

審議結果報告書

平成 24 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ①ライゾデグ配合注 フレックスタッチ
②ライゾデグ配合注 ペンフィル
- [一 般 名] インスリン デグルデク (遺伝子組換え) / インスリン アスパルト
(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24年3月9日

[審 議 結 果]

平成 24 年 11 月 30 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、再審査期間は本配合剤の有効成分 (インスリン デグルデク (遺伝子組換え)) と同一の有効成分を含有する既承認医薬品の再審査期間に合致するよう平成 32 年 9 月 27 日までとし、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 24 年 11 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ライゾデグ配合注 フレックスタッチ、②ライゾデグ配合注 ペンフィル (ライゾデグ注 フレックスタッチ、ライゾデグ注 ペンフィルから変更)
[一 般 名]	インスリン デグルデク (遺伝子組換え) /インスリン アスパルト (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 24 年 3 月 9 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 210 単位、 インスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 90 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 210 単位、インスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 90 単位含有する注射 剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 11 月 13 日

[販 売 名] ①ライゾデグ配合注 フレックスタッチ、②ライゾデグ配合注 ペンフィル
(ライゾデグ注 フレックスタッチ、ライゾデグ注 ペンフィルから変更)
[一 般 名] インスリン デグルデク (遺伝子組換え) / インスリン アスパルト (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 24 年 3 月 9 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、本配合剤の配合意義は認められ、また、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、アレルギー反応、抗体産生等の安全性に係る情報、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及び有効性に係る情報について、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本剤は、超速効型インスリン (インスリン アスパルト) と持効型インスリン (インスリン デグルデク) を 3 : 7 のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 1~2 回皮下注射する。1 日 1 回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1 日 2 回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、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、超速効型インスリン (インスリン アスパルト) と持効型インスリン (インスリン デグルデク) を 3 : 7 のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 1~2 回、専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。1 日 1 回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1 日 2 回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、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 10 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ライゾデグ注 フレックスタッチ、②ライゾデグ注 ペンフィル
[一 般 名]	インスリン デグルデク (遺伝子組換え) /インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 9 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 210 単位、 インスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 90 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 210 単位、インスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 90 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、超持効型インスリン (インスリン デグルデク) と超速効型イン スリン (インスリン アスパルト) を 7:3 のモル比で含有する溶解イン スリン製剤である。通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、皮下注射する。1 日 1 回投与の場合には、主たる食事 (1 日のうち最も食事量の多い食事) の直前に投与し、通常、毎日一定 とする。1 日 2 回投与のときは朝食直前と夕食直前に投与する。投与量 は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、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、超持効型インスリン (インスリン デグルデク) と超速効型イン スリン (インスリン アスパルト) を 7:3 のモル比で含有する溶解イン スリン製剤である。通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。 1 日 1 回投与の場合には、主たる食事 (1 日のうち最も食事量の多い食事) の直前に投与し、通常、毎日一定とする。1 日 2 回投与のときは朝食直 前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減 するが、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

ライゾデグ注 フレックスタッチ及びライゾデグ注 ペンフィルは、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）と超速効型インスリンアナログであるインスリン アスパルト（遺伝子組換え）が7:3のモル比で配合された注射剤（以下、「本配合剤」）である。

有効成分の一つであるインスリン デグルデク（遺伝子組換え）については、2012年9月に本邦で承認されており、2012年10月現在、欧米を含む■カ国で審査中である。持効性を示す機序は、投与後、皮下組織において可溶性で安定な6量体が多数連なった構造（マルチヘキサマー）を形成して一時的に留まり、その後モノマーへと徐々に解離するため、投与部位から緩徐にかつ持続的に血中に吸収されることによる。また、皮下注射部位及び血中で脂肪酸側鎖を介してアルブミンと結合することも持効性に寄与している。

もう1つの有効成分であるインスリン アスパルト（遺伝子組換え）については、2001年10月に本邦で承認されており、10年以上にわたり臨床使用されている。速効性を示す機序は、2量体形成を阻害する性質を有することにより、投与後、皮下組織においてヘキサマーからモノマーへと解離して速やかに血中に移行することによる。

糖尿病のインスリン治療においては、患者の病態や血糖コントロール状況、生活様式に応じてインスリン製剤が選択されるが、頻回の投与が困難な患者や強化インスリン療法の適応とならない患者には混合型インスリンや持効型インスリン等による治療が行われている。本邦においては、超速効型画分の比率が本配合剤と同程度の混合型インスリンアナログとして、インスリン アスパルト（遺伝子組換え）のプロタミン結晶性中間型画分と可溶性超速効型画分を7:3の割合で含有する二相性のノボラピッド30ミックス注が2003年8月に承認され、インスリン リスプロ（遺伝子組換え）のプロタミン結晶性中間型画分と可溶性超速効型画分を75:25の割合で含有する二相性のヒューマログミックス25注が2003年3月に承認され、臨床使用されている。また、単剤では、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）及びインスリン デテムル（遺伝子組換え）、超速効型インスリンアナログとして、インスリン リスプロ（遺伝子組換え）及びインスリン グルリジン（遺伝子組換え）が本邦で承認され、臨床使用されている。

今般申請者は、本配合剤の有効性及び安全性が確認できたとして承認申請を行った。2012年10月現在、本配合剤は欧米を含む■カ国で審査中である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるインスリン デグルデク（遺伝子組換え）及びインスリン アスパルト（遺伝子組換え）は、それぞれ既承認製剤であるトレシーバ注 フレックスタッチ、同注 ペンフィル（以下、「トレシーバ注」）及びノボラピッド30ミックス注 フレックスペン、同注 ペンフィル、ノボラピッド50ミックス注 フレックスペン、同注 ペンフィル、ノボラピッド70ミックス注 フレックスペン、同注 ペンフィル、ノボラピッド注 フレックスペン、同注 イノレット、同注 ペ

ンフィル、同注100単位/mL（以下、「ノボラピッド注」）（ノボ ノルディスク社製）と同一の原薬を用いる。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL あたりインスリン デグルデク（遺伝子組換え）420 nmol 及びインスリン アスパルト（遺伝子組換え）180 nmol を含有する無色澄明な皮下用注射剤であり、等張化剤（濃グリセリン）、安定剤（酢酸亜鉛、塩化ナトリウム）、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。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 [REDACTED] ゴム及び合成 [REDACTED] ゴム製のディスクで、反対側は [REDACTED] 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インスリンペン型注入器（PDS290）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、製剤の処方変更（ [REDACTED] ）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、変更前後の製剤は同等／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、インスリン アスパルト量及び [REDACTED] ）、性状、pH、確認試験（インスリン デグルデク、インスリン アスパルト、m-クレゾール及びフェノール（RP-HPLC））、純度試験（ [REDACTED] 不純物¹、 [REDACTED] 関連物質¹、 [REDACTED] 不純物¹、 [REDACTED] インスリン アスパルト、 [REDACTED] インスリン アスパルト及びインスリン アスパルト [REDACTED] 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²（質量法）及び定量法（インスリン デグルデク及びインスリン アスパルト（RP-HPLC）、 [REDACTED]（ [REDACTED] ））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 1 のとおりである。

¹ インスリン デグルデクの不純物又は関連物質

² ライゾデグ注フレックスタッチのみ

表1 製剤の主要な安定性試験の概略

安定性試験	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	3	5±3℃	一次包装（ペンフィル 3 mL カートリッジ）及び紙箱	36 ヶ月
	3			■ ヶ月 ^{a)}
加速試験	3	25±2℃		6 ヶ月
	3			6 ヶ月
光安定性試験	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 3 mL 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）	—
	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 ヶ月及び ■ ヶ月）では、高分子たん白質、 ■ 不純物、 ■ 不純物、 ■ 関連物質、 ■ インスリン アスパルト、 ■ インスリン アスパルト及びインスリン アスパルト ■ 不純物の ■ 傾向が認められたが、その他の試験項目において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 ヶ月）では、高分子たん白質、 ■ 不純物、 ■ 関連物質及び ■ 不純物の ■ 並びに ■ インスリン アスパルト、 ■ インスリン アスパルト及びインスリン アスパルト ■ 不純物の ■ が認められたが、その他の試験項目において変化は認められなかった。

光安定性試験（25±2℃、総照度約 ■ lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー ■ W・h/m²）では、一次包装の遮光製剤に比べ、一次包装のみの製剤では曝光に対して十分な保護ができなかった。

以上より、申請製剤の有効期間は、密封容器に入れ、凍結を避け、2～8℃に遮光して保存するとき、30 ヶ月とされた。なお、申請製剤の長期保存試験は、 ■ ヶ月まで継続される。

(3) 標準物質

インスリン デグルデク（遺伝子組換え）及びインスリン アスパルト（遺伝子組換え）の標準物質は、それぞれ既承認のトリーバ注及びノボラピッド注（ノボ ノルディスク社製）と同一の標準物質を用いる。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

本配合剤における各有効成分の会合体形成について

機構は、インスリン デグルデクのジヘキサマー及びインスリン アスパルトのヘキサマーが本配合剤においても同様に形成されるのか、また、どのように会合体の形成が担保されるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。インスリン デグルデクは亜鉛及びフェノールが存在すると非共有結合性のジヘキサマーへの自己会合が促進され、インスリン アスパルトは亜鉛イオンに結合して非共有結合性のヘキサマーに自己会合する性質を有する。既承認の各単剤（ト

レシーバ注及びノボラピッド注) は、亜鉛及びフェノールの存在下でそれぞれ非共有結合性のジヘキサマー及びヘキサマーを形成することが示され、本配合剤においても、XXXXXXXXXXクロマトグラフィーを用いて、非共有結合性インスリン デグルデクのジヘキサマーが約 70 %、インスリン アスパルトのヘキサマーが約 30 %の比率で存在することを確認している。本配合剤のインスリン デグルデク溶液及びインスリン アスパルト溶液の最適なXXXXXXXXXX濃度は既承認の各単剤のXXXXXXXXXX濃度と同じであり、本配合剤のXXXXXXXXXX濃度及びXXXXXXXXXX濃度は規格及び試験方法で管理される。なお、5℃でXXXXXXXXXXヵ月まで保存した安定性試験バッチにおけるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの濃度、並びにインスリン デグルデク及びインスリン アスパルトのXXXXXXXXXXパターンを検討したところ、いずれも変化はなかった。さらに、XXXXXXXXXX濃度をXXXXXXXXXX製造したロットをXXXXXXXXXX℃、XXXXXXXXXXヵ月のXXXXXXXXXX条件で保存した場合においても、インスリン デグルデクのXXXXXXXXXXが約 70 %、インスリン アスパルトのXXXXXXXXXXが約 30 %の比率で存在しており、ジヘキサマー及びヘキサマーは安定であった。以上より、インスリン デグルデクのXXXXXXXXXX及びインスリン アスパルトのXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXを担保するにはXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの濃度を管理することで十分であり、これらの確認試験を製剤の規格及び試験方法に設定する必要はないと考える。

機構は、回答を了承した。

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>

インスリン デグルデク (以下、「IDeg」) とインスリン アスパルト (以下、「IAsp」) を用いた効力を裏付ける試験として、*in vitro* において IDeg と IAsp の併用効果が、*in vivo* において IDeg と IAsp を一定の比率で含有する複数の配合剤 (以下、「IDegAsp」) の効果が検討された。その他、トレシーバ注の承認申請時に評価済みの IDeg を用いた試験の成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

IDeg と IAsp の併用効果 (4.2.1.1.18)

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、0.5 又は 1 %ヒト血清アルブミン (以下、「HSA」) 存在下で [³H] -グルコースとともにファクトリアルデザインで IDeg (8 用量) 及び IAsp (8 用量) の計 64 組の組み合わせごとに 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。その結果³、IAsp に対する IDeg の相対効力とその 95 %信頼区間は 0.5 %HSA 存在下では 1.38 [1.22, 1.56] %、1 %HSA

³ 申請者が開発した four-parameter logistic 法に基づく数学モデル。

存在下では 0.79 [0.70, 0.88] %であった。また、相互作用パラメータとその 95 %信頼区間は、0.5 %HSA 存在下では 0.06 [-0.01, 0.22]、1 %HSA 存在下では -0.03 [-0.15, 0.09] であり、IDeg と IAsp の作用は相加作用であると推察された。

2) *In vivo* 試験

① IDeg と IAsp の比率が異なる IDegAsp を用いたブタにおける正常グルコースクランプ (4.2.1.1.19)

一晚絶食後の雌性ブタ (6 例) に、IDeg と IAsp を ■ : ■ の比率で含有する ■/IDeg ヘキサマーの IDegAsp⁴ (120 nmol/例) が単回皮下投与、及び ■/IDeg ヘキサマーの IDeg (84 nmol/例) と ■/IAsp ヘキサマーの IAsp (36 nmol/例) が併用皮下投与された。

一晚絶食後の雌性ブタ (6 例) に、IDeg と IAsp を ■ : ■ の比率で含有する ■/IDeg ヘキサマーの IDegAsp⁵ (360 nmol/例) が単回皮下投与、及び ■/IAsp ヘキサマーの IAsp (54 nmol/例) が単回皮下投与された。

一晚絶食後の雌性ブタ (8 例) に、pH が異なる⁶IDeg と IAsp を ■ : ■ の比率で含有する ■/IDeg ヘキサマーの IDegAsp⁷ (288 nmol/例) が単回皮下投与された。

一晚絶食後の雌性ブタ (8 例) に、pH が異なる⁸IDeg と IAsp を ■ : ■ の比率で含有する ■/IDeg ヘキサマーの IDegAsp⁹ (389 nmol/例) が単回皮下投与された。

一晚絶食後の雌性ブタ (4 例) に、IAsp のプロタミン結晶性中間型画分と可溶性超速効型画分を 7 : 3 の比率で含有する (■ nmol/mL) 混合型製剤 (216 nmol/例) が単回皮下投与、及び IDeg と IAsp を ■ : ■ (■ : ■) の比率で含有する ■/IDeg ヘキサマーの IDegAsp⁴ (216 nmol/例) が単回皮下投与された。

いずれの場合も正常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、グルコース注入速度 (以下、「GIR」) が算出された。また、IDeg と IAsp の血漿中濃度が酵素免疫測定法 (以下、「ELISA 法」) を用いて測定された。その結果、IDeg と IAsp の比率が ■ : ■ の IDegAsp では各単剤の併用投与と比較して IAsp 及び IDeg の薬物動態に影響はみられなかったが、■ : ■ の IDegAsp では IAsp 単剤投与と比較して IAsp の血中濃度のピークが低かった。GIR を比較した場合¹⁰、IDeg と IAsp の比率が ■ : ■ の IDegAsp では ■ : ■ の IDegAsp より緩徐なプロファイルを示した。また、混合型製剤と IDeg と IAsp の比率が ■ : ■ の IDegAsp が比較された結果、IDegAsp の方が混合型製剤よりも GIR について急峻な作用ピークと作用の持続性がみられた。

⁴ IDeg を ■ nmol/mL、IAsp を ■ nmol/mL 含有する製剤

⁵ IDeg を ■ nmol/mL、IAsp を ■ nmol/mL 含有する製剤

⁶ 8 例を用いて pH=■ で ■ 含有 (n=5)、pH=■ で ■ 含有 (n=6)、pH=■ で ■ 含有 (n=6)、pH=■ で ■ を含む (n=6) の 4 製剤のうち 3 製剤が無作為に投与された。

⁷ IDeg を ■ nmol/mL、IAsp を ■ nmol/mL 含有する製剤

⁸ 8 例を用いて pH=■ で ■ 含有 (n=4)、pH=■ で ■ 含有 (n=4)、pH=■ で ■ 含有 (n=4)、pH=■ で ■ を含む (n=4) の 4 製剤のうち 2 製剤が無作為に投与された。

⁹ IDeg を ■ nmol/mL、IAsp を ■ nmol/mL 含有する製剤

¹⁰ 異なる pH で実施された結果を併合したデータ

② 濃度の異なる IDegAsp を用いたブタにおける正常グルコースクランプ (4.2.1.1.20)

一晩絶食後の雌性ブタ (8 例) に、IDeg と IAsp を ■:■ の比率で含有する ■/IDeg ヘキサマーの IDegAsp⁹ (486 nmol/例)、IDeg と IAsp を ■:■ の比率で含有する ■/IDeg ヘキサマーの IDegAsp⁹ (486 nmol/例)、及び ■/IDeg ヘキサマーの IDeg (432 nmol/例) と ■/IAsp ヘキサマーの IAsp (54 nmol/例) の各単剤が併用皮下投与された。上述と同様に GIR が算出され、IDeg と IAsp の血中濃度が測定された。その結果、■の IDegAsp では、IDeg と IAsp の比率が ■:■ でも、各単剤の併用投与と比較して IAsp 及び IDeg の薬物動態に大きな違いはみられなかったが、■の IDegAsp では各単剤の併用投与と比較して IAsp の血中濃度のピークが低く、IDeg の血中濃度のピークが高くなった。GIR については、各単剤の併用投与と比較して、■の IDegAsp で GIR プロファイルのピーク後の推移が高値を示し、■の IDegAsp ではさらに高値を示した。

③ IDegAsp 投与と IDeg と IAsp の併用投与を比較したブタにおける正常グルコースクランプ (4.2.1.1.21)

一晩絶食後の雌性ブタ (8 例) に、IDeg と IAsp を ■:■ の比率で含有する ■/IDeg ヘキサマーの IDegAsp¹¹ (216 nmol/例) が単回皮下投与、■/IDeg ヘキサマー (■ nmol/mL) の IDeg (108 nmol/例) と ■/IAsp ヘキサマー (■ nmol/mL) の IAsp (108 nmol/例) の各単剤が併用皮下投与、及び ■/IDeg ヘキサマー (■ nmol/mL) の IDeg (108 nmol/例) と ■/IAsp ヘキサマー (■ nmol/mL) の IAsp (108 nmol/例) の各単剤が併用皮下投与された。上述と同様に GIR が算出され、IDeg と IAsp の血中濃度が測定された。その結果、■の IDegAsp では、■ nmol/mL 及び ■ nmol/mL の各単剤の併用投与と比較して IAsp 及び IDeg の薬物動態及び GIR プロファイルに違いはみられなかった。

<審査の概略>

(1) 濃度と会合体形成との関係について

機構は、IDeg については製剤中ではジヘキサマーで存在し、注射部位ではマルチヘキサマーを形成すること、IAsp については製剤中ではヘキサマーで存在し、注射部位ではモノマーとなることを確認した試験等があれば提示した上で、IDegAsp における濃度と会合体形成との関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。IDeg と IAsp を ■:■ の比率で含有する IDegAsp のサイズ排除クロマトグラフィーを実施したとき、製剤処方と類似する条件 (フェノール及び ■ の存在下) として ■ mmol/L のフェノール存在下では、IDegAsp 中の IDeg はジヘキサマーとして溶出されたのに対し、IAsp はヘキサマーとして溶出された。注射部位での生理的条件に相当するフェノール非存在下 (■¹²) でサイズ排除クロマトグラフィーを実施したとき、IDeg は大きな分子サイズのマルチヘキサマーとして溶出されたのに対し、IAsp はモノマーとして溶出された。

¹¹ IDeg を ■ nmol/mL、IAsp を ■ nmol/mL 含有する製剤

¹² ■ (■ mmol/L)、■ (■ mmol/L) 及びトリスヒドロキシメチルアミノメタン (■ mmol/L) (pH=■)

また、IDeg と IAsp を約 1:1 の比率で含有する IDeg/IDeg ヘキサマーの IDegAsp 投与と IDeg と IAsp の各単剤の併用投与を比較したとき、IDeg 及び IAsp の薬物動態プロファイルに変化はみられなかった。このことは、皮下における IDeg のマルチヘキサマー形成に必要な IDeg/IDeg があるため、IDeg と IAsp が混在したヘキサマー（異種ヘキサマー）はほとんど形成されないことを示唆していると考える。一方、IDeg の比率の高い IDegAsp (IDeg : IAsp = 1:1) 投与において、IDeg/IDeg ヘキサマーでは IAsp の薬物動態にピークの変化がみられたのに対し、IDeg/IDeg ヘキサマーでは薬物動態及び薬力学プロファイルは各単剤の併用投与と同様であった。このことは、IDeg/IDeg ヘキサマーでは異種ヘキサマーの形成を阻止するだけの IDeg/IDeg 濃度ではなかったのに対し、IDeg/IDeg ヘキサマーでは異種ヘキサマーの形成を阻止する IDeg/IDeg 濃度であったことを示していると考える。

以上の検討結果を踏まえ、臨床試験では IDeg/IDeg ヘキサマー又はそれ以上の IDeg/IDeg 濃度の製剤を用いて検討を行った。

機構は、回答を了承した。

(2) 細胞増殖誘発能について

機構は、IDeg と IAsp の併用により細胞増殖誘発能が相乗作用を示す可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。脂肪細胞を用いて代謝作用としての脂質生成反応を検討した試験 (4.2.1.1.18) において、IDeg と IAsp の効果は相乗的ではなく相加的であることが示唆された。IDeg 及び IAsp の効果はインスリン受容体を介することから、脂肪細胞で得られた結果はその他のすべてのインスリン標的細胞にも外挿できると考えられる。したがって、IDeg と IAsp の同時処置による細胞増殖作用も相乗的ではなく相加的である可能性が高いと考える。また、IDeg 及び IAsp のいずれも、ヒトインスリンと比較してインスリン受容体との結合親和性に対する IGF-1 受容体との結合親和性の増大はみられていない。以上より、IDeg と IAsp の併用により細胞増殖誘発能が相乗作用を示す可能性を示唆する根拠は認められていないと考える。

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>

IDegAsp をラット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、トリーバ注の承認申請時に評価済みの IDeg を用いた試験の成績が提出された。血清中及び血漿中 IDeg 濃度及び血漿中 IAsp 濃度の測定には ELISA 法が用いられた。ラットにおける血清中及び血漿中 IDeg 濃度の定量下限は 320 及び 63.5 pmol/L、血漿中 IAsp 濃度の定量下限は 10 pmol/L であった。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

トラジオグラフィーが用いられた。代謝物の測定には、高速液体クロマトグラフィー（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 (4.2.3.2.5、4.2.3.2.11)

雌雄ラットに IDeg と IAsp を 7 : 3 の比率で含有する IDegAsp を単回皮下投与時の IDeg 及び IAsp の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 雌雄ラットに IDegAsp を単回皮下投与時の IDeg 及び IAsp の薬物動態パラメータ

試験名		208289 試験 ^{a)}			208337 試験 ^{b)}		
IDegAsp 投与量 (nmol/kg/日)		36	107	214	36	71	107
例数 (雄/雌)		10/10	10/10	10/10	14/14	14/14	14/14
IDeg	IDeg 投与量 (nmol/kg/日)	25	75	150	25	50	75
	t _{max} (h)	1	3	3	3	3	3
	C _{max} (nmol/L)	56.8	136	260	53.9	137	192
	AUC _{0-24h} (nmol·h/L)	274	956	1820	317	581	1140
	t _{1/2} (h)	3.5	3.0	3.5	3.5	3.3	3.2
		—	3.0	3.3	—	3.0	2.9
IAsp	IAsp 投与量 (nmol/kg/日)	11	32	64	11	21	32
	t _{max} (h)	1	1	1	0.5	0.5	0.5
	C _{max} (nmol/L)	0.979	6.25	16.1	3.29	13.6	18.8
	AUC _{0-24h} (nmol·h/L)	2.33	6.68	15.9	2.07 ^{d)}	10.6	18.2 ^{d)}
	t _{1/2} (h)	—	—	—	0.40	0.24	0.26
		—	—	—	—	—	0.28

上段：雄、下段：雌、—：報告されず

t_{max}：最高血中濃度到達時間、C_{max}：最高血中濃度、AUC_{0-24h}：投与後 24 時間までの血中濃度-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 (4.2.3.2.5) の投与 1 日目のデータ。2 例/時点で 5 時点採血し、パラメータを算出。なお、本試験では、IDegAsp (IDeg : IAsp=■ : ■) の製剤も検討されたが、申請製剤と同じ配合比率である IDegAsp (IDeg : IAsp=70 : 30) の結果のみ記載している。

b) 13 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.11) の投与 1 日目のデータ。2 例/時点で 7 時点採血し、パラメータを算出。

c) AUC_{0-9h}

d) AUC_{0-3h}

e) AUC_{0-1h}

反復投与時の累積係数（最終投与日の AUC_{0-24h}/投与初日の AUC_{0-24h}、以下同様）は、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 IDeg で 1.0~1.4、IAsp で 0.4~4.3、ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.11) では IDeg で 0.87~1.6、IAsp で 1.1~1.4¹³⁾であった。

(iii) 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

IDegAsp を用いた試験として、反復投与毒性試験、胚・胎児発生に関する試験、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た。IDeg 及び IAsp については、新たな毒性試験は実施されておらず、トレシーバ注の承認申請時に評価済みの IDeg を用いた試験の成績が提出された。

¹³⁾ 最終投与日の AUC_{0-1h}/投与初日の AUC_{0-1h}

(1) ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.11)

雌雄ラット(Wistar系、各群雌雄各10例)にIDegとIAspを7:3の比率で含有するIDegAsp¹⁴0 (IDegAsp用溶媒¹⁵)、36 (IDeg 25 nmol/kg/日、IAsp 11 nmol/kg/日)、71 (IDeg 50 nmol/kg/日、IAsp 21 nmol/kg/日)、107 (IDeg 75 nmol/kg/日、IAsp 32 nmol/kg/日) nmol/kg/日又はNPHインスリン75 nmol/kg/日が13週間皮下投与された。また、IDegAsp 0 (IDegAsp用溶媒)、107 nmol/kg/日及びNPHインスリン75 nmol/kg/日群(各群雌雄各10例)については、13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。トキシコキネティクス測定用に別途設定された71 nmol/kg/日サテライト群(雌雄各14例)のうち雌1例が低血糖により死亡した。71 nmol/kg/日以上IDegAsp群及びNPHインスリン群において低血糖症状が認められた。また、投与期間終了時に、107 nmol/kg/日の雌で血液学的検査値の変動、本薬群で血液生化学的検査値の変動、71 nmol/kg/日以上群で尿検査値の変動、並びに71 nmol/kg/日以上群で肝重量の低値等が認められたが、いずれの変化もインスリンの薬理作用に起因した変化と判断された。回復期間終了時に、107 nmol/kg/日群の雄で体重増加量の低値がみられたが、その他の所見には回復性が認められた。以上より、無毒性量は107 nmol/kg/日と判断された。107 nmol/kg/日群におけるIDeg及びIAspの曝露量(AUC)はそれぞれ1210及び24.3 nmol・h/Lであり、臨床用量投与時の曝露量¹⁶の15倍及び25倍であった。

(2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠ラット(Wistar系、各群20例)にIDegAsp¹⁴0 (IDegAsp用溶媒¹⁵)、29 (IDeg 20 nmol/kg/日、IAsp 9 nmol/kg/日)、114 (IDeg 80 nmol/kg/日、IAsp 34 nmol/kg/日)、179 (IDeg 125 nmol/kg/日、IAsp 54 nmol/kg/日) nmol/kg/日又はNPHインスリン80 nmol/kg/日が妊娠6日から17日まで皮下投与された。母動物については、179 nmol/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の高値が認められたが、生殖能(黄体数、着床数、胚損失率等)に対するIDegAsp投与の影響は認められなかった。胎児については、114 nmol/kg/日以上群及びNPHインスリン群で胎児重量の低値、179 nmol/kg/日群で上腕骨の短縮、彎曲、肥厚及び肩甲骨の彎曲の発現頻度が溶媒対照群より高値であった。いずれの所見も変化の程度が小さいこと及び背景データの範囲内であることから、IDegAsp投与による影響ではないと判断された。以上より、母動物の一般毒性、生殖能、胚・胎児発生に対する無毒性量は、いずれも179 nmol/kg/日と判断された。179 nmol/kg/日群におけるIDeg及びIAspの曝露量(AUC)はそれぞれ1300及び47.4 nmol・h/L¹⁷であり、臨床用量投与時の曝露量¹⁶の16倍及び49倍であった。

¹⁴ IDegを420 nmol/mL、IAspを180 nmol/mL含有する市販予定製剤

¹⁵ ██████████ (████████ mg/mL)、██████████ (████████ mg/mL)、██████████ (████████ mg/mL)、██████████ (████████ mg/mL) (pH=████████)

¹⁶ IDegについては国内第I相試験(1996試験)におけるIDeg反復投与時のAUC_{0-24h}を用量で標準化し、IAspについては国内第I相試験(1983試験)における本配合剤単回投与時のAUCを用量で標準化し、本配合剤を投与した日本人2型糖尿病患者を含む国際共同第III相試験(3597試験)で得られた日本人集団の平均臨床用量である3.48 nmol/kg/日(0.58単位/kg/日)から曝露量を概算した。

¹⁷ ラットを用いたIDegAspの胚・胎児発生に関する予備試験(4.2.3.5.2.3)の妊娠17日におけるIDeg 125 nmol/kg/日、IAsp 53.6 nmol/kg/日群の曝露量。

(3) 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1~3)

IDeg¹⁸ 600 及び 1200 nmol/mL、IDegAsp¹⁴ 600 nmol/mL 又は溶媒 (IDeg 用溶媒¹⁹、IDegAsp 用溶媒¹⁵) 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。IDeg 及び IDegAsp の注射部位で認められた変化は、投与 2 日後で溶媒注射部位と同程度、NPH インスリン注射部位よりも軽度、投与 5 日後で生理食塩水注射部位及び NPH インスリン注射部位と同程度であった。IDeg 600 及び 1200 nmol/mL 投与では、注射部位で認められた変化に違いは認められなかった。IDeg 及び IDegAsp の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、注射部位で認められた変化は溶媒及び生理食塩水投与と同程度で、NPH インスリン投与よりも軽度であった。

IDeg¹⁸ 600 及び 1200 nmol/mL、IDegAsp¹⁴ 600 nmol/mL 又は溶媒 (IDeg 用溶媒¹⁹、IDegAsp 用溶媒¹⁵) 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、いずれの注射部位においても IDeg 及び IDegAsp 投与で認められた変化は、溶媒及び NPH インスリン投与と同様であった。

以上のことから、臨床使用時に IDeg 及び IDegAsp 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。

(4) 免疫原性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験において抗 IDeg 抗体及び抗 IAsp 抗体が測定された結果、抗 IDeg 抗体及び抗 IAsp 抗体産生が IDeg 及び IAsp 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。

(5) 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)

IDeg では製造から 5 ヶ月間、IDegAsp では製造から 3 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、IDegAsp を用いて実施された反復投与毒性試験、胚・胎児発生に関する試験、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において、IDegAsp 投与により既存製剤から予想される以外の毒性所見は認められていないことから、IDegAsp の毒性に特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

本項では、例えば NN5401-1778 試験を 1778 試験、NN1250-3585 試験を 3585 試験と試験番号を略記している。

¹⁸ IDeg の市販予定製剤 (製剤 M)

¹⁹ () (mg/mL) 、 () (mg/mL) 、 () (mg/mL) (pH=)

(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>

インスリン デグルデク（遺伝子組換え、以下、「IDeg」）とインスリン アスパルト（遺伝子組換え、以下、「IAsp」）を一定の比率で含有する配合剤（以下、「IDegAsp」）の開発における主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 3 のとおりであった。製剤 F（以下、製剤の種類を記載していない場合は製剤 F を「本配合剤」としている）が市販予定製剤とされた。

IDeg の開発における主な臨床試験で使用された製剤の内訳は表 3 のとおりであった。製剤 M（以下、製剤の種類を記載していない場合は製剤 M を「IDeg」としている）が市販予定製剤とされた。

ヒト血清中 IDeg 及び IAsp 濃度の測定には酵素免疫測定法（ELISA 法）が用いられ、ヒト血清中の IDeg の定量下限は 20 pmol/L 又は 32 pmol/L、ヒト血清中の IAsp の定量下限は 10 pmol/L であった。血清中の抗 IDeg 抗体及び抗 IAsp 抗体の検出は放射免疫測定法（RIA 法）が用いられた。

