	0.2	—	—	—	—	—	—	—
CL (L/h/kg)	0.04	—	—	—	—	—	—	—
CL/f (L/h/kg)	—	—	0.07 0.11	0.06 0.09	0.07 0.06	0.06 0.05	0.06 0.06	0.07 0.06
BA (%)	—	74	—	—	—	—	—	—

平均値 (上段: 雄、下段: 雌)、—: 報告されず

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{inf} : 無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2} : 半減期、V_z : 分布容積、CL : クリアランス、CL/f : みかけのクリアランス、BA : バイオアベイラビリティ

a) 4 週間反復皮下投与毒性試験 (205238 試験) の投与 1 日目のデータ。

b) 26 週間反復皮下投与毒性試験 (206314 試験) の投与 1 日目のデータ。

反復皮下投与時の薬物動態について、各動物種における反復投与時の累積係数は、マウスを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.7.7.3) では 0.95~1.5、ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.5) では 0.82~1.2、ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.6) では 2.2~2.9、ラットを用いた 52 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.7) では 1.0~1.6、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備的な試験 (4.2.3.5.2.1) では 1.2~1.4、イヌを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.8) では 1.0~1.9、イヌを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.9) では 1.6~2.8 であった。

(2) 分布 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.4、4.2.2.4.4、5.3.2.1.1~3)

雄性ラット (12 例) に本薬の ³H 標識体 25 nmol/kg が単回皮下投与され、定量的全身オー

トラジオグラフィーが実施された結果、ほとんどの組織で投与 2～5 時間後に最高放射能濃度を示した。各測定時点で 1 度でも血漿中放射能濃度より組織中放射能濃度が高かった（組織/血漿中放射能濃度の値が 1 を超えた）組織は腎臓皮質（2 時間後：1.790、5 時間後：3.060、8 時間後：3.680）及び肝臓（5 時間後：1.420、8 時間後：2.570）のみであった。他の組織の大部分では、組織/血漿中放射能濃度の値は 0.2 未満であった。

雄性イヌ（3 例）に本薬の ^3H 標識体 4 nmol/kg が単回皮下投与され、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能が測定された結果、全血/血漿中濃度の値は約 0.6 であった。

妊娠ラット（4 例）に本薬 125 nmol/kg/日が交配後 6～20 日に皮下投与された結果、胎児血清中曝露量は母体の血清中曝露量の 1/247（投与後 3 時間）及び 1/124（投与後 9 時間¹⁵）であった。

血漿タンパクに対する本薬の解離定数（以下、「 K_d 」）が表面プラスモン共鳴測定法（SPR 法）を用いて検討された結果、ラット、ウサギ、イヌ及びブタにおいてそれぞれ 9.3、4.2、6.4 及び 13 $\mu\text{mol/L}$ であった。なお、遊離のヒト血清アルブミンに対する脂肪酸の K_d は 13 $\mu\text{mol/L}$ であった。

血清アルブミンに対する本薬の結合能が Mini-LeakTM セファロースビーズを用いて検討された結果、ラット、ウサギ、イヌ及びブタにおける K_d （平均値）はそれぞれ 0.56、0.08、0.44 及び 0.25 $\mu\text{mol/L}$ であり、これらの結果は本薬の血清アルブミンへの結合率が 99 %以上であることに相当するものであった（ヒトのデータについては、「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験の概要 (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

(3) 代謝 (4.2.2.4.1、4.2.2.4.3～4、4.2.2.4.6～7)

雌雄ラット（雄：12 例、雌 5 例）に本薬の ^3H 標識体 25 又は 250 nmol/kg が単回皮下投与された結果、血漿中での相対的な曝露量 ($\text{AUC}_{0-12\text{h}}$) は総曝露量（未変化体及び代謝物の AUC の合計、以下同様）に対して本薬、代謝物¹⁶P1、P2 及び P3 でそれぞれ 46～63、18～33、10～11 及び 10～13 %であった。代謝物である P1、P2 及び P3 の相対比は、投与量及び性別によらず同程度であった。

雄性イヌ（3 例）に本薬の ^3H 標識体 4 nmol/kg が静脈内又は単回皮下投与された結果、血清中での相対的な曝露量（静脈内投与： $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 、皮下投与： $\text{AUC}_{0-30\text{h}}$ ）は総曝露量に対して静脈内投与時で本薬、代謝物 S1、S2、S3 及び S4 でそれぞれ 64、7、9、11 及び 10 %、皮下投与時でそれぞれ 48、17、13、11 及び 12 %であった。

正常及び胆管カニュレーション形成雄性ラット（3 例）に本薬の ^3H 標識体 25 nmol/kg が単回皮下投与された結果、尿（投与後 72 時間まで）、糞（投与後 72 時間まで）及び胆汁（投与後 24 時間まで）中に 10 種類を超える放射能成分が観察されたが、投与放射能の 6 %以上を占める成分は認められなかった。

授乳ラット（12 例）に本薬の ^3H 標識体 25 nmol/kg が単回皮下投与された結果、乳汁中に

¹⁵ 1 例が剖検中に死亡したため 3 例のデータ。

¹⁶ ラット血漿中循環代謝物の検討試験 (4.2.2.4.3) の結果、P1 はトリチウム水、P2 は本薬と同一の分子量を有する成分、P3 は S-S 架橋が切断された完全な本薬の B 鎖であると同定された。

は本薬、代謝物 Mi1、Mi2 及び Mi3 が認められ、相対的な曝露量 (AUC_{0-8h}) は総曝露量に対してそれぞれ 26、46、26 及び 2 %であった。血漿中には 7 種類の放射能成分が認められたが、主なものは本薬未変化体、P1 及び P3 であり、それぞれ 49、21 及び 15 %であった。乳汁中及び血漿中の本薬未変化体の AUC_{0-8h} は 19.9 及び 65.2 nmol·h/L であった。

雌雄ラット (各 5 例/グループ) にチトクローム P450 酵素活性に対する本薬の影響を検討するため、本薬 0、25、100 及び 150 nmol/kg/日又は NPH インスリン 100 nmol/kg/日が 2 週間皮下投与された結果、NPH インスリンで認められた影響と同程度であった。

(4) 排泄 (4.2.2.5.1~2)

正常及び胆管カニューレション形成雄性ラット (各 3 例) に本薬の 3H 標識体 25 nmol/kg が単回皮下投与された結果、正常ラットにおける投与 168 時間後までの累積尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、以下同様) は 37.4 及び 22.3 %であり、胆管カニューレション形成ラットにおける投与 96 時間後までの累積尿中、胆汁中及び糞中排泄率は 24.6、18.1 及び 8.9 %であった。後期測定時点 (投与 48 時間後及びそれ以降) では放射能の大部分はトリチウム水であった。

授乳ラット (17 例) に本薬の 3H 標識体 25 nmol/kg が単回皮下投与された結果、すべての測定時点で乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも低く、乳汁放射能濃度/血漿中放射能濃度の値は 0.07 (投与 1 時間後) ~0.67 (投与 8 時間後) の範囲であった。

<審査の概略>

(1) 血清アルブミン濃度が薬物動態に及ぼす影響について

機構は、本薬のアルブミンへの結合率がヒト及び検討したすべての動物で 99 %以上であったことから、血清アルブミン濃度が本薬の薬物動態に及ぼす影響及びアルブミンに結合する薬剤と本薬の相互作用について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト生体内における血清中アルブミン濃度 (通常 600 $\mu\text{mol/L}$ 前後) と比較してヒト推定臨床用量¹⁷投与時の血漿中本薬濃度は非常に低く (0.01 $\mu\text{mol/L}$ 未満)、本薬に結合するアルブミン分子全体の 0.01 %にも満たない。そのため、仮に低アルブミン血症の患者であっても、体内のアルブミンすべてが本薬で飽和された状態になる可能性は極めて低いと考える。同様に、アルブミンに結合する薬剤を競合的に排除する可能性も低いと考える。また、外国人の肝機能障害者における薬物動態試験 (1989 試験) 及び腎機能障害者における薬物動態試験 (1990 試験) において様々な程度の慢性低アルブミン状態にある被験者を組み入れ、血清アルブミン濃度が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、1989 試験においては、血清アルブミン濃度を説明変数とした解析において血清アルブミン濃度の違いによる $AUC_{0-120h,SD}$ への影響は認められず、 $C_{max,SD}$ と血清アルブミン濃度の相関関係も認められなかった。1990 試験においても、血清アルブミン濃度と $AUC_{0-120h,SD}$ 、 $C_{max,SD}$ 及び CL/F_{SD} の相関関係は認められなかった。なお、ヒトで血清アルブミン量が急激に変化する

¹⁷ 日本人が参加した国際共同治験 (1 型糖尿病患者 : 3585 試験、2 型糖尿病患者 : 3586 試験) における日本人集団での本剤の平均用量が 0.26 単位/kg/日であったことから、推定臨床用量が 0.26 単位/kg/日とみなされた。

る例として、大量の出血を伴う外傷又は熱傷が挙げられるが、アルブミン画分も本薬画分も同様に失われるため、アルブミンと本薬の比率に急激な変化が起きるとは考えがたい。以上より、低アルブミン血症患者において本薬投与時に低血糖又は高血糖といった安全性のリスクが増大することはないと考える。

機構は、回答を了承した。

(2) 抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

機構は、抗インスリンデグルデク抗体（以下、「抗デグルデク抗体」）が本薬の薬物動態に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床における抗デグルデク抗体の測定は、主要な反復投与毒性試験の動物を対象に実施した。ラットでは採血可能量に限界があり、同一個体の経時的な血清中本薬濃度は得られなかったことから、抗デグルデク抗体陽性の個体を抽出し、その個体から得た採血時点と同一採血時点における同一投与量群の抗デグルデク抗体陰性個体の血清中本薬濃度との比較を行った。ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験（205239）について、低投与量群（25 nmol/kg/日）では 18 例中 2 例、中投与量群（150 nmol/kg/日）では 18 例中 3 例、高投与量群（250 nmol/kg/日）では 18 例中 2 例が抗デグルデク抗体陽性であったが、いずれも同一採血時点における抗体陰性動物と同様の血清中本薬濃度を示した。ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験（206315）についても、低投与量群（20 nmol/kg/日）では 18 例中 2 例、中投与量群（50 nmol/kg/日）では 18 例中 1 例、高投与量群（125 nmol/kg/日）では 15 例中 4 例が抗デグルデク抗体陽性であったが、低投与量群の 2 例を除いて、抗デグルデク抗体陽性動物は同一採血時点における抗体陰性動物と同様の血清中本薬濃度を示した。なお、低投与量群の 2 例の抗体陽性動物において血清中本薬濃度が高値を示した理由は不明である。なお、イヌでは抗デグルデク抗体は認められなかった。

以上より、非臨床毒性試験において抗デグルデク抗体陽性動物はごく少数例であり、抗デグルデク抗体陰性動物との比較において血清中本薬濃度に概して違いは認められなかったことから、抗デグルデク抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響は認められないと考える。

機構は、回答を了承するが、ヒトにおける抗デグルデク抗体の影響については、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）有効性について及び（4）安全性について 6）抗体産生」の項を参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び強制劣化品による反復投与毒性試験が実施され、本薬の毒性が評価された。なお、本薬のがん原性試験は実施されておらず、反復投与毒性試験成績及び本薬の薬理学的特性からがん原性が評価された。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1.1、4.2.3.2.4）

雌雄ラット（Wistar系、各群雌雄各1例）に本薬3000、9000、18000及び24000 nmol/kgを漸増法で単回皮下投与する試験、及び雌雄ラット（Wistar系、各群雌雄各5例）に本薬24000 nmol/kgを単回皮下投与する試験が実施された結果、18000 nmol/kg群の雌1例で立毛が認められたが、最高投与量まで死亡例は認められず、概略の致死量は24000 nmol/kg超と判断された。

雌雄イヌ（雌雄各1例）に本薬1.5、3、6、12、18及び30 nmol/kgをそれぞれ4日間投与し、3日間の休薬後、次の投与量に移行する用量漸増皮下投与試験が実施された結果、最高投与量まで死亡例は認められず、概略の致死量は30 nmol/kg超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

ラットを用いた4、26及び52週間反復皮下投与毒性試験、イヌを用いた4及び26週間反復皮下投与毒性試験が実施された。これらの試験のうち、ラットではほとんどの試験で抗デグルデク抗体が少数例に検出されたが、本薬の曝露量及び血糖降下作用に影響は認められず、イヌでは抗デグルデク抗体は認められなかった。本薬又はヒトインスリン投与により血糖降下作用が認められ、また、これらの試験の対照群を含めたほぼすべての群で投与部位の出血等の所見が認められた。

1) ラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

雌雄ラット（Wistar系、各群雌雄各10例）に本薬0（溶媒⁹⁾、25、150又は250 nmol/kg/日が4週間皮下投与され、1週間の休薬期間が設定された。150 nmol/kg/日群の雌1例、250 nmol/kg/日群の雄1例、雌4例が低血糖により死亡した。本薬群で肝臓相対重量（体重比）の低値、150 nmol/kg/日以上群で低血糖症状（立毛、よろめき歩行、痙攣等）、摂餌量の高値、肝臓でグリコーゲンの減少を示すHE染色による非染色部位の減少、250 nmol/kg/日群で体重増加量の高値傾向等が認められたが、いずれの所見も本薬の薬理作用に関連した変化と判断された。以上より、無毒性量は250 nmol/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた26週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

雌雄ラット（Wistar系、各群雌雄各20例）に本薬0（溶媒¹⁸⁾、20、50、125 nmol/kg/日又はNPHインスリン80/50 nmol/kg/日¹⁹⁾が26週間皮下投与された。また、本剤0及び125 nmol/kg/日群（各群雌雄各10例）については、26週間の皮下投与後、4週間休薬する回復性試験が実施された。50 nmol/kg/日群の雌3例、125 nmol/kg/日群の雄3例及び雌7例、NPHインスリン群の雄3例及び雌7例が低血糖による死亡又は安楽死処置された。本薬50 nmol/kg/日以上群及びNPHインスリン群では低血糖症状、本薬125 nmol/kg/日群で肝臓の絶対重量及び相対重量（体重比）の低値、肝臓におけるグリコーゲン蓄積の減少を示すPAS染色（溶媒対照群及び125 nmol/kg/日群の肝臓について実施）による染色部位の減少が認め

¹⁸⁾ 16 mg/mL グリセロール、0.58 mg/mL 塩化ナトリウム、1.50 mg/mL フェノール、1.72 mg/mL m-クレゾール（pH=7.4）

¹⁹⁾ 本薬125 nmol/kg/日群と効力比が同等となるようにNPHインスリン群の用量設定を行ったが、低血糖症状及び低血糖に起因する死亡のため、NPHインスリンの用量は投与130日以降50 nmol/kg/日に減量された。

られた。また、本薬 125 nmol/kg/日群で血液学的検査値の変動（ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の高値等）、尿検査値の変動（尿比重の高値、尿 pH の低値等）が認められ、脱水状態が示唆された。血液生化学的検査値の変動（アルカリホスファターゼ、尿素、アルブミンの低値等）も認められた。なお、NPH インスリン群においても肝臓重量、血液学的検査値、尿検査値、血液生化学的検査値への影響が認められた。いずれの所見も本薬の薬理作用に関連した変化と判断されたが、これらの所見には回復性が確認された。以上より、無毒性量は 125 nmol/kg/日と判断された。

3) ラットを用いた 52 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.7)

雌雄ラット（SD 系、各群雌雄各 40 又は 50 例）に本剤²⁰（溶媒²¹）、20（低投与量）、65/50/40²²（中投与量）、100/80/60²² nmol/kg/日（高投与量）又は NPH インスリン 65/50/40²² nmol/kg/日が 52 週間皮下投与された。本剤中投与量群の雌 7 例、本剤高投与量群の雄 4 例及び雌 22 例、並びに NPH インスリン群の雄 6 例及び雌 10 例が低血糖により死亡又は安楽死処置された。本剤の中投与量以上の群で血液生化学的検査値の変動（ALAT、ASAT、尿素、総蛋白質、アルブミン、グロブリンの低値等）、尿検査値の変動（ケトン体の高値等）、腎臓の絶対重量並びに肝臓の絶対重量及び相対重量（体重比）の低値、高投与量群で血液学的検査値の変動（ヘマトクリット値、MCV、MCH 等の赤血球系パラメータの高値）が認められた。病理組織検査により本剤の中投与量以上の群で脾臓の髄外造血及びヘモジデリン沈着、高投与量群で胸腺のリンパ組織萎縮、並びに腎臓の尿細管上皮好塩基性変化の発現頻度の高値等が認められた。NPH インスリン群においても肝臓及び腎臓重量、血液学的検査値、尿検査値、血液化学的検査値、病理組織学的変化への影響が認められた。いずれの所見も本薬の薬理作用に関連した変化又はラットの背景所見として認められることから、毒性学的意義の乏しい所見と判断された。以上より、無毒性量は 60 nmol/kg/日と判断された。52 週時における高投与量群の曝露量（AUC_{0-24h}）は 883 nmol・h/L であり、臨床用量投与時の曝露量²³の 17 倍であった。なお、本試験では乳腺腫瘍等の腫瘍性又は過形成性病変もみられたが、本剤群における当該病変の発現頻度は溶媒対照群及び NPH インスリン群と同程度であり、乳腺組織における細胞増殖活性（ブロモデオキシウリジン（BrdU）標識率）も溶媒対照群及び NPH インスリン群と同程度であった。

4) イヌを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.8)

雌雄イヌ（ビーグル、各群雌雄各 3 例）に本薬 0（溶媒⁹）、4、8 又は 12 nmol/kg/日が 4 週間皮下投与された結果、毒性所見は認められず、無毒性量は 12 nmol/kg/日と判断された。

²⁰ 製剤 E

²¹ 1.50 mg/mL フェノール、1.72 mg/mL m-クレゾール、19.6 mg/mL グリセロール（pH=7.6）

²² 1～75 日目までの用量/76～224 日目までの用量/225 日目～投与終了日までの用量。高用量群及び陽性対照群において低血糖症状及び低血糖に起因する死亡が認められたため、中用量、高用量及び陽性対照群の投与量が投与 76 日及び 225 日に減量された。なお、低血糖症状を発症した動物は、3～4 日間休薬された。

²³ 国内第 I 相試験（1996 試験）における反復投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} を用量で標準化し、日本人が参加した国際共同治験（1 型糖尿病患者：3585 試験、2 型糖尿病患者：3586 試験）における日本人集団での本剤の平均用量である 0.26 単位/kg/日投与時の曝露量を換算した値。

5) イヌを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.9)

雌雄イヌ（ビーグル、各群雌雄各 3～4 例）に本薬 0（溶媒¹⁸）、4、8、12/10/8²⁴ nmol/kg/日又は NPH インスリン 8 nmol/kg/日が 26 週間皮下投与された。また、12/10/8 nmol/kg/日群（雌雄各 2 例）については、26 週間の皮下投与後、4 週間休薬する回復性試験が実施された。本薬 8 nmol/kg/日群の雌 1 例並びに 12/10/8 nmol/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例が低血糖症状のため死亡又は安楽死処置された。本薬 8 nmol/kg/日以上群で低血糖症状、トリグリセリドの低値、12/10/8 nmol/kg/日群で肝臓においてグリコーゲンの減少を示す HE 染色による非染色部位の減少が認められ、いずれの所見も本薬の薬理作用に関連した変化と判断された。以上より、無毒性量は 8 nmol/kg/日と判断された。26 週時における 8 nmol/kg/日群の曝露量（AUC_{0-24h}）は 227.5 nmol・h/L であり、臨床用量投与時の曝露量²³の 4.3 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験

本薬の各構成要素（desB30 ヒトインスリン、グルタミン酸、1,16-ヘキサデカン二酸）は DNA や他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくいことから、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。インスリン受容体及び IGF-1 受容体に対する結合特性解析、インスリン受容体を介した細胞内シグナル伝達、インスリン受容体解離速度及び受容体下流のシグナル減速、*in vitro* 細胞増殖能試験から、本薬の細胞増殖活性はヒトインスリンと同程度であったこと（「(i) 薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項を参照）、ラットでは最長 52 週間、イヌでは 26 週間の反復投与毒性試験で過形成性病変及び腫瘍性病変の発現頻度に対し本薬投与による影響は認められていないこと、及びラット 52 週間反復投与毒性試験において BrdU 取り込みを指標とした乳腺組織の細胞増殖活性に本薬投与による影響は認められていないことから（「(2) 反復投与毒性試験」の項を参照）、本薬のがん原性リスクはヒトインスリンと同程度であると判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.1.2)

雌雄ラット（Wistar 系、各群雌雄各 22 例）に雄では交配 4 週間前から剖検まで、雌では交配 2 週間前から妊娠 17 日まで、本薬 0（溶媒²⁵）、20、80、125 nmol/kg/日又は NPH インスリン 80 nmol/kg/日が皮下投与された。なお、同じ投与量群の雌雄が交配された。親動物について、一般状態及び生殖能（交尾率、受胎率、着床数、胚損失率等）に対し本薬投与の影響は認められなかった。胎児骨格検査では、本薬群において軽度骨格異常（肋骨過剰形成、

²⁴ 12 nmol/kg/日群において重度の低血糖症状及び低血糖に起因する死亡が認められたため、投与 48 日に 10 nmol/kg/日、108 日に 8 nmol/kg/日に減量された。

²⁵ 1.50 mg/mL フェノール、1.72 mg/mL m-クレゾール、16 mg/mL グリセロール、0.58 mg/mL 塩化ナトリウム（pH=7.4）

胸腰椎過剰形成、下肢帯骨の不整合等) 発現頻度の高値、80 nmol/kg/日以上で重度骨格異常(上腕骨の短縮/彎曲/肥厚、肩甲骨の彎曲) 発現頻度の高値が認められたが、下肢帯骨の不整合以外の骨格異常の発現頻度は背景データの範囲内であった。下肢帯骨の不整合については、80 nmol/kg/日群の発現頻度のみが背景データより高値であったことから偶発所見と判断された。以上より、親動物の一般毒性、生殖能、胚・胎児発生に対する無毒性量は、いずれも125 nmol/kg/日と判断された。125 nmol/kg/日群の曝露量(AUC_{0-24h})は雄で2814 nmol·h/L²⁶、雌で866 nmol·h/L²⁷であり、それぞれ臨床用量投与時の曝露量²³の53倍及び16倍であった。

2) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2.2)

妊娠ウサギ(NZW系、各群22例)に本薬0(溶媒²⁵)、5、10、20 nmol/kg/日又はNPHインスリン20 nmol/kg/日が妊娠6日から19日まで皮下投与された。溶媒対照群の2例、本薬10 nmol/kg/日群の2例、本薬20 nmol/kg/日群の1例、NPHインスリン群の1例では妊娠が成立しなかった。NPHインスリン群では母動物の体重増加量及び摂餌量の高値並びに着床後胚損失率の高値が認められたが、本薬群では影響は認められなかった。本薬20 nmol/kg/日群の胎児では肋骨過剰形成の発現頻度が溶媒対照群より高値であったが、背景データの範囲内であった。以上より、親動物の一般毒性、生殖能、胚・胎児発生に対する無毒性量は、いずれも20 nmol/kg/日と判断された。20 nmol/kg/日群の曝露量(AUC_{0-24h})は1658 nmol·h/L²⁸であり、臨床用量投与時の曝露量²³の31倍であった。

3) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験(4.2.3.5.3.2)

妊娠ラット(Wistar系、22例/群)に本剤²⁹0(溶媒²¹)、20、80、125 nmol/kg/日又はNPHインスリン80 nmol/kg/日が妊娠6日から哺育20日まで皮下投与された。低血糖を防止するため、周産期のラットにはグルコースが投与された。本剤80 nmol/kg/日以上でNPHインスリン群で重度の低血糖が認められたことから、以降の動物は妊娠21日から哺育2日までの周産期の間休業され、それらの動物では死亡例・低血糖症状は認められなかった。低血糖症により本剤80 nmol/kg/日群では3例が死亡し、本剤125 nmol/kg/日群では3例が死亡又は安楽死処置された。本剤125 nmol/kg/日群の1例で同腹児全例死亡が認められ、安楽死処置された。母動物では、本剤80 nmol/kg/日以上で哺育期間中の体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。F₁出生児では、本剤群で体温低下を示す出生児、胃内に母乳がほとんどない又は明らかに授乳されていない出生児がみられ、本剤80 nmol/kg/日以上で出生率の低値傾向、125 nmol/kg/日群で出生児死亡の高値及び4日生存率の低値傾向、体重及び体重増加量の低値が認められた。F₁出生児の発達への影響として、125 nmol/kg/日群の雄で亀

²⁶ ラットを用いた26週間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.2.6)の試験13週における125 nmol/kg/日群の曝露量。

²⁷ ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する予備試験(4.2.3.5.1.1)の妊娠17日における100 nmol/kg/日群及び150 nmol/kg/日群の曝露量の平均値として推定。

²⁸ ウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験(4.2.3.5.2.1)の妊娠19日における15 nmol/kg/日群及び25 nmol/kg/日群の曝露量の平均値として推定。

²⁹ 市販予定製剤(製剤M)

頭包皮分離の平均日齢の軽度延長が認められたが、出生児の運動及び学習機能への影響は認められなかった。F₁ 出生児の生殖能及び F₂ 胎児に対する影響は認められなかった。いずれの所見も本薬の薬理作用によるものと判断された。以上より、母動物の一般毒性、生殖能、出生児の発達に対する無毒性量は、いずれも 125 nmol/kg/日と判断された。125 nmol/kg/日群の曝露量 (AUC_{0-24h}) は 866 nmol・h/L²⁷ であり、臨床用量投与時の曝露量²³ の 16 倍であった。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1~3)

本剤²⁹ 600 及び 1200 nmol/mL 又は溶媒の皮下投与時の局所反応について、ミニブタを用いて NPH インスリン及び生理食塩水と病理組織学的に比較された。本剤の投与部位で認められた変化は、投与 2 日後で溶媒投与部位と同程度、NPH インスリン投与部位よりも軽度、投与 5 日後で生理食塩水投与部位及び NPH インスリン投与部位と同程度であった。600 と 1200 nmol/mL との間に違いは認められなかった。開発初期製剤についてもブタを用いて同様に検討されたが、溶媒及び生理食塩水による投与部位と同程度、NPH インスリン投与部位よりも軽度であった。

本剤²⁹ の 600 及び 1200 nmol/mL 又は溶媒の筋肉内、静脈内及び動脈内投与時の局所反応について、ウサギを用いて NPH インスリン及びその溶媒と病理組織学的に比較された結果、いずれの投与部位においても本剤で認められた変化は、溶媒及び NPH インスリンによる投与部位と違いはみられなかった。

以上のことから、臨床使用時に本剤の局所刺激性が NPH インスリン以上に問題となる可能性は低いと考えられた。

(7) 免疫原性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において抗デグルデク抗体が測定された結果、抗デグルデク抗体産生が本薬の曝露量及び血糖降下作用に及ぼす影響はほとんどないと判断された。

(8) 強制劣化品によるラット 4 週間反復投与試験 (4.2.3.7.6.1)

製造から 5 ヶ月間 37°C で劣化させた長期保存品を用いて、ラット 4 週間反復皮下投与試験が実施された結果、強制劣化品群と非劣化品群の所見に違いは認められなかった。

<審査の概略>

機構は、本薬のがん原性試験が実施されていないことから、本薬のがん原性リスクが既存のインスリン製剤より増大する可能性の有無について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の *in vivo* でのがん原性は、ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験、イヌ 26 週間反復皮下投与毒性試験、及びラット 52 週間反復皮下投与毒性試験における過形成病変及び腫瘍性病変に基づいて評価した。これらの試験では、中間型の NPH インスリンを対照とした。その結果、本剤群において過形成病変が認められたが、その発現頻度は溶媒対照群及び NPH インスリン群と同程度であり、本剤投与に関連する過形成病

変に対する影響はいずれの動物種、系統及び試験期間においても認められなかった。ラットを用いた52週間反復皮下投与毒性試験では、溶媒対照群又はNPHインスリン群と比較して、本剤群の雌の乳腺における過形成細胞の発現頻度に増加は認められず、BrdU標識を指標とした乳腺における細胞増殖活性の亢進も認められなかった。また、本剤群における腫瘍性病変の発現頻度は溶媒群及びNPHインスリン群と同程度であり、雌の乳腺における良性腫瘍及び悪性腫瘍の発現頻度の増加も認められなかった。以上の検討結果から、NPHインスリンと本剤のがん原性リスクは変わらないと判断した。

機構は、回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

本項では、例えば NN5401-1778 試験を 1778 試験、NN1250-1996 試験を 1996 試験と試験番号を略記している。

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

臨床開発においては、主に製剤 B の 1200 nmol/mL 製剤、製剤 D の 900 nmol/mL 製剤、製剤 E の 600 nmol/mL (100 単位/mL) 製剤及び製剤 E から原薬を製造する生産菌 (*S.cerevisiae*) が変更され市販予定製剤とされている製剤 M の 600 nmol/mL (100 単位/mL) 製剤 (以下、製剤の種類を記載していない場合は、製剤 M を「本剤」としている) が使用され、主な臨床試験で使用された製剤の内訳は表 8 のとおりであった。ヒト血清中及び尿中の本薬濃度は酵素免疫測定法 (ELISA 法) が用いられ、定量下限は 20 pmol/L 又は 32 pmol/L であった。血清中の抗デグルデク抗体の検出は放射免疫測定法 (RIA 法) が用いられた。生物薬剤学に関する参考資料として海外 1988、3769 及び 1992 試験成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

表 8 主な臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類	濃度	開発の相 (試験番号)	
		日本人	外国人
製剤 B ^{a)}	1200 nmol/mL	第 I 相 (1788 試験: 評価資料)	—
製剤 D ^{b)}	900 nmol/mL	第 I 相 (1790 試験: 評価資料)	—
製剤 E ^{b)}	600 nmol/mL (100 単位/mL)	第 I 相 (1790 試験: 評価資料) 第 II 相 (3569 試験: 評価資料)	第 I 相 (1988 試験)
本剤 (製剤 M ^{c)})	600 nmol/mL (100 単位/mL)	第 I 相 (1996 試験: 評価資料)	第 I 相 (1987、1988、1989、1990、1991、1992、1993、1994、1995、3538 試験)
		第 III 相 (3585、3725、3586 試験: 評価資料)	

—: 該当なし

- a)  本薬ヘキサマー製剤であり、塩化ナトリウムを含有する製剤。
- b)  本薬ヘキサマー製剤
- c)  本薬ヘキサマー製剤であり、製剤 E から原薬の生産能力の改良が行われた市販予定製剤。

(1) 生物学的同等性試験

原薬を製造する生産菌が異なる製剤間の同等性試験 (5.3.1.2.1: 1988 試験<2009 年 8 月~10 月>参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 26 例) を対象に、本剤 (製剤 E) と本剤 (製剤 M) の生物学的同等性を検証するため、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、製剤 E 及び製剤 M 0.4 単位/kg を単回皮下投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 13～21 日間とされた。

総投与例数 26 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた³⁰。

薬物動態について、本薬の $AUC_{0-120h,SD}$ 及び $C_{max,SD}$ の幾何平均値の比（製剤 M/製剤 E）の推定値とその 90 %信頼区間は 1.00 [0.94, 1.05] 及び 0.97 [0.89, 1.05] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号により一部改正）に基づき設定された同等性の判定基準内であった。

薬力学について、製剤 E 及び製剤 M のグルコース注入速度（以下、「GIR」）推移曲線下面積 ($AUC_{GIR,0-24h,SD}$) の幾何平均値（変動係数 %、以下同様）は 1892.2 (50.4) 及び 1907.4 (54.4) mg/kg、最高グルコース注入速度 ($GIR_{max,SD}$) は、2.2 (42.1) 及び 2.3 (47.7) mg/kg/min、最高グルコース注入速度到達時間 ($tGIR_{max,SD}$ 、中央値（最小値-最大値））は 14.6 (6.0-24.0) 及び 13.9 (5.3-24.0) 時間であった。

安全性について、有害事象は 26 例中 9 例（製剤 E 投与時 5 例、製剤 M 投与時 5 例）に認められた。全体で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（3 例：製剤 E 投与時 2 例、製剤 M 投与時 2 例）及び注射部位疼痛（2 例：製剤 E 投与時 1 例、製剤 M 投与時 1 例）であり、すべて軽度であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない事象（以下、「副作用」）と判断された事象は製剤 M 投与時の 1 例に認められた注射部位疼痛のみであった。確定低血糖³¹は製剤 E 投与時の 1 例に 1 件認められたが、確定夜間低血糖³²及び重大な低血糖³³は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(2) 投与部位の検討試験 (5.3.1.1.1 : 1992 試験<2010 年 6 月～10 月>参考資料)

外国人健康成人男女（目標被験者数 18 例）を対象に、本剤を異なる部位（大腿部、腹部及び上腕部）に投与したときの薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化非盲検 5 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.04 単位/kg を静脈内投与³⁴、本剤 0.4 単位/kg を大腿部、腹部及び上腕部に単回皮下投与又は大腿部に単回筋肉内投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 13～21 日間とされた。

総投与例数 20 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。

本剤 0.4 単位/kg を大腿部、腹部及び上腕部に単回皮下投与又は大腿部に単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

³⁰ 製剤 E の解析については、2 回目のグルコースクランプ（製剤 E 投与時）を完了しなかった 1 例が除かれ 25 例とされた。

³¹ 「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 56 mg/dL 未満」

³² 午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 56 mg/dL 未満」

³³ 第三者による処置が必要な低血糖

³⁴ 静脈内投与の希釈液が適切ではなかったため、投与はされたが本薬の絶対的バイオアベイラビリティは算出されなかった。

表9 本剤0.4単位/kgを大腿部、腹部及び上腕部に単回皮下投与又は大腿部に単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	皮下投与			筋肉内投与
	大腿部 (n=19)	腹部 (n=20)	上腕部 (n=20)	大腿部 (n=19)
AUC _{0-120h,SD} (pmol·h/L)	75853 (19)	82059 (17)	81135 (20)	81521 (18)
C _{max,SD} (pmol/L)	1945 (22)	2388 (24)	2462 (25)	3067 (21)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	15.0 (11.0-30.0)	13.0 (7.0-20.0)	12.0 (8.0-20.0)	11.0 (7.0-15.0)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{0-120h,SD} : 投与後 120 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SD} : 最高血清中濃度、t_{max,SD} 最高血清中濃度到達時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

皮下投与について、それぞれの投与部位の AUC_{0-120h,SD} の幾何平均値の比の推定値とその 95%信頼区間は、腹部/大腿部、上腕部/大腿部及び腹部/上腕部でそれぞれ 1.07 [1.03, 1.11]、1.06 [1.01, 1.10] 及び 1.01 [0.96, 1.06] であった。C_{max,SD} については、それぞれ 1.23 [1.07, 1.42]、1.27 [1.08, 1.49] 及び 0.97 [0.84, 1.12] であった。皮下投与と筋肉内投与の比較について、大腿部皮下投与と大腿部筋肉内投与の AUC_{0-120h,SD} の幾何平均値の比 (筋肉内投与/皮下投与) の推定値とその 95%信頼区間は、1.07 [1.02, 1.13] であった。C_{max,SD} については、1.58 [1.36, 1.84] であった。

薬力学について、本剤 0.4 単位/kg を大腿部、腹部及び上腕部に単回皮下投与又は大腿部に単回筋肉内投与したときの薬力学パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 本剤 0.4 単位/kg を大腿部、腹部及び上腕部に単回皮下投与又は大腿部に単回筋肉内投与したときの薬力学パラメータ

パラメータ	皮下投与			筋肉内投与
	大腿部 (n=19)	腹部 (n=20)	上腕部 (n=20)	大腿部 (n=19)
AUC _{GIR,0-24h,SD} (mg/kg)	2572 (38)	2833 (42)	2960 (43)	3269 (25)
GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	2.7 (32)	3.0 (37)	3.0 (42)	3.4 (24)
tGIR _{max,SD} ^{a)} (h)	13.2 (7.5-24.0)	11.1 (6.4-24.0)	12.4 (7.0-24.0)	12.4 (8.8-24.0)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{GIR,0-24h,SD} : 投与後 24 時間までのグルコース注入速度推移曲線下面積、GIR_{max,SD} : 最大 GIR、tGIR_{max,SD} : GIR_{max,SD} 到達時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

安全性について、有害事象は 20 例中 8 例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (3 例 : 大腿部投与時 1 例、腹部投与時 3 例、筋肉内投与時 1 例、静脈内投与時 1 例) 及び鼻咽頭炎 (2 例 : 上腕部投与時 2 例、筋肉内投与時 1 例) であった。筋肉内投与時 1 例に認められた頭痛/下痢は副作用と判断された。注射部位反応は認められなかった。確定低血糖³¹は、2 例に 2 件 (大腿部投与時 1 例 1 件、上腕部投与時 1 例 1 件) に認められたが、確定夜間低血糖³²及び重大な低血糖³³は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした単回投与試験 (1788 試験)、反復投与試験 (1790 試験)、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験 (1996 試験)、2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同治験 (3586 試験) における母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析の結果 (5.3.3.5.1) が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 (1987、1989、1990、1991、1993、1994、1995、3538 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を

用いた試験の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、この項において HbA1c については、NGSP 値で表記されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.1.3、5.3.2.2.2～3)

血清アルブミンに対する本薬の結合能が Mini-LeakTM セファロースビーズを用いて検討された結果、ヒト血清アルブミンに対する本薬の蛋白結合に対する解離定数である K_d 値 (平均値) は $0.56 \mu\text{mol/L}$ であった。この結果は、本薬の血清アルブミンへの結合率が 99 % 以上であることに相当するものであった。

本薬の ^{125}I 標識体 0.8 nmol/L 、Mini-LeakTM セファロースビーズに結合させたヒト血清アルブミン ($10 \mu\text{mol/L}$) がパルミチン酸、ワルファリン、アセチルサリチル酸及びイブプロフェン (アルブミン濃度の 0~100 倍相当) のいずれかとともにインキュベートされた結果、 IC_{50} 値はそれぞれ 125^{35} 、 >1000 、 >5000 及び $>5000 \mu\text{mol/L}$ であった。

本薬の ^{125}I 標識体 25 pmol/L 、Mini-LeakTM セファロースビーズに結合させたヒト血清アルブミン ($0.3 \mu\text{mol/L}$) がパルチミン酸、オレイン酸、リノール酸、イブプロフェン、グリメピリド、メトホルミン、シタグリプチン、リラグルチド、ワルファリン、アセチルサリチル酸及びサリチル酸 (アルブミン濃度の 0~1000 倍相当) のいずれかとともにインキュベートされた結果、 IC_{50} 値はそれぞれ 3.2、5.5、4.1、11、 >100 、 >500 、 >500 、 >100 、 >100 、 >500 及び $>100 \mu\text{mol/L}$ であった。

(2) 健康成人における検討

1) 単回投与試験 (5.3.4.1.1 : 1788 試験<2006年12月~2007年3月>)

