

## 審議結果報告書

平成 27 年 6 月 9 日

医薬食品局審査管理課

[販 売 名]      ランタスXR注ソロスター  
[一 般 名]      インスリン グラルギン（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名]      サノフィ株式会社  
[申請年月日]      平成 26 年 7 月 29 日

### [審 議 結 果]

平成 27 年 6 月 5 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。

本品目の再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 27 年 5 月 18 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]	ランタス XR 注ソロスター（トジェオ注ソロスターから変更）
[一 般 名]	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	サノフィ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 26 年 7 月 29 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 キット（1.5 mL）中に、インスリン グラルギン（遺伝子組換え）を 450 単位含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（5）新剤形医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 27 年 5 月 18 日

[販 売 名]                   ランタス XR 注ソロスター（トジェオ注ソロスターから変更）  
[一 般 名]                   インスリン グラルギン（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名]               サノフィ株式会社  
[申請年月日]               平成 26 年 7 月 29 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のインスリン療法が適応となる糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低血糖、注射部位反応、過敏反応、他のインスリン製剤から本剤への切り替え時及び本剤から他のインスリン製剤への切り替え時の安全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、下記の承認条件を付した上で、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]               通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。  
ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。  
[承認条件]               医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 4 月 6 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	トジェオ注ソロスター (ランタス XR 注ソロスターに変更予定)
[一 般 名]	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 29 日
[剤形・含量]	1 キット (1.5 mL) 中に、インスリン グラルギン (遺伝子組換え) を 450 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]	通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4~80 単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

### 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。なお、「非臨床に関する資料」のうち「薬理作用に関する資料」及び「薬物動態に関する資料」については、新たな資料は提出されていない。

#### 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

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、2003 年 10 月に本邦で承認された持効型インスリンアナログであり、「ランタス注ソロスター」、「ランタス注カート」及び「ランタス注 100 単位/mL」(以下、「ランタス注」) が承認されている<sup>1</sup>。本薬の持効性は、生理的 pH での溶解度が低いことにより、酸性注射液中では完全に溶解しているが、皮下注射後に形成される無晶性沈殿物から持続的に放出されることによる。「トジェオ注ソロスター」(以下、「本剤」) は、ランタス注 (100 単位/mL) に対して、本薬の製剤中濃度を 300 単位/mL に高めた持効型インスリンアナログであり、注射液量を少なくすることで、皮下の無晶性沈殿物の単位量あたりの表面積が小さくなり、投与部位からの本薬の吸収がより緩徐になると考えられている。これにより、ランタス注と比較してより平坦かつ持続的な薬物動態及び血糖降下作用を示すとともに、低血糖リスクの低減を期待して本剤の開発が行われた。今般、インスリン療法が適応となる糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請が行われた。

本剤は、2015 年 2 月現在、米国で承認されており、欧州で審査中である。

なお、本邦では持効型インスリンアナログとしてインスリン グラルギン (遺伝子組換え) が 2003 年 10 月、インスリン デテムル (遺伝子組換え) が 2007 年 10 月、インスリン デグルデク (遺伝子

<sup>1</sup> 「ランタス注カート 300」、「ランタス注キット 300」として 2003 年に製造販売承認された。その後、2004 年に「ランタス注オブチクリック 300」、2006 年に「ランタス注バイアル 1000」、2008 年に「ランタス注ソロスター」が製造販売承認された。2008 年に「インスリン製剤販売名命名の取扱いについて」(平成 20 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号、薬食安発第 0331001 号)に基づき、それぞれ「ランタス注カート」、「ランタス注キット」、「ランタス注オブチクリック」、「ランタス注 100 単位/mL」に名称が変更された。なお、2010 年に「ランタス注キット」が承認整理され、2013 年に「ランタス注オブチクリック」の販売が終了されている。



及び試験方法について」の項を参照)。

### 5) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、**██████████**及び**██████████**を**██████████**に**██████████**(以下、「**██████████**」)を用いて実施された。製剤の主要な安定性試験は、表1のとおりである。

表1 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃、水平	████ ヵ月 <sup>a)</sup>	██████████
	2		████ ヵ月 <sup>a),b)</sup>	██████████
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH、水平	6ヵ月	██████████
	2		6ヵ月	██████████
苛酷試験	3	37±2℃、水平	1ヵ月	██████████
	2		1ヵ月	██████████
光安定性試験	3	総照度120万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、水平	—	██████████
	2		—	██████████
██████████試験	████	████℃/████%RH (████)及び████℃ (████)を████、水平	████ <sup>c)</sup>	██████████
	████	████℃/████%RH (████)及び████℃ (████)を████、水平	████ <sup>d)</sup>	██████████

a) 安定性試験継続中

b) 2 ロット中 █████ ロットは █████ ヵ月

c) █████℃で █████ の試料を使用

d) █████℃で █████ の試料を使用

長期保存試験では、**██████████**で類縁物質の増加が認められたが、**██████████**ではいずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

加速試験では、**██████████**で類縁物質及び高分子タンパク質の増加並びにインスリングルルギン含量の減少が認められ、**██████████**で類縁物質の増加が認められた。

苛酷試験では、**██████████**、**██████████**でともに、類縁物質の増加及びインスリングルルギン含量の減少が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

**██████████**試験では、**██████████**、**██████████**でともに、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、無色ガラス製カートリッジに充填し、**██████████**ゴム栓 (**██████████**はプロモブチルゴム) 付きアルミニウム製フランジキャップとプロモブチルゴム製ピストンで密封し、遮光下にて2~8℃で凍結を避けて保存するとき、24ヵ月とされた。なお、長期保存試験は █████ ヵ月まで継続予定である。

### (3) 標準物質

**██████████**及び**██████████**の**██████████**を用いて**██████████**を**████**した**██████████**が、**物質A\***として使用される。**物質A\***は、**████**容器に入れて、**████**にて**████±**℃で保存される。リテスト期間は**████**年とされている。**物質A\***の規格及び試験方法は、**████**及び**████**で用いる**████**並びに**████**の**████**が**████**こと、**████**、**████**(**████**、**████**及び**████**)及び**████**が**████**ことを除き、日局「インスリン グラルルギン (遺伝子組換え)」と同一である。



スリンペン型注入器の投与量精度試験において、すべての試験条件で適合したことから確認されている。また、本剤6ロットを用いた投与量精度試験において、ロット間差は認められなかった。以上より、本剤の規格及び試験方法として、排出液量の管理を設定する必要はないと考える。

機構は、本剤が分割投与注射剤であることから、1回の投与量を管理する必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の専用インスリンペン型注入器は、本剤の■■■■工程前に■■■■の■■■■検査を実施し、■■■■工程において■■■■検査を実施している。また、■■■■工程後には■■■■検査を実施し、■■■■及び■■■■に問題がないことを確認している。これらの管理によって注入器の性能を担保できることから、本剤の規格及び試験方法として、1回の投与量の管理を設定する必要はないと考える。

機構は、■■■■検査を工程管理として設定することを検討するよう申請者に求め、適切に対応されたため、回答を了承した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### 毒性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

毒性に関する評価資料として、「トジェオ注ソロスター」（以下、「本剤」）の局所刺激性試験及びその他の毒性試験（劣化品を用いた毒性試験）成績が提出された。

#### (1) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-1)

雌 NZW ウサギに生理食塩水、本剤又はインスリン グラルギン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）100 単位/mL 製剤が皮下に 0.1 mL、静脈内に 0.5 mL、静脈周囲に 0.1 mL 及び筋肉内に 0.5 mL 単回投与された。

投与部位における局所反応（発赤、出血、炎症細胞浸潤等）の頻度及び重症度は生理食塩水、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤で同程度であり、忍容性は良好であった。

#### (2) その他の毒性試験

##### 劣化品を用いたラット 13 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.7-1)

雌雄 SD ラットに本剤標準品又は本剤劣化品 8 単位/kg/日が 1 日 1 回、13 週間反復皮下投与された。陰性対照群にはプラセボ<sup>2</sup>が同様に投与された。

本薬の薬理作用に関連して、血糖、トリグリセリド、カリウム及びリンの低値、肝臓重量の減少並びに肝細胞におけるグリコゲン空胞減少等が認められたが、本剤標準品と本剤劣化品との間に毒性学的相違は認められないと判断された。

##### <審査の概略>

機構は、毒性学的観点から本剤の臨床使用時における新たな懸念は認められないと判断した。

<sup>2</sup> 20 mg/mL グリセロール、2.7 mg/mL メタクレゾール含有水溶液

## 4. 臨床に関する資料

### (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>

血清中インスリン グラルギン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）濃度の定量には、ラジオイムノアッセイ（以下、「RIA」）法が用いられ、定量下限は 5.02  $\mu\text{U}/\text{mL}$  であった。血漿中の本薬及び代謝物（M1 :  $21^{\text{A}}\text{-Gly-insulin}$ 、M2 :  $21^{\text{A}}\text{-Gly-des-30}^{\text{B}}\text{-Thr-insulin}$ ）濃度の定量には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、定量下限はすべて 0.2  $\text{ng}/\text{mL}$  であった。血清中 C-ペプチドの定量には RIA 法が用いられ、定量下限は 0.3  $\text{ng}/\text{mL}$  であった。

抗インスリン抗体は放射免疫沈降法で測定された。

生物薬剤学に関する参考資料として、生物学的同等性試験（PKD10086 及び PKD13560 試験）の成績が提出された。以下に、主な試験成績を記述する。

#### 本剤と本薬 100 単位/mL 製剤との生物学的同等性試験（5.3.1.2-1 : PKD10086 試験<2007 年 7 月～10 月>参考資料）

外国人健康成人男女（目標被験者数 24 例）を対象に、「トジェオ注ソロスター」（以下、「本剤」）と本薬 100 単位/mL 製剤との生物学的同等性を検討するため、無作為化単盲検 2 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、本剤又は本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg をそれぞれ単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 4～18 日間とされた。

総投与例数 24 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた<sup>3</sup>。

薬物動態について、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時における最高血清中本薬濃度（以下、「INS- $C_{\text{max}}$ 」）（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）は、 $12.2\pm 2.70$  及び  $18.3\pm 3.46$   $\mu\text{U}/\text{mL}$ 、投与 24 時間後までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積（以下、「INS- $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 」）は、 $209\pm 47.7$  及び  $331\pm 57.4$   $\mu\text{U}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、最高血清中本薬濃度到達時間（以下、「INS- $T_{\text{max}}$ 」）（中央値（最小値, 最大値））は、12.0 (3.00, 24.0) 及び 12.0 (5.00, 19.0) h、24 時間血清中本薬濃度の曝露量の 50%相当値到達時間（以下、「 $T_{50\%}\text{-INS-}\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 」）（中央値（最小値, 最大値））は、12.6 (10.9, 16.2) 及び 12.3 (11.4, 14.0) h であった。INS- $C_{\text{max}}$  及び INS- $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  の調整済み幾何平均値の比（本剤/本薬 100 単位/mL 製剤）とその 90%信頼区間は、0.655 [0.608, 0.705] 及び 0.615 [0.574, 0.659] であった。

薬力学的作用について、本薬の血糖降下作用を検討した結果、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与後における最大グルコース注入速度（以下、「GIR- $\text{max}$ 」）は、 $2.83\pm 1.24$  及び  $3.75\pm 1.37$   $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ 、体重で補正した 24 時間グルコース利用量（以下、「GIR- $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 」）は、 $1801\pm 979$  及び  $2813\pm 1236$   $\text{mg}/\text{kg}$ 、24 時間グルコース利用量の 50%相当値到達時間（以下、「 $T_{50\%}\text{-GIR-}\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 」）（中央値（最小値, 最大値））は、13.1 (11.0, 16.2) 及び 12.4 (10.5, 14.5) h であった。GIR- $\text{max}$  及び GIR- $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  の調整済み幾何平均値の比（本剤/本薬 100 単位/mL 製剤）とその 90%信頼区間は、0.73 [0.66, 0.83] 及び 0.61 [0.53, 0.71]、 $T_{50\%}\text{-GIR-}\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  の中央値の差の点推定値（本剤-本薬 100 単位/mL 製剤）とその 90%信頼区間は、0.55 [0.16, 1.03] h であった。

安全性について、有害事象は本剤投与時の 5/23 例（頭痛 4 例、処置による疼痛 1 例）、本薬 100 単位/mL 製剤投与時の 5/24 例（頭痛 4 例、悪心、嘔吐、発熱、各 1 例、重複あり）に認められた。

<sup>3</sup> 1 期の初回投与（本薬 100 単位/mL 製剤）後に 1 例が被験者の希望により試験を中止したため、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団はそれぞれ 23 例及び 24 例とされた。

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人1型糖尿病患者を対象とした2つの臨床試験（PKD12270及びPDY12335試験）及び外国人1型糖尿病患者を対象とした2つの臨床試験（PKD11627及びTDR11626試験）の結果が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

### (1) 日本人1型糖尿病患者における単回投与試験（5.3.4.2-1：PKD12270試験<2011年11月～2012年4月>）

日本人1型糖尿病患者（目標被験者数18例）を対象に、本剤と本薬100単位/mL製剤を単回投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、本薬100単位/mL製剤対照無作為化二重盲検3群3期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、本剤0.4、0.6単位/kg又は本薬100単位/mL製剤0.4単位/kgをそれぞれ単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は6～20日間とされた。

総投与例数18例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤及び本薬100単位/mL製剤投与時における血清中本薬濃度の推移は図1、薬物動態パラメータは表2のとおりであった。

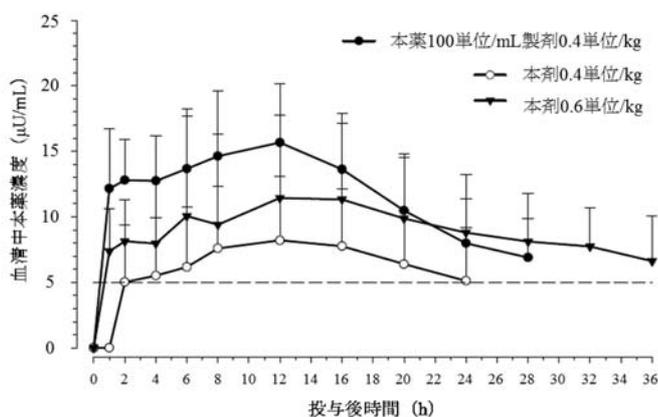


図1 血清中本薬濃度の推移（平均値±標準偏差）

表2 本剤及び本薬100単位/mL製剤投与時における血清中本薬の薬物動態パラメータ

パラメータ	本薬100単位/mL 製剤0.4単位/kg (n=18)	本剤0.4単位/kg (n=15)		本剤0.6単位/kg (n=18)	
		平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
INS-C <sub>max</sub> (µU/mL)	17.3±4.75	10.9±3.39	0.61 [0.52, 0.73]	13.8±7.08	0.74 [0.64, 0.86]
INS-AUC <sub>0-24h</sub> (µU·h/mL)	303±78.8	190±66.5	0.58 [0.46, 0.74]	232±123	0.58 [0.38, 0.86]
INS-AUC <sub>0-36h</sub> (µU·h/mL)	370±101	251±91.6	0.62 [0.51, 0.75]	326±156	0.75 [0.59, 0.94]
INS-T <sub>max</sub> (h)	8.00 (1.00, 16.0)	16.0 (1.00, 32.0)	—	14.0 (1.00, 32.0)	—
T <sub>50%-INS-AUC<sub>0-36h</sub></sub> (h)	14.4 (8.16, 16.1)	16.6 (9.86, 20.2)	—	17.5 (13.3, 32.0)	—

平均値±標準偏差、幾何平均値の比（本剤/本薬100単位/mL製剤）[90%信頼区間]、—：算出せず

INS-T<sub>max</sub>、T<sub>50%-INS-AUC<sub>0-36h</sub></sub>：中央値（最小値，最大値）

INS-C<sub>max</sub>：最高血清中本薬濃度、INS-AUC<sub>0-24h</sub>、INS-AUC<sub>0-36h</sub>：投与24又は36時間後までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積、INS-

T<sub>max</sub>：最高血清中本薬濃度到達時間、T<sub>50%-INS-AUC<sub>0-36h</sub></sub>：36時間

血清中本薬濃度の曝露量の50%相当値到達時間

薬力学的作用について、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時におけるグルコース注入速度の推移は図 2、薬力学パラメータは表 3 のとおりであった。

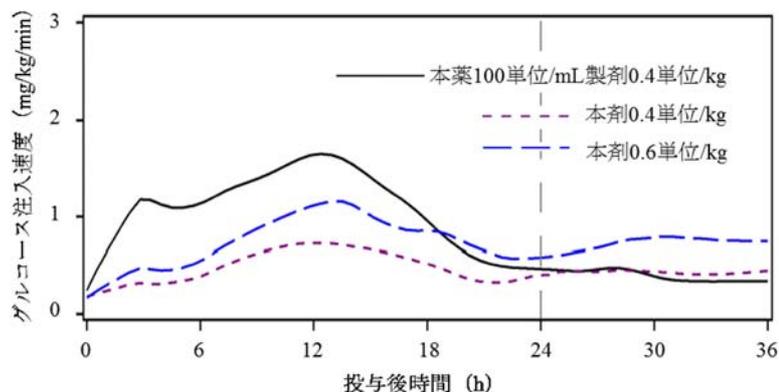


図 2 グルコース注入速度の推移 (平均値)

表 3 本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時における薬力学パラメータ

パラメータ	本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg (n=18)	本剤 0.4 単位/kg (n=18)		本剤 0.6 単位/kg (n=18)	
		平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
GIR <sub>max</sub> (mg/kg/min)	2.16±0.81	1.23±1.01	0.14 [0.04, 0.48]	1.83±1.32	0.73 [0.60, 0.90]
GIR-AUC <sub>0-24 h</sub> (mg/kg)	1570±917	697±963	0.06 [0.02, 0.22]	1069±1256	0.19 [0.06, 0.62]
GIR-AUC <sub>0-36 h</sub> (mg/kg)	1858±1085	990±1233	0.11 [0.04, 0.33]	1591±1719	0.55 [0.36, 0.84]
T <sub>50%-GIR-AUC<sub>0-36 h</sub></sub> (h)	12.9 (7.1, 17.5)	16.7 <sup>a)</sup> (1.3, 35.7)	—	18.1 (12.4, 34.8)	—

平均値±標準偏差、幾何平均値の比 (本剤/本薬 100 単位/mL 製剤) [90%信頼区間]、—: 算出せず

T<sub>50%-GIR-AUC<sub>0-36 h</sub></sub>: 中央値 (最小値, 最大値)

GIR<sub>max</sub>: 最大グルコース注入速度、GIR-AUC<sub>0-24 h</sub>、GIR-AUC<sub>0-36 h</sub>: 体重で補正した 24 又は 36 時間グルコース利用量、

T<sub>50%-GIR-AUC<sub>0-36 h</sub></sub>: 36 時間グルコース利用量の 50% 相当値到達時間

a) n=14

安全性について、有害事象は本剤 0.4 単位/kg 投与時の 1/18 例 (低血糖症)、本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg 投与時の 1/18 例 (低血糖症) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) とは判断されなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## (2) Basal-Bolus インスリン療法を実施している日本人 1 型糖尿病患者における反復投与試験 (5.3.4.2-2 : PDY12335 試験<2012 年 9 月~2013 年 8 月>)

Basal-Bolus インスリン療法を実施している日本人 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 20 例) を対象に、本剤と本薬 100 単位/mL 製剤を反復投与したときの 24 時間血糖プロファイルを比較検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、被験者毎に用量調節<sup>4</sup>がなされた本剤又は本薬 100 単位/mL 製剤を各期に 1 日 1 回 28~29 日間就寝時に反復皮下投与することとされ、各期の休薬期間は設定されなかった。

<sup>4</sup> 本剤の開始用量は、前治療の Basal インスリンの 1 日用量を超えない最大の 1.5 単位の倍数の用量とされた。本薬 100 単位/mL 製剤の開始用量は、前治療の Basal インスリンの 1 日用量と同用量とされた。その後は、ともに空腹時の血糖自己測定値 80~130 mg/dL を目標として、被験者毎に用量調節がなされた。なお、本薬 100 単位/mL 製剤以外の Basal インスリンが前治療として 1 日 2 回投与されていた場合は、1 日用量の 80% に減量された。

総投与例数 20 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、定常状態<sup>5</sup>における本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時の血清中本薬濃度のトラフ値は、33.1±21.7 及び 31.7±27.0 µU/mL であった。

薬力学的作用について、ベースライン時（投与 1～3 日前）及び各投与期の終了時（投与 26～28 日目、54～56 日目）の 3 日間にわたる持続血糖モニタリング（以下、「CGM」）のうち、2 日目の値を主な解析に用いた。CGM 2 日目の個々の被験者の 1 日平均血糖値からの上方及び下方の 1 日 AUC 面積の絶対値の和（以下、「AUC<sub>mean\_24h</sub>」）（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースライン時、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時で、65679±24369、59757±24578 及び 60409±19926 min・mg/dL であり、AUC<sub>mean\_24h</sub> の幾何平均値の比（本剤/インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤）とその 90%信頼区間は、0.96 [0.79, 1.16] であった。定常状態において、目標の血糖値範囲（80～140 mg/dL）であった時間は、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時で、8.71±5.92 及び 8.63±5.18 h であった。

安全性について、有害事象は本剤投与時の9/20例（鼻咽頭炎2例、体位性めまい、頭痛、腹部不快感、齲歯、口内炎、嘔吐、足底筋膜炎、腱鞘炎、不規則月経、偶発的過量投与、各1例、重複あり）、本薬100単位/mL製剤投与時の4/20例（鼻咽頭炎2例、そう痒症、発疹、企図的過量投与、各1例、重複あり）に認められたが、副作用とは判断されなかった。低血糖<sup>6</sup>は、本剤投与時の17/20例に126件、本薬100単位/mL製剤投与時の20/20例に192件認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### (3) 外国人1型糖尿病患者における単回投与試験（5.3.4.2-3：PKD11627試験＜2010年8月～12月＞）

外国人 1 型糖尿病患者（目標被験者数 24 例）を対象に、本剤と本薬 100 単位/mL 製剤を単回投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、本剤 0.4、0.6、0.9 単位/kg 又は本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg をそれぞれ単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 5～18 日間とされた。

総投与例数 24 例全例が安全性の解析対象集団とされ<sup>7</sup>、自己都合による同意撤回により治験を中止した 2 例を除く 22 例が薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時における血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

<sup>5</sup> 治験薬投与 26 又は 27 日目、及び投与 54 又は 55 日目

<sup>6</sup> 低血糖は、以下のカテゴリーに分類して評価された。①重症低血糖：糖質、グルカゴン及び他の救急処置のために他者の介助を必要とする事象、②血糖低下を伴う症候性低血糖：典型的な低血糖症状を伴う血糖値が 70 mg/dL 以下の事象、③無症候性低血糖：典型的な低血糖症の症状を伴わないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の事象、④症候性低血糖の疑い：典型的な低血糖症状を伴い血糖値が不明の事象、⑤低血糖関連事象：典型的な低血糖症状を伴うが、血糖値が 70 mg/dL を超える事象

<sup>7</sup> 1 期の初回投与後に 2 例（本剤 0.6 単位/kg 又は本薬 100 単位/mL 製剤）が自己都合による同意撤回により治験を中止したため、本剤 0.4 及び 0.9 単位/kg 投与時の安全性の解析対象集団は 22 例、本剤 0.6 単位/kg 及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時の安全性の解析対象集団は 23 例とされた。

表4 本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時における血清中本薬の薬物動態パラメータ

パラメータ	本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg (n=22)	本剤 0.4 単位/kg (n=15)		本剤 0.6 単位/kg (n=20)		本剤 0.9 単位/kg (n=22)	
INS-C <sub>max</sub> (μU/mL)	15.3±5.95	8.94±2.89	0.60 [0.50, 0.71]	9.26±2.79	0.61 [0.52, 0.72]	13.0±6.16	0.83 [0.71, 0.99]
INS-AUC <sub>0-24h</sub> (μU·h/mL)	266±92.3	148±63.5	0.59 [0.42, 0.84]	149±76.1	0.49 [0.33, 0.73]	222±98.5	0.84 [0.66, 1.07]
INS-AUC <sub>0-36h</sub> (μU·h/mL)	318±109	195±89.1	0.63 [0.46, 0.87]	206±105	0.57 [0.38, 0.86]	327±139	1.03 [0.81, 1.32]
INS-T <sub>max</sub> (h)	12.0 (2.00, 16.0)	12.0 (1.00, 36.0)	—	12.0 (1.00, 36.0)	—	16.0 (4.00, 36.0)	—
T <sub>50%-INS-AUC</sub> <sub>0-36h</sub> (h)	13.5 (8.53, 17.4)	15.0 (6.63, 25.3)	—	16.6 (2.27, 26.2)	—	18.6 (15.6, 23.5)	—

平均値±標準偏差、幾何平均値の比（本剤/本薬 100 単位/mL 製剤） [90%信頼区間]、—：算出せず

INS-T<sub>max</sub>、T<sub>50%-INS-AUC</sub><sub>0-36h</sub>：中央値（最小値，最大値）

INS-C<sub>max</sub>：最高血清中本薬濃度、INS-AUC<sub>0-24h</sub>、INS-AUC<sub>0-36h</sub>：投与 24 又は 36 時間後までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積、INS-T<sub>max</sub>：最高血清中本薬濃度到達時間、T<sub>50%-INS-AUC</sub><sub>0-36h</sub>：36 時間血清中本薬濃度の曝露量の 50%相当値到達時間

薬力学的作用について、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時における薬力学パラメータは、表 5 のとおりであった。

表5 本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時における薬力学パラメータ

パラメータ	本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg (n=22)	本剤 0.4 単位/kg (n=22)		本剤 0.6 単位/kg (n=22)		本剤 0.9 単位/kg (n=22)	
GIR <sub>max</sub> (mg/kg/min)	2.23±0.88	1.58±1.13	0.23 [0.08, 0.63]	1.53±0.86	0.49 [0.26, 0.89]	2.22±0.73	1.11 [0.83, 1.48]
GIR-AUC <sub>0-24h</sub> (mg/kg)	1480±810	383±379	0.09 [0.04, 0.21]	728±779	0.25 [0.13, 0.49]	1179±608	0.93 [0.59, 1.48]
GIR-AUC <sub>0-36h</sub> (mg/kg)	1725±920	631±590	0.12 [0.05, 0.30]	1118±1018	0.33 [0.17, 0.66]	1845±765	1.37 [0.89, 2.13]
T <sub>50%-GIR-AUC</sub> <sub>0-36h</sub> (h)	12.1 (3.2, 17.1)	17.1 <sup>a)</sup> (0.3, 31.8)	—	16.8 <sup>b)</sup> (0.1, 31.4)	—	19.1 (14.6, 29.2)	—

平均値±標準偏差、幾何平均値の比（本剤/本薬 100 単位/mL 製剤） [90%信頼区間]、—：算出せず

T<sub>50%-GIR-AUC</sub><sub>0-36h</sub>：中央値（最小値，最大値）

GIR<sub>max</sub>：最大グルコース注入速度、GIR-AUC<sub>0-24h</sub>、GIR-AUC<sub>0-36h</sub>：体重で補正した 24 又は 36 時間グルコース利用量、T<sub>50%-GIR-AUC</sub><sub>0-36h</sub>：36 時間グルコース利用量の 50%相当値到達時間

a) n=18、b) n=21

安全性について、有害事象は本剤 0.4 単位/kg 投与時に 2/22 例（頭痛、心室性期外収縮、腱損傷、各 1 例、重複あり）、本剤 0.9 単位/kg 投与時に 4/22 例（頭痛 2 例、浮動性めまい、背部痛、各 1 例）、本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg 投与時に 2/23 例（頭痛 2 例）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### (4) 外国人1型糖尿病患者における反復投与試験（5.3.4.2-4：TDR11626試験<2011年3月～5月>）

外国人 1 型糖尿病患者（目標被験者数 30 例）を対象に、本剤と本薬 100 単位/mL 製剤を反復投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.4、0.6 単位/kg 又は本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg を各期に 1 日 1 回 8 日間反復皮下投与（コホート 1：本剤を 0.4 単位/kg 又は本薬 100 単位/mL 製剤を 0.4 単位/kg、コホート 2：本剤を 0.6 単位/kg 又は本薬 100 単位/mL 製剤を 0.4 単位/kg）とされ、各期の休薬期間は 7～21 日間とされた。

総投与例数 30 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、定常状態における本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時の血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。血漿中の本薬の活性代謝物 (M1、M2) について測定した結果、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤のいずれにおいても血漿中における主要な代謝物は M1 であった。M1 の定常状態到達時間は本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤でそれぞれ 3.4~3.7 及び 1.5 日であった。血漿中の本薬及び M2 はほとんどの被験者で定量下限未満であったことから、M1 が血漿中における主要な活性体であることが示唆された。