表 3 主な臨床試験で使用された製剤の内訳

	製剤の種類	配合前の各製剤の濃度 (nmol/mL)		製剤中の実際の濃度 (nmol/mL)		開発の相 (試験番号)	
		IDeg	IAsp	IDeg	IAsp	日本人	外国人
IDegAsp	製剤 50A ^{a)}	1200	600	600	300	第 I 相 (1788 試験)	—
	製剤 45B ^{b)}	600	600	330	270	第 I 相 (1790 試験)	第 I 相 (1959 試験)
	製剤 40C ^{a)}	900	600	540	240	—	第 I 相 (1959 試験)
	製剤 55C ^{a)}	900	600	405	330	—	第 I 相 (1959 試験)
	製剤 30B ^{a)}	600	600	420	180	第 I 相 (1790 試験) 第 II 相 (3570 試験)	第 I 相 (1959、1980 試験)
	製剤 F ^{c)} (市販予定製剤)	600	600	420 (70 単位/mL)	180 (30 単位/mL)	第 I 相 (1983 試験) 第 III 相 (3896 試験)	第 I 相 (1978、1980、1981、1982、3539、3857 試験) 第 III 相 (3597 試験)
IDeg	製剤 B ^{d)}	—	—	1200	—	第 I 相 (1788 試験)	—
	製剤 D ^{e)}	—	—	900	—	第 I 相 (1790 試験)	—
	製剤 E ^{e)}	—	—	600 (100 単位/mL)	—	第 I 相 (1790 試験) 第 II 相 (3569 試験)	第 I 相 (1988 試験)
	製剤 M ^{f)} (市販予定製剤)	—	—	600 (100 単位/mL)	—	第 I 相 (1996 試験)	第 I 相 (1987、1988、1989、1990、1991、1992、1993、1994、1995、3538 試験) 第 III 相 (3585/3725、3586 試験)

— : 該当なし

- a) ████████/IDeg ヘキサマーで塩化ナトリウムを含有する IDegAsp 製剤。
- b) ████████/IDeg ヘキサマーで塩化ナトリウムを含有する IDegAsp 製剤。
- c) ████████/IDeg ヘキサマーで塩化ナトリウムを含有する本配合剤。製剤 30B から原薬 (IDeg) を製造する生産菌 (*S.cerevisiae*) が変更され、原薬の生産能力の改良が行われた市販予定製剤。
- d) ████████/IDeg ヘキサマー製剤で塩化ナトリウムを含有する IDeg 製剤。
- e) ████████/IDeg ヘキサマーの IDeg 製剤。
- f) ████████/IDeg ヘキサマー製剤の IDeg 製剤であり、製剤 E から原薬を製造する生産菌 (*S.cerevisiae*) が変更され、原薬の生産能力の改良が行われた市販予定製剤。

生物薬剤学に関する参考資料として海外 1980 試験等 5 試験の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

生物学的同等性試験

原薬 (IDeg) を製造する生産菌が異なる製剤である IDegAsp (製剤 30B) と本配合剤 (製剤 F) の生物学的同等性を検証するため 1980 試験²⁰ (5.3.1.2.1) が実施された。薬物動態について、IAsp の $AUC_{0-12h,SD}$ 及び $C_{max,SD}$ の幾何平均の比 (本配合剤/製剤 30B) の推定値とその 90 %信頼区間は 0.96 [0.93, 0.99] 及び 1.01 [0.94, 1.09]、IDeg の $AUC_{0-120h,SD}$ 及び $C_{max,SD}$ の幾何平均の比 (本配合剤/製剤 30B) の推定値とその 90 %信頼区間は 1.02 [0.99, 1.06] 及び 1.00 [0.94, 1.06] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(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ることが確認された。

(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、以下の成績が提出された。

- ・ 日本人健康成人を対象に IDegAsp 及び IDeg が投与された単回投与試験 (1788 試験) 及び反復投与試験 (1790 試験)
- ・ 日本人 1 型糖尿病患者を対象に本配合剤が投与された単回投与試験 (1983 試験)
- ・ トレーバ注の承認申請時に評価済みの日本人 1 型糖尿病患者に IDeg が投与された反復投与試験 (1996 試験)
- ・ トレーバ注の承認申請時に評価済みの 2 型糖尿病患者に IDeg が投与された第 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

また、参考資料として、海外の 25 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、1983、1996 試験を除き、NGSP 値で表記されている。

<IDegAsp の検討試験>

(1) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人を対象とした IDegAsp の単回投与試験 (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、IDegAsp 及び IDeg 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。

用法・用量は、容量比として IDeg (1200 nmol/mL) と IAsp (600 nmol/mL) を各 50 %含有する IDegAsp (IDegAsp (製剤 50A)) 0.9 単位/kg、IDeg (製剤 B) 0.3、0.6、1.2 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。

薬物動態について、IDegAsp (製剤 50A) 0.9 単位/kg を単回皮下投与したとき、IAsp の

²⁰ 外国人健康成人男女を対象とした無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験。用法・用量は、IDegAsp (製剤 30 B) 及び本配合剤 0.5 単位/kg を単回皮下投与とされた。

AUC_{0-inf,SD} (幾何平均値 (変動係数 %)、以下同様) は 2133 (16) pmol・h/L、C_{max,SD} は 848 (11) pmol/L、t_{max,SD} (中央値 (最小値-最大値)) は 1.2 (0.8-1.5) 時間、t_{1/2,SD} (調和平均値 (変動係数 %)) は 1.3 (33.5) 時間であった。

IDegAsp (製剤 50A) 0.9 単位/kg 及び IDeg (製剤 B) 0.3、0.6 及び 1.2 単位/kg を単回皮下投与時の IDeg の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 IDegAsp 及び IDeg を単回皮下投与時の IDeg の薬物動態パラメータ

パラメータ	IDegAsp (製剤 50A)	IDeg (製剤 B)		
	0.9 単位 (n=6)	0.3 単位/kg (n=6)	0.6 単位/kg (n=6)	1.2 単位/kg (n=6)
AUC _{0-inf,SD} (pmol・h/L)	133420 (12)	74667 (11)	134935 (14)	248735 (13)
C _{max,SD} (pmol/L)	4427 (17)	2058 (31)	4279 (24)	6860 (33)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	13.0 (10.0-20.0)	17.0 (10.0-36.0)	13.0 (10.0-18.0)	15.0 (8.0-20.0)
t _{1/2,SD} ^{b)} (h)	11.0 (23.5)	15.9 (30.7)	13.5 (18.3)	12.9 (26.0)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{0-inf,SD} : 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,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

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) 調和平均値 (変動係数 %)

IDeg の AUC_{0-inf,SD} 及び C_{max,SD} について、IDegAsp (製剤 50A) 0.9 単位/kg 投与時に対する IDeg (製剤 B) 0.6 単位/kg 投与時の幾何平均の比 (IDeg (製剤 B) 投与時/IDegAsp (製剤 50A) 投与時) の推定値とその 95 %信頼区間は 1.01 [0.88, 1.16] 及び 0.97 [0.71, 1.31] であった。

薬力学について、プラセボ、IDegAsp (製剤 50A) 0.9 単位/kg、IDeg (製剤 B) 0.3、0.6 及び 1.2 単位/kg を単回皮下投与時の薬力学パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 プラセボ、IDegAsp 及び IDeg を単回皮下投与時の薬力学パラメータ

パラメータ	プラセボ (n=8)	IDegAsp (製剤 50A)	IDeg (製剤 B)		
		0.9 単位 (n=6)	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)	5524 (26)	1241 (46)	2853 (31)	5002 (32)
GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	1.5 (30)	9.0 (30)	1.6 (35)	3.1 (24)	5.8 (19)
tGIR _{max,SD} ^{a)} (h)	13.1 (5.7-24.0)	2.5 (1.9-3.0)	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)	0.33 (0.09)	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,SD} : 投与後 0~24 時間の GIR 推移曲線下面積、GIR_{max,SD} : 最大 GIR、tGIR_{max,SD} : GIR_{max,SD} 到達時間、AUC_{GIR,12-24h/AUC_{GIR,0-24h} : 投与後 0~24 時間と投与後 12~24 時間の 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)

安全性について、有害事象は 32 例中 3 例 (IDeg (製剤 B) 1.2 単位/kg 群 : 左大腿部血腫 1 例、IDegAsp (製剤 50A) 群 : 歯の障害 1 例、プラセボ群 : 耳鳴 1 例) に認められ、左大腿部血腫 (中等度) 以外は軽度の事象であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。低血糖症状及び注射部位反応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、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 IDegAsp の反復投与試験 (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、IDegAsp 及び IDeg 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。

用法・用量は、容量比としてIDeg (600 nmol/mL) を70%とIAsp (600 nmol/mL) を30%含有するIDegAsp (IDegAsp (製剤30B))、IDeg (600 nmol/mL) を55%とIAsp (600 nmol/mL) を45%含有するIDegAsp (IDegAsp (製剤45B))、IDeg (製剤D及び製剤E) 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。

薬物動態について、IDegAsp (製剤 30B) 及び IDegAsp (製剤 45B) 0.1 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与時の IAsp の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 IDegAsp 0.1 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与時の IAsp の薬物動態パラメータ

パラメータ	測定日	IDegAsp	
		製剤 30B (n=6)	製剤 45B (n=6)
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	投与 1 日目	130 (73.2)	273 (38.5)
	投与 6 日目	141 (39.0)	263 (44.7)
AUC _{0-6h} (pmol·h/L)	投与 1 日目	106 (86.1)	255 (39.5)
	投与 6 日目	130 (38.3)	245 (41.9)
C _{max} (pmol/L)	投与 1 日目	80.1 (47.9)	148 (21.0)
	投与 6 日目	116 (35.7)	186 (31.8)
t _{max} ^{a)} (h)	投与 1 日目	0.67 (0.5-0.8)	0.59 (0.5-1.0)
	投与 6 日目	0.50 (0.5-0.7)	0.67 (0.5-0.8)
t _{1/2} ^{b)} (h)	投与 1 日目	1.02 (50.4)	0.89 (34.8)
	投与 6 日目	0.61 (56.6)	0.82 (65.5)

幾何平均値 (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_{0-6h}: 投与後 0~6 時間までの血清中濃度-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 %)

IDegAsp (製剤 30B 及び製剤 45B) 及び IDeg (製剤 D 及び製剤 E) 0.1 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与時の IDeg の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 IDegAsp 及び IDeg 0.1 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与時の IDeg の薬物動態パラメータ

パラメータ	測定日	IDegAsp		IDeg	
		製剤 30B (n=6)	製剤 45B (n=6)	製剤 D (n=6)	製剤 E (n=6)
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	—	10366 (18.6)	8681 (23.8)	16419 (19.1)	18959 (21.9)
AUC _{0-24h} (pmol·h/L)	投与 1 日目	7948 (43.6)	7367 (13.9)	11797 (19.2)	12885 (8.1)
	投与 6 日目	9365 (15.6)	7753 (18.8)	13738 (17.1)	16009 (13.0)
C _{max} (pmol/L)	投与 1 日目	603 (37.9)	564 (16.0)	891 (25.7)	932 (23.4)
	投与 6 日目	742 (8.4)	636 (19.9)	1030 (13.1)	1180 (9.7)
t _{max} ^{a)} (h)	投与 1 日目	8.0 (4.0-12.0)	8.0 (4.0-10.0)	8.0 (8.0-10.0)	8.0 (8.0-18.0)
	投与 6 日目	8.0 (4.0-8.0)	4.0 (4.0-10.0)	8.0 (4.0-8.0)	8.0 (4.0-8.0)
t _{1/2} ^{b)} (h)	投与 1 日目	—	—	—	—
	投与 6 日目	6.6 (13.5)	6.6 (31.5)	10.1 (31.2)	9.1 (58.0)

幾何平均値 (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}: 投与後 0~24 時間の血清中濃度-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。

安全性について、有害事象は 32 例中 1 例 (IDegAsp (製剤 30B) 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。低血糖症状は認められな

った。注射部位反応は4例（IDeg（製剤D）群1例、IDeg（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²¹には該当しなかった。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、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) 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本配合剤の単回投与試験(5.3.4.2.1:1983試験<2010年1月~4月>)

日本人1型糖尿病患者²²（目標被験者数20例）を対象に、本配合剤を単回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、IAspのプロタミン結晶性中間型画分と可溶性超速効型画分を70:30のモル比で含有する二相性の混合製剤（ノボラピッド30ミックス注、以下、「BIAsp30」）を対照とした無作為化二重盲検²³2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本配合剤及びBIAsp30を0.5単位/kg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13~21日間とされた。

総投与例数21例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象とされた。1例が有害事象により治験を中止した。

薬物動態²⁴について、本配合剤及びBIAsp30を0.5単位/kg単回皮下投与時のIAspの薬物動態パラメータは、表8のとおりであった。

表8 本配合剤及びBIAsp30を0.5単位/kg単回皮下投与時のIAspの薬物動態パラメータ

パラメータ	本配合剤 0.5単位/kg (n=21)	BIAsp30 0.5単位/kg (n=21)
AUC _{0-12h,SD} (pmol·h/L)	813 (53)	2246 (71)
C _{max,SD} (pmol/L)	280 (49)	415 (46)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	1.2 (0.5-2.8)	1.5 (0.7-2.5)
Onset of appearance _{SD} (min)	10 (46)	7 (54)

幾何平均値（変動係数 %）

AUC_{0-12h,SD}: 投与後0~12時間の血清中濃度-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、Onset of appearance_{SD}: IAspの血清中濃度が30 pmol/Lを初めて超えるまでの投与後からの時間

a) 中央値（最小値-最大値）

本配合剤を0.5単位/kg単回皮下投与時のIDegの薬物動態パラメータについて、AUC_{0-120h,SD}（幾何平均値（変動係数 %）、以下同様）は66178 (45) pmol·h/L、C_{max,SD}は2068 (36) pmol/L、t_{max,SD}（中央値（最小値-最大値））は12 (6-24) 時間、t_{1/2,SD}（調和平均値（変動係数 %））は11 (62) 時間であった。

²¹ 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。

²² 主な選択基準: インスリン療法期間が12ヵ月以上で、0.2単位/kg/日超のインスリン療法を実施しており、HbA1c (JDS値)が10.0%以下、BMIが18.0以上28.0 kg/m²以下の20歳以上65歳以下の1型糖尿病患者。

²³ 治験薬を含むカートリッジが被験者及び治験責任医師・治験協力者に見えないようにした上で、試験の評価に関与しない他の医療従事者により治験薬が投与された。

²⁴ BIAsp30のBasal画分はプロタミン結晶化したIAspであり、投与後4~5時間以降ではその寄与が大きくなるため、IAspの薬物動態について本配合剤とBIAsp30を直接比較できないと申請者は説明している。

薬力学について、本配合剤及び BIAsp30 を 0.5 単位/kg 単回皮下投与時の薬力学パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 本配合剤及び BIAsp30 を 0.5 単位/kg 単回皮下投与時の薬力学パラメータ

パラメータ	本配合剤 0.5 単位/kg (n=21)	BIAsp30 0.5 単位/kg (n=21)
AUC _{GIR,0-24h,SD} (mg/kg)	1170 (52)	1856 (47)
GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	3.0 (32)	4.5 (38)
tGIR _{max,SD} ^{a)} (h)	2.3 (1.1-4.1)	3.3 (1.5-6.3)
Onset of action _{SD} (min)	31 (49)	30 (31)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{GIR,0-24h,SD}: 投与後 0~24 時間の GIR 推移曲線下面積、GIR_{max,SD}: 最大 GIR、tGIR_{max,SD}: 最大 GIR 到達時間、Onset of action_{SD}: 血中グルコース濃度がベースラインから 5 mg/dL 減少するまでの投与後からの時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

安全性について、有害事象は 21 例中 1 例 (BIAsp30 投与時: バセドウ病/上腹部痛/嘔吐) 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。重大な低血糖²⁵は認められなかった。確定低血糖²⁶は本配合剤投与時の 16 例に 54 件、BIAsp30 投与時の 18 例に 53 件、確定夜間低血糖²⁷は本配合剤投与時の 7 例に 14 件、BIAsp30 投与時の 6 例に 8 件認められた。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) 外国人 1 型糖尿病患者を対象とした同一用量の本配合剤、IDeg 単剤及び IAsp 単剤投与時の比較試験 (5.3.4.2.6 : 3857 試験<2010 年 7 月~11 月>参考資料)

外国人 1 型糖尿病患者²⁸ (目標被験者数 24 例) を対象に、本配合剤を単回投与したときの IDeg と IAsp の薬物動態と本配合剤と同一用量の IDeg 単剤及び IAsp 単剤を投与したときの各々の薬物動態を比較するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本配合剤 0.5 単位/kg、IDeg (製剤 M) 0.5 単位/kg 及び IAsp 0.5 単位/kg を腹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 27 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本配合剤を 0.5 単位/kg 単回皮下投与時の IAsp の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

²⁵ 第三者による処置が必要な低血糖

²⁶ 「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」

²⁷ 午前 0 時 0 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」

²⁸ 主な選択基準: インスリン療法期間が 12 ヶ月以上で、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。

表 10 本配合剤を 0.5 単位/kg 単回皮下投与時の IAsp の薬物動態パラメータ

パラメータ	本配合剤 0.5 単位/kg (n=27)
AUC _{0-12h,SD} (pmol·h/L)	833 (33)
C _{max,SD} (pmol/L)	252 (30)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	1.3 (0.5-2.8)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{0-12h,SD}: 投与後 0~12 時間の血清中濃度-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)

本配合剤を 0.5 単位/kg 単回皮下投与時の IDeg の薬物動態パラメータについて、AUC_{0-120h,SD} (幾何平均値 (変動係数 %)、以下同様) は 114809 (24) pmol·h/L、C_{max,SD} は 3286 (25) pmol/L、t_{max,SD} (中央値 (最小値-最大値)) は 12 (8-24) 時間、t_{1/2,SD} (調和平均値 (変動係数 %)) は 18 (31) 時間であった。

各単剤投与時に対する本配合剤投与時の IAsp 及び IDeg の薬物動態パラメータの幾何平均の比 (本配合剤投与時/各単剤投与時) の推定値とその 95 %信頼区間は、表 11 及び表 12 のとおりであった。

表 11 IAsp 単剤投与時と本配合剤投与時の IAsp の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	比 (本配合剤投与時/IAsp 単剤投与時)
AUC _{0-2h,SD} (pmol·h/L)	0.19 [0.17, 0.21]
AUC _{0-6h,SD} (pmol·h/L)	0.22 [0.20, 0.23]
AUC _{0-12h,SD} (pmol·h/L)	0.23 [0.21, 0.24]
C _{max,SD} (pmol/L)	0.19 [0.16, 0.22]

幾何平均の比の推定値とその 95 %信頼区間

AUC_{0-th,SD}: 投与後 0~t 時間の血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SD}: 最高血清中濃度

表 12 IDeg 単剤投与時と本配合剤投与時の IDeg の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	比 (本配合剤投与時/IDeg 単剤投与時)
AUC _{0-24h,SD} (pmol·h/L)	0.74 [0.69, 0.80]
AUC _{0-120h,SD} (pmol·h/L)	0.71 [0.68, 0.74]
C _{max,SD} (pmol/L)	0.75 [0.69, 0.82]

幾何平均の比の推定値とその 95 %信頼区間

AUC_{0-th,SD}: 投与後 0~t 時間の血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SD}: 最高血清中濃度

AUC_{0-12h,SD} から算出した IAsp 単剤に対する本配合剤 (投与量で補正) の相対的バイオアベイラビリティ (以下、「BA」) とその 90 %信頼区間は 0.75 [0.72, 0.79] であった。AUC_{0-120h,SD} から算出した IDeg 単剤に対する本配合剤 (投与量で補正) の相対的 BA とその 90 %信頼区間は 1.01 [0.98, 1.05] であった。

薬力学について、本配合剤及び各単剤 (IAsp 又は IDeg) を単回皮下投与時の各単剤投与時に対する本配合剤投与時の薬力学パラメータの幾何平均の比 (本配合剤投与時/IAsp 単剤投与時又は本配合剤投与時/IDeg 単剤投与時) の推定値とその 95 %信頼区間は、表 13 のとおりであった。

表 13 各単剤 (IAsp 又は IDeg) 投与時と本配合剤投与時の薬力学パラメータの比較

分類	パラメータ	比	
		(本配合剤投与時/IAsp 単剤投与時)	(本配合剤投与時/IDeg 単剤投与時)
早期 (投与後 0～6 時間)	AUC _{GIR,0-2h,SD} (mg/kg)	0.37 [0.16, 0.87]	746.9 [315.5, 1768]
	AUC _{GIR,0-6h,SD} (mg/kg)	0.42 [0.16, 1.11]	40.7 [15.3, 109]
後期 (投与後 6～24 時間)	AUC _{GIR,6-24h,SD} (mg/kg)	3.88 [1.99, 7.55]	—
	AUC _{GIR,12-24h,SD} (mg/kg)	5787 [991, 33792]	—
その他	AUC _{GIR,0-12h,SD} (mg/kg)	0.54 [0.46, 0.64]	—
	AUC _{GIR,0-24h,SD} (mg/kg)	0.69 [0.56, 0.86]	1.57 [1.26, 1.95]
	GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	0.44 [0.36, 0.52]	2.78 [2.30, 3.35]

幾何平均の比の推定値とその 95%信頼区間、—：算出されず

AUC_{GIR,t1-t2,SD}：投与後 t₁～t₂ 時間の GIR 推移曲線下面積、GIR_{max,SD}：最大 GIR

安全性について、有害事象は 27 例中 5 例（本配合剤投与時 1 例、IDeg 単剤投与時 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、鼻咽頭炎（3 例：IDeg 単剤投与時 3 例）及び頭痛（2 例：本配合剤投与時 1 例、IDeg 単剤投与時 1 例）であり、すべて軽度又は中等度であった。これらの中で、2 例の頭痛（いずれも中等度）は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。重大な低血糖²⁵は認められなかった。確定低血糖²⁶は本配合剤投与時の 4 例に 4 件、IDeg 単剤投与時の 4 例に 5 件、確定夜間低血糖²⁷は本配合剤投与時の 3 例に 3 件、IDeg 単剤投与時の 2 例に 2 件認められた。注射部位反応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所見は認められなかった。

3) 外国人 1 型糖尿病患者を対象とした IDegAsp 投与時と IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時の比較試験 (5.3.4.2.3 : 1959 試験<2008 年 4 月～8 月>参考資料)

外国人 1 型糖尿病患者²⁹（目標被験者数 53 例）を対象に、IDegAsp を単回投与したときの IDeg と IAsp の薬物動態と IDegAsp に含まれる IDeg 及び IAsp と同じ用量の IDeg 単剤及び IAsp 単剤を同時投与したときの各々の薬物動態を比較するため、無作為化二重盲検²³ 不完備型ブロック法 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、表 14 に示した 9 つの投与方法（IDegAsp、IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与及び BIAsp30）のうちの 4 つの投与方法で腹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 7～15 日間とされた。

²⁹ 主な選択基準：インスリン療法期間が 12 ヶ月以上で、1.2 単位/kg/日以下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 27.0 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。

表 14 治験薬の投与方法

IDegAsp 投与	IDegAsp (製剤 30B) 0.92 単位/kg (IDeg0.64 単位/kg+IAsp0.28 単位/kg)
	IDegAsp (製剤 40C) 0.92 単位/kg (IDeg0.64 単位/kg+IAsp0.28 単位/kg)
	IDegAsp (製剤 45B) 0.92 単位/kg (IDeg0.51 単位/kg+IAsp0.41 単位/kg)
	IDegAsp (製剤 55C) 0.92 単位/kg (IDeg0.51 単位/kg+IAsp0.41 単位/kg)
IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与	IDeg (製剤 E) 0.64 単位/kg+IAsp0.28 単位/kg ^{a)}
	IDeg (製剤 D) 0.63 単位/kg+IAsp0.28 単位/kg ^{b)}
	IDeg (製剤 E) 0.51 単位/kg+IAsp0.41 単位/kg ^{c)}
	IDeg (製剤 D) 0.51 単位/kg+IAsp0.41 単位/kg ^{d)}
BIAsp30 投与	BIAsp30 0.64 単位/kg

IDegAsp (製剤 30B) : 容量比として IDeg (600 nmol/mL) を 70%、IAsp (600 nmol/mL) を 30%含有する

IDegAsp (製剤 40C) : 容量比として IDeg (900 nmol/mL) を 60%、IAsp (600 nmol/mL) を 40%含有する

IDegAsp (製剤 45B) : 容量比として IDeg (600 nmol/mL) を 55%、IAsp (600 nmol/mL) を 45%含有する

IDegAsp (製剤 55C) : 容量比として IDeg (900 nmol/mL) を 45%、IAsp (600 nmol/mL) を 55%含有する

a) IDegAsp (製剤 30B) に相当する用量の IDeg (製剤 E) 単剤と IAsp 単剤の同時投与

b) IDegAsp (製剤 40C) に相当する用量の IDeg (製剤 D) 単剤と IAsp 単剤の同時投与

c) IDegAsp (製剤 45B) に相当する用量の IDeg (製剤 E) 単剤と IAsp 単剤の同時投与

d) IDegAsp (製剤 55C) に相当する用量の IDeg (製剤 D) 単剤と IAsp 単剤の同時投与

総投与例数 55 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。2 例がグルコースクランプの不備及び中止基準への該当のため治験を中止した。

薬物動態について、IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時に対する IDegAsp 投与時の IAsp 及び IDeg の薬物動態パラメータの幾何平均の比 (IDegAsp 投与時/IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時) の推定値とその 95%信頼区間は、表 15 及び表 16 のとおりであった。

表 15 IDegAsp 投与時と、IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時の IAsp の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	比較した製剤	比 (IDegAsp 投与時/IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時)
AUC _{0-2h,SD} (pmol·h/L)	IDegAsp (製剤 30B) /IDeg+IAsp	0.68 [0.61, 0.75]
	IDegAsp (製剤 40C) /IDeg+IAsp	0.71 [0.64, 0.78]
	IDegAsp (製剤 45B) /IDeg+IAsp	0.68 [0.60, 0.76]
	IDegAsp (製剤 55C) /IDeg+IAsp	0.67 [0.60, 0.74]
C _{max,SD} (pmol/L)	IDegAsp (製剤 30B) /IDeg+IAsp	0.72 [0.64, 0.79]
	IDegAsp (製剤 40C) /IDeg+IAsp	0.73 [0.67, 0.80]
	IDegAsp (製剤 45B) /IDeg+IAsp	0.69 [0.62, 0.78]
	IDegAsp (製剤 55C) /IDeg+IAsp	0.70 [0.63, 0.77]

幾何平均の比の推定値とその 95%信頼区間

AUC_{0-2h,SD} : 投与後 0~2 時間の血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SD} : 最高血清中濃度

表 16 IDegAsp 投与時と、IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時の IDeg の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	比較した製剤	比 (IDegAsp 投与時/IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時)
AUC _{0-inf,SD} (pmol·h/L)	IDegAsp (製剤 30B) /IDeg+IAsp	1.05 [0.95, 1.16]
	IDegAsp (製剤 40C) /IDeg+IAsp	1.01 [0.93, 1.10]
	IDegAsp (製剤 45B) /IDeg+IAsp	1.04 [0.94, 1.16]
	IDegAsp (製剤 55C) /IDeg+IAsp	1.07 [0.98, 1.18]
C _{max,SD} (pmol/L)	IDegAsp (製剤 30B) /IDeg+IAsp	1.03 [0.93, 1.14]
	IDegAsp (製剤 40C) /IDeg+IAsp	1.05 [0.96, 1.15]
	IDegAsp (製剤 45B) /IDeg+IAsp	0.96 [0.86, 1.07]
	IDegAsp (製剤 55C) /IDeg+IAsp	1.13 [1.03, 1.24]

幾何平均の比の推定値とその 95%信頼区間

AUC_{0-inf,SD} : 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,SD} : 最高血清中濃度

薬力学について、IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時に対する IDegAsp 投与時の薬力学パラメータ幾何平均の比 (IDegAsp 投与時/IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時) の推定値とその 95%信頼区間は、表 17 のとおりであった。

表 17 IDegAsp 投与時と、IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時の薬力学パラメータの比較

パラメータ	比較した製剤	比 (IDegAsp 投与時/IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時)
AUC _{GIR,0-6h,SD} (mg/kg)	IDegAsp (製剤 30B) /IDeg+IAsp	0.97 [0.88, 1.06]
	IDegAsp (製剤 40C) /IDeg+IAsp	1.00 [0.92, 1.09]
	IDegAsp (製剤 45B) /IDeg+IAsp	0.98 [0.88, 1.08]
	IDegAsp (製剤 55C) /IDeg+IAsp	1.02 [0.93, 1.11]
AUC _{GIR,0-24h,SD} (mg/kg)	IDegAsp (製剤 30B) /IDeg+IAsp	1.04 [0.94, 1.14]
	IDegAsp (製剤 40C) /IDeg+IAsp	1.12 [1.03, 1.22]
	IDegAsp (製剤 45B) /IDeg+IAsp	1.08 [0.97, 1.19]
	IDegAsp (製剤 55C) /IDeg+IAsp	1.12 [1.02, 1.23]
GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	IDegAsp (製剤 30B) /IDeg+IAsp	0.94 [0.86, 1.03]
	IDegAsp (製剤 40C) /IDeg+IAsp	0.95 [0.87, 1.03]
	IDegAsp (製剤 45B) /IDeg+IAsp	0.93 [0.84, 1.03]
	IDegAsp (製剤 55C) /IDeg+IAsp	0.96 [0.88, 1.05]

幾何平均の比の推定値とその 95%信頼区間

AUC_{GIR,0-t,SD} : 投与後 0~t 時間の GIR 推移曲線下面積、GIR_{max,SD} : 最大 GIR

安全性について、有害事象及び低血糖の発現状況は、表 18 のとおりであった。全体で 3 例以上に認められた有害事象は頭痛であり、すべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は、IDegAsp (製剤 55C) 投与時の 1 例に 1 件 (意識消失を伴う低血糖症：重度) が認められたが、投与 7 日後に発現が認められたことから、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。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所見は認められなかった。

表 18 有害事象、副作用及び低血糖の発現状況

投与群	有害事象 (副作用) (例数)		低血糖 (件数)		
	全体	頭痛 ^{a)}	重大でない低血糖 ^{b)}	低血糖症状 ^{c)}	重大な低血糖 ^{d)}
全体	20 (9)	12 (9)	190	2	1
IDegAsp (製剤 30B)	3 (1)	3 (1)	20	0	0
IDegAsp (製剤 40C)	8 (6)	6 (6)	38	1	0
IDegAsp (製剤 45B)	4 (3)	3 (3)	25	0	0
IDegAsp (製剤 55C)	4 (1)	2 (1)	25	1	1
IDeg (製剤 E) 0.64 単位/kg+IAsp0.28 単位/kg	5 (2)	2 (1)	16	0	0
IDeg (製剤 D) 0.63 単位/kg+IAsp0.28 単位/kg	6 (2)	6 (2)	26	0	0
IDeg (製剤 E) 0.51 単位/kg+IAsp0.41 単位/kg	1 (0)	0 (0)	10	0	0
IDeg (製剤 D) 0.51 単位/kg+IAsp0.41 単位/kg	4 (0)	2 (0)	20	0	0
BIAsp30	2 (0)	1 (0)	10	0	0

a) 全体で 3 例以上に認められた有害事象

b) 第三者による処置が必要なく、血糖値が 56 mg/dL 未満

c) 低血糖に起因する症状があるが、血糖値は未確認

d) 第三者による処置が必要な低血糖

4) 外国人 1 型糖尿病患者を対象とした本配合剤の単回投与試験 (5.3.4.2.4 : 3539 試験 < 2009 年 9 月 ~ 12 月 > 参考資料)

外国人 1 型糖尿病患者³⁰⁾ (目標被験者数 30 例) を対象に、本配合剤を単回投与したときの薬力学及び薬物動態の用量反応関係を比較するため、無作為化二重盲検²³⁾ 不完備型ブロック法 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本配合剤の 0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg 並びに BIAsp30 の 0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg の 6 通りの組み合わせのうち、4 つの投与方法 (選択された 2 用量で本配合剤投与 2

³⁰⁾ 主な選択基準：インスリン療法期間が 12 ヶ月以上で、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。

回と BIAsp30 投与 2 回) で腹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 13~21 日間とされた。

総投与例数 33 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。2 例が同意撤回のため治験を中止した。

薬物動態²⁴について、本配合剤及び BIAsp30 単回皮下投与時の IAsp 及び IDeg の薬物動態パラメータは、表 19 及び表 20 のとおりであった。