欧州在住の日本人健康成人男性 (目標被験者数 32 例) を対象に、本剤 (製剤 B) 及び本薬と超速効型のインスリン アスパルト (遺伝子組換え、以下、「IAsp」) の配合剤 (以下、「IDegAsp」) を単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザイン及び安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 第 I 相試験 1) 日本人健康成人を対象とした単回投与試験」の項を参照)。

薬物動態について、製剤 B 0.3、0.6 及び 1.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 製剤 B 0.3、0.6 及び 1.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	0.3 単位/kg (n=6)	0.6 単位/kg (n=6)	1.2 単位/kg (n=6)
$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ (pmol·h/L)	74667 (11)	134935 (14)	248735 (13)
C_{max} (pmol/L)	2058 (31)	4279 (24)	6860 (33)
t_{max} ^{a)} (h)	17.0 (10.0-36.0)	13.0 (10.0-18.0)	15.0 (8.0-20.0)
$t_{1/2}$ ^{b)} (h)	15.9 (30.7)	13.5 (18.3)	12.9 (26.0)

幾何平均値 (変動係数 %)

$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$: 無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、 C_{max} : 最高血清中濃度、

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 調和平均値 (変動係数 %)

³⁵ ヒト血清中アルブミン濃度で補正した値。

薬力学について、プラセボ、製剤 B 0.3、0.6 及び 1.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬力学パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 プラセボ、製剤 B 0.3、0.6 及び 1.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬力学パラメータ

パラメータ	プラセボ (n=8)	0.3 単位/kg (n=6)	0.6 単位/kg (n=6)	1.2 単位/kg (n=6)
AUC _{GIR,0-24h,SD} (mg/kg)	954 (30)	1241 (46)	2853 (31)	5002 (32)
GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	1.5 (30)	1.6 (35)	3.1 (24)	5.8 (19)
tGIR _{max,SD} ^{a)} (h)	13.1 (5.7-24.0)	10.1 (3.8-24.0)	16.5 (10.5-20.3)	12.0 (6.0-24.0)
AUC _{GIR,12-24h/AUC_{GIR,0-24h}^{b)}}	0.59 (0.14)	0.54 (0.21)	0.65 (0.05)	0.66 (0.09)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{GIR,0-24h} : 投与後 24 時間までの GIR 推移曲線下面積、GIR_{max} : 最大 GIR、tGIR_{max} : GIR_{max} 到達時間、

AUC_{GIR,12-24h/AUC_{GIR,0-24h} : 投与後 24 時間までと投与後 12~24 時間までの GIR 推移曲線下面積の比}

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 算術平均値 (標準偏差)

2) 反復投与試験 (5.3.4.1.2 : 1790 試験<2007 年 12 月~2008 年 2 月>)

日本人健康成人男性(目標被験者数 32 例)を対象に、本剤(製剤 D 及び製剤 E)又は IDegAsp を反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された(試験デザイン及び安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 第 I 相試験 2) 日本人健康成人を対象とした反復投与試験」の項を参照)。

薬物動態について、製剤 D 及び製剤 E 0.1 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13 製剤 D 及び製剤 E 0.1 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	測定日	製剤 D 0.1 単位/kg (n=6)	製剤 E 0.1 単位/kg (n=6)
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	—	16419 (19.1)	18959 (21.9)
AUC _{0-24h} (pmol·h/L)	投与 1 日目	11797 (19.2)	12885 (8.1)
	投与 6 日目	13738 (17.1)	16009 (13.0)
C _{max} (pmol/L)	投与 1 日目	891 (25.7)	932 (23.4)
	投与 6 日目	1030 (13.1)	1180 (9.7)
t _{max} (h) ^{a)}	投与 1 日目	8.0 (8.0-10.0)	8.0 (8.0-18.0)
	投与 6 日目	8.0 (4.0-8.0)	8.0 (4.0-8.0)
t _{1/2} (h) ^{b)}	投与 1 日目	—	—
	投与 6 日目	10.1 (31.2)	9.1 (58.0)

幾何平均値 (幾何変動係数 %)、— : 該当せず

AUC_{0-inf} : 無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-24h} : 投与 24 時間後までの

血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max} : 最高血清中濃度、t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 調和平均値 (変動係数 %)

薬力学について、血清中内因性インスリン濃度及び血漿中グルコース濃度推移は投与 1 日目と投与 6 日目で同様であった。

(3) 患者における検討

1) 日本人 1 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験 (5.3.4.2.1 : 1996 試験<2010 年 6 月~10 月>)

日本人 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 20 例) を対象に、本剤を反復投与したときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、インスリン デテミル (以下、「IDet」) を対照とした無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された(試験デザイン及び安

全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 第 I 相試験 3) 日本人 1 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤及び IDet 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14 本剤及び IDet 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 0.4 単位/kg (n=21)	IDet 0.4 単位/kg (n=22)
AUC _{τ,SS} (pmol·h/L)	81270 (28)	61777 (21)
C _{max,SS} (pmol/L)	4311 (27)	4774 (19)
t _{max,SS} ^{a)} (h)	8.0 (5.0-12.0)	7.0 (4.0-11.0)
t _{1/2,SS} ^{b)} (h)	18.3 (34.3)	6.3 (44.7)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{τ,SS}: 定常状態における投与間隔の血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SS}: 定常状態における最高血清中濃度、t_{max,SS}: 定常状態における最高血清中濃度到達時間、t_{1/2,SS}: 定常状態における消失半減期

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 調和平均値 (変動係数 %)

本剤は、投与後 2~3 日で定常状態に到達し、本剤及び IDet は血清中に少なくともそれぞれ投与後 120 及び 48 時間まで検出可能であった。

本剤投与時及び IDet 投与時の 1 回の投与間隔 (24 時間) の曝露量 (AUC_{τ,SS}) に対する投与 12 時間後までの曝露量 (AUC_{0-12h,SS}) の比 (AUC_{0-12h,SS}/AUC_{τ,SS}) の幾何平均値 (変動係数 %) は、それぞれ 0.53 (5.8) 及び 0.65 (12.5) であった。

初回投与後の曝露量に対する定常状態の曝露量の比 (AUC_{τ,SS}/AUC_{0-24h,SD} 及び C_{max,SS}/C_{max,SD}) の幾何平均値 (変動係数 %) は、それぞれ 1.73 (34.0) 及び 1.51 (36.6) であった。

薬力学について、本剤及び IDet 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬力学パラメータは、表 15 のとおりであった。

表 15 本剤及び IDet 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬力学パラメータ

パラメータ	本剤 0.4 単位/kg (n=21)	IDet 0.4 単位/kg (n=22)
AUC _{GIR,τ,SS} (mg/kg)	1446 (55)	1093 (61)
GIR _{max,SS} (mg/kg/min)	1.7 (43)	1.8 (48)
tGIR _{max,SS} ^{a)} (h)	10.6 (0.0-26.0)	8.9 (4.4-21.2)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{GIR,τ,SS}: 定常状態における投与間隔の GIR 推移曲線下面積、GIR_{max,SS}: 定常状態における最大 GIR、tGIR_{max,SS}: 定常状態における最大 GIR 到達時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

本剤投与時及び IDet 投与時の 1 回の投与間隔 (24 時間) の血糖降下作用 (AUC_{GIR,τ,SS}) に対する投与 12 時間後までの血糖降下作用 (AUC_{GIR,0-12h,SS}) の比 (AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,τ,SS}) の幾何平均値 (変動係数 %) は、それぞれ 0.48 (29.9) 及び 0.66 (27.7) であった。

本剤投与時及び IDet 投与時の GIR の変動 (AUCF_{GIR,τ,SS}) の幾何平均値 (変動係数 %) は、それぞれ 0.28 (46) 及び 0.49 (54) であった。

作用持続時間³⁶⁾について、本剤投与後の 26 時間グルコースクランプ中に血中グルコース濃度が 8.3 mmol/L (150 mg/dL) を超えた被験者は認められなかった。

³⁶⁾ 治験薬投与後からグルコースクランプ中の血中グルコース濃度が 8.3 mmol/L (150 mg/dL) を超えるまでの時間と定義された。

2) 外国人1型糖尿病患者を対象とした反復投与試験 (5.3.4.2.3 : 1993 試験<2010年5月~8月>参考資料)

外国人1型糖尿病患者³⁷ (目標被験者数60例) を対象に、本剤を反復投与したときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、無作為化二重盲検不完備型ブロック法クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又はインスリン グラルギン (以下、「IGlar」) 0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg のうち1用量を2つの順序 (本剤が先又はIGlarが先) のうちいずれか一方の順序で大腿部に1日1回8日間皮下投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は7~21日間とされた。

総投与例数66例全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。重篤な有害事象 (脊髄内膿瘍及び胃腸出血) のため2例が治験中止となった。

薬物動態について、本剤及びIGlar 0.4、0.6、0.8 単位/kg を1日1回8日間皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表16のとおりであった。

表16 本剤及びIGlar 0.4、0.6、0.8 単位/kg を1日1回8日間皮下投与したときの薬物動態パラメータ (クランプ未実施時)

パラメータ	0.4 単位/kg		0.6 単位/kg		0.8 単位/kg	
	本剤 (n=21)	IGlar (n=22)	本剤 (n=21)	IGlar (n=22)	本剤 (n=22)	IGlar (n=22)
AUC _{τ,SS} (pmol·h/L)	90941 (25)	2411 (31)	137497 (43)	3744 (21)	179606 (23)	4747 (27)
C _{max,SS} (pmol/L)	5376 (28)	150 (32)	7389 (38)	235 (23)	9731 (21)	300 (31)
t _{max,SS} ^{a)} (h)	8.0 (0.0-12.0)	6.0 (0.5-13.0)	8.0 (5.0-18.0)	5.5 (0.5-12.0)	8.0 (0.5-11.2)	5.5 (0.5-10.0)
t _{1/2,SS} ^{b)} (h)	25.9 (26.3)	11.8 (52.2)	27.0 (27.0)	14.0 (33.8)	23.6 (29.3)	11.9 (46.7)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{τ,SS}: 定常状態における投与間隔の血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SS}: 最高血清中濃度、t_{max,SS}: 最高血清中濃度到達時間、

t_{1/2,SS}: 消失半減期

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 調和平均値 (変動係数 %)、クランプ実施時 (クランプ未実施時は算出されていない)

本剤は、投与後2~3日で定常状態に到達し、本剤及びIGlarは血清中に少なくともそれぞれ投与後120及び36~48時間まで検出可能であった。

本剤投与時及びIGlar投与時の1回の投与間隔 (24時間) の曝露量 (AUC_{τ,SS}) に対する投与12時間後までの曝露量 (AUC_{0-12h,SS}) の比 (AUC_{0-12h,SS}/AUC_{τ,SS}) の幾何平均値 (変動係数 %) は、0.4 単位/kg で0.53 (4.6) 及び0.60 (10.6)、0.6 単位/kg で0.52 (5.2) 及び0.59 (9.9)、0.8 単位/kg で0.54 (5.5) 及び0.61 (6.4) であった。

本剤について、初回投与後の曝露量に対する定常状態の曝露量の比 (AUC_{τ,SS}/AUC_{0-24h,SD}) 及びC_{max,SS}/C_{max,SD} の幾何平均値 (変動係数 %) は、0.4 単位/kg で1.91 (28.4) 及び1.86 (30.5)、0.6 単位/kg で1.98 (25.2) 及び1.78 (28.5)、0.8 単位/kg で2.14 (24.0) 及び1.93 (23.4) であった。

薬力学について、本剤及びIGlar 0.4、0.6、0.8 単位/kg を1日1回8日間皮下投与したときの薬力学パラメータは、表17のとおりであった。

³⁷ 主な選択基準: インスリン療法期間が12ヵ月以上で、1.2 単位/kg/日未満のインスリン療法を実施しており、HbA1cが10.0%以下、BMIが18.0以上28.0 kg/m²以下、空腹時Cペプチドが0.3 nmol/L※未満である18歳以上65歳以下の1型糖尿病患者。
※新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: 0.3 mmol/L)

表 17 本剤及び IGlax 0.4、0.6、0.8 単位/kg を 1 日 1 回 8 日間皮下投与したときの薬力学パラメータ

パラメータ	0.4 単位/kg		0.6 単位/kg		0.8 単位/kg	
	本剤 (n=21)	IGlar (n=22)	本剤 (n=21)	IGlar (n=22)	本剤 (n=22)	IGlar (n=22)
AUC _{GIR,τ,SS} (mg/kg)	1948 (54)	1725 (58)	3854 (31)	3501 (29)	4766 (27)	5093 (34)
GIR _{max,SS} (mg/kg/min)	2.0 (49)	2.2 (49)	3.6 (30)	3.5 (28)	4.2 (29)	5.1 (34)
tGIR _{max,SS} ^{a)} (h)	11.6 (4.8-42.0)	8.1 (0.0-27.3)	12.4 (3.1-23.7)	5.5 (2.8-11.5)	12.3 (0.0-18.3)	8.6 (0.0-32.0)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{GIR,τ,SS}: 定常状態における投与間隔の GIR 推移曲線下面積、GIR_{max,SS}: 定常状態における最大 GIR、tGIR_{max,SS}: 定常状態における最大 GIR 到達時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

本剤投与時及び IGlax 投与時の 1 回の投与間隔 (24 時間) の血糖降下作用 (AUC_{GIR,τ,SS}) に対する投与 12 時間後までの血糖降下作用 (AUC_{GIR,0-12h,SS}) の比 (AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,τ,SS}) の幾何平均値 (変動係数 %) は、0.4 単位/kg で 0.45 (27.4) 及び 0.60 (16.0)、0.6 単位/kg で 0.50 (8.7) 及び 0.59 (8.2)、0.8 単位/kg で 0.49 (4.9) 及び 0.57 (10.0) であった。

本剤投与時及び IGlax 投与時の GIR の変動 (AUCF_{GIR,τ,SS}) の幾何平均値 (変動係数 %) は、0.4 単位/kg で 0.25 (76) 及び 0.39 (65)、0.6 単位/kg で 0.37 (49) 及び 0.54 (42)、0.8 単位/kg で 0.38 (43) 及び 0.73 (54) であった。

作用持続時間³⁶について、本剤投与後の 42 時間グルコースクランプ中に血中グルコース濃度が 8.3 mmol/L (150 mg/dL) を超えた被験者は、0.6 単位/kg 及び 0.8 単位/kg では認められず、0.4 単位/kg で 3 例³⁸に認められた。

安全性について、有害事象は 66 例中 15 例 (本剤投与時 7 例、IGlar 投与時 13 例) に認められた。全体で 3 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (10 例: 本剤 0.4 単位/kg 投与時 1 例、本剤 0.6 単位/kg 投与時 3 例、IGlar 0.4 単位/kg 投与時 2 例、IGlar 0.6 単位/kg 投与時 4 例、IGlar 0.8 単位/kg 投与時 2 例) 及び静脈炎 (3 例: IGlax 0.4 単位/kg 投与時 1 例、IGlar 0.6 単位/kg 投与時 1 例、IGlar 0.8 単位/kg 投与時 1 例) であり、すべて軽度又は中等度であった。このうち IGlax 0.6 単位/kg 投与時の静脈炎以外は副作用と判断された。重篤な有害事象は、IGlar 0.4 単位/kg 投与時の 1 例 (胃腸出血: 重度) 及び IGlax 0.6 単位/kg 投与時の 1 例 (脊髄内膿瘍: 重度) に認められ、治験中止となったが治験薬との因果関係は否定された。注射部位反応は認められなかった。確定低血糖³¹は本剤投与時 (0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg 投与時、以下同順) の 40 例に 82 件 (13 例 24 件、13 例 26 件及び 14 例 32 件)、IGlar 投与時の 40 例に 102 件 (7 例 16 件、15 例 41 件及び 18 例 45 件)、確定夜間低血糖³²は本剤投与時の 13 例に 17 件 (5 例 6 件、3 例 5 件及び 5 例 6 件)、IGlar 投与時の 16 例に 25 件 (2 例 2 件、8 例 11 件及び 6 例 12 件)、重大な低血糖³³は IGlax 0.4 単位/kg 投与時の 1 例に認められた。死亡例は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3) 外国人 2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験 (5.3.4.2.9: 1987 試験<2010 年 6 月～11 月>参考資料)

³⁸ グルコースクランプ中の血中グルコース濃度が 8.3 mmol/L (150 mg/dL) を超えた被験者 3 例の作用持続時間は、それぞれ 32.9、36.8 及び 38.5 時間であった。

外国人 2 型糖尿病患者³⁹（目標被験者数 45 例）を対象に、本剤を反復投与したときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、無作為化二重盲検不完備型ブロック法 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤（100 単位/mL）0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg と 200 単位/mL 製剤 0.6 単位/kg のうちの 2 つを割り付けられた順序で大腿部に 1 日 1 回 6 日間皮下投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 13～21 日間とされた。

総投与例数 49 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。1 例が個人的な理由のため治験を中止した。

薬物動態について、本剤（100 単位/mL）0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 本剤（100 単位/mL）0.4、0.6、0.8 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	0.4 単位/kg (n=22)	0.6 単位/kg (n=37)	0.8 単位/kg (n=21)
AUC _{τ,SS} (pmol·h/L)	89643 (35)	130164 (23)	177408 (27)
C _{max,SS} (pmol/L)	4534 (37)	6592 (23)	8987 (28)
t _{max,SS} ^{a)} (h)	8.5 (4.0-15.0)	9.0 (1.0-36.0)	8.0 (3.0-11.0)
t _{1/2,SS} (h) ^{b)}	24.6 (26.7)	24.4 (28.2)	26.8 (38.1)

幾何平均値（変動係数 %）

AUC_{τ,SS}：定常状態における投与間隔の血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SS}：最高血清中濃度、

t_{max,SS}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2,SS}：消失半減期

a) 中央値（最小値-最大値）

b) 調和平均値（変動係数 %）

投与後 2～3 日で定常状態に到達した。

本剤投与時の 1 回の投与間隔（24 時間）の曝露量（AUC_{τ,SS}）に対する投与 12 時間後までの曝露量（AUC_{0-12h,SS}）の比（AUC_{0-12h,SS}/AUC_{τ,SS}）の幾何平均値（変動係数 %）は、0.4 単位/kg で 0.53（4.1）、0.6 単位/kg で 0.52（5.0）、0.8 単位/kg で 0.53（5.3）であった。

初回投与後の曝露量に対する定常状態の曝露量の比（AUC_{τ,SS}/AUC_{0-24h,SD} 及び C_{max,SS}/C_{max,SD}）の幾何平均値（変動係数 %）は、0.4 単位/kg で 1.8（28.1）及び 1.4（28.9）、0.6 単位/kg で 2.0（22.7）及び 1.7（25.3）、0.8 単位/kg で 2.0（22.9）及び 1.7（30.8）であった。

薬力学について、本剤（100 単位/mL）0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬力学パラメータは、表 19 のとおりであった。

表 19 本剤（100 単位/mL）0.4、0.6、0.8 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬力学パラメータ

パラメータ	0.4 単位/kg (n=22)	0.6 単位/kg (n=37)	0.8 単位/kg (n=21)
AUC _{GIR,τ,SS} (mg/kg)	828 (68)	1694 (56)	2482 (46)
GIR _{max,SS} (mg/kg/min)	1.1 (52)	1.7 (49)	2.4 (54)
tGIR _{max,SS} ^{a)} (h)	12.6 (0.0-26.0)	10.5 (0.0-26.0)	10.5 (0.0-26.0)

幾何平均値（変動係数 %）

AUC_{GIR,τ,SS}：定常状態における投与間隔の GIR 推移曲線下面積、GIR_{max,SS}：定常状態における最大 GIR、

tGIR_{max,SS}：定常状態における最大 GIR 到達時間

a) 中央値（最小値-最大値）

本剤投与時の 1 回の投与間隔（24 時間）の血糖降下作用（AUC_{GIR,τ,SS}）に対する投与 12

³⁹ 主な選択基準：インスリン療法期間が 12 ヶ月以上で、basal インスリン投与量 0.2 単位/kg/日以上及び 1 日総インスリン投与量 1.2 単位/kg/日未満のインスリン療法を実施しており、HbA1c が 10.0 %以下、BMI が 35.0kg/m²以下、空腹時 C ペプチドが 1.0 nmol/L※未満である 18 歳以上 70 歳以下の 2 型糖尿病患者。※新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：1.0 mmol/L）

時間後までの血糖降下作用 ($AUC_{GIR,0-12h,SS}$) の比 ($AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,\tau,SS}$) の幾何平均値 (変動係数 %) は、0.4 単位/kg で 0.47 (24)、0.6 単位/kg で 0.52 (16)、0.8 単位/kg で 0.50 (12) であった。

作用持続時間³⁶ について、26 時間グルコースクランプ中に血中グルコース濃度が 8.3 mmol/L (150 mg/dL) を超えた被験者は認められなかった。

安全性について、有害事象は 49 例中 14 例 (本剤投与時 49 例中 13 例、200 単位/mL 製剤投与時 16 例中 3 例) に認められた。全体で 3 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (7 例: 本剤 0.4 単位/kg 投与時 2 例、本剤 0.6 単位/kg 投与時 3 例、本剤 0.8 単位/kg 投与時 1 例、200 単位/mL 製剤投与時 1 例)、鼻咽頭炎 (3 例: 本剤 0.4 単位/kg 投与時 1 例、本剤 0.6 単位/kg 投与時 1 例、200 単位/mL 製剤投与時 1 例) 及び背部痛 (本剤 0.6 単位/kg 投与時 3 例) であり、すべて軽度又は中等度であった。そのうち頭痛 5 例 (本剤 0.4 単位/kg 投与時 1 例、本剤 0.6 単位/kg 投与時 3 例、200 単位/mL 製剤投与時 1 例) が副作用と判断された。重篤な有害事象は、本剤 0.8 単位/kg 投与時の 1 例に 2 件 (失神及び胸椎骨折: いずれも重度) 認められたが治験薬との因果関係は否定された。注射部位反応は認められなかった。確定低血糖⁴⁰は、本剤投与時 (0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg 投与時、以下同順) の 6 例に 6 件 (0 例 0 件、3 例 3 件及び 3 例 3 件)、夜間低血糖⁴¹は 2 例に 2 件 (0.6 単位/kg 投与時) 認められたが、重大な低血糖³³は認められなかった。死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4) 外国人 1 型糖尿病患者を対象とした定常状態における被験者内変動の検討試験 (5.3.4.2.2 : 1991 試験<2009 年 7 月~10 月>参考資料)

外国人 1 型糖尿病患者⁴² (目標被験者数 50 例) を対象に、本剤を反復投与したときの薬力学的作用の被験者内変動を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は IGlax 0.4 単位/kg を大腿部に 1 日 1 回 12 日間皮下投与とされた。投与 6 日目、9 日目、12 日目に計 3 回グルコースクランプが実施された。

総投与例数 54 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。治験期間中に 2 例が同意を撤回し、治験中止となった。

薬物動態について、本剤及び IGlax 投与時の 1 回の投与間隔 (24 時間) における $AUC_{ins,\tau,SS}$ の被験者内変動 (CV %) は、それぞれ 13 及び 24 % であり、前半 12 時間の $AUC_{ins,0-12h,SS}$ についてはそれぞれ、14 及び 23 % であった。

薬力学について、本剤又は IGlax 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 12 日間皮下投与したときの血糖降下作用の日の被験者内変動 (CV %) は、表 20 のとおりであった。

⁴⁰ 「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 50 mg/dL 未満」

⁴¹ 午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 50 mg/dL 未満」

⁴² 主な選択基準: インスリンの頻回投与による療法期間が 12 ヶ月以上で、basal インスリン投与量 0.2 単位/kg/日以上及び 1 日総インスリン投与量 1.2 単位/kg/日未満のインスリン療法を実施しており、HbA1c が 10.0 % 以下、BMI が 18.0 以上 28.0 kg/m² 以下、空腹時 C ペプチドが 0.3 nmol/L ※未満である 18 歳以上 65 歳以下の 1 型糖尿病患者。※新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: 0.3 nmol/L)

表 20 本剤又は IGlax 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 12 日間皮下投与したときの血糖降下作用の日の間の被験者内変動 (CV %)

パラメータ	本剤 0.4 単位/kg (n=26)	IGlar 0.4 単位/kg (n=27)
AUC _{GIR,τ,SS} (mg/kg)	20	82
AUC _{GIR,2-24h,SS} (mg/kg)	22	92
GIR _{max,SS} (h)	18	60

AUC_{GIR,τ,SS}: 定常状態における投与間隔の GIR 推移曲線下面積、AUC_{GIR,2-24h,SS}: 定常状態における投与 2~24 時間までの GIR 推移曲線下面積、GIR_{max,SS}: 最高 GIR
 スムージング化された GIR 推移曲線下面積として、線形台形法によって算出され、インスリン製剤及び時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた線形混合モデルを用いて解析された。
 製剤間の被験者内変動の違いは、誤差分散の比として評価された。

安全性について、有害事象は 54 例中 19 例 (本剤投与時 11 例、IGlar 投与時 8 例) に認められた。全体で 3 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (16 例: 本剤投与時 9 例、IGlar 投与時 7 例) であり、すべて軽度又は中等度であったが、本剤投与時 8 例、IGlar 投与時 6 例の頭痛は副作用と判断された。注射部位反応は認められなかった。確定低血糖³¹は本剤投与時の 23 例に 100 件、IGlar 投与時の 24 例に 95 件、確定夜間低血糖³²は本剤投与時の 9 例に 16 件、IGlar 投与時の 13 例に 26 件認められたが、重大な低血糖³³は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

5) 外国人 1 型糖尿病患者 (若年成人及び高齢者) を対象とした反復投与試験 (5.3.3.3.3: 1994 試験<2009 年 8 月~11 月>参考資料)

外国人若年成人及び高齢者 1 型糖尿病患者⁴³ (目標被験者数 24 例 (各 12 例)) を対象に、本剤を反復投与したときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は IGlax 0.4 単位/kg を大腿部に 1 日 1 回 6 日間皮下投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 7~21 日間とされた。

総投与例数 27 例 (若年成人 13 例、高齢者 14 例) 全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。高齢者 1 例が重篤な有害事象 (低血糖) により治験中止となった。

薬物動態について、若年成人及び高齢者に本剤 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 若年成人及び高齢者に本剤 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	若年成人 (n=13)	高齢者 (n=14)
AUC _{τ,SS} (pmol·h/L)	82998 (48)	85953 (72)
C _{max,SS} (pmol/L)	4425 (39)	4493 (66)
t _{max,SS} ^{a)} (h)	9.0 (5.0-14.0)	10.0 (0.0-16.0)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{τ,SS}: 定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SS}: 最高血清中濃度

t_{max,SS}: 最高血中濃度到達時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

若年成人に対する高齢者の AUC_{τ,SS} 及び C_{max,SS} の幾何平均の比 (高齢者/若年成人) の推定

⁴³ 主な選択基準: 糖尿病罹病期間が 12 ヶ月以上で、basal インスリン投与量 0.2 単位/kg/日以上及び 1 日総インスリン投与量 1.2 単位/kg/日未満のインスリン療法を実施しており、HbA1c が 10.0 %以下、BMI が 18.0 以上 28.0 kg/m²以下、空腹時 C ペプチドが 0.3 nmol/L 未満の高齢 (65 歳以上) 又は若年 (18 歳以上 35 歳以下) 1 型糖尿病患者。※新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: 0.3 mmol/L)

値とその95%信頼区間は、1.04 [0.73, 1.47] 及び1.02 [0.74, 1.39] であった。

薬力学について、若年成人及び高齢者に本剤0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与したときの薬力学パラメータは、表22のとおりであった。

表22 若年成人及び高齢者に本剤0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与したときの薬力学パラメータ

パラメータ	若年成人 (n=12)	高齢者 (n=14)
AUC _{GIR,τ,SS} (mg/kg)	2457 (33)	1906 (44)
GIR _{max,SS} (mg/kg/min)	2.6 (32)	2.0 (45)
tGIR _{max,SS} ^{a)} (h)	13.3 (0.0-24.0)	12.3 (6.8-24.0)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{GIR,τ,SS}: 定常状態における投与間隔のGIR推移曲線下面積、GIR_{max,SS}: 定常状態における

最大GIR、tGIR_{max,SS}: 定常状態における最大GIR到達時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

若年成人に対する高齢者のAUC_{GIR,τ,SS}及びGIR_{max,SS}の幾何平均の比 (高齢者/若年成人)の推定値とその95%信頼区間は、0.78 [0.47, 1.31] 及び0.80 [0.54, 1.17] であった。

安全性について、有害事象は27例中16例 (本剤投与時8例、IGlar投与時11例)に認められた。全体で3例以上に認められた有害事象は、頭痛 (9例: 若年成人の本剤投与時1例、高齢者の本剤投与時3例、若年成人のIGlar投与時5例)であり、すべて軽度で治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、高齢者の本剤投与時1例 (重度の低血糖)に認められ、治験中止となった。本事象は、副作用と判断された。注射部位反応は、高齢者の本剤投与時1例及び若年成人のIGlar投与時1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。確定低血糖³¹は本剤投与時の23例に74件 (若年成人11例24件、高齢者12例50件)、IGlar投与時の16例に39件 (若年成人8例16件、高齢者8例23件)、確定夜間低血糖³²は本剤投与時の14例に24件 (若年成人7例9件、高齢者7例15件)、IGlar投与時の10例に14件 (若年成人5例5件、高齢者5例9件)、重大な低血糖³³は本剤群の2例に2件 (若年成人、高齢者、各1例)認められた。死亡例は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6) 外国人1型糖尿病患者 (小児、青少年及び成人) を対象とした単回投与試験 (5.3.3.3.4 : 1995試験<2009年12月~2010年5月>参考資料)

外国人小児、青少年及び成人1型糖尿病患者⁴⁴ (目標被験者数36例)を対象に、本剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又はIGlar0.4単位/kgを大腿部に単回皮下投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は7~21日間とされた。

総投与例数38例 (小児13例、青少年13例及び成人12例)が安全性解析対象集団とされ、初回投与後に同意を撤回した1例を除く37例 (小児12例、青少年13例及び成人12例)が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、小児、青少年及び成人に本剤0.4単位/kgを単回皮下投与したときの

⁴⁴ 主な選択基準: インスリン療法期間が12ヵ月以上、1日総インスリン投与量0.6~1.2単位/kg/日のインスリン療法を実施しており、HbA1cが10.0%以下、BMIが小児 (6歳以上11歳以下) では15.0以上20.0kg/m²以下、青少年 (12歳以上17歳以下) では18.0以上28.0kg/m²以下及び成人 (18歳以上65歳以下) では18.0以上30.0kg/m²以下の1型糖尿病患者。

薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであった。

表 23 小児、青少年及び成人に本剤 0.4 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	小児 (n=12)	青少年 (n=13)	成人 (n=12)
AUC _{inf,SD} (pmol·h/L)	145891 (73)	130713 (30)	98594 (21)
C _{max,SD} (pmol/L)	3350 (51)	3422 (33)	2792 (17)
t _{max,SD} (h) a)	11.0 (4.0-17.8)	14.8 (9.0-21.1)	13.0 (9.0-21.0)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{inf,SD}: 無限大まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SD}: 最高血清中濃度、t_{max,SD}: 最高血清中濃度到達時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

成人に対する小児の AUC_{inf,SD} 及び C_{max,SD} の幾何平均の比 (小児/成人) の推定値とその 95 % 信頼区間は、1.48 [0.98, 2.24] 及び 1.20 [0.90, 1.60] であり、青少年 (青少年/成人) ではそれぞれ 1.33 [1.08, 1.64] 及び 1.23 [1.00, 1.51] であった。

安全性について、有害事象は本剤投与時 37 例中 7 例、IGlar 投与時 38 例中 5 例に認められた。全体で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (3 例: 小児の本剤投与時 1 例、成人の本剤投与時 1 例、青少年の IGlAr 投与時 1 例)、鼻咽頭炎 (2 例: 小児の本剤投与時 1 例、青少年の IGlAr 投与時 1 例) であった。このうち頭痛はすべて副作用と判断された。重篤な有害事象は、本剤投与時の青少年の 1 例 (低血糖症) に認められた。当該事象について、治験責任医師は IAsp を故意に過量投与したことによる虚偽性低血糖の疑いと推察した。確定低血糖³¹ は本剤投与時の 21 例に 75 件 (小児 7 例 30 件、青少年 6 例 23 件、成人 8 例 22 件)、IGlar 投与時の 21 例に 101 件 (小児 8 例 32 件、青少年 6 例 29 件、成人 7 例 40 件)、確定夜間低血糖³² は本剤投与時の 2 例に 2 件 (小児 1 例 1 件、青少年 1 例 1 件)、IGlar 投与時の 5 例に 10 件 (小児 2 例 4 件、成人 3 例 6 件) 認められたが、重大な低血糖³³ は認められなかった。死亡例、治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7) 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同治験 (3586 試験) における PPK 解析

3586 試験における 690 点の血漿中本薬濃度の測定値を用いて、1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル (ソフトウェア: NONMEM7.1.2) による PPK 解析が実施された。解析対象は 259 例 (男性 119 例、女性 140 例: 日本 84 例、香港 16 例、韓国 81 例、マレーシア 39 例、タイ 21 例、台湾 20 例) であり、平均体重は 65.3 kg (最小値~最大値: 37.4~99.8 kg、以下同様)、平均年齢は 58.9 歳 (20~83.1 歳)、BMI は 24.8kg/m² (15.5~34.9 kg/m²) であった。CL/F に対する共変量の影響の検討はステップワイズ法を用いて行われ、共変量として年齢、体重、BMI、国及び性別が検討された結果、共変量として選択されたのは体重のみであったが、アジア地域内の異なる民族間の CL/F の比の推定値及び信頼区間を示すために最終モデルには体重及び国が組み込まれた。その結果、日本人 2 型糖尿病患者に対するアジア人 2 型糖尿病患者の CL/F 及び投与量で補正した AUC の幾何平均の比の推定値は、表 24 のとおりであった。

表 24 日本人 2 型糖尿病患者に対するアジア人 2 型糖尿病患者の CL/F 及び投与量で補正した AUC の比

	CL/F	投与量で補正した AUC
香港/日本	0.994 [0.916, 1.078]	1.006 [0.927, 1.091]
韓国/日本	1.005 [0.948, 1.066]	0.995 [0.938, 1.055]
マレーシア/日本	0.968 [0.903, 1.039]	1.033 [0.963, 1.108]
タイ/日本	1.009 [0.928, 1.097]	0.991 [0.912, 1.077]
台湾/日本	1.052 [0.942, 1.176]	0.950 [0.850, 1.062]

幾何平均の比の推定値とその 90%信頼区間

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能障害者における薬物動態試験 (5.3.3.3.1 : 1989 試験<2009 年 8 月~2010 年 3 月> 参考資料)

外国人健康成人及び肝機能障害者⁴⁵ (目標被験者数 24 例) を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.4 単位/kg を大腿部に単回皮下投与とされた。各群に 6 例が割り付けられた。

総投与例数 24 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 0.4 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 25 のとおりであった。

表 25 本剤 0.4 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=6)	軽度肝機能障害者 (n=6)	中等度肝機能障害者 (n=6)	重度肝機能障害者 (n=6)
AUC _{0-120h,SD} (pmol·h/L)	89092 (16)	83327 (15)	88944 (23)	79846 (19)
C _{max,SD} (pmol/L)	3099 (13)	2796 (18)	2394 (54)	2350 (31)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	13.5 (11.0-16.0)	14.5 (11.0-17.0)	13.0 (8.0-19.0)	13.5 (8.0-24.0)
t _{1/2,SD} ^{b)} (h)	15.9 (34)	15.8 (21)	17.8 (30)	17.3 (32)
MRT _{SD} (h)	27.1 (15)	27.4 (17)	34.5 (29)	32.1 (21)
CL/F _{SD} (mL/h/kg)	26.8 (16)	28.6 (13)	26.2 (28)	29.2 (20)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{0-120h,SD}: 0~120 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SD}: 最高血清中濃度、t_{max,SD}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2,SD}: 消失半減期、MRT_{SD}: 平均滞留時間、CL/F_{SD}: みかけのクリアランス

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 調和平均値 (変動係数 %)

肝機能障害者と健康成人における薬物動態パラメータを比較した結果は、表 26 のとおりであった。

表 26 肝機能障害者と健康成人における薬物動態パラメータの比較

パラメータ	軽度肝機能障害者 (n=6)	中等度肝機能障害者 (n=6)	重度肝機能障害者 (n=6)
AUC _{0-120h,SD} (pmol·h/L) [90%信頼区間]	0.95 [0.77, 1.16]	1.00 [0.82, 1.22]	0.92 [0.74, 1.14]
C _{max,SD} (pmol/L) [90%信頼区間]	0.90 [0.67, 1.20]	0.77 [0.58, 1.03]	0.75 [0.55, 1.02]

幾何平均の比 (肝機能障害者/健康成人) の推定値とその 90%信頼区間

安全性について、有害事象は認められなかった。確定低血糖³¹、確定夜間低血糖³²及び重篤な低血糖³³は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象

⁴⁵ 主な選択基準: Child-Pugh 分類のグレード A (スコア 5~6) を軽度肝機能障害者、B (スコア 7~9) を中等度肝機能障害者、C (スコア 10~15) を重度肝機能障害者と分類され、症状が安定した BMI が 18.5 以上 40.0kg/m² 以下、18 歳以上 75 歳以下の者。糖尿病の併発を可とされた。

は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 腎機能障害者における薬物動態試験 (5.3.3.3.2 : 1990 試験<2009 年 11 月~2010 年 5 月>参考資料)

外国人健康成人及び腎機能障害者⁴⁶ (目標被験者数 30 例) を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.4 単位/kg を大腿部に単回皮下投与とされ、透析を要する末期腎機能障害者は、血液透析期間中及び血液透析が行われていない期間の薬物動態を検討するため、血液透析前及び血液透析後の 2 回皮下に投与⁴⁷された。各群に 6 例が割り付けられた。

総投与例数 32 例全例が安全性解析対象集団とされ、選択基準不適合の健康成人 2 例を除く 30 例が薬物動態解析集団とされた。

薬物動態について、本剤 0.4 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 27 のとおりであった。

表 27 本剤 0.4 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=6)	軽度 腎機能障害者 (n=6)	中等度 腎機能障害者 (n=6)	重度 腎機能障害者 (n=6)	末期 腎機能障害者 (n=6)
AUC _{0-120h,SD} (pmol·h/L)	107332 (26)	124403 (47)	116153 (33)	125945 (28)	112065 (20) ^{c)}
C _{max,SD} (pmol/L)	3085 (28)	3502 (30)	3237 (39)	3918 (28)	3172 (37)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	15.5 (12.0-19.0)	13.5 (12.0-24.0)	12.5 (10.0-17.0)	11.0 (10.0-14.0)	17.0 (10.0-19.0)
t _{1/2,SD} ^{b)} (h)	18.9 (22)	14.8 (29)	16.4 (25)	14.8 (27)	13.3 (155)
MRT _{SD} (h)	34.2 (12)	30.8 (23)	31.5 (15)	28.5 (21)	38.3 (108)
CL/F _{SD} (mL/h/kg)	22.0 (32)	19.1 (31)	20.5 (39)	18.9 (24)	21.3 (19)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{0-120h,SD}: 0~120 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SD}: 最高血清中濃度、t_{max,SD}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2,SD}: 消失半減期、MRT_{SD}: 平均滞留時間、CL/F_{SD}: みかけのクリアランス