表 6 本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時における血清中本薬の薬物動態パラメータ

パラメータ	本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg <sup>a)</sup>	本剤 0.4 単位/kg <sup>b)</sup>		本剤 0.6 単位/kg <sup>c)</sup>	
	INS-C <sub>max</sub> (μU/mL)	23.4±8.36 22.8±8.03	18.1±6.51	0.78 [0.68, 0.91]	27.2±8.58
INS-AUC <sub>0-24 h</sub> (μU·h/mL)	389±141 380±157	331±140	0.83 [0.69, 1.00]	500±131	1.45 [1.01, 2.08]
INS-AUC <sub>0-36 h</sub> (μU·h/mL)	438±167 436±199	418±186	0.93 [0.77, 1.12]	638±167	1.65 [1.15, 2.38]
INS-T <sub>max</sub> (h)	4.00 (2.00, 12.0) 6.00 (2.00, 10.0)	5.00 (1.00, 14.0)	—	6.00 (1.00, 10.0)	—
T <sub>50%-INS-AUC<sub>0-36 h</sub></sub> (h)	10.9 (7.35, 13.8) 12.4 (7.60, 13.8)	14.0 (4.81, 16.4)	—	14.0 (11.2, 17.6)	—

平均値±標準偏差、幾何平均値の比 (本剤/本薬 100 単位/mL 製剤) [90%信頼区間]、—：算出せず

INS-T<sub>max</sub>、T<sub>50%-INS-AUC<sub>0-36 h</sub></sub>：中央値 (最小値, 最大値)

INS-C<sub>max</sub>：最高血清中本薬濃度、INS-AUC<sub>0-24 h</sub>、INS-AUC<sub>0-36 h</sub>：投与 24 又は 36 時間後までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積、

INS-T<sub>max</sub>：最高血清中本薬濃度到達時間、T<sub>50%-INS-AUC<sub>0-36 h</sub></sub>：36 時間

血清中本薬濃度の曝露量の 50%相当値到達時間

a) 上段：コホート 1 (n=17)、下段：コホート 2 (n=12)、b) n=16、c) n=12

薬力学的作用について、各期の最終投与時にグルコースクランプ施行下で薬力学的作用が評価され、定常状態における本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時の薬力学パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時における薬力学パラメータ

パラメータ	本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg <sup>a)</sup>	本剤 0.4 単位/kg <sup>b)</sup>		本剤 0.6 単位/kg <sup>c)</sup>	
	GIR <sub>max</sub> (mg/kg/min)	3.10±1.04 3.80±1.36	2.60±1.07	0.81 [0.68, 0.97]	4.40±1.41
GIR-AUC <sub>0-24 h</sub> (mg/kg)	2449±1172 2886±1066	2028±1223	0.73 [0.56, 0.94]	3879±1358	1.46 [0.96, 2.21]
GIR-AUC <sub>0-36 h</sub> (mg/kg)	2614±1182 3153±1216 <sup>d)</sup>	2432±1379	0.85 [0.70, 1.03]	4834±1573	1.65 [1.11, 2.46]
T <sub>50%-GIR-AUC<sub>0-36 h</sub></sub> (h)	11.0 (5.5, 24.5) 11.9 (7.9, 21.0)	14.4 (5.6, 26.4)	—	13.8 (9.7, 18.9)	—

平均値±標準偏差、幾何平均値の比 (本剤/本薬 100 単位/mL 製剤) [90%信頼区間]、—：算出せず

T<sub>50%-GIR-AUC<sub>0-36 h</sub></sub>：中央値 (最小値, 最大値)

GIR<sub>max</sub>：最大グルコース注入速度、GIR-AUC<sub>0-24 h</sub>、GIR-AUC<sub>0-36 h</sub>：体重で補正した 24 又は 36 時間グルコース利用量、

T<sub>50%-GIR-AUC<sub>0-36 h</sub></sub>：36 時間グルコース利用量の 50%相当値到達時間

a) 上段：コホート 1 (n=18)、下段：コホート 2 (n=12)、b) n=17、c) n=12、d) n=11

安全性について、有害事象は本剤 0.4 単位/kg 投与時に 11/17 例 (低血糖症 11 例)、本剤 0.6 単位/kg 投与時に 10/12 例 (低血糖症 10 例、静脈炎、背部痛、各 1 例、重複あり)、本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg 投与時に 25/30 例 (低血糖症 23 例、頭痛 3 例、坐骨神経痛、心室性期外収縮、心室性頻脈、悪心、各 1 例、重複あり) に認められた。本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg 投与時の 1 例に心室性期外収縮が認められ、投与中止に至ったが、副作用とは判断されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤における薬物動態学的特徴について

申請者は、以下のように説明している。本剤の薬物動態（以下、「PK」）について、日本人 1 型糖尿病患者における単回投与試験（以下、「PKD12270 試験」）及び外国人 1 型糖尿病患者における単回投与試験（以下、「PKD11627 試験」）での本剤単回皮下投与時では、本薬 100 単位/mL 製剤と比較して  $INS-C_{max}$  は低く、36 時間血清中本薬濃度の曝露量の 50% 相当値到達時間（以下、「 $T_{50\%}-INS-AUC_{0-36h}$ 」）は長い傾向が認められ（表 2 及び表 4）、より平坦かつ持続的な PK プロファイルを示した。一方、本薬 100 単位/mL 製剤単回皮下投与時の平均血清中本薬濃度は、投与 12 時間後まで上昇したが、それ以降は速やかに低下した。反復皮下投与時の定常状態においても単回皮下投与時と同様に、本剤で本薬 100 単位/mL 製剤よりも平坦かつ持続的な PK プロファイルが認められ、外国人 1 型糖尿病患者対象反復投与試験（以下、「TDR11626 試験」）から定常状態到達時間は、本剤で 3~4 日、本薬 100 単位/mL 製剤で 1~2 日と推定された。TDR11626 試験において、定常状態における本剤又は本薬 100 単位/mL 製剤投与後 24 時間の血清中本薬濃度の変動を製剤間で比較した結果、日内変動パラメータであるピーク・トラフ変動率<sup>8</sup>（中央値）は、本剤 0.4 単位/kg 投与時で約 63%、本剤 0.6 単位/kg 投与時で約 51%、本薬 100 単位/mL 製剤 0.4 単位/kg 投与時で約 90% であった。このことから、本剤では定常状態における投与後 24 時間の血清中本薬濃度の変動がより小さくなることが示された。

薬力学的作用（以下、「PD」）について、本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤投与時の  $GIR_{max}$ （平均値±標準偏差）は、PKD11627 試験の単回皮下投与時（0.4 単位/kg）でそれぞれ  $1.58\pm 1.13$  及び  $2.23\pm 0.88$  mg/kg/min、TDR11626 試験の反復皮下投与時（0.4 単位/kg/日）の定常状態でそれぞれ  $2.60\pm 1.07$  及び  $3.10\pm 1.04$  mg/kg/min であり、本剤投与時で低値を示した。また、TDR11626 試験の反復皮下投与時（0.4 単位/kg/日）の 36 時間グルコース利用量の 50% 相当値到達時間（以下、「 $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36h}$ 」）（中央値（最小値, 最大値））は、それぞれ 14.4（5.6, 26.4）及び 11.0（5.5, 24.5）h、血糖値が 105 mg/dL 以下を維持していた時間（平均値±標準偏差）はそれぞれ  $32.1\pm 2.9$  及び  $28.9\pm 5.4$  h であり、本剤投与時でより長い傾向が認められた。以上より、本剤の血糖降下作用の推移は、本薬 100 単位/mL 製剤と比較してより平坦かつ持続的であることが示され、PK と一貫した傾向がみられた。

本剤と本薬 100 単位/mL 製剤の PK/PD プロファイルの差異は、皮下に形成される無晶性沈殿物からの本薬の吸収速度が異なることに起因すると考えられる。すなわち、投与部位における本薬の溶解がより緩徐になった結果、本剤の消失半減期は見かけ上本薬 100 単位/mL 製剤と比較して延長したと考えられた。なお、吸収後の本薬及びその代謝物の体内動態は、製剤によらず同様と考えられる。

機構は、PKD12270 試験及び PKD11627 試験における薬力学的パラメータ（ $GIR_{max}$ 、 $GIR-AUC_{0-24h}$ 、 $GIR-AUC_{0-36h}$ ）の幾何平均値の比（本剤/本薬 100 単位/mL 製剤（0.4 単位/kg）、以下同様）が著しく低くなっ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。PKD12270 試験及び PKD11627 試験における薬力学的パラメータの幾何平均値の比が著しく低くなった（表 3 及び表 5）理由について、本剤投与時に  $GIR$  が投与後 36 時間にわたって観測されなかった被験者がいたこと、観測時間を越えて残存する本剤の血糖降下作用があったことが考えられた。PKD12270 試験及び PKD11627 試験の本剤投与時では、 $GIR$

<sup>8</sup> ピーク・トラフ変動率 (%) :  $(C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$

が投与後 36 時間にわたって観測されない被験者が認められた (PKD12270 試験 : 4/18 例、PKD11627 試験 : 4/24 例)。それらの被験者では薬力学的パラメータ ( $GIR_{max}$ 、 $GIR-AUC_{0-24h}$ 、 $GIR-AUC_{0-36h}$ ) が 0 であったことから、対数変換を計算過程に含む幾何平均値及び幾何平均値の比が極端に小さくなった可能性が考えられた。また、本剤の投与後 24 時間を超えて残存する血糖降下作用の割合が大きい場合に  $GIR-AUC_{0-24h}$  の幾何平均値の比が、本剤の投与後 36 時間を超えて残存する血糖降下作用の割合が大きい場合に  $GIR-AUC_{0-36h}$  の幾何平均値の比が、それぞれ過小評価される可能性があることから、本薬 100 単位/mL 製剤に比べてより緩やかで、持続的な  $GIR$  の推移を示す本剤では、見かけ上幾何平均値の比が小さくなった可能性が考えられた。

機構は、以下のように考える。本剤は、本薬 100 単位/mL 製剤と比較して、より平坦かつ持続的な PK 及び PD プロファイルを示すとする申請者の説明は理解する。一方で、本薬 100 単位/mL 製剤と比較して、単回皮下投与時における本剤の曝露量は低く、薬力学的パラメータの幾何平均値の比からも薬力学的作用が小さい傾向にあり、反復皮下投与時では、特に両製剤の薬力学的作用の差は単回皮下投与時と比較して小さくなっているが、同様とは判断できない。以上より、本剤と本薬 100 単位/mL 製剤における他のインスリン製剤との切替え時の有効性及び安全性に及ぼす影響については、次項で引き続き検討したい (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 用法・用量について」の項を参照)。

## (2) 国内外の PK/PD の比較について

機構は、本剤の PK/PD の国内外における類似性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人及び外国人 1 型糖尿病患者における PK/PD プロファイルを PKD12270 試験及び PKD11627 試験から比較検討した。各試験の被験者背景について、日本人の体重及び BMI (平均値) は、いずれも外国人と比較してやや低かった (日本人 : 65.1 kg、22.4 kg/m<sup>2</sup>、外国人 : 79.4 kg、25.6 kg/m<sup>2</sup>)。国内外における本剤の PK/PD パラメータを比較した結果、日本人及び外国人の  $INS-C_{max}$ 、投与 36 時間後までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $INS-AUC_{0-36h}$ 」)、 $GIR_{max}$ 、体重で補正した 36 時間グルコース利用量 (以下、「 $GIR-AUC_{0-36h}$ 」) (平均値±標準偏差) は、本剤 0.4 単位/kg で 10.9±3.39 及び 8.94±2.89  $\mu U/mL$ 、251±91.6 及び 195±89.1  $\mu U \cdot h/mL$ 、1.23±1.01 及び 1.58±1.13 mg/kg/min、990±1233 及び 631±590 mg/kg、本剤 0.6 単位/kg で 13.8±7.08 及び 9.26±2.79  $\mu U/mL$ 、326±156 及び 206±105  $\mu U \cdot h/mL$ 、1.83±1.32 及び 1.53±0.86 mg/kg/min、1591±1719 及び 1118±1018 mg/kg であり、日本人で外国人と比較して高値を示した。同様の傾向が本薬 100 単位/mL 製剤投与時でも認められ、日本人と外国人の体格差に起因する可能性が示唆されている<sup>9</sup>。本剤 (0.4 単位/kg) と本薬 100 単位/mL 製剤 (0.4 単位/kg) の  $INS-C_{max}$ 、 $INS-AUC_{0-36h}$ 、 $GIR_{max}$  及び  $GIR-AUC_{0-36h}$  の幾何平均値の比 (本剤/本薬 100 単位/mL 製剤) は、日本人及び外国人で、0.61 及び 0.60、0.62 及び 0.63、0.14 及び 0.23、0.11 及び 0.12 とほぼ同程度であった。また、日本人及び外国人ともに、本剤の  $T_{50\%}-INS-AUC_{0-36h}$  及び  $T_{50\%}-GIR-AUC_{0-36h}$  は全測定期間の中間点にあたる 18 時間に近い値を示し、本剤では本薬 100 単位/mL 製剤と比較して曝露量及び血糖降下作用が投与後 36 時間にわたって均一に保たれていることが示された。また、本剤 0.4 単位/kg 投与時に対する本剤 0.6 単位/kg 投与時の  $INS-AUC_{0-36h}$  比は、日本人及び外国人において 1.29 及び 1.06 倍、 $GIR-AUC_{0-36h}$  比は 1.61 及び 1.77 倍と同様の傾向が認められた。

<sup>9</sup> 「ランタス注カート 300」、「ランタス注キット 300」に係る審査報告書 (平成 15 年 7 月) を参照

以上より、国内外で被験者背景に若干の違いが認められたが、1型糖尿病患者における本剤単回投与時のPK/PDについて、血清本薬曝露量及び血糖降下作用、並びに本剤投与時のPK/PDの用量反応関係の国内外における類似性が認められた。

一方、2型糖尿病患者については、臨床薬理試験を国内外ともに実施していないため、直接的な比較はできなかった。本薬100単位/mL製剤については、既に健康被験者を対象としたグルコースクランプ実施下のPK/PDの国内外での類似性が確認されており、また、健康被験者と1型糖尿病患者の間、及び1型糖尿病患者と2型糖尿病患者の間で、それぞれ投与後初期に上昇した後、明確なピークを示すことなく比較的一定に推移するというPK/PDプロファイルに大きな違いがないことが示されている<sup>10</sup>。本剤と本薬100単位/mL製剤との生物学的同等性試験（PKD10086試験）（外国人健康成人）及びPKD11627試験（外国人1型糖尿病患者）の比較において、健康被験者の内因性基礎インスリンの寄与により、血中濃度及び血糖降下作用が1型糖尿病患者と比較して高かったが、外国人健康成人及び1型糖尿病患者における本剤の血清中本薬濃度プロファイル及びGIRプロファイルは本薬100単位/mL製剤と比較してより平坦かつ持続的であり、集団間で同様のプロファイルが示された。

以上より、本薬100単位/mL製剤と比較した本剤のPK/PDプロファイルが集団間（1型糖尿病患者、2型糖尿病患者及び健康被験者）で一貫していると推測されること、並びに1型糖尿病患者について本剤のPK/PDの国内外の類似性が示されていることから、1型及び2型糖尿病患者のそれぞれにおいて、本剤のPK/PDは国内外で大きな違いはないと考えられた。

機構は、以下のように考える。国内外におけるPK/PDについて、2型糖尿病患者では国内外の直接的な比較検討は行われておらず、その類似性を判断することは困難である。一方、1型糖尿病患者では体格の違いが本剤のPK/PDに影響を及ぼした可能性が示唆されているが、本薬100単位/mL製剤と同様に本剤のPK/PDについては国内外で大きな違いは認められていないことを確認し、申請者の回答を了承した。なお、本剤の国内外における有効性及び安全性については、次項で引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 国際共同治験の結果の解釈について」の項を参照）。

### (3) 抗インスリン抗体による影響について

申請者は、本剤と本薬100単位/mL製剤の抗インスリン抗体について、以下のように説明している。TDR11626試験における本剤の反復皮下投与時のPKについて、定常状態におけるINS-AUC<sub>0-24h</sub>は、本剤（0.4単位/kg/日）投与時の抗インスリン抗体陽性例（7例）で陰性例（9例）と比較して38%低く、同様に本薬100単位/mL製剤（0.4単位/kg/日）投与時の抗インスリン抗体陽性例（13例）で陰性例（15例）と比較して32%低かった。一方、本剤（0.6単位/kg/日）投与時では抗インスリン抗体陽性例（6例）で陰性例（5例）と比較して5%の低値にとどまった。PDについて、GIR-AUC<sub>0-24h</sub>は、本剤及び本薬100単位/mL製剤（各0.4単位/kg/日）ともに、抗インスリン抗体陽性例で陰性例と比較してそれぞれ約20及び26%低く、抗インスリン抗体陽性例で血糖降下作用がやや減弱した。一方、本剤（0.6単位/kg/日）投与時では抗インスリン抗体陽性例と陰性例で差はなかった。また、いずれの製剤（各0.4単位/kg/日）においても、抗インスリン抗体陽性例では陰性例と比較してGIR<sub>max</sub>はやや低値を示

<sup>10</sup> 「ランタス注カート300」、「ランタス注キット300」に係る審査報告書（平成15年7月）、Rave K, et al., *Diabetes Metab*, 2003; 29: 430-1、Wang Z, et al., *Diabetes Care*, 2010; 33: 1555-60

し、 $T_{50\%}\text{-GIR-AUC}_{0-36\text{h}}$ は約1時間の延長を示したが、本剤（0.6単位/kg/日）投与時ではその差は明らかではなかった。

以上より、同用量における本剤及び本薬 100 単位/mL 製剤の抗インスリン抗体の PK/PD への影響に大きな違いはないと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承するが、抗インスリン抗体が有効性及び安全性に及ぼす影響については、次項で引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 有効性について 3) 抗体産生による有効性への影響について」、「(4) 安全性について 6) 抗体産生による安全性への影響について」の項を参照）。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、第 I 相試験 4 試験（PKD12270、PDY12335、PKD11627 及び TDR11626 試験）、第 III 相試験 4 試験（EFC12449、EFC12456、EFC12512 及び EFC12347 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、第 I 相試験 2 試験（PKD10086 及び PKD13560 試験）、第 II 相試験 1 試験（PDY12777 試験）、第 III 相試験 2 試験（EFC11628 及び EFC11629 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。なお、HbA1c は NGSP 値で表記されている。

#### (1) 1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (5.3.5.1-2、5.3.5.1-2b : EFC12449 試験<2012 年 10 月~2014 年 4 月>)

Basal-Bolus 療法を実施中の日本人 1 型糖尿病患者<sup>11</sup>（目標被験者数 240 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ランタス注ソロスター（以下、「ランタス」）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、スクリーニング期間（2 週間）、Basal インスリン（本剤又はランタス）と Bolus インスリンを投与する主要投与期間（26 週間）、継続投与期間（26 週間）、後観察期間（4 週間）から構成された。また、24 時間血糖プロファイルを確認するために持続血糖モニタリング（以下、「CGM」）サブスタディ（目標被験者数 30 例）が実施された<sup>12</sup>。

用法は、Basal インスリンとして本剤又はランタスを 1 日 1 回夜（夕食直前から就寝前まで）<sup>13</sup>に、腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与とされた。Basal インスリン（本剤又はランタス）の開始用量は、ベースライン（治験薬投与開始時）来院前にランタスを投与していた被験者、並びに中間型インスリン（以下、「NPH」）又は「インスリン デテムル（遺伝子組換え）」（以下、「デテムル」）を 1 日 1 回投与していた被験者では、ベースライン来院前日の総 Basal インスリン投与量と同量とされた。ベースライン来院前に NPH 又はデテムルを 1 日 2 回以上投与していた被験者では、ベースライン来院前日の総 Basal インスリン投与量より 20%減量とされた。その後の Basal イ

<sup>11</sup> 主な選択・除外基準：HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下で、Basal-Bolus 療法をスクリーニング時の過去 12 ヶ月以上にわたり実施している 18 歳以上の 1 型糖尿病患者。スクリーニング前 30 日以内のインスリン投与量が安定しておらず、総 Basal インスリン投与量の変動が 20%を超える者は除外された。

<sup>12</sup> ベースライン、投与 11 週時及び 25 週時に、最長 72 時間昼夜を通して組織間質液中の糖濃度がメドトロニック iPro2 により測定された。

<sup>13</sup> 投与時刻は割り付け時に決定され、治験期間中は同一時刻に投与することとされた。

ンスリン投与量は、空腹時血糖自己測定（以下、「SMPG」）値 80～130 mg/dL を目標に 1 週間に 1 回調節された<sup>14</sup>。いずれの投与群においても Bolus インスリンとして「インスリン グルリジン（遺伝子組換え）」（以下、「グルリジン」）、「インスリン アスパルト（遺伝子組換え）」（以下、「アスパルト」）又は「インスリン リスプロ（遺伝子組換え）」（以下、「リスプロ」）の投与を継続することとされ、Basal インスリンの投与量が最適化された後、Bolus インスリンの投与量が調節された。

総投与例数 243 例（本剤群 122 例、ランタス群 121 例）全例が安全性解析対象集団及び mITT（modified intention-to-treat）集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 15 例（本剤群 8 例、ランタス群 7 例）であり、中止理由は有害事象 3 例（本剤群 2 例、ランタス群 1 例）、効果不十分 3 例（本剤群 1 例、ランタス群 2 例）、その他 9 例（本剤群 5 例、ランタス群 4 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群-0.30±0.058%、ランタス群-0.43±0.058%、群間差とその 95%信頼区間は 0.13 [-0.029, 0.291] % 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%）を下回ったことから、本剤群のランタス群に対する非劣性が示された（表 8）。

表 8 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（EFC12449 試験（投与 26 週）：mITT）

投与群	ベースライン	投与 26 週時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	変化量の 最小二乗平均値 <sup>b)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
本剤群 (n=122)	8.06 (0.64)	7.76 (0.85)	-0.30 (0.68)	-0.30±0.058	0.13 [-0.029, 0.291]
ランタス群 (n=120 <sup>c)</sup> )	8.07 (0.74)	7.64 (0.72)	-0.43 (0.66)	-0.43±0.058	

単位：%、平均値（標準偏差）、最小二乗平均値±標準誤差

a) LOCF：Last Observation Carried Forward

b) 投与群及びスクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）、有意水準両側 5%

c) ベースライン以降 HbA1c 値の得られなかった 1 例が除外された。

<sup>14</sup> 本剤：直近 3 日間の空腹時 SMPG 値（中央値、以下同様）が 130 mg/dL を超え、関連する低血糖症が認められなかった場合、1 日用量を+1.5（最小増量可能量）～4.5 単位で少なくとも 10%増量した。80 mg/dL 以上 130 mg/dL 以下の場合、変更しないこととされた。80 mg/dL 未満の場合、又は関連する低血糖症が発現した場合、医師の判断により 1.5 単位減量した。60 mg/dL 未満の場合、又は明確な原因のない重症低血糖（第三者の介助を必要とする）が発現した場合、医師の判断により減量した。  
ランタス：直近 3 日間の空腹時 SMPG 値が 130 mg/dL を超え、関連する低血糖症が認められなかった場合、1 日用量を+1（最小増量可能量）～4 単位で少なくとも 10%増量した。80 mg/dL 以上 130 mg/dL 以下の場合、変更しないこととされた。80 mg/dL 未満の場合、又は関連する低血糖症が発現した場合、医師の判断により 1 単位減量した。60 mg/dL 未満の場合、又は明確な原因のない重症低血糖（第三者の介助を必要とする）が発現した場合、医師の判断により減量した。

主な副次評価項目の結果は、表 9 のとおりであった。

表 9 主な副次評価項目の結果 (EFC12449 試験 (投与 26 週) : mITT)

評価項目		本剤群	ランタス群
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	186.94±72.53 (n=122)	181.73±84.03 (n=115)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	-15.00±93.00	-18.63±84.09
投与前 SMPG 値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	ベースライン	176.74±58.37 (n=120)	178.16±50.50 (n=118)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	-9.94±68.51	7.65±63.10
投与終了時に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		15.6 (19/122 例)	20.0 (24/120 例)
重症 <sup>c)</sup> 又は血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖を発現せずに投与終了時に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		5.7 (7/122 例)	2.5 (3/120 例)
重症又は血糖値が 54 mg/dL 未満の夜間低血糖 <sup>d)</sup> 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 (%)		13.9 (17/122 例)	13.3 (16/120 例)
Basal インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン	17.37±8.89 (n=122)	17.69±8.91 (n=121)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	5.66±5.58	0.53±4.22
Bolus インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン	26.05±13.21 (n=121)	24.05±11.57 (n=121)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	1.95±7.96	3.69±7.50
総インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン	43.21±19.00 (n=121)	41.74±17.77 (n=121)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	7.52±9.77	4.22±8.24

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与前 30 分以内に測定された SMPG 値の直近 7 日間の平均値

b) LOCF

c) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであった。

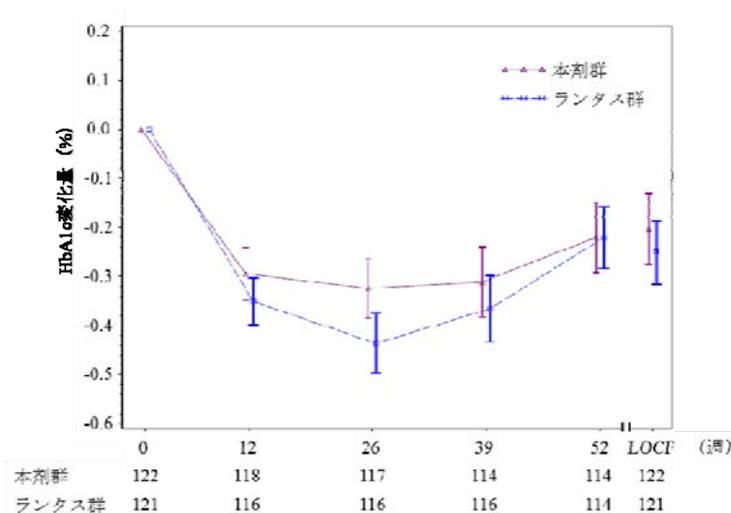


図 3 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (EFC12449 試験) (平均値±標準誤差)

CGM サブスタディについて、主要評価項目である CGM 2 日目の  $AUC_{\text{mean}_{24\text{h}}}$  値<sup>15</sup> (平均値±標準偏差、LOCF) は、ベースラインでは本剤群  $73313.99 \pm 20620.43 \text{ min} \cdot \text{mg/dL}$  (n=9)、ランタス群  $73286.72 \pm 27826.34 \text{ min} \cdot \text{mg/dL}$  (n=16)、投与 25 週時では本剤群  $67963.02 \pm 22864.75 \text{ min} \cdot \text{mg/dL}$ 、ランタス群  $66956.30 \pm 31126.43 \text{ min} \cdot \text{mg/dL}$  であった。

安全性について、投与 52 週までの有害事象の発現割合は、本剤群 79.5% (97/122 例)、ランタス群 77.7% (94/121 例)、副作用の発現割合は、本剤群 4.1% (5/122 例：低血糖性意識消失 5 例)、

<sup>15</sup> 個々の被験者の 1 日平均血糖値からの上方及び下方の 1 日 AUC 面積の絶対値の和

ランタス群 2.5% (3/121 例：肝転移、低血糖性意識消失、企図的過量投与) であった。いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用  
(EFC12449 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=122)		ランタス群 (n=121)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	79.5 (97)	4.1 (5)	77.7 (94)	2.5 (3)
鼻咽頭炎	36.1 (44)	0.0 (0)	35.5 (43)	0.0 (0)
胃腸炎	5.7 (7)	0.0 (0)	5.0 (6)	0.0 (0)
背部痛	5.7 (7)	0.0 (0)	4.1 (5)	0.0 (0)
上気道の炎症	4.9 (6)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)
咽頭炎	4.1 (5)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
低血糖性意識消失	4.1 (5)	4.1 (5)	0.8 (1)	0.8 (1)
湿疹	3.3 (4)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
下痢	2.5 (3)	0.0 (0)	4.1 (5)	0.0 (0)
気管支炎	2.5 (3)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
胃炎	1.6 (2)	0.0 (0)	4.1 (5)	0.0 (0)
インフルエンザ	1.6 (2)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
膀胱炎	0.8 (1)	0.0 (0)	4.1 (5)	0.0 (0)
齲歯	0.8 (1)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.17.0)

死亡例はランタス群に 1 例 (肝転移) 認められ、副作用と判断された。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 5.7% (7/122 例：低血糖性意識消失 4 例、低血糖性意識消失/低血糖性痙攣、回転性めまい、イレウス、各 1 例)、ランタス群 7.4% (9/121 例：肝転移<sup>16</sup>、胃腸炎、結腸癌、脳梗塞、低血糖性意識消失、坐骨神経痛、子宮頸部上皮異形成、下肢骨折/上肢骨折、耳下腺摘出) であった。本剤群で認められた低血糖性意識消失 4 例及び低血糖性意識消失/低血糖性痙攣 1 例、ランタス群で認められた肝転移<sup>16</sup> 及び低血糖性意識消失は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤群 2 例 (脊柱管狭窄症、イレウス)、ランタス群 1 例 (肝転移<sup>16</sup>) に認められた。

低血糖<sup>6</sup>の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 低血糖の発現状況 (EFC12449 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

	本剤群 (n=122)	ランタス群 (n=121)
すべての低血糖	120 (98.4)	118 (97.5)
	8652 [73.98]	10014 [85.74]
重症低血糖 <sup>a)</sup>	12 (9.8)	11 (9.1)
	26 [0.22]	12 [0.10]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖	119 (97.5)	118 (97.5)
	8443 [72.19]	9830 [84.16]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖	105 (86.1)	112 (92.6)
	2148 [18.37]	2457 [21.04]
すべての夜間低血糖 <sup>b)</sup>	98 (80.3)	103 (85.1)
	1018 [8.70]	1230 [10.53]
重症夜間低血糖	3 (2.5)	1 (0.8)
	4 [0.03]	1 [0.01]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖	97 (79.5)	103 (85.1)
	982 [8.40]	1202 [10.29]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖	64 (52.5)	80 (66.1)
	279 [2.39]	450 [3.85]