表 19 本配合剤及び BIAsp30 単回皮下投与時の IAsp の薬物動態パラメータ

パラメータ	本配合剤			BIAsp30		
	0.4 単位/kg (n=21)	0.6 単位/kg (n=20)	0.8 単位/kg (n=20)	0.4 単位/kg (n=22)	0.6 単位/kg (n=20)	0.8 単位/kg (n=21)
AUC _{0-12h,SD} (pmol·h/L)	669 (35)	1105 (32)	1444 (31)	1587 (35)	2338 (37)	3063 (29)
C _{max,SD} (pmol/L)	257 (29)	351 (28)	481 (30)	342 (27)	497 (28)	663 (32)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	1.2 (0.5-2.0)	1.4 (0.9-2.8)	1.4 (0.7-2.0)	1.4 (0.7-2.8)	1.5 (0.5-2.8)	1.4 (0.9-2.0)
Onset of appearance _{SD} (min)	14 (32)	17 (34)	15 (30)	12 (34)	11 (43)	8 (52)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{0-12h,SD}: 投与後 0~12 時間の血清中濃度-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、Onset of appearance_{SD}: IAsp の血清中濃度が 30 pmol/L を初めて超えるまでの投与後からの時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

表 20 本配合剤単回皮下投与時の IDeg の薬物動態パラメータ

パラメータ	0.4 単位/kg (n=21)	0.6 単位/kg (n=20)	0.8 単位/kg (n=20)
AUC _{0-inf,SD} (pmol·h/L)	65441 (34)	96748 (25)	120584 (22)
AUC _{0-24h,SD} (pmol·h/L)	33532 (24)	44921 (21)	56126 (18)
C _{max,SD} (pmol/L)	2053 (25)	2721 (22)	3373 (19)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	11.0 (6.0-7.0)	13.0 (8.0-20.0)	12.5 (8.0-19.0)
t _{1/2,SD} ^{b)} (h)	16.2 (26)	18.0 (32)	18.3 (16)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{0-inf,SD}: 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,SD}: 投与後 0~24 時間の血清中濃度-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

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、本配合剤及び BIAsp30 単回皮下投与時の薬力学パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 本配合剤及び BIAsp30 単回皮下投与時の薬力学パラメータ

パラメータ	本配合剤			BIAsp30		
	0.4 単位/kg (n=21)	0.6 単位/kg (n=20)	0.8 単位/kg (n=20)	0.4 単位/kg (n=22)	0.6 単位/kg (n=20)	0.8 単位/kg (n=21)
AUC _{GIR,0-24h,SD} (mg/kg)	1681 (34)	2700 (42)	3603 (25)	2321 (39)	3234 (38)	3955 (30)
GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	3.8 (32)	6.0 (38)	6.9 (32)	5.9 (31)	7.5 (39)	8.8 (26)
tGIR _{max,SD} ^{a)} (h)	2.3 (1.5-3.7)	2.1 (1.5-3.7)	2.3 (1.9-4.9)	2.6 (1.2-5.0)	2.8 (1.4-4.9)	2.3 (1.8-5.0)
Onset of action _{SD} (min)	32 (45)	24 (63)	24 (52)	24 (51)	28 (41)	24 (47)

幾何平均値 (変動係数 %)

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

Onset of action_{SD}: 血中グルコース濃度がベースラインから 5 mg/dL 減少するまでの投与後からの時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

安全性について、有害事象は 33 例中 15 例 (本配合剤投与時 7 例、BIAsp30 投与時 10 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、鼻咽頭炎 (6 例: 本配合剤の 0.4 単位/kg 投与時 3 例、0.8 単位/kg 投与時 1 例、BIAsp30 の 0.4 単位/kg 投与時 1 例、0.6 単位/kg 投与時 1 例、0.8 単位/kg 投与時 1 例) 及び頭痛 (4 例: 本配合剤の 0.6 単位/kg 投与時 1 例、0.8 単位/kg 投与時 2 例、BIAsp30 の 0.4 単位/kg 投与時 1 例、0.6 単位/kg 投与時 1 例、0.8 単

位/kg 投与時 1 例) であった。これらの事象はいずれも軽度又は中等度であったが、本配合剤の 0.8 単位/kg 投与時 1 例 1 件、BIAsp30 の 0.6 単位/kg 投与時 1 例 1 件及び BIAsp30 の 0.8 単位/kg 投与時 1 例 1 件 (いずれも同一被験者で中等度) の頭痛は副作用と判断された。重大な低血糖²⁵は本配合剤の 0.4 単位/kg 投与時の 1 例に 1 件認められた。確定低血糖²⁶は本配合剤では 0.4 単位/kg 投与時の 13 例に 16 件、0.6 単位/kg 投与時の 5 例に 9 件、0.8 単位/kg 投与時の 8 例に 11 件、BIAsp30 では 0.4 単位/kg 投与時の 5 例に 5 件、0.6 単位/kg 投与時の 7 例に 7 件、0.8 単位/kg 投与時の 8 例に 11 件認められた。確定夜間低血糖²⁷は本配合剤では 0.4 単位/kg 投与時の 7 例に 7 件、0.6 単位/kg 投与時の 3 例に 4 件、0.8 単位/kg 投与時の 4 例に 4 件、BIAsp30 では 0.6 単位/kg 投与時の 2 例に 2 件、0.8 単位/kg 投与時の 6 例に 6 件認められた。注射部位反応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所見は認められなかった。

5) 外国人 2 型糖尿病患者を対象とした本配合剤の単回投与試験 (5.3.4.2.14:1978 試験<2010 年 5 月~11 月>参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者³¹ (目標被験者数 36 例) を対象に、本配合剤を単回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²³ 不完備型ブロック法 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本配合剤の 0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg 並びに BIAsp30 の 0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg の 6 通りの組み合わせのうち、4 つの投与方法 (選択された 2 用量で本配合剤投与 2 回と BIAsp30 投与 2 回) で腹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 13~21 日間とされた。

総投与例数 39 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。3 例がプロトコル不遵守 (1 例) 及び同意撤回 (2 例) のため治験を中止した。

薬物動態²⁴について、本配合剤及び BIAsp30 単回皮下投与時の IAsp 及び本配合剤単回皮下投与時の IDeg の薬物動態パラメータは、表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 22 本配合剤及び BIAsp30 単回皮下投与時の IAsp の薬物動態パラメータ

パラメータ	本配合剤			BIAsp30		
	0.4 単位/kg (n=24)	0.6 単位/kg (n=25)	0.8 単位/kg (n=25)	0.4 単位/kg (n=24)	0.6 単位/kg (n=24)	0.8 単位/kg (n=24)
AUC _{0-12h,SD} (pmol·h/L)	712 (47)	1141 (45)	1628 (20)	1669 (46)	2209 (48)	3041 (23)
C _{max,SD} (pmol/L)	193 (42)	285 (41)	377 (30)	294 (45)	392 (45)	534 (31)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	1.3 (0.8-3.0)	1.7 (0.8-2.8)	1.7 (0.8-3.0)	2.2 (0.8-3.0)	2.3 (1.2-4.0)	2.1 (1.0-4.0)
Onset of appearance _{SD} (min)	18 (42)	21 (34)	16 (50)	15 (46)	15 (48)	11 (51)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{0-12h,SD}: 投与後 0~12 時間の血清中濃度-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、Onset of appearance_{SD}: IAsp の血清中濃度が 30 pmol/L を初めて超えるまでの投与後からの時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

³¹ 主な選択基準: インスリン療法期間が 3 ヶ月以上で、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 35.0 kg/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。

表 23 本配合剤単回皮下投与時の IDeg の薬物動態パラメータ

パラメータ	0.4 単位/kg (n=24)	0.6 単位/kg (n=25)	0.8 単位/kg (n=25)
AUC _{0-inf,SD} (pmol·h/L)	69799 (23)	99128 (20)	138934 (20)
AUC _{0-24h,SD} (pmol·h/L)	27938 (29)	37860 (33)	45552 (27)
C _{max,SD} (pmol/L)	1722 (31)	2403 (34)	2854 (25)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	13.0 (8.0-20.0)	15.0 (11.0-36.0)	15.0 (11.0-20.0)
t _{1/2,SD} ^{b)} (h)	16.8 (51)	17.7 (32)	21.8 (36)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{0-inf,SD}: 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,SD}: 投与後 0~24 時間の血清中濃度-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

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、本配合剤及び BIAsp30 単回皮下投与時の薬力学パラメータは、表 24 のとおりであった。

表 24 本配合剤及び BIAsp30 単回皮下投与時の薬力学パラメータ

パラメータ	本配合剤			BIAsp30		
	0.4 単位/kg (n=23)	0.6 単位/kg (n=24)	0.8 単位/kg (n=25)	0.4 単位/kg (n=23)	0.6 単位/kg (n=23)	0.8 単位/kg (n=24)
AUC _{GIR,0-24h,SD} (mg/kg)	423 (74)	1082 (53)	1318 (53)	956 (60)	1775 (39)	2191 (44)
GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	1.4 (55)	2.6 (43)	2.9 (57)	2.4 (55)	4.0 (39)	4.4 (43)
tGIR _{max,SD} ^{a)} (h)	2.8 (0.3-5.3)	3.3 (1.9-5.0)	3.3 (1.5-26)	3.3 (1.9-5.3)	3.3 (1.9-6.1)	3.5 (1.9-5.3)
Onset of action _{SD} (min)	64 (67)	66 (34)	52 (55)	58 (46)	47 (43)	34 (49)

幾何平均値 (変動係数 %)

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

Onset of action_{SD}: 血中グルコース濃度がベースラインから 5 mg/dL 減少するまでの投与後からの時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

安全性について、有害事象は 39 例中 20 例 (本配合剤投与時 39 例中 14 例、BIAsp30 投与時 37 例中 11 例) に認められた。いずれかの投与群で 3 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (10 例: 本配合剤では 0.6 単位/kg 投与時 5 例、0.8 単位/kg 投与時 2 例、BIAsp30 では 0.4 単位/kg 投与時 3 例、0.6 単位/kg 投与時 1 例、0.8 単位/kg 投与時 3 例) のみであった。頭痛はすべて軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。重大な低血糖²⁵は認められなかった。確定低血糖²⁶は本配合剤の 0.4 単位/kg 投与時の 1 例に 1 件、確定夜間低血糖³²は本配合剤の 0.4 単位/kg 投与時の 1 例に 1 件認められた。注射部位反応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所見は認められなかった。

6) 外国人 1 型糖尿病患者 (若年成人及び高齢者) を対象とした本配合剤の単回投与試験 (5.3.3.3.1: 1981 試験<2010 年 8 月~11 月>参考資料)

外国人若年及び高齢の 1 型糖尿病患者³³ (目標被験者数 24 例 (各 12 例)) を対象に、本配合剤を単回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²³2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本配合剤及び BIAsp30 を 0.5 単位/kg 大腿部に単回皮下投与とされた。各

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 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。

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 28 例（若年成人 13 例、高齢者 15 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。

薬物動態について³⁴、若年成人に対する高齢者の IAsp の $AUC_{0-12h,SD}$ 及び $C_{max,SD}$ の幾何平均の比（高齢者/若年成人）の推定値とその 95 %信頼区間はそれぞれ 1.27 [0.97, 1.65] 及び 1.39 [0.98, 1.96] であり、IDeg の $AUC_{0-120h,SD}$ 及び $C_{max,SD}$ の幾何平均の比（高齢者/若年成人）の推定値とその 95 %信頼区間はそれぞれ 1.12 [0.89, 1.40] 及び 1.24 [0.97, 1.59] であった。

IAsp について、 $t_{max,SD}$ （中央値（最小値-最大値）、以下同様）は、若年成人及び高齢者で 1.3 (0.7-3.0) 及び 1.2 (0.7-2.3) 時間、IAsp の血清中濃度が 30 pmol/L を初めて超えるまでの投与後からの時間（以下、「Onset of appearance_{SD}」）は 13 (35) 及び 13 (46) 分であった。IDeg について、 $t_{max,SD}$ は 14 (7-18) 及び 13 (9-18) 時間であった。

薬力学について、若年成人及び高齢者における本配合剤単回皮下投与時の薬力学パラメータは、表 25 のとおりであった。

表 25 若年成人及び高齢者における本配合剤単回皮下投与時の薬力学パラメータ

パラメータ	若年成人 (n=13)	高齢者 (n=15)
$AUC_{GIR,0-6h,SD}$ (mg/kg)	1001 (25)	909 (45)
$AUC_{GIR,0-24h,SD}$ (mg/kg)	1786 (28)	1794 (62)
$GIR_{max,SD}$ (mg/kg/min)	4.4 (30)	3.9 (53)
$tGIR_{max,SD}^a$ (h)	2.3 (1.5-4.1)	2.8 (1.9-4.5)
Onset of action _{SD} (min)	20 (66)	23 (55)

幾何平均値（変動係数 %）

$AUC_{GIR,0-6h,SD}$ ：投与後 0～6 時間の GIR 推移曲線下面積、 $AUC_{GIR,0-24h,SD}$ ：投与後 0～24 時間の GIR 推移曲線下面積、 $GIR_{max,SD}$ ：最大 GIR、 $tGIR_{max,SD}$ ：最大 GIR 到達時間、Onset of action_{SD}：血中グルコース濃度がベースラインから 5 mg/dL 減少するまでの投与後からの時間

a) 中央値（最小値-最大値）

若年成人に対する高齢者の $AUC_{GIR,0-24h,SD}$ 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 1.01 [0.69, 1.47] であった。

安全性について、有害事象は 28 例中 9 例（本配合剤投与時 5 例、BIAsp30 投与時 4 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（6 例：若年成人の本配合剤投与時 2 例、高齢者の本配合剤投与時 1 例、若年成人の BIAsp30 投与時 2 例、高齢者の BIAsp30 投与時 1 例）及び鼻咽頭炎（2 例：若年成人の本配合剤投与時 1 例、若年成人の BIAsp30 投与時 1 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。重大な低血糖²⁵は認められなかった。確定低血糖²⁶は本配合剤投与時の 17 例に 34 件（若年成人 8 例 15 件、高齢者 9 例 19 件）、BIAsp30 投与時の 11 例に 21 件（若年成人 5 例 5 件、高齢者 6 例 16 件）、確定夜間低血糖³²は本配合剤投与時の 4 例に 4 件（若年成人 1 例 1 件、高齢者 3 例 3 件）、BIAsp30 投与時の 2 例に 2 件（若年成人 1 例 1 件、高齢者 1 例 1 件）認められた。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所見は認められなかった。

³⁴ 血清中 IAsp 及び IDeg 濃度が外れ値となった 1 例を除いて算出。

7) 外国人1型糖尿病患者（小児、青少年及び成人）を対象とした本配合剤の単回投与試験
 (5.3.3.3.2 : 1982 試験<2010年6月~11月>参考資料)

外国人小児、青少年及び成人1型糖尿病患者³⁵（目標被験者数36例）を対象に、本配合剤を単回投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本配合剤0.5単位/kgを腹部に単回皮下投与とされた。

総投与例数38例（小児12例、青少年13例及び成人13例）全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、成人に対する小児のIAspのAUC_{0-12h,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、それぞれ1.69 [1.02, 2.80] 及び1.66 [1.10, 2.51] であり、青少年（青少年/成人）ではそれぞれ1.14 [0.76, 1.69] 及び1.16 [0.84, 1.61] であった。成人に対する小児のIDegのAUC_{0-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、それぞれ1.42 [0.94, 2.16] 及び1.38 [1.09, 1.76] であり、青少年（青少年/成人）ではそれぞれ1.23 [0.96, 1.58] 及び1.16 [0.95, 1.42] であった。

IAspについて、t_{max,SD}（中央値（最小値-最大値）、以下同様）は、小児、青少年及び成人で1.3 (0.8-2.0)、1.2 (0.7-1.8) 及び1.0 (0.5-2.0) 時間、Onset of appearance_{SD}は8 (50)、13 (34) 及び12 (41) 分であった。IDegについて、t_{max,SD}は9.9 (8.9-18.1)、11.0 (8.9-13.2) 及び9.0 (7.1-18.0) 時間であった。

薬力学について、小児、青少年及び成人における本配合剤単回皮下投与時の薬力学パラメータは、表26のとおりであった。

表26 本配合剤単回皮下投与時の薬力学パラメータ

パラメータ	小児 (n=12)	青少年 (n=13)	成人 (n=13)
AUC _{PG baseline,0-6h,std,meal,SD} ^{a)} (mg・min/dL)	33625 (22453)	31102 (15335)	29102 (22038)
Delta PG _{max,meal,SD} (mg/dL)	221.6 (22)	191.0 (25)	167.6 (35)
PG _{max,meal,SD} (mg/dL)	340.6 (15)	317.2 (16)	290.1 (20)

幾何平均値（変動係数 %）

AUC_{PG baseline,0-6h,std,meal,SD}：単回投与後の標準食摂取後0~6時間における血漿中グルコース濃度推移曲線下面積でベースライン値を超えた部分の面積、Delta PG_{max,meal,SD}：単回投与後の標準食摂取後の最高血漿中グルコース濃度とベースラインの値の差、PG_{max,meal,SD}：最高血漿中グルコース濃度

a) 平均値（標準偏差）

安全性について、有害事象は38例中10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、鼻咽頭炎（4例：小児1例、青少年1例、成人2例）及び頭痛（2例：成人2例）であったが治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、小児の1例（鼻咽頭炎：中等度）に認められ、副作用と判断された。重大な低血糖²⁵は認められなかった。確定低血糖²⁶は19例に44件（小児6例20件、青少年5例6件、成人8例18件）、確定夜間低血糖²⁷は7例に7件（小児3例3件、成人4例4件）認められた。注射部位反応（注射部位血腫：軽度）は成人1例に認められた。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所見は認められなかった。

³⁵ 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以上1.2単位/kg/日以下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）及び青少年（12歳以上17歳以下）では3~97パーセントイルBMI及び成人（18歳以上65歳以下）では30.0kg/m²以下の1型糖尿病患者。

<IDeg の検討試験>

(1) 日本人 1 型糖尿病患者を対象とした IDeg の反復投与試験 (5.3.4.2.2 : 1996 試験<2010 年 6 月~10 月>)

日本人 1 型糖尿病患者³⁶ (目標被験者数 20 例) を対象に、IDeg 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、インスリン デテムル (以下、「デテムル」) を対照とした無作為化二重盲検²³ 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、IDeg (製剤 M : 市販予定製剤) 及びデテムル 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。1 例が同意撤回 (デテムルを 6 回投与した後 IDeg を 4 回投与した後に中止) により治験を中止した。

薬物動態について、IDeg (製剤 M : 市販予定製剤) 及びデテムル 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与時の薬物動態パラメータは、表 27 のとおりであった。

表 27 IDeg 及びデテムル 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	IDeg 0.4 単位/kg (n=21)	デテムル 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 %)

IDeg は、投与後 2~3 日で定常状態に到達し、IDeg 及びデテムル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。

IDeg 投与時及びデテムル投与時の 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、IDeg 及びデテムル 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与時の薬力学パラメータは、表 28 のとおりであった。

³⁶ 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 ヶ月以上あり、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。

表 28 IDeg 及びデテミル 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与時の薬力学パラメータ

パラメータ	IDeg 0.4 単位/kg (n=21)	デテミル 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)

IDeg 投与時及びデテミル投与時の 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。

IDeg 投与時及びデテミル投与時の 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³⁷⁾について、IDeg 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。

安全性について、有害事象は 22 例中 4 例 (IDeg 投与時 3 例 (嘔吐、末梢性浮腫、腱断裂、各 1 例)、デテミル投与時 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。重大な低血糖²⁵⁾は認められなかった。確定低血糖²⁶⁾は IDeg 投与時の 13 例に 93 件、デテミル投与時の 15 例に 76 件、確定夜間低血糖²⁷⁾は IDeg 投与時の 6 例に 16 件、デテミル投与時の 7 例に 12 件認められた。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。

(2) 外国人 1 型糖尿病患者を対象とした IDeg の反復投与試験 (5.3.4.2.8 : 1993 試験<2010 年 5 月~8 月>参考資料)

外国人 1 型糖尿病患者³⁸⁾ (目標被験者数 60 例) を対象に、IDeg 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²³⁾ 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、IDeg 又はインスリン グラルギン (以下、「グラルギン」) 0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg のうち 1 用量を 2 つの順序 (IDeg が先又はグラルギンが先) 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、IDeg 及びグラルギン 0.4、0.6、0.8 単位/kg を 1 日 1 回 8 日間皮下投与時の薬物動態パラメータは、表 29 のとおりであった。

³⁷⁾ 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。

³⁸⁾ 主な選択基準 : インスリン療法期間が 12 ヶ月以上で、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。

表 29 IDeg 及びグラルギン 0.4、0.6、0.8 単位/kg を 1 日 1 回 8 日間皮下投与時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	
	IDeg (n=21)	グラルギン (n=22)	IDeg (n=21)	グラルギン (n=22)	IDeg (n=22)	グラルギン (n=22)
AUC _{t,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_{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}: 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)

薬力学について、IDeg 及びグラルギン 0.4、0.6、0.8 単位/kg を 1 日 1 回 8 日間皮下投与時の薬力学パラメータは、表 30 のとおりであった。

表 30 IDeg 及びグラルギン 0.4、0.6、0.8 単位/kg を 1 日 1 回 8 日間皮下投与時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	
	IDeg (n=21)	グラルギン (n=22)	IDeg (n=21)	グラルギン (n=22)	IDeg (n=22)	グラルギン (n=22)
AUC _{GIR,t,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,t,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)

作用持続時間³⁷⁾について、IDeg 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 投与時には認められず、0.4 単位/kg 投与時の 3 例³⁹⁾に認められた。

安全性について、有害事象は 66 例中 15 例 (IDeg 投与時 7 例、グラルギン投与時 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: IDeg の 0.4 単位/kg 投与時 1 例、0.6 単位/kg 投与時 3 例、グラルギンの 0.4 単位/kg 投与時 2 例、0.6 単位/kg 投与時 4 例、0.8 単位/kg 投与時 2 例) 及び静脈炎 (3 例: グラルギンの 0.4 単位/kg 投与時 1 例、0.6 単位/kg 投与時 1 例、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。このうちグラルギン 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、グラルギン 0.4 単位/kg 投与時の 1 例 (胃腸出血: 重度) 及びグラルギン 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。重大な低血糖²⁵⁾はグラルギン 0.4 単位/kg 投与時の 1 例に認められた。確定低血糖²⁶⁾は IDeg 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)、グラルギン投与時の 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 IDeg 投与時の 13 例に 17 件 (5 例 6 件、3 例 5 件及び 5 例 6 件)、グラルギン投与時の 16 例に 25 件 (2 例 2 件、8 例 11 件及び 6 例 12 件) に認められた。注射部位反応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

³⁹⁾ 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。

タルサイン、心電図において臨床的に問題となる所見は認められなかった。

(3) 2型糖尿病患者を対象とした IDeg の第 III 相国際共同治験 (3586 試験) における PPK 解析

690 点の血漿中 IDeg 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 24.8 kg/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 31 のとおりであった。

表 31 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

<審査の概略>

(1) 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。本配合剤投与時の IA_{sp} の薬物動態の類似性について、日本人 1 型糖尿病患者 (1983 試験) と外国人 1 型糖尿病患者 (3857 試験) において、本配合剤 0.5 単位/kg を単回皮下投与したときの IA_{sp} の薬物動態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 型糖尿病患者に本配合剤 0.5 単位/kg を単回皮下投与したときの IA_{sp} 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=27)
AUC _{0-12h,SD} (pmol·h/L)	813 (53)	833 (33)
C _{max,SD} (pmol/L)	280 (49)	252 (30)
t _{max,SD} ^{a)} (h)	1.2 (0.5-2.8)	1.3 (0.5-2.8)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC_{0-12h,SD}: 投与後 0~12 時間の血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SD}: 最高血清中濃度 t_{max,SD}: 最高血中濃度到達時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

日本人及び外国人 1 型糖尿病患者における本配合剤単回投与後 12 時間までの平均血清中 IA_{sp} 濃度の推移は、図 1 のとおりであった。本配合剤単回投与後の IA_{sp} の Onset of appearance は日本人で 10 分 (幾何平均値、以下同様)、外国人で 14~17 分であった。本配合剤単回投

与後の IAsp の半減期 ($t_{1/2}$) は日本人で 1.3 時間 (調和平均値、以下同様)、外国人で 1.2~1.4 時間であり、同様であった。

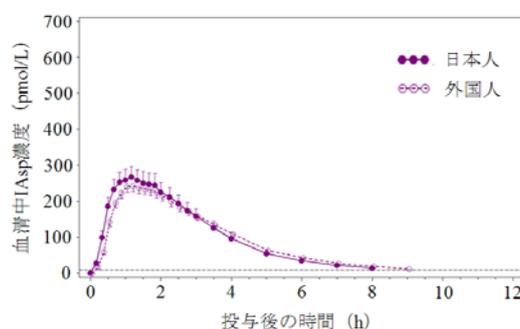


図1 日本人及び外国人 1 型糖尿病患者における本配合剤単回投与後 12 時間までの平均血清中 IAsp 濃度の推移

以上より、本配合剤の IAsp の薬物動態の特性は日本人及び外国人 1 型糖尿病患者で同様であると考える。

IDeg の薬物動態の類似性について、3857 試験における本配合剤投与時と IDeg 投与時では IDeg の薬物動態プロファイルに影響はみられなかった。また、本申請において患者における本配合剤投与時の IDeg の薬物動態データは単回投与時のデータであり、IDeg は半減期が長いことから、定常状態での薬物動態を検討した。日本人 1 型糖尿病患者 (1996 試験) 及び外国人 1 型糖尿病患者 (1993 試験) に IDeg を反復投与したときの定常状態における 24 時間平均血清中 IDeg 濃度の推移は、図 2 のように国内外で類似していた。

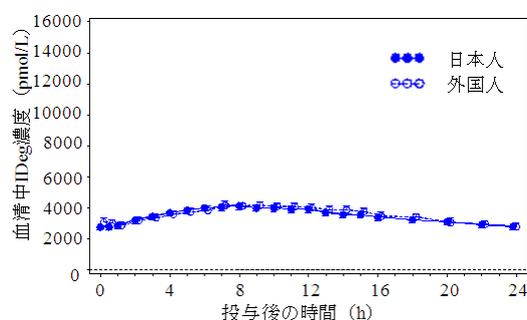


図2 日本人及び外国人 1 型糖尿病患者に IDeg を反復投与したときの定常状態における 24 時間平均血清中 IDeg 濃度の推移

また、日本人及び外国人 1 型糖尿病患者に IDeg を反復投与したときの定常状態における IDeg の 1 回の投与間隔での曝露の分配⁴⁰ (1 回の投与間隔での AUC ($AUC_{\tau,SS}$) に対する投与後 0~12 時間の AUC ($AUC_{0-12h,SS}$) の比 ($AUC_{0-12h,SS}/AUC_{\tau,SS}$)) は、いずれも 0.53 であり、国内外で類似していた。

なお、1 日 2 回投与における本配合剤の薬物動態について、IAsp は作用発現までの時間が短く投与約 8 時間後に消失することから蓄積することはないと考える。IDeg は長い作用持続時間を有し、定常状態に到達するまでの時間は薬剤の半減期に依存することから、本配合剤の 1 日 2 回投与でも IDeg は定常状態に到達し、IDeg 単剤の反復投与時の結果と同様に本配

⁴⁰ 外国人 1 型糖尿病患者 (1993 試験) の場合は、日本人 1 型糖尿病患者 (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用いた。

合剤中の IDeg は 2～3 日で定常状態に達すると考える。したがって、定常状態における本配合剤中の IDeg の曝露量は、1 日投与量として同投与量を投与する限りにおいて同様のレベルとなると考える。

薬力学について、日本人 1 型糖尿病患者 (1983 試験) と外国人 1 型糖尿病患者 (3857 試験) に、本配合剤を単回投与したときの平均 GIR プロファイルの形状は同様であった。また、最大グルコース注入速度到達時間 (以下、「tGIR_{max,SD}」、中央値 (最小値-最大値)、以下同様) は日本人では 2.3 (1.1-4.1) 時間、外国人では 2.9 (1.8-5.0) 時間と同様であった。さらに、血中グルコース濃度がベースラインから 5 mg/dL 減少するまでの投与後からの時間 (Onset of action_{SD}) の幾何平均値は日本人 (1983 試験、0.5 単位投与) で 31 分、外国人 (3539 試験) の 0.4 単位投与時で 32 分、0.6 単位投与時で 24 分、0.8 単位投与時で 24 分であり、同様であった。

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。

また、外国人 1 型糖尿病患者 (3539 試験) 及び外国人 2 型糖尿病患者 (1978 試験) に本配合剤を単回投与したときの IAsp の薬物動態パラメータは表 33 のとおりであり、類似していた。

表 33 外国人 1 型及び 2 型糖尿病患者に本配合剤を単回投与したときの IAsp の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	外国人 2 型糖尿病患者
AUC _{0-12h,SD} (pmol·h/L)	0.4	678 [610, 754] (n=21)	712 [641, 792] (n=24)
	0.6	1069 [961, 1189] (n=20)	1136 [1023, 1261] (n=25)
	0.8	1445 [1300, 1607] (n=20)	1607 [1449, 1782] (n=25)
C _{max,SD} (pmol/L)	0.4	259 [232, 289] (n=21)	192 [170, 217] (n=24)
	0.6	346 [309, 386] (n=20)	288 [255, 325] (n=25)
	0.8	479 [429, 535] (n=20)	377 [335, 425] (n=25)

最小二乗平均値 [95%信頼区間]

AUC_{0-12h,SD}: 投与後 0～12 時間の血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max,SD}: 最高血清中濃度

外国人 1 型糖尿病患者 (1993 試験) 及び 2 型糖尿病患者 (1987 試験⁴¹) に IDeg を反復投与したときの薬物動態パラメータは表 34 のとおりであり、類似していた。また、定常状態における IDeg の 1 回の投与間隔での曝露の分配 (1 回の投与間隔での AUC (AUC_{τ,SS}) に対する投与後 0～12 時間の AUC (AUC_{0-12h,SS}) の比) (AUC_{0-12h,SS}/AUC_{τ,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 IDeg 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	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 _{τ,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_{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

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。

⁴¹ 外国人 2 型糖尿病患者を対象に、IDeg を反復投与したときの薬力学、薬物動態及び安全性を検討するために実施された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。用法・用量は、IDeg (100 単位/mL 製剤) 0.4、0.6 及び 0.8 単位/kg と IDeg (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。

さらに、2型糖尿病患者を対象に実施された3586試験におけるPPK解析の結果により、IDegを反復投与したときの定常状態におけるIDegの投与量で補正したAUCは、参加したアジア地域の間で類似していた（「<IDegの検討試験>（3）2型糖尿病患者を対象としたIDegの第III相国際共同治験（3586試験）におけるPPK解析」の項を参照。）。

薬力学について、外国人1型糖尿病患者（3539試験）と外国人2型糖尿病患者（1978試験）に本配合剤を単回投与したときの平均GIRプロファイルの形状は同様であった。また、 $tGIR_{max,SD}$ （中央値（最小値-最大値））は1型糖尿病患者では0.4単位投与時で2.3（1.5-3.7）時間、0.6単位投与時で2.1（1.5-3.7）時間、0.8単位投与時で2.3（1.9-4.9）時間、2型糖尿病患者では0.4単位投与時で2.8（0.3-5.3）時間、0.6単位投与時で3.3（1.9-5.0）時間、0.8単位投与時で3.3（1.5-26.0）時間であり、同様であった。

以上より、本配合剤の薬物動態及び薬力学は日本人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、国内外における本配合剤の薬物動態及び薬力学は類似していると考え。

機構は、以下のように考える。日本人1型糖尿病患者と外国人1型糖尿病患者における本配合剤投与時のIAspの薬物動態の類似性及び本配合剤投与時の薬力学の類似性は示されていると考える。また、外国人1型糖尿病患者と外国人2型糖尿病患者における本配合剤投与時のIAspの薬物動態の類似性及び本配合剤投与時の薬力学の類似性は示されていると考える。IDegについては、本配合剤投与時のIDegの薬物動態について国内外の比較はなされていないものの、3857試験及び1959試験において本配合剤投与時のIDegの薬物動態は配合による影響を受けないことが示唆されている。さらに、日本人と外国人の1型糖尿病患者、外国人の1型糖尿病患者と2型糖尿病患者でIDeg投与時の薬物動態及び薬力学の類似性が認められており、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。以上より、2型糖尿病患者の国内外比較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型糖尿病患者の本配合剤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。

(2) 本配合剤投与時とIAsp単剤投与時での薬物動態及び薬力学の比較について

機構は、IAsp単剤投与時と比較して本配合剤投与時のIAspの薬物動態が影響を受けていることが示唆されたことについて、その影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。IAsp単剤投与時と比較して本配合剤投与時のIAspのAUCは低下し、本配合剤投与時のIAspの相対的生物学的利用率は3857試験では75%、1977試験⁴²では84%であった。100%未満となった機序や理由は不明であるものの、同様の傾向は既存の溶解性及びプロタミン結晶性インスリンを含有する混合型製剤（インスリン アスパルト（遺伝子組換え）の二相性混合製剤及びインスリン リスプロ（遺伝子組換え）の二相性混合製剤）においても認められており、プロタミン結晶性画分の比率が大きくなるにつれて、