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 調和平均値 (変動係数 %)

c) AUC_{0-∞,SD}: 無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積

腎機能障害者と健康成人における薬物動態パラメータを比較した結果は、表 28 のとおりであった。

表 28 腎機能障害者と健康成人における薬物動態パラメータの比較

パラメータ	軽度腎機能障害者 (n=6)	中等度腎機能障害者 (n=6)	重度腎機能障害者 (n=6)	末期腎機能障害者 (n=6)
AUC _{0-120h,SD} (pmol·h/L) [90%信頼区間]	1.12 [0.77, 1.63]	1.12 [0.78, 1.60]	1.20 [0.83, 1.74]	— ^{a)}
C _{max,SD} (pmol/L) [90%信頼区間]	1.14 [0.81, 1.61]	1.06 [0.76, 1.49]	1.23 [0.87, 1.73]	1.05 [0.75, 1.46]

幾何平均の比 (腎機能障害者/健康成人) の推定値とその 90%信頼区間、—: 該当せず

a) AUC_{0-∞,SD} については 1.02 [0.74, 1.40]

⁴⁶ Cockcroft-Gault の計算式 (男性: $[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}] / [72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}]$ 、女性: $[(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \times 0.85] / [72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}]$) を用いて推定したクレアチニンクリアランス (以下、「CL_{CR}」) (mL/min) により分類され (正常: CL_{CR}>80 mL/min、軽度障害: 50≤CL_{CR}≤80 mL/min、中等度障害: 30≤CL_{CR}<50 mL/min 及び重度障害: CL_{CR}<30 mL/min)、BMI が 40.0kg/m² 以下の 18 歳以上 85 歳以下の者。糖尿病の併発を可とされた。

⁴⁷ 1 回は血液透析が行われていない期間の薬物動態を評価するため血液透析終了直後に本剤の投与が行われ、もう 1 回は、血液透析期間中の薬物動態を評価するため血液透析を行う約 13 時間前に本剤の投与が行われた。透析時間は 4 時間とされ、4 回透析液が採取された。

透析中の4時間に採取された透析液における本薬の未変化体は検出限界未満であった。

安全性について、有害事象は32例中3例に認められ、その内訳は、注射部位反応（中等度腎機能障害者群1例）、悪心（軽度腎機能障害者群1例）及び嘔吐（軽度腎機能障害者群及び末期腎機能障害者群各1例）であり、末期腎機能障害者で発現した嘔吐が中等度であったのを除き、すべて軽度であった。注射部位反応は副作用と判断された。確定低血糖³¹及び確定夜間低血糖³²は1例に1件（末期腎機能障害者群の透析中又は透析後）認められたが、重大な低血糖³³は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(5) 薬力学試験

低血糖反応の検討試験（5.3.4.2.4：3538試験＜2009年10月～2010年3月＞参考資料）

外国人1型糖尿病患者⁴⁸（目標被験者数26例）を対象に、本剤又はIGlarにより引き起こされる低血糖発作中のインスリン拮抗反応を比較検討するため、無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、個々の被験者のBasalインスリン投与量の0.8倍量の本剤又はIGlarを1日1回4日間皮下投与した後、個々の被験者のBasalインスリン投与量の3倍量の本剤又はIGlarを1日1回単回皮下投与とされた。最終投与終了後、血漿中グルコース濃度を正常値（100 mg/dL）に維持するため、グルコースクランプが実施された。血漿中グルコース濃度を63 mg/dLに低下させ30分間維持し、さらに底値（45 mg/dL）まで低下させ15分間維持し、70 mg/dLまで戻して120分間維持した後、正常値（100 mg/dL）に再度調整された。各期のウォッシュアウト期間は13～21日間とされた。

総投与例数28例全例が安全性及び薬力学解析対象集団とされた。2例が有害事象により治験中止となった。

低血糖発作中の血漿中グルコース濃度について、血漿中グルコース濃度が正常値（100 mg/dL）から底値（45 mg/dL）まで低下するまでの時間の幾何平均の比（本剤/IGlar）の推定値とその95%信頼区間（以下同様）は0.84 [0.72, 0.99]であった。血漿中グルコース濃度が80 mg/dLから底値（45 mg/dL）まで低下するまでの時間については1.02 [0.89, 1.18]であった。底値の血漿中グルコース濃度の比（本剤/IGlar）とその95%信頼区間は1.03 [0.99, 1.08]であった。低血糖が引き起こされる直前30分間の正常値（100 mg/dL）を維持するためのGIRの比（本剤/IGlar）とその95%信頼区間は0.55 [0.41, 0.74]であったが、血漿グルコース濃度が63 mg/dL及び底値レベルにおけるGIRについては0.62 [0.37, 1.06]及び0.43 [0.15, 1.22]であった。低血糖症状について、ベースラインで調整した底値の血漿中グルコ

⁴⁸ 主な選択基準：インスリン療法期間が12ヵ月以上、1日総インスリン投与量1.2単位/kg/日未満のインスリン療法を実施しており、HbA1cが6.7以上10.0%以下、BMIが18.0以上28.0 kg/m²以下、空腹時Cペプチドが0.3 nmol/L※未満の18歳以上65歳以下の1型糖尿病患者。※新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：0.3 mmol/L）

一ス濃度における低血糖症状スコア⁴⁹ (HSS_{PG,nadir}) の最小二乗平均値の差 (本剤-IGlar) は 0.17 [-1.71, 2.05] であり、低血糖に対する自覚は 72 mg/dL 未満で増加し、底値レベルでは本剤で 74 %、IGlar で 68 %であった。インスリン拮抗ホルモンの増加量については、増加曲線の傾きの製剤間の比 (本剤/IGlar) として推定され、幾何平均の比の推定値とその 95%信頼区間 (以下同様) は、アドレナリンでは 1.07 [1.01, 1.14]、成長ホルモンでは 1.35 [1.19, 1.54]、コルチゾールでは 1.03 [1.00, 1.06] であった。

安全性について、有害事象は 28 例中 18 例 (本剤投与時 12 例、IGlar 投与時 13 例) に認められた。全体で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (11 例: 本剤投与時 7 例、IGlar 投与時 8 例) のみで、すべて軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤投与時の 1 例に中等度のアナフィラキシー反応が認められ、副作用と判断され、治験中止となった。注射部位反応は認められなかった。確定低血糖³¹ は本剤投与時の 8 例に 17 件、IGlar 投与時の 7 例に 15 件、確定夜間低血糖³² は本剤投与時の 4 例に 5 件、IGlar 投与時の 2 例に 3 件認められたが、重大な低血糖³³ は認められなかった。死亡例は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

<審査の概略>

1 型及び 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の国内外の類似性について

機構は、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学の国内外の類似性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人 1 型糖尿病患者対象の 1996 試験と外国人 1 型糖尿病患者対象の 1993 試験における本剤 0.4 単位/kg を反復投与したときの薬物動態パラメータは類似していた (表 29)。

表 29 日本人及び外国人 1 型糖尿病患者における本剤 0.4 単位/kg を反復投与したときの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	日本人 1 型糖尿病患者 (n=21)	外国人 1 型糖尿病患者 (n=21) ^{a)}
AUC _{t,SS} (pmol·h/L)	81270 (28)	82612 (28)
C _{max,SS} (pmol/L)	4311 (27)	4363 (25)
t _{max,SS} ^{b)} (h)	8.0 (5.0-12.0)	9.0 (7.0-16.0)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{t,SS}: 定常状態における投与間隔の血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SS}: 定常状態における最高血清中濃度

t_{max,SS}: 定常状態における最高血清中濃度到達時間

a) 1996 試験と条件を同一にするためクランプ実施時のパラメータを記載。

b) 中央値 (最小値-最大値)

日本人及び外国人 1 型糖尿病患者の定常状態における 24 時間平均血清中本薬濃度の推移は、図 1 のとおりであった。

⁴⁹ 低血糖症状は Edinburgh Hypoglycaemia Scale に基づき、交感神経刺激症状 (発汗、動悸、振戦、空腹感)、中枢神経症状 (錯乱、傾眠、異常行動、言語障害、協調運動障害) 及び全身倦怠感 (頭痛、悪心) の 11 症状が被験者毎にスコア化 (1 から 7 までの 7 段階) され、総スコアは 11 症状の平均スコアに 11 を乗じた値とされた。

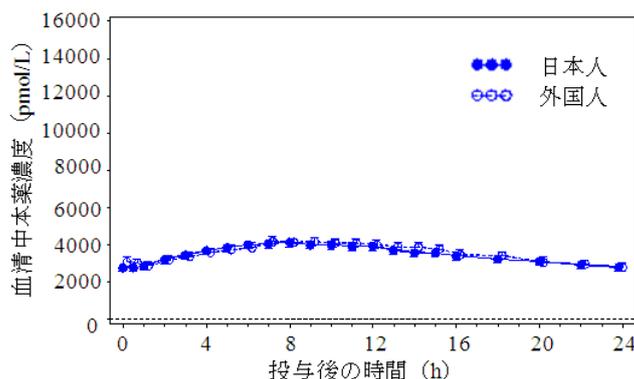


図1 日本人及び外国人1型糖尿病患者の定常状態における24時間平均血清中本薬濃度の推移

日本人及び外国人1型糖尿病患者において、半減期 ($t_{1/2,SS}$ 、調和平均値) がそれぞれ約18時間及び約25時間と推定され違いがみられたが、この違いは投与後48時間以降の血清中濃度推移の違いによるものと考えられ、最終投与後48時間までの血清中本薬濃度は国内外で類似していた(表30)。

表30 日本人及び外国人1型糖尿病患者における最終投与後30、36及び48時間の血清中本薬濃度の比較

時点	日本人1型糖尿病患者 (n=21)	外国人1型糖尿病患者 (n=21)
最終投与後30時間	2136 (48)	2171 (43)
最終投与後36時間	1674 (49)	1745 (47)
最終投与後48時間	1054 (55)	1136 (63)

単位: pmol/L、幾何平均値(変動係数%)

日本人及び外国人1型糖尿病患者における定常状態の本薬の投与間隔における曝露の分配及び変動は、国内外で類似していた(表31)。

表31 日本人及び外国人1型糖尿病患者における定常状態の本薬の投与間隔における曝露の分配及び変動の比較

パラメータ	日本人1型糖尿病患者 (n=21)	外国人1型糖尿病患者 (n=21) ^{a)}
$AUC_{0-12h,SS}/AUC_{\tau,SS}$	0.53 (5.8)	0.53 (3.3)
$AUCF\%_{0,\tau,SS}$	11.6 (47)	12.5 (39)

幾何平均値(変動係数%)

$AUC_{0-12h,SS}$: 投与後0~12時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 $AUC_{\tau,SS}$: 定常状態における投与間隔の血清中濃度-時間曲線下面積、 $AUCF\%_{0,\tau,SS}$: 血中濃度推移曲線の相対的変動

a) 1996試験と条件を同一にするためクランプ実施時のパラメータを記載。

薬力学について、日本人及び外国人1型糖尿病患者における本剤0.4単位/kgを反復投与したときの薬力学パラメータは類似していた(表32)。

表32 日本人及び外国人1型糖尿病患者における本剤0.4単位/kgを反復投与したときの薬力学パラメータの比較

パラメータ	日本人1型糖尿病患者 (n=21)	外国人1型糖尿病患者 (n=21)
$AUC_{GIR,\tau,SS}$ (mg/kg)	1446 (55)	1948 (54)
$GIR_{max,SS}$ (mg/kg/min)	1.7 (43)	2.0 (49)
$tGIR_{max,SS}$ ^{a)} (h)	10.6 (0.0-26.0)	11.6 (4.8-42.0)

幾何平均値(変動係数%)

$AUC_{GIR,\tau,SS}$: 定常状態における投与間隔のGIR推移曲線下面積、 $GIR_{max,SS}$: 定常状態における最大GIR、

$tGIR_{max,SS}$: 定常状態における最大GIR到達時間

a) 中央値(最小値-最大値)

日本人及び外国人とも平坦で安定した薬力学的作用を示し(図2)、血糖降下作用は投与間隔の24時間を通じて一定であり等しく分配され、日本人及び外国人1型糖尿病患者における定常状態の本薬の投与間隔における薬力学の分配及び変動は国内外で類似していた(表33)。

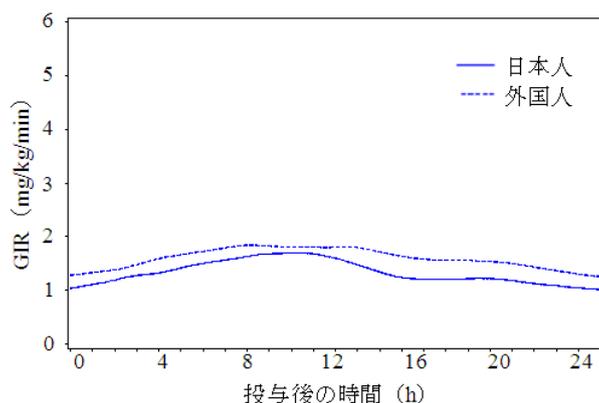


図2 日本人及び外国人1型糖尿病患者の定常状態における薬力学的作用

表33 日本人及び外国人1型糖尿病患者における定常状態の本薬の投与間隔における薬力学の分配及び変動の比較

パラメータ	日本人1型糖尿病患者 (n=21)	外国人1型糖尿病患者 (n=21)
$AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,\tau,SS}$	0.48 (30)	0.45 (27)
$AUCF\%_{GIR,\tau,SS}$	0.28 (46)	0.25 (76)

幾何平均値 (変動係数 %)

$AUC_{GIR,0-12h,SS}$: 投与後0~12時間までのGIR推移曲線下面積、 $AUC_{GIR,\tau,SS}$: 定常状態における投与間隔のGIR、

$AUCF\%_{GIR,\tau,SS}$: GIR推移曲線の相対的変動

以上より、日本人1型糖尿病患者と外国人1型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学は類似していると考えられる。

2型糖尿病患者について、3586試験で実施されたPPK解析の結果により、定常状態における本薬の投与量で補正したAUCは、アジア地域（日本、韓国、香港、マレーシア、台湾及びタイ）の間で類似していた（「(3)患者における検討7)2型糖尿病患者を対象とした第III相国際共同治験(3586試験)におけるPPK解析」の項を参照。)。また、外国人においては、1型糖尿病患者(1993試験)及び2型糖尿病患者(1987試験)における薬物動態パラメータは類似しており(表34)、外国人1型糖尿病患者及び外国人2型糖尿病患者における定常状態の半減期($t_{1/2,SS}$ 、調和平均値)はいずれも約25時間であり、本薬の投与間隔における薬物動態の分配($AUC_{0-12h,SS}/AUC_{\tau,SS}$)はいずれも0.52~0.54であった。

表34 外国人1型糖尿病患者及び外国人2型糖尿病患者における薬物動態パラメータの比較

パラメータ	投与量 (単位/kg)	外国人1型糖尿病患者 ^{a)}	外国人2型糖尿病患者
$AUC_{\tau,SS}$ (pmol·h/L)	0.4	82501 [72996, 93242] (n=21)	91937 [84630, 99874] (n=22)
	0.6	131195 [116082, 148277] (n=21)	129371 [120208, 139233] (n=37)
	0.8	158968 [141058, 179153] (n=22)	176167 [161994, 191580] (n=21)
$C_{max,SS}$ (pmol/L)	0.4	4357 [3884, 4888] (n=21)	4643 [4238, 5086] (n=22)
	0.6	6842 [6099, 7676] (n=21)	6528 [6040, 7056] (n=37)
	0.8	8435 [7539, 9437] (n=22)	9018 [8220, 9893] (n=21)

最小二乗平均値 [95%信頼区間]

$AUC_{\tau,SS}$: 定常状態における投与間隔の血清中濃度-時間曲線下面積、 $C_{max,SS}$: 定常状態における最高血清中濃度

a) 1987試験と条件を同一にするためクランプ実施時のパラメータを記載。

以上より、本薬の薬物動態は日本人1型糖尿病患者と外国人1型糖尿病患者間、外国人1型糖尿病と2型糖尿病患者間並びに日本を含むアジア地域間で同様であったことから、国内外における本薬の薬物動態は類似していると考えられる。

機構は、以下のように考える。2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の類似性について国内外の臨床試験成績に基づく比較は行われていないものの、1 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学の類似性については国内外の臨床試験成績により示されていること、3586 試験の PPK 解析により定常状態における薬物動態に参加国間において違いは認められていないことから、2 型糖尿病患者については間接的な説明であるものの、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学に国内外で大きな違いはないと考え、申請者の回答を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、第 I 相試験 3 試験 (1788、1790 及び 1996)、第 II 相試験 1 試験 (3569)、第 III 相試験 2 試験 (3585 及び 3586)、3585 試験の延長試験である長期投与試験 1 試験 (3725) の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床薬理試験 22 試験、第 II 相試験 2 試験、第 III 相試験 9 試験及びその他の試験 2 試験、進行中の試験 5 試験の合計 40 試験の成績が提出された。なお、HbA1c については、1996 試験及び 3569 試験を除き、NGSP 値で表記されている。

(1) 第 I 相試験

1) 日本人健康成人を対象とした単回投与試験 (5.3.4.1.1 : 1788試験<2006年12月~2007年3月>)

欧州在住の日本人健康成人男性 (目標被験者数32例) を対象に、本剤 (製剤B) 及びIDegAsp を単回皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 健康成人における検討 1) 単回投与試験」の項を参照)。

用法・用量は、製剤B 0.3、0.6、1.2単位/kg、IAspと本薬を50%ずつ含有する配合剤 (以下、「IDegAsp50」) 0.9単位/kg又はプラセボを腹部に単回皮下投与とされた。各群に8例 (実薬群6例、プラセボ群2例) が割付けられた。

総投与例数32例全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は32例中3例 (本剤1.2単位/kg群 : 左大腿部血腫1例、IDegAsp50群 : 歯の障害1例、プラセボ群 : 耳鳴1例) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。注射部位反応及び低血糖症状は認められなかった。死亡例及び重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び身体所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2) 日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (5.3.4.1.2 : 1790試験<2007年12月~2008年2月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数32例、各群8例) を対象に、本剤 (製剤D及び製剤E) 及びIDegAspを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するた

め、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 健康成人における検討 2) 反復投与試験」の項を参照）。

用法・用量は、製剤D、製剤E、IAspを30 %と本薬を70 %含有するIDegAsp（以下、「IDegAsp30」）、IAspを45 %と本薬を55 %含有するIDegAsp（以下、「IDegAsp45」）0.1単位/kg又はプラセボを腹部に1日1回6日間皮下投与とされた。各群に8例（実薬群6例、プラセボ群2例）が割付けられた。

総投与例数32例全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は32例中1例（IDegAsp30群：血管迷走神経性失神）に認められたが軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。投与部位の局所忍容性について、注射部位反応は4例（製剤D群1例、製剤E群2例、プラセボ群1例）に認められたが、有害事象の基準⁵⁰には該当しなかった。低血糖症状は認められなかった。死亡例及び重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び身体所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

3) 日本人1型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（5.3.4.2.1：1996試験<2010年6月～10月>）

日本人1型糖尿病患者⁵¹（目標被験者数20例）を対象に、本剤を反復皮下投与したときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、IDetを対照とした無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 患者における検討 1) 日本人1型糖尿病患者を対象とした反復投与試験」の項を参照）。

用法・用量は、本剤及びIDet 0.4単位/kgを大腿部に1日1回6日間皮下投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は7～21日間とされた。

総投与例数22例全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。治験中止例は、1例（同意撤回：IDetを6回投与した後本剤を4回投与した後に中止）であった。

安全性について、有害事象は22例中4例（本剤投与時3例（嘔吐、末梢性浮腫、腱断裂、各1例）、IDet投与時1例（鼻咽頭炎））に認められたが、いずれの事象も軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。確定低血糖³¹は本剤投与時の13例に93件、IDet投与時の15例に76件、確定夜間低血糖³²は本剤投与時の6例に16件、IDet投与時の7例に12件認められたが、重大な低血糖³³は認められなかった。注射部位反応は認められなかった。死亡例及び重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び身体所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

⁵⁰ 注射部位反応は6段階にスコア化（0：反応なし、0.5：ほとんど認知できない程度の紅斑、1：わずかな紅斑（わずかな浮腫を伴う場合も含む）、2：中等度の紅斑及び浮腫（丘疹を伴う場合も含む）、3：高度の紅斑、浮腫及び硬結（丘疹を伴う場合も含む）、4：重篤な紅斑（浮腫、小水疱又は水泡を伴う））され、スコアが2以上の場合に有害事象とされた。

⁵¹ 主な選択基準：インスリン療法（basalインスリン投与量0.3単位/kg/日以上）期間が12ヵ月以上あり、スクリーニング時のHbA1c（JDS値）が10.0%以下、BMIが18.0以上28.0 kg/m²以下、空腹時Cペプチドが0.3 nmol/L※未満の20歳以上65歳以下の1型糖尿病患者。※新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：0.3 mmol/L）

(2) 第II相試験

1型糖尿病患者を対象とした探索的試験（5.3.5.1.1：3569試験<2009年1月～5月>）

IAsp を用いた Basal-Bolus 療法を実施中の日本人 1 型糖尿病患者⁵²（目標被験者数 60 例、各群 30 例）を対象に、本剤（製剤 E）を皮下投与したときの安全性を検討するため、IDet を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、Basal インスリンとして製剤 E 又は IDet を 1 日 1 回就寝前に、Bolus インスリンとして IAsp を 1 日 3 回食直前にそれぞれ 6 週間皮下投与とされた。Basal インスリン（製剤 E 又は IDet）の開始時の投与量は投与開始直前の Basal インスリンの投与量と同量とされ、その後は来院及び電話コンタクトの前 2 日間の朝食前、昼食前、夕食前、就寝時の血糖自己測定（以下、「SMPG」）値に基づき、投与量調節のためのアルゴリズム（表 35）に従い投与量が調節された。

表 35 投与量調節のためのアルゴリズム

朝食前 SMPG 値 ^{a)} (mg/dL)	Basal インスリンの投与量の調節
80 未満	1 単位以上減量
80 以上 110 未満	変更なし
110 以上 130 未満	1 単位増量
130 以上 160 未満	2 単位増量
160 以上	3 単位増量

a) 2 日間の朝食前 SMPG 値の平均値。

総投与例数 65 例（製剤 E 群 33 例、IDet 群 32 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、ベースラインから投与終了時（投与 6 週時）の空腹時血糖値変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、表 36 のとおりであった。

表 36 ベースラインから投与終了時（投与 6 週時）までの空腹時血糖値変化量（3569 試験：FAS）

投与群	ベースライン	投与 6 週 (LOCF)	変化量 (LOCF)	変化量の最小二乗平均値 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
製剤 E 群 (n=33)	181.8 (66.2)	146.7 (60.2)	-35.1 (77.5)	-15.9±12.6	3.1 [-25.7, 31.9]
IDet 群 (n=32)	141.8 (54.3)	135.7 (49.0)	-6.1 (68.5)	-19.0±13.8	

単位：mg/dL、平均値（標準偏差）、最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、試験開始前の Basal インスリンの種類（インスリン グラルギン、NPH インスリン）を固定効果、ベースラインの空腹時血糖値を共変量とした分散分析モデルにより算出。

安全性について、有害事象⁵³の発現割合は、製剤 E 群 33.3 %（11/33 例）、IDet 群 28.1 %（9/32 例）であり、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（本剤群 15.2 %（5/33 例））及び上気道炎（IDet 群 6.3 %（2/32 例））であった。大部分の事象は軽度であり、中等度の事象は IDet 群の 1 例（アルコール性肝炎/末梢性浮腫）に認められたが、重度の事象はなかった。副作用と判断された事象は動悸 1 例（製剤 E 群）のみであった。

⁵² 主な選択基準：Basal インスリンとして持効型インスリンアナログ製剤（IDet を除く）又は中間型ヒトインスリン製剤、Bolus インスリンとして IAsp を用いた Basal-Bolus 療法による治療をスクリーニング時（治験薬投与開始 3 週間前（±7 日間））までの過去 12 週間以上実施中であり、総 1 日インスリン投与量が 100 単位/日以下でスクリーニング時の HbA1c（JDS 値）が 10.0 %未満である 20 歳以上の 1 型糖尿病患者。

⁵³ 治験薬投与開始後から投与終了後 5 日間以内に発現した事象。

低血糖の発現状況は表 37 のとおりであり、重大な低血糖は認められなかった。

表 37 低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

		製剤 E 群 (n=33)			IDet 群 (n=32)		
		発現割合% (発現例数)	発現 件数	発現件数/人・年	発現割合% (発現例数)	発現 件数	発現件数/人・年
低血糖	全体	90.9 (30)	315	74.56	78.1 (25)	365	88.88
	重大な低血糖 ^{b)}	0.0 (0)	0	0.00	0.0 (0)	0	0.00
	重大でない低血糖 ^{c)}	90.9 (30)	266	62.97	78.1 (25)	332	80.84
	低血糖症状 ^{d)}	36.4 (12)	49	11.60	31.3 (10)	33	8.04
夜間 低血糖 ^{a)}	全体	36.4 (12)	25	5.92	53.1 (17)	74	18.02
	重大な低血糖 ^{b)}	0.0 (0)	0	0.00	0.0 (0)	0	0.00
	重大でない低血糖 ^{c)}	36.4 (12)	21	4.97	46.9 (15)	65	15.83
	低血糖症状 ^{d)}	12.1 (4)	4	0.95	18.8 (6)	9	2.19

- a) 午後23時から午前5時59分までに発現した低血糖。
b) 第三者による処置が必要な低血糖。
c) 自己処置が可能であり、SMPG値が56 mg/dL未満の場合。
d) 自己処置が可能であり、SMPG値が56 mg/dL以上の場合。

死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

(3) 第III相試験

1) 1型糖尿病患者を対象とした国際共同治験（5.3.5.1.2：3585試験＜2010年2月～12月＞）

Basal-Bolus 療法を実施中の日本人及び外国⁵⁴人 1 型糖尿病患者⁵⁵（目標被験者数 426 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IDet を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、前観察期間（約 1 週間）、Basal インスリン（本剤又は IDet）と Bolus インスリン（IAsp）を投与する治験薬投与期間（26 週間）、インスリン抗体測定のため Basal インスリンを NPH インスリンに切り替える事後調査期間（1 週間）から構成された。また、本試験の後に、26 週間投与する長期投与試験が実施された（「3）3585 試験の延長試験」の項を参照）。地域を層別因子とした層別無作為割り付けが行われた。割り付け比率は 2 : 1（本剤 : IDet）であった。

用法・用量は、Basal インスリンとして本剤又は IDet を 1 日 1 回夕方（夕食開始から就寝前まで）に大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに、Bolus インスリンとして IAsp を 1 日 3 回食直前に腹部にそれぞれ 26 週間皮下投与とされた。Basal インスリン（本剤又は IDet）の開始時の投与量は、投与開始直前の Basal インスリンの投与量と同量とされ、その後の投与量は、来院及び電話コンタクトの前 3 日間の朝食前の SMPG 値に基づき、90 mg/dL を目標に投与量調節ガイドライン（表 38）に従い調節された。なお、IDet 群では、投与量の最適化を 8 週間以上実施しても血糖コントロールが不十分な場合⁵⁶、IDet の投与回数を 1 日 2 回に

⁵⁴ 欧州（英国、フィンランド、イタリア、マケドニア）、インド、ブラジル

⁵⁵ 主な選択基準：糖尿病罹病期間が 12 ヶ月以上、BMI が 35.0 kg/m²以下、HbA1c（NGSP 値）が 10.0 %以下で Basal-Bolus 療法をスクリーニング時（治験薬投与開始約 1 週間前）の過去 12 ヶ月以上にわたり実施している 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）の 1 型糖尿病患者。

⁵⁶ 以下の 3 つの基準をすべて満たした場合。①十分な血糖コントロールの改善がみられない（投与開始時の HbA1c が 8.0 %未満の場合は、HbA1c の悪化がみられる場合。投与開始時の HbA1c が 8.0 以上 10.0 %以下の場合は HbA1c の改善が 0.5 %未満

増やすことが可能とされた。IDet を追加する際は、開始時は朝食前に 4 単位投与することとされ、その後は夕食前の SMPG 値に基づき、投与量調節ガイドライン（表 38）に従い調節された。Bolus インスリンの開始時の投与量は、投与開始直前の Bolus インスリンの投与量と同量とされ、その後の投与量は来院及び電話コンタクトの前 3 日間の次の食事における食前の SMPG 値に基づき、90 mg/dL を目標に投与量調節ガイドライン（表 38）に従い調節された。

表 38 投与量調節ガイドライン^{a)} (3585 試験)

Basal インスリン		Bolus インスリン	
朝食前 SMPG 値 ^{b)} (mg/dL)	投与量の調節	食前 SMPG 値 ^{c)} (mg/dL)	投与量の調節
56 未満	4 単位減量	90 未満	変更なし
56 以上 70 未満	2 単位減量	90 以上 144 未満	2 単位増量
70 以上 90 未満	変更なし	144 以上 180 未満	3 単位増量
90 以上 180 未満	2 単位増量	180 以上	4 単位増量
180 以上 270 未満	4 単位増量	—	—
270 以上	6 単位増量	—	—

- a) 治験責任医師が Bolus インスリン投与量の調節が先に必要と判断した場合を除き、初期のインスリン投与量の調節では、Bolus インスリン投与量の変更を検討する前に、Basal インスリン投与量の調節を行うこととされた。
b) IDet を 2 回投与する場合は、朝食時のインスリン投与量は夕食前の SMPG 値に基づき調節された。
c) 3 日間の次の食事における食前の SMPG 値の平均値に基づいて調節され、夕食前の IAsp 投与量は就寝前の SMPG 値が使用された。

なお、抗体測定のため、Basal インスリン（本剤又は IDet）の最終投与の 24 時間以上後に、治験薬投与終了後から 1 週間、投与終了時の Basal インスリンの投与量の 80% の投与量の NPH インスリンを 1 日 2 回（朝食前及び夕食前から就寝時まで）に分割して皮下投与とされた（IAsp は継続して併用）。

無作為割り付けされた被験者 456 例（本剤群 303 例（うち日本人 124 例）、IDet 群 153 例（うち日本人 62 例））のうち、選択基準不適合により中止された 1 例（本剤群）を除く 455 例（本剤群 302 例（うち日本人 124 例）、IDet 群 153 例（うち日本人 62 例））が FAS、このうち治験薬が一度も投与されなかった 2 例（各群 1 例）を除く総投与例数 453 例（本剤群 301 例（うち日本人 124 例）、IDet 群 152 例（うち日本人 61 例））全例が安全性解析対象集団とされた。なお、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験薬投与開始時から起算して 26 週目時点での完了例は、本剤群 283 例（うち日本人 121 例）、IDet 群 138 例（うち日本人 56 例）であった。治験中止例は 35 例（本剤群 20 例（うち日本人 3 例）、IDet 群 15 例（うち日本人 6 例））であり、中止理由の内訳は有害事象 4 例（本剤群 3 例（うち日本人 1 例）、IDet 群 1 例）、効果不十分 2 例（IDet 群）、治験実施計画書の不遵守 7 例（本剤群 3 例、IDet 群 4 例（うち日本人 3 例））、中止基準に合致 9 例（本剤群 6 例（うち日本人 1 例）、IDet 群 3 例（うち日本人 1 例））、その他 13 例（本剤群 8 例（うち日本人 1 例）、IDet 群 5 例（うち日本人 2 例））であった。

有効性について、主要評価項目である全集団の FAS におけるベースライン（治験薬投与開始時）から投与 26 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群 -0.71 ± 0.06 %、IDet 群 -0.61 ± 0.07 %、群間差とその 95% 信頼区間は -0.09 $[-0.23, 0.05]$ % であ

である場合。) ②夕食前の SMPG 値（平均値）が 108 mg/dL を超える。③高血糖を引き起こす治療可能な合併症が診断されていない。

り、信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値（0.4 %）以下であったことから、本剤群の IDet 群に対する非劣性が示された（表 39）。また、日本人集団における群間差とその 95 %信頼区間は-0.09 [-0.29, 0.10] %であった。

表 39 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量（3585 試験（投与 26 週）：FAS）

	投与群	ベースライン	投与 26 週 (LOCF)	変化量 (LOCF)	変化量の最小二乗平均値 ^{a)}	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
全集団	本剤群 (n=302)	7.98 (0.98)	7.25 (0.99)	-0.73 (0.88)	-0.71±0.06	-0.09 [-0.23, 0.05]
	IDet 群 (n=153)	7.99 (0.88)	7.35 (0.91)	-0.65 (0.86)	-0.61±0.07	
日本人集団	本剤群 (n=124)	7.93 (0.92)	6.94 (0.73)	-0.99 (0.72)	-1.03±0.06	-0.09 [-0.29, 0.10]
	IDet 群 (n=62)	8.20 (0.86)	7.18 (0.83)	-1.02 (0.77)	-0.94±0.08	

単位：%、平均値（標準偏差）、最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、スクリーニング時の糖尿病治療（Basal インスリンの 1 日 1 回又は 1 日 2 回）、性別及び地域（欧州、日本、インド、ブラジル：日本人集団の解析時には含まれず）を固定効果、年齢及びベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析により算出。

日本人集団及び全集団におけるベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであった。

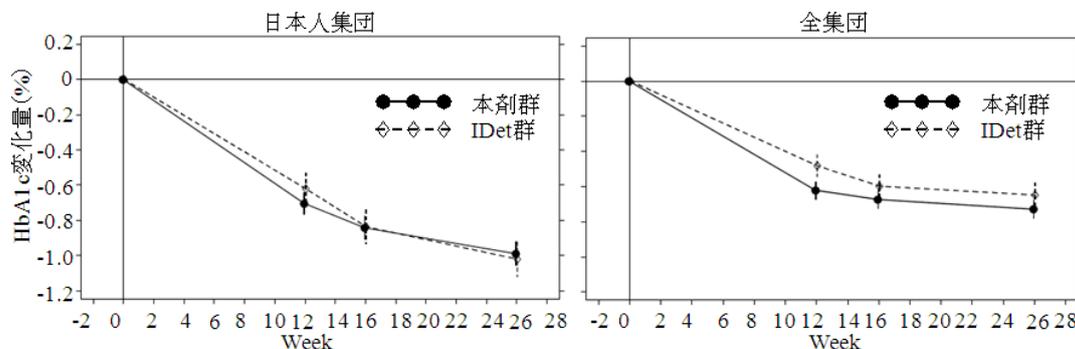


図 3 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の推移（3585 試験：日本人集団及び全集団、LOCF）（平均値±標準誤差）

全集団及び日本人集団における主な副次評価項目のベースラインから投与 26 週までの解析結果は、それぞれ表 40 及び表 41 のとおりであった。

表 40 主な副次評価項目の解析結果（3585 試験（投与 26 週）全集団、上 5 項目：FAS、下 4 項目：安全性解析対象集団）

評価項目		本剤群	IDet 群
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	178.2±71.9 (n=301)	170.8±72.4 (n=148)
	変化量 (LOCF)	-46.8±87.8 (n=301)	-11.3±80.9 (n=148)
投与終了時に HbA1c 7.0 %未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		41.1 (124/302 例)	37.3 (57/153 例)
投与終了時に HbA1c 6.5 %以下を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		24.2 (73/302 例)	21.6 (33/153 例)
確定低血糖 ^{a)} を発現せずに投与終了時に HbA1c 7.0 %未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		6.2 (18/292 例)	6.9 (10/145 例)
重大な低血糖 ^{b)} を発現せずに投与終了時に HbA1c 7.0 %未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		39.7 (116/292 例)	36.6 (53/145 例)
体重 (kg)	ベースライン	66.5±14.9 (n=301)	66.7±13.5 (n=152)
	変化量 (LOCF)	1.5±2.7 (n=301)	0.4±2.4 (n=152)
Basal インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	22±12 (n=298)	22±12 (n=149)
	投与 26 週 (LOCF)	25±16 (n=301)	29±20 (n=152)
Bolus インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	28±15 (n=298)	30±15 (n=149)
	投与 26 週 (LOCF)	36±26 (n=301)	41±25 (n=152)
インスリン投与量の合計 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	50±22 (n=298)	52±23 (n=149)
	投与 26 週 (LOCF)	61±36 (n=301)	69±38 (n=152)

平均値±標準偏差

a) 確定低血糖：「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 56 mg/dL 未満」

b) 重大な低血糖：第三者による処置が必要な低血糖

表 41 主な副次評価項目の解析結果 (3585 試験 (投与 26 週) 日本人集団、上 5 項目：FAS、下 4 項目：安全性解析対象集団)

評価項目		本剤群	IDet 群
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	175.5±65.9 (n=124)	171.3±56.8 (n=61)
	変化量 (LOCF)	-54.6±74.0 (n=124)	-14.0±73.7 (n=61)
投与終了時に HbA1c 7.0 %未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		53.2 (66/124 例)	46.8 (29/62 例)
投与終了時に HbA1c 6.5 %以下を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		28.2 (35/124 例)	25.8 (16/62 例)
確定低血糖 ^{a)} を発現せずに投与終了時に HbA1c 7.0 %未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		2.4 (3/123 例)	6.7 (4/60 例)
重大な低血糖 ^{b)} を発現せずに投与終了時に HbA1c 7.0 %未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		52.8 (65/123 例)	46.7 (28/60 例)
体重 (kg)	ベースライン	59.1±10.2 (n=124)	60.7±10.6 (n=61)
	変化量 (LOCF)	1.2±2.4 (n=124)	0.2±2.3 (n=61)
Basal インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	15±7 (n=124)	16±8 (n=61)
	投与 26 週 (LOCF)	16±9 (n=124)	21±15 (n=61)
Bolus インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	26±13 (n=124)	29±12 (n=61)
	投与 26 週 (LOCF)	28±14 (n=124)	34±15 (n=61)
インスリン投与量の合計 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	41±18 (n=124)	45±18 (n=61)
	投与 26 週 (LOCF)	45±21 (n=124)	56±27 (n=61)

平均値±標準偏差

a) 確定低血糖：「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 56 mg/dL 未満」

b) 重大な低血糖：第三者による処置が必要な低血糖

安全性について、全集団における有害事象⁵⁷⁾の発現割合は、本剤群 72.8 % (219/301 例)、IDet 群 73.7 % (112/152 例)、副作用の発現割合は、本剤群 21.9 % (66/301 例)、IDet 群 19.1 % (29/152 例)であった。日本人集団における有害事象の発現割合は、本剤群 83.1 % (103/124 例)、IDet 群 86.9 % (53/61 例)、副作用の発現割合は、本剤群 20.2 % (25/124 例)、IDet 群 8.2 % (5/61 例)であった。全集団及び日本人集団におけるいずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、それぞれ表 42 及び表 43 のとおりであった。