上段：発現例数 (発現割合%)、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

<sup>16</sup> 死亡例

バイタルサイン及び心電図所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。ベースラインから最終測定値までの体重変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群  $0.06 \pm 2.28$  kg (n=121) 及びランタス群  $0.41 \pm 2.06$  kg (n=119) であり、両投与群で明らかな変化は認められなかった。

## (2) 1型糖尿病患者を対象とした国際共同治験 (5.3.5.1-3 : EFC12456 試験<2012年9月~2013年9月>)

Basal-Bolus 療法を実施中の日本人及び外国人<sup>17</sup> 1型糖尿病患者<sup>18</sup> (目標被験者数 500 例) を対象に、朝又は夜投与時の本剤の有効性及び安全性を検討するため、ランタス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、スクリーニング期間 (2 週間)、Basal インスリン (本剤又はランタス) と Bolus インスリンを投与する主要投与期間 (26 週間)、継続投与期間 (26 週間)、後観察期間 (2 日間) から構成された。

用法は、Basal インスリンとして本剤又はランタスを 1 日 1 回朝 (朝食前から昼食前まで) 又は夜 (夕食直前から就寝前まで)<sup>13</sup> に、腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与とされた。Basal インスリン (本剤又はランタス) の開始用量は、ベースライン (治験薬投与開始時) 来院前にランタスを 1 日 1 回以上投与していた被験者では、ベースライン来院前 3 日以内の 1 日総 Basal インスリン投与量 (中央値) と同量とされた。また、ベースライン来院前に NPH 又はデテミルを 1 日 1 回投与していた被験者では、ベースライン来院前日の総 Basal インスリン投与量と同量、NPH 又はデテミルを 1 日 2 回以上投与していた被験者では、ベースライン来院前日の総 Basal インスリン投与量より 20% 減量とされた。その後の Basal インスリン投与量は、空腹時 SMPG 値  $80 \sim 130$  mg/dL を目標に 1 週間に 1 回調節された<sup>14</sup>。いずれの投与群も Bolus インスリンとしてグルリジン、アスパルト又はリスプロの投与を継続することとされ、Basal インスリンの投与量が最適化された後、Bolus インスリンの投与量が調節された。

総投与例数 549 例 (本剤群 274 例 : 朝投与 136 例 (日本人 11 例)、夜投与 138 例 (日本人 13 例))、ランタス群 275 例 : 朝投与 137 例 (日本人 11 例)、夜投与 138 例 (日本人 11 例)) 全例が安全性解析対象集団とされ、ベースライン及び治験薬投与後の有効性評価が行われなかった 3 例 (本剤群 1 例、ランタス群 2 例) を除く 546 例 (本剤群 273 例 (日本人 24 例)、ランタス群 273 例 (日本人 22 例)) が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 82 例 (本剤群 43 例 (日本人 1 例)、ランタス群 39 例 (日本人 2 例)) であり、中止理由は有害事象 7 例 (本剤群 3 例、ランタス群 4 例)、効果不十分 5 例 (本剤群 4 例、ランタス群 1 例 (日本人 1 例))、治験実施計画書の不遵守 13 例 (本剤群 9 例、ランタス群 4 例)、その他 56 例 (本剤群 26 例 (日本人 1 例)、ランタス群 30 例 (日本人 1 例))、不明 1 例 (本剤群) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群  $-0.40 \pm 0.051\%$ 、ランタス群  $-0.44 \pm 0.051\%$ 、群間差とその 95% 信頼区間は  $0.04 [-0.098, 0.185]$  % 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%) を下回ったことから、本剤群のランタス群に対する非劣性が示された (表 12)。

<sup>17</sup> 12 カ国 : カナダ、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、ハンガリー、ラトビア、オランダ、ルーマニア、スウェーデン、米国、日本

<sup>18</sup> 主な選択・除外基準 : HbA1c が 7.0% 以上 10.0% 以下で、Basal-Bolus 療法をスクリーニング時の過去 12 ヶ月以上にわたり実施している 18 歳以上の 1 型糖尿病患者。スクリーニング前 30 日以内のインスリン投与量が安定しておらず、総 Basal インスリン投与量の変動が 20% を超える者は除外された。

表 12 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量 (EFC12456 試験 (投与 26 週) : mITT)

投与群		ベースライン	投与 26 週時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	変化量の 最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
全集団	本剤群 (n=273)	8.13 (0.77) (n=247)	7.70 (0.99) (n=225)	-0.42 (0.98)	-0.40±0.051	0.04 [-0.098, 0.185]
	ランタス群 (n=273)	8.12 (0.79) (n=252)	7.68 (0.80) (n=229)	-0.44 (0.72)		
日本人 集団	本剤群 (n=24)	8.42 (0.86) (n=24)	7.80 (1.05) (n=23)	-0.59 (0.92)	-0.58±0.159	0.48 [-0.001, 0.956]
	ランタス群 (n=22)	8.52 (0.76) (n=20)	7.44 (0.69) (n=20)	-1.09 (0.69)		

単位：%、平均値（標準偏差）、最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、観測時点（12 週、26 週）、スクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）、実施国（日本、日本以外）、投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインの HbA1c 値、ベースライン HbA1c 値と観測時点の交互作用を共変量として、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル (MMRM: Mixed model for repeated measurements)

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 4 のとおりであった。

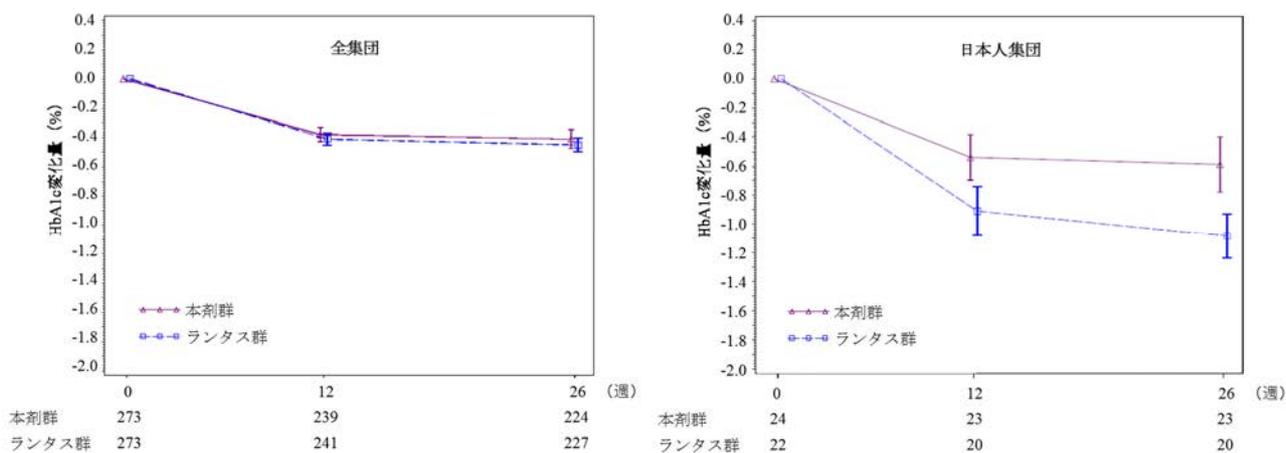


図 4 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の推移 (EFC12456 試験: 全集団及び日本人集団) (平均値±標準誤差)

全集団及び日本人集団における主な副次評価項目の結果は、表 13 のとおりであった。

表 13 主な副次評価項目の結果 (EFC12456 試験 (投与 26 週) : mITT)

評価項目		全集団		日本人集団	
		本剤群 (n=273)	ランタス群 (n=273)	本剤群 (n=24)	ランタス群 (n=22)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	185.86±76.18 (n=234)	199.27±79.58 (n=236)	171.82±82.81 (n=24)	207.53±86.26 (n=20)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	-7.55±94.63 (n=213)	-26.05±95.13 (n=216)	16.06±114.12 (n=23)	-67.47±78.51 (n=20)
投与前 SMPG 値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	ベースライン	177.64±50.57 (n=134)	186.31±47.38 (n=120)	185.11±55.39 (n=21)	196.43±52.06 (n=17)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	-14.56±66.36 (n=117)	-19.90±56.95 (n=105)	5.99±86.14 (n=21)	-20.11±81.99 (n=15)
投与終了時に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		16.8 (46/273 例)	15.0 (41/273 例)	20.8 (5/24 例)	18.2 (4/22 例)
重症 <sup>c)</sup> 又は血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖を発現せずに投与終了時に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		6.2 (17/273 例)	5.9 (16/273 例)	8.3 (2/24 例)	4.5 (1/22 例)
重症又は血糖値が 54 mg/dL 未満の夜間低血糖 <sup>d)</sup> 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 (%)		11.0 (30/273 例)	10.6 (29/273 例)	16.7 (4/24 例)	18.2 (4/22 例)
Basal インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン	27.54±18.78 (n=270)	26.93±16.27 (n=271)	14.94±7.83 (n=24)	16.00±8.13 (n=22)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>e)</sup>	12.79±14.67 (n=224)	7.98±12.12 (n=219)	5.93±4.78 (n=23)	5.20±5.91 (n=20)
Bolus インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン	26.40±20.10 (n=213)	24.96±15.35 (n=193)	21.08±13.90 (n=24)	20.95±9.91 (n=21)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>e)</sup>	2.88±14.08 (n=173)	1.63±11.25 (n=159)	4.70±6.50 (n=23)	6.73±6.54 (n=19)
総インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン	53.95±35.42 (n=211)	51.05±25.35 (n=192)	36.02±18.90 (n=24)	37.43±14.85 (n=21)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>e)</sup>	16.66±21.18 (n=173)	9.32±13.71 (n=158)	10.64±9.33 (n=23)	11.47±8.30 (n=19)

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与前 30 分以内に測定された SMPG 値の直近 7 日間の平均値

b) MMRM

c) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

e) OC : Observed Case

安全性について、投与 26 週までの全集団における有害事象の発現割合は、本剤群 60.9% (167/274 例)、ランタス群 58.2% (160/275 例)、副作用の発現割合は、本剤群 8.4% (23/274 例)、ランタス群 6.5% (18/275 例) であり、いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 14 のとおりであった。日本人集団における有害事象の発現割合は、本剤群 41.7% (10/24 例)、ランタス群 50.0% (11/22 例)、副作用の発現割合は、本剤群 0.0% (0/24 例)、ランタス群 4.5% (1/22 例：過量投与) 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、表 15 のとおりであった。

表 14 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用  
(EFC12456 試験 (投与 26 週) : 全集団、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=274)		ランタス群 (n=275)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	60.9 (167)	8.4 (23)	58.2 (160)	6.5 (18)
鼻咽頭炎	10.9 (30)	0.0 (0)	9.8 (27)	0.0 (0)
上気道感染	10.2 (28)	0.4 (1)	8.0 (22)	0.0 (0)
頭痛	4.4 (12)	0.4 (1)	3.6 (10)	0.0 (0)
低血糖症	3.3 (9)	2.6 (7)	4.4 (12)	2.9 (8)
インフルエンザ	2.9 (8)	0.0 (0)	3.3 (9)	0.0 (0)
嘔吐	1.8 (5)	0.0 (0)	3.3 (9)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.16.0)

表 15 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象  
(EFC12456 試験 (投与 26 週) : 日本人集団、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=24)	ランタス群 (n=22)
有害事象全体	41.7 (10)	50.0 (11)
鼻咽頭炎	12.5 (3)	18.2 (4)
気管支炎	4.2 (1)	9.1 (2)
インフルエンザ	4.2 (1)	9.1 (2)
神経痛	0.0 (0)	9.1 (2)
糖尿病性自律神経 ニューロパチー	0.0 (0)	9.1 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.16.0)

死亡例は本剤群に 1 例 (冠動脈疾患) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 6.2% (17/274 例: 低血糖症 7 例、丹毒、腎盂腎炎/尿路感染、ウイルス感染/過敏症、低血糖性意識消失、低血糖症/過量投与、低血糖症/過量投与/偶発的過量投与/意識消失/痙攣/低血糖性痙攣、完全房室ブロック、冠動脈疾患<sup>16)</sup>、大腿動脈閉塞、開放骨折、各 1 例)、ランタス群 8.0% (22/275 例: 低血糖症 12 例、慢性扁桃炎、悪性黒色腫、尿閉/脱水/尿路感染/糖尿病性ケトアシドーシス、失語症、低血糖性意識消失、糖尿病性ニューロパチー、狭心症、高血圧、デュピトラン拘縮、骨盤骨折/胸椎骨折/肋骨骨折/脳挫傷/硬膜下血腫、各 1 例) であった。本剤群で認められた低血糖症 6 例及び低血糖症/過量投与 1 例、ランタス群で認められた低血糖症 8 例及び低血糖性意識消失 1 例は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤群 3 例 (好中球減少症、錯感覚、冠動脈疾患<sup>16)</sup>) 及びランタス群 3 例 (好中球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、骨盤骨折/胸椎骨折/肋骨骨折/脳挫傷/硬膜下血腫) に認められ、本剤群で認められた錯感覚は副作用と判断された。日本人集団では、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

低血糖<sup>6)</sup>の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 16 低血糖の発現状況 (EFC12456 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本剤群 (n=274)	ランタス群 (n=275)	本剤群 (n=24)	ランタス群 (n=22)
すべての低血糖	257 (93.8)	258 (93.8)	23 (95.8)	22 (100)
	9936 [80.06]	9380 [73.96]	953 [81.14]	570 [56.22]
重症低血糖 <sup>a)</sup>	18 (6.6)	26 (9.5)	1 (4.2)	2 (9.1)
	30 [0.24]	43 [0.34]	1 [0.09]	2 [0.20]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖	255 (93.1)	257 (93.5)	23 (95.8)	21 (95.5)
	9732 [78.42]	9199 [72.53]	872 [74.24]	511 [50.40]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖	214 (78.1)	221 (80.4)	18 (75.0)	16 (72.7)
	2327 [18.75]	2302 [18.15]	167 [14.22]	74 [7.30]
すべての夜間低血糖 <sup>b)</sup>	191 (69.7)	196 (71.3)	18 (75.0)	12 (54.5)
	1026 [8.27]	1174 [9.26]	89 [7.58]	62 [6.12]
重症夜間低血糖	6 (2.2)	7 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	10 [0.08]	7 [0.06]	0 [0.00]	0 [0.00]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖	188 (68.6)	193 (70.2)	16 (66.7)	11 (50.0)
	993 [8.00]	1135 [8.95]	79 [6.73]	56 [5.52]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖	127 (46.4)	126 (45.8)	9 (37.5)	4 (18.2)
	342 [2.76]	416 [3.28]	16 [1.36]	7 [0.69]

上段: 発現例数 (発現割合%)、下段: 発現件数 [発現件数/人・年]

a) 重症低血糖: 第三者の介助が必要な低血糖

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

バイタルサイン及び心電図所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。ベースラインから最終測定値までの体重変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤群 0.46±3.15 kg (n=267) 及びランタス群 1.02±3.08 kg (n=267) であり、両投与群で明らかな変化は認められなかった。

### (3) 2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験(5.3.5.1-4、5.3.5.1-4b : EFC12512 試験<2012年9月~2014年6月>)

Basal インスリン及び経口血糖降下薬の併用療法を実施中の日本人2型糖尿病患者<sup>19</sup>(目標被験者数240例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ランタス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、スクリーニング期間(2週間)、Basalインスリン(本剤又はランタス)を投与する主要投与期間(26週間)、継続投与期間(26週間)、後観察期間(4週間)から構成された。また、24時間血糖プロフィールを確認するためにCGMサブスタディ(目標被験者数30例)が実施された<sup>12</sup>。

用法は、Basal インスリンとして本剤又はランタスを1日1回夜(夕食直前から就寝前まで)<sup>13</sup>に、腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与とされた。Basal インスリン(本剤又はランタス)の開始用量は、ベースライン(治験薬投与開始時)来院前にランタスを投与していた被験者、並びにNPH又はデテムルを1日1回投与していた被験者では、ベースライン来院前日の総Basal インスリン投与量と同量とされた。ベースライン来院前にNPH又はデテムルを1日2回以上投与していた被験者では、ベースライン来院前日の総Basal インスリン投与量より20%減量とされた。その後のBasal インスリン投与量は、空腹時SMPG値80~100mg/dLを目標に1週間に1回調節された<sup>20</sup>。経口血糖降下薬は、治験期間中を通して前治療の内容を継続することとされたが、2件以上の症候性低血糖又は1件の重症低血糖が発現した場合には、医師の判断により減量することとされた。なお、Basal インスリンの用量調節後、空腹時血糖値が200mg/dL超又はHbA1cが8.5%超であることが2回以上確認され、その原因が明確でない場合、医師の判断によりレスキュー治療<sup>21</sup>を行うことが可能とされた。

総投与例数240例(本剤群120例、ランタス群120例)全例が安全性解析対象集団及びmITT集団とされ、mITT集団が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は10例(本剤群6例、ランタス群4例)であり、中止理由は有害事象6例(本剤群4例、ランタス群2例)、効果不十分2例(本剤群、ランタス群、各1例)、被験者の希望2例(本剤群、ランタス群、各1例)であった。また、レスキュー治療が行われた被験者は8例(本剤群7例、ランタス群1例)であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤群 $-0.45\pm 0.063\%$ 、ランタス群 $-0.55\pm 0.063\%$ 、群間差とその95%信頼区間は0.10[-0.075, 0.272]%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%)を下回ったことから、本剤群のランタス群に対する非劣性が示された(表17)。

<sup>19</sup> 主な選択・除外基準：HbA1cが7.0%以上10.0%以下で、Basal インスリン及び経口血糖降下薬の併用療法をスクリーニング時の過去6ヵ月以上にわたり実施している18歳以上の2型糖尿病患者。

<sup>20</sup> 本剤：直近3日間の空腹時SMPG値(中央値、以下同様)が140mg/dL以上の場合+3単位、100mg/dL超140mg/dL未満の場合+1.5単位、80mg/dL以上100mg以下の場合変更なし、60mg/dL以上80mg/dL未満の場合-3単位、60mg/dL未満又は前週に3件以上の症候性低血糖若しくは1件の重症低血糖を発現した場合、医師の判断により-3単位とされた。

ランタス：直近3日間の空腹時SMPG値が140mg/dL以上の場合+2単位、100mg/dL超140mg/dL未満の場合+1単位、80mg/dL以上100mg以下の場合変更なし、60mg/dL以上80mg/dL未満の場合-3単位、60mg/dL未満又は前週に3件以上の症候性低血糖若しくは1件の重症低血糖を発現した場合、医師の判断により-3単位とされた。

<sup>21</sup> Bolus インスリンを含め、医師の判断により選択することとされた。

表 17 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量 (EFC12512 試験 (投与 26 週) : mITT)

投与群	ベースライン	投与 26 週時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	変化量の 最小二乗平均値 <sup>b)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
本剤群 (n=120)	7.99 (0.72)	7.56 (0.93)	-0.43 (0.73)	-0.45±0.063	0.10 [-0.075, 0.272]
ランタス群 (n=120)	8.06 (0.77)	7.52 (0.83)	-0.54 (0.70)	-0.55±0.063	

単位：%、平均値 (標準偏差)、最小二乗平均値±標準誤差

a) LOCF

b) 投与群、スクリーニング時の HbA1c 値 (8.0%未満、8.0%以上)、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の使用 (有、無) を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA)、有意水準両側 5%

主な副次評価項目の結果は、表 18 のとおりであった。

表 18 主な副次評価項目の結果 (EFC12512 試験 (投与 26 週) : mITT)

評価項目		本剤群	ランタス群
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	138.52±38.05 (n=118)	133.84±34.73 (n=118)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	-23.01±38.61	-20.18±43.30
投与前 SMPG 値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	ベースライン	178.14±57.63 (n=116)	174.09±54.70 (n=119)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	10.85±74.50	18.85±64.49
投与 26 週時に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		25.0 (30/120 例)	24.2 (29/120 例)
重症 <sup>c)</sup> 又は血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖を発現せずに投与 26 週時に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		23.3 (28/120 例)	22.5 (27/120 例)
重症又は血糖値が 54 mg/dL 未満の夜間低血糖 <sup>d)</sup> を発現せずに投与 26 週時に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		23.3 (28/120 例)	23.3 (28/120 例)
Basal インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン	16.11±10.72 (n=120)	15.80±8.86 (n=120)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	8.09±8.54	4.40±6.23

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与前 30 分以内に測定された SMPG 値の直近 7 日間の平均値

b) LOCF

c) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は、図 5 のとおりであった。

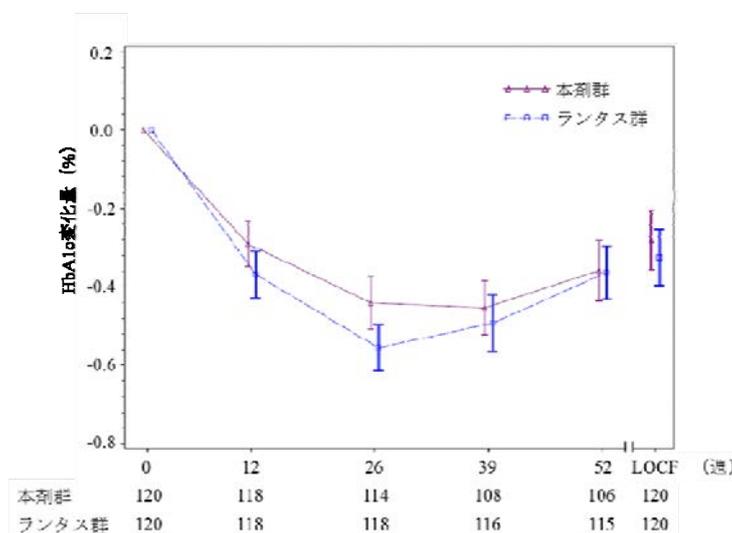


図 5 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (EFC12512 試験) (平均値±標準誤差)

CGM サブスタディについて、主要評価項目である CGM 2 日目の  $AUC_{\text{mean}_{24\text{h}}}$  値<sup>15</sup> (平均値±標準偏差、LOCF) は、ベースラインでは本剤群  $55554.16 \pm 17196.55 \text{ min} \cdot \text{mg/dL}$  (n=13)、ランタス群  $52105.24 \pm 15246.05 \text{ min} \cdot \text{mg/dL}$  (n=14)、投与 25 週時では本剤群  $49846.94 \pm 17137.82 \text{ min} \cdot \text{mg/dL}$ 、ランタス群  $51487.50 \pm 21036.75 \text{ min} \cdot \text{mg/dL}$  であった。

安全性について、投与 52 週までの有害事象の発現割合は、本剤群 78.3% (94/120 例)、ランタス群 73.3% (88/120 例)、副作用の発現割合は、本剤群 5.0% (6/120 例：低血糖症、不眠症、硝子体出血、全身性そう痒症、注射部位出血、注射部位腫脹)、ランタス群 0.8% (1/120 例：注射部位反応) であった。いずれかの投与群で 3% 以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの投与群で 3% 以上に発現した有害事象及びその副作用  
(EFC12512 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=120)		ランタス群 (n=120)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	78.3 (94)	5.0 (6)	73.3 (88)	0.8 (1)
鼻咽頭炎	41.7 (50)	0.0 (0)	39.2 (47)	0.0 (0)
胃腸炎	7.5 (9)	0.0 (0)	3.3 (4)	0.0 (0)
気管支炎	5.0 (6)	0.0 (0)	5.0 (6)	0.0 (0)
便秘	4.2 (5)	0.0 (0)	4.2 (5)	0.0 (0)
背部痛	4.2 (5)	0.0 (0)	4.2 (5)	0.0 (0)
頭痛	1.7 (2)	0.0 (0)	5.0 (6)	0.0 (0)
膀胱炎	1.7 (2)	0.0 (0)	4.2 (5)	0.0 (0)
下痢	0.8 (1)	0.0 (0)	4.2 (5)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.17.0)

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、本剤群 10.0% (12/120 例：低血糖症、白内障/硝子体出血、黄斑線維症、閉塞性大腿ヘルニア、大腸ポリープ、腹痛/挫傷、腸閉塞/胃潰瘍、出血性十二指腸潰瘍、足関節部骨折、尺骨骨折、脳挫傷/外傷性頭蓋内出血、硬膜下血腫/外傷性頭蓋内出血)、ランタス群 6.7% (8/120 例：狭心症 2 例、うつ病、意識消失、白内障、出血性胃潰瘍、脛骨骨折、各種物質毒性、各 1 例) であった。本剤群で認められた低血糖症、硝子体出血は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤群 4 例 (出血性十二指腸潰瘍、胃潰瘍、全身性そう痒症、脳挫傷/外傷性頭蓋内出血)、ランタス群 2 例 (脛骨骨折、各種物質毒性) に認められ、本剤群で認められた全身性そう痒症は副作用と判断された。

低血糖<sup>6</sup>の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20 低血糖の発現状況 (EFC12512 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

	本剤群 (n=120)	ランタス群 (n=120)
すべての低血糖	98 (81.7)	101 (84.2)
	1380 [11.80]	2136 [18.08]
重症低血糖 <sup>a)</sup>	3 (2.5)	2 (1.7)
	3 [0.03]	2 [0.02]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖	93 (77.5)	97 (80.8)
	1281 [10.95]	2034 [17.21]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖	32 (26.7)	33 (27.5)
	99 [0.85]	82 [0.69]
夜間低血糖 <sup>b)</sup>	50 (41.7)	65 (54.2)
	273 [2.33]	650 [5.50]
重症夜間低血糖	1 (0.8)	1 (0.8)
	1 [0.01]	1 [0.01]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖	46 (38.3)	63 (52.5)
	244 [2.09]	626 [5.30]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖	13 (10.8)	14 (11.7)
	28 [0.24]	36 [0.30]

上段：発現例数 (発現割合%)、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

バイタルサイン及び心電図所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。ベースラインから最終測定値までの体重変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群-0.70±2.46 kg（n=120）及びランタス群 0.50±2.53 kg（n=120）であり、両投与群で明らかな変化は認められなかった。

#### (4) 2型糖尿病患者を対象とした国際共同治験（5.3.5.1-5：EFC12347 試験<2012年8月～2013年9月>）

インスリン療法を実施していない日本人及び外国人<sup>22</sup> 2型糖尿病患者<sup>23</sup>（目標被験者数 800 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ランタス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、スクリーニング期間（2週間）、Basal インスリン（本剤又はランタス）を投与する主要投与期間（26週間）、継続投与期間（26週間）、後観察期間（2日間）から構成された。

用法は、Basal インスリンとして本剤又はランタスを1日1回夜（夕食直前から就寝前まで）<sup>13</sup>に、腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与とされた。Basal インスリンの開始用量は0.2単位/kg/日とされ、その後は空腹時 SMPG 値 80～100 mg/dL を目標に1週間に1回調節された<sup>24</sup>。経口血糖降下薬は、治験期間中を通して前治療の内容を継続することとされたが、インスリンとの併用が認められない血糖降下薬、スルホニルウレア剤及び速効型インスリン分泌促進薬を使用していた場合は、治験薬投与開始時に使用を中止された。なお、Basal インスリンの用量調節後、空腹時血糖値が 200 mg/dL 超又は HbA1c が 8.5% 超であることが2回以上確認され、その原因が明確でない場合、医師の判断によりレスキュー治療<sup>21</sup>を行うことが可能とされた。

総投与例数 873 例（本剤群 435 例（日本人 25 例）、ランタス群 438 例（日本人 25 例））全例が安全性解析対象集団とされ、ベースライン（治験薬投与開始時）及び治験薬投与後の有効性評価が行われなかった 11 例（本剤群 3 例、ランタス群 8 例）を除く 862 例（本剤群 432 例（日本人 25 例）、ランタス群 430 例（日本人 25 例））が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 137 例（本剤群 62 例、ランタス群 75 例）であり、中止理由は有害事象 11 例（本剤群 6 例、ランタス群 5 例）、効果不十分 5 例（本剤群 1 例、ランタス群 4 例）、治験実施計画書の不遵守 14 例（本剤群 6 例、ランタス群 8 例）、その他 107 例（本剤群 49 例、ランタス群 58 例）であった。また、レスキュー治療が行われた被験者は 22 例（本剤群 7 例、ランタス群 15 例（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ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群-1.42±0.047%、ランタス群-1.46±0.048%、群間差とその 95%信頼区間は 0.04 [-0.090, 0.174] % 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%）を下回ったことから、本剤群のランタス群に対する非劣性が示された（表 21）。

<sup>22</sup> 15 カ国：カナダ、米国、デンマーク、フィンランド、オランダ、スウェーデン、ブルガリア、チェコ、エストニア、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、スロバキア、日本

<sup>23</sup> 主な選択・除外基準：HbA1c が 7.0 以上 11.0% 以下で、スクリーニング時にインスリン以外の血糖降下薬による治療歴が 6 ヶ月以上かつ過去 3 ヶ月以上にわたり一定の用量で使用している 18 歳以上の 2 型糖尿病患者。