⁴² 外国人1型糖尿病患者を対象に、本配合剤、IDeg単剤（製剤M）及びIAsp単剤0.5単位/kgを下腹部に単回投与したときの薬力学、薬物動態及び安全性を検討するために実施された無作為化非盲検3期クロスオーバー試験。

IAsp 及びインスリン リスプロの生物学的利用率は減少することが報告されている (Heise T, *et al.*, *Diabetes Technol Ther*, 2008; 10(6): 479-85、Heise T, *et al.*, *Diabetes Care*, 1998; 21(5): 800-3)。インスリン アスパルトの二相性混合製剤では、プロタミン結晶性画分のモル比が 30、50 及び 70 % の場合、生物学的利用率は 98、94 及び 84%、インスリン リスプロの二相性混合製剤では、プロタミン結晶性画分のモル比が 25、50 及び 75 % の場合、生物学的利用率は 77、78 及び 58 % であった。本配合剤投与時の IAsp の相対的生物学的利用率が 100 % 未満になることによる薬力学への影響について検討した。1959 試験において、IDegAsp (製剤 30B、0.92 単位/kg) 投与時と IDeg 単剤 (製剤 E、0.64 単位/kg) と IAsp 単剤 (0.28 単位/kg) の同時投与時では薬力学的作用に差は認められなかった (表 35)。

表 35 IDegAsp (製剤 30B) 投与時と、IDeg 単剤 (製剤 E) と IAsp 単剤の同時投与時の薬力学パラメータの比較

パラメータ	比 (IDegAsp 投与時/IDeg 単剤と IAsp 単剤の同時投与時)
AUC _{GIR,0-6h,SD} (mg/kg)	0.97 [0.88, 1.06]
AUC _{GIR,0-24h,SD} (mg/kg)	1.04 [0.94, 1.14]
GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	0.94 [0.86, 1.03]

幾何平均の比の推定値とその 95 % 信頼区間

AUC_{GIR,0-t,SD} : 投与後 0~t 時間までの GIR 推移曲線下面積、GIR_{max,SD} : 最大 GIR

また、平均 GIR 推移プロファイルの形状は同様であった。tGIR_{max,SD} (中央値 (最小値-最大値)、以下同様) は IDegAsp (製剤 30B) 投与時で 2.6 (2.1-4.0) 時間、IAsp 単剤と IDeg 単剤 (製剤 E) の同時投与時で 2.2 (1.8-3.5) 時間と同様であった。

さらに、3857 試験における本配合剤投与時の薬力学パラメータのうち、主に本配合剤中の IAsp の早期の血糖降下作用を反映していると考えられる薬力学パラメータを用いて、本配合剤投与時と IAsp 単剤投与時の薬力学パラメータを比較した (表 36)。その際、3857 試験では、本配合剤及び IAsp 製剤は同一用量が投与されたことから、本配合剤中の IAsp の比率が 30 % であることを考慮し、投与量で補正して比較した。その結果、本配合剤の IAsp の早期の薬力学的効果 (投与量で補正した血糖降下作用) が IAsp 単剤よりも小さくなることはなかった。

表 36 本配合剤投与時と IAsp 単剤投与時の薬力学パラメータの比較 (投与量で補正)

パラメータ	比 (本配合剤投与時/IAsp 単剤投与時)
AUC _{GIR,0-2h,SD}	1.23 [0.52, 2.89]
GIR _{max,SD}	1.45 [1.21, 1.75]

幾何平均の比の推定値とその 95 % 信頼区間

AUC_{GIR,0-2h,SD} : 投与後 0~2 時間までの GIR 推移曲線下面積、GIR_{max,SD} : 最大 GIR

以上より、IDeg と組み合わせることにより本配合剤の IAsp の薬物動態が影響を受ける理由は不明であるものの、IDeg と IAsp を組み合わせることによる本配合剤の薬力学パラメータに影響はみられなかったことから臨床的に問題はないと考える。

機構は、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、IDegAsp が投与された第 I 相試験 3 試験 (1788、1790 及び 1983 試験)、第 II 相試験 1 試験 (3570 試験)、第 III 相試験 2 試験 (3597 及び 3896 試験)、トリーバ注

の承認申請時に評価済みの IDeg が投与された第 I 相試験（1996 試験）、IDeg と IAsp が併用投与された第 III 相試験（3585 試験）とその延長試験（3725 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 27 試験、第 II 相試験 5 試験、第 III 相試験 22 試験の計 54 試験の成績が提出された。なお、HbA1c については、1983 試験、1996 試験及び 3570 試験を除き、NGSP 値で表記されている。

(1) 第I相試験

日本人健康成人を対象とした2試験（1788、1790試験）、日本人1型糖尿病患者を対象とした2試験（IDegAsp：1983試験、IDeg：1996試験）の試験の概略及び安全性成績については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 第II相試験

2型糖尿病患者を対象とした探索的試験（5.3.5.1.1：3570試験<2009年1月～6月>）

インスリン療法を実施中の日本人 2 型糖尿病患者⁴³（目標被験者数 60 例、各群 30 例）を対象に、IDegAsp（製剤 30B）を 1 日 2 回投与したときの安全性を検討するため、BIAsp30 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（3 週間）、IDegAsp（製剤 30B）又は BIAsp30 を投与する治験薬投与期間（6 週間）、事後調査期間（8～14 日間）から構成された。なお、前治療におけるインスリン製剤（「混合型インスリン製剤」、「混合型インスリンアナログ製剤（BIAsp30 を除く）」、「持効型インスリンアナログ製剤（グラルギンを除く）/中間型インスリン製剤」）を層別因子とした動的割り付けが行われた。割り付け比率は 1:1（IDegAsp（製剤 30B）：BIAsp30）であった。

用法・用量は、IDegAsp（製剤 30B）又は BIAsp30 を 1 日 2 回朝食及び夕食直前に腹部（可能な限り）に 6 週間皮下投与とされた。開始時の 1 日投与量は治験薬投与開始直前の 1 日総インスリン投与量と同量とされ、朝食及び夕食前の投与量は、治験担当医師の判断により、1 日総インスリン投与量をおおよそ 2 等分した量とされた。その後は、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 37）に従い投与量が調節された。

表 37 投与量調節のためのアルゴリズム

朝食前及び夕食前 SMPG 値 ^{a)} (mg/dL)	インスリン投与量調節 ^{b)}
80 未満（又は、来院並びに電話コンタクトの 1 週前に少なくとも 1 回以上 80 未満であった場合）	1 単位以上減量
80 以上 130 未満	変更なし
130 以上 160 未満	1 単位以上増量
160 以上	2 単位以上増量

a) 来院又は電話コンタクトの前の週の少なくとも 2 日間の SMPG 値の平均値

b) 朝食直前のインスリン投与量の調節には夕食前の SMPG 値が使用され、夕食直前のインスリン投与量の調節には朝食前の SMPG 値が使用された。

⁴³ 主な選択基準：インスリン療法（持効型インスリンアナログ（グラルギンを除く）、中間型インスリン製剤又は混合型インスリン製剤/混合型インスリンアナログ製剤（BIAsp30 を除く）の 1 日 2 回投与による治療）をインスリン製剤の種類及び用法・用量を変更することなく、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、スクリーニング時の HbA1c（JDS 値）が 10.0 %未満、BMI が 30.0 kg/m²未満である 20 歳以上の 2 型糖尿病患者。

無作為割り付けされた被験者 66 例 (IDegAsp (製剤 30B) 群 33 例、BIAsp30 群 33 例) のうち、治験薬を一度も投与されなかった 1 例 (BIAsp30 群) を除く総投与例数 65 例 (IDegAsp (製剤 30B) 群 33 例、BIAsp30 群 32 例) が安全性解析対象集団とされた。このうち治験を中止した 2 例 (各群 1 例) を除く 63 例 (IDegAsp (製剤 30B) 群 32 例、BIAsp30 群 31 例) が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。治験薬投与後の治験中止例は 2 例 (プロトコール不遵守 (IDegAsp (製剤 30B) 群)、その他 (BIAsp30 群)) であった。

有効性について、FAS におけるベースラインから投与終了時 (投与 6 週) の空腹時血糖値変化量 (最小二乗平均値±標準誤差⁴⁴) は、IDegAsp (製剤 30B) 群-23.6±5.7 mg/dL、BIAsp30 群 5.2±6.1 mg/dL、群間差 (IDegAsp (製剤 30B) 群-BIAsp30 群) とその 95 %信頼区間は-28.8 [-43.7, -13.8] mg/dL であった。

安全性について、有害事象⁴⁵の発現割合は、IDegAsp (製剤 30B) 群 30.3 % (10/33 例)、BIAsp30 群 18.8 % (6/32 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 (IDegAsp (製剤 30B) 群 9.1% (3/33 例)、BIAsp30 群 9.4 % (3/32 例)) 及び上室性期外収縮 (IDegAsp (製剤 30B) 群 6.1 % (2/33 例)) であった。大部分の事象は軽度であり、中等度の事象は IDegAsp (製剤 30B) 群の 1 例 (熱傷) 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上室性期外収縮 2 例 (IDegAsp (製剤 30B) 群) のみであった。重篤な有害事象は IDegAsp (製剤 30B) 群の 1 例 (熱傷) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。低血糖の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

		IDegAsp (製剤 30B) 群 (n=33)			BIAsp30 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	57.6 (19)	69	17.10	68.8 (22)	102	25.89
	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)}	57.6 (19)	55	13.63	59.4 (19)	86	21.83
	低血糖症状 ^{d)}	15.2 (5)	14	3.47	28.1 (9)	16	4.06
夜間低血糖 ^{a)}	全体	15.2 (5)	5	1.24	12.5 (4)	8	2.03
	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)}	12.1 (4)	4	0.99	12.5 (4)	8	2.03
	低血糖症状 ^{d)}	3.0 (1)	1	0.25	0.0 (0)	0	0.00

a) 午後11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) 2型糖尿病患者を対象とした国際共同治験 (5.3.5.1.2 : 3597試験<2010年2月~12月>)

⁴⁴ 投与群と前治療のインスリン治療を固定効果、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。

⁴⁵ 治験薬投与開始後から投与終了後 5 日以内に発現した事象。

インスリン療法を実施中の日本人及びアジア⁴⁶人 2 型糖尿病患者⁴⁷（目標被験者数 426 例）を対象に、本配合剤を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性を検討するため、BIAsp30 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）、本配合剤又は BIAsp30 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の事後調査期間（1 週間）から構成された。なお、前治療におけるインスリン療法及びスクリーニング時のメトホルミン治療の有無を層別因子とした層別無作為化割り付けが行われた。割り付け比率は 2 : 1（本配合剤 : BIAsp30）であった。

用法・用量は、本配合剤は 1 日 2 回朝食及び夕食直前に大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに、BIAsp30 は、1 日 2 回朝食及び夕食直前に大腿部又は腹部⁴⁸のいずれかに 26 週間皮下投与とされた。開始時の 1 日投与量は治験薬投与開始直前の 1 日総インスリン投与量と同量とされ、1 日 1 回投与であった被験者の朝食及び夕食前の投与量は、治験担当医師の判断により、1 日総インスリン投与量をおおよそ 2 等分した量とされた。その後は、来院及び電話コンタクトの前 3 日間の朝食前及び夕食前の SMPG 値（平均値）に基づき投与量調節ガイドライン（表 39）に従い調節された。前治療にメトホルミンを併用している場合は、治験中も継続することとされた。

表 39 投与量調節ガイドライン（3597 試験）

朝食前及び夕食前 SMPG 値 (mg/dL)	インスリン投与量調節 ^{a)}
56 未満	4 単位減量 ^{b)}
70 未満	2 単位減量 ^{c)}
90 未満	変更なし
126 未満	2 単位増量
144 未満	4 単位増量
162 未満	6 単位増量
162 以上	8 単位増量

- a) 朝食時のインスリン投与量の調節には夕食前の SMPG 値が使用され、夕食時のインスリン投与量の調節には朝食前の SMPG 値が使用された。
b) インスリン投与量が 45 単位超の場合は、投与量を 10 % 減量することが推奨された。
c) インスリン投与量が 45 単位超の場合は、投与量を 5 % 減量することが推奨された。

なお、抗体測定のため、本配合剤又は BIAsp30 の最終投与の 24 時間以上後に、ヒトインスリンの中間型画分と速効型画分を 70 : 30 の割合で含有する二相性の混合製剤に切り替え、治験薬投与終了後から 1 週間、投与終了時の 1 日総インスリン投与量の 80 % の投与量を 1 日 2 回（朝食及び夕食前）に分割して皮下投与とされた。

無作為化割り付けされた被験者 424 例（本配合剤群 282 例（うち日本人 118 例）、BIAsp30 群 142 例（うち日本人 60 例））のうち、スクリーニング不適格例であった本配合剤群の 2 例を除く 422 例（本配合剤群 280 例（うち日本人 118 例）、BIAsp30 群 142 例（うち日本人 60 例））が主たる 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

⁴⁶ 韓国、マレーシア、台湾、香港

⁴⁷ 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 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 1 週間前）までの 3 ヶ月以上の間、Basal インスリン（ヒトインスリン又はインスリンアナログ）の 1 日 1 回又は 2 回投与、あるいは速効型画分又は超速効型画分を 20~40 % 含有する混合型インスリン（ヒトインスリン、インスリンアナログ又は自己混合インスリン（日本以外））の 1 日 1 回又は 2 回投与による治療をメトホルミン併用下もしくは併用下で実施中の 18 歳以上（日本及び台湾では 20 歳以上）の 2 型糖尿病患者。

⁴⁸ 被験者にとって投与しやすければ上腕部又は臀部への投与も可能とされた。

く総投与例数 420 例（本配合剤群 279 例（うち日本人 118 例）、BIAsp30 群 141 例（うち日本人 60 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、本配合剤群 245 例（うち日本人 109 例）、BIAsp30 群 126 例（うち日本人 55 例）であった。治験中止例は 53 例（本配合剤群 37 例（うち日本人 9 例）、BIAsp30 群 16 例（うち日本人 5 例））であり、中止理由の内訳は有害事象 14 例（本配合剤群 9 例（うち日本人 7 例）、BIAsp30 群 5 例（うち日本人 4 例））、効果不十分 4 例（各群 2 例）、治験実施計画書の不遵守 4 例（本配合剤群 3 例、BIAsp30 群 1 例）、中止基準に合致 13 例（本配合剤群 9 例、BIAsp30 群 4 例）、その他 18 例（本配合剤群 14 例（うち日本人 2 例）、BIAsp30 群 4 例（うち日本人 1 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、本配合剤群-1.39±0.05 %、BIAsp30 群-1.44±0.07 %、群間差と 95 %信頼区間は 0.05 [-0.10, 0.20] %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、本配合剤群の BIAsp30 群に対する非劣性が示された。また、日本人集団における群間差とその 95 %信頼区間は-0.13 [-0.31, 0.04] %であった（表 40）。

表 40 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（3597 試験（投与 26 週）：FAS）

投与群	ベースライン	投与 26 週時 (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	本配合剤群 (n=280)	8.45 (0.81)	7.07 (0.81)	-1.38 (0.88)	0.05 [-0.10, 0.20]
	BIAsp30 群 (n=142)	8.44 (0.87)	7.02 (0.80)	-1.42 (0.97)	
日本人集団	本配合剤群 (n=118)	8.34 (0.76)	6.94 (0.60)	-1.40 (0.73)	-0.13 [-0.31, 0.04]
	BIAsp30 群 (n=60)	8.37 (0.76)	7.08 (0.69)	-1.29 (0.80)	

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（前治療におけるインスリン療法（Basal インスリン療法又はそれ以外）及びスクリーニング時のメトホルミン治療の有無）、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。

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

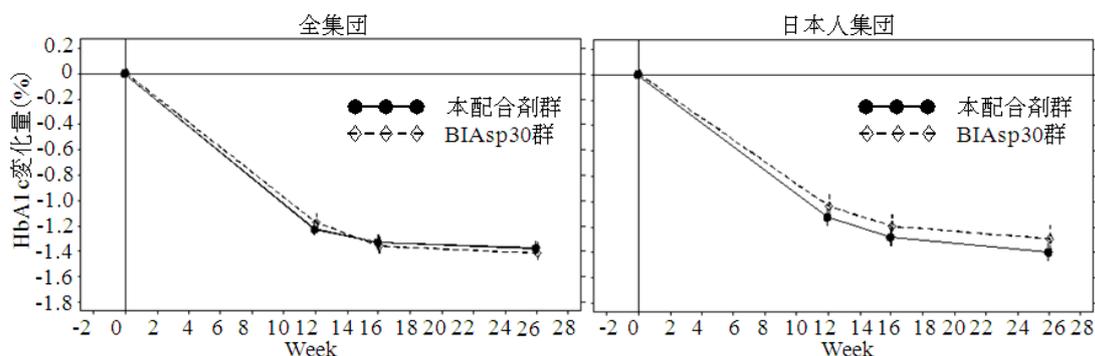


図 3 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の推移（3597 試験：全集団及び日本人集団、LOCF）（平均値±標準誤差）

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 週時までの解析結果は、表 41 及び表 42 のとおりであった。

表 41 主な副次評価項目の解析結果 (3597 試験 (投与 26 週) 全集団、上 6 項目 : FAS、下 4 項目 : 安全性解析対象集団)

評価項目		本配合剤群 (n=280)	BIAsp30 群 (n=142)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	143.1±45.0 (n=280)	142.8±45.6 (n=140)
	変化量 (LOCF)	-45.9±46.5 (n=280)	-26.6±47.6 (n=140)
食後血糖増加量 ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	70.52±47.21 (n=273)	69.03±46.88 (n=141)
	変化量 (LOCF)	-16.22±43.85 (n=261)	-18.78±48.79 (n=133)
投与終了時に HbA1c 7.0 %未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		48.2 (135/280 例)	49.3 (70/142 例)
投与終了時に HbA1c 6.5 %以下を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		28.9 (81/280 例)	27.5 (39/142 例)
確定低血糖 ^{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)		21.9 (56/256 例)	13.2 (17/129 例)
重大な低血糖 ^{c)} 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)		52.3 (134/256 例)	53.5 (69/129 例)
体重 (kg)	ベースライン	66.0±11.2 (n=279)	65.9±11.2 (n=141)
	変化量 (LOCF)	1.1±2.9 (n=279)	1.4±3.0 (n=141)
朝食時インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	20±12 (n=275)	21±13 (n=140)
	投与 26 週 (LOCF)	34±25 (n=276)	38±28 (n=141)
夕食時インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	17±10 (n=275)	16±11 (n=140)
	投与 26 週 (LOCF)	21±18 (n=276)	30±20 (n=141)
総インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	37±21 (n=275)	37±23 (n=140)
	投与 26 週 (LOCF)	55±40 (n=276)	68±46 (n=141)

平均値±標準偏差

- a) 9 点の SMPG 値 (朝食前、朝食開始 90 分後、昼食前、昼食開始 90 分後、夕食前、夕食開始 90 分後、就寝前、午前 4 時、翌日の朝食前)のうち、全ての食事に対する食前の値と食事開始 90 分後の値の差より算出された。
 b) 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」
 c) 重大な低血糖 : 第三者による処置が必要な低血糖

表 42 主な副次評価項目の解析結果 (3597 試験 (投与 26 週) 日本人集団、上 6 項目 : FAS、下 4 項目 : 安全性解析対象集団)

評価項目		本配合剤群 (n=118)	BIAsp30 群 (n=60)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	146.6±41.2 (n=118)	150.8±45.5 (n=60)
	変化量 (LOCF)	-52.4±41.9 (n=118)	-29.0±50.4 (n=60)
食後血糖増加量 ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	84.41±47.18 (n=118)	82.73±42.06 (n=60)
	変化量 (LOCF)	-20.46±45.30 (n=116)	-23.68±49.27 (n=58)
投与終了時に HbA1c 7.0 %未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		52.5 (62/118 例)	48.3 (29/60 例)
投与終了時に HbA1c 6.5 %以下を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		29.7 (35/118 例)	23.3 (14/60 例)
確定低血糖 ^{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)		21.2 (24/113 例)	14.0 (8/57 例)
重大な低血糖 ^{c)} 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)		54.9 (62/113 例)	50.9 (29/57 例)
体重 (kg)	ベースライン	64.3±12.2 (n=118)	63.9±11.4 (n=60)
	変化量 (LOCF)	1.3±3.0 (n=118)	1.4±2.6 (n=60)
朝食時インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	14±9 (n=117)	13±8 (n=60)
	投与 26 週 (LOCF)	21±15 (n=117)	22±14 (n=60)
夕食時インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	13±9 (n=117)	10±6 (n=60)
	投与 26 週 (LOCF)	18±16 (n=117)	22±13 (n=60)
総インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	27±17 (n=117)	23±14 (n=60)
	投与 26 週 (LOCF)	39±29 (n=117)	44±26 (n=60)

平均値±標準偏差

- a) 9 点の SMPG 値 (朝食前、朝食開始 90 分後、昼食前、昼食開始 90 分後、夕食前、夕食開始 90 分後、就寝前、午前 4 時、翌日の朝食前)のうち、全ての食事に対する食前の値と食事開始 90 分後の値の差より算出された。
 b) 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」
 c) 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⁴⁹⁾の発現割合は、本配合剤群 69.5 % (194/279 例)、BIAsp30 群 73.0 % (103/141 例)、副作用の発現割合は、本配合剤群 10.4 % (29/279 例)、BIAsp30 群 12.1 % (17/141 例)であった。日本人集団における有害事象の発現割合は、本配合剤群 75.4 % (89/118 例)、BIAsp30 群 81.7 % (49/60 例)、副作用の発現割合は、本配合剤群 11.0 % (13/118 例)、BIAsp30 群 16.7 % (10/60 例)であった。全集団及び日本人

⁴⁹⁾ 治験薬投与開始後から投与終了後 7 日以内に発現した事象

集団におけるいずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象及びその副作用は、それぞれ表43及び表44のとおりであった。

表43 いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象及びその副作用
(3597試験(投与26週) 全集団:安全性解析対象集団)

事象名	本配合剤群 (n=279)		BIAsp30群 (n=141)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	69.5 (194)	10.4 (29)	73.0 (103)	12.1 (17)
鼻咽頭炎	18.3 (51)	0.0 (0)	13.5 (19)	0.0 (0)
上気道感染	7.5 (21)	0.4 (1)	8.5 (12)	0.0 (0)
ウイルス性上気道感染	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (3)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	7.2 (20)	2.2 (6)	6.4 (9)	2.8 (4)
白内障	1.8 (5)	0.0 (0)	2.1 (3)	0.0 (0)
背部痛	3.2 (9)	0.0 (0)	2.8 (4)	0.0 (0)
関節痛	2.2 (6)	0.0 (0)	3.5 (5)	0.0 (0)
便秘	2.2 (6)	0.0 (0)	1.4 (2)	0.0 (0)
胃炎	1.1 (3)	0.0 (0)	2.8 (4)	0.0 (0)
下痢	2.2 (6)	0.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
悪心	0.4 (1)	0.0 (0)	2.1 (3)	0.0 (0)
頭痛	3.2 (9)	0.7 (2)	2.8 (4)	0.0 (0)
浮動性めまい	1.8 (5)	0.0 (0)	2.1 (3)	0.0 (0)
関節捻挫	1.4 (4)	0.0 (0)	2.1 (3)	0.0 (0)
末梢性浮腫	1.4 (4)	0.0 (0)	2.8 (4)	0.7 (1)
咳嗽	2.9 (8)	0.0 (0)	4.3 (6)	0.0 (0)
湿疹	1.8 (5)	0.0 (0)	2.1 (3)	0.0 (0)
体重増加	2.5 (7)	1.8 (5)	1.4 (2)	1.4 (2)
高血圧	3.2 (9)	0.0 (0)	2.8 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

表44 いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象及びその副作用
(3597試験(投与26週) 日本人集団:安全性解析対象集団)

事象名	本配合剤群 (n=118)		BIAsp30群 (n=60)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	75.4 (89)	11.0 (13)	81.7 (49)	16.7 (10)
鼻咽頭炎	26.3 (31)	0.0 (0)	25.0 (15)	0.0 (0)
上気道感染	2.5 (3)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
帯状疱疹	0.8 (1)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
足部白癬	0.8 (1)	0.8 (1)	3.3 (2)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	11.9 (14)	3.4 (4)	8.3 (5)	6.7 (4)
結膜炎	2.5 (3)	0.8 (1)	1.7 (1)	0.0 (0)
眼乾燥	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
便秘	2.5 (3)	0.0 (0)	1.7 (1)	0.0 (0)
背部痛	3.4 (4)	0.0 (0)	6.7 (4)	0.0 (0)
関節痛	1.7 (2)	0.0 (0)	5.0 (3)	0.0 (0)
筋痙縮	0.8 (1)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
腱鞘炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
湿疹	3.4 (4)	0.0 (0)	5.0 (3)	0.0 (0)
節足動物刺傷	0.8 (1)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
熱中症	0.8 (1)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
体重増加	5.9 (7)	4.2 (5)	3.3 (2)	3.3 (2)
血圧上昇	0.8 (1)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
頭痛	3.4 (4)	0.0 (0)	3.3 (2)	0.0 (0)
高血圧	6.8 (8)	0.0 (0)	5.0 (3)	0.0 (0)
上気道の炎症	2.5 (3)	0.0 (0)	1.7 (1)	0.0 (0)
回転性めまい	2.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
末梢性浮腫	0.8 (1)	0.0 (0)	5.0 (3)	1.7 (1)
腎結石症	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (2)	1.7 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.13.1)

死亡例は本配合剤群で 1 例（間質性肺疾患）認められた。当該被験者は 85 歳の日本人 2 型糖尿病患者の女性で、治験薬投与開始 104 日後に呼吸困難のため入院し、ステロイドパルス療法を受けたが、家族が延命処置を拒否し、本事象が発現した 2 日後に死亡した。剖検は行われなかった。当該被験者は関節リウマチを合併しており、関節リウマチに対してメトトレキサートを使用していた。関節リウマチ罹患例の 20 %で胸膜疾患及び間質性肺疾患を併発するとされていること（King TE, *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.*, ed. by Longo DL, *et al.*, McGraw-Hill, New York, 2011; 2160-70）、メトトレキサート投与時には急性又は慢性の間質性肺炎を含む肺疾患を発症することが報告されている（Methotrexate Sodium, Summary Basis of Approval, NDA 011719）ことから、治験薬との因果関係は否定された。全集団における重篤な有害事象の発現割合（死亡例も含む）は、本配合剤群 8.2 %（23/279 例）27 件、BIAsp30 群 8.5 %（12/141 例）17 件であり、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は胃腸炎（本配合剤群 0.7 %（2/279 例）2 件）、急性心筋梗塞（BIAsp30 群 1.4 %（2/141 例）2 件）、低血糖性意識消失（本配合剤群 0.7 %（2/279 例）2 件、BIAsp30 群 0.7 %（1/141 例）1 件）であった。低血糖性意識消失の本配合剤群 2 例 2 件、BIAsp30 群 1 例 1 件、低血糖症の本配合剤群 1 例 2 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、本配合剤群 5.9 %（7/118 例：冠動脈狭窄、皮下組織膿瘍、蜂巣炎、乳癌、肺気腫、間質性肺疾患、自殺企図）、BIAsp30 群 5.0 %（3/60 例：急性心筋梗塞、狭心症/腎結石症、転移性胃癌）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。全集団における治験中止に至った有害事象の発現割合は、本配合剤群 3.2 %（9/279 例、自殺企図（日本人）、誤薬投与 2 例（日本人）、肺気腫（日本人）、皮下組織膿瘍（日本人）、間質性肺疾患（日本人：死亡）、乳癌（日本人）、頸動脈閉塞、頭痛）、BIAsp30 群 3.5 %（5/141 例、虚血性脳卒中、狭心症/腎結石症（日本人）、急性心筋梗塞（日本人）、転移性胃癌（日本人）、うつ病（日本人））であった。このうち本配合剤群の頭痛のみ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 45 のとおりであり、本配合剤群の BIAsp30 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⁵⁰は、全集団でそれぞれ 1.00 [0.76, 1.32] 及び 0.67 [0.43, 1.06]、日本人集団でそれぞれ 1.06 [0.69, 1.64] 及び 0.44 [0.20, 0.99] であった。

⁵⁰ 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。

表 45 日本人集団及び全集団における低血糖の発現状況 (3597 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	
	本配合剤群 (n=118)	BIAsp30 群 (n=60)	本配合剤群 (n=279)	BIAsp30 群 (n=141)
確定低血糖 ^{a)}	74.6 (88)	68.3 (41)	73.5 (205)	75.9 (107)
	509 [907]	269 [947]	1227 [956]	621 [952]
確定夜間低血糖 ^{a)b)}	17.8 (21)	28.3 (17)	25.1 (70)	31.2 (44)
	43 [77]	46 [162]	143 [111]	101 [155]
重大な低血糖 ^{c)}	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (4)	1.4 (2)
	0 [0]	0 [0]	6 [5]	2 [3]
重大な夜間低血糖 ^{b)c)}	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)
	0 [0]	0 [0]	1 [1]	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) 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 分までに発現した確定低血糖

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。

2) 日本人2型糖尿病患者を対象とした検証的試験 (5.3.5.1.3 : 3896試験<2011年1月~9月>)

インスリン治療歴のない日本人 2 型糖尿病患者⁵¹ (目標被験者数 268 例) を対象に、経口血糖降下薬併用下又は非併用下で本配合剤を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討するため、グラルギン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 (1 週間)、本配合剤又はグラルギンを投与する治験薬投与期間 (26 週間)、事後調査期間 (1 週間) から構成された。なお、前治療薬 (「スルホニルウレア (以下、「SU 剤」)) 及び/又は速効型インスリン分泌促進薬 (以下、「グリニド」)) 及び「その他の経口血糖降下薬」) 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 1 : 1 (本配合剤 : グラルギン) であった。

用法・用量は、本配合剤は 1 日 1 回、1 日で最も食事量の多い食事の直前に大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに、グラルギンは朝食前又は就寝前に添付文書に従って 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 46) 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、2 種類以内であれば、安全性の観点から減量が必要とならない限り、治療内容を変更しないこととされた。前治療で 2 種類を超える経口血糖降下薬を使用していた場合は、治験担当医師により併用可能と判断された 2 種類以外は無作為割り付け時に投与を中止することとされた。また、前治療薬に SU 剤、ジペプチジルペプチダーゼ 4 (以下、「DPP-4」) 阻害薬及びグリニドが使用されていた場合は、治験薬投与開始時に投与を中止することとされた。

⁵¹ 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 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 1 週間前) までの 12 週間以上、国内承認用法・用量に従った推奨用量で 1 種類以上の経口血糖降下薬による治療を実施中のインスリン治療歴のない 20 歳以上の 2 型糖尿病患者。

表 46 投与量調節ガイドライン (3896 試験)

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

- a) インスリン投与量が 45 単位超の場合は、投与量を 10%減量することが推奨された。
 b) インスリン投与量が 45 単位超の場合、投与量を 5%減量することが推奨された。

無作為割り付けされた被験者 296 例 (本配合剤群 147 例、グラルギン群 149 例) 全例が FAS 及び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、本配合剤群 137 例、グラルギン群 137 例であった。治験中止例は 22 例 (本配合剤群 10 例、グラルギン群 12 例) であり、中止理由の内訳は有害事象 2 例 (各群 1 例)、効果不十分 3 例 (グラルギン群)、中止基準に合致 2 例 (各群 1 例)、その他 15 例 (本配合剤群 8 例、グラルギン群 7 例) であった。

有効性について、主要評価項目である 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、本配合剤群 $-1.61\pm 0.08\%$ 、グラルギン群 $-1.33\pm 0.08\%$ 、群間差とその 95%信頼区間は $-0.28 [-0.46, -0.10]\%$ 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、本配合剤群のグラルギン群に対する非劣性が示された (表 47)。

表 47 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (3896 試験 (投与 26 週) : FAS)

投与群	ベースライン	投与 26 週時 (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)}
本配合剤群 (n=147)	8.31 (0.8)	6.96 (0.8)	-1.35 (0.86)	-1.61 ± 0.08	$-0.28 [-0.46, -0.10]$
グラルギン群 (n=149)	8.52 (0.8)	7.29 (0.9)	-1.22 (0.98)	-1.33 ± 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 (「SU 剤及び/又はグリニド」及び「その他の経口血糖降下薬」) 及び性別を固定効果、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。

ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の推移は、図 4 のとおりであった。

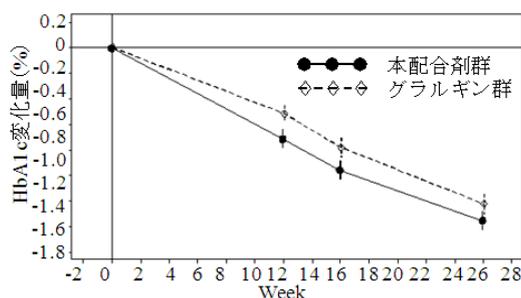


図 4 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の推移 (3896 試験、LOCF) (平均値±標準誤差)

主な副次評価項目のベースラインから投与 26 週時までの解析結果は、表 48 のとおりであった。

表 48 主な副次評価項目の解析結果 (3896 試験 (投与 26 週)、上 6 項目 : FAS、下 2 項目 : 安全性解析対象集団)

評価項目		本配合剤群 (n=147)	グラルギン群 (n=149)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	161.41±29.02 (n=147)	163.67±33.55 (n=149)
	変化量 (LOCF)	-58.52±43.62 (n=147)	-63.43±42.49 (n=149)
食後血糖増加量 ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	77.03±45.75 (n=147)	83.79±41.11 (n=148)
	変化量 (LOCF)	-6.17±49.15 (n=147)	3.77±46.49 (n=148)
夕食後血糖増加量 ^{b)} (mg/dL)	ベースライン	79.99±89.34 (n=146)	85.98±71.86 (n=148)
	変化量 (LOCF)	-53.82±108.95 (n=146)	-0.42±76.46 (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)		58.5 (86/147 例)	40.3 (60/149 例)
投与終了時に HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		33.3 (49/147 例)	19.5 (29/149 例)
確定低血糖 ^{c)} を発現せずに投与終了時に HbA1c7.0%未満を達成した被験者の割合 (%) (LOCF)		43.3 (61/141 例)	25.0 (35/140 例)
体重 (kg)	ベースライン	66.2±13.4 (n=147)	66.4±13.3 (n=149)
	変化量 (LOCF)	0.7±2.8 (n=147)	0.7±2.2 (n=149)
インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン (投与後 1 週)	8±2 (n=147)	9±2 (n=149)
	投与 26 週 (LOCF)	28±15 (n=147)	29±16 (n=149)

平均値±標準偏差

a) 9 点の SMPG 値 (朝食前、朝食開始 90 分後、昼食前、昼食開始 90 分後、夕食前、夕食開始 90 分後、就寝前、午前 4 時、翌日の朝食前)のうち、全ての食事に対する食前の値と食事開始 90 分後の値の差より算出された。

b) 9 点の SMPG 値のうち、夕食前の値と夕食開始 90 分後の値の差より算出された。

c) 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」

安全性について、有害事象⁴⁹⁾の発現割合は本配合剤群 70.7% (104/147 例)、グラルギン群 76.5% (114/149 例)、副作用の発現割合は本配合剤群 9.5% (14/147 例)、グラルギン群 18.8% (28/149 例)であった。いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 49 のとおりであった。

表 49 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用
(3896 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	本配合剤群 (n=147)		グラルギン群 (n=149)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	70.7 (104)	9.5 (14)	76.5 (114)	18.8 (28)
鼻咽頭炎	22.4 (33)	0.0 (0)	25.5 (38)	0.7 (1)
気管支炎	4.8 (7)	0.7 (1)	0.7 (1)	0.0 (0)
咽頭炎	1.4 (2)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)
上気道感染	2.0 (3)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)
中耳炎	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
糖尿病網膜症	5.4 (8)	0.7 (1)	6.7 (10)	4.0 (6)
白内障	3.4 (5)	0.7 (1)	4.7 (7)	0.7 (1)
結膜炎	1.4 (2)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.7 (1)
緑内障	2.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
便秘	1.4 (2)	0.0 (0)	2.7 (4)	0.0 (0)
悪心	0.7 (1)	0.0 (0)	2.7 (4)	0.0 (0)
胃炎	2.0 (3)	0.0 (0)	1.3 (2)	0.0 (0)
齲蝕	2.7 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹痛	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)
背部痛	1.4 (2)	0.7 (1)	4.0 (6)	0.0 (0)
腱鞘炎	2.7 (4)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)
筋肉痛	2.7 (4)	0.0 (0)	1.3 (2)	0.7 (1)
筋痙縮	2.0 (3)	0.7 (1)	2.0 (3)	0.0 (0)
関節痛	2.7 (4)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)
変形性脊椎症	0.0 (0)	0.0 (0)	2.7 (4)	0.0 (0)
頭痛	2.7 (4)	0.7 (1)	3.4 (5)	1.3 (2)
糖尿病性ニューロパチー	0.0 (0)	0.0 (0)	3.4 (5)	1.3 (2)
浮動性めまい	0.7 (1)	0.7 (1)	2.0 (3)	1.3 (2)
上気道の炎症	2.7 (4)	0.0 (0)	1.3 (2)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	0.7 (1)	0.0 (0)	2.7 (4)	0.0 (0)
湿疹	0.7 (1)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)
挫傷	1.4 (2)	0.0 (0)	2.7 (4)	0.0 (0)
注射部位反応	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (3)	1.3 (2)
腎嚢胞	0.7 (1)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)
血圧上昇	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.0 (0)
高血圧	1.4 (2)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.7 (1)
回転性めまい	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (3)	0.7 (1)

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。重篤な有害事象の発現割合は、本配合剤群 3.4 % (5/147 例、脳梗塞、尿管ヘルニア、肺結核、心不全、膀胱癌)、グラルギン群 2.0 % (3/149 例、脳梗塞、浮動性めまい、硬化性骨炎) であり、このうちグラルギン群で認められた脳梗塞のみ副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、本配合剤群の 1 例 (心不全)、グラルギン群の 1 例 (注射部位紅斑) に認められ、注射部位紅斑は副作用と判断された。低血糖の発現状況は表 50 のとおりであり、本配合剤群のグラルギン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⁵⁰ は、それぞれ 0.73 [0.50, 1.08] 及び 0.75 [0.34, 1.64] であった。重大な低血糖は認められなかった。

表 50 低血糖の発現状況 (3896 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

評価項目	本配合剤群 (n=147)	グラルギン群 (n=149)
確定低血糖 ^{a)}	44.2 (65)	44.3 (66)
	134 [191]	190 [271]
確定夜間低血糖 ^{a)b)}	8.2 (12)	16.1 (24)
	27 [39]	37 [53]

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

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) 1型糖尿病患者を対象にIDegとIAspを併用した国際共同治験とその延長試験 (5.3.5.1.22、5.3.5.1.23 : 3585/3725試験<2010年2月~2011年6月>)

Basal-Bolus 療法を実施中の日本人及び外国⁵²人 1 型糖尿病患者⁵³ (目標被験者数 426 例) を対象に、IDeg の有効性及び安全性を検討するため、デテミルを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験及び長期投与時の安全性を検討するため継続投与する非盲検延長試験 (IDeg 又はデテミルの投与期間は 3585 試験と合算して最大 52 週間) が実施された。

3585 試験は、前観察期間 (約 1 週間)、Basal インスリン (IDeg 又はデテミル) と Bolus インスリン (IAsp) を投与する治験薬投与期間 (26 週間) 及びインスリン抗体測定のための事後調査期間 (1 週間) から構成された。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 (IDeg : デテミル) であった。3725 試験は、3585 試験を終了した被験者を対象に、3585 試験と同じ治験薬を投与する治験薬投与期間 (26 週間) 及びインスリン抗体測定のための事後調査期間 (1 週間) から構成された。

用法・用量は、Basal インスリンとして IDeg 又はデテミルを 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 (IDeg 又はデテミル) 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 51) に従い調節された。なお、デテミル群では、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⁵⁴、デテミルの投与回数を 1 日 2 回に増やすことが可能とされた。デテミルを追加する際は、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 51) に従い調節された。なお、抗体測定のための事後調査期間では、IDeg 又はデテミルの最終投与の 24 時間以上後に、NPH インスリンに切り替え、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)。

⁵² 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

⁵³ 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。

⁵⁴ 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。

表 51 投与量調節ガイドライン^{a)} (3585/3725 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) デテミルを 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。

無作為割り付けされた被験者 456 例 (IDeg 群 303 例 (日本人 124 例)、デテミル群 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 (IDeg 群) を除く 455 例 (IDeg 群 302 例 (日本人 124 例)、デテミル群 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 (IDeg 群 301 例 (日本人 124 例)、デテミル群 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。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 (IDeg 群 242 例 (うち日本人 112 例)、デテミル群 115 例 (うち日本人 51 例)) であった。

有効性について、3725 試験においては、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 週時までの HbA1c 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差⁵⁵⁾) は、IDeg 群-0.48±0.06 %、デテミル群-0.47±0.08 %であった。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。

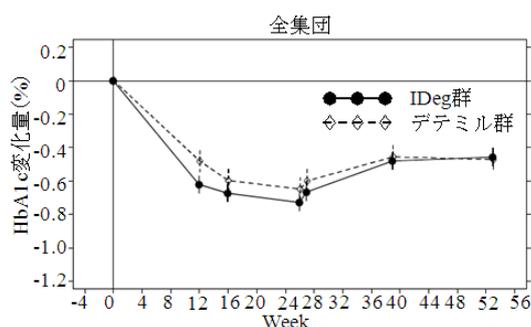


図5 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移 (3585/3725試験: 全集団、LOCF) (平均値±標準誤差)

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⁴⁹⁾の発現割合は、IDeg 群 82.4 % (248/301 例)、デテミル群 77.6 % (118/152 例)、副作用の発現割合は、IDeg 群 25.9 % (78/301 例)、デテミル群 25.0 % (38/152 例) であった。全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、表 52 のとおりであった。

⁵⁵⁾ 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) 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	IDeg 群 (n=301)		デテミル群 (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)

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、IDeg 群 12.0% (36/301 例) 54 件、デテミル群 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 (IDeg 群 4.0% (12/301 例) 16 件、デテミル群 3.3% (5/152 例) 8 件)、低血糖性意識消失 (IDeg 群 3.0% (9/301 例) 9 件、デテミル群 3.3% (5/152 例) 6 件)、低血糖昏睡 (IDeg 群 1.3% (4/301 例) 4 件、デテミル群 0.7% (1/152 例) 1 件)、糖尿病性ケトアシドーシス (IDeg 群 0.7% (2/301 例) 2 件、デテミル群 0.7% (1/152 例) 1 件)、胃腸炎 (デテミル群 1.3% (2/152 例) 2 件)、甲状腺機能亢進症 (IDeg 群 0.3% (1/301 例) 1 件、デテミル群 0.7% (1/152 例) 1 件) であった。それらのうち、低血糖症では IDeg 群 11 例 12 件、デテミル群 4 例 6 件、低血糖性意識消失では IDeg 群 7 例 7 件、デテミル群 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デテミル群全例が副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、3585 試験では IDeg 群の 3 例 (坐骨骨折/肋骨骨折、低血糖症/発熱、低血糖性意識消失)、デテミル群の 1 例 (低血糖症) に認められ、このうち IDeg 群の低血糖症/発熱及び低血糖性意識消失、デテミル群の低血糖症は副作用と判断された。延長試験 (3725) では IDeg 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)、デテミル群の 1 例 (糖尿病性ケトアシドーシス) に認められ、いずれも副作用と判断された。

全集団における低血糖の発現状況は、表 53 のとおりであった。

表 53 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	IDeg 群 (n=301)	デテミル群 (n=152)
確定低血糖 ^{a)}	94.7 (285)	92.8 (141)
	10326 [3778]	5269 [3926]
確定夜間低血糖 ^{a)b)}	68.1 (205)	64.5 (98)
	924 [338]	646 [481]
重大な低血糖 ^{c)}	14.0 (42)	11.8 (18)
	63 [23]	37 [28]
重大な夜間低血糖 ^{b)c)}	5.3 (16)	3.9 (6)
	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) 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。混合型インスリン製剤の 1 日 2 回投与は、本邦の 2 型糖尿病患者のインスリン療法として一般的に行われており、血糖コントロールと利便性 (投与回数の減少) のバランスを考慮した方法である。また、混合型インスリン製剤の 1 日 1 回投与も、持効型インスリンアナログ (デテミル及びグラルギン) と同様にインスリン導入に用いられている。IMS 処方データ (2010 年) に基づくと、本邦において 2010 年にインスリン療法が開始された患者の約 34 % で混合型インスリン製剤により治療が開始され、また、インスリン療法中の患者の 45 % で混合型インスリン製剤が用いられている。なお、1 型糖尿病患者及びインスリン分泌能の低下した 2 型糖尿病患者では、通常、Basal-Bolus 療法を含む強化インスリン療法が推奨されている。以上のように、混合型インスリン製剤は本邦で汎用されているものの、既存の混合型インスリン製剤には 1 日 1 回投与で 24 時間の基礎インスリンを補充できず、また、使用前に再懸濁が必要になるという改善すべき点がある。これに対して持効型インスリンと超速効型インスリンの配合剤である本配合剤では、1 日 1 回投与で食事時のインスリン及び 24 時間の基礎インスリン必要量が補充でき、かつ再懸濁が不要であることは有用と考える。さらに、既存の混合型インスリン製剤の 1 日 1 回投与では投与タイミングが朝食前に限定されているのに対し、本配合剤の 1 日 1 回投与では患者の食習慣に応じて投与タイミングが選択可能 (1 日で最も食事量の多い食事の直前) であることも有用と考える。

機構は、本配合剤における IAsp の配合比率を 30 % とした理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。開発初期に IAsp の配合比率を 45 % とした製剤の開発も検討したが、海外の探索的試験 (1791 試験⁵⁶及び 1792 試験⁵⁷) において、IAsp の配合比率

⁵⁶ 経口血糖降下薬で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン併用下 (他の経口血糖降下薬は中止) で IDegAsp (製剤 30B)、IDegAsp (製剤 45B) 及びグラルギンを 1 日 1 回 16 週間投与した非盲検試験。

⁵⁷ 経口血糖降下薬で効果不十分な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン併用下 (他の経口血糖降下薬は中止) で IDegAsp (製剤 30B)、IDegAsp (製剤 45B) 及び BIAsp30 を 1 日 2 回 16 週間投与した非盲検試験。

を30%とした製剤では45%とした製剤よりも低血糖の発現件数が少なく、また、低血糖を発現せずに目標 HbA1c を達成した被験者の割合も高かった。さらに、申請者が本邦で製造販売している溶解性の IAsp を30%、50%又は70%含有する製剤（ノボラピッド30 ミックス注、同50 ミックス注、同70 ミックス注）では、2012年上半期のすべてのノボラピッド製剤に対する処方割合がそれぞれ89.1%、6.5%、4.5%と、溶解性の IAsp を30%含有する製剤が最も処方されていたことも考慮した。

機構は、以下のように考える。本配合剤1日2回投与及び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（「(4) 安全性について」の項を参照）、及び本配合剤と同様の投与対象と考えられるインスリン製剤の本邦での使用状況（混合型ノボラピット注のうち、30 ミックス注が最も汎用されていること）を勘案すると、本配合剤はインスリン治療の新たな選択肢の1つになり得ると考える。また、本配合剤の1日1回投与で食事時のインスリン及び24時間の基礎インスリン必要量が補充できることが期待され、かつ本配合剤では再懸濁が不要となることについては、超速効型（速効型）インスリン製剤と持効型インスリン製剤の併用と比べて注射回数が少なくなること、製剤・注射針等の管理のしやすさ等の患者の利便性の観点や不十分な再懸濁による治療への影響の回避等の観点から意義があると考え。この点については、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成17年3月31日付薬食審査発第0331009号）に示された医療用配合剤の取扱いに照らして問題はないものとする。なお、添付文書における投与タイミングに係る記載の適切性については、「(6) 用法・用量について」の項において検討したいと考える。

(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2型糖尿病患者対象の3597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) 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配合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。DIABCARE-ASIA 2003⁵⁸（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配合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と考える。また、糖尿病の診断基準についても国際的なガイドライン又

⁵⁸ 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。

は各国のガイドラインに基づいており、3597 試験に参加した地域（日本、韓国、マレーシア、台湾、香港）で大きな違いはないと考える。

本配合剤投与時の薬物動態及び薬力学的作用については、民族的要因の影響をほとんど受けて、有効性及び安全性評価への影響はないと考える。

3597 試験におけるベースラインの被験者背景は表 54 のとおりであり、内因性民族的要因については、日本人集団では全集団と比較して空腹時血糖値、男性及び 65 歳超の被験者の割合がやや高かったことを除き、両集団に大きな違いはみられなかった。なお、ベースラインの HbA1c に違いがみられなかったこと、本試験では 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及び安全性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は、前治療がメトホルミン併用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。

表 54 ベースラインの被験者背景 (3597 試験 : FAS)

項目	日本人集団		全集団		
	本配合剤群 (n=118)	BIAsp30 群 (n=60)	本配合剤群 (n=280)	BIAsp30 群 (n=142)	
内因性民族的要因					
性別	男性	61.9 (73)	68.3 (41)	53.9 (151)	55.6 (79)
	女性	38.1 (45)	31.7 (19)	46.1 (129)	44.4 (63)
年齢	65 歳以下	62.7 (74)	53.3 (32)	71.4 (200)	61.3 (87)
	65 歳超	37.3 (44)	46.7 (28)	28.6 (80)	38.7 (55)
体重 (kg)	64.3±12.2	63.9±11.4	66.1±11.2	66.0±11.2	
BMI (kg/m ²)	24.6±3.3	24.5±3.6	25.4±3.4	25.4±3.7	
糖尿病罹病期間 (年)	15.5±8.2	16.8±9.6	16.3±7.9	16.3±8.2	
HbA1c (%)	8.3±0.8	8.4±0.8	8.4±0.8	8.4±0.9	
空腹時血糖値 (mg/dL)	146.6±41.2	150.8±45.5	143.1±45.0	142.8±45.6	
外因性民族的要因					
メトホルミン併用	あり	29.7 (35)	31.7 (19)	60.0 (168)	59.9 (85)
	なし	70.3 (83)	68.3 (41)	40.0 (112)	40.1 (57)
前治療のインスリンの種類	Basal インスリン	33.1 (39)	36.7 (22)	29.3 (82)	29.6 (42)
	混合型インスリン ^{a)}	66.9 (79)	63.3 (38)	70.7 (198)	70.4 (100)

平均値±標準偏差、割合% (例数)

a) 自己混合を含む

両集団の間で違いが認められた要因（性別、年齢、メトホルミン併用の有無）による有効性及び安全性の評価への影響を検討したところ、有効性については、両集団とも HbA1c 変化量の群間差にサブグループ間（男性及び女性、65 歳以下及び 65 歳超）で大きな違いはみられなかった（表 55）。メトホルミン併用の有無に関しては、両集団のいずれにおいても、両投与群において HbA1c 低下量が「メトホルミン併用なし」と比較して「メトホルミン併用あり」で大きかったものの、HbA1c 変化量の群間差は 2 つのサブグループで同様であった。

表 55 年齢、性別及びメトホルミン併用の有無による HbA1c 変化量の比較 (3597 試験 : FAS)

項目		日本人集団		全集団	
		本配合剤群 (n=118)	BIAsp30 群 (n=60)	本配合剤群 (n=280)	BIAsp30 群 (n=142)
性別	男性	-1.44±0.8 (n=73)	-1.34±0.8 (n=41)	-1.36±0.9 (n=151)	-1.33±0.9 (n=79)
	女性	-1.33±0.6 (n=45)	-1.19±0.8 (n=19)	-1.39±0.9 (n=129)	-1.52±1.0 (n=63)
年齢	65 歳以下	-1.48±0.8 (n=74)	-1.31±0.8 (n=33)	-1.42±0.9 (n=200)	-1.43±1.0 (n=88)
	65 歳超	-1.26±0.6 (n=44)	-1.27±0.8 (n=27)	-1.28±0.8 (n=80)	-1.39±1.0 (n=54)
メトホルミン 併用	あり	-1.56±0.7 (n=35)	-1.38±0.9 (n=19)	-1.46±0.9 (n=168)	-1.50±1.1 (n=85)
	なし	-1.33±0.7 (n=83)	-1.25±0.8 (n=41)	-1.24±0.8 (n=112)	-1.28±0.8 (n=57)

平均値±標準偏差

安全性については、いずれの投与群も両集団ともに女性では男性と比較して有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。年齢については、BIAsp30 群では 65 歳超のサブグループでの有害事象の発現割合が日本人集団と比較して全集団で低い傾向がみられたものの、単位時間あたりの発現件数については両集団ともにいずれの投与群でもサブグループ間で大きな違いはみられなかった。また、両集団ともにメトホルミン併用の有無の各サブグループ間で有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった (表 56)。

表 56 年齢、性別及びメトホルミン併用の有無による有害事象の発現状況の比較 (3597 試験 : 安全性解析対象集団)

項目		日本人集団		全集団	
		本配合剤群 (n=118)	BIAsp30 群 (n=60)	本配合剤群 (n=279)	BIAsp30 群 (n=141)
性別	男性	72.6 (53)	78.0 (32)	62.9 (95)	69.2 (54)
		125 [355.1]	64 [324.1]	213 [302.9]	103 [279.4]
	女性	80.0 (36)	89.5 (17)	77.3 (99)	77.8 (49)
		91 [434.5]	56 [646.3]	235 [405.0]	153 [539.7]
年齢	65 歳以下	73.0 (54)	84.8 (28)	69.3 (138)	81.6 (71)
		126 [348.4]	56 [351.4]	312 [338.4]	171 [415.2]
	65 歳超	79.5 (35)	77.8 (21)	70.0 (56)	59.3 (32)
		90 [450.6]	64 [513.1]	136 [376.1]	85 [353.8]
メトホルミン 併用	あり	71.4 (25)	84.2 (16)	68.3 (114)	69.4 (59)
		63 [364.3]	33 [368.9]	262 [340.0]	149 [385.7]
	なし	77.1 (64)	80.5 (33)	71.4 (80)	78.6 (44)
		153 [393.8]	87 [446.9]	186 [362.5]	107 [402.6]

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

以上のように、日本人集団及び全集団の間に一部の内因性及び外因性民族的要因について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、本配合剤の 3597 試験における検討結果から、内因性及び外因性民族的要因の違いが有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼすものではないと考え、申請者の回答を了承した (薬物動態及び薬力学の国内外の類似性については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 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)。

2) 日本人集団と全集団における有効性

機構は、両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 変化量の本配合剤群と BIAsp30 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 57)。

表 57 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の比較 (3597 試験 : FAS)

	日本人集団		非日本人集団 ^{a)}		全集団	
	本配合剤群 (n=118)	BIAsp30 群 (n=60)	本配合剤群 (n=162)	BIAsp30 群 (n=82)	本配合剤群 (n=280)	BIAsp30 群 (n=142)
ベースライン	8.34 (0.8)	8.37 (0.8)	8.53 (0.8)	8.49 (0.9)	8.45 (0.8)	8.44 (0.9)
投与 26 週時 (LOCF) ^{b)}	6.89±0.06	7.03±0.08	7.33±0.10	7.18±0.12	7.06±0.05	7.01±0.07
HbA1c 変化量 (LOCF) ^{b)}	-1.45±0.06	-1.32±0.08	-1.19±0.10	-1.34±0.12	-1.39±0.05	-1.44±0.07
群間差 (本配合剤群-BIAsp30 群) [95%信頼区間] ^{b)}	-0.13 [-0.31, 0.04]		0.15 [-0.08, 0.38]		0.05 [-0.10, 0.20]	

単位：%、平均値 (標準偏差)、最小二乗平均値±標準誤差

- 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 (前治療におけるインスリン療法 (Basal インスリン療法又はそれ以外) 及びスクリーニング時のメトホルミン治療の有無)、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。

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配合剤群と BIAsp30 群の群間差 (本配合剤群-BIAsp30 群) とその 95%信頼区間は、日本人集団で-26.97 [-35.71, -18.22] mg/dL、全集団で-19.15 [-25.69, -12.62] mg/dL であり、両集団で大きな違いは認められなかった。その他の評価項目について、確定低血糖を発現せずに目標 HbA1c が 7.0%未満を達成した被験者の割合は、日本人集団では本配合剤群 21.2%、BIAsp30 群 14.0%、全集団では本配合剤群 21.9%、BIAsp30 群 13.2%であり、両集団で大きな違いはみられなかった。インスリン投与量については、ベースライン及び投与後 26 週の 1 日総インスリン投与量、朝食時及び夕食時のインスリン投与量は、いずれにおいても両投与群において日本人集団では全集団と比較して少なかった。投与後 26 週の 1 日総インスリン投与量は、いずれの集団でも BIAsp30 群と比較して本配合剤群で少なく、両集団で類似したパターンであった (表 41 及び表 42)。

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、全集団において本配合剤群の BIAsp30 群に対する非劣性が示されており、また、日本人集団と非日本人集団及び全集団との間に、HbA1c 変化量の本配合剤群と BIAsp30 群の群間差に大きな違いはみられていないことを確認した。副次評価項目のうち、インスリン投与量については日本人集団と全集団の間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、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、両集団において有効性の結果に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、両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、両集団の間に明らかな違いはみられなかった (表 58)。

表 58 日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況 (3597 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

		日本人集団		全集団	
		本配合剤群 (n=118)	BIAsp30 群 (n=60)	本配合剤群 (n=279)	BIAsp30 群 (n=141)
有害事象全体		75.4 (89)	81.7 (49)	69.5 (194)	73.0 (103)
		216 [385]	120 [422]	448 [349]	256 [393]
重篤な有害事象		5.9 (7)	5.0 (3)	8.2 (23)	8.5 (12)
		7 [12]	4 [14]	27 [21]	17 [26]
重症度	軽度	72.0 (85)	78.3 (47)	61.3 (171)	66.0 (93)
		204 [363]	111 [391]	371 [289]	213 [327]
	中等度	6.8 (8)	6.7 (4)	15.1 (42)	14.2 (20)
		8 [14]	8 [28]	62 [48]	36 [55]
	重度	3.4 (4)	1.7 (1)	5.0 (14)	3.5 (5)
		4 [7]	1 [4]	15 [12]	7 [11]
因果関係	あり又は可能性あり	11.0 (13)	16.7 (10)	10.4 (29)	12.1 (17)
		15 [27]	11 [39]	34 [26]	19 [29]
	なし	73.7 (87)	78.3 (47)	66.3 (185)	70.2 (99)
		197 [351]	107 [377]	405 [316]	234 [359]
	不明	3.4 (4)	3.3 (2)	2.5 (7)	2.1 (3)
		4 [7]	2 [7]	9 [7]	3 [5]

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に、両集団のいずれかの投与群で発現割合が 5 %以上で、かつ単位時間
あたりの発現件数 (/100 人・年) が日本人集団で全集団と比較して 20 %以上多い器官別大
分類を検討した。その結果、「眼障害」(日本人集団：本配合剤群 57 件、BIAsp30 群 49 件、
全集団：本配合剤群 35 件、BIAsp30 群 37 件)、「皮膚および皮下組織障害」(日本人集団：
本配合剤群 23 件、BIAsp30 群 21 件、全集団：本配合剤群 16 件、BIAsp30 群 11 件)、「臨
床検査」(日本人集団：本配合剤群 16 件、BIAsp30 群 21 件、全集団：本配合剤群 12 件、
BIAsp30 群 14 件)、「感染症および寄生虫症」(日本人集団：本配合剤群 93 件、BIAsp30
群 127 件、全集団：本配合剤群 83 件、BIAsp30 群 101 件)、「筋骨格系および結合組織障
害」(日本人集団：本配合剤群 28 件、BIAsp30 群 56 件、全集団：本配合剤群 34 件、BIAsp30
群 40 件)及び「血管障害」(日本人集団：本配合剤群 16 件、BIAsp30 群 14 件、全集団：
本配合剤群 10 件、BIAsp30 群 8 件)が該当した。日本人集団において本配合剤群でのこれ
らの器官別大分類に含まれる各基本語に該当する事象の発現件数 (実数) は少なく、糖尿病
性網膜症、体重増加、鼻咽頭炎、背部痛、湿疹及び高血圧を除き、いずれかの投与群で 3 件
以下であった。糖尿病性網膜症については、本事象を発現した被験者のうち、本配合剤群の
20 例中 14 例、BIAsp30 群の 9 例中 5 例が日本人であり、うち本配合剤群 4 例 4 件、BIAsp30
群 4 例 4 件については副作用と判断された。糖尿病性網膜症の単位時間あたりの発現件数
(/100 人・年) は、日本人集団では本配合剤群 25 件、BIAsp30 群 18 件、全集団では本配合
剤群 16 件、BIAsp30 群 14 件であった。体重増加については、本事象を発現した被験者 (本
配合剤群 7 例、BIAsp30 群 2 例) はすべて日本人であり、本配合剤群の 5 例、BIAsp30 群の
2 例については副作用と判断されたが、単位時間あたりの発現件数 (/100 人・年、以下同様)
は本配合剤群 12 件、BIAsp30 群 7 件であった。鼻咽頭炎、背部痛、湿疹及び高血圧はいず
れも非重篤であり、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、確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、
いずれの投与群でも両集団で大きな違いはなかった (表 45)。確定夜間低血糖の単位時間

あたりの発現件数は、両集団とも本配合剤群より BIAsp30 群で多いという点は一致していた。重大な低血糖は、全集団では本配合剤群の 4 例に 6 件、BIAsp30 群の 2 例に 2 件認められたが、日本人集団では認められなかった。

以上より、両集団の間に臨床的に問題となるような安全性上の違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。両集団における有害事象の発現状況に明らかな違いはみられていないことを確認した。なお、日本人集団で全集団と比較して単位時間あたりの発現件数が多い事象が一部みられているものの、本配合剤群と BIAsp30 群での発現状況に明らかな違いがあるとまでは言えず、臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いではないと考えることから、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る。

機構は、以上の 1)～3) の検討結果から、3597 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、以下のように説明している。3896 試験及び 3597 試験において本配合剤群の対照薬群に対する非劣性が検証された。抗体産生が有効性に及ぼす影響について、日本人が参加した 3597 試験では、インスリン抗体はベースライン時、投与後 12、26 及び 27 週に測定された（3896 試験ではインスリン抗体は測定されなかった）。全集団におけるヒトインスリンとの交叉抗体価は、本配合剤群では治験期間を通して低値で推移したが、BIAsp30 群ではわずかに上昇した（表 59）。抗 IDeg 抗体の特異抗体価は、治験期間を通して低値で推移した。抗 IAsp 抗体の特異抗体価は両投与群において治験期間を通して低値で推移した。

表59 インスリン抗体価 (%B/T) (3597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	
		本配合剤群 (n=118)	BIAsp30群 (n=60)	本配合剤群 (n=279)	BIAsp30群 (n=141)
インスリン 交叉抗体価	ベースライン	3.0 [0.0-76.0] (n=118)	2.5 [-1.0-60.0] (n=60)	4.0 [0.0-76.0] (n=277)	4.0 [-1.0-80.0] (n=141)
	投与後27週	2.5 [0.0-75.0] (n=112)	5.0 [0.0-72.0] (n=55)	3.0 [0.0-77.0] (n=260)	11.0 [0.0-78.0] (n=131)
抗IDeg 特異抗体価	ベースライン	0.0 [-1.0-1.0] (n=118)	—	0.0 [-1.0-6.0] (n=276)	—
	投与後27週	0.0 [-1.0-2.0] (n=112)	—	0.0 [-1.0-2.0] (n=260)	—
抗IAsp 特異抗体価	ベースライン	1.0 [0.0-39.0] (n=118)	1.0 [0.0-59.0] (n=60)	1.0 [0.0-40.0] (n=277)	1.0 [0.0-59.0] (n=141)
	投与後27週	1.0 [-1.0-46.0] (n=112)	1.0 [0.0-60.0] (n=55)	1.0 [-1.0-46.0] (n=260)	1.0 [0.0-60.0] (n=131)
総インスリン 抗体価	ベースライン	5.0 [-1.0-83.0] (n=118)	5.0 [-1.0-66.0] (n=60)	7.0 [-1.0-83.0] (n=276)	9.0 [-1.0-88.0] (n=141)
	投与後27週	5.0 [0.0-78.0] (n=111)	11.0 [0.0-78.0] (n=55)	6.0 [0.0-81.0] (n=257)	14.0 [0.0-82.0] (n=131)