表 42 いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用 (3585 試験 (投与 26 週) 全集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=301)		IDet 群 (n=152)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	72.8 (219)	21.9 (66)	73.7 (112)	19.1 (29)
鼻咽頭炎	19.6 (59)	0.0 (0)	22.4 (34)	0.0 (0)
上気道感染	7.3 (22)	0.0 (0)	7.2 (11)	0.0 (0)
胃腸炎	4.7 (14)	0.3 (1)	3.9 (6)	0.0 (0)
気管支炎	1.7 (5)	0.0 (0)	3.3 (5)	0.0 (0)
下痢	5.0 (15)	0.3 (1)	4.6 (7)	0.0 (0)
上腹部痛	3.3 (10)	0.3 (1)	3.3 (5)	0.7 (1)
嘔吐	4.7 (14)	0.3 (1)	0.7 (1)	0.0 (0)
悪心	3.3 (10)	0.7 (2)	2.0 (3)	0.7 (1)
頭痛	12.0 (36)	2.0 (6)	6.6 (10)	0.7 (1)
低血糖症	6.3 (19)	6.0 (18)	9.9 (15)	8.6 (13)
低血糖性意識消失	4.0 (12)	3.3 (10)	2.6 (4)	1.3 (2)
背部痛	4.7 (14)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)
関節痛	3.7 (11)	0.7 (2)	0.7 (1)	0.0 (0)
発熱	4.3 (13)	0.3 (1)	3.9 (6)	0.0 (0)
誤薬投与	3.3 (10)	0.7 (2)	1.3 (2)	0.0 (0)
咳嗽	4.3 (13)	0.3 (1)	5.3 (8)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	3.3 (10)	1.3 (4)	2.6 (4)	0.7 (1)

発現割合 % (発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

⁵⁷⁾ 治験薬投与開始後から投与終了後 7 日間以内に発現した事象。

表 43 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用
(3585 試験 (投与 26 週) 日本人集団: 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=124)		IDet 群 (n=61)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	83.1 (103)	20.2 (25)	86.9 (53)	8.2 (5)
鼻咽頭炎	30.6 (38)	0.0 (0)	34.4 (21)	0.0 (0)
上気道感染	6.5 (8)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
気管支炎	3.2 (4)	0.0 (0)	8.2 (5)	0.0 (0)
胃腸炎	3.2 (4)	0.0 (0)	4.9 (3)	0.0 (0)
鼻炎	4.0 (5)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
上腹部痛	4.8 (6)	0.0 (0)	6.6 (4)	0.0 (0)
下痢	5.6 (7)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹部不快感	4.0 (5)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
胃炎	3.2 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
悪心	2.4 (3)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
歯肉炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
背部痛	6.5 (8)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
筋骨格硬直	4.8 (6)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
関節痛	4.0 (5)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
節足動物刺傷	3.2 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
誤薬投与	3.2 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
頭痛	6.5 (8)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
感覚鈍麻	1.6 (2)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
湿疹	2.4 (3)	0.8 (1)	3.3 (2)	0.0 (0)
皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	4.0 (5)	1.6 (2)	6.6 (4)	1.6 (1)
体重増加	5.6 (7)	4.8 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)
高血糖	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (2)	1.6 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

死亡例は認められなかった。全集団における重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 7.6 % (23/301 例) 33 件、IDet 群 5.3 % (8/152 例) 13 件であり、全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、低血糖症 (本剤群 2.3 % (7/301 例) 10 件、IDet 群 3.3 % (5/152 例) 7 件)、低血糖性意識消失 (本剤群 1.3 % (4/301 例) 4 件、IDet 群 2.0 % (3/152 例) 3 件)、低血糖昏睡 (本剤群 1.0 % (3/301 例) 3 件) であった。それらのうち、低血糖症では本剤群 7 例 8 件及び IDet 群 4 例 6 件、低血糖性意識消失では本剤群 3 例 3 件、IDet 群 1 例 1 件、低血糖昏睡では 3 例 3 件が副作用と判断された。日本人集団における重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 9.7 % (12/124 例、低血糖性意識消失 2 例、低血糖昏睡 2 例、低血糖症、低血糖昏睡/熱射病、上腹部痛、甲状腺機能亢進症、腎盂腎炎/ケトーシス、坐骨骨折/肋骨骨折、腰部脊柱管狭窄症、蜂巣炎/口腔膿瘍)、IDet 群 1.6 % (1/61 例、高血糖/脱水) であり、それらのうち副作用と判断されたのは、本剤群 5 例 (低血糖昏睡 3 例、低血糖性意識消失、低血糖症)、IDet 群 1 例 (高血糖/脱水) であった。治験中止に至った有害事象は、本剤群 3 例 (坐骨骨折/肋骨骨折 (日本人)、低血糖症/発熱、低血糖性意識消失)、IDet 群 1 例 (低血糖症) に認められ、このうち本剤群の低血糖症/発熱及び低血糖性意識消失、IDet 群の低血糖症は副作用と判断された。

低血糖について、日本人集団及び全集団における低血糖の発現状況は表 44 のとおりであり、本剤群の IDet 群に対する確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数

の比の推定値とその95%信頼区間⁵⁸は、全集団でそれぞれ0.98 [0.80, 1.20] 及び0.66 [0.49, 0.88]、日本人集団でそれぞれ0.94 [0.70, 1.25] 及び0.48 [0.31, 0.75] であった。

表 44 日本人集団及び全集団における低血糖の発現状況 (3585 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

評価項目	日本人集団		全集団	
	本剤群 (n=124)	IDet 群 (n=61)	本剤群 (n=301)	IDet 群 (n=152)
確定低血糖 ^{a)}	98.4 (122)	98.4 (60)	93.0 (280)	91.4 (139)
	3666 [5994]	1759 [5916]	6673 [4583]	3295 [4569]
確定夜間低血糖 ^{a)b)}	59.7 (74)	72.1 (44)	58.5 (176)	58.6 (89)
	318 [520]	281 [945]	603 [414]	428 [593]
重大な低血糖 ^{c)}	6.5 (8)	0.0 (0)	10.6 (32)	10.5 (16)
	9 [15]	0 [0]	45 [31]	28 [39]
重大な夜間低血糖 ^{b)c)}	0.8 (1)	0.0 (0)	4.0 (12)	3.3 (5)
	1 [2]	0 [0]	13 [9]	6 [8]

上段：発現割合 % (発現例数)、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

a) 確定低血糖：「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 56 mg/dL 未満」

b) 夜間低血糖：午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した低血糖

c) 重大な低血糖：第三者による処置が必要な低血糖

バイタルサイン、心電図及び眼底所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2) 2型糖尿病患者を対象とした国際共同治験 (5.3.5.1.3 : 3586 試験 <2010年2月~12月>)

インスリン治療歴のない日本人及びアジア⁵⁹人 2 型糖尿病患者⁶⁰ (目標被験者数 426 例) を対象に、経口血糖降下薬と併用したときの本剤の有効性及び安全性を検討するため、IGlar を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 患者における検討 7) 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同治験 (3586 試験) における PPK 解析」の項を参照)。

本試験は、前観察期間 (約 1 週間)、本剤又は IGlar を投与する治験薬投与期間 (26 週間)、インスリン抗体を検討するため本剤又は IGlar を NPH インスリンに切り替える事後調査期間 (1 週間) から構成された。なお、地域を層別因子とした層別無作為割り付けが行われた。割り付け比率は 2 : 1 (本剤 : IGlar) であった。

用法・用量は、本剤は 1 日 1 回夕方 (夕食開始から就寝前まで) に大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに、IGlar は各国の承認用法・用量に従って 26 週間皮下投与とされた。インスリンの投与量は、来院及び電話コンタクトの前 3 日間の朝食前の SMPG 値 (平均値) に基づき、90 mg/dL を目標に投与量調節ガイドライン (表 45) に従い調節された。開始時の投与量は 10 単位/日とされたが、治験責任医師の判断で調節することが可能とされた。経口血糖降下薬は、安全性の観点から減量が必要とならない限り前治療の内容を継続することとさ

⁵⁸ 発現件数の期待値に対して、対数リンク関数を仮定し、治験薬投与下である期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いて推定した。回帰モデルには、投与群、スクリーニング時の糖尿病治療、性別及び地域 (日本人集団の解析では含めない) を固定効果、年齢を共変量として含めた。

⁵⁹ 韓国、マレーシア、台湾、タイ、香港

⁶⁰ 主な選択基準：糖尿病罹病期間が 6 ヶ月以上、BMI が 35.0 kg/m² 以下、HbA1c (NGSP 値) が 7.0 以上 10.0 % 以下で、スクリーニング時 (治験薬投与開始約 1 週間前) までの 3 ヶ月以上の間、用法・用量を変更することなく、 α -グルコシダーゼ阻害剤又は DPP-4 阻害剤の併用/非併用下でインスリン分泌促進薬 (SU 剤又は速効型インスリン分泌促進薬) 及びメトホルミンの単独療法あるいはそれらの併用療法を実施中の 18 歳以上 (日本人は 20 歳以上) の 2 型糖尿病患者。

れたが、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」) 阻害剤のみ治験薬投与開始時に中止された。

表 45 投与量調節ガイドライン (3586 試験)

朝食前 SMPG 値 (mg/dL)	Basal インスリン投与量の調節
56 未満	4 単位減量
56 以上 70 未満	2 単位減量
70 以上 90 未満	変更なし
90 以上 126 未満	2 単位増量
126 以上 144 未満	4 単位増量
144 以上 162 未満	6 単位増量
162 以上	8 単位増量

なお、抗体測定のため、本剤又は IGlax の最終投与の 24 時間後に、治験薬投与終了後から 1 週間、投与終了時の投与量の 80 %の投与量の NPH インスリンを 1 日 2 回 (朝食前及び夕食前から就寝前まで) に分割して皮下投与とされた。

無作為割り付けされた被験者 435 例 (本剤群 289 例 (うち日本人 89 例)、IGlar 群 146 例 (うち日本人 44 例)) 全例が FAS、治験薬が一度も投与されなかった 5 例 (本剤群) を除く総投与例数 430 例 (本剤群 284 例 (うち日本人 88 例)、IGlar 群 146 例 (うち日本人 44 例)) 全例が安全性解析対象集団とされた。なお、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験薬投与開始時から起算して 26 週目時点での完了例は、本剤群 258 例 (うち日本人 84 例)、IGlar 群 136 例 (うち日本人 44 例) であった。治験中止例は 41 例 (本剤群 31 例 (うち日本人 5 例)、IGlar 群 10 例) であり、中止理由は有害事象 5 例 (本剤群 2 例 (うち日本人 1 例)、IGlar 群 3 例)、効果不十分 1 例 (本剤群 (日本人))、治験実施計画書の不遵守 5 例 (本剤群 3 例、IGlar 群 2 例)、中止基準に合致 15 例 (本剤群 13 例 (うち日本人 1 例)、IGlar 群 2 例)、その他 15 例 (本剤群 12 例 (うち日本人 2 例)、IGlar 群 3 例) であった。

有効性について、主要評価項目である全集団の FAS におけるベースライン (治験薬投与開始時) から投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群 -1.42 ± 0.06 %、IGlar 群 -1.52 ± 0.07 %、群間差とその 95 %信頼区間は $0.11 [-0.03, 0.24]$ %であり、信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値 (0.4 %) 以下であったことから、本剤群の IGlax 群に対する非劣性が示された (表 46)。また、日本人集団における群間差とその 95 %信頼区間は $0.11 [-0.09, 0.31]$ %であった。

表 46 投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量 (3586 試験 : FAS)

投与群		ベースライン	投与 26 週 (LOCF)	変化量 (LOCF)	変化量の最小二乗平均値 ^{a)}	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}
全集団	本剤群 (n=289)	8.45 (0.79)	7.21 (0.70)	-1.24 (0.87)	-1.42±0.06	0.11 [-0.03, 0.24]
	IGlar 群 (n=146)	8.46 (0.76)	7.10 (0.80)	-1.35 (0.87)	-1.52±0.07	
日本人集団	本剤群 (n=89)	8.56 (0.75)	7.10 (0.58)	-1.46 (0.83)	-1.52±0.06	0.11 [-0.09, 0.31]
	IGlar 群 (n=44)	8.44 (0.69)	6.96 (0.58)	-1.48 (0.68)	-1.63±0.09	

単位 : %、平均値 (標準偏差)、最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、スクリーニング時の糖尿病治療 (経口血糖降下薬の単独療法又は併用療法)、性別及び地域 (日本又は日本以外 : 日本人集団の解析時には除外) を固定効果、年齢及びベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析モデルにより算出。

日本人集団及び全集団におけるベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の推移は、図 4 のとおりであった。

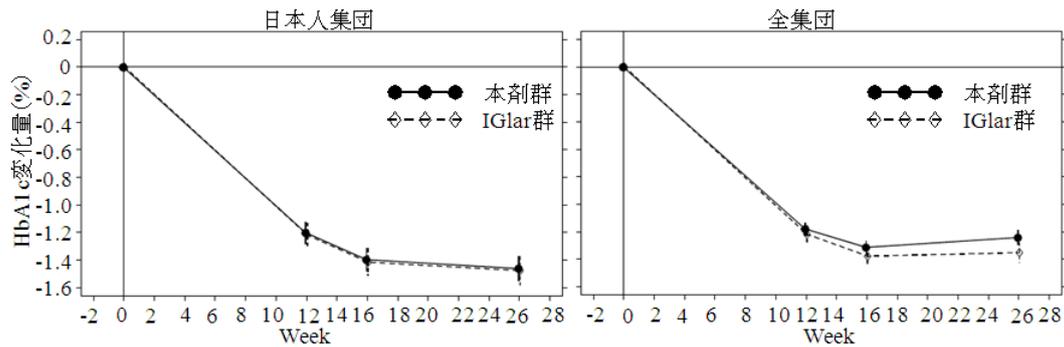


図4 ベースラインから投与26週までのHbA1c変化量の推移(3586試験:日本人集団及び全集団、LOCF)(平均値±標準誤差)

全集団及び日本人集団における主な副次評価項目のベースラインから投与26週までの解析結果は、それぞれ表47及び表48のとおりであった。

表47 主な副次評価項目の解析結果(3586試験(投与26週)全集団、上4項目:FAS、下2項目:安全性解析対象集団)

評価項目		本剤群 (n=289)	IGlar群 (n=146)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	152.0±37.4 (n=288)	155.5±34.8 (n=145)
	変化量 (LOCF)	-52.0±44.7 (n=288)	-53.5±41.1 (n=145)
投与終了時にHbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		40.8 (118/289例)	48.6 (71/146例)
投与終了時にHbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		18.0 (52/289例)	24.7 (36/146例)
確定低血糖を発現せずに投与終了時にHbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		29.1 (78/268例)	31.5 (45/143例)
体重 (kg)	ベースライン	64.9±11.3 (n=284)	67.4±11.6 (n=146)
	変化量 (LOCF)	1.3±2.2 (n=284)	1.4±2.2 (n=146)
インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後1週)	9±2 (n=280)	9±2 (n=145)
	投与26週 (LOCF)	19±13 (n=282)	24±17 (n=146)

平均値±標準偏差

表48 主な副次評価項目の解析結果(3586試験(投与26週)日本人集団、上4項目:FAS、下2項目:安全性解析対象集団)

評価項目		本剤群 (n=89)	IGlar群 (n=44)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	164.1±37.9 (n=88)	169.7±31.3 (n=44)
	変化量 (LOCF)	-67.0±42.8 (n=88)	-67.5±35.3 (n=44)
投与終了時にHbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		42.7 (38/89例)	56.8 (25/44例)
投与終了時にHbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		18.0 (16/89例)	27.3 (12/44例)
確定低血糖を発現せずに投与終了時にHbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		30.6 (26/85例)	34.1 (15/44例)
体重 (kg)	ベースライン	62.8±11.3 (n=88)	66.5±12.1 (n=44)
	変化量 (LOCF)	1.5±2.2 (n=88)	1.6±2.2 (n=44)
インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後1週)	7±2 (n=88)	7±2 (n=44)
	投与26週 (LOCF)	17±13 (n=88)	23±12 (n=44)

平均値±標準偏差

安全性について、全集団における有害事象⁵⁷の発現割合は、本剤群 58.8% (167/284例)、IGlar群 65.1% (95/146例)、副作用の発現割合は、本剤群 8.1% (23/284例)、IGlar群 5.5% (8/146例)であった。日本人集団における有害事象の発現割合は、本剤群 71.6% (63/88例)、IGlar群 65.9% (29/44例)、副作用の発現割合は、本剤群 14.8% (13/88例)、IGlar群 9.1% (4/44例)であった。全集団及び日本人集団におけるいずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用は、それぞれ表49及び表50のとおりであった。

表 49 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用
(3586 試験 (投与 26 週) 全集団 : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=284)		IGlar 群 (n=146)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	58.8 (167)	8.1 (23)	65.1 (95)	5.5 (8)
鼻咽頭炎	9.2 (26)	0.0 (0)	13.7 (20)	0.0 (0)
上気道感染	7.7 (22)	0.0 (0)	11.0 (16)	0.0 (0)
便秘	3.2 (9)	0.4 (1)	1.4 (2)	0.7 (1)
下痢	2.1 (6)	0.0 (0)	3.4 (5)	0.0 (0)
浮動性めまい	1.8 (5)	0.0 (0)	3.4 (5)	0.7 (1)
糖尿病性網膜症	5.3 (15)	1.8 (5)	4.1 (6)	1.4 (2)
高血圧	2.1 (6)	0.0 (0)	3.4 (5)	0.0 (0)

発現割合 % (発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

表 50 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用
(3586 試験 (投与 26 週) 日本人集団 : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=88)		IGlar 群 (n=44)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	71.6 (63)	14.8 (13)	65.9 (29)	9.1 (4)
鼻咽頭炎	20.5 (18)	0.0 (0)	27.3 (12)	0.0 (0)
上気道感染	3.4 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
咽頭炎	3.4 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
膀胱炎	3.4 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
便秘	3.4 (3)	1.1 (1)	2.3 (1)	2.3 (1)
背部痛	2.3 (2)	0.0 (0)	6.8 (3)	0.0 (0)
筋痙縮	3.4 (3)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)
頭痛	1.1 (1)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)
眼乾燥	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)
注射部位血腫	2.3 (2)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)
接触性皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)
節足動物刺傷	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (2)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	8.0 (7)	3.4 (3)	9.1 (4)	4.5 (2)
挫傷	4.5 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
体重増加	4.5 (4)	4.5 (4)	2.3 (1)	2.3 (1)

発現割合 % (発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

死亡例が本剤群で 1 例 (溺死) 認められた。当該死亡例は 69 歳の日本人男性で、糖尿病治療薬として SU 剤 (グリクラジド 80 mg/日) 等を使用している状態で治験に組み入れられ、治験薬投与開始 34 日後に川で溺死しているところを発見された。検視所見から、崖からの転落によると考えられる多発外傷が間接的に死亡に関連していると報告された。死亡当日の SMPG 値は、6 時 27 分に 62 mg/dL、13 時 51 分に 88 mg/dL であった。当該事象は、副作用と判断された。重篤な有害事象 (死亡例を含む) の発現割合は、本剤群 2.8% (8/284 例、白内障手術合併症、肋骨骨折/気胸 (日本人)、不安定狭心症、冠動脈閉塞、大腸癌 (日本人)、溺死 (日本人)、憩室炎、脳血管発作、尿管結石除去 (日本人))、IGlar 群 5.5% (8/146 例、肉離れ、交通事故、うっ血性心不全、冠動脈疾患、乳癌、子宮内膜癌、結腸ポリープ、低血糖症) であった。IGlar 群で認められた低血糖症は副作用と判断され、治験中止に至った。治験中止に至った有害事象は、本剤群の 2 例 (溺死 (日本人)、下痢)、IGlar 群の 3 例 (低血糖症、子宮内膜癌、乳癌) に認められた。

低血糖について、日本人集団及び全集団における低血糖の発現状況は表 51 のとおりであり、本剤群の IGlar 群に対する確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数の比の推定値とその 95%信頼区間⁵⁸は、全集団でそれぞれ 0.82 [0.60, 1.11] 及び 0.62 [0.38,

1.04]、日本人集団でそれぞれ 0.87 [0.51, 1.48] 及び 0.50 [0.19, 1.32] であった。重大な低血糖が IGlar 群の 1 例 (非日本人) に認められたが、重大な夜間低血糖は認められなかった。

表 51 日本人集団及び全集団における低血糖の発現状況 (3586 試験：安全性解析対象集団)

評価項目	日本人集団		全集団	
	本剤群 (n=88)	IGlar 群 (n=44)	本剤群 (n=284)	IGlar 群 (n=146)
確定低血糖 ^{a)}	53.4 (47)	61.4 (27)	50.0 (142)	53.4 (78)
	151 [355]	98 [447]	397 [298]	260 [370]
確定夜間低血糖 ^{a)b)}	17.0 (15)	22.7 (10)	20.4 (58)	24.0 (35)
	25 [59]	28 [128]	104 [78]	87 [124]
重大な低血糖 ^{c)}	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1]

上段：発現割合 % (発現例数)、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

a) 確定低血糖：「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 56 mg/dL 未満」

b) 夜間低血糖：午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した低血糖

c) 重大な低血糖：第三者による処置が必要な低血糖

バイタルサイン、心電図、眼底所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

3) 3585試験の延長試験 (5.3.5.1.4 : 3725試験<2010年9月~2011年6月>)

3585 試験を終了した被験者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、IDet を対照とした 26 週間の非盲検延長試験 (本剤又は IDet の投与期間は 3585 試験と合算して最大 52 週間) が実施された。

用法・用量は、3585 試験と同じ治験薬を同一の用法・用量で再開し、Basal インスリンとして本剤 (1 日 1 回) 又は IDet (1 日 1 回又は 2 回) を夕方 (夕食開始から就寝前まで) に大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに、Bolus インスリンとして IAsp を 1 日 3 回食直前に腹部にそれぞれ 26 週間皮下投与とされた。また、インスリンの投与量は、3585 試験と同一の投与量調節ガイドライン (表 38) に従い調節することとされた。なお、抗体測定のため、最終 (投与 52 週) の治験薬投与終了後から 1 週間、投与終了時の Basal インスリンの投与量の 80 %の投与量の NPH インスリンを 1 日 2 回 (朝食前及び夕食前から就寝時まで) に分割して皮下投与とされた (IAsp は継続して併用)。

3585 試験において無作為割り付けされた被験者 456 例 (本剤群 303 例 (日本人 124 例)、IDet 群 153 例 (日本人 62 例)) のうち、選択基準不適合により中止された 1 例 (本剤群) を除く 455 例 (本剤群 302 例 (日本人 124 例)、IDet 群 153 例 (日本人 62 例)) が FAS、このうち治験薬が一度も投与されなかった 2 例 (各群 1 例) を除く総投与例数 453 例 (本剤群 301 例 (日本人 124 例)、IDet 群 152 例 (日本人 61 例)) 全例が安全性解析対象集団とされた。なお FAS が有効性解析対象集団とされた。3585 試験を終了した 421 例 (本剤群 283 例 (日本人 121 例)、IDet 群 138 例 (日本人 56 例)) のうち、51 例 (本剤群 35 例 (日本人 7 例)、IDet 群 16 例 (日本人 3 例)) を除く 370 例 (本剤群 248 例 (日本人 114 例)、IDet 群 122 例 (日本人 53 例)) が延長試験に移行した。治験薬投与開始時から起算して 52 週目時点での完了例は、357 例 (本剤群 242 例 (うち日本人 112 例)、IDet 群 115 例 (うち日本人 51 例)) であった。延長試験での治験中止例は 13 例 (本剤群 6 例 (うち日本人 2 例)、IDet 群 7 例 (うち日本人 2 例)) であり、中止理由は有害事象 2 例 (本剤群、IDet 群各 1 例)

(いずれも日本人))、治験実施計画書の不遵守 2 例 (IDet 群 2 例)、中止基準に合致 4 例 (本剤群 2 例 (うち日本人 1 例)、IDet 群 2 例 (うち日本人 1 例))、その他 5 例 (本剤群 3 例、IDet 群 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、FAS におけるベースライン (3585 試験の治験薬投与開始時) から投与 52 週までの HbA1c 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差⁶¹) は、本剤群-0.48±0.06%、IDet 群-0.47±0.08% であった。日本人集団におけるベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群-0.68±0.07%、IDet 群-0.65±0.10% であった。日本人集団及び全集団における 3585 試験及び 3725 試験のベースラインから治験薬投与期間終了時 (3585/3725 試験: 投与 52 週) までの HbA1c 変化量の推移は、図 5 のとおりであった。

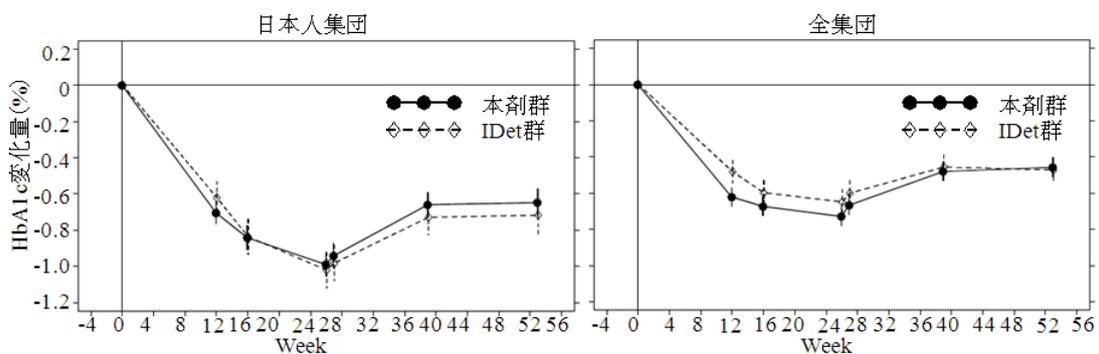


図5 ベースラインから投与52週までのHbA1c変化量の推移 (3585/3725試験: 日本人集団及び全集団、LOCF) (平均値±標準誤差)

安全性について、3585 試験の治験薬投与開始時 (投与 0 週) から投与 52 週までの全集団における有害事象⁵⁷の発現割合は、本剤群 82.4% (248/301 例)、IDet 群 77.6% (118/152 例)、副作用の発現割合は、本剤群 25.9% (78/301 例)、IDet 群 25.0% (38/152 例) であった。日本人集団における有害事象の発現割合は、本剤群 92.7% (115/124 例)、IDet 群 91.8% (56/61 例)、副作用の発現割合は、本剤群 23.4% (29/124 例)、IDet 群 19.7% (12/61 例) であった。全集団及び日本人集団におけるいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用は、それぞれ表 52 及び表 53 のとおりであった。

⁶¹ 投与群、スクリーニング時の糖尿病治療、性別及び地域 (欧州、日本、インド、ブラジル: 日本人集団の解析時には含まれず) を固定効果、年齢及びベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析モデルにより算出。

表 52 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用
(3585/3725 試験 (投与 52 週) 全集団: 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=301)		IDet 群 (n=152)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	82.4 (248)	25.9 (78)	77.6 (118)	25.0 (38)
鼻咽頭炎	31.2 (94)	0.0 (0)	32.2 (49)	0.0 (0)
上気道感染	11.3 (34)	0.0 (0)	11.2 (17)	0.0 (0)
胃腸炎	7.3 (22)	0.3 (1)	6.6 (10)	0.0 (0)
インフルエンザ	4.7 (14)	0.0 (0)	5.9 (9)	0.7 (1)
下痢	6.6 (20)	0.3 (1)	5.9 (9)	0.0 (0)
背部痛	7.3 (22)	0.0 (0)	3.3 (5)	0.0 (0)
頭痛	14.0 (42)	2.0 (6)	7.9 (12)	0.7 (1)
低血糖症	7.6 (23)	7.0 (21)	10.5 (16)	9.2 (14)
低血糖性意識消失	6.0 (18)	5.0 (15)	3.9 (6)	2.6 (4)
発熱	5.3 (16)	0.3 (1)	5.9 (9)	0.0 (0)
咳嗽	7.0 (21)	0.3 (1)	5.3 (8)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	6.6 (20)	2.7 (8)	4.6 (7)	2.0 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.0)

表 53 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用
(3585/3725 試験 (投与 52 週) 日本人集団: 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=124)		IDet 群 (n=61)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	92.7 (115)	23.4 (29)	91.8 (56)	19.7 (12)
鼻咽頭炎	46.0 (57)	0.0 (0)	49.2 (30)	0.0 (0)
上気道感染	12.9 (16)	0.0 (0)	4.9 (3)	0.0 (0)
気管支炎	3.2 (4)	0.0 (0)	8.2 (5)	0.0 (0)
胃腸炎	7.3 (9)	0.0 (0)	6.6 (4)	0.0 (0)
上腹部痛	6.5 (8)	0.0 (0)	6.6 (4)	0.0 (0)
下痢	6.5 (8)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹部不快感	7.3 (9)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
背部痛	9.7 (12)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
筋骨格硬直	7.3 (9)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
頭痛	8.1 (10)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	11.3 (14)	4.8 (6)	11.5 (7)	4.9 (3)
湿疹	3.2 (4)	0.8 (1)	8.2 (5)	0.0 (0)
体重増加	5.6 (7)	4.8 (6)	6.6 (4)	4.9 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.0)

死亡例は認められなかった。治験薬投与開始時 (投与 0 週) から投与 52 週までの全集団における重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 12.0% (36/301 例) 54 件、IDet 群 7.2% (11/152 例) 23 件で、全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、低血糖症 (本剤群 4.0% (12/301 例) 16 件、IDet 群 3.3% (5/152 例) 8 件)、低血糖性意識消失 (本剤群 3.0% (9/301 例) 9 件、IDet 群 3.3% (5/152 例) 6 件)、低血糖昏睡 (本剤群 1.3% (4/301 例) 4 件、IDet 群 0.7% (1/152 例) 1 件)、糖尿病性ケトアシドーシス (本剤群 0.7% (2/301 例) 2 件、IDet 群 0.7% (1/152 例) 1 件)、胃腸炎 (IDet 群 1.3% (2/152 例) 2 件)、甲状腺機能亢進症 (本剤群 0.3% (1/301 例) 1 件、IDet 群 0.7% (1/152 例) 1 件)であった。それらのうち、低血糖症では本剤群 11 例 12 件、IDet 群 4 例 6 件、低血糖性意識消失では本剤群 7 例 7 件、IDet 群 3 例 3 件、低血糖昏睡では全例、糖尿病性ケトアシドーシスでは IDet 群全例が副作用と判断された。日本人集団における重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 14.5% (18/124 例、低血糖性意識消失 3 例、低血糖症 3 例、低血糖昏睡/熱射病、上腹部痛、甲状腺機能亢進症、腎盂腎炎/ケトーシス、坐骨骨折/肋骨骨折、腰部脊柱管狭窄症、蜂巣炎/口腔膿瘍、筋痙縮/橈骨骨折/転倒、低血糖性意識消失/背部痛、糖尿病性ケトアシドーシス、低血糖昏睡/挫傷/低血糖

性意識消失、低血糖昏睡)、IDet 群 6.6 % (4/61 例、高血糖/脱水/糖尿病性ケトアシドーシス、低血糖昏睡/低血糖性意識消失、低血糖性意識消失、胃腸炎) で、全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、低血糖性意識消失 (本剤群 4.0 % (5/124 例) 5 件、IDet 群 3.3 % (2/61 例) 3 件)、低血糖症 (本剤群 2.4 % (3/124 例) 3 件)、低血糖昏睡 (本剤群 2.4 % (3/124 例) 3 件、IDet 群 1.6 % (1/61 例) 1 件) であった。それらのうち、副作用と判断されたのは、本剤群 8 例 9 件 (低血糖性意識消失 2 例 2 件、低血糖昏睡 2 例 2 件、低血糖症 2 例 2 件、低血糖昏睡/低血糖性意識消失、筋痙縮)、IDet 群 3 例 6 件 (高血糖/脱水/糖尿病性ケトアシドーシス、低血糖昏睡/低血糖性意識消失、低血糖性意識消失) であった。延長試験において治験中止に至った有害事象は、本剤群の 1 例 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (日本人))、IDet 群の 1 例 (糖尿病性ケトアシドーシス (日本人)) に認められ、いずれも副作用と判断された。

低血糖について、日本人集団及び全集団における低血糖の発現状況は表 54 のとおりであった。

表 54 日本人集団及び全集団における低血糖の発現状況 (3585/3725 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

評価項目	日本人集団		全集団	
	本剤群 (n=124)	IDet 群 (n=61)	本剤群 (n=301)	IDet 群 (n=152)
確定低血糖 ^{a)}	98.4 (122)	98.4 (60)	94.7 (285)	92.8 (141)
	5992 [5002]	2997 [5307]	10326 [3778]	5269 [3926]
確定夜間低血糖 ^{a)b)}	74.2 (92)	77.0 (47)	68.1 (205)	64.5 (98)
	508 [424]	426 [754]	924 [338]	646 [481]
重大な低血糖 ^{c)}	9.7 (12)	3.3 (2)	14.0 (42)	11.8 (18)
	14 [12]	4 [7]	63 [23]	37 [28]
重大な夜間低血糖 ^{b)c)}	1.6 (2)	0.0 (0)	5.3 (16)	3.9 (6)
	2 [2]	0 [0]	18 [7]	7 [5]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

a) 確定低血糖：「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 56 mg/dL 未満」

b) 夜間低血糖：午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した低血糖

c) 重大な低血糖：第三者による処置が必要な低血糖

バイタルサイン、心電図及び眼底所見については、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置づけについて

機構は、インスリン療法における本剤の臨床的位置づけについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在本邦で用いられている持効型インスリンアナログ製剤である IDet 及び IGlax は、中間型の NPH インスリン製剤と比較して作用持続時間が長く、低血糖の発現が少ないという利点を有する。しかしながら、持効型インスリンアナログ製剤の 1 日 1 回投与による治療では 1 日に必要な基礎インスリン量を補充できず、1 日 2 回投与を必要とする場合があることから、1 日 1 回投与で基礎インスリン量の補充が可能な持効型インスリンアナログ製剤が必要とされている。本邦では、低血糖発現に対する恐れや、インスリン療法が医師の指示どおりに実施されないこと等により、インスリン療法中の多くの患者で治療目標を達成できていないことが問題とされている。また、持効型インスリンアナログ製剤の治療により低血糖発現は減少しているものの、依然として夜間低血糖は問題とされ

ている。本剤は、既存の持効型インスリンアナログ製剤と比較して作用持続時間が長いことから、より多くの患者において1日1回投与で基礎インスリン量を補充でき、患者のインスリン療法におけるアドヒアランスを向上することが可能と考える。また、本剤は長い平坦なプロファイルを有することから、予定の時間に投与できなかった場合には、気付いた時点で直ちに投与することが可能であることが海外臨床試験成績から示唆されている。なお、申請者が製造販売しているIDetと本剤との使い分けについては、IDetは本剤と比較して体重増加の程度が小さいこと、本邦では2007年からの使用経験があり、小児における有効性及び安全性が確立していること、妊婦での安全性が示されている旨の報告があること(Mathiesen ER, et al., *Diabetes Metab Res Rev*, 2011; 27: 543-51)等、本剤と異なる臨床上の利点を有していることから、医師が個々の患者の状態に基づいて使い分けるものとする。

機構は、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、本剤1日1回投与時の有効性が示され（「(3) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えることから（「(4) 安全性について」の項を参照）、本剤はBasalインスリンとして使用される持効型インスリンアナログ製剤の新たな選択肢になり得ると考える。

(2) 国際共同治験の結果の解釈について

機構は、国際共同治験として実施された1型糖尿病患者対象の3585試験及び2型糖尿病患者対象の3586試験の結果の解釈に際しては、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付、薬食審査発第0928010号、以下、「国際共同治験の指針」）及びICH-E5ガイドラインに基づき、以下のように検討した。

1) 1型糖尿病患者対象の3585試験

① 内因性及び外因性民族的要因

機構は、内因性及び外因性民族的要因の違いが本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。1型糖尿病の病態は膵β細胞の破壊が特徴であり、生命維持のためにインスリン療法が必要となる点では、日本人と非日本人との間に違いはないと考える。また、治療において、個々の患者の状態に応じてインスリンの投与量が調節される点でも、日本人と非日本人との間に違いはないと考える。

本薬の薬物動態及び薬力学的作用について、1996試験（日本人）及び1993試験（外国人）の結果から、日本人及び外国人の1型糖尿病患者のいずれにおいても平坦な長いプロファイルを有する本剤の特性が認められたことから、薬物動態及び薬力学的作用の違いによる有効性及び安全性の評価への影響はないと考える。

3585試験における日本人集団及び全集団のベースラインの患者背景は表55のとおりであり、内因性民族的要因について日本人集団では全集団に比較して男性の割合が低いこと、体重が小さいこと、高齢者の割合が高いことを除き、両集団との間に大きな違いはみられなかった。なお、BMIでは両集団に大きな違いがみられなかったことから、体重の違いは評価に影響しないと考える。外因性民族的要因について、ベースラインでの1日インスリ

ン投与量（単位/日）は日本人集団では全集団と比較して少なかったものの、体重あたりの1日インスリン投与量（単位/kg/日）では両集団に大きな違いがみられなかったことから、ベースラインの1日インスリン投与量（単位/日）の違いは評価に影響しないと考える。

表 55 ベースラインの患者背景（3585 試験：FAS）

		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=124)	IDet 群 (n=62)	本剤群 (n=302)	IDet 群 (n=153)
内因性民族的要因					
年齢	65 歳以下	83.9 (104)	87.1 (54)	91.7 (277)	92.2 (141)
	65 歳超	16.1 (20)	12.9 (8)	8.3 (25)	7.8 (12)
性別	男性	37.9 (47)	51.6 (32)	49.7 (150)	56.2 (86)
	女性	62.1 (77)	48.4 (30)	50.3 (152)	43.8 (67)
体重 (kg)		59.1±10.2	60.8±10.5	66.5±14.9	66.7±13.4
BMI (kg/m ²)		22.7±2.9	22.9±3.3	24.0±3.5	23.7±3.4
糖尿病罹病期間 (年)		12.5±9.6	12.9±8.6	13.7±10.6	14.4±9.7
HbA1c (%)		7.9±0.9	8.2±0.9	8.0±1.0	8.0±0.9
空腹時血糖値 (mg/dL)		175.5±65.9	171.3±56.8	178.2±71.9	170.8±72.4
外因性民族的要因					
1 日インスリン投与量 (上段：単位/日) (下段：単位/kg/日)	Basal	15±7	16±8 (n=61)	22±12 (n=298)	22±12 (n=149)
		0.25±0.10	0.26±0.10 (n=61)	0.33±0.16 (n=298)	0.32±0.16 (n=149)
	Bolus	26±13	29±12 (n=61)	28±15 (n=298)	30±15 (n=149)
		0.44±0.20	0.47±0.16 (n=61)	0.42±0.21 (n=298)	0.46±0.22 (n=149)
合計	41±18	45±18 (n=61)	50±22 (n=298)	52±23 (n=149)	
		0.69±0.24	0.72±0.22 (n=61)	0.75±0.28 (n=298)	0.78±0.31 (n=149)
Basal インスリンの投与回数	1 回/日	70.2 (87)	79.0 (49)	65.2 (197)	75.8 (116)
	2 回/日以上 ^{a)}	29.8 (37)	21.0 (13)	34.8 (105)	24.2 (37)
Basal インスリンの種類	IGlar	50.8 (63)	59.7 (37)	46.4 (140)	52.9 (81)
	IDet	41.1 (51)	37.1 (23)	37.1 (112)	34.6 (53)
	NPH	8.1 (10)	3.2 (2)	16.6 (50)	12.4 (19)