<sup>24</sup> 直近3日間の空腹時 SMPG 値（中央値、以下同様）が 140 mg/dL 以上の場合+6単位、100 mg/dL 超 140 mg/dL 未満の場合+3単位、60 mg/dL 以上 80 mg/dL 未満の場合-3単位、60 mg/dL 未満又は前週に2件以上の症候性低血糖若しくは1件の重症低血糖を発現した場合、医師の判断により-3単位とされた。

表 21 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量 (EFC12347 試験 (投与 26 週) : mITT)

投与群		ベースライン	投与 26 週 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	変化量の 最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
全集団	本剤群 (n=432)	8.49 (1.04) (n=402)	7.08 (0.96) (n=365)	-1.40 (1.10)	-1.42±0.047	0.04±0.067 [-0.090, 0.174]
	ランタス群 (n=430)	8.58 (1.07) (n=394)	7.05 (0.95) (n=350)	-1.53 (1.19)	-1.46±0.048	
日本人 集団	本剤群 (n=25)	8.02 (0.73) (n=25)	6.78 (0.57) (n=25)	-1.24 (0.69)	-1.23±0.111	-0.21±0.159 [-0.526, 0.115]
	ランタス群 (n=25)	7.98 (0.68) (n=25)	6.91 (0.57) (n=23)	-1.01 (0.74)	-1.02±0.113	

単位: %、平均値 (標準偏差)、最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、観測時点 (12 週、26 週)、スクリーニング時の HbA1c 値 (8.0%未満、8.0%以上)、実施国 (日本、日本以外)、投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインの HbA1c 値、ベースライン HbA1c と観測時点の交互作用を共変量として、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル (MMRM)

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 6 のとおりであった。

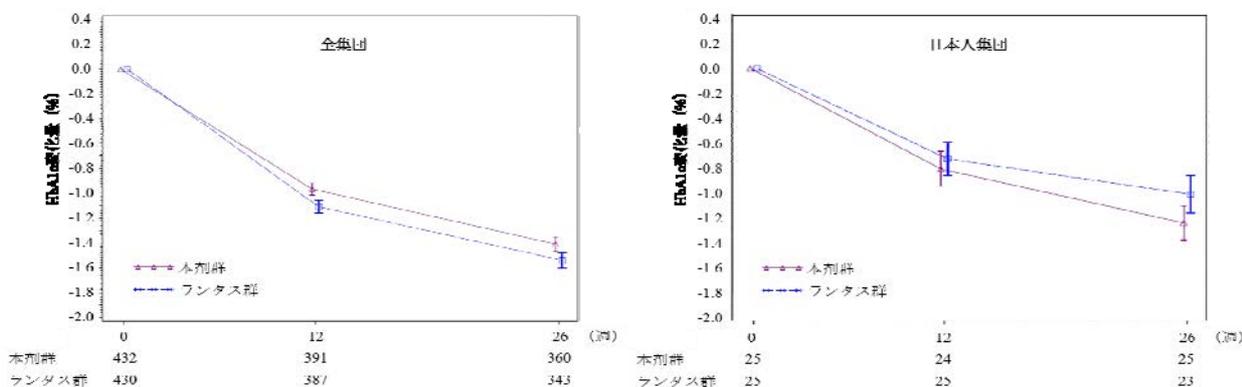


図 6 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の推移 (EFC12347 試験: 全集団及び日本人集団) (平均値±標準誤差)

全集団及び日本人集団における主な副次評価項目の結果は、表 22 のとおりであった。

表 22 主な副次評価項目の結果 (EFC12347 試験 (投与 26 週) : mITT)

評価項目		全集団		日本人集団	
		本剤群 (n=432)	ランタス群 (n=430)	本剤群 (n=25)	ランタス群 (n=25)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	178.89±51.46 (n=398)	184.00±52.19 (n=387)	166.10±49.53 (n=25)	150.53±27.80 (n=25)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	-59.22±58.05 (n=359)	-70.35±55.45 (n=344)	-65.93±50.94 (n=25)	-50.07±18.67 (n=24)
投与前 SMPG 値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	ベースライン	196.97±66.88 (n=207)	202.38±63.41 (n=222)	200.87±75.41 (n=23)	180.26±63.55 (n=23)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>b)</sup>	-34.54±65.20 (n=173)	-43.04±58.32 (n=179)	-26.67±81.58 (n=23)	-10.11±47.32 (n=22)
投与終了時に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		43.1 (186/432 例)	42.1 (181/430 例)	60.0 (15/25 例)	52.0 (13/25 例)
重症 <sup>c)</sup> 又は血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖を発現せずに投与終了時に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		40.5 (175/432 例)	37.9 (163/430 例)	60.0 (15/25 例)	52.0 (13/25 例)
重症又は血糖値が 54 mg/dL 未満の夜間低血糖 <sup>d)</sup> 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 (%)		42.6 (184/432 例)	40.7 (175/430 例)	60.0 (15/25 例)	52.0 (13/25 例)
Basal インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン	18.34±5.19 (n=430)	18.57±5.20 (n=427)	13.20±2.87 (n=25)	13.20±2.60 (n=25)
	投与 26 週時までの変化量 <sup>e)</sup>	41.21±29.98 (n=362)	33.69±25.24 (n=340)	15.73±15.95 (n=25)	8.75±10.24 (n=24)

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与前 30 分以内に測定された SMPG 値の直近 7 日間の平均値

b) MMRM

c) 重症低血糖: 第三者の介助が必要な低血糖

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

e) OC: Observed Case

安全性について、投与 26 週までの全集団における有害事象の発現割合は、本剤群 56.8% (247/435 例)、ランタス群 55.9% (245/438 例)、副作用の発現割合は、本剤群 7.6% (33/435 例)、ランタス群 8.2% (36/438 例) であり、いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 23 のとおりであった。日本人集団における有害事象の発現割合は、本剤群 64.0% (16/25 例)、ランタス群 80.0% (20/25 例) であり、副作用は本剤群 1 例 (注射部位反応) のみに認められた。日本人集団においていずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、表 24 のとおりであった。

表 23 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用  
(EFC12347 試験 (投与 26 週) : 全集団、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=435)		ランタス群 (n=438)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	56.8 (247)	7.6 (33)	55.9 (245)	8.2 (36)
上気道感染	7.1 (31)	0.0 (0)	4.6 (20)	0.0 (0)
頭痛	6.9 (30)	0.7 (3)	4.8 (21)	0.9 (4)
鼻咽頭炎	6.9 (30)	0.0 (0)	6.4 (28)	0.0 (0)
下痢	3.9 (17)	0.0 (0)	3.2 (14)	0.0 (0)
悪心	3.4 (15)	0.2 (1)	2.7 (12)	0.5 (2)
関節痛	3.2 (14)	0.2 (1)	2.7 (12)	0.0 (0)
末梢性浮腫	3.0 (13)	0.7 (3)	2.3 (10)	0.0 (0)
インフルエンザ	2.5 (11)	0.0 (0)	3.0 (13)	0.0 (0)
咳嗽	2.3 (10)	0.2 (1)	3.2 (14)	0.2 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.16.0)

表 24 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象  
(EFC12347 試験 (投与 26 週) : 日本人集団、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=25)	ランタス群 (n=25)
	有害事象	有害事象
有害事象全体	64.0 (16)	80.0 (20)
鼻咽頭炎	12.0 (3)	12.0 (3)
胃腸炎	12.0 (3)	4.0 (1)
静脈瘤	8.0 (2)	0.0 (0)
皮膚囊腫	4.0 (1)	8.0 (2)
気管支炎	4.0 (1)	8.0 (2)
背部痛	4.0 (1)	8.0 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.16.0)

死亡例は本剤群に 1 例 (冠動脈硬化症) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 5.5% (24/435 例 : 転倒/失神、痔核/憩室炎、膀胱炎/腎結石症、変形性脊椎症、狭心症、静脈瘤、腎仙痛、胆嚢炎/肝膿瘍、術後創感染、呼吸困難、急性呼吸不全/筋骨格系胸痛/胸痛、四肢痛、腹痛、冠動脈硬化症<sup>16</sup>、十二指腸潰瘍、腸憩室、ALT 増加、肺真菌症、うっ血性心不全、月経過多、甲状腺の良性新生物、冠動脈疾患/心筋梗塞、変形性関節症、前立腺癌)、ランタス群 5.9% (26/438 例 : 慢性閉塞性肺疾患 2 例、急性心筋梗塞 2 例、失神、狭心症、心筋梗塞、心房細動、虚血性脳卒中、脳梗塞、医療機器除去、白内障、肺感染/急性肺水腫、側腹部痛/腹痛/虚血性大腸炎、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、糖尿病性足感染、四肢損傷、うっ血性心不全、不安定狭心症、脳血管発作、出血性胃潰瘍、腹痛、基底細胞癌、変形性関節症、乳管内増殖性病変、良性前立腺肥大症、各 1 例) であった。本剤群で認められた ALT 増加は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤群 5 例 (うつ病、冠動脈硬化症<sup>16</sup>、腸憩室、悪心/嘔吐/疲労/浮動性めまい、体重増加) 及びランタス群 5 例 (血小板減少症、急性心筋梗塞、注射部位発疹、疲労/傾眠、血中クレアチニン増加/糸球体濾過率減少) に認められ、本剤群の悪心/嘔吐/疲労/浮動性めまい、体重増加、ランタス群の注射部位発疹、血中クレアチニン増加/糸球体濾過

率減少は副作用と判断された。日本人集団では、死亡例及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象は本剤群 1 例（静脈瘤）、ランタス群 3 例（脳梗塞、白内障、医療機器除去）に発現したが、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<sup>6</sup>の発現状況は、表 25 のとおりであった。

表 25 低血糖の発現状況（EFC12347 試験（投与 26 週）：安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	本剤群 (n=435)	ランタス群 (n=438)	本剤群 (n=25)	ランタス群 (n=25)
すべての低血糖	217 (49.9)	242 (55.3)	14 (56.0)	18 (72.0)
	1431 [7.12]	1787 [9.04]	137 [10.95]	140 [11.24]
重症低血糖 <sup>a)</sup>	4 (0.9)	4 (0.9)	1 (4.0)	0 (0.0)
	4 [0.02]	4 [0.02]	1 [0.08]	0 [0.0]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖	201 (46.2)	230 (52.5)	13 (52.0)	18 (72.0)
	1289 [6.41]	1681 [8.50]	113 [9.04]	129 [10.35]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖	43 (9.9)	71 (16.2)	2 (8.0)	2 (8.0)
	81 [0.40]	106 [0.54]	3 [0.24]	3 [0.24]
すべての夜間低血糖 <sup>b)</sup>	88 (20.2)	105 (24.0)	6 (24.0)	9 (36.0)
	295 [1.47]	281 [1.42]	54 [4.32]	19 [1.52]
重症夜間低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖	78 (17.9)	103 (23.5)	5 (20.0)	9 (36.0)
	263 [1.31]	265 [1.34]	49 [3.92]	19 [1.52]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖	17 (3.9)	29 (6.6)	1 (4.0)	2 (8.0)
	23 [0.11]	37 [0.19]	2 [0.16]	2 [0.16]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

バイタルサイン及び心電図所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。ベースラインから最終測定値までの体重変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群 0.50±3.70 kg（n=422）及びランタス群 0.71±3.61 kg（n=417）であり、両投与群で明らかな変化は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 臨床データパッケージについて

本申請において、1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 2 試験（EFC12449、EFC12512 試験）、国際共同第 III 相試験 2 試験（EFC12456 及び EFC12347 試験）の成績が提出された。機構は、Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同 EFC12456 試験については、日本人集団で特有の安全性上の懸念はみられていないと考えるが、日本人集団と全集団との間で有効性に一貫性が認められると解釈することは困難であることから（「(2) 国際共同治験の結果の解釈について」の項を参照）、1 型糖尿病については Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした国内 EFC12449 試験成績を中心に評価した。また、2 型糖尿病については、Basal インスリンと経口血糖降下薬の併用療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした国内 EFC12512 試験及びインスリン療法を実施していない 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同 EFC12347 試験に基づき評価した（「(2) 国際共同治験の結果の解釈について」の項を参照）。

### (2) 国際共同治験の結果の解釈について

機構は、国際共同治験として実施された 1 型糖尿病患者対象の EFC12456 試験及び 2 型糖尿病患者対象の EFC12347 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) 及び ICH-E5 ガイドラインに基づき、以下のよう

### 1) 1 型糖尿病患者対象の EFC12456 試験

機構は、日本人集団と全集団との間で HbA1c 変化量の本剤群とランタス群の群間差に違いが認められた理由について説明を求めた (表 12)。

申請者は、以下のように回答した。日本人集団と全集団との間で HbA1c 変化量の本剤群とランタス群の群間差に違いが認められた要因の 1 つとして、前治療の Basal インスリン投与回数が影響している可能性がある。前治療の Basal インスリン投与回数別の被験者割合及び HbA1c 変化量は表 26 のとおりであり、前治療の Basal インスリン投与回数が 1 日 1 回のサブグループより、1 日 2 回以上のサブグループで本剤群とランタス群の群間差が大きい傾向が認められた。よって、前治療の Basal インスリン投与回数 1 日 2 回以上の被験者割合が日本人集団で全集団と比較して高かったことが影響している可能性があると考え

表 26 日本人集団と全集団における前治療の Basal インスリンの投与回数別の被験者割合及び HbA1c 変化量 (EFC12456 試験)

		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=24)	ランタス群 (n=22)	本剤群 (n=274)	ランタス群 (n=275)
被験者割合 <sup>a)</sup>	1 日 1 回	62.5 (15)	57.1 (12)	84.8 (184)	82.2 (180)
	1 日 2 回以上	37.5 (9)	42.9 (9)	15.2 (33)	17.8 (39)
HbA1c 変化量 <sup>b)</sup>	1 日 1 回	-0.87±0.98 (n=15)	-0.93±0.84 (n=12)	-0.46±0.96 (n=174)	-0.42±0.72 (n=173)
	1 日 2 回以上	-0.13±0.51 (n=9)	-0.81±0.53 (n=9)	-0.17±0.86 (n=31)	-0.42±0.62 (n=38)

a) 割合% (例数)、安全性解析対象集団

b) 平均値±標準偏差 (%)、LOCF、mITT

機構は、国際共同試験として実施された 1 型糖尿病患者対象の EFC12456 試験について、以下のように考える。当該試験の安全性について、日本人に特有の安全性上の懸念はみられていないことを確認した。一方で、有効性については、日本人集団と全集団との間で HbA1c 変化量の本剤群とランタス群の群間差に違いが認められ、その要因の 1 つとして前治療の Basal インスリン投与回数が影響した可能性があるとする申請者の回答は理解するものの、当該結果に加え、副次評価項目についても、日本人集団と全集団との間に空腹時血糖値変化量、総インスリン投与量 (単位/日) の変化量等に違いが認められたこと (表 13)、日本人集団で認められた HbA1c 変化量の群間差は、MMRM 法による解析では 0.48% と非劣性許容限界値 (0.4%) を上回っていたことから、日本人集団と全集団間で有効性に一貫性が認められると解釈することは困難と考える。

### 2) 2 型糖尿病患者対象の EFC12347 試験

#### ① 内因性及び外因性民族的要因

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

申請者は、以下のように回答した。2 型糖尿病において、体格や食事習慣については国内外で違いがあるが、インスリン療法の原則は大きく異なるものではなく、患者毎に血糖コントロール状態を確認しながらインスリン投与量を調節する。また、2 型糖尿病の疾患定義、診断基準、薬効評価、治療目標及び糖尿病治療薬の種類等は国内外で概ね類似している。

本剤の薬物動態及び薬力学的作用について、2型糖尿病患者における本剤のPK/PDは直接測定されていないが、本薬100単位/mL製剤のPK/PDプロファイルが健康成人、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者間で類似していること、並びに本剤のPK/PDプロファイルが国内外の1型糖尿病患者において類似していることから、本薬100単位/mL製剤と比較した本剤のPK/PDプロファイルは2型糖尿病患者においても国内外で類似すると推測され、国内外のPK/PDの違いによる有効性及び安全性の評価への影響はないと考える。

EFC12347試験における日本人集団及び全集団のベースラインの患者背景は、表27のとおりであった。内因性民族的要因について、日本人集団では全集団と比較して体重、BMIが小さく、HbA1cが低いことを除き、大きな違いはなかった。外因性民族的要因について、前治療の経口血糖降下薬の使用状況及びベースラインのインスリン投与量(単位/日)を除き、大きな違いはなかった。なお、ベースラインのインスリン投与量(単位/日)については、体重換算量(単位/kg/日)では各集団間で大きな違いがなかったことから、ベースラインのインスリン投与量(単位/日)の違いは評価に影響しないと考える。

表27 日本人集団及び全集団におけるベースラインの患者背景 (EFC12347試験：安全性解析対象集団)

	日本人集団		全集団		
	本剤群 (n=25)	ランタス群 (n=25)	本剤群 (n=435)	ランタス群 (n=438)	
内因性民族的要因					
年齢	65歳未満	76.0 (19)	60.0 (15)	73.8 (321)	74.9 (328)
	65歳以上				
	75歳未満	20.0 (5)	40.0 (10)	22.3 (97)	20.8 (91)
	75歳以上	4.0 (1)	0.0 (0)	3.9 (17)	4.3 (19)
	平均値	59.7±9.6	62.0±7.6	58.2±9.9	57.2±10.3
性別	男性	56.0 (14)	68.0 (17)	57.5 (250)	58.0 (254)
	女性	44.0 (11)	32.0 (8)	42.5 (185)	42.0 (184)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25未満	48.0 (12)	44.0 (11)	11.0 (48)	8.9 (39)
	25以上	52.0 (13)	56.0 (14)	89.0 (387)	91.1 (399)
	平均値	25.6±4.8	26.0±4.1	32.8±6.9	33.2±6.6
体重 (kg)		67.0±15.0	68.6±13.3	95.1±23.3	95.6±22.6
糖尿病罹病期間 (年)		9.87±7.65	11.59±7.52	10.11±6.49	9.57±6.22
HbA1c (%)	8未満	44.0 (11)	64.0 (16)	35.6 (155)	35.2 (154)
	8以上	56.0 (14)	36.0 (9)	64.4 (280)	64.8 (284)
	平均値	8.02±0.73	7.98±0.68	8.51±1.05	8.57±1.07
空腹時血糖値 (mg/dL)		166.10±49.53 (n=25)	150.53±27.80 (n=25)	179.98±52.02 (n=431)	184.90±52.16 (n=432)
外因性民族的要因					
前治療の経口 血糖降下薬	SU	72.0 (18)	80.0 (20)	59.1 (257)	58.4 (256)
	DPP-4i	68.0 (17)	80.0 (20)	20.5 (89)	22.4 (98)
	BG	72.0 (18)	72.0 (18)	89.9 (391)	91.8 (402)
	TZD	4.0 (1)	28.0 (7)	5.7 (25)	6.6 (29)
	α-GI	24.0 (6)	36.0 (9)	1.8 (8)	3.2 (14)
	その他	4.0 (1)	0.0 (0)	7.1 (31)	6.4 (28)
Basal インスリン投与量 (上段：単位/日) (下段：単位/kg/日)		13.20±2.87 (n=25)	13.20±2.60 (n=25)	18.35±5.19 (n=432)	18.62±5.19 (n=432)
		0.198±0.018	0.193±0.016	0.193±0.027	0.195±0.029

平均値±標準偏差、割合% (例数)

SU：スルホニルウレア剤、DPP-4i：ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤、BG：ビッグアナイド系薬剤、

TZD：チアゾリジン系薬剤、α-GI：αグルコシダーゼ阻害剤

日本人集団と全集団との間で違いがみられた民族的要因 (BMI、HbA1c、前治療の経口血糖降下薬の使用割合) による有効性及び安全性の評価への影響を検討した。体重の影響についてはBMIでの検討で評価した。有効性について、日本人集団及び全集団ともに、いずれの民族的要因についても各サブグループ間でHbA1c変化量の群間差に大きな違いはなかった (表28)。安全

性についても、日本人集団及び全集団ともに、各サブグループ間で有害事象の発現状況に各投与群間で大きな違いはなかった（表 29）。

表 28 日本人集団と全集団との間で違いがみられた民族的要因による HbA1c 変化量の比較（EFC12347 試験：mITT）

		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=25)	ランタス群 (n=25)	本剤群 (n=432)	ランタス群 (n=430)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 未満	-1.19±0.81 (n=12)	-1.04±0.82 (n=11)	-1.06±1.21 (n=47)	-1.51±1.31 (n=38)
	25 以上	-1.29±0.60 (n=13)	-0.94±0.71 (n=14)	-1.34±1.18 (n=363)	-1.38±1.22 (n=368)
ベースライン HbA1c (%)	8 未満	-0.78±0.50 (n=11)	-0.71±0.50 (n=16)	-0.79±0.73 (n=148)	-0.74±0.71 (n=143)
	8 以上	-1.61±0.61 (n=14)	-1.48±0.88 (n=9)	-1.59±1.29 (n=262)	-1.75±1.30 (n=263)
前治療の経口血糖降下薬の使用	SU あり	-1.11±0.71 (n=18)	-0.80±0.60 (n=20)	-1.27±1.16 (n=255)	-1.34±1.16 (n=252)
	SU なし	-1.60±0.52 (n=7)	-1.74±0.85 (n=5)	-1.37±1.23 (n=155)	-1.48±1.32 (n=154)
	DPP-4i あり	-1.22±0.76 (n=17)	-0.88±0.60 (n=20)	-1.25±1.23 (n=100)	-1.29±1.00 (n=109)
	DPP-4i なし	-1.29±0.56 (n=8)	-1.40±1.17 (n=5)	-1.32±1.17 (n=310)	-1.43±1.30 (n=297)

平均値±標準偏差 (%), LOCF

SU：スルホニルウレア剤、DPP-4i：ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤

表 29 日本人集団と全集団との間で違いがみられた民族的要因による有害事象の発現状況の比較（EFC12347 試験：安全性解析対象集団）

		日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=25)	ランタス群 (n=25)	本剤群 (n=435)	ランタス群 (n=438)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 未満	66.7 (8/12)	81.8 (9/11)	45.8 (22/48)	51.3 (20/39)
	25 以上	61.5 (8/13)	78.6 (11/14)	58.1 (225/387)	56.4 (225/399)
ベースライン HbA1c (%)	8 未満	72.7 (8/11)	75.0 (12/16)	57.4 (89/155)	58.4 (90/154)
	8 以上	57.1 (8/14)	88.9 (8/9)	56.4 (158/280)	54.6 (155/284)
前治療の経口血糖降下薬の使用	SU あり	66.7 (12/18)	85.0 (17/20)	58.3 (155/266)	56.0 (149/266)
	SU なし	57.1 (4/7)	60.0 (3/5)	54.4 (92/169)	55.8 (96/172)
	DPP-4i あり	70.6 (12/17)	80.0 (16/20)	68.0 (70/103)	62.2 (69/111)
	DPP-4i なし	50.0 (4/8)	80.0 (4/5)	53.3 (177/332)	53.8 (176/327)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

SU：スルホニルウレア剤、DPP-4i：ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤

機構は、以下のように考える。本薬剤の PK/PD プロファイルについて、2 型糖尿病患者では国内外の直接的な比較検討は行われておらず、その類似性を判断することは困難である（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) 国内外の PK/PD の比較について」の項を参照）。一方、2 型糖尿病において、申請者が説明しているように、疾患定義、診断基準、薬効評価、治療目標、糖尿病治療薬の種類、本剤を含めたインスリン製剤の投与量調節方法（個々の患者の状態に応じた調節）等は国内外で同様であり、申請者の説明は適切である。EFC12347 試験における日本人集団と全集団との間でみられた民族的要因の一部の違いによる有効性及び安全性の評価への影響は特に問題にならないことを確認した。

## ② 日本人集団と全集団における有効性

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

申請者は、以下のように回答した。主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の群間差について、日本人集団と全集団で大きな違いはなかった（表 21）。主な副次評価項目については、ベースラインから投与 26 週時までの投与前 SMPG 値の変化量の群間

差（最小二乗平均値とその95%両側信頼区間）では、全集団で3.18 [-4.589, 10.943] mg/dL、日本人集団で-3.67 [-29.835, 22.503] mg/dL と違いが認められたが、いずれの集団においても本剤群とランタス群で大きな違いはなかった。空腹時血糖値変化量、HbA1c7.0%未満達成割合及びBasal インスリン投与量の変化量についても、全集団及び日本人集団で両投与群に大きな違いはなかった（表22）。

以上より、EFC12347試験における有効性について、副次評価項目の一部で日本人集団と全集団で違いが認められたが、いずれの投与群においても低下していること、認められた違いは日本人集団の例数が少ないことが関連している可能性があると考えられることから、日本人集団と全集団で大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。主要評価項目であるHbA1c変化量について、全集団において本剤群のランタス群に対する非劣性が示されたことを確認した。また、日本人集団と全集団との間でHbA1c変化量の本剤群とランタス群の群間差に大きな違いは認められないことを確認した。有効性の副次評価項目についても、日本人集団と全集団との間に大きな違いが認められていないことから、日本人集団と全集団における有効性に一貫性が認められると解釈して差し支えない。

### ③ 日本人集団と全集団における安全性

機構は、日本人集団と全集団における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況は表30のとおりであり、両集団間で明らかな違いはなかった。いずれの集団においても、最も多く認められた事象は鼻咽頭炎（日本人集団：本剤群12.0%、ランタス群で12.0%、全集団：本剤群6.9%、ランタス群6.4%）であった。

表30 日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況（EFC12347試験（投与26週）：安全性解析対象集団）

	日本人集団		全集団	
	本剤群 (n=25)	ランタス群 (n=25)	本剤群 (n=435)	ランタス群 (n=438)
有害事象全体	64.0 (16)	80.0 (20)	56.8 (247)	55.9 (245)
副作用	4.0 (1)	0.0 (0)	7.6 (33)	8.2 (36)
重篤な有害事象	4.0 (1)	12.0 (3)	5.5 (24)	5.9 (26)
投与中止に至った有害事象	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (5)	1.1 (5)
死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）

全集団及び日本人集団における低血糖の発現状況は、表25のとおりであった。低血糖の発現割合について、すべての低血糖及び夜間低血糖、重症又は血糖値70 mg/dL以下の低血糖及び夜間低血糖は、全集団では両投与群で同程度であったが、日本人集団では本剤群でランタス群と比較して低い傾向が認められた。曝露人年あたりの発現件数について、すべての夜間低血糖及び重症又は血糖値70 mg/dL以下の夜間低血糖は、全集団では両投与群で同程度であったが、日本人集団では本剤群でランタス群と比較して多い傾向が認められ、その他の低血糖カテゴリーについては両集団で大きな違いは認められなかった。すべての夜間低血糖及び重症又は血糖値70mg/dL以下の夜間低血糖の曝露人年あたりの発現件数が日本人集団で本剤群に多かった原因について、本剤群の一部の被験者において低血糖を複数回発現していることが関連していると考えられる。

免疫原性について、抗インスリン抗体陽性及びヒトインスリンとの交差反応性を示す被験者の割合に、日本人集団と全集団で明らかな違いはなかった（表 31）。

表31 日本人集団及び全集団における抗インスリン抗体の推移（EFC12347試験（投与26週）：安全性解析対象）

評価項目	評価時期	日本人集団		全集団	
		本剤群 (n=25)	ランタス群 (n=25)	本剤群 (n=435)	ランタス群 (n=438)
抗インスリン抗体陽性の被験者の割合 <sup>a)</sup>	ベースライン	0/25 (0.0)	0/25 (0.0)	23/431 (5.3)	10/436 (2.3)
	投与26週時	11/25 (44.0)	6/25 (24.0)	77/371 (20.8)	41/359 (11.4)
インスリン交叉抗体陽性の被験者の割合 <sup>b)</sup>	ベースライン	-	-	20/23 (87.0)	8/10 (80.0)
	投与26週時	7/11 (63.6)	3/6 (50.0)	62/77 (81.6)	33/41 (80.5)

a) 抗体陽性の被験者数/解析対象例数（割合%）

b) 各評価時点の抗体陽性例における割合

以上より、EFC12347 試験における安全性について、一部の評価項目で違いが認められたが、日本人集団と全集団で臨床的に問題となるような違いはないと考える。安全性評価項目の一部に日本人集団で全集団と異なる傾向が認められた原因として、日本人集団の例数が少ないことが関連している可能性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。全集団において、本剤群とランタス群との間に有害事象の発現傾向に明らかな違いはないことを確認した。なお、低血糖の発現状況について、臨床的に問題となるような違いは認められていないことから、日本人に特有の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。

### (3) 有効性について

#### 1) 1型糖尿病患者における有効性

1型糖尿病患者における有効性について、機構は以下のように考える。Basal-Bolus 療法を実施中の日本人患者対象の EFC12449 試験において、主要評価項目である投与 26 週時までの HbA1c 変化量で、本剤群のランタス群に対する非劣性が示されたことから、日本人 1 型糖尿病患者に対する本剤の有効性は認められる。

長期投与時の有効性について、EFC12449 試験の投与 52 週時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤群 $-0.20\pm 0.80\%$ 、ランタス群 $-0.25\pm 0.72\%$ と、投与群間で大きな違いはなく、ランタスと同様に長期投与時においても本剤の効果が持続していることを確認した（図 3）。