中央値 [最小値-最大値]、—：該当せず

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 以上上昇し HbA1c（絶対値）の 0.2 %超の低下がみられなかった被験者は、3597 試験では BIAsp30 群の 1 例（日本人）のみであった。2 型糖尿病患者対象の本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁵⁹では、交叉抗体価（絶対値）が 10 %B/T 以上上昇し HbA1c（絶対値）の 0.2 %超の低下がみられなかった被験者は、本配合剤併合群 2 例、対照薬併合群 3 例であり、いずれの被験者も試験期間中に本配合剤又は対照薬が増量された。本配合剤併合群の 1 例（3590 試験⁶⁰）は、2 件の注射部位反応の発現のため投与後 5 週に治験を中止し、ヒトインスリン交叉抗体価がベースライン（0 %B/T）から 25 %B/T へと上昇が認められた。1 型糖尿病患者の本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶¹では、交叉抗体価（絶対値）が 10 %B/T 以上上昇し HbA1c（絶対値）の 0.2 %超の上昇がみられた被験者は、本配合剤併合群 6 例、対照薬併合群 8 例であった。本配合剤併合群の 6 例中 3 例で治験期間中に総インスリン投与量が増量されたが、このうち本配合剤の投与量が増量されたのは 2 例であった。対照薬併合群では 8 例中 6 例で治験期間中に総インスリン投与量が増量され、対照薬の投与量も増量された。以上より、本配合剤投与によるインスリン抗体産生はわずかであり、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と考える。

機構は、以下のように考える。2 型糖尿病患者における有効性については、本配合剤群の グラルギン群に対する非劣性が検証された 3896 試験（1 日 1 回投与）及び本配合剤群の BIAsp30 群に対する非劣性が検証された 3597 試験（1 日 2 回投与）の成績から示されていると考える。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配合剤投与時に対照薬投与時と比較して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。なお、本配合剤の長期投与時における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と有効性との関連性について引き続き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）。

(4) 安全性について

機構は、2 型糖尿病患者における安全性については、3896 試験及び 3597 試験の成績から許容可能と考える。なお、個別の事象及び 1 型糖尿病患者での安全性については、以下のように検討した。

1) 低血糖

⁵⁹ 2 型糖尿病患者を対象に本配合剤が投与された検証的試験 2 試験（3590 試験、3597 試験）の併合データ（安全性解析対象集団：本配合剤併合群 541 例、対照薬併合群 402 例）

⁶⁰ インスリン治療歴のないメトホルミンとその他の経口血糖降下薬（1 種類以上）の併用療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象に、グラルギンを対照として、本配合剤（1 日 1 回投与）を 26 週間投与した非盲検試験。本配合剤は、朝食時に腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに皮下投与とされた。

⁶¹ 1 型糖尿病患者を対象に本配合剤が投与された検証的試験 2 試験（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（ただし、ベースライン又は投与終了時の抗体の測定値がない被験者を除く）：本配合剤併合群 362 例、対照薬併合群 179 例）

申請者は、以下のように説明している。2型糖尿病患者を対象に本配合剤を1日1回投与した3896試験(投与26週)において、確定低血糖の発現割合は両投与群で同様であったが、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、グルルギン群と比較して本配合剤群で少なかった(表50)。重大な低血糖は発現しなかった。低血糖の経時推移について、被験者あたりの確定低血糖の発現件数は、投与後4週まで両投与群で同様であり、その後の期間はグルルギン群と比較して本配合剤群でやや少なかった(図6)。被験者あたりの確定夜間低血糖の発現件数は、投与後18週までグルルギン群と比較して本配合剤群で少なかったが、その後の期間では投与群間で明らかな違いはなかった(図6)。

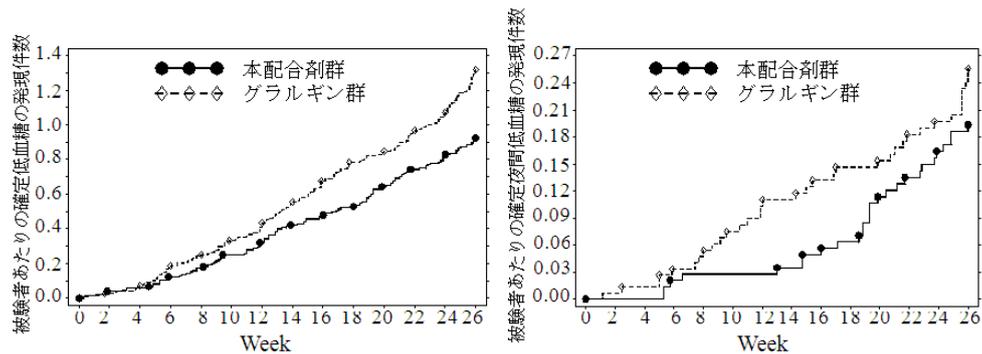


図6 確定低血糖及び確定夜間低血糖の経時推移(平均累積関数)(3896試験:安全性解析対象集団)

2型糖尿病患者を対象に本配合剤を1日2回投与した3597試験(投与26週)において、確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数に投与群間で大きな違いはなかった。確定夜間低血糖の発現割合に投与群間で大きな違いはなかったが、単位時間あたりの発現件数はBIAsp30群と比較して本配合剤群で少なかった(表45)。重大な低血糖は本配合剤群の4例に6件、BIAsp30群の2例に2件認められ、重大な夜間低血糖は本配合剤群の1例に1件認められた。低血糖の推移について、被験者あたりの確定低血糖の発現件数は、試験期間を通じて両投与群で同様であった(図7)。被験者あたりの確定夜間低血糖の発現件数は、投与後初期では投与群間で同様であったが、投与後12週からはBIAsp30群と比較して本配合剤群で少なかった(図7)。

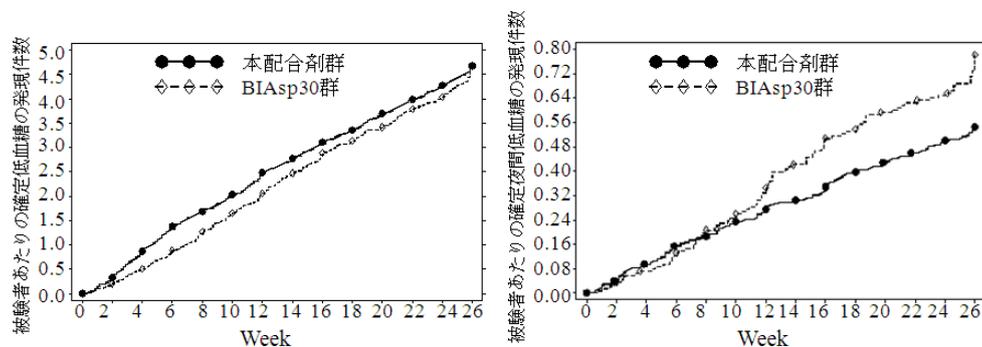


図7 確定低血糖及び確定夜間低血糖の経時推移(平均累積関数)(3597試験:安全性解析対象集団)

外国人 1 型糖尿病患者対象の 3594/3645 試験⁶² (1 日 1 回投与、52 週間) では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数 (/100 人・年) は、本配合剤群 3183 件、デテミル群 3673 件であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数 (/100 人・年) は、本配合剤群 309 件、デテミル群 541 件であり、デテミル群と比較して本配合剤群で少なかった。重大な低血糖及び重大な夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数 (/100 人・年) は、本配合剤群では 27 件及び 5 件、デテミル群では 45 件及び 19 件であり、デテミル群と比較して本配合剤群で少なかった。重大な低血糖及び重大な夜間低血糖の発現割合は、本配合剤群ではそれぞれ 13.3 % (48/362 例) 及び 3.6 % (13/362 例)、デテミル群ではそれぞれ 18.3 % (33/180 例) 及び 7.8 % (14/180 例) であり、デテミル群と比較して本配合剤群で少なかった。外国人 2 型糖尿病患者対象の 3593 試験⁶³ (1 日 1 回投与、26 週間) では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数 (/100 人・年) は、本配合剤群 431 件、グラルギン群 320 件であり、グラルギン群と比較して本配合剤群が多かった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数 (/100 人・年) は、本配合剤群 82 件、グラルギン群 101 件であり、グラルギン群と比較して本配合剤群で少なかった。重大な低血糖について、本配合剤群では認められず、グラルギン群では 3 例 4 件認められた (単位時間あたりの発現件数は 4 件/100 人・年)。

以上より、1 型糖尿病患者、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者及びインスリンで治療中の 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、本配合剤投与による夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は対照薬と比べ少ない傾向が認められた。

機構は、日本人が参加した臨床試験及びグローバル併合データの結果から、本配合剤群と対照薬群では確定低血糖及び重大な低血糖の発現状況に大きな違いはみられていないこと、確定夜間低血糖については本配合剤群で対照薬群と比較して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を確認した。しかしながら、本配合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ことから、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、SMQ (standardised MedDRA query) 「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」及

⁶² Basal-Bolus 療法又は混合型インスリンによる治療を実施中の 1 型糖尿病患者を対象に、デテミル (1 日 1 回投与) と IAsp (食事時) の併用を対照として、本配合剤 (1 日 1 回投与) と IAsp (本配合剤を投与しない食事時) を併用し 26 週間投与した非盲検試験 (3594 試験) とその後 26 週間延長投与した試験 (3645 試験)。本配合剤は主要な食事時に、腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに皮下投与とするが、必要に応じて他の食事時に投与タイミングを変更可能とされた。デテミル群では、1 日 1 回投与から開始し、事前に設定した基準を満たした場合、1 日 2 回投与に変更することが可能とされた。

⁶³ Basal インスリン (デテミル、グラルギン又は NPH インスリン) を 1 日 1 回投与し、さらにメトホルミン単独又は他の経口血糖降下剤との併用療法を実施している 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミンの併用下でかつピオグリタゾンの併用又は非併用下あるいは DPP-4 阻害薬の併用又は非併用下で、Basal インスリンを本配合剤又はグラルギンに切り替え、1 日 1 回 26 週間投与した非盲検試験。本配合剤は夕食時又は摂取量の最も多い食事時に腹部、上腕部又は大腿部のいずれかに皮下投与とされた。

び「重症皮膚副作用」に基づく事象は、3896 試験では、グラルギン群の 1 例に 1 件（蕁麻疹）認められたが治験薬との因果関係は否定された。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、本配合剤群で 2 例 2 件（熱感、手掌紅斑）認められ、副作用と判断された。3597 試験では、免疫原性に関連する有害事象は、BIAsp30 群の 1 例に 1 件（顔面浮腫）認められたが治験薬との因果関係は否定された。免疫原性に関連する有害事象とされたいずれの事象も重症度は軽度であり、日本人が参加したその他の臨床試験では、本配合剤投与後に免疫原性に関連する有害事象は認められなかった。

IDeg 及び本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁴における免疫原性に関連する有害事象の発現割合は、IDeg/本配合剤併合群 0.9 % (54/5782 例) 56 件、対照薬併合群 0.7 % (25/3455 例) 27 件であった。単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも 1.1 件/100 人・年であった。いずれの投与群でも最も多く発現した免疫原性に関連する有害事象は蕁麻疹であったが、単位時間あたりの発現件数は少なく、IDeg/本配合剤併合群 0.6 件/100 人・年、対照薬併合群 0.7 件/100 人・年であった。IDeg、本配合剤及び IDegAsp の臨床薬理試験のグローバル併合データ⁶⁵では、免疫原性に関連する有害事象の発現は、IDeg/本配合剤+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、IDeg の初回投与約 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。本事象は重篤な副作用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におけ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、IDeg/本配合剤+IDegAsp 併合群と対照薬併合群と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、製造販売後調査において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、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及びアレルギー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。

3) 注射部位反応

⁶⁴ IDeg 又は本配合剤が投与され、2011 年 10 月 6 日を cut-off date とした検証的試験 24 試験（IDeg：3585 試験とその延長試験（3725）、3586 試験、3579 試験とその延長試験（3643）、3580 試験、3582 試験とその延長試験（3667）、3583 試験とその延長試験（3644）、3668 試験、3672 試験、3718 試験、3724 試験、3770 試験とその延長試験、本配合剤：3597 試験、3590 試験とその延長試験（3726）、3592 試験、3593 試験、3594 試験とその延長試験（3645）、3896 試験）の併合データ（ただし、3644 試験及び 3643 試験は中間データ）（安全性解析対象集団：IDeg/本配合剤併合群 5782 例、対照薬併合群 3455 例）

⁶⁵ IDeg、本配合剤又は 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：IDeg/本配合剤+IDegAsp 併合群 1128 例、対照薬併合群 650 例）。

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、3896 試験（1 日 1 回投与）では、本配合剤群では注射部位反応に関連する事象の発現は認められず、グラルギン群の発現割合は 3.4 % (5/149 例) 6 件（単位時間あたりの発現件数は 9 件/100 人・年）であった。グラルギン群の 1 例 1 件（注射部位紅斑、軽度）では治験中止に至り、副作用と判断された。3597 試験（1 日 2 回投与）では、注射部位反応に関連する事象の発現割合は本配合剤群 1.4 % (4/279 例) 4 件、BIAsp30 群 1.4 % (2/141 例) 2 件であり、単位時間あたりの発現件数は本配合剤群及び BIAsp30 群ともに 3 件/100 人・年であった。そのうち、本配合剤群の 3 件、BIAsp30 群の 1 件は副作用と判断された。3896 及び 3597 試験で認められた事象はいずれの事象も非重篤であった。リポジストロフィーに関連する事象について、3896 試験ではグラルギン群の 1 例に 1 件（脂肪肥大症、軽度）認められたが、治験薬との因果関係は否定され、3597 試験では認められなかった。

本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁶における注射部位反応に関連する事象の発現割合は、本配合剤併合群 2.0 % (27/1360 例)、対照薬併合群 2.2 % (23/1037 例) であり、単位時間あたりの発現件数は、本配合剤併合群 5.1 件/100 人・年、対照薬併合群 10.0 件/100 人・年であった。単位時間あたりの発現件数は本配合剤併合群では対照薬併合群と比較して少なかった。ほとんどの事象は軽度で、重度の事象は対照薬併合群に発現した 1 件のみであり、重篤な事象は認められなかった。リポジストロフィーに関連する事象について、発現割合は本配合剤併合群 0.1 % (2/1360 例)、対照薬併合群 0.9 % (9/1037 例)、単位時間あたりの発現件数は本配合剤併合群 0.3 件/100 人・年、対照薬併合群 2.2 件/100 人・年であり、いずれの投与群も発現が少なく、重症度が重度の事象及び重篤な事象はなかった。

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配合剤群と対照薬群で違いはなく、本配合剤と対照薬で異なる傾向は示唆されていないと考える。なお、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、重点調査項目に設定し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、本配合剤投与時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。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 で新生物に該当す

⁶⁶ 本配合剤が投与された検証的試験 6 試験（国際共同治験（3597 試験、2 型）、3590 試験（2 型）、3592 試験（2 型）、3593 試験（2 型）、3594 試験（1 型）とその延長試験である 3645 試験）の併合データ（安全性解析対象集団：本配合剤併合群 1360 例、対照薬併合群 1037 例）

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について、独立した外部判定機関において盲検下で悪性、良性又は分類不明に分類し評価した。3896 試験では、新生物に関連する事象は 14 件（本配合剤群 9 件、グラルギン群 5 件）報告され、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、12 件（本配合剤群 7 件、グラルギン群 5 件）が良性新生物、2 件（本配合剤群のみ）が分類不明とされたが、いずれの事象も副作用と判断されたものはなかった。良性新生物に分類された事象のうち 1 件は後に「肺結核」であることが確認された。分類不明の事象の本配合剤群 1 件（膀胱癌）が重篤な有害事象と判断された。3597 試験では、新生物に関連する事象は 16 件（本配合剤群 9 件、BIAsp30 群 7 件）報告され、外部判定機関による判定の結果、2 件（本配合剤群 1 件（乳癌）、BIAsp30 群 1 件（転移性胃癌））が悪性新生物、11 件（本配合剤群 6 件、BIAsp30 群 5 件）が良性新生物、3 件（本配合剤群 2 件、BIAsp30 群 1 件）が分類不明とされた。悪性新生物と判定された 2 件（本配合剤群 1 件（乳癌）、BIAsp30 群 1 件（転移性胃癌））は重篤な有害事象と判断された。良性新生物と判定された BIAsp30 群の 1 件（結腸ポリープ）を除き、新生物に関連する事象とされたいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

IDeg 及び本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁴において、323 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 67 件（IDeg/本配合剤併合群 48 件、対照薬併合群 19 件）が悪性新生物、215 件が良性新生物（IDeg/本配合剤併合群 153 件、対照薬併合群 62 件）、41 件（IDeg/本配合剤併合群 30 件、対照薬併合群 11 件）が分類不明とされた。悪性新生物の発現割合は、IDeg/本配合剤併合群 0.8 %（44/5782 例）、対照薬併合群 0.5 %（19/3455 例）、単位時間あたりの発現件数は、IDeg/本配合剤併合群 0.9 件/100 人・年、対照薬併合群 0.7 件/100 人・年であり、両投与群で大きな違いはなかった。悪性新生物の発現時期については、IDeg/本配合剤併合群では、48 件のうち 16 件（33.3 %）は治験薬投与開始後 3 ヶ月以内、4 件（8.3 %）は投与開始後 3～6 ヶ月、8 件（16.7 %）は 6～9 ヶ月、17 件（41.7 %）は 9 ヶ月以降であった。対照薬併合群では、19 件のうち 5 件（26.3 %）は 3 ヶ月以内、8 件（42.1 %）は 3～6 ヶ月、2 件（10.5 %）は 6～9 ヶ月、4 件（21.1 %）は 9 ヶ月以降であった。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（IDeg/本配合剤併合群 14 件、対照薬併合群 3 件）及び胃腸（IDeg/本配合剤併合群 11 件、対照薬併合群 4 件）の悪性新生物は IDeg/本配合剤併合群で多く、乳房（IDeg/本配合剤併合群 2 件、対照薬併合群 3 件）、甲状腺（IDeg/本配合剤併合群 1 件、対照薬併合群 3 件）の悪性新生物は対照薬併合群で多く認められた。膀胱の悪性新生物については IDeg/本配合剤併合群 3 件、対照薬併合群 2 件であり、両投与群で違いは認められなかった。良性新生物の単位時間あたりの発現件数は、IDeg/本配合剤併合群 3.0 件/100 人・年、対照薬併合群 2.4 件/100 人・年であり、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、IDeg/本配合剤併合群 0.6 件/100 人・年、対照薬併合群 0.4 件/100 人・年であり、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、新生物の発現頻度に IDeg/本配合剤併合群と対照薬併合群で全般的に違いはなく、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現割合が低いことから偶発的なものと考えられる。なお、市販後の本配合剤投与時の新生物の発現状況については、IDeg を含む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、臨床試験において、本配合剤及び IDeg は対照薬より新生物の発現リスクが特に高い傾向は認められないことを確認した。市販後の新生物の発現状況について、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。しかしながら、日本人における本配合剤長期投与時の検討例数は限られていることから、製造販売後調査も含め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

申請者は、以下のように説明している。本配合剤投与時の心血管系リスクについて、3896 試験における器官別大分類「心臓障害」に該当する有害事象の発現割合は、本配合剤群 2.7 % (4/147 例) 4 件、グラルギン群 5.4 % (8/149 例) 9 件、「血管障害」に該当する事象の発現割合は、本配合剤群 2.0 % (3/147 例) 3 件、グラルギン群 2.7 % (4/149 例) 4 件であった。副作用と判断された事象はグラルギン群の 4 件（上室性期外収縮、線状出血、洞性徐脈、高血圧）のみであった。重篤な有害事象は、本配合剤群の 1 例 1 件（心不全）であった。3597 試験では、「心臓障害」に該当する有害事象の発現割合は、本配合剤群 1.8 % (5/279 例) 5 件、BIAsp30 群 4.3 % (6/141 例) 10 件、「血管障害」に該当する事象の発現割合は、本配合剤群 4.3 % (12/279 例) 13 件、BIAsp30 群 3.5 % (5/141 例) 5 件であった。「心臓障害」及び「血管障害」に該当する有害事象について、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。本配合剤群の 2 例 2 件（冠動脈狭窄、心不全）、BIAsp30 群の 4 例 4 件（急性心筋梗塞 2 例、急性冠動脈症候群 1 例、狭心症 1 例）は重篤な有害事象と判断された。外部のイベント判定委員会で検討された心血管系事象⁶⁷は、3896 試験の 4 例 4 件（本配合剤群 3 例 3 件（脳梗塞 2 例、心不全 1 例）、グラルギン群 1 例（脳梗塞））、3597 試験の 12 例 13 件（本配合剤群 5 例 5 件（頸動脈閉塞、脳梗塞、胸痛、心不全、冠動脈狭窄、各 1 例）、BIAsp30 群 7 例 8 件（急性心筋梗塞 2 例、狭心症、虚血性脳卒中、急性冠動脈症候群、ラクナ梗塞、心電図異常、構語障害））であり、このうち 3896 試験の本配合剤群 2 例 2 件及びグラルギン群 1 例 1 件（すべて脳梗塞）、3597 試験の本配合剤群 1 例 1 件（頸動脈閉塞）、BIAsp30 群の 5 例 5 件（急性心筋梗塞 2 例、狭心症 1 例、虚血性脳卒中 1 例、急性冠動脈症候群 1 例）が、重大な心血管系事象（MACE）とされた。

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、3597 試験及び 3896 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

⁶⁷ 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（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）について外部のイベント判定委員会において盲検下で評価された。

た被験者の割合も両投与群で低く(3896 試験:本配合剤群 0~4.8 %、グラルギン群 0~6.7 %、3597 試験:本配合剤群 0~5.0 %、BIAsp30 群 0~5.7 %)、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 3896 試験ではグラルギン群に 1 例 1 件(脂質異常)、3597 試験では本配合剤群に 1 例 1 件(血中コレステロール増加)認められたが、いずれの事象も重症度は軽度で、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、3896 試験及び 3597 試験の投与 26 週の所見に、本配合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。器官別大分類の「臨床検査」のうちバイタルサインに関連する有害事象は、3896 試験ではグラルギン群に 3 例 3 件、3597 試験では本配合剤群に 2 例 2 件、BIAsp30 群に 2 例 2 件(いずれも血圧上昇)認められ、BIAsp30 群の 1 例 1 件(中等度)を除き、いずれも重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。器官別大分類の「臨床検査」及び「心臓障害」のうち心電図に関連する有害事象は、3896 試験では本配合剤群に 4 例 4 件(心室性期外収縮 2 例 2 件、心電図 T 波振幅減少、心室性不整脈、各 1 例 1 件)、グラルギン群に 4 例 4 件(心房細動、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮)、3597 試験では本配合剤群に 1 例 1 件(洞性徐脈)、BIAsp30 群に 3 例 5 件(心筋虚血 1 例 1 件、心筋虚血 1 件/洞性徐脈 2 件、心電図異常 1 例 1 件)認められた。3896 試験のグラルギン群の 1 例 1 件(心房細動、中等度)を除き、3896 試験及び 3597 試験における心電図に関連する有害事象は、いずれの事象も重症度は軽度で、グラルギン群の 2 例 2 件(洞性徐脈、上室性期外収縮)、3597 試験の BIAsp30 群の 1 例 1 件(心電図異常)を除き、治験薬との因果関係が否定された。体重については、3896 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、本配合剤群 0.7±2.8 kg (n=147)、グラルギン群 0.7±2.2 kg (n=149)であり、両投与群で大きな違いはなかった。3597 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、本配合剤群 1.1±2.9 kg (n=279)、BIAsp30 群 1.4±3.0 kg (n=141)であり、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」に該当する有害事象のうち、体重に関連する有害事象は、3896 試験では本配合剤群 1 例 1 件、グラルギン群 2 例 2 件、3597 試験では本配合剤群 8 例 8 件、BIAsp30 群 2 例 2 件であった。3896 試験及び 3597 試験における体重に関連する有害事象は、いずれの事象も重症度は軽度で、3597 試験の本配合剤群の 3 例 3 件を除きいずれも副作用と判断された。

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配合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。

IDeg 及び本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁸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、IDeg/本配合剤併合群 4.3 % (273/6374 例)、対照薬併合群 3.6 % (125/3455 例)、単位時間あたりの発現件数は IDeg/本配合剤併合群 6.7 件/100 人・年、

⁶⁸ IDeg 又は本配合剤が投与され、2012 年 5 月 1 日までに完了した検証的試験 26 試験 (IDeg: 3585 試験とその延長試験 (3725)、3586 試験、3579 試験とその延長試験 (3643)、3580 試験、3582 試験とその延長試験 (3667)、3583 試験とその延長試験 (3644)、3668 試験、3672 試験、3718 試験、3724 試験、3770 試験とその延長試験、3846 試験、3923 試験、本配合剤: 3597 試験、3590 試験とその延長試験 (3726)、3592 試験、3593 試験、3594 試験とその延長試験 (3645)、3896 試験) の併合データ (安全性解析対象集団: IDeg/本配合剤併合群 6374 例、対照薬併合群 3455 例)

対照薬併合群 6.9 件/100 人・年であり、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、IDeg/本配合剤併合群 5.4 % (346/6374 例)、対照薬併合群 4.5 % (157/3455 例)、単位時間あたりの発現件数は IDeg/本配合剤併合群 7.6 件/100 人・年、対照薬併合群 6.8 件/100 人・年であり、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 MACE と判定された事象について、MACE の発現割合は IDeg/本配合剤併合群 1.5 % (98/6374 例) 105 件、対照薬併合群 1.1 % (37/3455 例) 39 件であった。単位時間あたりの発現件数は、IDeg/本配合剤併合群 1.9 件/100 人・年、対照薬併合群 1.5 件/100 人・年であり、両投与群で大きな違いはなかった。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た。さらに、IDeg 及び本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁹に基づいて、MACE と判定された事象についてメタアナリシスを実施した。解析対象とされた 9850 例 (IDeg/IDegAsp 併合群 6389 例、対照薬併合群 3461 例) のうち、1 件以上の MACE を発現した被験者は 141 例⁷⁰ (IDeg/本配合剤併合群 102 例、対照薬併合群 39 例) であった。MACE の単位時間あたりの発現件数は、IDeg/本配合剤併合群 1.89 件/100 人・年、対照薬併合群 1.52 件/100 人・年であり、IDeg/本配合剤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 1.29 [0.881, 1.888] であった。

以上より、IDeg/本配合剤群で問題となる程の心血管リスクを有す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、心血管系の有害事象の発現状況に対照薬群と IDeg/本配合剤群との間で大きな違いはみられておらず、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も認められていない。また、グローバル併合データにおけるメタアナリシス成績では、IDeg/本配合剤併合群で問題となる程の心血管系リスクを有することは示唆されていない。以上より、申請者の回答に大きな問題はないと考える。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

日本人が参加した 3597 試験において本配合剤投与時のインスリン抗体産生が評価されたが、本配合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 59)。「抗体価の上昇」を試験終了時 (治験薬投与終了後 1 週 : 投与 27 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 (抗デグルデク抗体又は抗 IAsp 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、本配合剤群 7.2 % (20/279 例)、BIAsp30 群 22.0 % (31/141 例) であった。本配合剤が投与された検

⁶⁹ IDeg 又は本配合剤が投与され、2012 年 5 月 1 日までに完了した検証的試験 26 試験の併合データ (FAS : IDeg/本配合剤併合群 6389 例、対照薬併合群 3461 例)

⁷⁰ 治験薬投与によるものではないとされた IDeg/本配合剤群の 5 例と対照薬併合群の 2 例を含む。

証的試験のグローバル併合データ⁷¹における抗体価の上昇がみられた被験者の割合は、全体では本配合剤併合群 9.5 % (86/903 例)、対照薬併合群 26.2 % (152/581 例)、1 型糖尿病対象試験では本配合剤併合群 13.0 % (47/362 例)、対照薬併合群 55.9 % (100/179 例)、2 型糖尿病対象試験では本配合剤併合群 7.2 % (39/541 例)、対照薬併合群 12.9 % (52/402 例)であった。

抗体産生による安全性の影響について、本配合剤が投与された検証的試験における抗体価の上昇と注射部位反応、免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）及び低血糖の発現状況の関連を検討した。3597 試験において抗体価の上昇がみられた被験者のうち、注射部位反応に関連する事象は BIAsp30 群の 1 例に 1 件（注射部位紅斑）、免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）は BIAsp30 群の 1 例に 1 件（顔面浮腫）認められたが、いずれの事象も軽度、非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。重大な低血糖については、3597 試験で重大な低血糖を発現した被験者数（本配合剤群 1.4 % (4/279 例) 6 件、BIAsp30 群 1.4 % (2/141 例) 2 件）が少なく、重大な低血糖は抗体価の上昇がみられた本配合剤群 20 例のうち 1 例に 2 件、BIAsp30 群 31 例のうち 1 例に 1 件発現した。

本配合剤が投与された検証的試験のグローバル併合データにおける抗体価の上昇がみられた被験者での注射部位反応に関連する事象の発現割合は本配合剤併合群で 2.3 % (2/86 例) 3 件、対照薬併合群で 5.9 % (9/152 例) 37 件、単位時間あたりの発現件数は本配合剤併合群 5.3 件/100 人・年、対照薬併合群 31.2 件/100 人・年であり、対照薬併合群と比較して本配合剤併合群で少なかった。抗体価の上昇がみられなかった被験者における注射部位反応に関連する事象の発現割合は本配合剤併合群で 2.3 % (19/817 例) 25 件、対照薬併合群で 2.1 % (9/429 例) 11 件、単位時間あたりの発現件数は本配合剤併合群 5.1 件/100 人・年、対照薬併合群 5.2 件/100 人・年であり、両投与群で同程度であった。対照薬併合群では、注射部位反応に関連する事象の単位時間あたりの発現件数が、抗体価の上昇がみられなかった被験者と比較して抗体価の上昇がみられた被験者で多かったのに対し、本配合剤併合群では、抗体価の上昇がみられた被験者と上昇がみられなかった被験者で同程度であった。免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）については発現件数が少なく、抗体価の上昇がみられた被験者では対照薬併合群に 2 例 2 件の事象（単位時間あたりの発現件数は 1.7 件/100 人・年）が認められたのみで、抗体価の上昇がみられなかった被験者においても、本配合剤併合群 4 例 4 件（単位時間あたりの発現件数は 0.8 件/100 人・年）、対照薬併合群 1 例 1 件（単位時間あたりの発現件数は 0.5 件/100 人・年）と少なかった。

低血糖について、1 型糖尿病患者対象の本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶¹における確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、抗体価の上昇がみられた被験者では本配合剤併合群 97.9 % (46/47 例) 及び 3087.5 件/100 人・年、対照薬併合群 97.0 % (97/100 例) 及び 3878.7 件/100 人・年、抗体価の上昇がみられなかった被験者では本配合剤併合群 94.6 % (298/315 例) 及び 3197.1 件/100 人・年、対照薬併合群 89.9 % (71/79 例) 及び 3346.8/100 人・年であり、両投与群において抗体価の上昇と確定低血糖の発現状況との

⁷¹ 本配合剤が投与された検証的試験 4 試験（3590 試験、3594 試験とその延長試験（3645）、3597 試験）の併合データ（安全性解析対象集団：本配合剤併合群 903 例、対照薬併合群 581 例）

関連は示唆されなかった。重大な低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、抗体価の上昇がみられた被験者では本配合剤併合群 8.5 % (4/47 例) 及び 15.8 件/100 人・年、対照薬併合群 20.0 % (20/100 例) 及び 45.3 件/100 人・年、抗体価の上昇がみられなかった被験者では本配合剤併合群 14.0 % (44/315 例) 及び 28.2 件/100 人・年、対照薬併合群 16.5 % (13/79 例) 及び 44.4 件/100 人・年であり、本配合剤併合群では抗体価が上昇した被験者では抗体価の上昇がみられなかった被験者と比較して、単位時間あたりの発現件数が少ない傾向がみられた。

2 型糖尿病患者対象の本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁵⁹における確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、抗体価の上昇がみられた被験者では本配合剤併合群 66.7 % (26/39 例) 及び 554.6 件/100 人・年、対照薬併合群 61.5 % (32/52 例) 及び 431.4 件/100 人・年、抗体価の上昇がみられなかった被験者では、本配合剤併合群 61.8 % (310/502 例) 及び 712.2 件/100 人・年、対照薬併合群 48.9 % (171/350 例) 及び 455.9 件/100 人・年であり、両投与群において抗体価の上昇と確定低血糖の発現状況との関連は示唆されなかった。重大な低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、抗体価の上昇がみられた被験者では本配合剤併合群 2.6 % (1/39 例) 及び 10.5 件/100 人・年、対照薬併合群 1.9 % (1/52 例) 及び 3.9 件/100 人・年、抗体価の上昇がみられなかった被験者では、本配合剤併合群 0.8 % (4/502 例) 及び 2.2 件/100 人・年、対照薬併合群 0.6 % (2/350 例) 及び 1.2 件/100 人・年であり、いずれの投与群でも抗体価の情報の有無に関わらず発現件数が少なかった。