平均値±標準偏差、割合% (例数)

a) 全集団のうち本剤群 9 例、IDet 群 4 例は Basal インスリン投与回数が 3 回。日本人集団はすべて 2 回

日本人集団と全集団との間で違いがみられた民族的要因（年齢及び性別）による有効性及び安全性の評価への影響を検討した。有効性について、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、各サブグループ間（男性及び女性並びに 65 歳以下及び 65 歳超）で HbA1c 変化量の群間差に大きな違いはみられなかった（表 56）。安全性についても、有害事象の発現状況は、日本人集団及び全集団ともに、性別については、本剤群では性別間で異なる傾向がみられたものの、IDet 群では大きな違いはみられず、年齢については IDet 群では年齢間で異なる傾向が認められたものの、本剤群では大きな違いはみられなかった（表 57）。

表 56 年齢及び性別による HbA1c 変化量の比較（3585 試験：FAS）

		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=124)	IDet 群 (n=62)	本剤群 (n=302)	IDet 群 (n=153)
年齢	65 歳以下	-1.01±0.7 (n=104)	-1.03±0.8 (n=54)	-0.73±0.9 (n=277)	-0.64±0.9 (n=141)
	65 歳超	-0.88±0.8 (n=20)	-0.99±1.0 (n=8)	-0.68±0.8 (n=25)	-0.78±0.9 (n=12)
性別	男性	-1.06±0.8 (n=47)	-0.94±0.7 (n=32)	-0.72±1.0 (n=150)	-0.58±0.8 (n=86)
	女性	-0.95±0.7 (n=77)	-1.10±0.8 (n=30)	-0.74±0.8 (n=152)	-0.73±0.9 (n=67)

平均値±標準偏差 (%)、LOCF

表 57 年齢及び性別による有害事象の発現状況の比較 (3585 試験：安全性解析対象集団)

		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=124)	IDet 群 (n=61)	本剤群 (n=301)	IDet 群 (n=152)
年齢	65 歳以下	81.7 (85)	90.6 (48)	72.5 (200)	75.0 (105)
		271 [529.3]	100 [388.2]	730 [546.5]	326 [492.9]
	65 歳超	90.0 (18)	62.5 (5)	76.0 (19)	58.3 (7)
		58 [582.2]	16 [402.5]	64 [532.1]	23 [384.6]
性別	男性	78.7 (37)	90.3 (28)	64.4 (96)	70.6 (60)
		83 [356.9]	61 [397.4]	322 [453.1]	161 [395.1]
	女性	85.7 (66)	83.3 (25)	80.9 (123)	77.6 (52)
		246 [649.0]	55 [382.4]	472 [633.3]	188 [599.3]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

以上より、日本人集団及び全集団との間に内因性及び外因性民族的要因の違いが認められたものの、有効性及び安全性の評価に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の薬物動態及び薬力学プロファイルは日本人と外国人で類似していることを確認した（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>1 型及び 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の国内外の類似性について」の項を参照）。1 型糖尿病の治療法は国内外で同様であり、また、本剤を含めてインスリン製剤では個々の患者の状態に応じて投与量が調節され、3585 試験における日本人集団と全集団との間で内因性民族的要因として年齢及び性別、外因性民族的要因としてベースラインのインスリン投与量 (単位/日) に違いがみられたものの、これらの違いによる有効性及び安全性の評価への影響は特に問題にならないことを確認した。

② 日本人集団と全集団における有効性

機構は、日本人集団と全集団における有効性について、結果の一貫性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。主要評価項目である HbA1c 変化量の本剤群と IDet 群の群間差について、日本人集団と全集団、非日本人集団で大きな違いは認められなかった (表 58)。ベースラインから投与 26 週までの空腹時血糖値変化量の本剤群と IDet 群の群間差 (本剤群-IDet 群) とその 95% 信頼区間は、日本人集団で -39.36 [-56.04, -22.68] mg/dL、全集団で -29.84 [-42.64, -17.05] mg/dL と違いが認められたものの、両集団ともベースラインから低下している点では一致していた (表 40 及び表 41)。なお、ベースラインのインスリン投与量については、Basal 及び Bolus いずれも全集団と比較して日本人集団で少なかったが、両集団とも本剤群と IDet 群の群間差に大きな違いはなかった (表 59)。

以上より、有効性の結果の傾向は日本人集団と全集団で大きな違いはないと考える。

表 58 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の比較 (3585 試験 : FAS)

	日本人集団		非日本人集団 ^{a)}		全集団	
	本剤群 (n=124)	IDet 群 (n=62)	本剤群 (n=178)	IDet 群 (n=91)	本剤群 (n=302)	IDet 群 (n=153)
ベースライン	7.93 (0.9)	8.20 (0.9)	8.01 (1.0)	7.85 (0.9)	7.98 (0.98)	7.99 (0.88)
投与 26 週時 ^{b)}	6.99±0.06	7.08±0.08	7.35±0.08	7.47±0.10	7.28±0.06	7.37±0.07
HbA1c 変化量 ^{b)}	-1.03±0.06	-0.94±0.08	-0.61±0.08	-0.49±0.10	-0.71±0.06	-0.61±0.07
群間差 (本剤群-IDet 群) [95%信頼区間] ^{b)}	-0.09 [-0.29, 0.10]		-0.12 [-0.33, 0.09]		-0.09 [-0.23, 0.05]	

単位 : %、平均値 (標準偏差)、最小二乗平均値±標準誤差、LOCF

- a) 国際共同治験の指針では、全集団での結果と日本人集団での結果に一貫性が得られるよう国際共同治験を計画すべきである旨が記載されていることから、本審査報告においては基本的に、当該指針に基づき日本人集団と全集団の結果を記載したが、主要評価項目である HbA1c 変化量については参考までに非日本人集団の結果も記載した。
- b) 投与群、スクリーニング時の糖尿病治療 (Basal インスリンの 1 日 1 回又は 1 日 2 回)、性別及び地域 (欧州、日本、インド及びブラジル : 日本人集団の解析時には含まれず) を固定効果、年齢及びベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析モデルにより算出。

表 59 インスリン投与量の比較 (3585 試験 : FAS)

	時期	日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=124)	IDet 群 (n=62)	本剤群 (n=302)	IDet 群 (n=153)
Basal インスリン投与量	ベースライン	15±7	16±8 (n=61)	22±12 (n=298)	22±12 (n=149)
	(投与 1 週時)	0.25±0.10	0.26±0.10	0.33±0.16	0.32±0.16
投与 26 週時 ^{a)}	ベースライン	16±9	21±15 (n=61)	25±16 (n=301)	29±20 (n=152)
	(投与 26 週時)	0.26±0.12	0.33±0.20	0.36±0.19	0.41±0.25
Bolus インスリン投与量	ベースライン	26±13	29±12 (n=61)	28±15 (n=298)	30±15 (n=149)
	(投与 1 週時)	0.44±0.20	0.47±0.16	0.42±0.21	0.46±0.22
投与 26 週時 ^{a)}	ベースライン	28±14	34±15 (n=61)	36±26 (n=301)	41±25 (n=152)
	(投与 26 週時)	0.47±0.20	0.55±0.20	0.54±0.40	0.63±0.38
インスリン投与量の合計	ベースライン	41±18	45±18 (n=61)	50±22 (n=298)	52±23 (n=149)
	(投与 1 週時)	0.69±0.24	0.72±0.22	0.75±0.28	0.78±0.31
投与 26 週時 ^{a)}	ベースライン	45±21	56±27 (n=61)	61±36 (n=301)	69±38 (n=152)
	(投与 26 週時)	0.72±0.27	0.89±0.33	0.89±0.52	1.03±0.52

平均値±標準偏差 (解析対象例数)、上段 : 単位/日、下段 : 単位/kg/日

a) LOCF による欠測値の補完を行った結果。

機構は、以下のように考える。主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群の IDet 群に対する非劣性が示されたことを確認した。また、日本人集団と全集団との間に HbA1c 変化量の本剤群と IDet 群の群間差に大きな違いはみられず、さらに、日本人集団と非日本人集団との間においても大きな違いがみられていないことを確認した。なお、有効性の副次評価項目について、日本人集団と全集団との間に空腹時血糖値変化量、ベースラインにおけるインスリン投与量 (単位/日) 等に違いがみられたものの、臨床的に問題となるほどの違いではないと考えられることから、日本人集団と全集団における有効性に明らかな乖離は認められず、両集団において一貫性がみられていると解釈して差し支えないと考える。

③ 日本人集団と全集団における安全性

機構は、日本人集団と全集団における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有害事象の発現状況について、重症度、因果関係別等から検討した結果、日本人集団と全集団との間に明らかな違いはみられなかった (表 60)。

表 60 日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況 (3585 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=124)	IDet 群 (n=61)	本剤群 (n=301)	IDet 群 (n=152)
有害事象全体		83.1 (103)	86.9 (53)	72.8 (219)	73.7 (112)
		329 [538]	116 [390]	794 [545]	349 [484]
重篤な有害事象		9.7 (12)	1.6 (1)	7.6 (23)	5.3 (8)
		16 [26]	2 [7]	33 [23]	13 [18]
重症度	軽度	80.6 (100)	86.9 (53)	67.8 (204)	68.4 (104)
		311 [508]	113 [380]	667 [458]	287 [398]
	中等度	5.6 (7)	1.6 (1)	15.6 (47)	14.5 (22)
		8 [13]	1 [3]	82 [56]	30 [42]
	重度	5.6 (7)	1.6 (1)	10.0 (30)	10.5 (16)
		10 [16]	2 [7]	45 [31]	32 [44]
因果関係	あり	8.1 (10)	1.6 (1)	9.6 (29)	10.5 (16)
		10 [16]	1 [3]	32 [22]	22 [31]
	可能性あり	13.7 (17)	6.6 (4)	15.3 (46)	10.5 (16)
		20 [33]	8 [27]	72 [49]	24 [33]
	なし	80.6 (100)	85.2 (52)	68.1 (205)	71.1 (108)
		298 [487]	105 [353]	670 [460]	295 [409]
	不明	0.8 (1)	3.3 (2)	6.0 (18)	4.6 (7)
		1 [2]	2 [7]	20 [14]	8 [11]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

日本人集団において全集団と比較して特に多く認められる有害事象 (器官別大分類) が
ないかを検討するため、日本人集団及び全集団のいずれかの投与群で発現割合が 5 %以上
であり、単位時間あたりの発現件数が日本人集団で全集団と比較して 20 %以上多い有害事
象を検討した結果、「眼障害」 (日本人集団：本剤群 20 件/100 人・年、IDet 群 24 件/100
人・年、全集団：本剤群 18 件/100 人・年、IDet 群 11 件/100 人・年)、「皮膚および皮下
組織障害」 (日本人集団：本剤群 18 件/100 人・年、IDet 群 37 件/100 人・年、全集団：本
剤群 16 件/100 人・年、IDet 群 25 件/100 人・年)及び「臨床検査」 (日本人集団：本剤群
23 件/100 人・年、IDet 群 7 件/100 人・年、全集団：本剤群 16 件/100 人・年、IDet 群 11 件
/100 人・年)が該当したが、日本人集団において本剤群でのこれらの器官別大分類に含ま
れる各基本語の発現件数は少なく、糖尿病性網膜症 (日本人集団：本剤群 6 件、IDet 群 4
件、全集団：本剤群 11 件、IDet 群 4 件)、体重増加 (日本人集団：本剤群 7 件、IDet 群 0
件、全集団：本剤群 9 件、IDet 群 1 件)、湿疹 (日本人集団：本剤群 3 件、IDet 群 2 件、
全集団：本剤群 4 件、IDet 群 2 件)及びそう痒症 (日本人集団：本剤群 3 件、IDet 群 2 件、
全集団：本剤群 3 件、IDet 群 4 件)を除き、いずれも 3 件以下であり、臨床的に問題とな
る違いではないと考える。湿疹、そう痒症、糖尿病性網膜症及び体重増加に関連する事象
は日本人集団が全体の発現件数の多くを占めた。糖尿病性網膜症については、単位時間あ
たりの発現件数は、日本人集団では本剤群 9.8 件/100 人・年、IDet 群 13.5 件/100 人・年、
全集団では本剤群 7.6 件/100 人・年、IDet 群 5.5 件/100 人・年であり、群間で臨床的に問題
となる違いではないと考える。体重増加についても、日本人集団が全体の発現件数の多く
を占めたが、体重増加を発現した日本人被験者 (本剤群 7 例)におけるベースラインから
投与終了時までの体重増加量は 3.5~7.4 kg であり、全集団においても同程度 (+3.5 kg 以上)
の体重の増加がみられた被験者は 72 例 (本剤群 60 例、IDet 群 12 例)みられたものの、多
くは有害事象として報告されなかったことから、日本人は体重の増加に対する許容度が低
いことが一因と考えられ、臨床的に問題となる違いではないと考える。湿疹及びそう痒症

について、日本人被験者で副作用と判断されたのは本剤群の 1 例（湿疹、軽度）のみであり、臨床的に問題にならないと考える。低血糖の発現状況については、確定低血糖の発現割合はいずれの投与群においても両集団で大きな違いはみられなかった。確定夜間低血糖の発現割合は、本剤群では両集団で大きな違いはみられなかった。確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群においても日本人集団が全集団より多かったが、いずれの集団でも投与群間で単位時間あたりの発現件数に大きな違いはみられなかった（表 44）。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数では日本人集団及び全集団の間でやや違いがみられたものの、両集団とも本剤群より IDet 群で多いという結果は一致していた。重大な低血糖について、日本人集団では IDet 群より本剤群で単位時間あたりの発現件数が多かったが、全集団では IDet 群との違いはみられなかった。両投与群とも全集団と比較して日本人集団で単位時間あたりの発現件数が少なかった。重大な低血糖の発現時期別に検討したところ、両集団とも、用量調節期間（0～15 週）で多く（日本人集団：本剤群 15.7 件/100 人・年、IDet 群 0 件、全集団：本剤群 32.8 件/100 人・年、IDet 群 50.6 件/100 人・年）、維持期間（16 週以降）では少なかった（日本人集団：本剤群 9.8 件/100 人・年、IDet 群 10.6 件/100 人・年、全集団：本剤群 18.2 件/100 人・年、IDet 群 15.8 件/100 人・年）。

以上より、3585 試験における安全性について、日本人集団と全集団との間に臨床的に問題となるような違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。一部の有害事象（糖尿病性網膜症、重大な低血糖等）において日本人集団と全集団で発現状況が異なるものの、全集団において本剤群と IDet 群との間に有害事象の発現傾向に明らかな違いは認められていないこと、また、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはみられていないことから、本試験の結果から、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考える。

④ 長期投与時の有効性及び安全性

機構は、3585 試験とその延長試験である 3725 試験を含めた投与 52 週の成績から、本剤群と IDet 群とで HbA1c 変化量の推移に大きな違いはみられておらず（図 5）、安全性についても、有害事象及び低血糖の発現状況において対照薬の IDet と比較して大きな違いはみられていないこと（表 52、表 53 及び表 54）から、長期投与時の有効性及び安全性は示されていると考える。

機構は、以上の①～④の検討結果から、3585 及び 3725 試験の全集団の成績を日本人 1 型糖尿病患者の成績とみなすことに大きな問題はないと考える。

2) 2 型糖尿病患者対象の 3586 試験

① 内因性及び外因性民族的要因

機構は、内因性及び外因性民族的要因の違いが本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2 型糖尿病の病態にはインスリン分泌の障害及びインスリン抵抗性が大きく関与しており、アジア人 2 型糖尿病患者ではコーカシアン 2 型糖尿病患者と比較してインスリン分泌障害の程度が大きく、インスリン抵抗性の程度が小さいと考えられている。DIABCARE-ASIA 2003⁶² (Mohamed M on Behalf of the Diabcare-Asia 2003 Study Group, *Curr Med Research and Opinion*, 2008; 24: 507-14) 及び現在までに実施した本剤の臨床試験等から、2 型糖尿病患者の年齢、罹病期間、BMI 及び HbA1c はアジア国間で同様であった。また、糖尿病の診断基準は日本糖尿病学会、米国糖尿病学会、世界保健機関等の国際的なガイドライン又は各国のガイドラインに基づいており、それぞれのガイドラインに大きな違いはないと考える。

本薬の薬物動態特性について、3586 試験内で PPK 解析を実施した結果、定常状態における本薬の薬物総曝露量 (AUC) はアジアの異なる民族間で類似していたことから (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 患者における検討 7) 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同治験 (3586 試験) における PPK 解析」の項を参照)、薬物動態の違いによる有効性及び安全性の評価への影響はないと考える。

3586 試験における日本人集団及び全集団のベースラインの患者背景は、表 61 のとおりであった。内因性民族的要因について、日本人集団では全集団と比較してベースラインの空腹時血糖値が高いこと、男性及び高齢者の割合が高いことを除き、両集団の間に大きな違いはみられなかった。なお、ベースラインの HbA1c に違いはみられなかったこと、本試験では血糖値に応じて投与量を調節する *treat-to-target* 法が用いられたことから、ベースラインの空腹時血糖値の違いが有効性の評価に及ぼす影響は大きくないと考える。外因性民族的要因について、スクリーニング時の経口血糖降下薬が 1 種類の被験者の割合及び SU 剤なしの被験者の割合が、全集団と比較して日本人集団で高かった。

⁶² 糖尿病専門医により管理されている糖尿病患者の情報収集を目的にノボ ノルディスク社と各国糖尿病学会等の共同でアジア地域 (中国、インドネシア、韓国、マレーシア、フィリピン、シンガポール、台湾、タイ及びベトナム) で実施された調査。

表 61 ベースラインの患者背景 (3586 試験 : FAS)

		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=89)	IGlar 群 (n=44)	本剤群 (n=289)	IGlar 群 (n=146)
内因性民族的要因					
年齢	65 歳以下	58.4 (52)	63.6 (28)	71.3 (206)	73.3 (107)
	65 歳超	41.6 (37)	36.4 (16)	28.7 (83)	26.7 (39)
性別	男性	67.4 (60)	54.5 (24)	54.7 (158)	51.4 (75)
	女性	32.6 (29)	45.5 (20)	45.3 (131)	48.6 (71)
体重 (kg)		62.8±11.2	66.5±12.1	64.9±11.5	67.4±11.6
BMI (kg/m ²)		23.5±3.2	25.4±3.2	24.6±3.4	25.8±3.7
糖尿病罹病期間 (年)		12.8±6.7	11.9±7.3	11.8±6.5	11.1±6.5
HbA1c (%)		8.6±0.7	8.4±0.7	8.4±0.8	8.5±0.8
空腹時血糖値 (mg/dL)		164.1±37.9	169.7±31.3	152.0±37.4	155.5±34.8
外因性民族的要因					
スクリーニング時の経口血糖降下薬	1 種類	24.7 (22)	22.7 (10)	12.5 (36)	11.6 (17)
	2 種類以上	75.3 (67)	77.3 (34)	87.5 (253)	88.4 (129)
	SU 剤あり	75.3 (67)	84.1 (37)	88.2 (255)	90.4 (132)
	SU 剤なし	24.7 (22)	15.9 (7)	11.8 (34)	9.6 (14)

平均値±標準偏差、割合% (例数)

日本人集団と全集団との間で違いが認められた項目 (性別、年齢、スクリーニング時の経口血糖降下薬の内容) による有効性及び安全性の評価への影響を検討した (表 62)。有効性について、年齢に関しては、日本人集団では本剤群及び IGlar 群のいずれの投与群でも、ベースラインからの HbA1c 変化量が 65 歳以下と比較して 65 歳超で小さかったが、全集団でも同様の傾向が認められており、日本人集団及び全集団において、65 歳以下及び 65 歳超のいずれにおいても、本剤群と IGlar 群の HbA1c 変化量の群間差に大きな違いはみられなかった。性別に関しても、日本人集団及び全集団において、男性及び女性のいずれにおいても本剤群と IGlar 群の HbA1c 変化量の群間差に大きな違いはみられなかった。スクリーニング時の経口血糖降下薬の内容については、全集団では両投与群において、「2 種類以上」のサブグループと比較して「1 種類」のサブグループで HbA1c 変化量が大きかったが、いずれのサブグループでも本剤群と IGlar 群の HbA1c 変化量の群間差に大きな違いはみられなかった。一方、日本人集団では、概ね全集団と同様の傾向が認められたが、IGlar 群での HbA1c 変化量が「1 種類」のサブグループでは「2 種類以上」のサブグループと同程度であった。その理由として「1 種類」のサブグループの IGlar 群の例数が 10 例と少なかったこと、IGlar 群のベースラインの HbA1c が「1 種類」のサブグループでは「2 種類以上」のサブグループと比較して低かったことによるものと考え (「1 種類」8.16%、「2 種類以上」8.52%)。スクリーニング時の SU 剤の有無による影響については、日本人集団及び全集団において、いずれの投与群でも、「SU 剤あり」のサブグループ及び「SU 剤なし」のサブグループでの HbA1c 変化量に大きな違いはみられなかった。

表 62 年齢及び性別による HbA1c 変化量の比較 (3586 試験 : FAS)

項目		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=89)	IGlar 群 (n=44)	本剤群 (n=289)	IGlar 群 (n=146)
年齢	65 歳以下	-1.64±0.8 (n=52)	-1.60±0.7 (n=28)	-1.32±0.9 (n=206)	-1.38±0.9 (n=107)
	65 歳超	-1.21±0.8 (n=37)	-1.26±0.6 (n=16)	-1.06±0.8 (n=83)	-1.28±0.9 (n=39)
性別	男性	-1.52±0.9 (n=60)	-1.53±0.8 (n=24)	-1.25±0.9 (n=158)	-1.43±0.9 (n=75)
	女性	-1.34±0.6 (n=29)	-1.41±0.5 (n=20)	-1.24±0.8 (n=131)	-1.27±0.8 (n=71)
スクリーニング時の経口血糖降下薬	1 種類	-1.85±0.8 (n=22)	-1.48±0.5 (n=10)	-1.68±1.0 (n=36)	-1.67±0.8 (n=17)
	2 種類以上	-1.33±0.8 (n=67)	-1.48±0.7 (n=34)	-1.18±0.8 (n=253)	-1.31±0.9 (n=129)
	SU 剤あり	-1.48±0.9 (n=67)	-1.46±0.7 (n=37)	-1.22±0.9 (n=255)	-1.33±0.9 (n=132)
	SU 剤なし	-1.42±0.7 (n=22)	-1.54±0.8 (n=7)	-1.44±0.8 (n=34)	-1.60±0.8 (n=14)

単位 : %、平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現状況は、日本人集団及び全集団において、年齢、経口血糖降下薬の内容 (SU 剤の有無) について各サブグループ間で大きな違いはみられなかった (表 63)。一方、性別では、日本人集団の IGlar 群において男性に比べて女性で有害事象の発現割合が高い傾向がみられたものの、本剤群では大きな違いはみられておらず、全集団では両投与群において性別により有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。経口血糖降下薬の内容 (1 種類、2 種類以上) では、有害事象の発現状況が各サブグループ間で発現状況が異なる傾向が認められたものの、その傾向は日本人集団と全集団で大きな違いはなかった。しかしながら、「1 種類」のサブグループの被験者数が少なかったことから、結果の解釈には注意が必要と考える。

表 63 年齢及び性別による有害事象の発現状況の比較 (3586 試験 : 安全性解析対象集団)

		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=88)	IGlar 群 (n=44)	本剤群 (n=284)	IGlar 群 (n=146)
年齢	65 歳以下	76.5 (39)	64.3 (18)	59.2 (119)	62.6 (67)
		77 [311.3]	41 [293.7]	284 [299.4]	148 [287.4]
	65 歳超	64.9 (24)	68.8 (11)	57.8 (48)	71.8 (28)
		65 [366.1]	19 [238.3]	107 [277.5]	56 [298.3]
性別	男性	67.8 (40)	50.0 (12)	56.8 (88)	62.7 (47)
		86 [303.8]	25 [208.8]	190 [262.8]	95 [261.9]
	女性	79.3 (23)	85.0 (17)	61.2 (79)	67.6 (48)
		56 [394.7]	35 [351.4]	201 [329.0]	109 [320.5]
スクリーニング時の経口血糖降下薬	1 種類	95.5 (21)	50.0 (5)	74.3 (26)	58.8 (10)
		47 [428.7]	8 [160.1]	55 [315.4]	21 [258.4]
	2 種類以上	63.6 (42)	70.6 (24)	56.6 (141)	65.9 (85)
		95 [301.3]	52 [307.0]	336 [289.7]	183 [294.4]
	SU 剤あり	69.7 (46)	67.6 (25)	58.6 (147)	65.2 (86)
		111 [351.8]	54 [292.7]	356 [304.3]	175 [276.4]
	SU 剤なし	77.3 (17)	57.1 (4)	60.6 (20)	64.3 (9)
		31 [283.4]	6 [172.2]	35 [213.0]	29 [416.4]

上段 : 発現割合% (発現例数)、下段 : 発現件数 [発現件数/100 人・年]

以上より、日本人集団及び全集団との間に内因性及び外因性民族的要因に違いが認められたものの、本剤の有効性及び安全性の評価に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考える。

機構は、以下のように考える。3586 試験での PPK 解析の結果から、本薬の薬物動態プロファイルはアジア民族間で類似していることを確認した (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 < 提出された資料の概略 > (3) 患者における検討 7) 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同治験 (3586 試験) における PPK 解析」の項を参照)。民族的要因については、日本

人集団と全集団では、外因性民族的要因である前治療の経口血糖降下薬の内容に違いがみられたが、これらの違いが有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きな問題にならないことを確認した。なお、日本人集団においては、海外と異なり 750 mg/日を超えるメトホルミンとの併用例のデータが得られなかったことから、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

② 日本人集団と全集団における有効性

機構は、日本人集団と全集団における有効性の結果の一貫性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。主要評価項目である HbA1c 変化量の本剤群と IGlax 群の群間差について、日本人集団と全集団、非日本人集団で大きな違いは認められなかった (表 64)。ベースラインから投与後 26 週までの空腹時血糖値変化量の本剤群と IGlax 群の群間差 (本剤群-IGlax 群) とその 95 %信頼区間は、日本人集団で -5.30 [-14.28, 3.68] mg/dL、全集団で -1.57 [-7.31, 4.18] mg/dL と、やや違いが認められたものの、両集団とも投与開始時から低下している点では一致していた (表 47 及び表 48)。インスリン投与量については、いずれの投与群においても両集団で大きな違いはなかった (表 65)。

以上より、有効性の結果の傾向は、日本人集団と全集団で大きな違いはないと考える。

表 64 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の比較 (3586 試験 : FAS)

	日本人集団		非日本人集団 ^{a)}		全集団	
	本剤群 (n=89)	IGlax 群 (n=44)	本剤群 (n=200)	IGlax 群 (n=102)	本剤群 (n=289)	IGlax 群 (n=146)
ベースライン	8.56 (0.75)	8.44 (0.69)	8.40 (0.8)	8.47 (0.8)	8.45 (0.79)	8.46 (0.76)
投与 26 週時の HbA1c ^{b)}	7.00±0.06	6.89±0.09	7.08±0.09	6.97±0.10	7.04±0.06	6.93±0.07
HbA1c 変化量 (推定値) ^{b)}	-1.52±0.06	-1.63±0.09	-1.34±0.09	-1.45±0.10	-1.42±0.06	-1.52±0.07
群間差 (本剤群-IGlax 群) [95 %信頼区間] ^{b)}	0.11 [-0.09, 0.31]		0.11 [-0.06, 0.29]		0.11 [-0.03, 0.24]	

単位 : %、平均値 (標準偏差)、最小二乗平均値±標準誤差、LOCF

- a) 国際共同試験の指針では、全集団での結果と日本人集団での結果に一貫性が得られるよう国際共同試験を計画すべきである旨が記載されていることから、本審査報告においては基本的に、当該指針に基づき日本人集団と全集団の結果を記載したが、主要評価項目である HbA1c 変化量については参考までに非日本人集団の結果も記載した。
- b) 投与群、スクリーニング時の糖尿病治療 (経口血糖降下薬の単独療法又は併用療法)、性別及び地域 (日本又は日本以外 : 日本人集団及び非日本人集団の解析時には除く) を固定効果、年齢及びベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析により算出。

表 65 インスリン投与量の比較 (3586 試験 : FAS)

	時期	日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=89)	IGlax 群 (n=44)	本剤群 (n=289)	IGlax 群 (n=146)
Basal インスリン投与量	ベースライン (投与 1 週時)	7±2 (n=88)	7±2	9±2 (n=280)	9±2 (n=145)
		0.11±0.04	0.11±0.04	0.14±0.04	0.14±0.04
	投与 26 週時 ^{a)}	17±13 (n=88)	23±12	19±13 (n=282)	24±17 (n=146)
		0.26±0.18	0.34±0.15	0.28±0.17	0.35±0.23

平均値±標準偏差 (解析対象例数)、上段 : 単位/日、下段 : 単位/kg/日

a) LOCF による欠測値の補完を行った結果。

機構は、以下のように考える。主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群の IGlax 群に対する非劣性が示されたことを確認した。また、日本人集団と全集団との間に HbA1c 変化量の本剤群と IGlax 群の群間差に大きな違いはみられず、さらに、日本人集団と非日本人集団との間においても大きな違いがみられていないことを確認した。有効性の副次評価項目についても、日本人集団と全集団との間に大きな違いがみられてい

ないことから、日本人集団と全集団における有効性に明らかな乖離は認められず、有効性について一貫性がみられていると解釈して差し支えないと考える。

③ 日本人集団と全集団における安全性

機構は、日本人集団と全集団における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有害事象の発現状況を重症度、因果関係別等から検討した結果、日本人集団と全集団との間に明らかな違いはみられなかった（表 66）。

表 66 日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況（3586 試験：安全性解析対象集団）

		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=88)	IGlar 群 (n=44)	本剤群 (n=284)	IGlar 群 (n=146)
有害事象全体		71.6 (63)	65.9 (29)	58.8 (167)	65.1 (95)
		142 [334]	60 [274]	391 [293]	204 [290]
重篤な有害事象		4.5 (4)	0.0 (0)	2.8 (8)	5.5 (8)
		5 [12]	0 [0]	10 [7]	8 [11]
重症度	軽度	67.0 (59)	65.9 (29)	55.3 (157)	60.3 (88)
		134 [315]	59 [269]	346 [259]	183 [260]
	中等度	5.7 (5)	2.3 (1)	10.6 (30)	10.3 (15)
		6 [14]	1 [5]	41 [31]	17 [24]
	重度	2.3 (2)	0.0 (0)	1.1 (3)	2.7 (4)
		2 [5]	0 [0]	4 [3]	4 [6]
因果関係	あり	5.7 (5)	2.3 (1)	2.5 (7)	1.4 (2)
		5 [12]	2 [9]	10 [7]	3 [4]
	可能性あり	9.1 (8)	6.8 (3)	5.6 (16)	4.8 (7)
		14 [33]	3 [14]	23 [17]	7 [10]
	なし	65.9 (58)	65.9 (29)	55.6 (158)	63.7 (93)
		123 [289]	55 [251]	353 [265]	191 [272]
	不明	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (5)	2.1 (3)
		0 [0]	0 [0]	5 [4]	3 [4]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

日本人集団において全集団と比較して特に多く認められる有害事象（器官別大分類）がないか検討するために、日本人集団及び全集団のいずれかの投与群で発現割合が 5 %以上であり、単位時間あたりの発現件数が日本人集団で全集団と比較して 20 %以上多い有害事象を検討した結果、「眼障害」（日本人集団：本剤群 31 件/100 人・年、IGlar 群 41 件/100 人・年、全集団：本剤群 19 件/100 人・年、IGlar 群 21 件/100 人・年）、「皮膚および皮下組織障害」（日本人集団：本剤群 24 件/100 人・年、IGlar 群 23 件/100 人・年、全集団：本剤群 14 件/100 人・年、IGlar 群 17 件/100 人・年）、「臨床検査」（日本人集団：本剤群 12 件/100 人・年、IGlar 群 5 件/100 人・年、全集団：本剤群 4 件/100 人・年、IGlar 群 3 件/100 人・年）及び「傷害、中毒および処置合併症」（日本人集団：本剤群 24 件/100 人・年、IGlar 群 9 件/100 人・年、全集団：本剤群 13 件/100 人・年、IGlar 群 10 件/100 人・年）が該当したが、日本人集団において、本剤群でのこれらの器官別大分類に含まれる各基本語の発現件数は少なく、糖尿病性網膜症（日本人集団：本剤群 7 件、IGlar 群 4 件、全集団：本剤群 16 件、IGlar 群 6 件）、体重増加（本剤群 4 件、IGlar 群 1 件、いずれも日本人集団）及び挫傷（本剤群 5 件、いずれも日本人集団）を除き、いずれも 3 件以下であり、臨床的に問題となる違いではないと考える。糖尿病性網膜症については、単位時間あたりの発現件数は、日本人集団では本剤群 16 件/100 人・年、IGlar 群 18 件/100 人・年、全集団では本剤群

12 件/100 人・年、IGlar 群 9 件/100 人・年であり、群間で臨床的に問題となる違いではないと考える。体重増加についても、日本人集団のみであったが、体重増加を発現した日本人被験者（本剤群 5 例）におけるベースラインから投与終了時までの体重増加量は 1.9～8.0 kg であり、全集団においても同程度（+3.5 kg 以上）の体重の増加がみられた被験者は 72 例（本剤群 48 例、IGlar 群 24 例）みられ、非日本人集団でも同程度の体重増加は認められていたものの、多くは有害事象として報告されなかった。挫傷の有害事象は、いずれも非重篤で治験薬との因果関係は否定された。低血糖の発現状況については、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも全集団と比較して日本人集団が多かったが、両集団とも本剤群より IGlar 群が多いという結果は一致していた（表 51）。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、日本人集団では全集団より少ない傾向が認められたが、両集団とも本剤群より IGlar 群が多いという結果は一致していた。重大な低血糖は 1 件のみ（IGlar 群、非日本人）であった。

以上より、3586 試験における安全性について、日本人集団と全集団との間に臨床的に問題となるような違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。一部の有害事象（糖尿病性網膜症等）において日本人集団で全集団と比較して発現件数が多く、発現状況が異なるものの、特に問題となる違いではないことを確認した。全集団において、本剤群と IGlar 群との間に有害事象の発現傾向に明らかな違いは認められていないこと、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはみられていないことから、本試験の結果から、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考える。

④ 長期投与時の有効性及び安全性

機構は、経口血糖降下薬を併用中の 2 型糖尿病患者において本剤を 1 日 1 回投与した 3586 試験の投与期間は 26 週間であること、当該試験の試験開始時に DPP-4 阻害剤の使用が中止されていること、また、チアゾリジン系薬剤（以下、「TZD 剤」）を使用している患者は除外されていたことから、それらを踏まえて長期投与時の安全性及び有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1 型糖尿病患者を対象とした 3585/3725 試験で投与 52 週まで投与した結果、安全性及び有効性に問題は認められなかった。インスリン治療歴のない経口血糖降下薬を併用中の 2 型糖尿病患者では、ある程度のインスリン分泌能を保持していると考えられることから、本剤長期投与時の有効性及び安全性は、3585/3725 試験において 1 型糖尿病患者で認められた結果に少なくとも劣らないことが期待されると考える。また、インスリン治療歴のない経口血糖降下薬を併用中の 2 型糖尿病患者における本剤 1 日 1 回長期投与時の有効性について、海外 3579 試験⁶³において検討した結果、本剤群におけるベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は

⁶³ インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象に、IGlar を対照として経口血糖降下薬（メトホルミン及び DPP-4 阻害薬併用又はメトホルミンのみ）と併用し本剤 1 日 1 回 52 週間投与した非盲検試験。

-1.06±1.01 %であり、3586 試験での投与 26 週までの変化量 (-1.24±0.87 %) と大きな違いはなかった。安全性についても、3579 試験における有害事象の発現割合及び発現件数は、本剤群 74.7 % (572/766 例) 2688 件、IGlar 群 70.8 % (182/257 例) 837 件、単位時間あたりの発現件数は、本剤群 403 件/100 人・年、IGlar 群 384 件/100 人・年であり、3585/3725 試験 (本剤群 459 件/100 人・年、IDet 群 420 件/100 人・年) 及び 3586 試験 (本剤群 293 件/100 人・年、IGlar 群 290 件/100 人・年) と同様に、投与群間で大きな違いは認められなかった。低血糖の発現状況についても、3579 試験における確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤群 152 件/100 人・年、IGlar 群 185 件/100 人・年であり、投与群間で大きな違いは認められず、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤群 25 件/100 人・年、IGlar 群 39 件/100 人・年であり、本剤群では対照薬群より低く、3585/3725 試験及び 3586 試験と同様の傾向がみられた。

以上より、2 型糖尿病患者対象の 3586 試験、並びに本剤の長期投与が行われた 3585/3725 試験及び 3579 試験における結果から、日本人 2 型糖尿病患者においても、経口血糖降下薬併用時の本剤 1 日 1 回の長期投与は有効であり、安全性に問題はないと考える。

DPP-4 阻害剤及び TZD 剤併用時の安全性について、有害事象については、本剤及び IDegAsp の海外臨床試験を基に検討した。DPP-4 阻害剤⁶⁴との併用時の安全性について、DPP-4 阻害剤併用患者 (本剤/IDegAsp 併合群 85 例、対照薬併合群 78 例) における単位時間あたりの有害事象発現件数は、対照薬併合群と比較して本剤/IDegAsp 併合群で少なかった (本剤/IDegAsp 併合群 : 363 件/100 人・年、対照薬併合群 : 503 件/100 人・年)。また、本剤/IDegAsp 併合群のすべての 2 型糖尿病患者 (4171 例) と比較しても、本剤/IDegAsp 併合群の DPP-4 阻害剤併用患者における有害事象の単位時間あたりの発現件数は少なかった (DPP-4 阻害剤併用の IDeg/IDegAsp 併合群 : 363 件/100 人・年、すべての 2 型糖尿病患者における IDeg/IDegAsp 併合群 : 406 件/100 人・年)。末梢性浮腫について、DPP-4 阻害剤併用患者における単位時間あたりの発現件数は、本剤/IDegAsp 併合群と比較して対照薬併合群で多かった (本剤/IDegAsp 併合群 : 2.6 件/100 人・年、対照薬併合群 : 8.6 件/100 人・年)。低血糖については、インスリン製剤を対照薬とし、本剤の 1 日 1 回投与を検討した試験⁶⁵において検討した。DPP-4 阻害剤併用患者 (本剤併合群 22 例、対照薬併合群 18 例) における確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤併合群と対照薬併合群間で大きな違いはなかったが (本剤併合群 : 163 件/100 人・年、対照薬併合群 : 171 件/100 人・年)、いずれの投与群でも DPP-4 阻害剤非併用の被験者と比較して多かった (DPP-4 阻害剤非併用の本剤併合群 : 118 件/100 人・年、DPP-4 阻害剤非併用の対照薬併合群 : 140 件/100 人・年)。DPP-4 阻害剤併用患者ではいずれの投与群においても有害事象として報告された重大な低血糖及び重篤な低血糖はなかった。