なお、国際共同 EFC12456 試験の日本人集団の本剤群において、前治療のインスリン投与回数によって、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量に違いが認められたことから（「(2) 国際共同試験の結果の解釈について」の項を参照）、国内 EFC12449 試験についても前治療のインスリン投与回数の違いによる影響を検討した。ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c の変化量（平均値±標準偏差）は、前治療 1 日 1 回投与の場合では本剤群 $-0.35\pm 0.60\%$ （n=84）、ランタス群 $-0.44\pm 0.59\%$ （n=81）で、前治療 1 日 2 回以上投与の場合では、本剤群 $-0.19\pm 0.82\%$ （n=38）、ランタス群 $-0.41\pm 0.79\%$ （n=39）と、前治療 1 日 2 回以上投与の場合ではランタス群と比較して本剤群で変化量が小さいが、EFC12456 試験の日本人集団ほど大きな群間差ではなかった。なお、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量（平均値±標準偏差）は、前治療 1 日 1 回投与の場合では本剤群 $-0.21\pm 0.80\%$ （n=84）、ランタス群 $-0.30\pm 0.63\%$ （n=82）、前治療 1 日 2 回以上投与の場合では、本剤群 $-0.19\pm 0.81\%$ （n=38）、ランタス群 $-0.14\pm 0.87\%$ （n=39）と、前治療の投与回数に関わらず、両投与群で同程度に低下していることを確認した。

## 2) 2型糖尿病患者における有効性

2型糖尿病患者における有効性については、Basal インスリンと経口血糖降下薬の併用療法を実施中の日本人患者対象の EFC12512 試験及びインスリン療法を実施していない患者対象の国際共同 EFC12347 試験において、主要評価項目である投与 26 週時までの HbA1c 変化量において、本剤群とランタス群の非劣性が示されたことから、日本人 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性は認められると考える（「(2) 国際共同治験の結果の解釈について」の項を参照）。

長期投与時の有効性について、EFC12512 試験の投与 52 週時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤群-0.28±0.84%、ランタス群-0.33±0.79%と、投与群間で大きな違いはなく、ランタスと同様に長期投与時においても本剤の効果が持続していることを確認した（図 5）。

## 3) 抗体産生による有効性への影響について

申請者は、以下のように説明している。抗体産生の状況について、日本人患者が参加した第 III 相試験における、抗インスリン抗体陽性の被験者割合、抗体陽性の被験者のうち抗体価高値の被験者割合及びヒトインスリンとの交差反応性が認められる抗体を有する被験者割合の推移は、表 32 のとおりであった。日本人 1 型糖尿病患者対象の EFC12449 試験（投与 52 週）において、抗体陽性であった被験者割合は、投与 52 週時に両投与群ともベースラインより増加した。抗体価高値の被験者割合は、ランタス群で投与 52 週時にベースラインよりやや増加したが、本剤群では概ね一定に推移した。抗体陽性例のうち、インスリン交差抗体陽性の被験者割合は、両投与群で同程度であった。日本人 2 型糖尿病患者対象の EFC12512 試験（投与 52 週）において、抗体陽性であった被験者割合は、投与期間を通じてやや増加した。抗体価高値の被験者割合は、経時的な大きな変動は認められなかった。抗体陽性例のうち、インスリン交差抗体陽性の被験者割合は、本剤群でランタス群と比較してやや低かった。2 型糖尿病患者対象の国際共同 EFC12347 試験（投与 26 週）において、抗体陽性であった被験者割合は、投与 26 週時に両投与群とも増加した。抗体価高値の被験者割合は、両投与群でやや増加した。抗体陽性の被験者のうち、インスリン交差抗体陽性の被験者割合は、投与群間で同程度であった。

表32 抗インスリン抗体の推移（第III相試験：安全性解析対象集団）

評価項目	評価時期	EFC12449試験（1型糖尿病）		EFC12512試験（2型糖尿病）		EFC12347試験（2型糖尿病）	
		本剤群 (n=122)	ランタス群 (n=121)	本剤群 (n=120)	ランタス群 (n=120)	本剤群 (n=435)	ランタス群 (n=438)
抗インスリン 抗体陽性の被 験者の割合 <sup>a)</sup>	ベースライン	28/122 (23.0)	16/121 (13.2)	18/120 (15.0)	19/120 (15.8)	23/431 (5.3)	10/436 (2.3)
	投与26週時	31/117 (26.5)	24/116 (20.7)	16/116 (13.8)	23/118 (19.5)	77/371 (20.8)	41/359 (11.4)
	投与52週時	37/114 (32.5)	26/114 (22.8)	24/113 (21.2)	25/116 (21.6)	—	—
抗体価高値の 被験者の割合 <sup>b)</sup>	ベースライン	5/28 (17.9)	1/16 (6.3)	1/18 (5.6)	3/19 (15.8)	1/22 (4.5)	0/10 (0.0)
	投与26週時	2/31 (6.5)	2/24 (8.3)	1/16 (6.3)	4/23 (17.4)	6/76 (7.9)	3/41 (7.3)
	投与52週時	7/37 (18.9)	4/26 (15.4)	1/24 (4.2)	2/25 (8.0)	—	—
インスリン交 叉抗体陽性の 被験者の割合 <sup>b)</sup>	ベースライン	21/28 (75.0)	13/16 (81.3)	11/18 (61.1)	16/19 (84.2)	20/23 (87.0)	8/10 (80.0)
	投与26週時	27/31 (87.1)	19/24 (79.2)	11/16 (68.8)	21/23 (91.3)	62/77 (81.6)	33/41 (80.5)
	投与52週時	30/37 (81.1)	25/26 (96.2)	15/24 (62.5)	21/25 (84.0)	—	—

a) 抗体陽性の被験者数/評価対象例数（割合%）

b) 各評価時点の抗体陽性例における割合

c) 投与期間中の最大抗体価が64以上の場合を抗体価高値と定義

抗体産生が有効性に及ぼす影響について、日本人患者が参加した第 III 相試験における抗体産生の有無別（陽性、陰性）、抗体陽性例における抗体価カテゴリー別（抗体価高値、抗体価低値）のベースラインから投与 52 又は 26 週時までの HbA1c 変化量及び Basal インスリン投与量の変化

量は、表 33 のとおりであった。HbA1c 変化量について、EFC12449 試験及び EFC12512 試験の両試験で、いずれの投与群においても抗体陽性例及び陰性例で同程度の低下が認められた。抗体価カテゴリー別では、ランタス群で抗体価によらず低下が認められたのに対し、本剤群では高抗体価の被験者で低下が認められなかったが、高抗体価の被験者が少なく結果の解釈には注意を要する。Basal インスリン投与量の変化量について、EFC12449 試験において抗体産生の有無及び抗体価カテゴリーに関わらず本剤群でランタス群と比較して大きく増加し、抗体産生の有無別及び抗体価カテゴリー別で大きな違いはなかった。EFC12512 試験において、ランタス群で抗体産生の有無別で同程度の増加が認められたのに対し、本剤群では抗体陰性例でインスリン投与量の増加が大きかった。抗体価カテゴリー別では抗体価高値の被験者が少なく比較は困難であった。2 型糖尿病患者対象の国際共同 EFC12347 試験においては、HbA1c 変化量について、いずれの投与群においても抗体産生の有無別及び抗体価カテゴリー別で同程度の低下が認められた。Basal インスリン投与量の変化量について、いずれの投与群においても抗体産生の有無別及び抗体価カテゴリー別で同程度の増加が認められた。

表 33 抗体産生の程度別の HbA1c 及び Basal インスリン投与量の変化量 (第 III 相試験 : mITT)

		EFC12449 (1 型糖尿病)		EFC12512 (2 型糖尿病)		EFC12347 試験 (2 型糖尿病)	
		本剤群 (n=122)	ランタス群 (n=121)	本剤群 (n=120)	ランタス群 (n=120)	本剤群 (n=432)	ランタス群 (n=430)
HbA1c 変化量	抗体陰性	-0.26±0.083 (n=79)	-0.26±0.081 (n=83)	-0.30±0.081 (n=94)	-0.33±0.081 (n=94)	-1.36±0.054 (n=278)	-1.46±0.053 (n=292)
	抗体陽性	-0.11±0.112 (n=43)	-0.23±0.123 (n=36)	-0.27±0.161 (n=24)	-0.35±0.157 (n=25)	-1.60±0.097 (n=87)	-1.45±0.121 (n=56)
	抗体価低値 <sup>a)</sup>	-0.17±0.138 (n=33)	-0.20±0.150 (n=29)	-0.23±0.148 (n=23)	-0.36±0.151 (n=23)	-1.60±0.116 (n=76)	-1.45±0.144 (n=49)
	抗体価高値 <sup>a)</sup>	0.04±0.251 (n=10)	-0.36±0.304 (n=7)	0.37±0.716 (n=1)	-0.68±0.497 (n=2)	-1.63±0.312 (n=11)	-1.42±0.396 (n=7)
Basal イ ンスリン 投与量の 変化量	抗体陰性	6.61±0.612 (n=79)	0.56±0.595 (n=83)	10.63±0.887 (n=91)	4.31±0.898 (n=89)	40.17±1.395 (n=323)	32.54±1.330 (n=355)
	抗体陽性	5.65±0.835 (n=43)	-1.59±0.907 (n=36)	3.81±1.579 (n=29)	6.26±1.527 (n=31)	42.72±2.549 (n=97)	35.77±3.160 (n=63)
	抗体価低値 <sup>a)</sup>	5.88±0.890 (n=33)	-0.58±0.962 (n=29)	4.54±1.479 (n=27)	6.24±1.553 (n=25)	42.38±3.201 (n=84)	36.80±3.920 (n=56)
	抗体価高値 <sup>a)</sup>	3.70±1.591 (n=10)	-3.51±1.894 (n=7)	-0.63±5.566 (n=2)	4.87±3.098 (n=6)	50.24±8.530 (n=13)	28.90±11.534 (n=7)

EFC12449 試験、EFC12512 試験 (投与 52 週) : LOCF (HbA1c、Basal インスリン投与量)、最小二乗平均値±標準誤差 (解析対象例数)

EFC12347 試験 (投与 26 週) : MMRM (HbA1c)、LOCF (Basal インスリン投与量)、最小二乗平均値±標準誤差 (解析対象例数)

a) 投与期間中の最大抗体価が 64 以上の場合を抗体価高値、2 以上 64 未満の場合を抗体価低値と定義

以上より、HbA1c 変化量に対する抗インスリン抗体の影響は概ね認められず、抗体産生の程度に関わらず 1 日 Basal インスリン投与量の増加が認められた。したがって、抗インスリン抗体価の上昇による効果の減弱の可能性は否定できると考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績において、本剤投与時に抗体価が大きく上昇する傾向はみられないことを確認した。抗体産生による有効性への影響については、日本人患者対象の EFC12449 試験 (1 型糖尿病) 及び EFC12512 試験 (2 型糖尿病) において、本剤群のベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量が、抗体価低値のサブグループと比較して抗体価高値のサブグループで小さい傾向がみられているが、抗体価高値の症例数が少なく評価に限界がある。よって、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する申請者の見解は許容可能と判断した。

#### (4) 安全性について

機構は、それぞれ EFC12449 試験及び EFC12456 試験（1 型）並びに EFC12512 試験及び EFC12347 試験（2 型）の成績から、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、1 型及び 2 型糖尿病患者における本剤の安全性は許容可能と考える。なお、個別の事象については、以下のように検討した。

##### 1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。1 型糖尿病患者対象の第 III 相試験である EFC12449 試験（投与 52 週）及び EFC12456 試験（投与 26 週）での低血糖の発現状況は、表 11 及び表 16 のとおりであった。EFC12449 試験において、いずれの低血糖カテゴリーについても本剤群でランタス群と比較して発現割合が高くなる傾向はみられず、曝露人年あたりの発現件数は、重症低血糖以外のいずれの低血糖カテゴリーについてもランタス群と比較して本剤群で低い傾向がみられた。夜間低血糖の発現割合及び曝露人年あたりの発現件数は、重症夜間低血糖以外のいずれの低血糖カテゴリーについてもランタス群と比較して本剤群で低い傾向がみられた。一方、EFC12456 試験では、いずれの低血糖カテゴリーについても、両投与群で同程度であった。

2 型糖尿病患者対象の第 III 相試験である EFC12512 試験（投与 52 週）及び EFC12347 試験（投与 26 週）での低血糖の発現状況は、表 20 及び表 25 のとおりであった。EFC12512 試験において、いずれの低血糖カテゴリーについてもランタス群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向はみられず、曝露人年あたりの発現件数は、本剤群でランタス群と比較して少ない傾向がみられた。EFC12347 試験では、いずれの低血糖カテゴリーについても、両投与群で同程度であった。

低血糖の経時推移について、1 型及び 2 型糖尿病患者対象の第 III 相試験における「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」及び「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の平均累積発現件数<sup>25</sup>は、図 7～図 10 のとおりであった。1 型糖尿病患者対象の EFC12449 試験（投与 52 週）、2 型糖尿病患者対象の EFC12512 試験（投与 52 週）及び EFC12347 試験（投与 26 週）では、投与期間を通じて「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」及び「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現件数は本剤群でランタス群より少なかった。1 型糖尿病患者対象の EFC12456 試験（投与 26 週）では、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現件数は、投与後 3 カ月まで両投与群で同程度であったが、その後本剤群でランタス群を上回って増加した。「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現件数は、投与期間を通じて本剤群でランタス群より少なかった。

<sup>25</sup> Nelson-Aalen 推定量に基づく平均累積発現件数

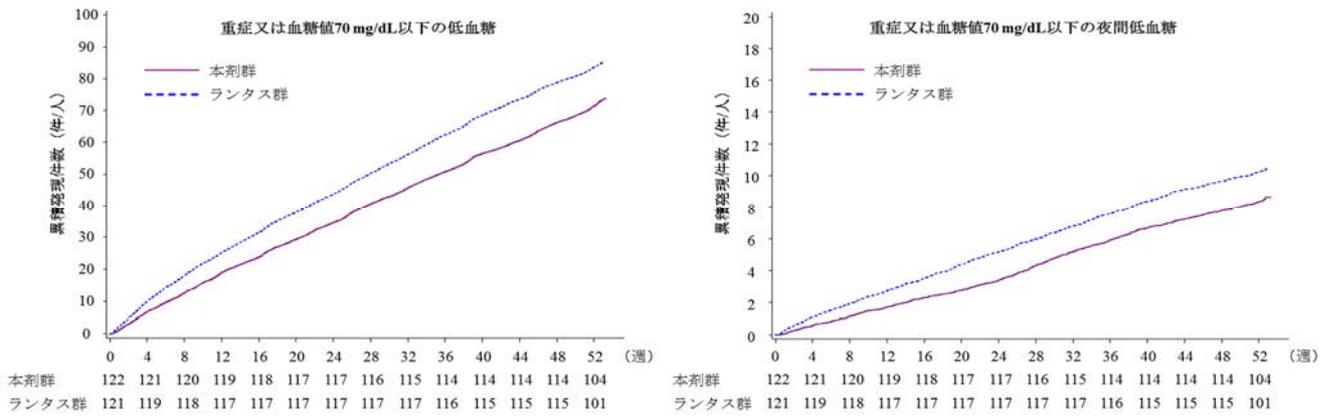


図7 低血糖の平均累積発現件数 (EFC12449 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

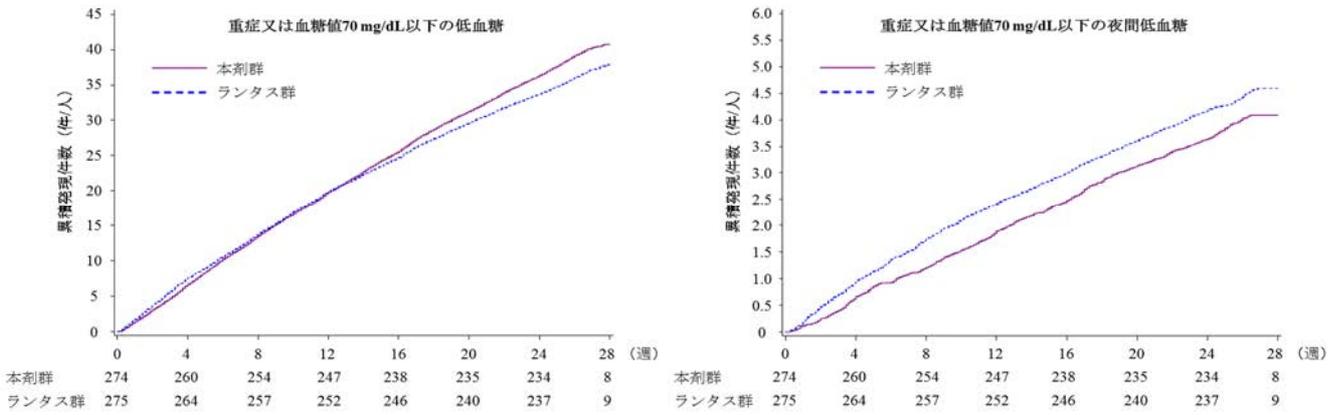


図8 低血糖の平均累積発現件数 (EFC12456 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

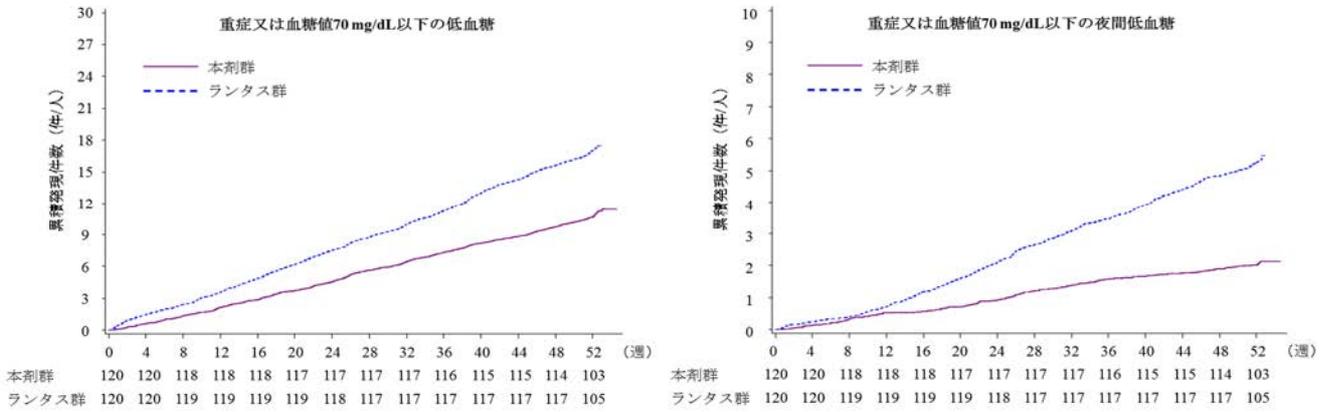


図9 低血糖の平均累積発現件数 (EFC12512 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

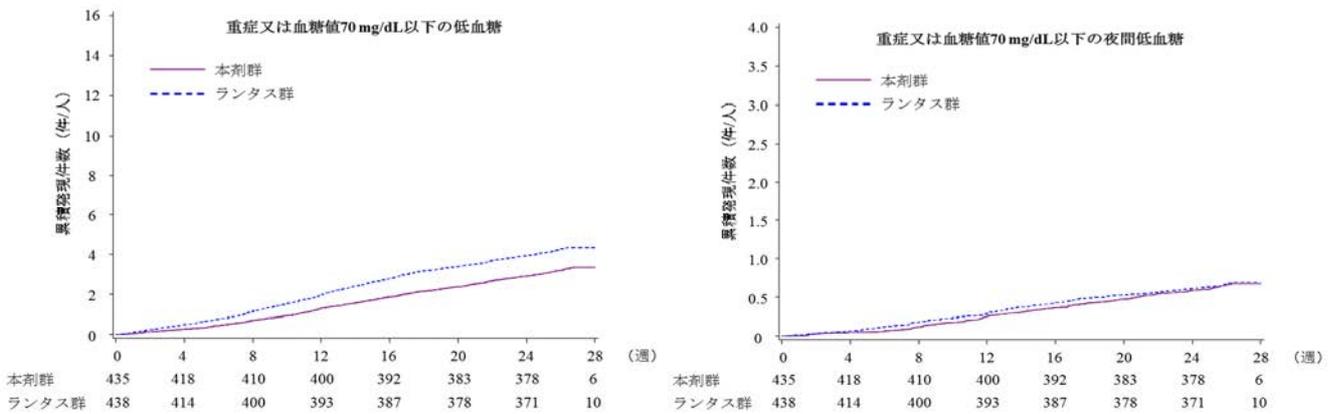


図10 低血糖の平均累積発現件数 (EFC12347 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

重篤な有害事象として報告された低血糖は、1型糖尿病患者対象試験（EFC12449 及び EFC12456 試験）では、低血糖症（本剤群 9 例及びランタス群 12 例）、低血糖性意識消失（本剤群 6 例（うち 5 例は日本人）、ランタス群 2 例（うち 1 例は日本人））及び低血糖性痙攣（本剤群 2 例（うち 1 例は日本人））であり、投与中止に至った重篤な低血糖は報告されなかった。2型糖尿病患者対象試験（EFC12512、EFC12347、EFC11628<sup>26</sup>及び EFC11629 試験<sup>27</sup>）では、重篤な有害事象として報告された低血糖は、低血糖症（本剤群 2 例（うち 1 例は日本人）、ランタス群 2 例）、低血糖性意識消失（本剤群 2 例）であり、ランタス群の 1 例（低血糖症）が投与中止に至った。

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

申請者は、以下のように回答した。本剤の第 III 相試験（EFC12449、EFC12456、EFC12512、EFC12347、EFC11628 及び EFC11629 試験）において発現した、重篤かつ 15 分以上持続した低血糖は、本剤群で 10 例（1型糖尿病：7 例（日本人 3 例）、2型糖尿病：3 例（日本人 1 例））、ランタス群で 11 例（1型糖尿病：9 例、2型糖尿病：2 例）に認められ、両投与群で発現状況に違いはなかった。なお、低血糖の遷延には Bolus インスリンの作用も大きく寄与していると考えられるため、Bolus インスリンの使用状況を確認したところ、本剤群の 10 例中 9 例、ランタス群の 11 例中 10 例で Bolus インスリンが併用されていた。なお、重篤な有害事象として報告されなかった低血糖については回復時刻を収集しなかったため、持続時間を確認することはできなかった。第 III 相試験で発現したすべての低血糖の「低血糖症発現時の処置の有無」と「処置後の速やかな回復の有無」を確認した結果、いずれの投与群においても低血糖症発現時の処置ありの事象の 90% 以上において速やかな回復が認められ、また速やかな回復の有無に投与群間で違いはなかった。

以上より、第 III 相試験の結果からは本剤による低血糖に対する反応はランタスと同様であり、本剤でランタスよりも低血糖が遷延する可能性は示唆されなかった。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績において、本剤群とランタス群との間で低血糖の発現状況に特段の違いがないこと、本剤群ではランタス群と比較して夜間低血糖の曝露人年あたりの発現件数が少ない傾向がみられること、ランタス群と比較して低血糖が遷延する傾向は示されていないことを確認した。しかしながら、1型糖尿病患者対象の国際共同 EFC12456 試験では、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の累積発現件数が、投与期間の延長に伴い本剤群においてランタス群より多くなる傾向がみられること等から、本剤投与時には低血糖の発現に十分に注意する必要があると考える。以上より、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) 過敏反応

<sup>26</sup> EFC11628 試験：Basal-Bolus 療法を実施中の外国人 2 型糖尿病患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討するために実施された、主要投与期間（6 ヶ月：26 週）及び継続投与期間（6 ヶ月：26 週）からなるランタス対照無作為化非盲検並行群間比較試験。主要投与期に本剤投与を完了した被験者において、本剤の投与タイミング別（投与時間固定群、投与時間調節可能群）の有効性及び安全性を検討する 3 ヶ月間のサブスタディが実施された。

<sup>27</sup> EFC11629 試験：Basal インスリン及び経口血糖降下薬の併用療法を実施中の外国人 2 型糖尿病患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討するために実施された、主要投与期間（6 ヶ月：26 週）及び継続投与期間（6 ヶ月：26 週）からなるランタス対照無作為化非盲検並行群間比較試験。主要投与期に本剤投与を完了した被験者において、本剤の投与タイミング別（投与時間固定群、投与時間調節可能群）の有効性及び安全性を検討する 3 ヶ月間のサブスタディが実施された。

申請者は、以下のように説明している。過敏反応に関連する有害事象<sup>28</sup>について、日本人 1 型糖尿病患者対象の EFC12449 試験（投与 52 週）での発現割合は、本剤群 13.1%（16/122 例）、ランタス群 16.5%（20/121 例）で、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。日本人 2 型糖尿病患者対象の EFC12512 試験（投与 52 週）での発現割合は、本剤群 13.3%（16/120 例）、ランタス群 11.7%（14/120 例）であった。重篤な有害事象は認められなかったが、本剤群の 1 例に発現した全身性そう痒症は副作用と判断され、重症度は中等度で、投与中止に至った。

1 型糖尿病患者対象第 II 相及び第 III 相試験併合データ（以下、「1 型試験併合データ」）<sup>29</sup>（投与 16～26 週）における発現割合は、本剤群 6.6%（28/426 例）、ランタス群 6.6%（28/425 例）と同程度であった。また、事象（基本語）別の発現状況に明らかな傾向は認められなかった。ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり、本剤群の 1 例に発現した過敏症は重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。2 型糖尿病患者対象第 III 相試験併合データ（以下、「2 型試験併合データ」）<sup>30</sup>（投与 26 週）における発現割合は、本剤群 5.4%（73/1362 例）、ランタス群 4.8%（65/1366 例）と同程度であった。事象（基本語）別の発現状況に明らかな傾向は認められなかった。ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり、本剤群の各 1 例に発現した急性呼吸不全、蕁麻疹及び喘息は重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤群の 1 例（全身性そう痒症）、ランタス群の 1 例（注射部位発疹）に認められた。

第 I 相試験では、日本人 1 型糖尿病患者対象の PDY12335 試験において、20 例中 2 例に 3 件の過敏反応に関連する有害事象（口内炎、そう痒症/発疹）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、1 型試験併合データ及び 2 型試験併合データのいずれの投与群においても、過敏反応の発現状況に違いは認められなかった。なお、過敏反応について添付文書において注意喚起する。

機構は、国内外の臨床試験成績において、過敏反応の発現リスクにランタス群と大きな違いはないことを確認した。

### 3) 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。注射部位反応に関連する有害事象<sup>31</sup>について、日本人 1 型糖尿病患者対象の EFC12449 試験（投与 52 週）では発現しなかった。日本人 2 型糖尿病患者対象の EFC12512 試験（投与 52 週）では、本剤群の 2 例（注射部位腫脹、注射部位出血）、ランタス群の 1 例（注射部位反応）に発現したが、いずれの事象も非重篤かつ重症度は軽度であり、投

<sup>28</sup> MedDRA の標準検索式 (SMQ) 「血管浮腫」(狭域)、SMQ 「重症皮膚副作用」(広域)、高位用語 (HLT) 「アナフィラキシー反応」、SMQ 「過敏症」(広域)

<sup>29</sup> 1 型糖尿病患者対象第 II 相及び第 III 相試験併合データ：EFC12449 試験 (26 週)、EFC12456 試験 (26 週)、PDY12777 試験 (16 週) PDY12777 試験：外国人 1 型糖尿病患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するための第 II 相ランタス対照無作為化非盲検並行群間比較試験 (16 週)

<sup>30</sup> 2 型糖尿病患者対象第 III 相試験併合データ：EFC12512 試験 (26 週)、EFC12347 試験 (26 週)、EFC11628 試験 (26 週)、EFC12629 試験 (26 週)

<sup>31</sup> MedDRA の高位グループ用語 (HLGT) 「投与部位反応」、HLT 「投与部位反応 NEC」、HLT 「注射部位反応」、HLT 「注入部位反応」、HLT 「適用および滴下投与部位反応」

与中止には至らなかった。

1型試験併合データ<sup>29</sup>（投与16～26週）における発現割合は、本剤群1.9%（8/426例）、ランタス群1.2%（5/425例）と同程度であった。主な事象（基本語）は、注射部位内出血（本剤群5例、ランタス群2例）及び注射部位疼痛（本剤群3例、ランタス群1例）であった。重症度はすべて軽度であり、重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。2型試験併合データ<sup>30</sup>（投与26週）における発現割合は、本剤群2.3%（32/1362例）、ランタス群2.9%（40/1366例）と同程度であった。主な事象（基本語）は、注射部位疼痛（本剤群10例、ランタス群13例）及び注射部位内出血（本剤群9例、ランタス群12例）であった。ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、ランタス群の1例（注射部位発疹）に認められ、副作用と判断された。なお、第I相試験では、注射部位反応に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、1型試験併合データ及び2型試験併合データのいずれの投与群においても、注射部位反応の発現状況に違いは認められなかった。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。

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、注射部位反応の発現リスクがランタス群と大きな違いは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必要があると考える。