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

機構は、臨床試験成績から、本配合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、抗体産生による安全性への明らかな影響は認められていないことを確認した。しかしながら、日本人における本配合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。

7) 長期投与時及び 1 型糖尿病患者における安全性について

申請者は、以下のように説明している。日本人において本配合剤を長期間（6 ヶ月超）投与した臨床試験及び日本人 1 型糖尿病患者を対象に長期間投与した臨床試験はない。しかしながら、2 つの有効成分を含む製剤の長期投与時の安全性及び日本人 1 型糖尿病患者における安全性については、各有効成分それぞれの安全性データに基づき評価することが可能であると考える。

本配合剤の Basal 画分である IDeg と Bolus 画分である IAsp の長期安全性については、各有効成分 (IDeg, IAsp) を併用した日本人被験者を含む 1 型糖尿病患者を対象とした 3585/3725 試験（投与 52 週）において検討されている。また、本配合剤の Bolus 画分である IAsp の長期安全性については、日本で上市されてから 10 年以上が経過しており、IAsp の安全性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断されている（ノボラピッド注再審査報告書）。

また、1型糖尿病患者における本配合剤の長期投与については、外国人1型糖尿病患者対象の3594/3645試験⁶²（1日1回投与、52週間）において検討されている。有害事象の発現割合及び発現件数は本配合剤群73.8%（267/362例）1210件、デテミル群70.6%（127/180例）643件、単位時間あたりの発現件数は本配合剤群408件/100人・年、デテミル群442件/100人・年であり、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は、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は本配合剤群3183件/100人・年、デテミル群3673件/100人・年であり、投与群間に大きな違いは認められなかった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は本配合剤群309件/100人・年、デテミル群541件/100人・年であり、本配合剤群ではデテミル群と比較して低かった。

以上より、1型糖尿病患者も含めて本配合剤の長期投与時に安全性上問題となる所見は認められないものとする。

機構は、本配合剤の各有効成分を併用した3585/3725試験において安全性が懸念される所見はみられておらず、1型糖尿病患者も含めて本配合剤の長期投与時に安全性上問題となる所見は認められないものとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。また、海外3594/3645試験において、本配合剤群の安全性は対照薬のデテミル群と比較して大きな違いを認めないことを確認した。なお、日本人における本配合剤長期投与時の検討例数は限られており、1型糖尿病患者では検討されていないことから、製造販売後調査において当該患者の安全性に関して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、本配合剤1日2回投与及び1日1回投与の有効性が示され（「(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（「(4) 安全性について」の項を参照）から、効能・効果を「インスリン療法が適応となる糖尿病」とすることに問題はないと考える。

(6) 用法・用量について

1) 他のインスリンからの切り替え初期の安全性

機構は、他のインスリンからの切り替え初期の投与量と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。

① 2型糖尿病患者における本配合剤（1日2回投与）への切り替え

3597試験では、前治療のインスリンの種類に関わらず、治験薬に同量切り替えを行うように推奨した。本配合剤群での切り替え初期の1日総インスリン投与量（平均値）は、前治療がBasalインスリンの場合ではスクリーニング時で26.9単位、ベースライン（投与後1週）で26.2単位、前治療が混合型インスリンの場合ではスクリーニング時で42.8単位、ベースライン（投与後1週）で41.5単位であり、いずれの場合でも切り替え前の投与量と大きく変わることはなく、等量切り替えが実施されていた。

本配合剤群における切り替え早期の血糖コントロールについて、前治療のインスリンの種類別及び投与回数別に検討した。前治療のインスリンの種類で分類した場合、本配合剤群における朝食前及び夕食前 SMPG 値の推移は、前治療が Basal インスリンの場合と混合型インスリンの場合で大きな違いはみられなかった（表 60）。前治療のインスリンの投与回数別では、混合型インスリンの 1 日 1 回投与の被験者数が 4 例（本配合剤群及び BIAsp30 群、各 2 例）であったことから、Basal インスリンのみで検討を行った。本配合剤群における朝食前 SMPG 値の推移は、前治療の Basal インスリンが 1 日 1 回投与の場合と 1 日 2 回投与の場合で同様であった。夕食前 SMPG 値の推移は、本配合剤群では前治療の Basal インスリンが 1 日 2 回投与の場合と比較して 1 日 1 回投与の場合で高かったが、BIAsp30 群で認められた傾向と大きく異なることはなかった（表 61）。

表 60 本配合剤又は BIAsp30 の 1 日 2 回投与への切り替え初期における前治療のインスリンの種類別の SMPG 値の推移（3597 試験：FAS）

評価項目	評価時期	前治療が Basal インスリン		前治療が混合型インスリン ^{a)}	
		本配合剤群 (n=82)	BIAsp30 群 (n=42)	本配合剤群 (n=195)	BIAsp30 群 (n=98)
朝食前 SMPG 値 (mg/dL)	1 週	137.6±44.8 (n=80)	154.2±32.0 (n=41)	126.1±40.4 (n=192)	159.1±45.1 (n=97)
	2 週	120.0±37.0 (n=80)	144.5±38.4 (n=41)	114.1±31.3 (n=190)	143.3±42.2 (n=95)
	4 週	110.8±33.9 (n=79)	128.3±22.1 (n=39)	108.0±31.2 (n=189)	130.1±31.6 (n=95)
夕食前 SMPG 値 (mg/dL)	1 週	184.9±61.0 (n=80)	176.5±64.4 (n=41)	183.6±63.6 (n=191)	198.6±59.0 (n=97)
	2 週	170.1±66.8 (n=80)	157.4±54.4 (n=41)	161.5±51.9 (n=189)	174.5±50.9 (n=95)
	4 週	148.1±48.4 (n=79)	147.4±48.1 (n=39)	149.9±47.2 (n=189)	162.0±49.4 (n=95)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 前治療が混合型インスリンで 1 日 1 回投与の被験者は各群 2 例のみで、その他はすべて 1 日 2 回投与であった。

表 61 本配合剤又は BIAsp30 の 1 日 2 回投与への切り替え初期における前治療の Basal インスリンの投与回数別の SMPG 値の推移（3597 試験：FAS）

評価項目	評価時期	前治療の Basal インスリン投与回数が 1 日 1 回		前治療の Basal インスリン投与回数が 1 日 2 回	
		本配合剤群 (n=58)	BIAsp30 群 (n=29)	本配合剤群 (n=24)	BIAsp30 群 (n=13)
朝食前 SMPG 値 (mg/dL)	1 週	139.7±44.0 (n=56)	159.2±29.0 (n=29)	132.8±47.2 (n=24)	142.0±36.8 (n=12)
	2 週	119.4±36.7 (n=56)	140.8±33.6 (n=28)	121.6±38.4 (n=24)	152.5±47.7 (n=13)
	4 週	110.2±33.7 (n=56)	128.7±19.8 (n=28)	112.4±35.2 (n=23)	127.4±28.2 (n=11)
夕食前 SMPG 値 (mg/dL)	1 週	190.5±62.9 (n=56)	183.6±67.0 (n=29)	171.8±55.4 (n=24)	159.3±56.7 (n=12)
	2 週	179.8±69.6 (n=56)	165.8±56.0 (n=28)	147.3±54.6 (n=24)	139.5±47.9 (n=13)
	4 週	155.0±49.7 (n=56)	156.5±47.1 (n=28)	131.3±41.4 (n=23)	124.4±44.4 (n=11)

平均値±標準偏差（評価例数）

前治療のインスリンの種類別の切り替え初期の確定低血糖、確定夜間低血糖の発現状況は、表 62 のとおりであった。確定低血糖について、本配合剤群における発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、前治療が Basal インスリンの場合では投与 1 週から 4 週で増加したが、混合型インスリンの場合では、投与 1 週、2 週及び 4 週で同様であった。BIAsp30 群では、発現割合及び発現件数は、前治療のインスリンの種類に関わらず少なかった。確定夜間低血糖については、発現割合及び単位時間あたりの発現件数ともに発現が少なかったことから検討は困難であるが、いずれの投与群でも発現パターンに前治療のインスリンの種類で大きく異なる傾向はみられなかった。前治療の Basal インスリンの投与回数別の切り替え初期の低血糖の発現状況については、低血糖の発現件数が少なかったことから検討は困難であるが、本配合剤群では、前治療の Basal インスリンの投与回数に関わらず、確定低血糖の発現件数が最も多いのは投与 4 週であった（表 63）。確定夜間低血糖の発現状況については、前治療の Basal インスリンの投与回数との関連はみられなかった。

表 62 本配合剤又は BIAsp30 の 1 日 2 回投与への切り替え初期における
前治療のインスリンの種類別の低血糖の発現状況^{a)} (3597 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

		前治療が Basal インスリン				前治療が混合型インスリン			
		本配合剤群 (n=81)		BIAsp30 群 (n=42)		本配合剤群 (n=195)		BIAsp30 群 (n=97)	
確定 低血 糖	全期間	72.8 (59) 261	707.3	71.4 (30) 123	646.8	73.8 (144) 959	1055.3	78.4 (76) 492	1085.1
	1 週	4.9 (4) 4	257.7	11.9 (5) 8	993.9	12.3 (24) 33	886.9	6.2 (6) 6	322.8
	2 週	12.3 (10) 13	837.4	9.5 (4) 6	758.3	10.9 (21) 40	1083.0	8.2 (8) 9	488.4
	4 週	20.0 (16) 27	1780.1	2.6 (1) 1	133.8	11.6 (22) 36	993.9	13.7 (13) 19	1043.6
確定 夜間 低血 糖	全期間	18.5 (15) 30	81.3	21.4 (9) 20	105.2	27.7 (54) 112	123.2	36.1 (35) 81	178.6
	1 週	0.0 (0) 0	0	2.4 (1) 1	124.2	3.1 (6) 7	188.1	1.0 (1) 1	53.8
	2 週	0.0 (0) 0	0	2.4 (1) 3	379.2	1.0 (2) 4	108.3	0.0 (0) 0	0
	4 週	1.3 (1) 1	65.9	0.0 (0) 0	0	1.1 (2) 2	55.2	2.1 (2) 2	109.8

左：発現割合% (発現例数) 発現件数、右：発現件数/100 人・年

a) 本配合剤への切り替え後 4 週で発現した重大な低血糖は本配合剤群及び BIAsp30 群に各 1 件であった (前治療が混合型インスリンのサブグループで、いずれも投与後 2 週での発現であった)

表 63 本配合剤又は BIAsp30 の 1 日 2 回投与への切り替え初期における
前治療の Basal インスリンの投与回数別の低血糖の発現状況 (3597 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

		1 日 1 回				1 日 2 回			
		本配合剤群 (n=57)		BIAsp30 群 (n=29)		本配合剤群 (n=24)		BIAsp30 群 (n=13)	
確定 低血 糖	全期間	71.9 (41) 185	726.0	69.0 (20) 69	507.0	75.0 (18) 76	665.5	76.9 (10) 54	998.7
	1 週	1.8 (1) 1	91.5	0.0 (0) 0	0	12.5 (3) 3	652.2	38.5 (5) 8	3211.0
	2 週	12.3 (7) 8	732.3	3.4 (1) 3	553.4	12.5 (3) 5	1087.1	23.1 (3) 3	1204.1
	4 週	21.4 (12) 16	1490.8	3.6 (1) 1	186.4	16.7 (4) 11	2480.1	0.0 (0) 0	0
確定 夜間 低血 糖	全期間	17.5 (10) 24	94.2	17.2 (5) 11	80.8	20.8 (5) 6	52.5	30.8 (4) 9	166.4
	1 週	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0	7.7 (1) 1	401.4
	2 週	0.0 (0) 0	0	3.4 (1) 3	553.4	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0
	4 週	1.8 (1) 1	93.2	0.0 (0) 0	0	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

② 2 型糖尿病患者における本配合剤 (1 日 1 回投与) への切り替え

海外 3593 試験⁶³において、Basal インスリン 1 日 1 回投与から本配合剤 1 日 1 回投与への切り替えについて検討した。本配合剤群での切り替え初期の 1 日インスリン投与量 (平均値) は、スクリーニング時で 30.5 単位、ベースライン (投与後 1 週) で 27.8 単位であり、切り替え前の投与量と大きく変わることはなく、等量切り替えが実施されていた。切り替え初期の低血糖の発現状況について、投与 1 週、2 週及び 4 週に確定低血糖を発現した被験者の割合は、それぞれ本配合剤群で 2.6%、4.0%及び 4.5%、グラルギン群で 3.4%、1.7%及び 3.5%であり、いずれの投与群でも 5%未満であった。投与 1 週、2 週及び 4 週の確定低血糖の単位時間あたりの発現件数 (件/100 人・年、以下同様) は、それぞれ本配合剤群で 160.3、232.8 及び 283.3、グラルギン群で 269.9、113.4 及び 277.6 であり、低血糖の発現件数が少数であることを考慮すると、いずれの投与群でも投与 1 週、2 週及び 4 週の間で明らかな違いはみられず、全期間の単位時間あたりの発現件数 (本配合剤群で 431.4、グラルギン群で 320.1) と比較しても少なかった。また、いずれの週でも投与群間で明らかな違いはなかった。確定夜間低血糖については、いずれの投与群でも投与 1 週、2 週及び 4 週に確定夜間低血糖を発現した被験者の割合は少なかった (それぞれ本配合剤群で 0%、0.4%及び 0.9%、グラルギン群で 0.9%、0.4%及び 1.8%)。単位時間あたりの発現件数 (件/100 人・年、以下同様) は本配合剤群で 0、23.3 及び 47.2、グラルギン群で 90.0、22.7 及び 92.5 であり、全期間の単位時間あたりの発現件数 (本配合剤群で 82.3、グラルギン群で 100.5)

と比較しても少なかった。重大な低血糖は、いずれの投与群でも投与 1 週、2 週及び 4 週に発現しなかった。

③ 1 型糖尿病患者における本配合剤（1 日 1 回投与）と Bolus インスリン（1 日 2 回投与）併用への切り替えについて

1 型糖尿病患者における Basal-Bolus 療法又は混合型インスリンからの切り替えについては、海外 3594 試験⁶²で検討された。前治療として Basal-Bolus 療法を実施していた被験者（約 90 %）の場合は、前治療における Basal インスリンの投与量と本配合剤中の Basal 画分の投与量が同量になるように切り替え、残りの食事時（2 回）に IAsp を投与した。前治療として混合型インスリンによる治療を実施していた被験者の場合は、前治療の 1 日総インスリン投与量の 70 %の投与量を本配合剤の投与量として 1 日 1 回投与し、前治療の 1 日総インスリン投与量の 30 %の投与量を 2 つに分けて残りの食事時（2 回）に IAsp を投与（1 回の IAsp 投与量は前治療の 1 日総インスリン投与量の 15 %）した。その結果、スクリーニング時とベースライン（治験薬投与開始後 1 週）の各被験者の 1 日総インスリン投与量はほぼ一致しており、投与 26 週時には、すべての被験者の総インスリン投与量の 61 %が本配合剤として、39 %が IAsp として投与されていた。切り替え初期の低血糖の発現状況は、表 64 のとおりであった。前治療が Basal-Bolus 療法の場合では、本配合剤群の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、投与 1 週、2 週及び 4 週では全期間と比較して数値的に多かったが、デテムル群の全期間と比較して大きな違いはなかった。投与 1 週、2 週、4 週における重大な低血糖の発現件数はいずれの投与群でも少なかった。前治療が混合型インスリンの場合では、本配合剤群の確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、投与 1 週、2 週、4 週及び全期間の間で大きな違いは認められなかった。いずれの投与群でも、投与 1 週、2 週、4 週における確定夜間低血糖又は重大な低血糖の発現件数は少なかった。

表 64 1 型糖尿病患者における Basal-Bolus 療法又は混合型インスリンから本配合剤又はデテムルの 1 日 1 回投与への切り替え後早期における前治療のインスリン種類別の低血糖の発現状況（3594 試験（投与 26 週）：安全性解析対象集団）

		前治療が Basal-Bolus 療法				前治療が混合型インスリン			
		本配合剤群 (n=332)		デテムル群 (n=160)		本配合剤群 (n=30)		デテムル群 (n=20)	
確定低血糖	全期間	94.6 (314) 6119	3951.4	94.4 (151) 3288	4389.9	90.0 (27) 515	3553.8	85.0 (17) 432	4804.8
	1 週	47.9 (159) 326	5150.2	41.9 (67) 119	3898.2	36.7 (11) 24	4174.3	30.0 (6) 14	3787.8
	2 週	45.8 (151) 316	4996.5	44.0 (70) 115	3794.4	33.3 (10) 20	3580.9	26.3 (5) 10	2746.2
	4 週	47.9 (156) 310	4974.8	42.7 (67) 130	4320.5	37.9 (11) 22	3958.4	47.4 (9) 19	5217.9
確定夜間低血糖	全期間	53.0 (176) 602	388.7	71.3 (114) 446	595.5	53.3 (16) 27	186.3	55.0 (11) 34	378.2
	1 週	8.7 (29) 34	537.1	10.0 (16) 18	589.6	6.7 (2) 2	347.9	0.0 (0) 0	0
	2 週	8.8 (29) 31	490.2	7.5 (12) 14	461.9	0.0 (0) 0	0	5.3 (1) 1	274.6
	4 週	7.4 (24) 31	497.5	10.8 (17) 19	631.5	3.4 (1) 1	179.9	5.3 (1) 1	274.6
重大な低血糖	全期間	9.9 (33) 54	34.9	12.5 (20) 33	44.1	6.7 (2) 2	13.8	10.0 (2) 2	22.2
	1 週	1.5 (5) 5	79.0	0.6 (1) 2	65.5	0.0 (0) 0	0	5.0 (1) 1	270.6
	2 週	0.3 (1) 1	15.8	0.0 (0) 0	0	3.3 (1) 1	179.0	0.0 (0) 0	0
	4 週	0.9 (3) 3	48.1	0.0 (0) 0	0	0.0 (0) 0	0	5.3 (1) 1	274.6

左：発現割合%（発現例数）発現件数、右：発現件数/100 人・年

上述の①～③の検討結果から、以下のように考える。日本人 2 型糖尿病患者が参加した 3597 試験の結果から、本配合剤 1 日 2 回投与への切り替えについては、前治療のインスリン治療内容に関わらず、切り替え早期の血糖コントロール及び低血糖の発現状況に特段の違

いはなく、前治療の1日総インスリン投与量と同量で切り替えが可能であることが確認された。また、海外 3593 試験及び 3594/3645 試験の結果から、それぞれ2型糖尿病患者における Basal インスリンの1日1回投与から本配合剤の1日1回投与への切り替え、並びに1型糖尿病患者における Basal-Bolus 療法又は混合型インスリンから本配合剤(1日1回投与)と IAsp(1日2回投与)併用への切り替えにおいて、安全性上の懸念はみられなかった。

なお、すべてのインスリン製剤からの切り替えにおいて、食事、運動等の要因を考慮し、患者個人の必要量に従ってインスリン投与量を決定することに留意すべきであることから、添付文書において、切り替えに関する注意喚起を行う予定である。1型糖尿病患者における本配合剤1日1回投与と Bolus インスリン1日2回投与への切り替えについては、3594 試験では安全性上の懸念はみられなかった。しかしながら、IDeg が投与された日本人1型糖尿病患者が参加した国際共同第III相試験(3585 試験)成績において、日本人集団では投与26週における Basal インスリン(IDeg)及び Bolus インスリン(IAsp)の投与量の割合がそれぞれ35~38%及び62~65%であったことから、初期には本配合剤の投与量を1日総インスリン投与量の50~60%とすることが適切と考える。一方、Basal-Bolus 療法を実施中の患者で、本配合剤の1日2回投与又は本配合剤(1日2回)と IAsp(残りの食事時に1日1回)の併用投与に切り替えることは、臨床試験において検討を行っていないことから推奨できない。

機構は、本配合剤を投与した国内外の臨床試験成績において、他のインスリンから本配合剤への切り替え後に投与量の大きな変化はなく、対照薬と比較して特に問題となる安全性上の懸念はみられないことを確認した。なお、他のインスリンから本配合剤への切り替えの際には、患者個人の必要量に従ってインスリン投与量を決定することに留意すべきである旨を注意喚起する申請者の見解に大きな問題はないと考える。また、Basal-Bolus 療法を実施中の患者に対する1日2回投与への切り替えを推奨しない旨は適切と考える。一方、Basal-Bolus 療法を実施中の患者における本配合剤への切り替え時の推奨投与量については、IDeg と IAsp を併用投与した日本人1型糖尿病患者を含む3585 試験からの推測であり、日本人に本配合剤と IAsp を投与した臨床試験で検討された条件ではないことから、申請者が提示した投与量で本配合剤へ問題なく切り替え可能であるのかの情報が不十分であると考え。以上を踏まえ、製造販売後調査において、本配合剤への切り替え時の安全性に関して、引き続き情報収集する必要があると考える。以上については、注意喚起の適切性等を含め、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

機構は、投与タイミングについて、主たる食事の直前であれば、朝食前、昼食前又は夕食前のいずれでも投与することができるとする事の妥当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。本配合剤1日1回投与時の投与タイミングについては、日本人2型糖尿病患者対象の3896 試験、海外3594/3645 試験⁶²(1型糖尿病患者対象)及び海外3593 試験⁶³(2型糖尿病患者対象)で検討した。2型糖尿病患者対象の3896 試験及び

3593 試験では、本配合剤は 1 日で最も食事量の多い食事の直前に 1 日 1 回投与とされ、試験期間を通じて投与タイミングを変えないこととされたが、1 型糖尿病患者対象の 3594/3645 試験では、必要に応じて他の主要な食事時に投与タイミングを変更することが可能とされた。

3896 試験について、本配合剤の投与タイミング別の被験者⁷²割合は、朝食前投与 15.1 % (22/146 例)、昼食前投与 4.1 % (6/146 例)、夕食前投与 80.8 % (118/146 例) であった。投与タイミング別の有効性について、ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、朝食前投与-1.68±1.0 %、昼食前投与-0.85±0.7 %、夕食前投与-1.33±0.8 % であり、昼食前投与では検討例数が少ないものの、いずれの投与タイミングでも良好な血糖コントロールが得られた。投与タイミング別の低血糖の発現状況について、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、夕食前投与と比較して朝食前及び昼食前投与で多かったが、投与タイミングが同じ朝食前投与における本配合剤群の確定低血糖の単位時間あたりの発現件数はグラルギン群と比較して少なかった (表 65)。確定夜間低血糖については、単位時間あたりの発現件数はいずれの投与タイミングでも両投与群で少なかった。

表 65 投与タイミング別の低血糖の発現状況 (3896 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

	本配合剤群 ^{a)} (n=147)			グラルギン群 ^{b)} (n=149)	
	朝食前投与 (n=22)	昼食前投与 (n=6)	夕食前投与 (n=118)	朝食前投与 (n=49)	就寝前投与 (n=99)
確定低血糖	59.1 (13)	83.3 (5)	39.8 (47)	44.9 (22)	43.4 (43)
	29 [278.0]	6 [233.9]	99 [173.6]	74 [316.2]	115 [248.5]
確定夜間低血糖	4.5 (1)	0.0 (0)	9.3 (11)	10.2 (5)	18.2 (18)
	4 [38.3]	0 [0.0]	23 [40.3]	6 [25.6]	30 [64.8]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) 本配合剤群の 1 例はベースライン時までに試験を中止した為、投与タイミングに関するデータが欠失している。

b) グラルギン群では 1 例が夕食時投与を行っており、確定低血糖及び確定夜間低血糖が各 1 件発現した。

海外 3593 試験について、ベースライン時の本配合剤の投与タイミング別の被験者割合は、朝食前投与 10.0 % (23/230 例)、昼食前投与 17.8 % (41/230 例)、夕食前投与 64.3 % (148/230 例)、他の食事又は不明 7.8 % (18/230 例) であった。投与タイミング別のベースラインから投与 26 週までの平均 HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、朝食前投与-0.97±1.1 %、昼食前投与-1.09±0.9 %、夕食前投与-0.97±1.0 % であり、投与タイミング間で大きな違いはみられなかった。投与タイミング別の低血糖の発現状況について、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、朝食前投与 540 件/100 人・年、昼食前投与 406 件/100 人・年、夕食前投与 431 件/100 人・年であり、投与タイミング間で低血糖の発現状況に大きな違いはみられなかった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、朝食前投与 9.5 件/100 人・年、昼食前投与 10.3 件/100 人・年、夕食前投与 111.6 件/100 人・年であり、発現件数が少なく投与タイミングの影響を検討することは困難であった。

なお、必要に応じて他の主要な食事時に投与タイミングを変更することが可能とされた海外 3594/3645 試験について、試験期間中の投与タイミング変更回数別の被験者割合は、変更なしが 61 %、1 回が 14 %、2 回が 14 %、3 回が 3 %、4 回以上が 8 % であった。試験期間中に最も頻繁に投与された投与タイミング別の被験者割合は、朝食前投与 14.4 % (52/362 例)、

⁷² 投与タイミングは投与 1 週に記録されたが、本配合剤群の 1 例は投与 1 週の前に治験中止となったため、投与タイミングに関するデータが欠失している。

昼食前投与 18.8% (68/362 例)、夕食前投与 66.3% (240/362 例)、不明 0.6% (2/362 例) であった。投与タイミング別のベースラインから投与終了時 (投与 26 週) までの平均 HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、朝食前投与 $-0.83\pm 0.8\%$ 、昼食前投与 $-0.48\pm 0.7\%$ 、夕食前投与 $-0.79\pm 0.9\%$ であった。本配合剤の投与タイミング別の確定低血糖の単位時間あたりの発現件数 (投与 26 週) は、朝食前投与 3994 件/100 人・年、昼食前投与 4233 件/100 人・年、夕食前投与 3813 件/100 人・年であり、投与タイミング間で大きな違いはなかった。一方、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数 (投与 26 週) は、朝食前投与 378 件/100 人・年、昼食前投与 585 件/100 人・年、夕食前投与 310 件/100 人・年であり、夕食前投与で少なかった。

以上より、本配合剤 1 日 1 回投与時については、毎日同じ食事の直前に固定して投与した場合 (3896 試験及び 3593 試験) と、必要に応じて他の主要な食事時にタイミングを変更可能とした場合 (3594/3645 試験) のいずれの場合でも、投与タイミングと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に明らかな関連はみられなかった。したがって、本配合剤の 1 日 1 回投与は、1 日で最も食事量の多い食事 (朝食、昼食又は夕食) の直前に投与でき、日本人を対象とした 3896 試験の結果に基づいて、通常、毎日同じ投与タイミングで投与すべきと考える。ただし、本配合剤の Basal 画分は 24 時間以上作用が持続することから、基礎インスリン分泌の補充が維持されている間の摂取量の多い食事の直前に本配合剤を投与するのであれば、投与タイミングを変更することが可能であると考えられる。

なお、1 日 2 回投与に関しては、日本人を含む 3597 試験の結果に基づき、朝食及び夕食直前に投与することが適切と考える。

機構は、投与を忘れた場合や予定していた時間に投与できなかった場合の対応を「同日の次の食事の直前に投与する」とすることの適切性について、本配合剤投与時には IAsp 投与量が調節できないこと、同日の次の食事が主たる食事とは限らないことを踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本配合剤の有効成分である IDeg は作用持続時間が長いこと等の薬物動態特性があることから、摂取量の多い食事の直前に本配合剤を投与するのであれば、投与タイミングを変更することが可能と考える。具体的には、1 日 1 回投与方法では、朝食又は昼食前が通常の投与タイミングとされた患者が、朝食又は昼食前に投与を忘れた場合は、同日の摂取量の多い次の食事の直前に投与することが可能である。一方、夕食前が通常の投与タイミングとされた患者が夕食前に投与を忘れた場合は、同日に摂取量の多い次の食事がないこと、本配合剤の Basal 画分は長い作用時間を有することから、翌日の夕食前に通常どおりに投与すべきであり、忘れた投与を補うために、追加の投与をすべきではない。1 日 2 回投与方法 (朝食及び夕食前投与) では、朝食前に投与を忘れた場合は、摂取量の多い食事と考えられる昼食前に忘れた投与を補い、その後は通常の夕食前に投与することが可能である。一方、夕食前に投与を忘れた場合は、翌日の初めの投与タイミングである朝食前に通常どおりに投与すべきであり、忘れた投与を補うために追加の投与をすべきではない。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績において、投与タイミング別の血糖コントロール及び低血糖の発現状況に大きな違いがみられないことから、本配合剤 1 日 1 回投与の場合には、1 日で最も食事量の多い食事の直前であれば、朝食、昼食又は夕食のいずれでも投与することができ、かつ毎日一定の投与タイミングでの投与とすることに大きな問題はないと考える。一方、投与タイミングの変更については、本配合剤投与時には IAsp 投与量が調節できないことから、摂取量の多い他の食事であっても、通常投与する食事と比較して摂取量が少ない場合には、食後の低血糖の発現が懸念される。また、1 日 1 回及び 2 回ともに、夕食前の投与を忘れた場合では、その他の投与タイミングと異なり、忘れた投与を補うための追加の投与をすべきではない等、対応方法が複雑であることから、誤った対応を行う恐れがあると考えられる。さらに、2 型糖尿病患者では投与タイミングの変更の検討が実施されておらず、投与タイミングを変更可能としたのは、外国人 1 型糖尿病患者を対象とした 3594/3645 試験のみであり、52 週間の試験期間中に投与タイミングの変更を行った被験者の割合及び投与タイミング変更が行われた回数が少ないことから、投与タイミングを変更したときの安全性は十分に検討されていないと考える。したがって、毎日同じ食事の直前に投与を行うように注意喚起することが重要であると考えられる。以上については、専門協議を踏まえた上で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及び低血糖の発現状況は、表 66 のとおりであった。3896 試験では、有害事象の単位時間あたりの発現件数について、いずれの投与群でも 65 歳以下及び 65 歳超のサブグループ間で大きな違いはなかった。3597 試験については、いずれの投与群でも 65 歳以下及び 65 歳超のサブグループ間で大きな違いはなかった。65 歳以下では、BIAsp30 群と比較して本配合剤群で少ない傾向が認められたが、65 歳超では両投与群間で大きな違いはなかった。低血糖について、3896 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、いずれの投与群でも 65 歳以下及び 65 歳超のサブグループ間で大きな違いはなかった。65 歳以下及び 65 歳超のいずれにおいてもグラルギン群と比較して本配合剤群で少なかった。確定夜間低血糖の発現件数は少なく安全性との関連性を検討するのは困難であった。3597 試験については、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 65 歳以下と比較して 65 歳超で多い傾向がみられたが、65 歳以下及び 65 歳超のいずれにおいても両投与群間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、本配合剤群では 65 歳以下と比較して 65 歳超で多い傾向がみられたが、BIAsp30 群では明確な違いはみられなかった。なお、65 歳以下では BIAsp30 群と比較して本配合剤群で少なく、65 歳超では両投与群間で大きな違いはなかった。重大な低血糖については、3896 試験では発現せず、3597 試験では 6 例に 8 件（本配合剤群 4 例 6 件、BIAsp30 群 2 例 2 件）認められたのみであり、年齢との関連性を検討するのは困難であった。いずれの試験でも、75 歳超の