⁶⁴ 海外 3579 試験、3672 試験、3718 試験、3724 試験、3592 試験及び 3593 試験において、DPP-4 阻害剤との併用が可能であった。

⁶⁵ DPP-4 阻害剤併用については 3672 試験、TZD 剤併用については、3582 試験及び 3668 試験を基に検討された。

TZD 剤⁶⁶との併用時の安全性について、TZD 剤併用患者（本剤/IDegAsp 併合群 119 例、対照薬併合群 63 例）における有害事象の単位時間あたりの発現件数は、対照薬併合群と比較して本剤/IDegAsp 併合群で多かった（本剤/IDegAsp 併合群：501 件/100 人・年、対照薬併合群：370 件/100 人・年）。また、本剤/IDegAsp 併合群のすべての 2 型糖尿病患者と比較しても、本剤/IDegAsp 併合群の TZD 剤併用患者における有害事象の単位時間あたりの発現件数は多かった（TZD 剤併用の本剤/IDegAsp 併合群：501 件/100 人・年、すべての 2 型糖尿病患者における本剤/IDegAsp 併合群：406 件/100 人・年）。対照薬併合群及びすべての 2 型糖尿病患者における本剤/IDegAsp 併合群の両方と比較して、TZD 剤併用の本剤/IDegAsp 併合群で、有害事象の単位時間あたりの発現件数は多かったが、基本語で検討した結果、有害事象の発現パターンに違いは認められなかった。末梢性浮腫について、TZD 剤併用患者における単位時間あたりの発現件数は、本剤/IDegAsp 併合群と比較して対照薬併合群で多く（本剤/IDegAsp 併合群：5.5 件/100 人・年、対照薬併合群：8.4 件/100 人・年）、また、対照薬併合群においても、すべての 2 型糖尿病患者と比較して、TZD 剤を併用した患者において多かった（TZD 剤併用の対照薬併合群：8.4 件/100 人・年、すべての 2 型糖尿病患者における対照薬併合群：4.3 件/100 人・年）。その他の器官別大分類について報告された有害事象は、すべての 2 型糖尿病患者と比較して TZD 剤を併用した両投与群で同様あるいは少なかった。低血糖について、TZD 剤併用患者（本剤併合群 76 例、対照薬併合群 27 例）において、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、対照薬併合群と比較して本剤併合群で多く（TZD 剤併用の本剤併合群：1117 件/100 人・年、TZD 剤併用の対照薬併合群：594 件/100 人・年）、また、TZD 剤非併用の本剤併合群と比較しても多かった（TZD 剤併用の本剤併合群：1117 件/100 人・年、TZD 剤非併用の本剤併合群：919 件/100 人・年）。TZD 剤併用患者では、いずれの投与群においても重大な低血糖あるいは重篤な有害事象に該当する低血糖の発現数は少なかった（TZD 剤併用の本剤/IDegAsp 併合群：8 件、TZD 剤併用の対照薬併合群：2 件）。しかしながら、TZD 剤併用の対照薬併合群の例数は本剤併合群の例数より少なかったことから、結果の解釈に留意する必要があると考える。

以上より、DPP-4 阻害剤併用時の安全性については、有害事象の単位時間あたりの発現件数は対照薬併合群と比較して本剤/IDegAsp 併合群で少なく、DPP-4 阻害剤併用の本剤/IDegAsp 併合群とすべての 2 型糖尿病患者との間で、有害事象の発現パターンに違いは認められなかった。低血糖については、非併用と比べ DPP-4 阻害剤併用で低血糖の発現件数が多かったが、対照薬併合群と大きな違いはみられなかった。TZD 剤併用時の安全性については、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、対照薬併合群と比較して本剤/IDegAsp 併合群で多く、すべての 2 型糖尿病患者における本剤/IDegAsp 併合群と比較しても、TZD 剤を併用した本剤/IDegAsp 併合群で多かった。個別の事象について、TZD 剤併用患者における末梢性浮腫の単位時間あたりの発現件数は、本剤/IDegAsp 併合群と比較して対照薬併合群で多く、すべての 2 型糖尿病患者と比較して、TZD 剤を併用した患者において多かった。

⁶⁶ 海外 3582 試験、3580 試験、3668 試験、NN5401-3592 試験及び NN5401-3593 試験において、TZD 剤（ピオグリタゾン）との併用が可能であった。

機構は、以下のように考える。経口血糖降下薬を併用中の日本人を含む 2 型糖尿病患者を対象に本剤 1 日 1 回投与を検討した 3586 試験と、Basal-Bolus 療法を実施中の日本人を含む 1 型糖尿病患者を対象とした 3585/3725 試験とでは対象及び治療法が異なっており、また、外国人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 1 日 1 回投与を検討した 3579 試験については、BMI 及び併用する経口血糖降下薬の使用状況等の患者背景が異なっていると考える。しかしながら、本剤の使用方法は、2 型糖尿病患者においても 1 型糖尿病患者と同様に、患者の状態に応じて投与量を調節するものであり、また、国内外の 2 型糖尿病患者に対するインスリン療法に大きな違いはないと考えられることから、製造販売後調査において日本人 2 型糖尿病患者における長期投与時の安全性及び有効性に関して情報収集する必要はあると考えるものの、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験を追加で実施するまでの必要性はないと考える。

機構は、以上の①～④の検討結果から、3586 試験の全集団の成績を日本人 2 型糖尿病患者の成績とみなすことに大きな問題はないと考える。

(3) 有効性について

申請者は、抗体産生が有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。1 型糖尿病患者対象の 3585/3725 試験において、抗インスリン抗体はベースライン時、投与後 12、26、27、39、53 及び 54 週に、2 型糖尿病患者対象の 3586 試験ではベースライン時、投与後 12、26 及び 27 週に測定された。抗インスリン抗体価の推移について、3585/3725 試験では、ヒトインスリンとの交叉抗体価は、本剤群では治験期間を通して低値で推移したが、IDet 群ではわずかに上昇した。抗デグルデク抗体、抗 IDet 抗体及び抗 IAsp 抗体の特異抗体価はベースラインで低く、その後も治験期間を通して低値で推移した（表 67）。

表67 インスリン抗体価 (B/T %) の推移 (3585/3725試験 : 安全性解析対象)

評価項目	評価時期	日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=124)	IDet群 (n=61)	本剤群 (n=301)	IDet群 (n=152)
インスリン 交叉抗体価	ベースライン	3.0 [0.0, 77.0]	3.0 [0.0, 36.0]	5.0 [0.0, 77.0] (n=300)	4.0 [0.0, 81.0] (n=151)
	投与後27週	2.0 [0.0, 75.0]	9.5 [0.0, 61.0] (n=58)	6.0 [0.0, 75.0] (n=288)	13.5 [0.0, 68.0] (n=138)
	投与後54週	2.0 [0.0, 77.0] (n=111)	10.0 [0.0, 62.0] (n=52)	4.0 [0.0, 77.0] (n=240)	17.5 [0.0, 68.0] (n=118)
抗デグルデク 又は抗IDet特 異抗体価	ベースライン	0.0 [-1.0, 1.0]	1.0 [0.0, 5.0]	0.0 [-1.0, 10.0] (n=300)	1.0 [0.0, 14.0] (n=151)
	投与後27週	0.0 [-1.0, 18.0]	2.0 [0.0, 18.0] (n=58)	0.0 [-1.0, 18.0] (n=288)	3.0 [0.0, 40.0] (n=138)
	投与後54週	0.0 [-1.0, 10.0] (n=111)	2.5 [0.0, 13.0] (n=52)	0.0 [-1.0, 10.0] (n=240)	3.0 [0.0, 43.0] (n=118)
抗IAsp特異 抗体価	ベースライン	0.0 [0.0, 21.0]	0.0 [0.0, 33.0]	0.0 [-1.0, 32.0] (n=300)	0.0 [0.0, 33.0] (n=151)
	投与後27週	1.0 [0.0, 15.0]	1.0 [0.0, 12.0] (n=58)	1.0 [0.0, 42.0] (n=288)	1.0 [0.0, 12.0] (n=138)
	投与後54週	1.0 [0.0, 17.0] (n=111)	1.0 [0.0, 7.0] (n=52)	1.0 [0.0, 39.0] (n=240)	1.0 [0.0, 9.0] (n=118)
総インスリン 抗体価	ベースライン	4.5 [0.0, 79.0]	5.0 [0.0, 42.0]	7.0 [0.0, 79.0] (n=300)	7.0 [0.0, 83.0] (n=151)
	投与後27週	5.0 [0.0, 95.0] (n=123)	15.0 [3.0, 65.0] (n=57)	7.5 [0.0, 95.0] (n=286)	18.0 [2.0, 111.0] (n=135)
	投与後54週	4.0 [-1.0, 90.0] (n=110)	14.0 [3.0, 70.0] (n=52)	5.0 [-1.0, 90.0] (n=239)	24.5 [1.0, 113.0] (n=118)

中央値 [最小値, 最大値]

3586 試験では、ヒトインスリン交叉抗体価、抗デグルデク抗体及び抗 IGIar 抗体の特異抗体価は、ベースライン及び投与期間を通して低かった (表 68)。

表68 インスリン抗体価 (B/T %) (3586試験 : 安全性解析対象集団)

評価項目	評価時期	日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=88)	IGIar群 (n=44)	本剤群 (n=284)	IGIar群 (n=146)
インスリン交叉抗体価	ベースライン	0.0 [-1.0, 6.0]	0.0 [-1.0, 1.0]	0.0 [-1.0, 17.0]	0.0 [-1.0, 69.0]
	投与後27週	0.0 [-1.0, 10.0] (n=84)	0.0 [0.0, 62.0]	0.0 [-1.0, 22.0] (n=269)	0.0 [0.0, 70.0] (n=138)
抗デグルデク又は 抗IGIar特異抗体価	ベースライン	0.0 [-1.0, 0.0]	-1.0 [-4.0, 0.0]	0.0 [-1.0, 3.0]	-1.0 [-6.0, 0.0]
	投与後27週	0.0 [0.0, 0.0] (n=84)	-1.0 [-2.0, 7.0]	0.0 [0.0, 3.0] (n=269)	-1.0 [-5.0, 7.0] (n=138)
総インスリン抗体価	ベースライン	0.0 [-1.0, 6.0]	-1.0 [-5.0, 0.0]	0.0 [-1.0, 17.0]	-1.0 [-5.0, 69.0]
	投与後27週	0.0 [-1.0, 10.0] (n=84)	-1.0 [-2.0, 65.0]	0.0 [-1.0, 22.0] (n=268)	-1.0 [-5.0, 75.0] (n=138)

中央値 [最小値, 最大値]

抗体産生が有効性に及ぼす影響について、交叉抗体価 (絶対値) が 10 %B/T 上昇し HbA1c (絶対値) の 0.2 %超の上昇がみられた被験者 (1 型糖尿病患者) 又は HbA1c (絶対値) の 0.2 %超の低下がみられなかった被験者 (2 型糖尿病患者) は、1 型糖尿病患者対象の 3585/3725 試験では 12 例 (本剤群 3 例、IDet 群 9 例) と少数であり、2 型糖尿病患者対象の 3586 試験ではいなかった。1 型糖尿病患者対象の本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁷では本剤併合群 18 例、対照薬併合群 8 例であり、2 型糖尿病患者対象の本剤の検証的試験のグローバ

⁶⁷ 1 型糖尿病患者を対象に本剤が投与された検証的試験 3 試験 (国際共同治験 (3585)、3583 試験、3770 試験) の併合データ (安全性解析対象集団 : 本剤併合群 1102 例、対照薬併合群 467 例)。

ル併合データ⁶⁸では本剤併合群 4 例、対照薬併合群 5 例であった。このうち、1 型糖尿病患者では本剤併合群 6 例、対照薬併合群 7 例、2 型糖尿病患者では本剤併合群 3 例、対照薬併合群 3 例で総インスリン投与量が増加した。本剤群における投与終了時の HbA1c と抗体（抗デグルデク抗体、抗 IAsp 抗体、抗 IDet 抗体及び抗 IGlax 抗体の特異抗体及びヒトインスリン交叉抗体）の相関係数（Spearman の相関係数）は、3585/3725 試験では抗デグルデク抗体、抗 IAsp 抗体及びヒトインスリン交叉抗体でそれぞれ 0.10、0.08 及び 0.13、3586 試験では抗デグルデク抗体及びヒトインスリン交叉抗体でそれぞれ 0.07 及び -0.03 であった。インスリン投与量と抗体（抗デグルデク抗体、抗 IAsp 抗体及び抗 IDet 抗体又は抗 IGlax 抗体の特異抗体及びヒトインスリン交叉抗体）の相関係数は、3585/3725 試験では抗デグルデク抗体、抗 IAsp 抗体及びヒトインスリン交叉抗体でそれぞれ 0.04、-0.01 及び 0.24、3586 試験では抗デグルデク抗体及びヒトインスリン交叉抗体でそれぞれ 0.02 及び 0.17 であった。すべての相関係数は小さく、ヒトインスリン交叉抗体価と投与終了時の HbA1c 及びインスリン投与量との間に明らかな関連性はみられなかった。

機構は、以下のように考える。1 型及び 2 型糖尿病患者における有効性については、それぞれ 3585 試験及び 3725 試験（1 型）並びに 3586 試験（2 型）の成績から示されていると考える（「(2) 国際共同治験の結果の解釈について」の項を参照）。抗体産生が有効性に及ぼす影響については、臨床試験成績において本剤投与時に抗体価が大きく上昇する傾向はみられず、抗体産生の程度と有効性に明らかな関連性は認められていないことを確認した。しかしながら、本剤長期投与時での抗体産生に関する情報が限られていることから、製造販売後調査において引き続き抗体産生と有効性との関連性について情報収集する必要があると考える（抗体産生と安全性との関連性については、「(4) 安全性について 6) 抗体産生」の項を参照）。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 安全性について

機構は、1 型及び 2 型糖尿病患者における安全性については、それぞれ 3585 試験及び 3725 試験（1 型）並びに 3586 試験（2 型）の成績から許容可能と考える。なお、個別の事象については、以下のように検討した。

1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした 3585 試験（投与 26 週）において、重大な低血糖及び確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は本剤群及び IDet 群で大きな違いはみられなかったが、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、IDet 群と比較して本剤群で少なかった（表 44）。3585/3725 試験（投与 52 週）でも、3585 試験と同じ傾向がみられた（表 54）。低血糖の経時推移について、確定低血糖の被験者あたりの発現件数は、52 週にわたって両投与群で違いはなかった（図 6）。

⁶⁸ 2 型糖尿病患者を対象に本剤が投与された検証的試験 4 試験（国際共同治験（3586）、3579 試験、3668 試験、3672 試験）の併合データ（安全性解析対象集団：本剤併合群 3173 例、対照薬併合群 1802 例）。

確定夜間低血糖の被験者あたりの発現件数は、投与開始後 4 週は同様であったが、4 週以降は本剤群で IDet 群より低値で推移した（図 7）。

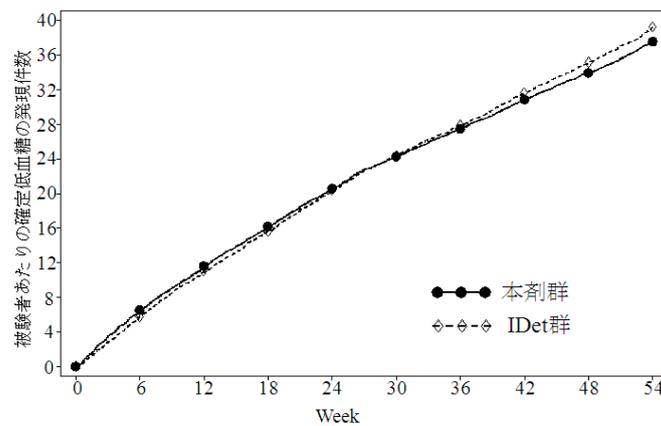


図 6 確定低血糖の経時推移（平均累積関数）（3585/3725 試験：安全性解析対象集団）

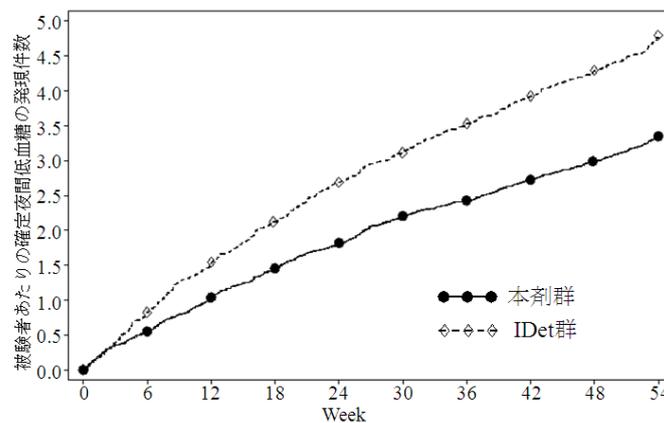


図 7[※] 確定夜間低血糖の経時推移（平均累積関数）（3585/3725 試験：安全性解析対象集団）

2 型糖尿病患者を対象に経口血糖降下薬とインスリンの併用療法を検討した 3586 試験（投与 26 週）において、確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、IGlar 群と比較して本剤群で少なかった（表 51）。本剤群で重大な低血糖は認められなかった。さらに、Basal インスリンの投与量の調節が行われ、安定した血糖コントロールが得られたと考えられる維持期間（投与後 16 週以降と定義）で解析を行ったところ、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数の比（本剤/IGlar）の推定値とその 95 %信頼区間は 0.629 [0.420, 0.941] であり、IGlar 群と比較して本剤群で少なかった。また、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数の比（本剤/IGlar）の推定値とその 95 %信頼区間は 0.518 [0.268, 1.005] であった。

IGlar を対照薬とした本剤 1 日 1 回投与の国内外の 7 つの検証的試験⁶⁹についてメタアナリシスを行った結果、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者を含めた対象全体での確定低血糖の単

[※] 新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：図の縦軸の目盛が最小値 0、最大値 40、目盛間隔 4 であった。）

⁶⁹ 第 III 相国際共同治験（3586、2 型）、海外 3583 試験（1 型）、海外 3770 試験（1 型）、海外 3582 試験（2 型）、海外 3579 試験（2 型）、海外 3672 試験（2 型）、海外 3668 試験（2 型）。ただし、3770 試験及び 3668 試験では投与タイミングを固定したデータのみを用いた。解析対象集団の例数は本剤群 2899 例、IGlar 群 1431 例。

位時間あたりの発現件数は、IGlar 群と比較して本剤群で少なかった（表 69）。1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者で病型別に解析したところ、2 型糖尿病患者では対象全体の結果と同様の傾向がみられたが、1 型糖尿病患者では、単位時間あたりの発現件数の本剤群と IGlar 群の比（本剤/IGlar）の点推定値が 1 以上であった。確定夜間低血糖については、対象全体、1 型及び 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、単位時間あたりの発現件数は、IGlar 群より本剤群で少なかった。

表 69 確定低血糖及び夜間確定低血糖の発現状況（国内外の 7 つの検証的試験のメタアナリシス：FAS）

	本剤群の解析例数	IGlar 群の解析例数	確定低血糖	確定夜間低血糖
			発現件数/100 人・年の比 ^{a)} [95%信頼区間]	発現件数/100 人・年の比 ^{a)} [95%信頼区間]
対象全体	2886	1421	0.91 [0.83, 0.99]	0.74 [0.65, 0.85]
1 型糖尿病	637	316	1.10 [0.96, 1.26]	0.83 [0.69, 1.00]
2 型糖尿病	2249	1105	0.83 [0.74, 0.94]	0.68 [0.57, 0.82]
65 歳以上の患者	628	282	0.82 [0.66, 1.00]	0.65 [0.46, 0.93]
インスリン治療歴のない 2 型糖尿病	1279	631	0.83 [0.70, 0.98]	0.64 [0.48, 0.86]
維持期間（投与後 16 週以降）				
対象全体	2631	1317	0.84 [0.75, 0.93]	0.68 [0.58, 0.80]
1 型糖尿病	596	303	1.02 [0.88, 1.19]	0.75 [0.60, 0.94]
2 型糖尿病	2035	1014	0.75 [0.66, 0.87]	0.62 [0.49, 0.78]

発現件数/100 人・年の比（本剤/IGlar）とその 95%信頼区間

a) 発現件数の期待値に対して対数リンク関数を仮定し、治験薬投与下である期間の対数をオフセットとして含む負の二項分布回帰モデルを用いて解析した。モデルには、試験、投与群、スクリーニング時の糖尿病治療、性別及び地域を固定効果、年齢を共変量として含めた。

機構は、本剤の作用持続時間が既承認の Basal インスリンと比較して長いことから、低血糖が遷延する可能性はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与により低血糖が発現した際の低血糖に対する反応を評価するため、臨床薬理試験（3538 試験⁷⁰）を実施した。その結果、低血糖からの回復及び血糖値が正常値（70 mg/dL）に復するまでの時間について、製剤間の比（本剤/IGlar）の推定値とその 95%信頼区間は 0.75 [0.56; 1.02]⁷¹であり、低血糖から回復と、その後に血糖値 70 mg/dL を 2 時間維持する期間全体で必要であったグルコース注入速度は、IGlar 群と比較して本剤群で低値であった（製剤間の比（本剤/IGlar）の推定値とその 95%信頼区間：0.71 [0.53; 0.93]⁷¹）。さらに、本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁷²において発現した重大な低血糖 281 例の経過を検討したところ、281 例中 11 例（本剤群 4 例、対照薬群 7 例）において、低血糖の遷延化あるいは再発の可能性があると考えられたが、このうち 8 例（本剤群 3 例、対照薬群 5 例）では Bolus インスリンも投与されており、Bolus インスリンによって低血糖が再発した可能性も否定できないと考える。

⁷⁰ 外国人 1 型糖尿病患者を対象に、本剤及び IGlar を 1 日 1 回 5 日間投与する二重盲検 2 期クロスオーバー試験。最初の 4 日間は被験者個々の Basal インスリン投与量の 80% の投与量の被験薬が投与され、5 日目は被験者個々の Basal インスリン投与量の 3 倍量の被験薬が投与された。

⁷¹ エンドポイントは対数変換され、投与群及び時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた線形混合モデルを用いて解析された。

⁷² 本剤が投与された検証的試験 11 試験（国際共同治験（3585、1 型）、国際共同治験（3586、2 型）、3579 試験（2 型）、3580 試験（2 型）、3582 試験（2 型）、3583 試験（1 型）、3770 試験（1 型）、3668 試験（2 型）、3672 試験（2 型）、3718 試験（2 型）、3724 試験（2 型））の併合データ（安全性解析対象集団：本剤併合群 4275 例、対照薬併合群 2269 例）。

以上のように、低血糖に対する反応は IGlax と本剤とで特に異ならず、検証的試験で認められた重大な低血糖の検討から、本剤では対照薬と比較して低血糖の回復が遅い可能性は示唆されなかった。

機構は、以下のように考える。3585/3725 試験及び 3586 試験の成績から、本剤群と対照薬群との間に確定低血糖の発現状況に特段の違いがないこと、本剤群では対照薬群と比較して確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数が少ない傾向がみられること、IGlax 群と比較して低血糖に対する反応に大きな違いがないことを確認した。しかしながら、確定夜間低血糖の発現割合は対照薬投与時と同程度であること、1 型糖尿病患者対象の長期投与試験（3585/3725 試験）の日本人集団では発現例数は少ないものの、重大な低血糖は本剤群で IDet 群より多く発現したこと（表 54）等から、本剤投与時には低血糖の発現に十分に注意する必要があると考える。以上を踏まえ、製造販売後調査において低血糖に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）

申請者は、以下のように説明している。免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）について、3585/3725 試験における SMQ（standardised MedDRA query）の「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」及び「重症皮膚副作用」に基づく事象の発現割合は、本剤群 1.3 %（4/301 例）5 件（顔面浮腫、顔面浮腫/蕁麻疹、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫）、IDet 群 1.3 %（2/152 例）2 件（蕁麻疹）と、両投与群で違いはなかった。本剤群の 1 例 1 件（顔面腫脹）は重症度が重度であったが、暴行によるものであり、免疫原性の事象とは判断されなかった。その他の事象はいずれも重症度は軽度で、治験薬との因果関係が否定された。また、SMQ の基本語には該当しないが、治験責任医師により免疫原性に関連すると判断された事象は本剤群で 2 例 2 件（湿疹、皮膚感作）報告され、いずれも重症度は軽度であったが、副作用と判断された。3586 試験では免疫原性に関連する有害事象が本剤群の 1 例に 1 件（蕁麻疹）報告されたが、重症度は軽度であった。日本人が参加したその他の臨床試験では報告されなかった。

本剤及び IDegAsp のグローバル併合データ⁷³において、免疫原性に関連する有害事象の発現割合は、本剤/IDegAsp 併合群 0.7 %（47/6382 例）48 件、対照薬併合群 0.4 %（16/3754 例）17 件であった。すべての臨床薬理試験において報告された 2 件の事象及び SMQ の基本語には該当しないが治験責任医師により免疫原性関連の事象として報告された 16 件の事象を含め、すべての事象を個別に検討した結果、治験依頼者により副作用と判断された事象は、本剤/IDegAsp 併合群 7 件（蕁麻疹 4 件、過敏症 2 件、薬物過敏症 1 件）、対照薬併合群 3 件（全身性そう痒症 1 件、腹部不快感 1 件及びそう痒症 1 件）であった。本剤及び IDegAsp の臨床

⁷³ 本剤又は IDegAsp が投与され、2011 年 1 月 31 日までに完了した探索的試験 6 試験、検証的試験 17 試験、その他の試験 2 試験を含む臨床試験の併合データ（安全性解析対象集団：本剤/IDegAsp 併合群 6382 例、対照薬併合群 3754 例）。

薬理試験のグローバル併合データ⁷⁴では、免疫原性に関連する有害事象の発現は、本剤/IDegAsp 併合群の2件（アナフィラキシー反応、蕁麻疹、各1件）のみであった。アナフィラキシー反応を発現した被験者は海外3538試験に参加した29歳の1型糖尿病患者で、初回投与約1時間後にそう痒感と発赤がみられ、投与約2時間後に下肢を除く全身にみられた。本事象は副作用と判断された。重篤な有害事象と判断され、治験中止に至ったが、重症度は中等度であり、バイタルサインに問題はなく、発現から約4時間後に無治療で症状が消失した。

以上より、日本人が参加した検証的試験及びグローバル併合データでは、免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）の発現件数は少なく、本剤/IDegAsp 併合群と対照薬併合群での発現状況に明らかな違いはみられないと考える。なお、添付文書においてアレルギー反応について注意喚起するとともに、製造販売後調査では免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）を安全性の重点調査項目に設定し、必要に応じて医療現場に結果を情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）の発現件数は少なく、国内外ともに対照薬群と大きな違いはみられていないことを確認した。なお、添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後調査においてアナフィラキシー反応及びアレルギー反応の発現に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。注射部位反応に関連する事象について、1型糖尿病患者対象の3585/3725試験では、本剤群4.7%（14/301例）14件、IDet群2.6%（4/152例）4件で、単位時間あたりの発現件数は本剤群5件/100人・年、IDet群3件/100人・年であった。2型糖尿病患者対象の3586試験では、本剤群1.8%（5/284例）6件、IGlar群2.1%（3/146例）3件で、単位時間あたりの発現件数は本剤群及びIGlar群とも4件/100人・年であった。いずれの試験でも各投与群での発現割合は低く、単位時間あたりの発現件数に大きな違いはみられなかった。注射部位反応に関連する事象の種類に投与群間で大きな違いはなく、重篤な有害事象はなかった。リポジストロフィーに関連する事象について、3585/3725試験では本剤群1件（脂肪肥大症、中等度）、IDet群2件（注射部位肥厚、軽度）であり、本剤群に発現した脂肪肥大症は副作用と判断された。3586試験ではなかった。

本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁷⁵では、注射部位反応に関連する事象の発現割合は、本剤併合群3.8%（136/3589例）、対照薬併合群3.7%（59/1578例）で、単位時間あたりの発現件数は、本剤併合群7.6件/100人・年、対照薬併合群8.4件/100人・年と、両投

⁷⁴ 本剤又はIDegAspが投与された臨床薬理試験31試験の併合データ（安全性解析対象集団：本剤/IDegAsp 併合群1128例、対照薬併合群650例）。

⁷⁵ 本剤が投与された検証的試験8試験（本剤：国際共同治験（3585、1型）、国際共同治験（3586、2型）、3579試験（2型）、3582試験（2型）、3583試験（1型）、3668試験（2型）、3672試験（2型）、3770試験（1型））の併合データ（安全性解析対象集団：本剤併合群3589例、対照薬併合群1578例）。週3回投与の3718及び3724試験、対照薬がDPP-4阻害剤である3580試験が除外されている。

与群で大きな違いはみられなかった。多くの事象は副作用と判断されたが、ほとんどの事象は軽度又は中等度で、重度の事象は対照薬併合群に発現した2件のみであり、重篤な有害事象はなかった。リポジストロフィーに関連する事象について、発現割合は本剤併合群 0.3 % (13/4275 例)、対照薬併合群 0.3 % (6/2269 例)、単位時間あたりの発現件数は本剤併合群 0.5 件/100 人・年、対照薬併合群 0.4 件/100 人・年と、いずれの投与群でも低く、重症度が重度の事象及び重篤な有害事象はなかった。

以上より、日本人が参加した検証的試験及びグローバル併合データのいずれにおいても、注射部位反応に関連する事象の発現状況に本剤群と対照薬群で違いはなく、本剤と対照薬で異なる可能性は示唆されていないと考えるが、注射部位反応について、添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査において、重点調査項目として注射部位反応の発現状況を確認する予定である。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績において、本剤群における注射部位反応の発現割合は低く、対照薬群と大きな違いはみられていないことを確認した。なお、注射部位反応はインスリン治療における重要な事象の一つであることから、添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査において注射部位反応の発現状況に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 新生物

申請者は、以下のように説明している。本剤の新生物の発生リスクについて、細胞増殖誘発能及びがん原性リスクを評価するために実施した非臨床試験成績では、本薬はヒトインスリンよりも細胞増殖作用が強いことを示唆する所見は認められなかった。臨床試験成績については、検証的試験で認められた器官別大分類の「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）」及び SMQ の新生物に該当する事象並びに治験責任医師により新生物に関連すると判断された事象を、独立した外部判定機関が盲検下で悪性、良性又は分類不明に分類し評価を行った。3585/3725 試験では、新生物に関連する事象が 19 件（本剤群 16 件、IDet 群 3 件）報告された。外部判定機関による判定の結果、悪性新生物とされた事象はなく、16 件（本剤群 13 件（うち 9 件は 3585 試験で発現）、IDet 群 3 件）が良性新生物、3 件（本剤群のみ）が分類不能とされた。いずれの事象も非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。3586 試験では、新生物に関連する事象は 13 件（本剤群 10 件、IGlar 群 3 件）報告された。本剤群の 1 件（大腸癌）、IGlar 群の 3 件（乳癌、子宮内膜癌及び結腸ポリープ）は重篤な有害事象と判断された。外部判定機関による判定の結果、3 件（本剤群 1 件（大腸癌）、IGlar 群 2 件（乳癌、子宮内膜癌））が悪性新生物、10 件（本剤群 9 件、IGlar 群 1 件）が良性新生物とされた。良性新生物に分類された本剤群 1 件（嚢胞）以外はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤及び IDegAsp の検証的試験のグローバル併合データ¹⁴（合計 8941 例：本剤/IDegAsp 併合群 5635 例、対照薬併合群 3306 例）において、211 件の新生物に関連する事象が報告され、外部判定機関による判定の結果 46 件（本剤/IDegAsp 併合群 31 件、対照薬併合群 15 件）

が悪性新生物、140件（本剤/IDegAsp併合群98件、対照薬併合群42件）が良性新生物、25件（本剤/IDegAsp併合群20件、対照薬併合群5件）が分類不明とされた。悪性新生物の発現割合は、本剤/IDegAsp併合群0.5%（30/5635例）、対照薬併合群0.5%（15/3306例）で、単位時間あたりの発現件数は、本剤/IDegAsp併合群0.9件/100人・年、対照薬併合群0.8件/100人・年であり、両投与群で同程度であった。発現時期については、本剤/IDegAsp併合群では、30件のうち16件（52%）は治験薬投与開始後3ヵ月以内、4件（13%）は投与開始後3～6ヵ月、7件（23%）は6～9ヵ月、4件（13%）は9ヵ月以降であった。対照薬併合群では、15件中5件（33%）は3ヵ月以内、8件（53%）は6ヵ月以内であった。グローバル併合データにおいて発現件数の多かった悪性新生物の種類は、皮膚、胃腸、乳房、甲状腺及び膀胱の新生物であった。皮膚（本剤/IDegAsp併合群11件、対照薬併合群2件）及び胃腸（本剤/IDegAsp併合群8件、対照薬併合群3件）の悪性新生物は本剤/IDegAsp併合群で多く、乳房（本剤/IDegAsp併合群2件、対照薬併合群3件）、甲状腺（本剤/IDegAsp併合群1件、対照薬併合群3件）及び膀胱（本剤/IDegAsp併合群1件、対照薬併合群2件）の悪性新生物は対照薬併合群で多く認められた。良性新生物の単位時間あたりの発現件数は、本剤/IDegAsp併合群2.7件/100人・年、対照薬併合群2.2件/100人・年と、両投与群で大きな違いはみられなかった。分類不明の新生物の単位時間あたりの発現件数は、本剤/IDegAsp併合群0.6件/100人・年、対照薬併合群0.3件/100人・年と、いずれの投与群でも少なかった。

以上より、グローバル併合データにおいて、新生物の発生頻度に本剤/IDegAsp併合群と対照薬併合群で全般的に違いはないと考える。悪性新生物の種類によって認められた投与群間の発生件数の違いは、それぞれの種類の悪性新生物の発生割合が低いことから偶発的なものとする。また、治験薬の投与開始から診断までの期間が短いことから、本剤及びIDegAspと新生物の発生との関連性は示唆されていないと考える。なお、市販後の本剤投与時の新生物の発生状況については、既承認のインスリン製剤と同様に、定期的安全性最新報告及び文献調査等による安全性監視活動を行い、臨床試験及び自発報告で認められた新生物を追跡調査することで評価する予定である。

機構は、以下のように考える。非臨床試験及び臨床試験において、本剤は対照薬より新生物の発生リスクが明らかに高いことを示唆する結果は認められないことから、市販後の新生物の発生状況について、既承認のインスリン製剤と同様の対応を行うとする申請者の見解に特段の問題はないと考えるが、製造販売後調査においても新生物の発生に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

5) 心血管系リスク

機構は、有害事象、脂質パラメータ、心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍、体重）等の変化を含め、本剤の心血管系リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。1型糖尿病患者対象の3585/3725試験では、器官別大分類の「心臓障害」に分類された事象の発現割合は、本剤群2.3%（7/301例）7件、IDet群

2.0 % (3/152 例) 3 件、器官別大分類の「血管障害」に分類された事象の発現割合は、本剤群 2.7 % (8/301 例) 9 件、IDet 群 2.0 % (3/152 例) 3 件であった。それらのうち重篤な有害事象と判断された事象はなかった。副作用と判断された事象は、IDet 群で認められた 2 件(高血圧及び徐脈)のみであった。2 型糖尿病患者対象の 3586 試験では、器官別大分類の「心臓障害」に分類された事象の発現割合は、本剤群 1.4 % (4/284 例) 5 件、IGlar 群 2.7 % (4/146 例) 8 件、器官別大分類の「血管障害」に分類された事象の発現割合は本剤群 2.8 % (8/284 例) 8 件、IGlar 群 3.4 % (5/146 例) 5 件であった。それらのうち本剤群の 2 件(不安定狭心症及び冠動脈閉塞)及び IGlar 群の 2 件(うっ血性心不全及び冠動脈疾患)は重篤な有害事象と判断された。副作用と判断された事象は本剤群で認められた 1 件(右脚ブロック)のみであった。外部のイベント判定委員会で検討された心血管系事象⁷⁶は、3585/3725 試験では本剤群 1 件(脳梗塞)、3586 試験では 5 件(本剤群 3 件:冠動脈閉塞、脳血管発作、頸動脈狭窄、IGlar 群 2 件:冠動脈疾患、うっ血性心不全)であり、このうち 3585/3725 試験の本剤群の 1 件(脳梗塞)及び 3586 試験の本剤群の 2 件(冠動脈閉塞、脳血管発作)が重大な心血管系事象(MACE)と評価されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

脂質パラメータ(総コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール及び HDL コレステロール)については、3585/3725 及び 3586 試験において、大部分の被験者において脂質検査値は治験期間を通して正常であり、治験期間中に正常値から高値又は低値への変化がみられた被験者の割合も両投与群で低く(3585/3725 試験:本剤群 0~7.3 %、IDet 群 0~7.9 %、3586 試験:本剤群 0~6.3 %、IGlar 群 0~6.8 %)、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。器官別大分類の「臨床検査」のうち、脂質関連の有害事象は 3585/3725 試験で 4 例 6 件(本剤群 3 例 3 件、IDet 群 1 例 3 件)、3586 試験で本剤群に 1 例 1 件報告されたが、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。心電図、血圧及び脈拍については、3585/3725 試験の投与 52 週及び 3586 試験の投与 26 週の所見に、本剤群及び対照薬群間で臨床的に問題となる違いはみられなかった。体重については、3585/3725 試験におけるベースラインから投与終了時までの平均体重増加量(平均値±標準偏差)は本剤群 1.9±3.3 kg (n=301)、IDet 群 0.8±2.8 kg (n=152) と、本剤群では IDet 群と比較して体重の増加量が大きかったが、この違いは IDet の体重を増加させない特性によると考えられた。3586 試験におけるベースラインから投与終了時までの平均体重増加量(平均値±標準偏差)は本剤群 1.3±2.2 kg (n=284)、IGlar 群 1.4±2.2 kg (n=146) と、両投与群で大きな違いはなかった。器官別大分類の「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」に分類された有害事象のうち、体重に関連する有害事象は「体重増加」であり、発現割合は 3585/3725 試験では本剤群 3.3 % (10/301 例) 10 件、IDet 群 3.3 % (5/152 例) 5 件、3586 試験では本剤群 1.4 % (4/284 例) 4 件、IGlar 群 0.7 % (1/146 例) 1 件であった。