#### 4) 新生物

申請者は、以下のように説明している。本剤の新生物の発生リスクについて、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」又はSMQ「悪性腫瘍」に該当する有害事象の発現状況を検討した。SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する有害事象については、日本人1型糖尿病患者対象のEFC12449試験（投与52週）でランタス群に3例（結腸癌、肝転移、脂肪腫）、日本人2型糖尿病患者対象のEFC12512試験（投与52週）で本剤群に5例（大腸ポリープ、腎嚢胞、各2例、胆嚢ポリープ1例）及びランタス群に2例（腎嚢胞、滑液嚢胞）が報告され、EFC12449試験の肝転移は副作用と判断された。なお、1型試験併合データ<sup>29</sup>（投与16～26週）において、本剤群0.0%（0/426例）、ランタス群0.7%（3/425例：甲状腺の良性新生物、胃腸管腺腫、悪性黒色腫）、2型試験併合データ<sup>30</sup>（投与26週）において、本剤群1.2%（17/1362例<sup>32</sup>）、ランタス群1.3%（18/1366例<sup>33</sup>）に認められた。いずれも外国人で、治験薬との因果関係は否定された。また、SMQ「悪性腫瘍」に該当する有害事象は、EFC12449試験でランタス群に3例（結腸癌、肝転移、耳下腺摘出）、EFC12512試験でランタス群に1例（前立腺特異抗原陽性）が報告され、EFC12449試験の肝転移は副作用と判断された。なお、1型試験併合データにおいて、本剤群0.0%、ランタス群0.2%（1/425例：悪性黒色腫）、2型試験併合データにおいて、本剤群0.4%（6/1362例：前立腺癌2例、乳癌、遠隔転移を伴う気管支癌、前立腺特異性抗原増加、扁平上皮癌、各1例）、ランタス群0.7%（9/1366

<sup>32</sup> 前立腺癌2例、アクロコルドン2例、乳癌、骨髄異形成症候群、扁平上皮癌、眼瞼乳頭腫、良性単クローン性高 $\gamma$ グロブリン血症、遠隔転移を伴う気管支癌、皮膚良性新生物、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、皮膚乳頭腫、血管筋脂肪腫、平滑筋腫、甲状腺の良性新生物、各1例

<sup>33</sup> 脂漏性角化症3例、皮膚有棘細胞癌3例、皮膚良性新生物2例、乳管内増殖性病変、血管腫、甲状腺新生物、慢性骨髄性白血病、線維腫、扁平上皮癌、悪性黒色腫、アクロコルドン、皮膚乳頭腫、基底細胞癌、脂肪腫、各1例

例：皮膚有棘細胞癌 3 例、扁平上皮癌、基底細胞癌、慢性骨髄性白血病、乳管内増殖性病変、悪性黒色腫、甲状腺新生物、各 1 例）に認められた。いずれも外国人で、治験薬との因果関係は否定された。その他、重度の骨髄異形成症候群が本剤群の 1 例で確認され、重篤な有害事象と判断され、被験者の希望により投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、国内外の臨床試験成績において、新生物の発生リスクが上昇する傾向は認められなかった。

また、臨床研究において、2009 年に本薬の使用と乳癌（女性）、前立腺癌（男性）及び結腸直腸癌（男女）との関連性が認められるとされた 4 論文<sup>34</sup>が公表されたが、ORIGIN 試験<sup>35</sup>、ランタスを用いた臨床試験のメタアナリシス<sup>36</sup>、国際疫学プログラム<sup>37</sup>及び最近のメタアナリシス<sup>38</sup>の結果において、本薬の使用と発癌リスクの関連を示すエビデンスは認められていない。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、本剤はランタスより新生物の発生リスクが明らかに高いことを示唆する結果は認められないとする申請者の見解に特段の問題はないと考える。

## 5) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。心血管関連事象<sup>39</sup>の発現状況について、1 型糖尿病患者対象の国内 EFC12449 試験（投与 52 週）において、ランタス群の 1 例に脳梗塞が発現し、重篤な有害事象と判断されたが、投与中止に至る有害事象ではなく、治験薬との因果関係は否定された。また、2 型糖尿病患者対象の国内 EFC12512 試験（投与 52 週）において、本剤群の 1 例に硬膜下血腫及びランタス群の 2 例に脳梗塞が発現し、本剤群の 1 例（硬膜下血腫）は重篤な有害事象と判断された。いずれの事象も投与中止に至る有害事象ではなく、治験薬との因果関係は否定された。各症例について医学的評価を行った結果、EFC12449 試験のランタス群の 1 例（脳梗塞）、EFC12512 試験のランタス群の 2 例（脳梗塞）が主要心血管イベント（以下、「MACE」）と判定された。なお、1 型試験併合データ<sup>29</sup>（投与 16～26 週）における心血管関連事象の発現割合は、本剤群 0.2%（1/426 例）、ランタス群 0.5%（2/425 例）と両投与群で低かった。本剤群の 1 例（冠動脈疾患）は MACE と判定され死亡に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。ランタス群の 2 例（頸動脈狭窄、硬膜下血腫）は、いずれも重篤又は投与中止に至る有害事象ではなく、治験薬との因果関係は否定された。2 型試験併合データ<sup>30</sup>（投与 26 週）における心血管関連事象の発現割合は、本剤群 0.7%（9/1362 例）、ランタス群 1.1%（15/1366 例）と両投与群で低く、いずれも治験薬との因果関係は否定された。事象（基本語）別の発現状況に明らかな傾向は認められ

<sup>34</sup> Currie CJ, et al., *Diabetologia*, 2009; 52(9): 1766-77、Colhoun HM, et al., *Diabetologia*, 2009; 52(9): 1755-65、Jonasson JM, et al., *Diabetologia*, 2009; 52(9): 1745-54、Hemkens LG, et al., *Diabetologia*, 2009; 52(9):1732-44

<sup>35</sup> Bordeleau L, et al., *Diabetes Care*. 2014 May;37(5):1360-66、Gerstein HC, et al., *N Engl J Med*, 2012; 367(4): 319-28

<sup>36</sup> Home PD, et al., *Diabetologia*, 2009; 52(12): 2499-506

<sup>37</sup> サノフィ社が依頼者となり、EMA の合意を得て複数国の保健当局と共同で、独立した研究者により実施された。2010 年から 2012 年にかけて実施された 3 研究が含まれており、主な目的は、本薬の使用と乳癌（女性）、前立腺癌（男性）及び結腸直腸癌（男女）との関連性の評価であった。副次目的は、性別を問わず本薬の使用と全癌種との関連性の検討であった。

<sup>38</sup> Singh S, et al., *Am J Gastroenterol*, 2013; 108(4): 510-9、Boyle P, et al., *American Diabetes Association 73rd Scientific Session*, 2013、Singh S, et al., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013; 22(12): 2258-68

<sup>39</sup> 非致死性脳卒中：SMQ「出血性脳血管障害」（狭域）、SMQ「虚血性脳血管障害」（狭域）、非致死性心筋梗塞：SMQ「心筋梗塞」（広域）、心血管系関連死亡：SOC「心臓障害」、SOC「血管障害」、HLT「心臓機器による治療手技」、HLT「心治療手技 NEC」、HLT「心臓弁膜治療手技」、HLT「死亡及び突然死」の下位の関連する PT、HLT「全身兆候および症状 NEC」の下位の PT「仮死」、HLT「心血管系処置合併症」の下位の関連する PT

なかった。本剤群の6例（心筋梗塞2例、心突然死、急性心筋梗塞、急性冠動脈症候群、冠動脈硬化症、各1例）、ランタス群の9例（虚血性脳卒中3例、急性心筋梗塞2例、慢性心不全、心筋梗塞、脳血管発作、脳梗塞（日本人）、各1例）は重篤な有害事象かつMACEと判断され、本剤群の3例（心筋梗塞、心突然死、冠動脈硬化症）及びランタス群の1例（慢性心不全）は死亡に至った。また、本剤群の3例（心筋梗塞、心突然死、冠動脈硬化症）、ランタス群の2例（急性心筋梗塞、慢性心不全）が投与中止に至った。

脂質パラメータについて、総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール及びHDLコレステロールのベースラインからの変化量は、1型糖尿病患者対象の国内EFC12449試験（投与52週）及び2型糖尿病患者対象の国内EFC12512試験（投与52週）において両投与群で小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。1型糖尿病患者対象第III相試験併合データ（以下、「1型第III相試験併合データ」）<sup>40</sup>（投与26週）及び2型試験併合データ<sup>30</sup>（投与26週）においても同様であった。

血圧及び脈拍について、血圧及び心拍数のベースラインからの変化量は、日本人1型糖尿病患者対象のEFC12449試験（投与52週）、日本人2型糖尿病患者対象のEFC12512試験（投与52週）、1型第III相試験併合データ（投与26週）及び2型試験併合データ（投与26週）のいずれにおいても両投与群で小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。

心電図について、ベースラインで心電図検査を受けた被験者のうち、臨床的に重要と考えられる心電図の異常が認められた被験者割合は、1型糖尿病患者対象の国内EFC12449試験（投与52週）では、本剤群0.0%（0/121例）、ランタス群0.8%（1/119例）であり、両投与群で低かった。2型糖尿病患者対象の国内EFC12512試験（投与52週）では、本剤群4.2%（5/118例）、ランタス群3.3%（4/120例）であり、臨床的に重要な心電図の異常が認められた本剤群の5例のうち4例、ランタス群の4例のうち2例は、ベースライン時に心電図の異常が認められていた。海外の1型糖尿病患者対象試験について、国際共同EFC12456試験（投与26週）では、本剤群0.8%（2/242例）、ランタス群0.4%（1/251例）と、両投与群で同程度であった。海外PDY12777試験（投与16週）では認められなかった。海外の2型糖尿病患者対象試験について、国際共同EFC12347試験（投与26週）では、本剤群2.6%（10/392例）、ランタス群0.8%（3/385例）であり、臨床的に重要な心電図の異常が認められた本剤群の10例のうち8例、ランタス群の3例のうち2例はベースライン時に心電図の異常が認められていた。海外EFC11628試験<sup>26</sup>（投与26週）では本剤群1.1%（4/375例）、ランタス群1.3%（5/385例）、海外EFC11629試験<sup>27</sup>（投与26週）では本剤群0.5%（2/370例）、ランタス群0.8%（3/381例）と、両投与群で同程度であった。

体重について、1型糖尿病患者対象の国内EFC12449試験（投与52週）におけるベースラインから最終測定値までの体重変化量は、本剤群 $0.06\pm 2.28$  kg、ランタス群 $0.41\pm 2.06$  kgであった。ベースラインから5%以上の体重増加が1回以上認められた被験者割合は、本剤群17.2%（21/122例）及びランタス群20.2%（24/119例）であり、両投与群で同程度であった。2型糖尿病患者対象の国内EFC12512試験（投与52週）におけるベースラインから最終測定値までの体重変化量は、本剤群 $-0.70\pm 2.46$  kg、ランタス群 $0.50\pm 2.53$  kgであった。ベースラインから5%以上の体重増加が1回以上認められた被験者割合は、本剤群3.3%（4/120例）及びランタス群16.7%（20/120例）と、本剤群でランタス群と比較して低かった。1型第III相試験併合データ（投与26週）における、ベ

<sup>40</sup> 1型糖尿病患者対象第III相試験併合データ：EFC12449試験（26週）、EFC12456試験（26週）

ースラインから最終測定値までの体重変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤群 0.28±2.90 kg、ランタス群 0.85±2.75 kg であった。ベースラインから 5%以上の体重増加が 1 回以上認められた被験者割合は、本剤群 13.2%（56/425 例）及びランタス群 12.6%（53/420 例）であり、両投与群で同程度であった。2 型試験併合データ（投与 26 週）における、ベースラインから最終測定値までの体重変化量は、本剤群 0.41±3.41 kg、ランタス群 0.75±3.16 kg であった。ベースラインから 5%以上の体重増加が 1 回以上認められた被験者割合は、本剤群 9.3 %（126/1348 例）及びランタス群 11.7%（158/1347 例）であり、両投与群で同程度であった。

機構は、日本人が参加した第 III 相試験において、問題となるような脂質パラメータ、バイタルサイン及び心電図の変化は認められていないこと、1 型及び 2 型試験併合データにおいて、本剤群でランタス群と比較して心血管系リスクが明らかに高い傾向がみられないことから、申請者の回答は概ね了承できると考える。

## 6) 抗体産生による安全性への影響について

申請者は、以下のように説明している。抗体産生と安全性との関連について、日本人患者対象第 III 相試験（EFC12449 試験及び EFC12512 試験：投与 52 週）並びに 1 型第 III 相試験併合データ<sup>40</sup>及び 2 型試験併合データ<sup>30</sup>（投与 26 週）における抗体産生の程度別（抗体産生の有無別（陰性、陽性）、抗体陽性例における抗体価カテゴリー別（抗体価高値、抗体価低値））の有害事象、すべての低血糖、過敏反応及び注射部位反応の発現割合は、表 34 及び表 35 のとおりであった。1 型第 III 相試験併合データにおいて、いずれの投与群でも抗体陽性例で陰性例と比較して有害事象の発現割合が高く、2 型試験併合データにおいてはいずれの投与群でも抗体陽性例で陰性例と比較してすべての低血糖の発現割合が高い傾向が認められたが、その他の事象の発現状況について抗体産生の有無別及び抗体価カテゴリー別で大きな違いはなかった。

表 34 抗体産生の程度別の安全性（日本人患者対象第 III 相試験（投与 52 週）：安全性解析対象集団）

		EFC12449（1型糖尿病）		EFC12512（2型糖尿病）	
		本剤群 (n=122)	ランタス群 (n=121)	本剤群 (n=120)	ランタス群 (n=120)
すべての有害事象	抗体陰性	61/79 (77.2)	63/83 (75.9)	73/91 (80.2)	67/89 (75.3)
	抗体陽性	36/43 (83.7)	30/36 (83.3)	21/29 (72.4)	21/31 (67.7)
	抗体価低値 <sup>a)</sup>	29/33 (87.9)	24/29 (82.8)	20/27 (74.1)	19/25 (76.0)
	抗体価高値 <sup>a)</sup>	7/10 (70.0)	6/7 (85.7)	1/2 (50.0)	2/6 (33.3)
すべての低血糖	抗体陰性	78/79 (98.7)	81/83 (97.6)	74/91 (81.3)	77/89 (86.5)
	抗体陽性	42/43 (97.7)	35/36 (97.2)	24/29 (82.8)	24/31 (77.4)
	抗体価低値 <sup>a)</sup>	32/33 (97.0)	28/29 (96.6)	22/27 (81.5)	19/25 (76.0)
	抗体価高値 <sup>a)</sup>	10/10 (100.0)	7/7 (100.0)	2/2 (100.0)	5/6 (83.3)
過敏反応	抗体陰性	10/79 (12.7)	12/83 (14.5)	11/91 (12.1)	11/89 (12.4)
	抗体陽性	6/43 (14.0)	8/36 (22.2)	5/29 (17.2)	3/31 (9.7)
	抗体価低値 <sup>a)</sup>	4/33 (12.1)	6/29 (20.7)	5/27 (18.5)	3/25 (12.0)
	抗体価高値 <sup>a)</sup>	2/10 (20.0)	2/7 (28.6)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)
注射部位反応	抗体陰性	—	—	2/91 (2.2)	1/89 (1.1)
	抗体陽性	—	—	0/29 (0.0)	0/31 (0.0)

発現例数/評価対象例数（発現割合%）

a) 投与期間中の最大抗体価が 64 以上の場合を抗体価高値、2 以上 64 未満の場合を抗体価低値と定義

表 35 抗体産生の程度別の安全性（1型第III相試験併合データ及び2型試験併合データ（投与26週）：安全性解析対象集団）

		1型第III相試験併合データ		2型試験併合データ	
		本剤群 (n=435)	ランタス群 (n=438)	本剤群 (n=1362)	ランタス群 (n=1366)
すべての有害事象	抗体陰性	80/143 (55.9)	84/150 (56.0)	444/805 (55.2)	454/833 (54.5)
	抗体陽性	162/245 (66.1)	151/239 (63.2)	327/536 (61.0)	275/502 (54.8)
	抗体価低値 <sup>a)</sup>	141/211 (66.8)	133/207 (64.3)	280/459 (61.0)	240/440 (54.5)
	抗体価高値 <sup>a)</sup>	20/33 (60.6)	18/31 (58.1)	45/74 (60.8)	34/61 (55.7)
すべての低血糖	抗体陰性	133/143 (93.0)	143/150 (95.3)	515/805 (64.0)	574/833 (68.9)
	抗体陽性	236/245 (96.3)	228/239 (95.4)	411/536 (76.7)	434/502 (86.5)
	抗体価低値 <sup>a)</sup>	203/211 (96.2)	198/207 (95.7)	354/459 (77.1)	382/440 (86.8)
	抗体価高値 <sup>a)</sup>	33/33 (100.0)	29/31 (93.5)	55/74 (74.3)	51/61 (83.6)
過敏反応	抗体陰性	10/143 (7.0)	12/150 (8.0)	43/805 (5.3)	42/833 (5.0)
	抗体陽性	14/245 (5.7)	15/239 (6.3)	30/536 (5.6)	22/502 (4.4)
	抗体価低値 <sup>a)</sup>	14/211 (6.6)	15/207 (7.2)	28/459 (6.1)	19/440 (4.3)
	抗体価高値 <sup>a)</sup>	0/33 (0.0)	0/31 (0.0)	2/74 (2.7)	3/61 (4.9)
注射部位反応	抗体陰性	2/143 (1.4)	1/150 (0.7)	17/805 (2.1)	32/833 (3.8)
	抗体陽性	4/245 (1.6)	3/239 (1.3)	15/536 (2.8)	7/502 (1.4)
	抗体価低値 <sup>a)</sup>	3/211 (1.4)	3/207 (1.4)	15/459 (3.3)	7/440 (1.6)
	抗体価高値 <sup>a)</sup>	0/33 (0.0)	0/31 (0.0)	0/74 (0.0)	0/61 (0.0)

発現例数/評価対象例数（発現割合%）

a) 投与期間中の最大抗体価が64以上の場合を抗体価高値、2以上64未満の場合を抗体価低値と定義

以上より、本剤群及びランタス群で抗インスリン抗体による安全性の違いはないと考える。

機構は、抗体産生が安全性に及ぼす影響については、臨床試験成績において本剤投与時に抗体価が大きく上昇する傾向はみられず、抗体産生の程度と安全性に明らかな関連性は認められていないことを確認した。

### (5) 効能・効果について

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

申請者は、以下のように回答した。1型糖尿病の病態は、膵β細胞の破壊によるインスリン作用不足が特徴であるのに対して、2型糖尿病の病態は、インスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の増大によって特徴付けられる。しかしながら、β細胞機能不全が進行した2型糖尿病患者の病態は1型糖尿病患者と類似しており、高血糖是正の為にBasal-Bolus療法が広く用いられる。したがって、Basal-Bolus療法が必要な日本人2型糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性については、Basal-Bolus療法を実施中の日本人1型糖尿病患者を対象としたEFC12449試験の結果から説明可能と考える（「<提出された資料の概略>（1）1型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験」の項を参照）。また、日本人2型糖尿病患者では、コーカシアン2型糖尿病患者と比較してインスリン分泌低下の程度が大きく、インスリン抵抗性の程度が小さい等の病態の違いがあるが、インスリン治療の原則は、患者毎に血糖コントロール状態を確認しながらインスリン投与量を調節することから、日本人及びコーカシアン2型糖尿病患者間で大きく異ならないと考える。したがって、外国人2型糖尿病患者を対象にBasal-Bolus療法を検討したEFC11628試験<sup>26</sup>における有効性及び安全性の結果も利用可能と考える。EFC11628試験では、本剤群でランタス群と比較して有効性及び安全性に関して問題となる所見は認められなかった（表36）。

以上より、日本人2型糖尿病患者におけるBasal-Bolus療法の有効性及び安全性は、日本人1型糖尿病患者を対象としたEFC12449試験の成績から予測可能であり、EFC11628試験からも有効性及び

安全性が確認できると考える。

表 36 Basal-Bolus 療法を検討した 2 型糖尿病患者対象の EFC11628 試験の有効性<sup>a)</sup>及び安全性<sup>b)</sup>成績

有効性	本剤群 (n=404)		ランタス群 (n=400)	
ベースラインの HbA1c (%)	8.14 (0.78) (n=391)		8.14 (0.76) (n=394)	
投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (%)	-0.83±0.060		-0.83±0.061	
ベースラインの空腹時血糖値 (mg/dL)	157.05 (51.05) (n=376)		160.37 (52.95) (n=385)	
投与 26 週時までの空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-26.63 (56.00)		-30.40 (57.89)	
安全性	本剤群 (n=404)		ランタス群 (n=402)	
有害事象	228 (56.4)	—	218 (54.2)	—
重篤な有害事象	26 (6.4)	—	21 (5.2)	—
すべての低血糖	337 (83.4)	5138 [26.37]	356 (88.6)	5430 [28.08]
重症低血糖 <sup>c)</sup>	20 (5.0)	53 [0.27]	23 (5.7)	47 [0.24]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖	331 (81.9)	4966 [25.48]	353 (87.8)	5176 [26.76]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖	181 (44.8)	737 [3.78]	201 (50.0)	698 [3.61]
すべての夜間低血糖 <sup>d)</sup>	183 (45.3)	646 [3.32]	240 (59.7)	883 [4.57]
重症夜間低血糖	8 (2.0)	12 [0.06]	10 (2.5)	15 [0.08]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖	180 (44.6)	610 [3.13]	231 (57.5)	813 [4.20]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖	63 (15.6)	122 [0.63]	82 (20.4)	156 [0.81]

平均値 (標準偏差)、最小二乗平均値±標準誤差、LOCF

左：発現例数 (発現割合%)、右：発現件数 [発現件数/人・年]

a) mITT

b) 安全性解析対象集団

c) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

機構は、以下のように考える。1 型糖尿病患者対象の試験成績及び経口血糖降下薬で治療中の 2 型糖尿病患者対象の試験成績等から、効能・効果を、既承認のインスリン製剤と同様「インスリン療法が適応となる糖尿病」とすることに特段の問題はないと考える。なお、Basal-Bolus 療法で治療中の日本人 2 型糖尿病患者では、1 型糖尿病患者に近い病態を呈する 경우가多く、日本人 1 型糖尿病患者を対象に Basal-Bolus 療法を検討した EFC12449 試験成績を参照可能とする申請者の説明は理解できる。また、外国人 2 型糖尿病患者を対象に Basal-Bolus 療法を検討した EFC11628 試験の成績においても対照薬と比較して特に問題となるような違いがなかったことから、Basal-Bolus 療法を実施中の日本人 2 型糖尿病患者における本剤の安全性及び有効性については許容可能であり、製造販売後調査において情報収集することで差し支えない。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## (6) 用法・用量について

### 1) 他の Basal インスリンから本剤への切替えについて

機構は、他の Basal インスリンからの切替え時の用量調節について、切替え前のインスリン治療の内容によって注意喚起する必要は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。Basal インスリンを使用していた患者を対象とした第 III 相試験において、前治療にランタスを投与していた被験者、並びに NPH 又はデテミルを 1 日 1 回投与していた被験者では、前治療の Basal インスリン投与量と同単位を開始用量とし、NPH 又はデテミルを 1 日 2 回以上投与していた被験者では、前治療の Basal インスリン投与量の 80% を開始用量とした。

有効性について、日本人 1 型糖尿病患者対象の EFC12449 試験及び日本人 2 型糖尿病患者対象の EFC12512 試験における、前治療の Basal インスリン投与回数別及び Basal インスリン種類別 (ランタス又はデテミル) の投与早期における Basal インスリン投与量及び空腹時 SMPG 値の変

化量は、表 37 及び表 38 のとおりであった。いずれの試験においても、前治療の Basal インスリン投与回数及び種類に関わらず、両投与群でインスリン投与量の増加が認められた<sup>41</sup>。

表 37 前治療の Basal インスリン投与回数別又は種類別の投与早期における Basal インスリン投与量及び空腹時 SMPG 値の推移 (EFC12449 試験：mITT 集団)

	前治療の Basal インスリン投与回数				前治療の Basal インスリン種類			
	1 日 1 回		1 日 2 回以上		ランタス		デテムル	
	本剤群 (n=84)	ランタス群 (n=82)	本剤群 (n=38)	ランタス群 (n=39)	本剤群 (n=110)	ランタス群 (n=109)	本剤群 (n=12)	ランタス群 (n=11)
Basal インスリン投与量 (単位/日)								
ベースライン	16.68±8.90 (n=84)	16.28±8.48 (n=82)	18.91±8.78 (n=38)	20.64±9.16 (n=39)	17.40±8.41 (n=110)	17.28±8.43 (n=109)	17.13±12.94 (n=12)	19.73±11.30 (n=11)
投与 2 週時の 変化量	1.21±2.91 (n=84)	0.29±1.91 (n=81)	1.64±3.29 (n=38)	0.14±2.28 (n=38)	1.15±2.68 (n=110)	0.28±1.96 (n=108)	3.13±5.05 (n=12)	-0.13±2.87 (n=10)
投与 4 週時の 変化量	3.00±3.45 (n=83)	0.30±2.43 (n=81)	2.72±4.23 (n=38)	0.24±3.11 (n=37)	2.72±3.36 (n=109)	0.31±2.60 (n=107)	4.63±5.88 (n=12)	-0.10±3.31 (n=10)
空腹時 SMPG 値 (mg/dL)								
ベースライン	151.09±38.17 (n=81)	146.78±41.66 (n=79)	168.23±52.38 (n=37)	154.03±39.76 (n=38)	153.40±39.92 (n=106)	149.51±40.69 (n=106)	183.56±64.42 (n=12)	142.75±47.49 (n=10)
投与 2 週時の 変化量	38.13±44.42 (n=79)	-2.56±43.89 (n=76)	4.44±57.72 (n=37)	-14.43±38.73 (n=35)	29.41±48.18 (n=104)	-6.42±43.12 (n=102)	9.81±73.34 (n=12)	1.64±33.55 (n=8)
投与 4 週時の 変化量	22.97±45.38 (n=80)	-3.05±46.94 (n=76)	-4.42±42.34 (n=37)	-20.55±49.70 (n=36)	17.01±45.81 (n=105)	-8.19±48.76 (n=103)	-9.29±43.21 (n=12)	-2.21±28.98 (n=8)

平均値±標準偏差

表 38 前治療の Basal インスリン投与回数別又は種類別の投与初期における Basal インスリン投与量及び空腹時 SMPG 値の推移 (EFC12512 試験：mITT 集団)

	前治療の Basal インスリン投与回数				前治療の Basal インスリン種類			
	1 日 1 回		1 日 2 回以上		ランタス		デテムル	
	本剤群 (n=118)	ランタス群 (n=116)	本剤群 (n=2)	ランタス群 (n=4)	本剤群 (n=118)	ランタス群 (n=110)	本剤群 (n=2)	ランタス群 (n=10)
Basal インスリン投与量 (単位/日)								
ベースライン	16.15±10.79 (n=118)	15.62±8.72 (n=116)	13.50±6.36 (n=2)	21.00±12.70 (n=4)	16.01±10.77 (n=118)	15.84±8.93 (n=110)	21.75±5.30 (n=2)	15.40±8.59 (n=10)
投与 2 週時の 変化量	1.54±1.61 (n=117)	0.67±1.86 (n=116)	1.39±0.15 (n=2)	0.00±2.16 (n=4)	1.54±1.60 (n=117)	0.64±1.89 (n=110)	1.50±2.12 (n=2)	0.67±1.55 (n=10)
投与 4 週時の 変化量	3.73±2.94 (n=118)	1.64±3.02 (n=116)	2.25±1.06 (n=2)	-1.82±9.67 (n=4)	3.72±2.92 (n=118)	1.54±3.42 (n=110)	3.19±4.51 (n=2)	1.40±3.27 (n=10)
空腹時 SMPG 値 (mg/dL)								
ベースライン	135.93±33.93 (n=110)	130.75±31.24 (n=108)	138.83±7.31 (n=2)	160.92±66.83 (n=4)	135.60±33.29 (n=110)	132.29±33.01 (n=104)	156.83±61.99 (n=2)	125.79±35.56 (n=8)
投与 2 週時の 変化量	2.18±28.79 (n=107)	-6.71±27.64 (n=106)	-30.67±2.83 (n=2)	-15.08±51.60 (n=4)	1.28±28.77 (n=107)	-6.65±28.85 (n=102)	17.33±41.48 (n=2)	-11.63±24.54 (n=8)
投与 4 週時の 変化量	-5.08±28.67 (n=107)	-10.31±30.25 (n=103)	-30.83±9.66 (n=2)	-26.00±45.07 (n=4)	-5.62±28.85 (n=107)	-10.25±31.09 (n=99)	-1.67±15.56 (n=2)	-18.88±27.14 (n=8)

平均値±標準偏差

安全性について、日本人 1 型糖尿病患者対象の EFC12449 試験及び 1 型糖尿病患者対象の国際共同 EFC12456 試験、日本人 2 型糖尿病患者対象の EFC12512 試験における、前治療の Basal インスリン投与回数別の投与早期における低血糖の発現状況は、表 39～表 41 のとおりであった。重症低血糖については、いずれの臨床試験においても発現件数が少なく、検討が困難であった。EFC12512 試験においては、投与回数が 1 日 2 回以上の被験者が少なく、検討が困難であった。

EFC12449 試験において、投与回数に関わらず、いずれの低血糖カテゴリーについても、本剤群でランタス群と比較して発現割合及び曝露人年あたりの発現件数が同程度又は少ない傾向であった。EFC12512 試験において、投与回数が 1 日 1 回の場合も同様の傾向であった。なお、両投与

<sup>41</sup> 前治療の Basal インスリンが NPH の被験者は、EFC12456 試験では本剤群 6 例、ランタス群 9 例と少数であるが、両投与群においてインスリン投与量の増加が認められた。EFC12449 試験ではランタス群 1 例のみで、EFC12512 試験では認められなかったため、検討ができなかった。