例数は少数であり、発現件数も少数であることから、年齢の影響を検討するのは困難であった。

表 66 ベースラインの年齢別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）

3896 試験 ^{a)}	本配合剤群 (n=147)			グラルギン群 (n=149)		
	65 歳以下 (n=98)	65 歳超 (n=49)	75 歳超 ^{c)} (n=9)	65 歳以下 (n=95)	65 歳超 (n=54)	75 歳超 ^{c)} (n=9)
有害事象全体	68.4 (67)	75.5 (37)	66.7 (6)	72.6 (69)	83.3 (45)	66.7 (6)
	151 [327.3]	83 [347.4]	15 [335.3]	159 [356.7]	99 [386.4]	9 [201.8]
重篤な有害事象	4.1 (4)	2.0 (1)	0.0 (0)	2.1 (2)	1.9 (1)	0.0 (0)
	4 [8.7]	1 [4.2]	0 [0]	2 [4.5]	1 [3.9]	0 [0]
確定低血糖	42.9 (42)	46.9 (23)	22.2 (2)	40.0 (38)	51.9 (28)	55.6 (5)
	83 [179.9]	51 [213.5]	2 [44.7]	114 [255.8]	76 [296.7]	13 [291.5]
確定夜間低血糖	6.1 (6)	12.2 (6)	0.0 (0)	14.7 (14)	18.5 (10)	0.0 (0)
	15 [32.5]	12 [50.2]	0 [0]	17 [38.1]	20 [78.1]	0 [0]
3597 試験 ^{b)}	本配合剤群 (n=279)			BIAsp30 群 (n=141)		
	65 歳以下 (n=199)	65 歳超 (n=80)	75 歳超 ^{c)} (n=13)	65 歳以下 (n=87)	65 歳超 (n=54)	75 歳超 ^{c)} (n=8)
有害事象全体	69.3 (138)	70.0 (56)	100.0 (13)	81.6 (71)	59.3 (32)	50.0 (4)
	312 [338.4]	136 [376.1]	37 [723.5]	171 [415.2]	85 [353.8]	10 [250.9]
重篤な有害事象	6.5 (13)	12.5 (10)	38.5 (5)	9.2 (8)	7.4 (4)	0.0 (0)
	17 [18.4]	10 [27.7]	5 [97.8]	11 [26.7]	6 [25.0]	0 [0]
確定低血糖	71.9 (143)	77.5 (62)	69.2 (9)	78.2 (68)	72.2 (39)	100.0 (8)
	809 [877.5]	418 [1156.1]	33 [645.2]	376 [913.0]	245 [1019.8]	39 [978.3]
確定夜間低血糖	25.6 (51)	23.8 (19)	7.7 (1)	29.9 (26)	33.3 (18)	25.0 (2)
	85 [92.2]	58 [160.4]	1 [19.6]	65 [157.8]	36 [149.8]	4 [100.3]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

a) 3896 試験では重大な低血糖は認められなかった。

b) 3597 試験では重大な低血糖は本配合剤群 4 例 6 件、BIAsp30 群 2 例 2 件に発現し、重大な夜間低血糖は本配合剤群 1 例 1 件のみに発現した。

c) 65 歳超の部分集団

本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁶におけるベースラインの年齢別の有害事象及び低血糖の発現状況は、表 67 のとおりであった。1 型糖尿病患者では、65 歳超の被験者が少なかったことから年齢別の比較が困難であった。2 型糖尿病患者では、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも 65 歳以下及び 65 歳超のサブグループ間で大きな違いはなかった。65 歳以下と 65 歳超のいずれにおいても、投与群間で大きな違いはみられなかったが、75 歳超では対照薬併合群と比較して本配合剤併合群で多かった。重篤な有害事象について、いずれの年齢層でも、単位時間あたりの発現件数は投与群間で大きな違いはみられなかった。2 型糖尿病患者の低血糖については、いずれの投与群でも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 65 歳以下及び 65 歳超のサブグループ間で大きな違いはなかった。いずれの年齢層でも、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に投与群間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いずれの年齢層でも対照薬併合群と比較して本配合剤併合群で少なかった。重大な低血糖についてはいずれの年齢層でも発現件数が少なく、年齢との関連を検討することは困難であった。

表 67 ベースラインの年齢別の有害事象及び低血糖の発現状況
(本配合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	本配合剤併合群 (n=362)			対照薬併合群 (n=180)		
	65 歳以下 (n=353)	65 歳超 (n=9)	75 歳超 ^{a)} (n=4)	65 歳以下 (n=166)	65 歳超 (n=14)	75 歳超 ^{a)} (n=2)
有害事象全体	73.7 (260) 1180 [406.4]	77.8 (7) 30 [457.7]	75.0 (3) 13 [345.8]	69.9 (116) 554 [411.1]	78.6 (11) 89 [832.2]	100.0 (2) 17 [835.7]
重篤な有害事象	11.9 (42) 67 [23.1]	44.4 (4) 5 [76.3]	75.0 (3) 4 [106.4]	9.6 (16) 23 [17.1]	28.6 (4) 5 [46.8]	100.0 (2) 3 [147.5]
確定低血糖	95.2 (336) 9279 [3196.1]	88.9 (8) 171 [2608.9]	100.0 (4) 90 [2394.2]	94.6 (157) 4843 [3593.7]	85.7 (12) 499 [4666.1]	100.0 (2) 83 [4080.2]
確定夜間低血糖	61.5 (217) 911 [313.8]	44.4 (4) 7 [106.8]	25.0 (1) 2 [53.2]	75.3 (125) 740 [549.1]	71.4 (10) 47 [439.5]	100.0 (2) 7 [344.1]
重大な低血糖	12.5 (44) 74 [25.5]	44.4 (4) 5 [76.3]	75.0 (3) 4 [106.4]	15.7 (26) 52 [38.6]	50.0 (7) 13 [121.6]	50.0 (1) 2 [98.3]
重大な夜間低血糖	3.1 (11) 12 [4.1]	22.2 (2) 2 [30.5]	25.0 (1) 1 [26.6]	6.0 (10) 21 [15.6]	28.6 (4) 7 [65.5]	50.0 (1) 1 [49.2]
2 型糖尿病患者	本配合剤併合群 (n=998)			対照薬併合群 (n=857)		
	65 歳以下 (n=742)	65 歳超 (n=256)	75 歳超 ^{a)} (n=32)	65 歳以下 (n=629)	65 歳超 (n=228)	75 歳超 ^{a)} (n=27)
有害事象全体	62.8 (466) 1258 [371.8]	59.8 (153) 438 [380.8]	68.8 (22) 82 [611.6]	60.6 (381) 1124 [385.6]	58.8 (134) 349 [342.6]	55.6 (15) 32 [258.6]
重篤な有害事象	6.7 (50) 55 [16.3]	7.4 (19) 22 [19.1]	18.8 (6) 6 [44.8]	6.5 (41) 50 [17.2]	8.3 (19) 23 [22.6]	11.1 (3) 3 [24.2]
確定低血糖	58.5 (434) 2229 [658.8]	67.2 (172) 942 [819.0]	75.0 (24) 89 [663.8]	52.1 (328) 1763 [604.8]	61.4 (140) 807 [792.1]	70.4 (19) 75 [606.2]
確定夜間低血糖	18.1 (134) 234 [69.2]	17.6 (45) 93 [80.9]	6.3 (2) 2 [14.9]	22.6 (142) 384 [131.7]	26.8 (61) 131 [128.6]	22.2 (6) 12 [97.0]
重大な低血糖	0.9 (7) 8 [2.4]	2.0 (5) 8 [7.0]	3.1 (1) 2 [14.9]	3.0 (19) 29 [9.9]	1.3 (3) 3 [2.9]	3.7 (1) 1 [8.1]
重大な夜間低血糖	0.1 (1) 1 [0.3]	0.4 (1) 1 [0.9]	0.0 (0) 0 [0]	1.3 (8) 9 [3.1]	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) 65 歳超の部分集団

以上より、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、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、グローバル併合データの 2 型糖尿病患者では例数が少ないものの 75 歳超では本配合剤群で対照薬併合群と比較して有害事象の単位時間あたりの発現件数が多い傾向が認められていることから、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及び低血糖の発現状況は、表 68 のとおりであった。3896 試験及び 3597 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 3896

試験及び 3597 試験のいずれの試験でも少なく、重度障害の被験者はいなかった。低血糖について、3896 試験では、本配合剤群において、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腎機能正常と比較して軽度障害で多かったが、グラルギン群ではこの傾向はみられなかった。なお、腎機能正常では対照薬投与群と比較して本配合剤群で少なかったが、軽度障害では投与群間で大きな違いはなかった。3597 試験では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも、腎機能正常と比較して軽度障害及び中等度障害で多かった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数については、いずれの投与群でも、腎機能正常と軽度障害で大きな違いはなかった。重大な低血糖は、3896 試験では発現せず、3597 試験では本配合剤群 4 例 6 件（腎機能正常 1 例 1 件、軽度障害 2 例 3 件、中等度障害 1 例 2 件）、BIAsp30 群 2 例 2 件（腎機能正常 1 例 1 件、軽度腎機能障害 1 例 1 件）認められたのみであり、腎機能の影響を検討するのは困難であった。

表 68 ベースラインの腎機能別^{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）

3896 試験 ^{b)}	本配合剤群 (n=147)			グラルギン群 (n=149)		
	正常 (n=84)	軽度障害 (n=57)	中程度障害 (n=6)	正常 (n=82)	軽度障害 (n=66)	中程度障害 (n=1)
有害事象全体	72.6 (61)	68.4 (39)	66.7 (4)	76.8 (63)	77.3 (51)	0.0 (0)
	147 [379.4]	81 [286.2]	6 [201.1]	148 [390.0]	110 [346.4]	0 [0]
重篤な有害事象	4.8 (4)	1.8 (1)	0.0 (0)	1.2 (1)	3.0 (2)	0.0 (0)
	4 [10.3]	1 [3.5]	0 [0]	1 [2.6]	2 [6.3]	0 [0]
確定低血糖	41.7 (35)	49.1 (28)	33.3 (2)	36.6 (30)	54.5 (36)	0.0 (0)
	51 [131.6]	79 [279.1]	4 [134.0]	98 [258.3]	92 [289.7]	0 [0]
確定夜間低血糖	3.6 (3)	14.0 (8)	16.7 (1)	12.2 (10)	21.2 (14)	0.0 (0)
	4 [10.3]	22 [77.7]	1 [33.5]	11 [29.0]	26 [81.9]	0 [0]
3597 試験 ^{c)}	本配合剤群 (n=279)			BIAsp30群 (n=141)		
	正常 (n=154)	軽度障害 (n=106)	中程度障害 (n=19)	正常 (n=64)	軽度障害 (n=69)	中程度障害 (n=8)
有害事象全体	70.8 (109)	67.0 (71)	73.7 (14)	76.6 (49)	69.6 (48)	75.0 (6)
	227 [322.0]	191 [383.3]	30 [374.1]	107 [364.9]	135 [420.9]	14 [367.1]
重篤な有害事象	6.5 (10)	8.5 (9)	21.1 (4)	7.8 (5)	8.7 (6)	12.5 (1)
	13 [18.4]	10 [20.1]	4 [49.9]	6 [20.5]	10 [31.2]	1 [26.2]
確定低血糖	68.2 (105)	79.2 (84)	84.2 (16)	70.3 (45)	79.7 (55)	87.5 (7)
	599 [849.6]	541 [1085.7]	87 [1084.9]	204 [695.7]	375 [1169.3]	42 [1101.3]
確定夜間低血糖	27.9 (43)	20.8 (22)	26.3 (5)	26.6 (17)	33.3 (23)	50.0 (4)
	71 [100.7]	54 [108.4]	18 [224.5]	34 [116.0]	61 [190.2]	6 [157.3]

上段：発現割合%（発現例数） 下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) 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から、正常 ($C_{CR}>80$ mL/min)、軽度障害 ($50\leq C_{CR}\leq 80$ mL/min)、中等度障害 ($30\leq C_{CR}<50$ mL/min)、重度障害 ($C_{CR}<30$ mL/min) に分類された。

b) 3896 試験では重大な低血糖は発現しなかった。

c) 3597 試験では重大な低血糖は本配合剤群 4 例 6 件、BIAsp30 群 2 例 2 件に発現し、重大な夜間低血糖は本配合剤群 1 例 1 件のみに発現した。

本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁶における腎機能別の有害事象及び低血糖の発現状況は、表 69 のとおりであった。1 型糖尿病患者では、軽度障害の被験者数が少ないものの、いずれの投与群でも有害事象の単位時間あたりの発現件数は、正常と比較して軽度障害で多かった。中等度障害については、被験者が本配合剤併合群の 1 例のみであり検討できなかった。重篤な有害事象の事象の種類は、いずれの投与群でも腎機能障害の程度による大きな違いはみられなかった。2 型糖尿病患者では、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。重篤な有害事象は腎機能正常の被験者に発現したのみであり、腎機能との関連は検討できなかった。低

血糖について、1型糖尿病患者では、本配合剤併合群において、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は腎機能正常と比較して軽度障害で多かったが、対照薬併合群ではこの傾向はみられなかった。なお、腎機能正常及び軽度障害において、投与群間に大きな違いはみられなかった。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、いずれの投与群においても、軽度障害では正常と比較して多かった。2型糖尿病患者では、本配合剤併合群におけ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について、1型糖尿病患者と概ね同様の傾向がみられた。重大な低血糖については、発現件数が少なく検討が困難であった。

表 69 ベースラインの腎機能別^{a)}の有害事象及び低血糖の発現状況
(本配合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	本配合剤併合群 (n=362)			対照薬併合群 (n=180)		
	正常 (n=342)	軽度障害 (n=19)	中等度障害 (n=1)	正常 (n=160)	軽度障害 (n=20)	中等度障害 (n=0)
有害事象全体	73.4 (251) 1134 [402.4]	78.9 (15) 72 [511.3]	100.0 (1) 4 [399.2]	69.4 (111) 558 [421.3]	80.0 (16) 85 [653.6]	— —
重篤な有害事象	11.4 (39) 58 [20.6]	36.8 (7) 14 [99.4]	0.0 (0) 0 [0]	8.1 (13) 17 [12.8]	35.0 (7) 11 [84.6]	— —
確定低血糖	94.7 (324) 8825 [3131.7]	100.0 (19) 599 [4254.0]	100.0 (1) 26 [2594.7]	94.4 (151) 4825 [3642.8]	90.0 (18) 517 [3975.5]	— —
確定夜間低血糖	60.5 (207) 860 [305.2]	68.4 (13) 52 [369.3]	100.0 (1) 6 [598.8]	75.6 (121) 724 [546.6]	70.0 (14) 63 [484.4]	— —
重大な低血糖	12.3 (42) 70 [24.8]	31.6 (6) 9 [63.9]	0.0 (0) 0 [0]	15.6 (25) 51 [38.5]	40.0 (8) 14 [107.7]	— —
重大な夜間低血糖	2.9 (10) 11 [3.9]	15.8 (3) 3 [21.3]	0.0 (0) 0 [0]	6.9 (11) 22 [16.6]	15.0 (3) 6 [46.1]	— —
2型糖尿病患者	本配合剤併合群 (n=998)			対照薬併合群 (n=857)		
	正常 (n=764)	軽度障害 (n=213)	中等度障害 (n=21)	正常 (n=657)	軽度障害 (n=185)	中等度障害 (n=13)
有害事象全体	61.8 (472) 1266 [363.5]	61.5 (131) 395 [411.0]	76.2 (16) 35 [388.2]	59.8 (393) 1165 [386.3]	61.1 (113) 288 [337.4]	61.5 (8) 19 [325.0]
重篤な有害事象	6.0 (46) 52 [14.9]	0.0 (0) 0 [0]	0.0 (0) 0 [0]	6.4 (42) 49 [16.2]	0.0 (0) 0 [0]	0.0 (0) 0 [0]
確定低血糖	57.7 (441) 2238 [642.6]	69.0 (147) 833 [866.8]	85.7 (18) 100 [1109.2]	50.8 (334) 1725 [572.0]	67.6 (125) 794 [930.3]	69.2 (9) 51 [872.5]
確定夜間低血糖	17.8 (136) 234 [67.2]	17.8 (38) 75 [78.0]	23.8 (5) 18 [199.7]	22.4 (147) 383 [127.0]	28.1 (52) 126 [147.6]	30.8 (4) 6 [102.6]
重大な低血糖	0.8 (6) 6 [1.7]	2.3 (5) 8 [8.3]	4.8 (1) 2 [22.2]	2.6 (17) 27 [9.0]	2.2 (4) 4 [4.7]	7.7 (1) 1 [17.1]
重大な夜間低血糖	0.0 (0) 0 [0]	0.9 (2) 2 [2.1]	0.0 (0) 0 [0]	1.1 (7) 8 [2.7]	0.5 (1) 1 [1.2]	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]、—：該当なし

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から、正常 ($C_{CR}>80$ mL/min)、軽度障害 ($50\leq C_{CR}\leq 80$ mL/min)、中等度障害 ($30\leq C_{CR}< 50$ mL/min)、重度障害 ($CL_{CR}<30$ mL/min) に分類された。

以上より、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者群において、本配合剤は対照薬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、他のインスリン製剤と同様に、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し、血糖値モニタリングを強化して本配合剤投与量を患者毎に調節する必要がある旨を注意喚起する予定である。

機構は、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腎機能障害患者における安全性について引き続き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配合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⁷³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 3896 試験で 3 例（本配合剤群 2 例、グラルギン群 1 例）、3597 試験では 4 例（本配合剤群 2 例、BIAsp30 群 2 例）のみであった。本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁶においても、肝機能障害患者は本配合剤併合群 6 例、対照薬併合群 6 例と少数であり、十分な情報を得ることはできなかったが、個々の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況に一定の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、肝機能別の有害事象及び低血糖の発現状況は、表 70 のとおりであった。3896 及び 3597 試験の本配合剤群における有害事象の単位時間あたりの発現件数について、肝機能障害の有無による大きな違いはみられなかった。低血糖について、3896 試験では、本配合剤群における確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、肝機能障害の有無による大きな違いはみられなかった。3597 試験では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本配合剤群では「肝機能障害あり」では「肝機能障害なし」と比較して多かったが、BIAsp30 群では「肝機能障害あり」では「肝機能障害なし」と比較して少なかった。また、「肝機能障害あり」では BIAsp30 群と比較して本配合剤群で多かったが、「肝機能障害なし」では両投与群間で大きな違いはみられなかった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、「肝機能障害あり」で確定夜間低血糖を発現した例数が 3896 試験では 6 例（本配合剤群 4 例、グラルギン群 2 例）、3597 試験では 8 例（本配合剤群 5 例、BIAsp30 群 3 例）と少なく、検討できなかった。重大な低血糖は、3896 試験では発現せず、3597 試験では本配合剤群 4 例 6 件（肝機能障害なし 3 例 5 件、肝機能障害あり 1 例 1 件）、BIAsp30 群 2 例 2 件（肝機能障害なし）と発現件数が少なく、肝機能障害の影響を検討することは困難であった。

⁷³ ビリルビンのスコア（ベースラインの値（ $\mu\text{mol/L}$ ）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 点を超える場合に、肝機能障害ありと定義された。

表 70 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)

3896試験 ^{b)}	本配合剤群 (n=147)		グラルギン群 (n=149)	
	正常 (n=123)	障害あり (n=24)	正常 (n=128)	障害あり (n=21)
有害事象全体	70.7 (87)	70.8 (17)	75.0 (96)	85.7 (18)
	191 [326.6]	43 [372.5]	204 [338.6]	54 [543.3]
重篤な有害事象	4.1 (5)	0.0 (0)	1.6 (2)	4.8 (1)
	5 [8.5]	0 [0]	2 [3.3]	1 [10.1]
確定低血糖	45.5 (56)	37.5 (9)	47.7 (61)	23.8 (5)
	114 [194.9]	20 [173.3]	170 [282.1]	20 [201.2]
確定夜間低血糖	6.5 (8)	16.7 (4)	17.2 (22)	9.5 (2)
	19 [32.5]	8 [69.3]	32 [53.1]	5 [50.3]
3597試験 ^{c)}	本配合剤群 (n=279)		BIAsp30群 (n=141)	
	正常 (n=256)	障害あり (n=23)	正常 (n=126)	障害あり (n=15)
有害事象全体	68.8 (176)	78.3 (18)	71.4 (90)	86.7 (13)
	403 [342.4]	45 [422.7]	224 [384.6]	32 [459.6]
重篤な有害事象	9.0 (23)	0.0 (0)	8.7 (11)	6.7 (1)
	27 [22.9]	0 [0]	16 [27.5]	1 [14.4]
確定低血糖	75.0 (192)	56.5 (13)	75.4 (95)	80.0 (12)
	1099 [933.7]	128 [1202.5]	577 [990.6]	44 [632.0]
確定夜間低血糖	25.4 (65)	21.7 (5)	32.5 (41)	20.0 (3)
	129 [109.6]	14 [131.5]	98 [168.3]	3 [43.1]

上段：発現割合% (発現例数) 下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) 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

b) 3896 試験では重大な低血糖は発現しなかった。

c) 3597 試験では重大な低血糖は本配合剤群 4 例 6 件、BIAsp30 群 2 例 2 件に発現し、重大な夜間低血糖は本配合剤群 1 例 1 件のみに発現した。

本配合剤の検証的試験のグローバル併合データ⁶⁶におけるベースラインの肝機能別の有害事象及び低血糖の発現状況は、表 71 のとおりであった。1 型糖尿病患者について、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、本配合剤併合群では「肝機能障害なし」と比較して「肝機能障害あり」で多かったが、対照薬併合群では肝機能障害の有無で大きな違いはなかった。また、「肝機能障害あり」では、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配合剤併合群で多かったが、「肝機能障害なし」では両投与群で大きな違いはみられなかった。2 型糖尿病患者では、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、本配合剤併合群では肝機能障害の有無で大きな違いはなかった。低血糖について、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本配合剤併合群では肝機能障害の有無により臨床的に問題となる違いはみられなかった。2 型糖尿病患者では、本配合剤併合群では「肝機能障害なし」と比較して「肝機能障害あり」で少なかった。確定夜間低血糖について、1 型糖尿病患者では、本配合剤併合群では「肝機能障害なし」と比較して「肝機能障害あり」で少なかった。2 型糖尿病患者では本配合剤併合群では肝機能障害の有無による違いはみられなかった。

表 71 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
(本配合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	本配合剤併合群 (n=362)		対照薬併合群 (n=180)	
	正常 (n=334)	障害あり (n=28)	正常 (n=163)	障害あり (n=17)
有害事象全体	73.7 (246)	75.0 (21)	69.3 (113)	82.4 (14)
	1060 [389.1]	150 [614.1]	585 [445.5]	58 [410.0]
重篤な有害事象	13.2 (44)	7.1 (2)	11.0 (18)	11.8 (2)
	70 [25.7]	2 [8.2]	26 [19.8]	2 [14.1]
確定低血糖	94.9 (317)	96.4 (27)	93.9 (153)	94.1 (16)
	8731 [3204.6]	719 [2943.5]	4614 [3513.8]	728 [5146.2]
確定夜間低血糖	60.8 (203)	64.3 (18)	74.2 (121)	82.4 (14)
	855 [313.8]	63 [257.9]	692 [527.0]	95 [671.5]
重大な低血糖	14.4 (48)	0.0 (0)	19.6 (32)	5.9 (1)
	79 [29.0]	0 [0]	63 [48.0]	2 [14.1]
2型糖尿病患者	本配合剤併合群 (n=998)		対照薬併合群 (n=857)	
	正常 (n=840)	障害あり (n=158)	正常 (n=738)	障害あり (n=119)
有害事象全体	61.4 (516)	65.2 (103)	58.5 (432)	69.7 (83)
	1420 [369.8]	276 [397.6]	1195 [354.2]	278 [496.8]
重篤な有害事象	7.4 (62)	4.4 (7)	6.8 (50)	8.4 (10)
	67 [17.5]	10 [14.4]	62 [18.4]	11 [19.7]
確定低血糖	62.9 (528)	49.4 (78)	54.9 (405)	52.9 (63)
	2767 [720.7]	404 [581.9]	2332 [691.1]	238 [425.3]
確定夜間低血糖	18.5 (155)	15.2 (24)	24.8 (183)	16.8 (20)
	276 [71.9]	51 [73.5]	478 [141.7]	37 [66.1]
重大な低血糖	1.2 (10)	1.3 (2)	2.3 (17)	4.2 (5)
	13 [3.4]	3 [4.3]	23 [6.8]	9 [16.1]

上段：発現割合% (発現例数) 下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

a) 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

以上より、肝機能障害を有する被験者に対する本配合剤の安全性上の懸念はみられていないと考えるが、臨床試験での検討例数が少ないことから、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、申請者の回答に特段の問題はないと考える。しかしながら、3597 試験の本配合剤群での確定低血糖の単位時間あたりの発現件数、並びにグローバル併合データの 1 型糖尿病患者における本配合剤併合群の有害事象の単位時間あたりの発現件数が、「肝機能障害あり」の場合に「肝機能障害なし」と比較して多い傾向がみられており、肝機能障害を有する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つい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

機構は、本配合剤の製造販売後調査の計画 (案) について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本配合剤の有効成分である IA_{sp} (単剤) については、再審査結果 (2010 年 12 月 24 日に通知) において安全性に関する新たな問題は報告されていない。ID_{eg} (単剤) については、長期使用に関する特定使用成績調査 (観察期間 3 年間、目標症例数 3000 例) を計画している。本配合剤については、日本人が参加した本配合剤の検証的試験 (3896 及び 3597 試験) の成績及び検証的試験のグローバル併合データから、本配合剤で予期しない安全性上の懸念は認められていない。以上を踏まえ、本配合剤の製造販売後

調査として、観察期間 1 年間、調査予定症例数 1000 例の特定使用成績調査を計画しており、安全性の重点調査項目として低血糖、アレルギー反応等の発現状況について情報収集する。

機構は、以下のように考える。本配合剤の製造販売後調査において、低血糖症、注射部位反応、アレルギー反応等の安全性、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。また、日本人が参加した本配合剤の臨床試験において、1 型糖尿病患者における安全性及び有効性、長期（6 ヶ月超）投与時の安全性及び有効性が検討されていないことから、それらについても情報収集する必要があると考える。以上を踏まえ、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(9) 販売名について

本配合剤の販売名について、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった。

承認申請時

変更後（下線部追記）

ライゾデグ注 フレックスタッチ → ライゾデグ配合注 フレックスタッチ

ライゾデグ注 ペンフィル → ライゾデグ配合注 ペンフィル

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（5.3.5.1.2、5.3.5.1.3）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（治験薬の誤交付及び当該治験薬の被験者への投与）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、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、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、本配合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、安全性について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、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及び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、本配合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 11 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①ライゾデグ配合注 フレックスタッチ、②ライゾデグ配合注 ペンフィル
[一 般 名] インスリン デグルデク (遺伝子組換え) / インスリン アスパルト (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 24 年 3 月 9 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) 国際共同治験の結果の解釈について

機構は、「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) 及び ICH-E5 ガイドラインに基づき、国際共同治験として実施された 2 型糖尿病患者対象の 3597 試験の検討結果から、3597 試験の全集団の成績を日本人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) 有効性について

機構は、2 型糖尿病患者における有効性については、本配合剤群のグラルギン群に対する非劣性が検証された 3896 試験 (1 日 1 回投与) 及び本配合剤群の BIAsp30 群に対する非劣性が検証された 3597 試験 (1 日 2 回投与) の成績から示されていると考えた。なお、本配合剤の長期投与時における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と有効性との関連性について引き続き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、3896 試験及び 3597 試験の成績、低血糖、注射部位反応、抗体産生等の個別の事象等について検討した結果から、製造販売後調査においてそれらの事象を含めた安全性に関して情報収集する必要があるものの、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) 用法・用量について

1) 他のインスリンからの切り替え初期の安全性

機構は、以下のように考えた。他のインスリンから本配合剤への切り替えの際には、患者個人の必要量に従ってインスリン投与量を決定することに留意すべきである旨を注意喚起する申請者の見解に大きな問題はないと考えた。また、Basal-Bolus療法を実施中の患者に対する本配合剤の1日2回投与への切り替えを推奨しない旨の申請者の見解も適切と考えた。一方、Basal-Bolus療法を実施中の患者における本配合剤への切り替え(本配合剤1日1回投与とBolusインスリン1日2回投与の併用)時の推奨投与量については、IDegとIAspを併用投与した日本人1型糖尿病患者を含む3585試験からの推測であり、日本人に本配合剤とIAspを投与した臨床試験で検討された条件ではないことから、当該切り替えに関する情報が不十分であると考えた。以上を踏まえ、製造販売後調査において本配合剤への切り替え時の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。臨床試験成績において、投与タイミング別の血糖コントロール及び低血糖の発現状況に大きな違いがみられないことから、本配合剤1日1回投与の場合には、1日で最も食事量の多い食事の直前であれば、朝食、昼食又は夕食のいずれでも投与することができ、かつ毎日一定の投与タイミングでの投与とすることに大きな問題はないと考えた。一方、投与タイミングの変更については、本配合剤投与時にはIAsp投与量が調節できないことから、摂取量の多い他の食事であっても、通常投与する食事と比較して摂取量が少ない場合には、食後の低血糖の発現が懸念されると考えた。また、1日1回及び2回ともに、夕食前の投与を忘れた場合では、その他の投与タイミングと異なり、忘れた投与を補うための追加の投与をすべきではない等、対応方法が複雑であることから、誤った対応を行う恐れがあると考えた。さらに、2型糖尿病患者では投与タイミングの変更が検討されておらず、投与タイミングを変更可能としたのは、外国人1型糖尿病患者を対象とした3594/3645試験のみであり、52週間の試験期間中に投与タイミングの変更を行った被験者の割合及び投与タイミング変更が行われた回数が少ないことから、投与タイミングを変更したときの安全性は十分に検討されていないと考えた。したがって、毎日同じ食事の直前(同じ投与タイミング)に投与を行うことが重要であると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員から、1日1回投与の場合の投与タイミングについて、必ずしも最も食事量の多い食事の直前でなくても、食後血糖値が最も増加する食事の直前が適切な場合もあること等から、主たる食事とすることが適切との意見が示された。

以上を踏まえ機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように変更すること、用法・用量に関連する使用上の注意におけるBasal-Bolus療法を実施中の患者における本配合剤への切り替え時の推奨投与量及び及び重要な基本的注意における投与タイミングの変更を可能とする旨を削除するとともに、製造販売後調査において他のインスリンから本配合剤への切り替え時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。

申請者から用法・用量等を以下のように変更すること、用法・用量に関連する使用上の注意における Basal-Bolus 療法を実施中の患者における本配合剤への切り替え時の推奨投与量及び重要な基本的注意における投与タイミングの変更を可能とする旨を削除すること、製造販売後調査において他のインスリンから本配合剤への切り替え時の安全性及び有効性について情報収集すること等、適切な対応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】 (ライゾデグ配合注 フレックスタッチの場合)

本剤は、超速効型インスリン (インスリン アスパルト) と持効型インスリン (インスリン デグルデク) を 3 : 7 のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。通常、成人では、初期は 1 回 4 ~ 20 単位を 1 日 1 ~ 2 回皮下注射する。1 日 1 回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1 日 2 回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】 ((3) を以下に変更)

- ・ 1 日 1 回投与の場合には、朝食、昼食又は夕食のうち主たる食事の直前に投与する。いずれの食事の直前に投与するかは毎日一定とすること。

(5) 製造販売後調査について

機構は、以下のように考えた。本配合剤の有効成分である IAsp (単剤) については、再審査結果において安全性に関する新たな問題は報告されておらず、IDeg (単剤) については、長期使用に関する特定使用成績調査 (観察期間 3 年間、目標症例数 3000 例) が計画されていることから、本配合剤の製造販売後調査について、申請者が計画している本配合剤の長期使用に関する特定使用成績調査 (観察期間 1 年間、調査予定症例数 1000 例) について特段の問題はないと考えた。なお、本配合剤の製造販売後調査において、低血糖症、注射部位反応、アレルギー反応等の安全性、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た。また、日本人が参加した本配合剤の臨床試験において、1 型糖尿病患者における安全性及び有効性、長期 (6 ヶ月超) 投与時の安全性及び有効性が検討されていないことから、それらについても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。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 1 年間、調査期間 3 年間、調査例数 1000 例) において、低血糖、注射部位反応、アレルギー反応等に関する情報を収集する。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。医療関係者が必要と判断した場合、IDeg 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についても検討する予定である。さらに、日本人 1 型糖尿病患者における安全性及び有効性、他のインスリンから本剤への切り替え時の安全性及び有効性等についても

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
19	下 6	薬物動態を比較するため	薬物動態及び薬力学を比較するため
21	下 5	薬物動態を比較するため	薬物動態及び薬力学を比較するため
36	上 10	また、平均 GIR 推移プロファイルの形状は同様であった。	また、平均 GIR 推移プロファイルの形状は IDegAsp (製剤 30B) 投与時と IDeg 単剤 (製剤 E) と IAsp 単剤の同時投与時と同様であった。
58	脚注 59	安全性解析対象集団	安全性解析対象集団 (ただし、ベースライン又は投与終了時の抗体の測定値がない被験者を除く)
73	上 13	35~38%及び62~65%であった	36%及び64%であった

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。再審査期間は、本配合剤の有効成分（インスリン デグルデク（遺伝子組換え））と同一の有効成分を含有する既承認医薬品の再審査期間に合致するよう平成 32 年 9 月 27 日までとすることが適切と判断する。また、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本剤は、超速効型インスリン（インスリン アスパルト）と持効型インスリン（インスリン デグルデク）を 3：7 のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を 1 日 1～2 回皮下注射する。1 日 1 回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1 日 2 回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、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、超速効型インスリン（インスリン アスパルト）と持効型インスリン（インスリン デグルデク）を 3：7 のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を 1 日 1～2 回、専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。1 日 1 回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1 日 2 回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、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。