以上より、日本人が参加した検証的試験において、心血管系リスクが本剤群と対照薬群で大きく異なることは示唆されなかった。

⁷⁶ SMQ に基づく用語(その他の虚血性心疾患、虚血性脳血管障害、心筋梗塞及び出血性脳血管疾患)で調査し抽出された事象及び特に注目すべき医学的事象(MESI:急性冠動脈症候群(ACS)、脳卒中又は心血管系に起因する死亡との関連が疑われる疾患)が外部のイベント判定委員会に送付され、盲検下で評価された。

本剤及び IDegAsp の検証的試験のグローバル併合データ¹⁴において、器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現割合は、本剤/IDegAsp 併合群 3.3 % (184/5635 例)、対照薬併合群 2.8 % (93/3306 例) であり、単位時間あたりの発現件数は本剤/IDegAsp 併合群 6.4 件/100 人・年、対照薬併合群 6.9 件/100 人・年と、両投与群で大きな違いはみられなかった。器官別大分類「血管障害」の有害事象の発現割合は、本剤/IDegAsp 併合群 4.6 % (258/5635 例)、対照薬併合群 3.8 % (124/3306 例)、単位時間あたりの発現件数は本剤/IDegAsp 併合群 8.2 件/100 人・年、対照薬併合群 7.1 件/100 人・年と、両投与群で大きな違いはみられなかった。外部のイベント判定委員会で検討された心血管系事象についても、単位時間あたりの発現件数は、本剤/IDegAsp 併合群 4.0 件/100 人・年、対照薬併合群 3.9 件/100 人・年と、両投与群で大きな違いはなかった。MACE は 81 例 84 件報告され、その発現割合は本剤/IDegAsp 併合群 1.0 % (54/5635 例) 56 件、対照薬併合群 0.8 % (27/3306 例) 28 件であった。MACE と判定されたほとんどの事象は重篤な有害事象とされ、14 件 (本剤群 8 件、IDegAsp 群 1 件、対照薬 (IGlar) 群 5 件) は死亡例であった。IDegAsp 群の 2 件 (出血性卒中及び死亡) 及び対照薬群の 2 件 (心筋梗塞 (転帰は死亡)、突然死) は副作用と判断された。さらに、本剤及び IDegAsp のグローバル併合データに基づいてメタアナリシスを実施した。解析対象とされた 8918 例 (本剤/IDegAsp 併合群 5621 例、対照薬併合群 3297 例) のうち、MACE と判定された事象を発現したのは 80 例 (本剤/IDegAsp 併合群 53 例、対照薬併合群 27 例) であった。MACE の単位時間あたりの発現件数は、本剤/IDegAsp 併合群 1.48 件/100 人・年、対照薬併合群 1.44 件/100 人・年であった。本剤/IDegAsp 併合群と対照薬併合群のハザード比とその 95%信頼区間は 1.10 [0.68; 1.77] であった。

以上より、心血管系リスクが本剤/IDegAsp 群と対照薬併合群で大きく異なることは示唆されなかった。

機構は、以下のように考える。日本人が参加した検証的試験において、本剤投与で IDet 投与と比較してやや体重が増加する傾向が認められたが、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の変化は認められていないこと、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/IDegAsp 併合群では、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がみられないことから、申請者の回答は概ね了承できるものと考ええる。しかしながら、臨床試験における検討例数は限られていること等から、製造販売後調査等において心血管系リスクに関して引き続き情報収集する必要があると考える。

6) 抗体産生

申請者は、以下のように説明している。日本人が参加した臨床試験において本剤投与時に抗体価が大きく上昇する傾向はみられなかった (表 67 及び表 68)。抗体産生と安全性との関連について、抗体価の上昇と免疫原性に関連する有害事象、注射部位反応及び低血糖の発現状況の関連を検討した。抗体価の上昇を試験終了時 (治験薬投与終了後 1 週) にヒトインスリン交叉抗体の 10 %B/T 以上 (絶対値) 又はインスリン特異抗体の 5 %B/T 以上の上昇と定義したところ、抗体価の上昇がみられた被験者の割合は、1 型糖尿病患者対象の 3585/3725

試験では本剤群 7.6 % (23/301 例)、IDet 群 42.1 % (64/152 例)、2 型糖尿病患者対象の 3586 試験では本剤群 1.1 % (3/284 例、IGlar 群 10.3 % (15/146 例) であった。抗体価の上昇がみられた被験者において免疫原性に関連する有害事象はいずれの試験でも報告されず、注射部位反応が発現した被験者は 3585/3725 試験で 4 例 (本剤群 3 例、IDet 群 1 例)、3586 試験では 1 例 (IGlar 群) のみであり、いずれの事象も軽度で投与継続が可能であった。低血糖について、3585/3725 試験における確定低血糖の発現割合は、抗体価の上昇がみられた被験者では、本剤群 100.0 % (23/23 例)、IDet 群 92.2 % (59/64 例)、抗体価の上昇がみられなかった被験者では、本剤群 94.2 % (261/277 例)、IDet 群 93.1 % (81/87 例) と、両投与群において抗体価の上昇と確定低血糖の発現割合との関連は示唆されなかった。確定夜間低血糖の発現割合は、抗体価の上昇がみられた被験者では、本剤群 73.9 % (17/23 例)、IDet 群 62.5 % (40/64 例)、抗体価の上昇がみられなかった被験者では、本剤群 67.9 % (188/277 例)、IDet 群 66.7 % (58/87 例) と、両投与群において抗体価の上昇と確定夜間低血糖の発現割合との関連は示唆されなかった。確定低血糖の単位時間あたりの発現件数については、抗体価の上昇がみられた被験者では、本剤群 5679.5 件/100 人・年、IDet 群 3540.6 件/100 人・年、抗体価の上昇がみられなかった被験者では、本剤群 3630.2 件/100 人・年、IDet 群 4297.8 件/100 人・年と、本剤群において、抗体価の上昇がみられた被験者で確定低血糖の単位時間あたりの発現件数が多い傾向がみられた。しかしながら、本剤群の抗体価が上昇した被験者数が少ないことから、結果の解釈に注意が必要と考える。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数については、抗体価の上昇がみられた被験者では、本剤群 440.7 件/100 人・年、IDet 群 412.9 件/100 人・年、抗体価の上昇がみられなかった被験者では、本剤群 330.4 件/100 人・年、IDet 群 546.3 件/100 人・年と、抗体価の上昇がみられた被験者においていずれの投与群でも同程度であった。重大な低血糖については、3585/3725 試験において抗体価の上昇がみられた被験者での発現割合は本剤群 8.7 % (2/23 例)、IDet 群 17.2 % (11/64 例) と、重大な低血糖を発現した被験者数が少なかったことから、抗体価の上昇と重大な低血糖の発現状況との関連を検討することは困難であった。3586 試験では、本剤群で抗体価の上昇がみられた被験者数が 3 例と少数であったことから、抗体価の上昇との関連を検討することは困難であった。1 型糖尿病患者対象の本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁷において、抗体価の上昇がみられた被験者における重大な低血糖の発現割合は本剤併合群 11.2 % (20/178 例)、対照薬併合群 14.0 % (14/100 例)、単位時間あたりの発現件数は本剤併合群 26.1 件/100 人・年、対照薬併合群 47.5 件/100 人・年であり、本剤併合群では対照薬併合群と比べ少なかった。重大な夜間低血糖の発現割合は本剤併合群 4.5 % (8/178 例)、対照薬併合群 5.0 % (5/100 例)、単位時間あたりの発現件数は本剤併合群 6.7 件/100 人・年、対照薬併合群 14.6 件/100 人・年であり、本剤併合群では対照薬併合群と比べ少なかった。2 型糖尿病患者対象の本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁸では、抗体価が上昇し、かつ重大な低血糖を発現した被験者はみられなかった。

以上より、本剤投与時の免疫原性反応は低く、抗体産生による本剤の安全性への影響は認められないと考える。

機構は、臨床試験において本剤投与時に抗体価が大きく上昇する傾向はみられておらず、抗体産生の程度と安全性に明らかな関連性は認められていないことを確認した。しかしながら、国内では本剤長期投与時での抗体産生に関する情報が限られていることから、製造販売後調査において抗体産生に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

機構は、Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者に対する検討が日本人でなされていないことから、当該患者での本剤を用いた Basal-Bolus 療法の有効性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1 型糖尿病の病態は、膵 β 細胞の破壊によるインスリン作用不足が特徴であり、日本人及びコーカシアンで同様と考える。一方、2 型糖尿病の病態は、インスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の増大によって特徴付けられている。日本人 2 型糖尿病患者では、コーカシアン 2 型糖尿病患者と比較してインスリン分泌低下の程度が大きく、インスリン抵抗性の程度が小さい。糖尿病罹病期間が長く、インスリン分泌低下が進行した日本人 2 型糖尿病患者はインスリン依存型の 2 型糖尿病患者とも呼ばれ、1 型糖尿病患者と病態が類似しており、治療には Basal-Bolus 療法が広く用いられている。したがって、日本人で Basal-Bolus 療法が必要な 2 型糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性を検討していないものの、日本人が参加した Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病を対象とした 3585 試験における有効性及び安全性の結果から説明可能と考える。また、外国人 2 型糖尿病患者を対象に Basal-Bolus 療法を検討した 3582 試験⁷⁷における有効性及び安全性の結果において、本剤は対照薬 (IGlar) と比べ問題となる所見は認められなかった (表 70)。

以上より、2 型糖尿病患者における Basal-Bolus 療法の有効性及び安全性は、3585 試験の成績から予測可能であり、海外 3582 試験からも有効性及び安全性が確認できると考える。

表 70 Basal-Bolus 療法を検討した 2 型糖尿病患者対象の 3582 試験の有効性及び安全性成績

	本剤群 (n=744)		IGlar 群 (n=248)	
ベースラインの HbA1c	8.3±0.8		8.4±0.9	
HbA1c 変化量 (%)	-1.17±1.03		-1.29±0.98	
ベースラインの空腹時血糖値 (mg/dL)	165.7±54.9		165.8±58.3	
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-44.0±63.5		-38.6±65.3	
有害事象	81.0 (610) 2937	438	79.3 (199) 987	431
重篤な有害事象	14.9 (112) 140	21	15.9 (40) 46	20
確定低血糖	80.9 (609) 7437	1109	82.1 (206) 3120	1363
確定夜間低血糖	39.6 (298) 930	139	47.4 (119) 422	184
重大な低血糖	4.5 (34) 41	6	4.4 (11) 12	5

平均値±標準偏差、LOCF

左：発現割合% (発現例数) 発現件数、右：発現件数/100 人・年

機構は、以下のように考える。1 型糖尿病患者対象の 3585/3725 試験成績及び経口血糖降下薬で治療中の 2 型糖尿病患者対象の 3586 試験成績から、効能・効果を、既承認のインスリン製剤と同様「インスリン治療が適応となる糖尿病」とすることに特段の問題はないと考える。

なお、Basal-Bolus 療法を実施中の日本人 2 型糖尿病患者では 1 型糖尿病患者に近い病態を呈

⁷⁷ インスリン治療を実施し、メトホルミン及びピオグリタゾン併用/非併用の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、Bolus インスリンとしてインスリンアスパルトを使用して、IGlar を対照に 52 週間投与した非盲検並行群間比較試験。

する人が多いとする申請者の説明は理解できると考える。また、対象が異なるものの、インスリン抵抗性が高い外国人 2 型糖尿病患者を対象に Basal-Bolus 療法を検討した 3582 試験の成績においても対照薬と比較して特に問題となるような違いがなかったこと等から、本剤を用いた Basal-Bolus 療法中の日本人 2 型糖尿病患者の安全性及び有効性に関して、製造販売後調査において情報収集することで差し支えないと考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

1) 他の Basal インスリンからの切り替え時の投与量

機構は、他の Basal インスリンからの切り替え時の投与量について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人 1 型糖尿病患者対象の海外探索的試験 (1835 試験⁷⁸) では、前治療の Basal インスリンの投与回数が 1 日 1 回の場合と同量で治験薬 1 日 1 回投与への切り替えを行い、1 日 2 回であった場合は、Basal インスリンの 1 日投与量を 20% 減量して治験薬 1 日 1 回投与へ切り替えた。その結果、本剤群の多くの被験者は、前治療の Basal インスリンの投与回数が 1 日 2 回であり、Basal インスリンの平均 1 日投与量はスクリーニング時 (29 単位) から投与後 1 週に低下 (25 単位) したが、投与後数週間で前治療での投与量と同程度 (29 単位) まで上昇し維持された。

日本人 1 型糖尿病患者対象の探索的試験 (3569 試験) において、Basal インスリン 1 日 1 回投与からの同量切り替えが行われた結果、6 週間の投与期間中に Basal インスリンの 1 日投与量は本剤群で平均 2.3 単位増加したが、IDet 群では維持された。切り替え後 4 週間の低血糖の単位時間あたりの発現件数は、最初の 1 週間は本剤群では IDet 群より少なかったが (本剤群 : 49 件/人・年、IDet 群 85 件/人・年)、全体では投与群で同程度 (本剤群 : 75 件/人・年、IDet 群 89 件/人・年) であった。

以上の結果から、日本人を含む 1 型糖尿病患者対象の 3585 試験では、前治療の Basal インスリンの投与回数に関わらず、治験薬に同量切り替えを行うように推奨した。スクリーニング時 (本剤群 23.1 単位、IDet 群 22.4 単位) とベースライン (治験薬投与開始後 1 週) (本剤群 22.3 単位、IDet 群 21.6 単位) での Basal インスリンの平均 1 日投与量は、いずれの投与群でも切り替え前の投与量と大きく変わることはなかった。

投与初期の血糖コントロールについては、前治療の Basal インスリン投与回数別の投与後 1 週、2 週及び 4 週の朝食前 SMPG 値 (平均値±標準偏差) は、1 日 1 回の本剤群で 143.2±54.0 (n=196)、134.6±45.1 (n=196) 及び 126.8±44.6 (n=194) mg/dL、IDet 群で 143.6±51.4 (n=115)、137.4±49.5 (n=115) 及び 129.4±44.6 (n=113) mg/dL、1 日 2 回投与の本剤群で 132.4±53.6 (n=105)、117.8±45.0 (n=105) 及び 132.2±52.9 (n=104) mg/dL、IDet 群で 136.5±54.0 (n=37)、119.6±35.6 (n=37) 及び 142.0±66.0 (n=35) mg/dL であり、前治療の Basal インスリンが 1 日 1 回であった場合ではいずれの投与群でも投与後 4 週の SMPG 値は低い傾向がみられ、1 日 2 回の場合は、いずれの投与群でも投与後 1 週から 2 週で低下した後、4 週でわずかに上昇した。

⁷⁸ Basal-Bolus 療法を実施している外国人 1 型糖尿病患者を対象に、IGlar を対照として Bolus インスリンとして IAsp と併用し本剤 1 日 1 回 16 週間投与した非盲検試験。

安全性について、投与初期における前治療の Basal インスリン投与回数別の低血糖の発現状況は、表 71 のとおりであった。前治療の Basal インスリンが 1 日 1 回投与であった被験者では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、最初の 4 週間は IDet 群に比べ本剤群で多かったが、残りの期間では大きな違いはなかった。いずれの投与群でも、投与後 1 週から 2 週で増加した後、2 週から 4 週にかけて減少する傾向がみられた。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、最初の 4 週間は IDet 群と比較して本剤群で概ね少なかった。一方、前治療の Basal インスリンが 1 日 2 回投与であった被験者では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤群では IDet 群と比較して投与 1 週から 2 週で多く、4 週では少なかった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤群では IDet 群と比較して投与 1 週で多かったが、投与 2 週及び 4 週では少なかった。いずれの投与群でも最初の 4 週間で残りの期間と比較して多かった。重大な低血糖の発現件数は、いずれの場合においても少なかった。

表 71 投与初期における前治療の Basal インスリン投与回数別の低血糖の発現状況
(3585 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

		前治療の Basal インスリン 1 日 1 回投与				前治療の Basal インスリン 1 日 2 回投与			
		本剤群 (n=196)		IDet 群 (n=115)		本剤群 (n=105)		IDet 群 (n=37)	
確定 低血 糖	全期間	90.3 (177) 4001	4221.6	88.7 (102) 2092	3817.8	98.1 (103) 2672	5256.9	100.0 (37) 1203	6944.8
	1 週	43.9 (86) 177	4712.0	40.0 (46) 84	3811.3	59.0 (62) 172	8547.3	59.5 (22) 45	6346.0
	2 週	46.4 (91) 199	5321.0	42.6 (49) 101	4582.6	67.6 (71) 173	8597.0	62.2 (23) 56	7897.3
	4 週	46.4 (90) 192	5164.1	37.7 (43) 85	3890.5	53.8 (56) 118	5920.3	61.1 (22) 52	7689.5
確定 夜間 低血 糖	全期間	49.5 (97) 304	320.8	55.7 (64) 272	496.4	75.2 (79) 299	588.3	67.6 (25) 156	900.6
	1 週	5.6 (11) 14	372.7	8.7 (10) 15	680.6	17.1 (18) 29	1441.1	13.5 (5) 5	705.1
	2 週	8.2 (16) 18	481.3	7.0 (8) 11	499.1	16.2 (17) 23	1143.0	18.9 (7) 9	1269.2
	4 週	3.6 (7) 7	188.3	8.8 (10) 12	549.2	7.7 (8) 10	501.7	19.4 (7) 11	1626.6
重大 な 低血 糖	全期間	11.2 (22) 31	32.7	8.7 (10) 15	27.4	9.5 (10) 14	27.5	16.2 (6) 13	75.0
	1 週	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0	2.7 (1) 1	141.0
	2 週	0.0 (0) 0	0	1.7 (2) 2	90.7	1.9 (2) 2	99.4	2.7 (1) 1	141.0
	4 週	1.0 (2) 2	53.8	0.0 (0) 0	0	1.0 (1) 1	50.2	0.0 (0) 0	0

左：発現割合% (発現例数) 発現件数、右：発現件数/100 人・年

以上より、1 日 1 回投与であった被験者では、SMPG 値の改善は、いずれの投与群でも投与後 1~2 週での確定低血糖の増加と関連していたが、1 日 2 回投与であった被験者では、投与初期の SMPG 値と確定低血糖に一貫した関連はみられなかった。投与後 2 週までは確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与であった被験者と比較して、1 日 2 回であった被験者で多かった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも最初の 4 週間で全期間と比較して多かった。

前治療の Basal インスリン種類別の投与後 1 週、2 週及び 4 週の朝食前 SMPG 値 (平均値 ± 標準偏差) は、前治療が IGlra の場合は、本剤群で 150.4±57.4 (n=139)、135.1±46.5 (n=139) 及び 129.3±48.9 (n=138) mg/dL、IDet 群で 142.1±52.1 (n=80)、140.7±45.7 (n=80) 及び 134.8±50.5 (n=77) mg/dL、前治療が IDet の場合は、本剤群で 125.1±46.0 (n=112)、124.3±43.1 (n=112) 及び 125.3±41.1 (n=111) mg/dL、IDet 群で 144.8±40.8 (n=53)、124.6±46.3 (n=53) 及び 130.3±48.2 (n=52) mg/dL、前治療が NPH の場合は、本剤群で 141.3±54.5 (n=50)、120.9±47.9 (n=50) 及び 134.9±57.5 (n=49) mg/dL、IDet 群で 133.0±76.3 (n=19)、124.6±51.3 (n=19) 及び 128.3±58.8

(n=19) mg/dL と、Basal インスリンの種類に関わらず、両投与群とも同様に投与 4 週で投与 1 週より低い傾向がみられた。

前治療の Basal インスリン種類別の投与初期の低血糖の発現状況については、表 72 のとおりであった。前治療の Basal インスリンが IDet の場合では、本剤群は IDet 群より確定低血糖の発現割合が高く、単位時間あたりの発現件数が多かった。確定夜間低血糖については投与 1 週では本剤群は IDet 群より多かったが、投与 2 週では両投与群で明らかな違いはみられなかった。このことは、IDet 群では前治療と同じインスリンを用いることから、患者及び治験担当医師が治療に慣れていたことが原因と考えられる。前治療の Basal インスリンが IGl ar 又は NPH の場合では、両投与群で低血糖の発現状況に明らかな違いはみられなかった。重大な低血糖の発現件数は、いずれの場合においても少なかった。

表 72 投与初期における前治療の Basal インスリン種類別の低血糖の発現状況 (3585 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

		前治療に IGl ar を使用				前治療に IDet を使用			
		本剤群 (n=139)		IDet 群 (n=80)		本剤群 (n=112)		IDet 群 (n=53)	
確定 低血 糖	全期間	90.6 (126) 3303	4922.4	91.3 (73) 1688	4536.1	93.8 (105) 2363	4376.0	88.7 (47) 1126	4340.1
	1 週	50.4 (70) 147	5518.2	50.0 (40) 77	5022.2	50.0 (56) 145	6755.3	34.0 (18) 29	2855.1
	2 週	49.6 (69) 154	5780.9	43.8 (35) 76	4957.0	57.1 (64) 158	7360.9	47.2 (25) 48	4725.6
	4 週	51.4 (71) 156	5898.4	42.3 (33) 73	4883.4	45.9 (51) 106	4982.8	43.4 (23) 43	4291.2
確定 夜間 低血 糖	全期間	50.4 (70) 261	389.0	60.0 (48) 281	755.1	62.5 (70) 237	438.9	62.3 (33) 126	485.7
	1 週	8.6 (12) 15	563.1	12.5 (10) 15	978.3	8.9 (10) 18	838.6	5.7 (3) 3	295.4
	2 週	7.9 (11) 13	488.0	8.8 (7) 11	717.5	12.5 (14) 20	931.8	15.1 (8) 9	886.1
	4 週	4.3 (6) 6	226.9	12.8 (10) 15	1103.4	6.3 (7) 9	423.1	11.3 (6) 7	698.6
重大 な 低血 糖	全期間	11.5 (16) 25	37.3	7.5 (6) 9	24.2	7.1 (8) 10	18.5	3.8 (2) 2	7.7
	1 週	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0	1.9 (1) 1	98.5
	2 週	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0	1.8 (2) 2	93.2	0.0 (0) 0	0
	4 週	1.4 (2) 2	75.6	2.5 (2) 2	130.4	0.9 (1) 1	47.0	0.0 (0) 0	0
		前治療に NPH を使用							
		本剤群 (n=50)		IDet 群 (n=19)					
確定 低血 糖	全期間	98.0 (49) 1007	4110.0	100.0 (19) 481	5367.7				
	1 週	44.0 (22) 57	5948.4	52.6 (10) 23	6316.4				
	2 週	58.0 (29) 60	6370.6	63.2 (12) 33	9062.6				
	4 週	49.0 (24) 48	5111.4	47.4 (9) 21	5767.1				
確定 夜間 低血 糖	全期間	72.0 (36) 105	428.6	42.1 (8) 21	234.3				
	1 週	14.0 (7) 10	1043.6	10.5 (2) 2	549.2				
	2 週	16.0 (8) 8	849.4	0.0 (0) 0	0				
	4 週	4.1 (2) 2	213.0	5.3 (1) 1	274.6				
重大 な 低血 糖	全期間	16.0 (8) 10	40.8	42.1 (8) 17	189.7				
	1 週	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0				
	2 週	0.0 (0) 0	0	5.3 (1) 1	274.6				
	4 週	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0				

左：発現割合% (発現例数) 発現件数、右：発現件数/100 人・年

以上のように、3585 試験の成績から、Basal-Bolus 療法実施中の 1 型糖尿病患者における他の Basal インスリンの 1 日 1 回投与から本剤 1 日 1 回投与への同量切り替え初期での重大な低血糖の発現件数は少なく、また、両投与群における低血糖の発現状況に大きな違いが認められなかったことから、他の Basal インスリン 1 日 1 回投与からの切り替え時の安全性に特段の問題はないと考える。しかしながら、Basal インスリンを 1 日 2 回投与していた患者において本剤 1 日 1 回投与へ切り替える場合は、投与初期での確定低血糖及び確定夜間低血糖の発現件数が多い傾向がみられていることから、本剤の投与量は患者の状態に応じて決定する必要があると考え、添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。3585 試験の投与初期における前治療の Basal インスリン投与回数別の血糖コントロールと低血糖の発現状況について、前治療の Basal インスリンが 1 日 2 回投与であった場合には、1 日 1 回投与の場合より投与初期に血糖コントロールが変動し、低血糖の発現割合及び発現件数が増加することを確認した。重大な低血糖は両投与群で少ないことから、同量切り替え時の安全性に大きな懸念はないと考えるが、1 日 2 回投与を実施していた患者が本剤 1 日 1 回投与へ切り替える場合に投与初期では確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数が多い傾向がみられていることから、製造販売後調査において本剤への切り替え時の安全性に関して情報収集する必要があると考える。注意喚起の適切性等を含め、以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 投与タイミング

申請者は、以下のように説明している。外国人 1 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（1993 試験）では、本剤は定常状態で平坦な血中濃度が持続し、42 時間を超えて作用が持続していた。日本人 1 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（1996 試験）においても本剤は定常状態で平坦な血中濃度が持続し、26 時間を超えて作用が持続していた。

本剤は既存の持効型インスリンアナログ製剤と比較して作用持続時間が長く、長い平坦なプロファイルを有していることから、2つの海外試験（1 型糖尿病患者対象の 3770 試験⁷⁹及び 2 型糖尿病患者対象の 3668 試験⁸⁰）を用いて予定の時間に投与できなかった場合に対し、気付いた時点で直ちに投与することが可能かどうか検討した。当該試験では、月・水・金曜日には前回の投与から狭い投与間隔（8～12 時間）で朝（起床から最初の食事までの期間）に投与し、火・木・土曜日には前回の投与から広い投与間隔（36～40 時間）で夕方（夕食開始時から就寝時までの期間）に投与し、日曜日には前回からの投与から 24 時間後の夕方（夕食開始時から就寝時までの期間）に投与を行う本剤フレックス群と、毎日同じ時刻（夕食時）に投与を行う本剤 1 日 1 回群、IGlar を各国の用法・用量に従って 1 日 1 回投与する IGlar 1 日 1 回群の比較検討が行われた。有効性について、1 型糖尿病患者の 3770 試験では、主要評価項目であるベースライン（治験薬投与開始時）から投与 26 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値⁸¹±標準誤差）は、本剤フレックス群 -0.40 ± 0.05 %、本剤 1 日 1 回群 -0.41 ± 0.05 %、IGlar 1 日 1 回群 -0.57 ± 0.05 %であった。2 型糖尿病患者の 3668 試験では、本剤フレックス群 -1.17 ± 0.08 %、本剤 1 日 1 回群 -1.03 ± 0.08 %、IGlar 1 日 1 回群 -1.21 ± 0.08 %で

⁷⁹ Basal-Bolus 療法を実施している外国人 1 型糖尿病患者を対象に、Bolus インスリンとして IAsp を併用下で IGlar 及び本剤の夕方 1 日 1 回投与を対照に本剤のフレキシブルな投与法を 26 週間検討し、その後本剤を投与していた群では本剤のフレキシブルな投与法（1 日 1 回いずれのタイミングでも投与することが可能。ただし、投与間隔は 8～40 時間あけることとされた）に切り替え 26 週間検討を行った非盲検並行群間比較試験。

⁸⁰ 経口血糖降下薬（メトホルミン、SU 剤、ピオグリタゾン又は速効型インスリン分泌促進薬）の併用又は非併用の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、IGlar 及び本剤の夕方 1 日 1 回投与を対照に本剤のフレキシブルな投与法を 26 週間検討した非盲検並行群間比較試験。

⁸¹ 投与群、スクリーニング時の糖尿病治療、性別及び地域を固定効果、年齢及びベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析モデルにより算出。

あった。安全性について、本剤のフレキシブル投与法を検討した試験（3770 試験及び 3668 試験）における低血糖の発現状況は表 73 のとおりであった。

表 73 本剤のフレキシブル投与法を検討した試験における低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

	3770 試験 (1 型糖尿病患者対象)			3668 試験 (2 型糖尿病患者対象)		
	本剤 フレックス群 ^{a)} (n=164)	本剤 1 日 1 回群 (n=165)	IGlar 1 日 1 回群 (n=161)	本剤 フレックス群 ^{a)} (n=230)	本剤 1 日 1 回群 (n=226)	IGlar 1 日 1 回群 (n=229)
全期間						
確定低血糖	93.9 (154) 5988 [8237.7]	99.4 (164) 6724 [8825.1]	96.9 (156) 6263 [7973.4]	50.9 (117) 388 [364.3]	43.8 (99) 378 [362.6]	49.3 (113) 368 [348.4]
確定夜間低血糖	67.7 (111) 453 [623.2]	73.3 (121) 732 [960.7]	72.7 (117) 782 [995.6]	13.5 (31) 67 [62.9]	10.6 (24) 58 [55.6]	21.4 (49) 79 [74.8]
重大な低血糖	10.4 (17) 25 [34.4]	12.7 (21) 28 [36.7]	9.9 (16) 37 [47.1]	0.4 (1) 2 [1.9]	0.9 (2) 2 [1.9]	0.9 (2) 2 [1.9]
月・水・金						
確定低血糖	92.1 (151) 3248 [10428.4]	96.4 (159) 2815 [8622.0]	92.5 (149) 2657 [7895.1]	41.3 (95) 220 [482.1]	31.0 (70) 167 [373.7]	31.9 (73) 146 [322.6]
確定夜間低血糖	45.7 (75) 170 [545.8]	57.0 (94) 349 [1068.9]	54.0 (87) 366 [1087.5]	7.4 (17) 29 [63.6]	7.5 (17) 31 [69.4]	12.2 (28) 37 [81.7]
重大な低血糖	7.3 (12) 16 [51.4]	6.1 (10) 11 [33.7]	5.6 (9) 15 [44.6]	0.0 (0) 0 [0.0]	0.4 (1) 1 [2.2]	0.4 (1) 1 [2.2]
火・木・土						
確定低血糖	88.4 (145) 2045 [6563.0]	97.0 (160) 2990 [9152.7]	94.4 (152) 2722 [8082.4]	30.4 (70) 126 [275.9]	31.4 (71) 149 [333.5]	31.4 (72) 156 [344.5]
確定夜間低血糖	55.5 (91) 242 [776.6]	52.7 (87) 312 [955.1]	59.0 (95) 334 [991.7]	8.3 (19) 31 [67.9]	5.8 (13) 21 [47.0]	10.5 (24) 31 [68.5]
重大な低血糖	3.7 (6) 7 [22.5]	5.5 (9) 11 [33.7]	6.8 (11) 17 [50.5]	0.0 (0) 0 [0.0]	0.4 (1) 1 [2.2]	0.0 (0) 0 [0.0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

a) 月・水・金曜日には朝（起床から最初の食事までの期間）に狭い投与間隔（8～12 時間）で投与され、火・木・土曜日には夕方（夕食開始時から就寝時までの期間）に広い投与間隔（36～40 時間）で投与され、日曜日には夕方（夕食開始時から就寝時までの期間）に 24 時間の投与間隔で投与された。

1 型糖尿病患者対象の 3770 試験では、狭い投与間隔で投与した場合（月・水・金曜日）に、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数が本剤 1 日 1 回群及び IGlar 1 日 1 回群と比較して本剤フレックス群で多い傾向がみられたが、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は投与間隔による影響を受けなかった。重大な低血糖は発現が少ないものの、1 週間の中で明らかな傾向はみられなかった。2 型糖尿病患者対象の 3668 試験では、本剤フレックス群において重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は少なく、確定低血糖、確定夜間低血糖及び重大な低血糖の発現に 1 週間の中で明らかな傾向はみられなかった。

以上より、本剤フレックス群と本剤 1 日 1 回群で有効性及び安全性の結果に特段の違いはなく、連日異なる時間に投与することによって有効性及び安全性が大きく影響を受けることはないと考えられる。

機構は、3770 試験及び 3668 試験ではフレックス群でも 1 日 1 回投与で実施され、前回投与から 8～12 時間後に投与したのは朝投与のみであり、前回投与から 8～12 時間後の夜投与では実施されていないこと、3770 試験では前回投与から 8～12 時間後に投与された場合（月・水・金）に単位時間あたりの確定低血糖の発現が、対照薬や本剤の 1 日 1 回固定時刻に投与した場合と比較して高くなっていることから、実際に想定している臨床での使用法と 1 日 2 回の投与になった場合の確定夜間低血糖が増加する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を夕方に1日1回投与している場合、投与を忘れた場合は翌日の朝に投与する可能性がある。結果として、その日は本剤を1日2回投与することになるが（朝：前日に忘れた分の投与及び夕方：通常の投与）、その後患者は通常の1日1回（夕方）投与法を継続していくと考える。3770試験及び3668試験において、本剤群における確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、1週間通してIGlar 1日1回群と同様もしくは少なかった。3770試験において、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は広い投与間隔の火・木・土投与と比較して、狭い投与間隔の月・水・金投与で多い傾向がみられたが、低血糖を発現した被験者の割合は本剤フレックス群とIGlar 1日1回群で違いはなかった。3668試験において、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は概ね少なく、日ごとにならぬ違いがあるのみであった。確定夜間低血糖についても、単位時間あたりの発現件数は概ね少なく、明らかなパターンはみられなかった。重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、2型糖尿病患者ではすべての曜日において少なく、1型糖尿病患者では対照薬と同程度であった。

定常状態において日間変動が小さい、本剤の平坦で安定した薬物動態プロファイルを考慮すると、時折にしか起きない本剤を2回投与する日において、夜間低血糖は増加しないと予測される。

機構は、以下のように考える。本剤の特徴を踏まえ、決められた時間に投与ができなかった場合の対処方法について情報提供を行うことは意義があるとする申請者の見解は理解できる。しかしながら、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者のいずれにおいても、狭い投与間隔で投与した場合に、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数が増加する傾向がみられていることから、投与間隔はできるだけ一定にするべきであり、いつでもフレキシブルな投与が可能である旨を過剰に情報提供しないようにするべきと考える。また、3770及び3668試験で検討されたのは、狭い投与間隔と広い投与間隔で交互に投与した場合であり、前回投与（朝）から8～12時間後の夕方に投与する場合や、狭い投与間隔で複数回続けて投与する場合については検討されていない旨を情報提供する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 特別な患者集団について

1) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。日本人が参加した検証的試験におけるベースラインの年齢別の有害事象の発現状況は、表74のとおりであった。3585/3725試験での有害事象の単位時間あたりの発現件数は、65歳以下及び65歳超では両投与群で大きな違いはなかった。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数について、65歳以下では両投与群で大きな違いはなく、65歳超では両投与群で少なかった。両投与群とも75歳超の例数は少数であり、安全性との関連性を検討するのは困難であった。3586試験における有害事象の単位時間あたりの発現件数は、65歳以下及び65歳超では両投与群で大きな違いはなかった。重篤

な有害事象の発現は両投与群で少なく、年齢による影響を検討することは困難であった。75歳超の被験者では重篤な有害事象は認められなかった。

表 74 ベースラインの年齢別の有害事象の発現状況（日本人が参加した検証的試験：安全性解析対象集団）

3585/3725試験	本剤群 (n=301)			IDet群 (n=152)		
	65歳以下 (n=276)	65歳超 (n=25)	75歳超 ^{a)} (n=3)	65歳以下 (n=140)	65歳超 (n=12)	75歳超 ^{a)} (n=2)
有害事象全体	82.2 (227)	84.0 (21)	33.3 (1)	77.1 (108)	83.3 (10)	100.0 (2)
	1156 [462.0]	99 [428.4]	7 [229.5]	516 [420.1]	48 [422.4]	19 [1130.3]
重篤な有害事象	10.5 (29)	28.0 (7)	33.3 (1)	7.1 (10)	8.3 (1)	50.0 (1)
	44 [17.6]	10 [43.3]	1 [32.8]	20 [16.3]	3 [26.4]	3 [178.5]
3586試験	本剤群 (n=284)			IGlar群 (n=146)		
	65歳以下 (n=201)	65歳超 (n=83)	75歳超 ^{a)} (n=9)	65歳以下 (n=107)	65歳超 (n=39)	75歳超 ^{a)} (n=6)
有害事象全体	59.2 (119)	57.8 (48)	66.7 (6)	62.6 (67)	71.8 (28)	83.3 (5)
	284 [299.4]	107 [277.5]	11 [244.8]	148 [287.4]	56 [298.3]	10 [334.8]
重篤な有害事象	2.0 (4)	4.8 (4)	0.0 (0)	5.6 (6)	5.1 (2)	0.0 (0)
	4 [4.2]	6 [15.6]	0 [0]	6 [11.6]	2 [10.7]	0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) 65歳超の部分集団

ベースラインの年齢別の低血糖の発現状況は、表 75 のとおりであった。3585/3725 試験における確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、65 歳以下及び 65 歳超では両投与群で大きな違いはなく、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は 65 歳以下及び 65 歳超ともに本剤群で IDet 群より少なかった。重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数については、65 歳以下及び 65 歳超では両投与群間で明らかな違いはみられなかった。75 歳超では、確定低血糖を発現した被験者は 3 例のみであり、重大な低血糖は報告されなかった。3586 試験における確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、65 歳以下では両投与群で大きな違いはなく、65 歳超では本剤群で IGlar 群より少なかった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、65 歳以下及び 65 歳超ともに本剤群で IGlar 群より少なかった。75 歳超では確定低血糖及び確定夜間低血糖の発現件数が少なく、年齢の影響を検討することは困難であった。