群において、投与回数が1日2回以上の場合は、1日1回の場合と比較して発現割合及び曝露人年あたりの発現件数が多かった。

EFC12456試験において、投与回数が1日2回以上の場合に、「重症又は血糖値が54 mg/dL未満の低血糖」の発現割合が本剤群でランタス群より高く、「すべての低血糖」、「重症又は血糖値が70 mg/dL以下の低血糖」及び「重症又は血糖値が54 mg/dL未満の低血糖」の曝露人年あたりの発現件数が本剤群でランタス群より多かった。その他の低血糖カテゴリーについては、投与回数に関わらず、本剤群でランタス群と比較して発現割合及び曝露人年あたりの発現件数が高くなる傾向はみられなかった。

表 39 前治療の Basal インスリン投与回数別の投与早期における低血糖の発現状況 (EFC12449 試験：安全性解析対象集団)

	発現時期	前治療の Basal インスリン投与回数			
		1日1回		1日2回以上	
		本剤群 (n=84)	ランタス群 (n=82)	本剤群 (n=38)	ランタス群 (n=39)
すべての低血糖	1～14日	57 (67.9) 221 [68.63]	68 (82.9) 356 [113.74]	32 (84.2) 165 [113.01]	38 (97.4) 236 [159.46]
	15～28日	64 (76.2) 266 [83.65]	70 (85.4) 396 [127.74]	34 (89.5) 210 [143.84]	35 (89.7) 248 [169.86]
重症 <sup>a)</sup> 又は血糖値70 mg/dL以下の低血糖	1～14日	54 (64.3) 211 [65.53]	66 (80.5) 345 [110.22]	31 (81.6) 162 [110.96]	37 (94.9) 230 [155.41]
	15～28日	61 (72.6) 251 [78.93]	67 (81.7) 385 [124.19]	34 (89.5) 207 [141.78]	34 (87.2) 245 [167.81]
重症又は血糖値54 mg/dL未満の低血糖	1～14日	30 (35.7) 59 [18.32]	37 (45.1) 93 [29.71]	17 (44.7) 47 [32.19]	23 (59.0) 65 [43.92]
	15～28日	31 (36.9) 70 [22.01]	42 (51.2) 80 [25.81]	18 (47.4) 57 [39.04]	25 (64.1) 79 [54.11]
すべての夜間低血糖 <sup>b)</sup>	1～14日	13 (15.5) 15 [4.66]	24 (29.3) 45 [14.38]	12 (31.6) 20 [13.70]	19 (48.7) 31 [20.95]
	15～28日	13 (15.5) 18 [5.66]	25 (30.5) 37 [11.94]	16 (42.1) 22 [15.07]	16 (41.0) 24 [16.44]
重症又は血糖値70mg/dL以下の夜間低血糖	1～14日	12 (14.3) 14 [4.35]	23 (28.0) 44 [14.06]	11 (28.9) 19 [13.01]	17 (43.6) 29 [19.59]
	15～28日	13 (15.5) 17 [5.35]	24 (29.3) 36 [11.61]	16 (42.1) 22 [15.07]	15 (38.5) 23 [15.75]
重症又は血糖値54 mg/dL未満の夜間低血糖	1～14日	1 (1.2) 1 [0.31]	11 (13.4) 19 [6.07]	6 (15.8) 9 [6.16]	8 (20.5) 14 [9.46]
	15～28日	4 (4.8) 6 [1.89]	11 (13.4) 12 [3.87]	7 (18.4) 7 [4.79]	7 (17.9) 11 [7.53]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

b) 夜間低血糖：午前0時0分から午前5時59分までに発現した低血糖

表 40 前治療の Basal インスリン投与回数別の投与早期における低血糖の発現状況 (EFC12512 試験：安全性解析対象集団)

	発現時期	前治療の Basal インスリン投与回数			
		1 日 1 回		1 日 2 回以上	
		本剤群 (n=118)	ランタス群 (n=116)	本剤群 (n=2)	ランタス群 (n=4)
すべての低血糖	1~14 日	26 (22.0) 36 [7.96]	46 (39.7) 115 [25.84]	1 (50.0) 1 [12.50]	2 (50.0) 4 [26.67]
	15~28 日	22 (18.6) 45 [9.96]	45 (38.8) 74 [16.63]	1 (50.0) 1 [12.50]	1 (25.0) 2 [13.33]
重症 <sup>a)</sup> 又は血糖値 70mg/dL 以下の低 血糖	1~14 日	23 (19.5) 32 [7.08]	43 (37.1) 108 [24.27]	1 (50.0) 1 [12.50]	2 (50.0) 3 [20.00]
	15~28 日	20 (16.9) 39 [8.63]	36 (31.0) 63 [14.16]	1 (50.0) 1 [12.50]	1 (25.0) 2 [13.33]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低 血糖	1~14 日	4 (3.4) 4 [0.88]	9 (7.8) 9 [2.02]	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]
	15~28 日	2 (1.7) 2 [0.44]	3 (2.6) 3 [0.67]	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]
すべての夜間低血 糖 <sup>b)</sup>	1~14 日	7 (5.9) 7 [1.55]	13 (11.2) 21 [4.72]	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]
	15~28 日	5 (4.2) 10 [2.21]	8 (6.9) 10 [2.25]	1 (50.0) 1 [12.50]	1 (25.0) 1 [6.67]
重症又は血糖値 70mg/dL 以下の夜 間低血糖	1~14 日	5 (4.2) 5 [1.11]	11 (9.5) 19 [4.27]	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]
	15~28 日	5 (4.2) 10 [2.21]	7 (6.0) 9 [2.02]	1 (50.0) 1 [12.50]	1 (25.0) 1 [6.67]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜 間低血糖	1~14 日	1 (0.8) 1 [0.22]	5 (4.3) 5 [1.12]	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]
	15~28 日	1 (0.8) 1 [0.22]	2 (1.7) 2 [0.45]	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

b) 夜間低血糖：午前0時0分から午前5時59分までに発現した低血糖

表 41 前治療の Basal インスリン投与回数別の投与早期における低血糖の発現状況 (EFC12456 試験：安全性解析対象集団)

	発現時期	前治療の Basal インスリン投与回数			
		1 日 1 回		1 日 2 回以上	
		本剤群 (n=184)	ランタス群 (n=180)	本剤群 (n=33)	ランタス群 (n=39)
すべての低血糖	1~14 日	129 (70.1) 509 [72.51]	137 (76.1) 661 [96.88]	29 (87.9) 148 [117.01]	30 (76.9) 160 [107.03]
	15~28 日	136 (73.9) 605 [88.96]	137 (76.1) 696 [104.53]	29 (87.9) 156 [127.75]	32 (82.1) 147 [100.93]
重症 <sup>a)</sup> 又は血糖値 70mg/dL 以下の低 血糖	1~14 日	126 (68.5) 495 [70.51]	137 (76.1) 648 [94.98]	28 (84.8) 145 [114.63]	29 (74.4) 152 [101.68]
	15~28 日	134 (72.8) 584 [85.87]	135 (75.0) 684 [102.73]	29 (87.9) 151 [123.66]	31 (79.5) 139 [95.43]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の 低血糖	1~14 日	65 (35.3) 139 [19.80]	74 (41.1) 167 [24.48]	15 (45.5) 42 [33.20]	18 (46.2) 47 [31.44]
	15~28 日	66 (35.9) 139 [20.44]	80 (44.4) 186 [27.93]	19 (57.6) 42 [34.40]	16 (41.0) 40 [27.46]
すべての夜間低血 糖 <sup>b)</sup>	1~14 日	31 (16.8) 46 [6.55]	43 (23.9) 73 [10.70]	8 (24.2) 14 [11.07]	16 (41.0) 38 [25.42]
	15~28 日	43 (23.4) 80 [11.76]	49 (27.2) 87 [13.07]	10 (30.3) 14 [11.47]	10 (25.6) 21 [14.42]
重症又は血糖値 70mg/dL 以下の夜 間低血糖	1~14 日	29 (15.8) 43 [6.13]	42 (23.3) 70 [10.26]	8 (24.2) 14 [11.07]	15 (38.5) 37 [24.75]
	15~28 日	40 (21.7) 76 [11.18]	47 (26.1) 83 [12.47]	9 (27.3) 12 [9.83]	10 (25.6) 20 [13.73]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の 夜間低血糖	1~14 日	17 (9.2) 22 [3.13]	24 (13.3) 33 [4.84]	4 (12.1) 6 [4.74]	10 (25.6) 21 [14.05]
	15~28 日	21 (11.4) 29 [4.26]	19 (10.6) 30 [4.51]	4 (12.1) 4 [3.28]	4 (10.3) 7 [4.81]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

b) 夜間低血糖：午前0時0分から午前5時59分までに発現した低血糖

前治療の Basal インスリン種類別の投与早期における低血糖の発現状況について、EFC12456 試験の結果は表 42 のとおりであった。前治療の Basal インスリン種類に関わらず、いずれの低血糖カテゴリーについても、本剤群ではランタス群と比較して発現割合及び曝露年あたりの発現件数が高くなる傾向はみられなかった。なお、EFC12449 試験及び EFC12512 試験については、前治療の Basal インスリンがデテミルの被験者が少なく（EFC12449 試験で本剤群 12 例、ランタス群 11 例、EFC12512 試験で本剤群 2 例、ランタス群 10 例）、検討が困難であった。また、重症低血糖については、発現件数が少なく、検討が困難であった。

表 42 投与早期における前治療の Basal インスリン種類別の低血糖の発現状況（EFC12456 試験：安全性解析対象集団）

	発現時期	前治療の Basal インスリン種類			
		ランタス		デテミル	
		本剤群 (n=184)	ランタス群 (n=168)	本剤群 (n=28)	ランタス群 (n=43)
すべての低血糖	1~14 日	133 (72.3) 626 [77.77]	128 (76.2) 720 [97.84]	22 (78.6) 135 [113.09]	36 (83.7) 182 [107.92]
	15~28 日	138 (75.0) 727 [93.20]	132 (78.6) 737 [102.39]	23 (82.1) 152 [128.81]	33 (76.7) 204 [123.98]
重症 <sup>a)</sup> 又は血糖値 70 mg/dL 以下の低 血糖	1~14 日	130 (70.7) 616 [76.53]	128 (76.2) 703 [95.53]	22 (78.6) 132 [110.58]	35 (81.4) 173 [102.58]
	15~28 日	136 (73.9) 706 [90.51]	131 (78.0) 726 [100.86]	23 (82.1) 148 [125.42]	31 (72.1) 193 [117.30]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低 血糖	1~14 日	65 (35.3) 174 [21.62]	70 (41.7) 179 [24.32]	15 (53.6) 43 [36.02]	20 (46.5) 57 [33.80]
	15~28 日	69 (37.5) 178 [22.82]	71 (42.3) 178 [24.73]	14 (50.0) 28 [23.73]	23 (53.5) 66 [40.11]
すべての夜間低血 糖 <sup>b)</sup>	1~14 日	32 (17.4) 57 [7.08]	46 (27.4) 88 [11.96]	6 (21.4) 10 [8.38]	11 (25.6) 31 [18.38]
	15~28 日	43 (23.4) 93 [11.92]	45 (26.8) 93 [12.92]	9 (32.1) 13 [11.02]	12 (27.9) 25 [15.19]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜 間低血糖	1~14 日	31 (16.8) 56 [6.96]	45 (26.8) 83 [11.28]	6 (21.4) 9 [7.54]	10 (23.3) 30 [17.79]
	15~28 日	40 (21.7) 88 [11.28]	43 (25.6) 89 [12.36]	8 (28.6) 12 [10.17]	12 (27.9) 24 [14.59]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜 間低血糖	1~14 日	19 (10.3) 29 [3.60]	26 (15.5) 37 [5.03]	2 (7.1) 4 [3.35]	7 (16.3) 19 [11.27]
	15~28 日	21 (11.4) 31 [3.97]	16 (9.5) 25 [3.47]	4 (14.3) 6 [5.08]	6 (14.0) 10 [6.08]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

以上より、国内外の臨床試験成績から、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者における他の Basal インスリンから本剤への切替え時の用量調節及び安全性に特段の問題はないと考える。よって、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」において、既存のインスリンと同様に、切替え時の開始用量を提示した上で、患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行う旨を注意喚起することで問題ないとする。

機構は、臨床試験成績において、他の Basal インスリンから本剤への切替え時にランタス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。用量調節については、切替え時の開始用量を提示した上で、患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行う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。しかしながら、臨床薬理試験において本剤投与時にランタス投与時と比較して 24 時間の曝露量が低下すること（表 2、表 4 及び表 6）、他の Basal インスリンから本剤への切替え後には本剤群でランタス群と

比較して空腹時 SMPG 値及びインスリン投与量が大きく増加する傾向が認められたことから、本剤の投与開始後早期においては血糖モニタリングを十分に行う必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で判断したい。

## 2) 本剤から他の Basal インスリンへの切替えについて

機構は、EFC12449 試験及び EFC12512 試験の後観察期間において、本剤群でランタス群より低血糖の発現が増加していることから、本剤から他の Basal インスリン製剤への切替え時の用量調節及び安全性について注意喚起する必要は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。EFC12449 試験及び EFC12512 試験において、治験薬投与期間（52 週間）後の後観察期間（4 週間）において、本剤から市販の Basal インスリンへの切替えが検討された。市販の Basal インスリンの種類は、両試験においてランタスが最も多く（EFC12449 試験：本剤群 77.8%、ランタス群 82.2%、EFC12512 試験：本剤群 92.9%、ランタス群 92.1%）、続いてインスリン デグルデク（遺伝子組換え）（EFC12449 試験：本剤群 17.6%、ランタス群 18.7%、EFC12512 試験：本剤群 6.3%、ランタス群 4.4%）、デテミル（EFC12449 試験：本剤群 2.8%、ランタス群 0.0%、EFC12512 試験：本剤群及びランタス群 0.9%）であった。後観察期間（4 週間）における低血糖の発現状況は、表 43 及び表 44 のとおりであった。両試験において、本剤群においてランタス群と比較して、切替え後 4 週間で切替え前 4 週間より低血糖の発現が増加する傾向がみられた。Basal インスリン投与量の後観察期間における推移は、表 45 のとおりであった。両試験において、本剤群では切替え後 1 週間でインスリン投与量が減少する傾向が認められたが大きな変化ではなく、以降切替え後 4 週時まで同程度で推移したが、ランタス群では切替え後にほとんど変化はみられなかった。なお、切替え後の市販の Basal インスリンの種類の違いの影響については、デテミルへの切替え例が少数であったため、詳細な検討が困難であったが、低血糖の発現状況及びインスリン投与量の変化量が大きく異なる傾向は認められなかった。また、EFC12449 試験における Bolus インスリン投与量について、いずれの投与群でも切替え後にほとんど変化はみられなかった。

表 43 後観察期間の前後 4 週間における低血糖の発現状況（EFC12449 試験：後観察期間に参加した集団）

	後観察期間の前 4 週間		後観察期間（4 週間）	
	本剤群 (n=108)	ランタス群 (n=107)	本剤群 (n=108)	ランタス群 (n=107)
すべての低血糖	86 (79.6) 625 [6.29]	88 (82.2) 567 [5.76]	91 (84.3) 824 [8.93]	85 (79.4) 604 [6.37]
重症低血糖 <sup>a)</sup>	3 (2.8) 3 [0.03]	0 (0.0) 0 [0.00]	2 (1.9) 4 [0.04]	3 (2.8) 4 [0.04]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖	85 (78.7) 614 [6.18]	87 (81.3) 559 [5.68]	91 (84.3) 821 [8.90]	84 (78.5) 596 [6.28]
重症又は血糖値 54 mg/dL 以下の低血糖	60 (55.6) 181 [1.82]	55 (51.4) 140 [1.42]	64 (59.3) 266 [2.88]	58 (54.2) 171 [1.80]
夜間低血糖 <sup>b)</sup>	36 (33.3) 70 [0.70]	29 (27.1) 66 [0.67]	38 (35.2) 81 [0.88]	26 (24.3) 46 [0.48]
重症夜間低血糖	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]	1 (0.9) 2 [0.02]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖	36 (33.3) 70 [0.70]	29 (27.1) 66 [0.67]	38 (35.2) 81 [0.88]	25 (23.4) 44 [0.46]
重症又は血糖値 54 mg/dL 以下の夜間低血糖	13 (12.0) 18 [0.18]	16 (15.0) 25 [0.25]	22 (20.4) 27 [0.29]	13 (12.1) 22 [0.23]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・月]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

表 44 後観察期間の前後 4 週間における低血糖の発現状況 (EFC12512 試験：後観察期間に参加した集団)

	後観察期間の前 4 週間		後観察期間 (4 週間)	
	本剤群 (n=112)	ランタス群 (n=114)	本剤群 (n=112)	ランタス群 (n=114)
すべての低血糖	48 (42.9)	54 (47.4)	65 (58.0)	47 (41.2)
	132 [1.28]	188 [1.79]	251 [2.52]	158 [1.54]
重症低血糖 <sup>a)</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖	45 (40.2)	52 (45.6)	65 (58.0)	46 (40.4)
	128 [1.24]	182 [1.74]	250 [2.51]	152 [1.48]
重症又は血糖値 54 mg/dL 以下の低血糖	10 (8.9)	6 (5.3)	13 (11.6)	4 (3.5)
	16 [0.16]	10 [0.10]	30 [0.30]	5 [0.05]
夜間低血糖 <sup>b)</sup>	13 (11.6)	19 (16.7)	18 (16.1)	11 (9.6)
	22 [0.21]	57 [0.54]	36 [0.36]	32 [0.31]
重症夜間低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖	12 (10.7)	19 (16.7)	18 (16.1)	11 (9.6)
	21 [0.20]	55 [0.52]	36 [0.36]	32 [0.31]
重症又は血糖値 54 mg/dL 以下の夜間低血糖	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)
	4 [0.04]	1 [0.01]	7 [0.07]	1 [0.01]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・月]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

表 45 後観察期間における Basal インスリン投与量の推移 (EFC12449 試験及び EFC12512 試験：後観察期間に参加した集団)

	EFC12449 試験		EFC12512 試験	
	本剤群 (n=108)	ランタス群 (n=107)	本剤群 (n=112)	ランタス群 (n=114)
ベースライン <sup>a)</sup>	23.86±11.43 (n=107)	17.64±8.65 (n=107)	24.97±15.11 (n=111)	20.08±11.17 (n=114)
切替え後 1 週時	20.97 ±11.11 (n=107)	17.44±8.78 (n=107)	23.51±14.51 (n=110)	19.62±10.30 (n=114)
切替え後 4 週時	20.52±10.95 (n=103)	17.44±8.79 (n=104)	23.81±14.63 (n=107)	19.58±10.44 (n=113)

a) 後観察期間開始時

単位/日、平均値±標準偏差

海外 PDY12777 試験<sup>29</sup>では、治験薬投与期間（16 週間）後の後観察期間（4 週間）において、本剤から市販の Basal インスリンへの切替えが検討された。治験薬投与終了時からの Basal インスリン投与量の変化量（平均値）は、切替え後 1 週時には、本剤群で-4.00 単位、ランタス群で-1.45 単位、切替え後 4 週時 (LOCF) には、本剤群で-2.71 単位、ランタス群で-1.06 単位であった。また、後観察期間におけるすべての低血糖の発現割合は、本剤群 80.8% (21/26 例)、ランタス群 81.8% (18/22 例) と、両投与群で同程度であった。

以上より、後観察期間において、全体的に本剤群でランタス群と比較して他の Basal インスリンへの切替え後に低血糖の発現が多くなる傾向があり、Basal インスリン投与量が減少する傾向が認められたことから、他の Basal インスリンへの切替え時における注意喚起は必要と考える。なお、本剤からの切替え後の Basal インスリン投与量については、全体的には減少傾向がみられたが、患者個々の治療方針にも依存するため、患者の状態に応じた投与量の調整が必要となる旨を注意喚起する。よって、添付文書の重要な基本的注意の項に、「本剤から他の持効型インスリン製剤への切り替え時に低血糖を起こすことがあるので、切り替え時及びその後しばらくの間は血糖モニタリングを慎重に行うこと。持効型インスリン製剤又は併用している糖尿病用薬の投与量の調整が必要となることがあるので注意すること。」と記載する。

機構は、臨床薬理試験において本剤投与時にランタス投与時と比較して 24 時間の曝露量が低下すること（表 6）、臨床試験の後観察期間において、本剤から他の Basal インスリンへの切替え後に低血糖リスクが高くなる傾向が認められたこと、及びインスリン投与量が減量されていたことから、血糖モニタリングを慎重に行う旨を注意喚起するとともに、インスリン投与量の減量について検討する旨を注意喚起すべきと考える。以上については、専門協議を踏まえた上で判断したい。

### 3) 投与タイミング

申請者は、以下のように説明している。PKD10086、PKD11627、TDR11626 及び PKD12270 試験（第 I 相試験）において、本剤はランタスと比較してより平坦かつ持続的な薬物動態及び血糖降下作用プロファイルを示したことから、投与時間をより柔軟に設定できると考える。投与タイミング別の有効性について、1 型糖尿病患者対象の国際共同 EFC12456 試験におけるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量(最小二乗平均±標準誤差)は、本剤朝投与時-0.48±0.072%、本剤夜投与時-0.32±0.072%、ランタス朝投与時-0.41±0.071%、ランタス夜投与時-0.48±0.072%と、本剤朝投与時及びランタス夜投与時と比較して本剤夜投与時でやや小さかったが、臨床的に意味のある差とは考えられなかった。また、PDY12777 試験<sup>29</sup>においても、本剤及びランタスの朝又は夜投与時の違いが、血糖値が 140 mg/dL を超えた回数に影響しなかった。

投与タイミング別の安全性について、1 型糖尿病患者対象の EFC12456 試験における重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖及び夜間低血糖の発現割合及び曝露人年あたりの発現件数は、朝投与時及び夜投与時で同程度であった（表 46）。

表 46 朝投与時及び夜投与時における低血糖の発現状況（EFC12456 試験（投与 26 週）：安全性解析対象集団）

	朝投与時		夜投与時	
	本剤群 (n=135)	ランタス群 (n=136)	本剤群 (n=139)	ランタス群 (n=139)
すべての低血糖	128 (94.8) 5006 [81.94]	127 (93.4) 4588 [73.32]	129 (92.8) 4930 [78.24]	131 (94.2) 4792 [74.58]
重症低血糖 <sup>a)</sup>	9 (6.7) 9 [0.15]	11 (8.1) 11 [0.18]	9 (6.5) 21 [0.33]	15 (10.8) 32 [0.50]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖	127 (94.1) 4836 [79.16]	127 (93.4) 4487 [71.70]	128 (92.1) 4896 [77.70]	130 (93.5) 4712 [73.34]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖	104 (77.0) 1120 [18.33]	113 (83.1) 1120 [17.90]	110 (79.1) 1207 [19.16]	108 (77.7) 1182 [18.40]
すべての夜間低血糖 <sup>b)</sup>	94 (69.6) 493 [8.07]	95 (69.9) 567 [9.06]	97 (69.8) 533 [8.46]	101 (72.7) 607 [9.45]
夜間重症低血糖	1 (0.7) 1 [0.02]	4 (2.9) 4 [0.06]	5 (3.6) 9 [0.14]	3 (2.2) 3 [0.05]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖	92 (68.1) 469 [7.68]	94 (69.1) 551 [8.80]	96 (69.1) 524 [8.32]	99 (71.2) 584 [9.09]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖	59 (43.7) 158 [2.59]	62 (45.6) 202 [3.23]	68 (48.9) 184 [2.92]	64 (46.0) 214 [3.33]

上段：発現例数（発現割合）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

また、PDY12777 試験においても、本剤群における重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖の発現割合及び曝露人年あたりの発現件数は、朝投与時及び夜投与時で違いはなかった（表 47）。

表 47 朝投与時及び夜投与時における低血糖の発現状況 (PDY12777 試験 (投与 16 週) : 安全性解析対象集団)

	朝投与時		夜投与時	
	本剤群 (n=30)	ランタス群 (n=28)	本剤群 (n=29)	ランタス群 (n=28)
すべての低血糖	30 (100)	28 (100.0)	29 (100.0)	28 (100.0)
	590 [123.95]	632 [147.66]	591 [131.04]	605 [141.69]
重症低血糖 <sup>a)</sup>	1 (3.3)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.6)
	1 [0.21]	2 [0.47]	0 [0.0]	1 [0.23]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖	30 (100.0)	28 (100.0)	29 (100.0)	28 (100.0)
	585 [122.90]	608 [142.06]	588 [130.38]	573 [134.19]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖	27 (90.0)	25 (89.3)	26 (89.7)	28 (100.0)
	137 [28.78]	192 [44.86]	145 [32.15]	203 [47.54]
すべての夜間低血糖 <sup>b)</sup>	18 (60.0)	19 (67.9)	19 (65.5)	24 (85.7)
	57 [11.97]	70 [16.36]	55 [12.20]	109 [25.53]
夜間重症低血糖	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	0 [0.0]	2 [0.47]	0 [0.0]	0 [0.0]
重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖	18 (60.0)	19 (67.9)	19 (65.5)	24 (85.7)
	56 [11.76]	64 [14.95]	55 [12.20]	101 [23.65]
重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖	10 (33.3)	14 (50.0)	14 (48.3)	18 (64.3)
	17 [3.57]	26 [6.07]	20 [4.43]	51 [11.94]

上段：発現例数 (発現割合%)、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

以上より、投与タイミングによる本剤の有効性及び安全性への影響はみられないと考える。

機構は、臨床試験成績及び薬物動態プロファイルから、本剤の投与タイミングを限定せず 1 日 1 回とすることは許容可能と考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## (7) 臨床的位置づけについて

機構は、臨床試験において、本剤群ではランタス群と比較してインスリン投与量が大きく増加する傾向がみられていること、同一有効成分であるランタスとの使い分け等を踏まえて、インスリン療法における本剤の臨床的位置づけについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦では、低血糖発現に対するおそれや、インスリン療法が医師の指示どおりに実施されないこと等により、インスリン療法中の多くの患者で治療目標を達成できていないことが問題とされている。よって、1 日 1 回の投与によって確実に Basal インスリンが補填され、24 時間にわたり薬物動態/薬力学的プロファイルが緩やかで、血糖値の日内変動が小さく、低血糖の発現リスクが低い Basal インスリンが期待されている。また、Basal インスリンを高用量必要とする患者では、現在本邦で用いられている持効型インスリンアナログ製剤の 1 日 1 回投与による治療では 1 日に必要な Basal インスリン量を補充できず、1 日 2 回投与を必要とする場合があるが、1 日 2 回に分割することなく少ない注射液量で同じ単位を投与できることが期待されている。

本剤は、既存の持効型インスリンアナログ製剤であるランタス (100 単位/mL) と比較して本薬の製剤中濃度を高めた製剤 (300 単位/mL) であり、投与部位からの本薬の吸収がより緩徐になることで、平坦かつ持続的な薬物動態及び血糖降下作用を示すと考えられている。1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験の結果から、本剤の 1 日 1 回投与における有効性及び安全性はランタスと同等であり、低血糖発現リスクはランタスと比較して低い傾向が認められた。インスリン投与量が本剤群でランタスと比較して大きく増加したことについては、臨床薬理試験において定常状態における 24 時間の曝露量が本剤群でランタス群と比較して低かったこと (表 6)、本剤群の

空腹時 SMPG 値がランタス群より緩やかに低下したため、空腹時の目標血糖値に到達させるためにより多くの投与量を必要としたこと等が理由と考える。本剤群でランタス群よりインスリン投与量が多かったが、注射部位反応、過敏反応及び免疫原性の有害事象の発現状況については投与群間で同程度であり、低血糖及び体重増加のリスクを増大させる傾向は認められなかった。以上より、本剤は1日1回投与で Basal インスリン量を補充でき、低血糖の発現が少なく、投与タイミングをより柔軟に設定できる製剤であると考え。よって、低血糖リスクの回避等を目的として、新たに Basal インスリンを開始する場合は本剤の使用を推奨するとともに、ランタスを使用している場合は本剤への切替えを考慮することが有用であると考え。一方、ランタスは本邦における豊富な使用経験があり、有効性及び安全性が確立していること、ランタスによって低血糖を起こすことなく十分に血糖コントロールされている場合もあることから、個々の患者の状態に応じた治療選択肢の一つとして医師の判断により使い分けられるものと考え。なお、本剤は専用インスリンペン型注入器と組み合わせたプレフィルドシリンジ製剤としてのみ発売する予定であり、他のインスリン製剤の注入器との互換利用は想定されない。また、ランタスを含む他のインスリン製剤との取り違えによる投薬過誤の防止策として、注入器、ラベル及び個装箱の色及びデザインによる識別性の確保、製品名の表示の見やすさに配慮するとともに、取り違えに対する注意喚起を含む本剤の適正使用に係る医療従事者向け及び患者向け資材を作成する予定である。