表 75 ベースラインの年齢別の低血糖の発現状況（日本人が参加した検証的試験：安全性解析対象集団）

3585/3725試験	本剤群 (n=301)			IDet群 (n=152)		
	65歳以下 (n=276)	65歳超 (n=25)	75歳超 ^{a)} (n=3)	65歳以下 (n=140)	65歳超 (n=12)	75歳超 ^{a)} (n=2)
確定低血糖	95.3 (263) 9272 [3705.3]	88.0 (22) 1054 [4561.3]	33.3 (1) 19 [623.0]	92.9 (130) 4760 [3875.2]	91.7 (11) 509 [4478.7]	100.0 (2) 47 [2795.9]
夜間確定低血糖	69.6 (192) 860 [343.7]	52.0 (13) 64 [277.0]	0.0 (0) 0 [0]	65.0 (91) 589 [479.5]	58.3 (7) 57 [501.5]	50.0 (1) 1 [59.5]
重大な低血糖	13.4 (37) 58 [23.2]	20.0 (5) 5 [21.6]	0.0 (0) 0 [0]	12.9 (18) 37 [30.1]	0.0 (0) 0 [0]	0.0 (0) 0 [0]
重大な夜間低血糖	5.8 (16) 18 [7.2]	0.0 (0) 0 [0]	0.0 (0) 0 [0]	4.3 (6) 7 [5.7]	0.0 (0) 0 [0]	0.0 (0) 0 [0]
3586試験 ^{b)}	本剤群 (n=284)			IGlar群 (n=146)		
	65歳以下 (n=201)	65歳超 (n=83)	75歳超 ^{a)} (n=9)	65歳以下 (n=107)	65歳超 (n=39)	75歳超 ^{a)} (n=6)
確定低血糖	53.7 (108) 285 [300.4]	41.0 (34) 112 [290.5]	55.6 (5) 20 [445.2]	48.6 (52) 176 [341.7]	66.7 (26) 84 [447.4]	66.7 (4) 22 [736.5]
夜間確定低血糖	21.4 (43) 72 [75.9]	18.1 (15) 32 [83.0]	22.2 (2) 8 [178.1]	22.4 (24) 67 [130.1]	28.2 (11) 20 [106.5]	33.3 (2) 7 [234.3]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) 65歳超の部分集団

b) 3586試験では重大な低血糖はIGlar群の1例のみに発現した。

本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁷²におけるベースラインの年齢別の有害事象の発現状況は、表 76 のとおりであった。1型糖尿病患者では75歳超の被験者が少なかったものの、有害事象の単位時間あたりの発現件数は65歳以下では投与群間で大きな違いはなく、65歳超では対照薬併合群と比較して本剤併合群で多く、75歳超では本剤併合群では対照薬併合群より少なかった。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、いずれの年齢層でも少なく、投与群間に大きな違いはなく、事象の種類にも明らかな違いはみられなかった。2型糖尿病患者では、いずれの年齢層でも有害事象、重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数について投与群間に大きな違いはみられなかった。

表 76 ベースラインの年齢別の有害事象の発現状況（本剤の検証的試験のグローバル併合データ：安全性解析対象集団）

1型糖尿病患者	本剤併合群 (n=1102)			対照薬併合群 (n=467)		
	65歳以下 (n=1025)	65歳超 (n=77)	75歳超 ^{a)} (n=9)	65歳以下 (n=438)	65歳超 (n=29)	75歳超 ^{a)} (n=5)
有害事象全体	77.0 (789) 3126 [461.2]	81.8 (63) 304 [621.3]	66.7 (6) 18 [392.3]	76.5 (335) 1302 [471.7]	72.4 (21) 84 [444.1]	100.0 (5) 25 [626.3]
重篤な有害事象	7.6 (78) 102 [15.0]	13.0 (10) 11 [22.5]	11.1 (1) 1 [21.8]	7.3 (32) 42 [15.2]	3.4 (1) 2 [10.6]	20.0 (1) 2 [50.1]
2型糖尿病患者	本剤併合群 (n=3173)			対照薬併合群 (n=1802)		
	65歳以下 (n=2395)	65歳超 (n=778)	75歳超 ^{a)} (n=94)	65歳以下 (n=1396)	65歳超 (n=406)	75歳超 ^{a)} (n=60)
有害事象全体	67.2 (1610) 6478 [412.0]	71.5 (556) 2198 [415.6]	80.9 (76) 241 [387.0]	65.0 (908) 3243 [405.1]	65.5 (266) 974 [399.8]	63.3 (38) 136 [379.4]
重篤な有害事象	6.9 (166) 203 [12.9]	10.7 (83) 111 [21.0]	9.6 (9) 12 [19.3]	5.6 (78) 91 [11.4]	8.9 (36) 46 [18.9]	5.0 (3) 3 [8.4]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) 65歳超の部分集団

本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁷²におけるベースラインの年齢別の低血糖の発現状況は、表 77 のとおりであった。1型糖尿病患者では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、両投与群において65歳以下で65歳超より少ない傾向がみられた。重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数はいずれの年齢層でも両投与群で大きな違いはなく、75

歳超では重大な低血糖は認められなかった。2型糖尿病患者でも、確定低血糖については1型糖尿病患者と同様の傾向が認められた。重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、65歳以下では両投与群で大きな違いはなかったが、65歳超では対照薬併合群より本剤併合群で少ない傾向がみられた。75歳超では発現件数が少ないため、比較検討できなかった。

表 77 ベースラインの年齢別の低血糖の発現状況（本剤の検証的試験のグローバル併合データ：安全性解析対象集団）

1型糖尿病患者	本剤併合群 (n=1102)			対照薬併合群 (n=467)		
	65歳以下 (n=1025)	65歳超 (n=77)	75歳超 ^{a)} (n=9)	65歳以下 (n=438)	65歳超 (n=29)	75歳超 ^{a)} (n=5)
確定低血糖	95.2 (976) 35008 [5164.4]	94.8 (73) 2766 [5653.2]	77.8 (7) 237 [5164.9]	94.7 (415) 14354 [5200.4]	93.1 (27) 1000 [5287.3]	100 (5) 165 [4133.5]
夜間確定低血糖	68.9 (706) 3442 [507.8]	55.8 (43) 251 [513.0]	44.4 (4) 33 [719.2]	68.3 (299) 1892 [685.5]	72.4 (21) 163 [861.8]	40.0 (2) 47 [1177.4]
重大な低血糖	11.7 (120) 180 [26.6]	10.4 (8) 8 [16.4]	0.0 (0) 0 [0]	10.5 (46) 85 [30.8]	6.9 (2) 3 [15.9]	0.0 (0) 0 [0]
重大な夜間低血糖	3.9 (40) 46 [6.8]	0.0 (0) 0 [0]	0.0 (0) 0 [0]	2.7 (12) 21 [7.6]	4.2 (1) 1 [6.7]	3.4 (1) 1 [5.3]
2型糖尿病患者	本剤併合群 (n=2487)			対照薬併合群 (n=1111)		
	65歳以下 (n=1863)	65歳超 (n=624)	75歳超 ^{a)} (n=70)	65歳以下 (n=854)	65歳超 (n=257)	75歳超 ^{a)} (n=33)
確定低血糖	54.3 (1011) 6912 [520.2]	60.4 (377) 2831 [616.7]	60.0 (42) 248 [468.5]	50.4 (430) 3081 [555.1]	60.7 (156) 1222 [700.3]	60.6 (20) 243 [1027.7]
夜間確定低血糖	21.4 (399) 1004 [75.6]	21.2 (132) 343 [74.7]	22.9 (16) 43 [81.2]	23.0 (196) 542 [97.6]	25.7 (66) 160 [91.7]	30.3 (10) 29 [122.7]
重大な低血糖	1.2 (22) 28 [2.1]	2.7 (17) 19 [4.1]	1.4 (1) 2 [3.8]	0.9 (8) 8 [1.4]	4.3 (11) 12 [6.9]	3.0 (1) 1 [4.2]
重大な夜間低血糖	0.4 (8) 12 [0.9]	0.6 (4) 5 [1.1]	0.0 (0) 0 [0]	0.2 (2) 2 [0.4]	0.8 (2) 2 [1.1]	0.0 (0) 0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) 65歳超の部分集団

以上より、臨床試験成績から、年齢によって臨床的に問題となるような違いはみられなかった。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいと考えられるため、投与量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与する旨を添付文書案において注意喚起するとともに、製造販売後調査において情報収集を行う予定である。

機構は、年齢によって臨床的に問題となるような違いはみられなかったとする申請者の回答に特段の問題はないと考えるが、臨床試験で検討された高齢の被験者数は限られており、特に75歳以上の患者の検討例数が少ないことから、製造販売後調査において高齢者における安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能別の安全性について、日本人が参加した検証的試験における腎機能別の有害事象の発現状況は、表 78 のとおりであった。3585/3725 試験及び 3586 試験において、いずれの投与群でも、腎機能障害の程度と有害事象の単位時間あたりの発現件数に一貫した関連は認められなかった。中等度障害の被験者は 3585/3725 試験及び 3586 試験のいずれでも少なく、重度障害の被験者はいなかった。

表 78 ベースラインの腎機能別^{a)}の有害事象の発現状況（日本人が参加した検証的試験：安全性解析対象集団）

3585/3725試験	本剤群 (n=301)			IDet群 (n=152)		
	正常 (n=239)	軽度障害 (n=50)	中等度障害 (n=9)	正常 (n=123)	軽度障害 (n=22)	中等度障害 (n=3)
有害事象全体	82.0 (196) 1017 [473.4]	88.0 (44) 197 [420.4]	88.9 (8) 41 [449.3]	78.9 (97) 469 [436.8]	68.2 (15) 71 [347.0]	100.0 (3) 9 [412.5]
重篤な有害事象	10.5 (25) 36 [16.8]	16.0 (8) 13 [27.7]	33.3 (3) 5 [54.8]	6.5 (8) 15 [14.0]	4.5 (1) 3 [14.7]	33.3 (1) 3 [137.5]
3586試験	本剤群 (n=284)			IGlar群 (n=146)		
	正常 (n=154)	軽度障害 (n=111)	中等度障害 (n=19)	正常 (n=92)	軽度障害 (n=45)	中等度障害 (n=9)
有害事象全体	56.5 (87) 205 [284.2]	62.2 (69) 154 [295.0]	57.9 (11) 32 [352.6]	66.3 (61) 144 [327.3]	62.2 (28) 51 [231.4]	66.7 (6) 9 [212.1]
重篤な有害事象	2.6 (4) 5 [6.9]	3.6 (4) 5 [9.6]	0.0 (0) 0 [0]	6.5 (6) 6 [13.6]	4.4 (2) 2 [9.1]	0.0 (0) 0 [0]

上段：発現割合%（発現例数） 下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチニクリアランス (CL_{CR}) から、正常 (CL_{CR}>80 mL/min)、軽度障害 (50≤CL_{CR}≤80 mL/min)、中等度障害 (30≤CL_{CR}<50 mL/min)、重度障害 (CL_{CR}<30 mL/min) に分類された。

日本人が参加した検証的試験における腎機能別の低血糖の発現状況は、表 79 のとおりであった。3585/3725 試験での軽度障害では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は両投与群で大きな違いはなく、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、IDet 群と比較して本剤群で少なかった。3586 試験においては、軽度障害では、確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、IGlar 群と比較して本剤群で少なかった。3585/3725 試験では、軽度障害及び中等度障害のいずれも重大な低血糖を発現した例数が少なく、3586 試験では 1 例のみであった。

表 79 ベースラインの腎機能別^{a)}の低血糖の発現状況（日本人が参加した検証的試験：安全性解析対象集団）

3585/3725試験	本剤群 (n=301)			IDet群 (n=152)		
	正常 (n=239)	軽度障害 (n=50)	中等度障害 (n=9)	正常 (n=123)	軽度障害 (n=22)	中等度障害 (n=3)
確定低血糖	94.6 (226) 7713 [3590.4]	96.0 (48) 2336 [4985.2]	88.9 (8) 250 [2739.6]	92.7 (114) 4058 [3779.2]	95.5 (21) 1052 [5141.8]	100.0 (3) 124 [5682.7]
夜間確定低血糖	68.2 (163) 688 [320.3]	68.0 (34) 215 [458.8]	66.7 (6) 19 [208.2]	65.0 (80) 516 [480.5]	72.7 (16) 122 [596.3]	66.7 (2) 8 [366.6]
重大な低血糖	14.2 (34) 54 [25.1]	14.0 (7) 8 [17.1]	11.1 (1) 1 [11.0]	12.2 (15) 32 [29.8]	4.5 (1) 3 [14.7]	0.0 (0) 0 [0]
重大な夜間低血糖	6.3 (15) 17 [7.9]	0.0 (0) 0 [0]	11.1 (1) 1 [11.0]	4.9 (6) 7 [6.5]	0.0 (0) 0 [0]	0.0 (0) 0 [0]
3586試験 ^{b)}	本剤群 (n=284)			IGlar群 (n=146)		
	正常 (n=154)	軽度障害 (n=111)	中等度障害 (n=19)	正常 (n=92)	軽度障害 (n=45)	中等度障害 (n=9)
確定低血糖	47.4 (73) 186 [257.9]	55.9 (62) 182 [348.6]	36.8 (7) 29 [319.5]	45.7 (42) 138 [313.7]	66.7 (30) 111 [503.6]	66.7 (6) 11 [259.2]
夜間確定低血糖	18.8 (29) 43 [59.6]	22.5 (25) 52 [99.6]	21.1 (4) 9 [99.2]	21.7 (20) 49 [111.4]	31.1 (14) 35 [158.8]	11.1 (1) 3 [70.7]

上段：発現割合%（発現例数） 下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチニクリアランス (CL_{CR}) から、正常 (CL_{CR}>80 mL/min)、軽度障害 (50≤CL_{CR}≤80 mL/min)、中等度障害 (30≤CL_{CR}<50 mL/min)、重度障害 (CL_{CR}<30 mL/min) に分類された。

b) 3586 試験では重大な低血糖は IGlar 群の 1 例のみに発現した。

本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁷²における腎機能別の有害事象の発現状況は、表 80 のとおりであった。1 型糖尿病患者において、本剤併合群では腎機能障害の程度に応じて有害事象の単位時間あたりの発現件数が多くなる傾向がみられたが、対照薬併合群ではみられなかった。2 型糖尿病患者における有害事象の単位時間あたりの発現件数は、軽度障

害では両投与群で大きな違いはなく、中等度障害では対照薬併合群と比較して本剤併合群で少なかった。両投与群において腎機能障害の程度と有害事象の単位時間あたりの発現件数に一貫した関連は認められなかった。重度障害の被験者はいなかった。

表 80 ベースラインの腎機能別^{a)}の有害事象の発現状況
(本剤の検証的試験のグローバル併合データ：安全性解析対象集団)

1型糖尿病患者	本剤併合群 (n=1102)			対照薬併合群 (n=467)		
	正常 (n=966)	軽度障害 (n=117)	中等度障害 (n=14)	正常 (n=409)	軽度障害 (n=50)	中等度障害 (n=4)
有害事象全体	77.4 (748) 2973 [462.3]	78.6 (92) 383 [521.2]	78.6 (11) 71 [970.5]	77.3 (316) 1259 [483.6]	68.0 (34) 106 [353.0]	75.0 (3) 14 [560.1]
重篤な有害事象	7.2 (70) 86 [13.4]	12.0 (14) 23 [31.3]	21.4 (3) 3 [41.0]	7.3 (30) 40 [15.4]	2.0 (1) 1 [3.3]	25.0 (1) 2 [80.0]
2型糖尿病患者	本剤併合群 (n=3173)			対照薬併合群 (n=1802)		
	正常 (n=2664)	軽度障害 (n=475)	中等度障害 (n=29)	正常 (n=1570)	軽度障害 (n=210)	中等度障害 (n=20)
有害事象全体	68.7 (1830) 7614 [424.6]	66.3 (315) 1002 [343.6]	62.1 (18) 44 [305.5]	65.5 (1029) 3709 [406.0]	60.5 (127) 462 [384.9]	85.0 (17) 45 [437.1]
重篤な有害事象	8.0 (212) 268 [14.9]	7.8 (37) 46 [15.8]	0.0 (0) 0 [0]	6.2 (98) 117 [12.8]	6.7 (14) 18 [15.0]	5.0 (1) 1 [9.7]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチニンクリアランス (CL_{CR}) から、正常 (CL_{CR}>80 mL/min)、軽度障害 (50≤CL_{CR}≤80 mL/min)、中等度障害 (30≤CL_{CR}<50 mL/min)、重度障害 (CL_{CR}<30 mL/min) に分類された。

本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁷²における腎機能別の低血糖の発現状況は、表 81 のとおりであった。1型糖尿病患者での確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤併合群では腎機能正常と比較して軽度障害で多く、この違いは対照薬併合群ではみられなかったが、腎機能障害を有する被験者の割合が試験ごとに異なることに起因していたと考えられた。中等度障害では、本剤併合群と対照薬併合群で大きな違いはなかった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも腎機能障害の程度に関わらず大きな違いはなかった。重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、腎機能正常では本剤併合群と対照薬併合群で大きな違いはなかったが、軽度又は中等度障害では、対照薬併合群と比較して本剤併合群で多かった。この違いは、重大な低血糖の件数が少ないことに起因していると考えられ、ほとんどが Bolus インスリンを投与した直後又は食後に発現したものであった。2型糖尿病患者では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群においても、腎機能正常と比較して軽度障害で多かった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、腎機能正常及び軽度障害において、本剤併合群及び対照薬併合群で大きな違いはなかった。重大な低血糖については、腎機能正常及び軽度障害では、いずれの投与群においても少なく、同程度であった。

表 81 ベースラインの腎機能別^{a)}の低血糖の発現状況（本剤の検証的試験のグローバル併合データ：安全性解析対象集団）

1型糖尿病患者	本剤併合群 (n=1102)			対照薬併合群 (n=467)		
	正常 (n=966)	軽度障害 (n=117)	中等度障害 (n=14)	正常 (n=409)	軽度障害 (n=50)	中等度障害 (n=4)
確定低血糖	95.2 (920) 32848 [5107.6]	95.7 (112) 4633 [6305.3]	92.9 (13) 235 [3212.3]	95.1 (389) 13673 [5251.7]	92.0 (46) 1570 [5228.8]	100.0 (4) 79 [3160.4]
夜間確定低血糖	68.4 (661) 3171 [493.1]	64.1 (75) 480 [653.3]	71.4 (10) 38 [519.4]	69.4 (284) 1790 [687.5]	68.0 (34) 257 [855.9]	50.0 (2) 8 [320.0]
重大な低血糖	11.3 (109) 159 [24.7]	13.7 (16) 23 [31.3]	14.3 (2) 4 [54.7]	10.5 (43) 82 [31.5]	6.0 (3) 4 [13.3]	0.0 (0) 0 [0]
重大な夜間低血糖	3.8 (37) 42 [6.5]	0.9 (1) 1 [1.4]	14.3 (2) 3 [41.0]	2.9 (12) 21 [8.1]	2.0 (1) 1 [3.3]	0.0 (0) 0 [0]
2型糖尿病患者	本剤併合群 (n=2487)			対照薬併合群 (n=1111)		
	正常 (n=2070)	軽度障害 (n=390)	中等度障害 (n=25)	正常 (n=948)	軽度障害 (n=148)	中等度障害 (n=13)
確定低血糖	54.9 (1136) 8009 [526.6]	61.0 (238) 1677 [664.1]	52.0 (13) 54 [419.8]	51.4 (487) 3659 [581.5]	60.1 (89) 615 [660.5]	76.9 (10) 29 [426.6]
夜間確定低血糖	20.7 (428) 1094 [71.9]	24.1 (94) 236 [93.5]	32.0 (8) 16 [124.4]	23.1 (219) 621 [98.7]	27.0 (40) 76 [81.6]	23.1 (3) 5 [73.6]
重大な低血糖	1.5 (31) 38 [2.5]	2.1 (8) 9 [3.6]	0.0 (0) 0 [0]	1.6 (15) 16 [2.5]	2.7 (4) 4 [4.3]	0.0 (0) 0 [0]
重大な夜間低血糖	0.5 (10) 14 [0.9]	0.5 (2) 3 [1.2]	0.0 (0) 0 [0]	0.4 (4) 4 [0.6]	0.0 (0) 0 [0]	0.0 (0) 0 [0]

上段：発現割合%（発現例数） 下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) Cockcroft-Gault の計算式により算出されたクレアチニンクリアランス (CL_{CR}) から、正常 (CL_{CR}>80 mL/min)、軽度障害 (50≤CL_{CR}≤80 mL/min)、中等度障害 (30≤CL_{CR}<50 mL/min)、重度障害 (CL_{CR}<30 mL/min) に分類された。

また、海外で実施した臨床薬理試験（1990 試験）において、腎機能障害者における本剤の薬物動態の特性を腎機能障害者及び腎機能正常者で比較した結果、違いはみられなかった。

以上より、腎機能障害を有する患者群において、対照薬群と比較して有害事象、重篤な有害事象、確定低血糖及び重大な低血糖の過度なリスクは認められないと考える。なお、添付文書において重篤な腎機能障害を有する患者を慎重投与とする旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、腎機能障害患者において対照薬と比較して本剤投与時に臨床的に問題となるような違いはみられなかったとする申請者の回答に特段の問題はないと考えるが、中等度以上の腎機能障害を有する患者の検討例数が少なく、重度腎機能障害の患者は検討されていないことから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

3) 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害患者における本剤の安全性については、Child-Pugh の基準のうち血清アルブミン及びビリルビンの基準を用いて分類した肝機能障害⁸²⁾の定義を用いた場合、「肝機能障害あり」に該当する被験者は、3585/3725 試験で 5 例（本剤群）、3586 試験では 1 例のみで十分な情報を得ることはできなかった。本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁷²⁾における血清アルブミン及びビリルビンの基準を用いた

⁸²⁾ ビリルビンのスコア（ベースラインの値 (μmol/L) が 34 未満の場合：スコア 1、34 以上 50 以下の場合：スコア 2、50 超の場合：スコア 3）及びアルブミンのスコア（ベースラインの値 (g/L) が 35 超の場合：スコア 1、28 以上 35 以下の場合：スコア 2、28 未満の場合：スコア 3）に基づき、合計点が 2 点を超えた場合に、肝機能障害ありと定義された。

場合では、肝機能障害患者は1型糖尿病患者が13例(本剤併合群11例、対照薬併合群2例)、2型糖尿病患者が15例(本剤併合群9例、対照薬併合群6例)であり、本剤併合群で肝機能障害患者20例中13例に38件の有害事象が認められ、そのうち4件(びらん性食道炎、食道破裂、溺死、低血糖症)が重篤な有害事象であった。対照薬併合群では8例中7例に43件の有害事象が認められ、そのうち1件(尿路性敗血症)が重篤な有害事象であった。肝機能障害患者において、本剤併合群と対照薬併合群で有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者に明らかな傾向はみられなかった。

ベースラインのトランスアミナーゼ(ALAT及びASAT)のいずれかが正常値上限を超える被験者を肝機能障害ありと定義した場合、3585/3725及び3586試験の本剤群において肝機能障害の有無により有害事象及び低血糖の単位時間あたりの発現件数に一貫した関連は認められなかった(表82)。本剤の検証的試験のグローバル併合データ⁷²においても、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者の本剤併合群において肝機能障害の有無により有害事象及び低血糖の発現状況に臨床的に問題となる違いはみられなかった(表83及び表84)

表 82 ベースラインの肝機能別^{a)}の有害事象及び低血糖の発現状況
(日本人が参加した検証的試験：安全性解析対象集団)

3585/3725試験	本剤群 (n=301)		IDet群 (n=152)	
	正常 (n=284)	障害あり (n=17)	正常 (n=145)	障害あり (n=7)
有害事象全体	82.7 (235)	76.5 (13)	77.2 (112)	85.7 (6)
	1190 [463.5]	65 [391.3]	527 [411.9]	37 [590.4]
重篤な有害事象	12.0 (34)	11.8 (2)	7.6 (11)	0.0 (0)
	49 [19.1]	5 [30.1]	23 [18.0]	0 [0]
確定低血糖	95.4 (271)	82.4 (14)	92.4 (134)	100.0 (7)
	9804 [3818.8]	522 [3142.1]	5147 [4023.2]	122 [1946.7]
確定夜間低血糖	68.3 (194)	64.7 (11)	64.8 (94)	57.1 (4)
	872 [339.7]	52 [313.0]	625 [488.5]	21 [335.1]
重大な低血糖	14.1 (40)	11.8 (2)	12.4 (18)	0.0 (0)
	60 [23.4]	3 [18.1]	37 [28.9]	0 [0]
3586試験	本剤群 (n=284)		IGlar群 (n=146)	
	正常 (n=233)	障害あり (n=51)	正常 (n=121)	障害あり (n=25)
有害事象全体	59.2 (138)	56.9 (29)	63.6 (77)	72.0 (18)
	316 [290.6]	75 [303.9]	158 [271.1]	46 [383.3]
重篤な有害事象	3.4 (8)	0.0 (0)	5.0 (6)	8.0 (2)
	10 [9.2]	0 [0]	6 [10.3]	2 [16.7]
確定低血糖	51.1 (119)	45.1 (23)	55.4 (67)	44.0 (11)
	340 [312.7]	57 [230.9]	235 [403.2]	25 [208.3]
確定夜間低血糖	20.2 (47)	21.6 (11)	24.0 (29)	24.0 (6)
	89 [81.9]	15 [60.8]	77 [132.1]	10 [83.3]

上段：発現割合% (発現例数) 下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) ベースラインのトランスアミナーゼ (ALAT 及び ASAT) のいずれかが正常値上限を超えた被験者を「肝機能障害あり」と定義

表 83 ベースラインの肝機能別^{a)}の有害事象の発現状況
(本剤の検証的試験のグローバル併合データ：安全性解析対象集団)

1型糖尿病患者	本剤併合群 (n=1102)		対照薬併合群 (n=467)	
	正常 (n=1034)	障害あり (n=68)	正常 (n=440)	障害あり (n=27)
有害事象全体	77.7 (803)	72.1 (49)	76.1 (335)	77.8 (21)
	3270 [478.7]	160 [366.4]	1287 [465.7]	99 [532.6]
重篤な有害事象	8.2 (85)	4.4 (3)	7.3 (32)	3.7 (1)
	109 [16.0]	4 [9.2]	43 [15.6]	1 [5.4]
2型糖尿病患者	本剤併合群 (n=3173)		対照薬併合群 (n=1802)	
	正常 (n=2627)	障害あり (n=546)	正常 (n=1469)	障害あり (n=333)
有害事象全体	67.6 (1777)	71.2 (389)	63.7 (936)	71.5 (238)
	6899 [396.0]	1777 [494.5]	3214 [379.7]	1003 [507.2]
重篤な有害事象	7.8 (206)	7.9 (43)	6.5 (95)	5.7 (19)
	265 [15.2]	49 [13.6]	112 [13.2]	25 [12.6]

上段：発現割合% (発現例数) 下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) ベースラインのトランスアミナーゼ (ALAT 及び ASAT) のいずれかが正常値上限を超えた被験者を「肝機能障害あり」と定義

表 84 ベースラインの肝機能別^{a)}の低血糖の発現状況
(本剤の検証的試験のグローバル併合データ：安全性解析対象集団)

1型糖尿病患者	本剤併合群 (n=1102)		対照薬併合群 (n=467)	
	正常 (n=1034)	障害あり (n=68)	正常 (n=440)	障害あり (n=27)
確定低血糖	95.6 (989)	88.2 (60)	94.5 (416)	96.3 (26)
	35784 [5238.2]	1990 [4557.6]	14723 [5327.8]	631 [3394.8]
確定夜間低血糖	68.4 (707)	61.8 (42)	68.2 (300)	74.1 (20)
	3505 [513.1]	188 [430.6]	1959 [708.9]	96 [516.5]
重大な低血糖	11.8 (122)	8.8 (6)	10.5 (46)	7.4 (2)
	182 [26.6]	6 [13.7]	85 [30.8]	3 [16.1]
2型糖尿病患者	本剤併合群 (n=2487)		対照薬併合群 (n=1111)	
	正常 (n=2062)	障害あり (n=425)	正常 (n=906)	障害あり (n=205)
確定低血糖	57.4 (1183)	48.2 (205)	54.6 (495)	44.4 (91)
	8660 [582.9]	1083 [358.5]	3682 [622.4]	621 [450.1]
確定夜間低血糖	22.1 (455)	17.9 (76)	24.6 (223)	19.0 (39)
	1195 [80.4]	152 [50.3]	591 [99.9]	111 [80.5]
重大な低血糖	1.6 (32)	1.6 (7)	1.9 (17)	1.0 (2)
	40 [2.7]	7 [2.3]	18 [3.0]	2 [1.4]

上段：発現割合% (発現例数) 下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) ベースラインのトランスアミナーゼ (ALAT 及び ASAT) のいずれかが正常値上限を超えた被験者を「肝機能障害あり」と定義

また、海外で実施した臨床薬理試験 (1989 試験) において、肝機能障害者における本剤の薬物動態の特性を肝機能障害者及び肝機能正常者で比較した結果、違いはみられなかった。

以上より、肝機能障害を有する患者に対する安全性上の懸念はみられなかった。しかしながら、検証的試験では肝機能障害の程度によって患者の組み入れが制限されたことから、製造販売後調査においてさらなる情報を収集する予定である。なお、添付文書において、重篤な肝機能障害を有する患者を慎重投与とする旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、現時点で肝機能障害患者に対する安全性上の懸念はみられないとする申請者の回答に特段の問題はないと考えるが、肝機能障害患者の検討例数が少ないことから、製造販売後調査において肝機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要があると考える。

(8) 製造販売後調査について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間1年間、調査期間3年、調査例数3000例）の実施を予定している。既存の持効型インスリンアナログであるインスリン デテミルの製造販売後調査結果から、1型糖尿病患者は15%（450例）、2型糖尿病患者は85%（2550例）が登録されると推定しており、1型糖尿病患者では0.67%、2型糖尿病患者では0.12%の頻度で発現する副作用を95%の確率で少なくとも1件検出することが可能である。なお、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の安全性及び有効性に関しては、当該調査から該当症例を抽出し評価することを計画している。本邦で実施された既存の持効型インスリンアナログであるインスリン グラルギン及びインスリン デテミルの製造販売後調査の結果、これらの特別な背景を有する患者集団の中で肝機能障害を有する患者の割合が最も少なく約10%であった。よって、本剤の製造販売後調査の目標症例数を3000例とすることで、それぞれの患者集団を評価するのに必要と考える100例以上収集できると考える。

機構は、以下のように考える。製造販売後調査においては、低血糖症、注射部位反応、アナフィラキシー反応等の安全性、臨床試験で検討例数が少なかった高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の詳細は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守（本治験に組み込まれていない者への治験薬の交付及び当該者への投与）、治験実施計画書からの逸脱（不要な採血の実施）、及び原資料と症例報告書との不整合（低血糖エピソードの未記載）が認められた。また、治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書との不整合をモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のインスリン療法が適応となる糖尿病に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、許容可能と考えるものの、低血糖、注射部位反応、アナフィラキシー反応、抗体産生等の安全性に係る情報、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高

齢者における安全性に係る情報や有効性に係る情報について、製造販売後調査において引き続き収集する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤のインスリン療法が適応となる糖尿病を効能・効果として本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 8 月 16 日

I. 申請品目

[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
[一 般 名]	インスリン デグルデク (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
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 国際共同試験の結果の解釈について

1) 1 型糖尿病患者対象の 3585 試験

機構は、以下のように考えた。①民族的要因については、本薬の薬物動態及び薬力学プロファイルは日本人と外国人で類似していること、内因性及び外因性民族的要因の違いによる有効性及び安全性の評価への影響は特に問題にならないことを確認した。②有効性については、主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群の IDet 群に対する非劣性が示されたこと、日本人集団と全集団との間に HbA1c 変化量の本剤群と IDet 群の群間差に大きな違いはみられず、さらに、日本人集団と非日本人集団との間においても大きな違いがみられていないことを確認した。以上より、日本人集団と全集団における有効性に明らかな乖離は認められず、両集団において一貫性がみられていると解釈して差し支えないと考えた。③安全性については、一部の有害事象 (糖尿病性網膜症、重大な低血糖等) において日本人集団と全集団で発現状況が異なるものの、全集団において本剤群と IDet 群との間に有害事象の発現傾向に明らかな違いは認められていないこと、また、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはみられていないことから、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考えた。④長期投与時の有効性及び安全性については、3585 試験とその延長試験である 3725 試験を含めた投与 52 週の成績から示されていると考えた。

以上の①～④から、3585 及び 3725 試験の全集団の成績を日本人 1 型糖尿病患者の成績とみなすことに大きな問題はないと考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

2) 2 型糖尿病患者対象の 3586 試験

機構は、以下のように考えた。①民族的要因については、3586 試験での PPK 解析の結果から、本薬の薬物動態プロファイルはアジア民族間で類似していること、日本人集団と全集団では、

外因性民族的要因である前治療の経口血糖降下薬の内容に違いがみられたものの、これらの違いが有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きな問題にならないことを確認した。②有効性については、主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群の IGLar 群に対する非劣性が示されたこと、日本人集団と全集団との間に HbA1c 変化量の本剤群と IGLar 群の群間差に大きな違いはみられず、さらに、日本人集団と非日本人集団との間においても大きな違いがみられていないことを確認した。以上より、日本人集団と全集団における有効性に明らかな乖離は認められず、有効性について一貫性がみられていると解釈して差し支えないと考えた。③安全性については、一部の有害事象（糖尿病性網膜症等）において日本人集団で全集団と比較して発現件数が多く、発現状況が異なるものの、全集団において、本剤群と IGLar 群との間に有害事象の発現傾向に明らかな違いは認められていないこと、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはみられていないことから、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考えた。④長期投与時の有効性及び安全性については、本剤の使用方法は、2 型糖尿病患者においても 1 型糖尿病患者と同様に、患者の状態に応じて投与量を調節するものであり、また、国内外の 2 型糖尿病患者に対するインスリン療法に大きな違いはないと考えられることから、製造販売後調査において日本人 2 型糖尿病患者における長期投与時の安全性及び有効性に関して情報収集する必要はあると考えるものの、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験を追加で実施するまでの必要性はないと考えた。

以上の①～④から、3586 試験の全集団の成績を日本人 2 型糖尿病患者の成績とみなすことに大きな問題はないと考えた。なお、日本人集団においては、海外と異なり 750 mg/日を超えるメトホルミンとの併用例のデータが得られなかったことから、製造販売後調査において情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 有効性について

機構は、1 型及び 2 型糖尿病患者における有効性については、それぞれ 3585 試験及び 3725 試験（1 型）並びに 3586 試験（2 型）の成績から示されていると考えた。なお、抗体産生が有効性に及ぼす影響については、臨床試験成績において本剤投与時に抗体価が大きく上昇する傾向はみられず、抗体産生の程度と有効性に明らかな関連性は認められていないことを確認した。しかしながら、本剤長期投与時での抗体産生に関する情報が限られていることから、製造販売後調査において引き続き抗体産生と有効性との関連性について情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 安全性について

機構は、1 型及び 2 型糖尿病患者における安全性については、それぞれ 3585 試験及び 3725 試験（1 型）並びに 3586 試験（2 型）の成績及び低血糖、注射部位反応等について個別に検討した結果から、本剤の安全性は許容可能と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 効能・効果について

機構は、3585/3725 試験成績及び 3586 試験成績から、効能・効果を、既承認のインスリン製剤と同様「インスリン治療が適応となる糖尿病」とすることに特段の問題はないと考えた。なお、本剤を用いた Basal-Bolus 療法中の日本人 2 型糖尿病患者の安全性及び有効性に関しては、臨床試験で実施されていないものの、製造販売後調査において情報収集することで差し支えないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) 用法・用量について

1) 他の Basal インスリンからの切り替え時の投与量

機構は、以下のように考えた。3585 試験の投与初期における前治療の Basal インスリン投与回数別の血糖コントロールと低血糖の発現状況について、前治療の Basal インスリンが 1 日 2 回投与であった場合には、1 日 1 回投与の場合より投与初期に血糖コントロールが変動し、低血糖の発現割合及び発現件数が増加することを確認した。重大な低血糖は両投与群で少ないことから、同量切り替え時の安全性に大きな懸念はないと考えるものの、1 日 2 回投与を実施していた患者が本剤 1 日 1 回投与へ切り替える場合に投与初期では確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数が多い傾向がみられていることから、製造販売後調査において他の Basal インスリンから本剤への切り替え時の安全性に関して情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

2) 投与タイミング

機構は、以下のように考えた。本剤の特徴を踏まえ、決められた時間に投与ができなかった場合の対処方法について情報提供を行うことは意義があるとする申請者の見解は理解できるものの、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、狭い投与間隔で投与した場合に、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数が増加する傾向がみられていることから、投与間隔はできるだけ一定にするべきであり、いつでもフレキシブルな投与が可能である旨を過剰に情報提供しないようにするべきと考えた。また、3770 及び 3668 試験で検討されたのは、狭い投与間隔と広い投与間隔で交互に投与した場合であり、前回投与（朝）から 8～12 時間後の夕方に投与する場合や、狭い投与間隔で複数回続けて投与する場合については検討されていない旨を情報提供する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、用法・用量及び重要な基本的注意を以下のように変更するとともに、製造販売後調査において投与タイミングを変更したときの安全性及び有効性について情報収集するよう申請者に求めた。

申請者から以下のように用法・用量等を変更する旨の回答がなされ、また、製造販売後調査において投与タイミングを変更したときの安全性及び有効性について情報収集するとの回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

(変更後)

【用法・用量】（トレシーバ注 フレックスタッチの場合）

通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の症状及び検査所見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。

【重要な基本的注意】（以下の内容を追記）

投与を忘れた場合には、本剤の作用持続時間等の特徴から、気づいた時点で直ちに投与できるが、次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の時刻に投与するよう指導すること。

(6) 製造販売後調査について

機構は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間1年間、調査期間3年、調査例数3000例）の計画について、低血糖症、注射部位反応、アナフィラキシー反応等の安全性、臨床試験で検討例数が少なかった高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性、750 mg/日を超えるメトホルミンと併用したときの安全性及び有効性、抗体産生と有効性及び安全性との関連性、Basal-Bolus療法中の日本人2型糖尿病患者における安全性及び有効性、他のBasalインスリンから本剤への切り替え時の安全性に関して情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、委員から本剤は長期間使用される薬剤であり、心血管系リスクを検討するためにも観察期間を3年間とすべきである旨の意見が示された。以上を踏まえ機構は、より詳細な製造販売後調査の計画案を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間3年間、調査期間5年、調査例数3000例）において、低血糖、注射部位反応、アレルギー反応、心血管系リスク等に関する情報を有害事象として収集する。また、併用薬（特に750 mg/日を超えるメトホルミンとの併用例のデータ）の情報を収集し、他の糖尿病用薬との併用時の安全性（特に低血糖症）との関連性も含めて検討する予定である。心血管系リスクについては、心血管イベントが発現した症例については可能な限り追跡調査を行うとともに、体重、血圧、HbA1c及び血中脂質等を調査項目に設定する予定である。また、医療関係者が必要と判断した場合、本剤の特異的IgE抗体価を測定して、安全性及び有効性への影響を検討する予定である。さらに、Basal-Bolus療法中の日本人2型糖尿病患者における安全性及び有効性、他のBasalインスリンから本剤への切り替え時や本剤の投与タイミングを変更したときの安全性及び有効性についても情報収集する予定である。なお、高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性及び有効性に関しては、該当する症例を抽出して検討する予定である。

機構は、回答を了承した。

III. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
27	上 6	本薬 1.5、3、6、12、18	本薬 1.5、3、6、12/18 (各用量で2日間ずつ投与) ※
101	下 4	本剤の検証的試験のグローバル併合データ ²²	本剤の検証的試験のグローバル併合データ ²⁵
104	上 4	本剤の検証的試験のグローバル併合データ ²²	本剤の検証的試験のグローバル併合データ ²⁵

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法・用量] ①通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の症状及び検査所見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。

②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。注射時刻は毎日一定とする。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。

※ 新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前：本薬 1.5、3、6/12 (各用量で2日間ずつ投与)、18)