機構は、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、本剤1日1回投与時の有効性が示され（「(3) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えることから（「(4) 安全性について」の項を参照）、本剤は Basal インスリンとして使用される持効型インスリンアナログ製剤の治療選択肢になり得ると考える。なお、臨床試験において、インスリン投与量がランタスより増加する傾向がみられたが、体重増加作用が大きくなる傾向は認められていないこと、低血糖の発現リスクは本剤群でランタス群より小さい傾向が認められており、安全性上特段の懸念が認められなかったことから許容可能と考える。しかしながら、他の Basal インスリンから本剤への切替え時及び本剤から他の Basal インスリンへの切替え時において、血糖コントロールの変動及び低血糖の発現を避けるために、慎重に用量調節を行う旨を注意喚起する必要があると考える（「(6) 用法・用量について」の項を参照）。

## (8) 特別な患者集団について

### 1) 高齢者

機構は、高齢者における本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1型試験併合データ<sup>29</sup>、2型試験併合データ<sup>30</sup>におけるベースラインの年齢別（65歳未満、65歳以上、75歳以上）の有害事象の発現状況は、表48のとおりであった。75歳以上の被験者は少なく比較は困難であったが、いずれの投与群においても、年齢サブグループ間で有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

表 48 ベースラインの年齢別の有害事象の発現状況（併合データ：安全性解析対象集団）

1型試験併合データ	65歳未満		65歳以上		75歳以上 <sup>a)</sup>	
	本剤群 (n=387)	ランタス群 (n=384)	本剤群 (n=39)	ランタス群 (n=41)	本剤群 (n=8)	ランタス群 (n=9)
有害事象全体	241 (62.3)	232 (60.4)	26 (66.7)	25 (61.0)	6 (75.0)	6 (66.7)
副作用	28 (7.2)	16 (4.2)	1 (2.6)	4 (9.8)	0 (0.0)	2 (22.2)
重篤な有害事象	18 (4.7)	19 (4.9)	3 (7.7)	6 (14.6)	0 (0.0)	3 (33.3)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2型試験併合データ	65歳未満		65歳以上		75歳以上 <sup>a)</sup>	
	本剤群 (n=986)	ランタス群 (n=981)	本剤群 (n=376)	ランタス群 (n=385)	本剤群 (n=47)	ランタス群 (n=58)
有害事象全体	560 (56.8)	522 (53.2)	222 (59.0)	215 (55.8)	29 (61.7)	28 (48.3)
副作用	49 (5.0)	53 (5.4)	17 (4.5)	15 (3.9)	3 (6.4)	1 (1.7)
重篤な有害事象	41 (4.2)	41 (4.2)	29 (7.7)	25 (6.5)	7 (14.9)	6 (10.3)
死亡	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	12 (1.2)	12 (1.2)	8 (2.1)	5 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.7)

発現例数（発現割合%）

a) 65歳以上の部分集団

ベースラインの年齢別の低血糖の発現状況は、表 49 のとおりであった。1 型第 III 相試験併合データ<sup>40</sup> 及び 2 型試験併合データ<sup>30</sup> では、いずれの低血糖カテゴリーについても、本剤群において、高齢者で低血糖の発現割合及び曝露人年あたりの発現件数が大きくなる傾向は認められなかった。

表 49 ベースラインの年齢別の低血糖の発現状況（併合データ：安全性解析対象集団）

1型第III相試験併合データ	65歳未満		65歳以上		75歳以上 <sup>a)</sup>	
	本剤群 (n=358)	ランタス群 (n=356)	本剤群 (n=38)	ランタス群 (n=40)	本剤群 (n=8)	ランタス群 (n=9)
すべての低血糖	342 (95.5)	338 (94.9)	34 (89.5)	38 (95.0)	8 (100.0)	8 (88.9)
	13509 [80.58]	13576 [81.12]	1049 [65.52]	1500 [81.30]	212 [59.72]	386 [92.79]
重症低血糖 <sup>b)</sup>	24 (6.7)	32 (9.0)	1 (2.6)	6 (15.0)	0.0 (0)	1 (11.1)
	48 [0.29]	50 [0.30]	1 [0.06]	6 [0.33]	0 [0.00]	1 [0.24]
夜間低血糖 <sup>c)</sup>	253 (70.7)	269 (75.6)	23 (60.5)	25 (62.5)	5 (62.5)	7 (77.8)
	1390 [8.29]	1663 [9.94]	103 [6.43]	195 [10.57]	28 [7.89]	66 [15.87]
重症夜間低血糖	7 (2.0)	7 (2.0)	1 (2.6)	1 (2.5)	0.0 (0)	0.0 (0)
	12 [0.07]	7 [0.04]	1 [0.06]	1 [0.05]	0 [0.00]	0 [0.00]
2型試験併合データ	65歳未満		65歳以上		75歳以上 <sup>a)</sup>	
	本剤群 (n=986)	ランタス群 (n=981)	本剤群 (n=376)	ランタス群 (n=385)	本剤群 (n=47)	ランタス群 (n=58)
すべての低血糖	658 (66.7)	708 (72.2)	269 (71.5)	308 (80.0)	31 (66.0)	44 (75.9)
	6919 [14.70]	7905 [17.05]	3082 [17.56]	4053 [22.41]	339 [14.92]	537 [20.57]
重症低血糖 <sup>b)</sup>	20 (2.0)	20 (2.0)	11 (2.9)	15 (3.9)	3 (6.4)	2 (3.4)
	39 [0.08]	46 [0.10]	26 [0.15]	19 [0.11]	9 [0.40]	2 [0.08]
夜間低血糖 <sup>c)</sup>	314 (31.8)	391 (39.9)	117 (31.1)	180 (46.8)	11 (23.4)	21 (36.2)
	1066 [2.26]	1444 [3.11]	398 [2.27]	802 [4.43]	43 [1.89]	105 [4.02]
重症夜間低血糖	4 (0.4)	9 (0.9)	5 (1.3)	5 (1.3)	1 (2.1)	0.0 (0)
	4 [0.01]	13 [0.03]	9 [0.05]	6 [0.03]	2 [0.09]	0 [0.00]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 65歳以上の部分集団

b) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

以上より、国内外の臨床試験成績において、年齢によって臨床的に問題となるような違いはなかった。

機構は、年齢によって臨床的に問題となるような違いはなかったとする申請者の回答に特段の問題はないと考える。

## 2) 腎機能障害患者

機構は、腎機能障害患者における本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1型試験併合データ<sup>29</sup>、2型試験併合データ<sup>30</sup>におけるベースラインの腎機能別（正常、軽度障害、中等度障害、重度障害）の有害事象の発現状況は、表50のとおりであった。重度障害の被験者は少なく比較は困難であったが、いずれの投与群においても、腎機能のサブグループ間で有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

表50 ベースラインの腎機能別<sup>a)</sup>の有害事象の発現状況（併合データ：安全性解析対象集団）

1型試験併合データ	正常		軽度障害		中等度障害		重度障害	
	本剤群 (n=172)	ランタス群 (n=157)	本剤群 (n=213)	ランタス群 (n=230)	本剤群 (n=37)	ランタス群 (n=36)	本剤群 (n=4)	ランタス群 (n=2)
有害事象全体	104 (60.5)	106 (67.5)	135 (63.4)	127 (55.2)	24 (64.9)	22 (61.1)	4 (100.0)	2 (100.0)
副作用	16 (9.3)	6 (3.8)	10 (4.7)	11 (4.8)	3 (8.1)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (50.0)
重篤な有害事象	11 (6.4)	5 (3.2)	5 (2.3)	16 (7.0)	4 (10.8)	4 (11.1)	1 (25.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
2型試験併合データ	正常		軽度障害		中等度障害		重度障害	
	本剤群 (n=366)	ランタス群 (n=387)	本剤群 (n=772)	ランタス群 (n=762)	本剤群 (n=215)	ランタス群 (n=204)	本剤群 (n=9)	ランタス群 (n=13)
有害事象全体	216 (59.0)	215 (55.6)	422 (54.7)	394 (51.7)	139 (64.7)	121 (59.3)	5 (55.6)	7 (53.8)
副作用	18 (4.9)	21 (5.4)	35 (4.5)	33 (4.3)	13 (6.0)	14 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	14 (3.8)	14 (3.6)	35 (4.5)	32 (4.2)	21 (9.8)	19 (9.3)	0 (0.0)	1 (7.7)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	2 (0.5)	2 (0.5)	12 (1.6)	10 (1.3)	5 (2.3)	5 (2.5)	1 (11.1)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

a) eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) により、正常 (90 以上)、軽度障害 (60 以上 90 未満)、中等度障害 (30 以上 60 未満)、重度障害 (30 未満) に分類された。

ベースラインの腎機能別の低血糖の発現状況は、表51のとおりであった。1型第III相試験併合データ<sup>40</sup>において、中等度及び重度障害の被験者は少なかったが、いずれの低血糖カテゴリーについても、両投与群で腎機能障害の程度と低血糖の発現状況に明らかな関連はなかった。2型試験併合データ<sup>30</sup>において、重症低血糖以外の低血糖カテゴリーについて、両投与群で腎機能障害の程度に応じて発現割合及び曝露年あたりの発現件数が多くなる傾向が認められたが、ランタス群と比較して多い傾向は認められなかった。

表 51 ベースラインの腎機能別<sup>a)</sup>の低血糖の発現状況 (併合データ：安全性解析対象集団)

1型第III相 試験併合 データ	正常		軽度障害		中等度障害		重度障害	
	本剤群 (n=162)	ランタス群 (n=147)	本剤群 (n=198)	ランタス群 (n=213)	本剤群 (n=33)	ランタス群 (n=34)	本剤群 (n=3)	ランタス群 (n=2)
すべての 低血糖	159 (98.1) 6014 [78.79]	139 (94.6) 5951 [86.00]	185 (93.4) 7292 [78.80]	204 (95.8) 8044 [80.25]	29 (87.9) 1179 [87.66]	31 (91.2) 1014 [66.02]	3 (100.0) 73 [54.89]	2 (100.0) 67 [66.34]
重症低血 糖 <sup>b)</sup>	12 (7.4) 32 [0.42]	10 (6.8) 23 [0.33]	9 (4.5) 12 [0.13]	24 (11.3) 29 [0.29]	4 (12.1) 5 [0.37]	4 (11.8) 4 [0.26]	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]
夜間低血 糖 <sup>c)</sup>	110 (67.9) 623 [8.16]	113 (76.9) 733 [10.59]	145 (73.2) 757 [8.18]	154 (72.3) 964 [9.62]	19 (57.6) 100 [7.43]	25 (73.5) 156 [10.16]	2 (66.7) 13 [9.77]	2 (100.0) 5 [4.95]
重症夜間 低血糖	5 (3.1) 10 [0.13]	2 (1.4) 2 [0.03]	2 (1.0) 2 [0.02]	4 (1.9) 4 [0.04]	1 (3.0) 1 [0.07]	2 (5.9) 2 [0.13]	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]
2型試験併 合データ	正常		軽度障害		中等度障害		重度障害	
	本剤群 (n=366)	ランタス群 (n=387)	本剤群 (n=772)	ランタス群 (n=762)	本剤群 (n=215)	ランタス群 (n=204)	本剤群 (n=9)	ランタス群 (n=13)
すべての 低血糖	214 (58.5) 1834 [10.57]	276 (71.3) 2681 [14.54]	539 (69.8) 6031 [16.38]	560 (73.5) 6690 [18.66]	171 (79.5) 2112 [20.77]	167 (81.9) 2276 [23.87]	3 (33.3) 24 [8.14]	13 (100.0) 311 [48.37]
重症低血 糖 <sup>b)</sup>	6 (1.6) 9 [0.05]	9 (2.3) 15 [0.08]	14 (1.8) 22 [0.06]	17 (2.2) 24 [0.07]	10 (4.7) 33 [0.32]	7 (3.4) 24 [0.25]	1 (11.1) 1 [0.34]	2 (15.4) 2 [0.31]
夜間低血 糖 <sup>c)</sup>	82 (22.4) 292 [1.68]	136 (35.1) 532 [2.89]	262 (33.9) 928 [2.52]	322 (42.3) 1349 [3.76]	85 (39.5) 239 [2.35]	107 (52.5) 343 [3.60]	2 (22.2) 5 [1.69]	6 (46.2) 22 [3.42]
重症夜間 低血糖	0 (0.0) 0 [0.00]	5 (1.3) 5 [0.03]	4 (0.5) 4 [0.01]	8 (1.0) 10 [0.03]	5 (2.3) 9 [0.09]	1 (0.5) 4 [0.04]	0 (0.0) 0 [0.00]	0 (0.0) 0 [0.00]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) により、正常 (90 以上)、軽度障害 (60 以上 90 未満)、中等度障害 (30 以上 60 未満)、重度障害 (30 未満) に分類された。

b) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

以上より、国内外の臨床試験成績において、腎機能障害を有する患者において、特段の安全性上の懸念は認められていないと考える。なお、既存のインスリン製剤と同様、添付文書において、重篤な腎機能障害を有する患者を慎重投与とする旨の注意喚起を行う。

機構は、腎機能障害の程度により低血糖のリスクが増加する傾向が認められるものの、本剤投与時に臨床的に問題となるような安全性上の懸念は認められず、既存のインスリン製剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の回答に特段の問題はないと考える。

### 3) 肝機能障害患者

機構は、肝機能障害患者における本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1 型試験併合データ<sup>29)</sup>、2 型試験併合データ<sup>30)</sup>におけるベースラインの肝機能別 (肝機能障害あり、肝機能障害なし) の有害事象の発現状況は、表 52 のとおりであった。両投与群において、肝機能障害の有無により有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

表 52 ベースラインの肝機能別<sup>a)</sup>の有害事象の発現状況 (併合データ：安全性解析対象集団)

1型試験併合データ	障害なし		障害あり	
	本剤群 (n=375)	ランタス群 (n=385)	本剤群 (n=51)	ランタス群 (n=40)
有害事象全体	233 (62.1)	239 (62.1)	34 (66.7)	18 (45.0)
副作用	25 (6.7)	18 (4.7)	4 (7.8)	2 (5.0)
重篤な有害事象	18 (4.8)	23 (6.0)	3 (5.9)	2 (5.0)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	5 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (5.0)
2型試験併合データ	障害なし		障害あり	
	本剤群 (n=1058)	ランタス群 (n=1089)	本剤群 (n=304)	ランタス群 (n=277)
有害事象全体	602 (56.9)	570 (52.3)	180 (59.2)	167 (60.3)
副作用	58 (5.5)	50 (4.6)	8 (2.6)	18 (6.5)
重篤な有害事象	57 (5.4)	51 (4.7)	13 (4.3)	15 (5.4)
死亡	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	17 (1.6)	12 (1.1)	3 (1.0)	5 (1.8)

発現例数 (発現割合%)

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

ベースラインの肝機能別の低血糖の発現状況は、表 53 のとおりであった。1 型第 III 相試験併合データ<sup>40</sup> 及び 2 型試験併合データ<sup>30</sup> では、いずれの低血糖カテゴリーについても、本剤群において、肝機能障害ありのサブグループで肝機能障害なしのサブグループと比較して発現割合及び曝露人年あたりの発現件数が多くなる傾向は認められなかった。

表 53 ベースラインの肝機能別<sup>a)</sup>の低血糖の発現状況 (併合データ：安全性解析対象集団)

1型第III相試験併合データ	障害なし		障害あり	
	本剤群 (n=350)	ランタス群 (n=357)	本剤群 (n=46)	ランタス群 (n=39)
すべての低血糖	336 (96.0)	343 (96.1)	40 (87.0)	33 (84.6)
	13206 [81.07]	13895 [82.11]	1352 [65.13]	1181 [71.23]
重症低血糖 <sup>b)</sup>	21 (6.0)	33 (9.2)	4 (8.7)	5 (12.8)
	45 [0.28]	50 [0.30]	4 [0.19]	6 [0.36]
夜間低血糖 <sup>c)</sup>	250 (71.4)	270 (75.6)	26 (56.5)	24 (61.5)
	1357 [8.33]	1654 [9.77]	136 [6.55]	204 [12.30]
重症夜間低血糖	8 (2.3)	7 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
	13 [0.08]	7 [0.04]	0 [0.00]	1 [0.06]
2型試験併合データ	障害なし		障害あり	
	本剤群 (n=1058)	ランタス群 (n=1089)	本剤群 (n=304)	ランタス群 (n=277)
すべての低血糖	727 (68.7)	830 (76.2)	200 (65.8)	186 (67.1)
	8281 [16.54]	10175 [19.84]	1720 [11.81]	1783 [13.55]
重症低血糖 <sup>b)</sup>	25 (2.4)	27 (2.5)	6 (2.0)	8 (2.9)
	57 [0.11]	40 [0.08]	8 [0.05]	25 [0.19]
夜間低血糖 <sup>c)</sup>	336 (31.8)	476 (43.7)	95 (31.3)	95 (34.3)
	1231 [2.46]	1943 [3.79]	233 [1.60]	303 [2.30]
重症夜間低血糖	7 (0.7)	12 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
	11 [0.02]	14 [0.03]	2 [0.01]	5 [0.04]

上段：発現例数 (発現割合%) 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 (ALT 及び AST) のいずれかが正常値上限を超えた被験者を「肝機能障害あり」と定義された。

b) 重症低血糖：第三者の介助が必要な低血糖

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

以上より、国内外の臨床試験成績において、肝機能障害を有する患者における安全性上の懸念は認められていないと考える。なお、添付文書において、既存のインスリン製剤と同様、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、肝機能障害患者に対する安全性上の懸念は認められず、既存のインスリン製剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の回答に特段の問題はないと考える。

#### **(9) 製造販売後の検討事項について**

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした使用成績調査の実施を検討している。

機構は、以下のように考える。製造販売後調査においては、低血糖、他のインスリン製剤から本剤への切替え時の安全性等に関して情報収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査の詳細は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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

#### **1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### **2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

### **IV. 総合評価**

提出された資料から、本剤のインスリン療法が適応となる糖尿病に対する有効性は示され、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考えるが、低血糖、他のインスリン製剤から本剤への切替え時の安全性等に関して製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 18 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ランタス XR 注ソロスター (トジェオ注ソロスターから変更)
[一 般 名]	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 29 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及び臨床データパッケージについて

##### 1) 1 型糖尿病患者対象の国際共同 EFC12456 試験

機構は、以下のように考えた。当該試験について、日本人に特有の安全性上の懸念はみられていないことを確認した。一方で、有効性については、日本人集団と全集団との間で HbA1c 変化量のランタス XR 注ソロスター (以下、「本剤」) 群とランタス注ソロスター (以下、「ランタス」) 群の群間差に違いが認められ、その要因の 1 つとして前治療の Basal インスリン投与回数が影響した可能性があるとする申請者の回答は理解する。しかしながら、当該結果に加え、副次評価項目についても、日本人集団と全集団との間に空腹時血糖値変化量、総インスリン投与量 (単位/日) の変化量等に違いが認められたこと、日本人集団で認められた HbA1c 変化量の本剤群とランタス群の群間差は、MMRM 法による解析では 0.48% と非劣性許容限界値 (0.4%) を上回っていたことから、日本人集団と全集団間で有効性に一貫性が認められると解釈することは困難である。

##### 2) 2 型糖尿病患者対象の国際共同 EFC12347 試験

機構は、以下のように考えた。民族的要因について、2 型糖尿病患者では本剤の PK/PD プロファイルの国内外の直接的な比較検討は行われておらず、その類似性を判断することは困難である。一方、2 型糖尿病において、疾患定義、診断基準、薬効評価、治療目標、糖尿病治療薬の種類、本剤を含めたインスリン製剤の投与量調節方法 (個々の患者の状態に応じた投与量の調節) 等は国内外で同様であるとの申請者の説明は適切である。EFC12347 試験における日本人集団と全集団との間でみられた一部の民族的要因の違いによる有効性及び安全性の評価への影響は特に問題にならないことを確認した。有効性について、全集団において主要評価項目である HbA1c 変化量の本剤群のランタス群に対する非劣性が示され、日本人集団と全集団との間で HbA1c 変化量の本剤群とランタス群の群間差に大きな違いは認められなかった。有効性の副次評価項目についても、日本人集団と全集団との間に大きな違いが認められなかったことから、日本人集団と全集団における有効性に一貫性が認められると解釈して差し支えない。安全性について、全集団において、本剤群とランタス

群との間に有害事象の発現傾向に明らかな違いは認められなかった。低血糖の発現状況について、臨床的に問題となるような違いは認められなかったことから、日本人に特有の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。

機構は、Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同 EFC12456 試験については、日本人集団で特有の安全性上の懸念はみられていないと考えたが、日本人集団と全集団との間で有効性に一貫性が認められると解釈することは困難であったことから、1 型糖尿病については Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした国内 EFC12449 試験成績を中心に評価した。また、2 型糖尿病については、Basal インスリンと経口血糖降下薬の併用療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした国内 EFC12512 試験及びインスリン療法を実施していない 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同 EFC12347 試験の成績に基づき評価した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

## (2) 有効性について

機構は、以下のように考えた。1 型糖尿病患者における有効性について、Basal-Bolus 療法を実施中の日本人患者対象の EFC12449 試験において、主要評価項目である投与 26 週時までの HbA1c 変化量で、本剤群のランタス群に対する非劣性が示されたことから、日本人 1 型糖尿病患者に対する本剤の有効性は認められる。長期投与時の有効性について、EFC12449 試験の投与 52 週時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤群-0.20±0.80%、ランタス群-0.25±0.72%と、投与群間で大きな違いはなく、ランタスと同様に長期投与時においても本剤の効果が持続していることを確認した。2 型糖尿病患者における有効性について、Basal インスリンと経口血糖降下薬の併用療法を実施中の日本人患者対象の EFC12512 試験及びインスリン療法を実施していない患者対象の国際共同 EFC12347 試験において、主要評価項目である投与 26 週時までの HbA1c 変化量で、本剤群のランタス群に対する非劣性が示されたことから、日本人 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性は認められる。長期投与時の有効性について、EFC12512 試験の投与 52 週時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は、本剤群-0.28±0.84%、ランタス群-0.33±0.79%と、投与群間で大きな違いはなく、ランタスと同様に長期投与時においても本剤の効果が持続していることを確認した。抗体産生による有効性への影響については、臨床試験成績において、本剤投与時に抗体価が大きく上昇する傾向はみられず、日本人患者対象の EFC12449 試験及び EFC12512 試験において、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する申請者の説明は許容可能と判断した。

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、EFC12449 試験及び EFC12456 試験（1 型糖尿病）、EFC12512 試験及び EFC12347 試験（2 型糖尿病）における成績、並びに低血糖、過敏反応、注射部位反応、新生物、心血管リスク及び抗体産生による安全性への影響についてさらに検討した結果から、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、1 型及び 2 型糖尿病患者における本剤の安全性は許容可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (4) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。1 型糖尿病患者対象の試験成績及び経口血糖降下薬で治療中の 2 型糖尿病患者対象の試験成績から、効能・効果を、既承認のインスリン製剤と同様「インスリン療法が適応となる糖尿病」とすることに特段の問題はない。なお、Basal-Bolus 療法を実施中の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、Basal-Bolus 療法を実施中の日本人 2 型糖尿病患者は 1 型糖尿病患者に近い病態を呈する 경우가多く、日本人 1 型糖尿病患者を対象に Basal-Bolus 療法を検討した EFC12449 試験成績を参照可能とする申請者の説明は理解できる。また、外国人 2 型糖尿病患者を対象に Basal-Bolus 療法を検討した EFC11628 試験の成績においても対照薬と比較して特に問題となるような違いはなかった。以上より、Basal-Bolus 療法を実施中の日本人 2 型糖尿病患者における本剤の安全性及び有効性については許容可能であり、製造販売後調査において情報収集することで差し支えない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (5) 用法・用量について

##### 1) 他の Basal インスリンから本剤への切替えについて

機構は、以下のように考えた。臨床試験成績において、他の Basal インスリンから本剤への切替え時にランタス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。用量調節については、切替え時の開始用量を提示した上で、患者の状態に応じて用量を増減する等、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行う旨を注意喚起すると申請者の見解に大きな問題はない。しかしながら、臨床薬理試験において本剤投与時にランタス投与時と比較して 24 時間の曝露量が低下すること、他の Basal インスリンから本剤への切替え後にはランタス群と比較して本剤群で空腹時 SMPG 値及びインスリン投与量が増加する傾向が認められたことから、本剤の投与開始後早期においては血糖モニタリングを十分に行う必要がある。

##### 2) 本剤から他の Basal インスリンへの切替えについて

機構は、臨床薬理試験において本剤投与時にランタス投与時と比較して 24 時間の曝露量が低下すること、臨床試験の後観察期間において、本剤から他の Basal インスリンへの切替え後に低血糖リスクが高くなる傾向が認められたこと、及びインスリン投与量が減量されていたことから、インスリン投与量の減量について検討するとともに、血糖モニタリングを慎重に行う旨を注意喚起すべきと考えた。

##### 3) 投与タイミング

機構は、臨床試験成績及び薬物動態プロファイルから、本剤の投与タイミングを限定せず 1 日 1 回投与とすることは許容可能と考えた。

専門委員より、以下の意見が示された。

- ・ 他の Basal インスリンから本剤への切替えについて、本剤はランタスと比較して切替え後早期に血糖値が上昇する傾向があること、インスリン投与量が増加する傾向があることを、個体差があることを前提として情報提供することが望ましい。また、本剤への切替え後早期においては血糖モニタリングを十分に行う必要がある。

- ・ 本剤から他の **Basal** インスリンへの切替えについて、個々の患者の状態に応じて減量を検討する旨を明確に注意喚起するとともに、より慎重に血糖モニタリングを行う旨を十分に周知する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「臨床成績」の項においてインスリン投与量の増加傾向がみられたことを情報提供するとともに、「重要な基本的注意」において以下の内容を情報提供するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

- ・ インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤及び他の基礎インスリン製剤から本剤への切り替え時に、血糖値の上昇がみられることがあるので留意すること。
- ・ 本剤から他の基礎インスリン製剤への切り替え時に低血糖を起こすことがあるので、基礎インスリン製剤の減量の必要性を考慮するとともに、切り替え時及びその後しばらくの間は血糖モニタリングを慎重に行うこと。併用している糖尿病用薬の投与量の調整が必要となることがあるので注意すること。

## (6) 臨床的位置づけについて

機構は、以下のように考えた。1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、本剤 1 日 1 回投与時の有効性が示され、安全性は許容可能であることから、本剤は **Basal** インスリンとして使用される持効型インスリンアナログ製剤の治療選択肢になり得る。なお、臨床試験において、インスリン投与量がランタスより増加する傾向が認められたが、体重増加作用が大きくなる傾向は認められていないこと、低血糖の発現リスクは本剤群でランタス群より小さい傾向が認められており、安全性上特段の懸念が認められなかったことから許容可能と判断した。しかしながら、他の **Basal** インスリンから本剤への切替え時及び本剤から他の **Basal** インスリンへの切替え時において、血糖コントロールの変動及び低血糖の発現を避けるために、慎重に用量調節を行う旨を注意喚起する必要がある。

専門委員より、以下の意見が示された。インスリン製剤については、過去に複数濃度のインスリン製剤が混在することによる医療過誤の懸念が指摘され、本邦のインスリン製剤も 100 単位/mL に統一された経緯を踏まえると、濃度の異なる製剤が上市されることに若干の懸念がある。本剤については、プレフィルドシリンジ製剤のみの申請であり、バイアル及びカートリッジ製剤は販売しないこと、他のインスリン製剤の注入器とは互換性がないこと、医師の処方（単位数）及び患者の操作は従来どおりであることから、医療安全上のリスクは回避しうるとの機構の判断は妥当であるが、医療従事者及び患者に対する十分な安全性情報の提供、周知が必要と考える。

以上を踏まえ、機構は、医薬品リスク管理計画（案）における追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け及び患者向けの情報提供資材を作成・配布すること、これらの情報提供資材において必要な注意喚起がなされていることを確認した。

## (7) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした使用成績調査（観察期間 1 年間、調査例数 3000 例）の実施を予定している。本調査において、低血糖、注射部位反応、過敏反応、小児、日本人糖尿病患者の本剤と血糖降下薬との併用経験、他の **Basal** インスリン製剤から本剤への切替え、日本人 2 型糖尿病患者の本剤と速効型及び超速効型インスリン製剤との併用療法での使用経験等について情報を収集する。

機構は、上記の検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 本剤から他の Basal インスリン製剤への切替え時の安全性

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表 54、表 55）及び使用成績調査計画の骨子（案）（表 56）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 54 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低血糖</li> <li>・ 注射部位反応</li> <li>・ 過敏反応</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 悪性腫瘍</li> <li>・ 抗インスリン グラルギン抗体産生の影響</li> <li>・ 投薬過誤（インスリン取り違い）</li> <li>・ 投薬過誤（既存のインスリン製剤に比べ本剤の濃度が高いことに伴う不適切な使用）</li> <li>・ 投薬過誤（投与量の調節を考慮しないインスリン グラルギン 300 単位/mL とインスリン グラルギン 100 単位/mL との切り替え）</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> <li>・ 医療従事者向け資材の作成・配布</li> <li>・ 患者向け資材の作成・配布</li> </ul>

表 56 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	1 型及び 2 型糖尿病患者
観察期間	1 年間
予定症例数	安全性解析対象症例として 3000 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬、安全性評価（低血糖、その他の有害事象、臨床検査等）、有効性評価（HbA1c 等）

### (8) 製剤について

承認申請中であったペン型注入器は医療機器として承認された（承認番号：22700BZX00137000）。

## III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。なお、本申請は新剤形医薬品としての申請であることから、再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

- [効能・効果]                   インスリン療法が適応となる糖尿病
- [用法・用量]                   通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。
- ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。