

## 審査報告書

平成 27 年 7 月 10 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	①トレシーバ注 フレックスタッチ、②トレシーバ注 ペンフィル
[一 般 名]	インスリン デグルデク（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 26 年 10 月 31 日
[剤 形 ・ 含 量]	①1 筒（3 mL）中にインスリン デグルデク（遺伝子組換え）を 300 単位含有する注射剤 ②1 カートリッジ（3 mL）中にインスリン デグルデク（遺伝子組換え）を 300 単位含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[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 7 月 10 日

[販 売 名] ①トレシーバ注 フレックスタッチ、②トレシーバ注 ペンフィル  
[一 般 名] インスリン デグルデク（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 26 年 10 月 31 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の小児における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。

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

(変更なし)

[用法・用量] ①通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

通常、小児では、1 日 1 回皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 0.5～1.5 単位/kg である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

②通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

通常、小児では、1 日 1 回専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 0.5～1.5 単位/kg である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

(下線部追加、波線部変更)

[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 6 月 3 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①トレシーバ注 フレックスタッチ、②トレシーバ注 ペンフィル
[一 般 名]	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 31 日
[剤形・含量]	①1 筒 (3 mL) 中にインスリン デグルデク (遺伝子組換え) を 300 単位含有する注射剤 ②1 カートリッジ (3 mL) 中にインスリン デグルデク (遺伝子組換え) を 300 単位含有する注射剤
[申請時効能・効果]	インスリン療法が適応となる糖尿病

(変更なし)

[申請時用法・用量]	①通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4~80 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。
------------	--

小児では、インスリン治療開始時の本剤の初期用量は個別に決定する。本剤への切り替え用量は通常、1 日 1 回 0.1~0.6 単位/kg を皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 0.5~1.6 単位/kg である。但し、必要により上記用量範囲を超えて使用することがある。

②通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4~80 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

小児では、インスリン治療開始時の本剤の初期用量は個別に決定する。本剤への切り替え用量は通常、1 日 1 回 0.1~0.6 単位/kg を皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 0.5~1.6 単位/kg である。但し、必要により上記用量範囲を超えて使用することがある。

(下線部追加)

### 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、本申請は新用量医薬品に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。また、「非臨床に関する資料」については、初回承認申請時に提出された資料により評価可能であるとして、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

トレシーバ注 フレックスタッチ及び同注 ペンフィル（以下、「本剤」）は、有効成分として持効型インスリンアナログであるインスリン デグルデク（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）を含有する注射剤であり、2012年9月に「インスリン療法が適応となる糖尿病」を効能・効果として承認されている。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 デテミル（遺伝子組換え）が2007年10月に承認されている。

1型糖尿病は、小児及び青少年において多く認められる慢性疾患の1つであり、2013年には全世界で14歳までの小児497,100人が1型糖尿病を有しているとされ、毎年全世界で15歳未満の小児およそ79,100人が1型糖尿病を発症していると推定されている<sup>1</sup>。本邦における小児1型糖尿病の年間発症率は、10万人あたり1.5～2.5人、有病率は1万人あたり1人と推定されており<sup>2</sup>、小児慢性特定疾患治療研究事業の糖尿病に関する分担研究報告書において、2011年の小児糖尿病患者は6258例であり、このうち5088例が1型糖尿病と報告されている<sup>3</sup>。

小児における糖尿病治療の目標の1つは、成人と同様、血糖コントロールを正常化し、糖尿病の合併症の発症及び進展を阻止することであり、小児1型糖尿病患者におけるインスリン療法では、年齢、糖尿病罹病期間、思春期の状況、体重、食事、学校における活動及び血糖コントロール等の患者の状況にあわせて、1日2回～5回の頻回投与又は持続皮下インスリン注入療法（CSII）が行われている<sup>4</sup>。

現在、本邦において、成人とは別に小児に対して用法・用量が設定されているインスリン製剤はないが、既承認のインスリン製剤の承認以降、多くの小児患者ではインスリン投与量を症状及び検査所見に応じて増減することにより使用されており、Basalインスリンとしては主にインスリン グラルギン（遺伝子組換え）、インスリン デテミル（遺伝子組換え）及び持続皮下インスリン注入療法（CSII）が使用されている<sup>5</sup>。

今般、申請者は、国際共同第III相試験等により、本剤の小児における糖尿病患者に対する有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において、本剤は、成人の糖尿病に対しては、2015年4月現在58カ国以上で承認されている。一方、小児の糖尿病に対しては、2015年1月に欧州において承認されている。

## 2. 臨床に関する資料

本項では、例えばNN1250-3561試験を3561試験、NN1250-1995試験を1995試験と試験番号を略記している。

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

ヒト血清中の本薬濃度及びインスリン デテミル（遺伝子組換え）（以下、「IDet」）濃度は酵素免疫測定法（ELISA法）が用いられ、定量下限は20及び25 pmol/Lであった。ヒト血清中のインスリ

<sup>1</sup> *IDF Diabetes Atlas, 6th ed.*, International Diabetes Federation, Brussels, 2013

<sup>2</sup> 浦上達彦. 日本小児科学会雑誌 2013; 1839-50、葛谷健、他. 糖尿病 1992; 35: 173-94

<sup>3</sup> 杉原茂孝. 糖尿病の登録・解析・情報提供に関する研究. 平成24年度分担報告書

<sup>4</sup> Ragnar H, *et al.*, *Pediatric Diabetes*, 2009; 10(12): 1-210、浦上達彦. 日本小児科学会雑誌 2013; 1839-50、浦上達彦. 診断と治療 2013; 101: 1803-7

<sup>5</sup> 菊池透、他. 糖尿病 2014; 57(Suppl 1): S369

ン グラルギン（遺伝子組換え）（以下、「IGlar」）濃度は酸素誘導化学発光免疫法（LOCI法）が用いられ、定量下限は 8 又は 20 pmol/L であった。血清中の抗インスリン デグルデク抗体の検出は放射免疫測定法（RIA 法）が用いられた。

## (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、1 型糖尿病患者を対象とした国際共同治験（3561 試験）の成績及び母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析結果が提出された。また、参考資料として初回申請時に提出された外国人 1 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（1995 試験）の成績が提出された。

#### (1) 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同治験（5.3.5.1-1：3561 試験<2012 年 1 月～2013 年 2 月>）

1 歳以上 18 歳未満の日本人及び外国人 1 型糖尿病患者（目標被験者数 346 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IDet を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザイン、有効性及び安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略>1 型糖尿病患者を対象とした国際共同治験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤及び IDet を皮下投与したときの定常状態における薬物濃度は、表 1 のとおりであった。

表 1 本剤及び IDet を皮下投与したときの定常状態における薬物濃度

投与群	投与 2 週目	投与 12 週目	投与 26 週目
本剤群	4540±3999 (n=171)	4148±3727 (n=164)	4106±3457 (n=170)
IDet 群	3972±6722 (n=171)	5430±9068 (n=163)	6377±10931 (n=164)

単位：pmol/L、平均値±標準偏差

#### (2) 外国人 1 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（5.3.3.3-4：1995 試験<2009 年 12 月～2010 年 5 月>参考資料）

外国人 1 型糖尿病患者<sup>6</sup>（目標被験者数 36 例）を対象に、本剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、IGlar を対照とした無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

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

総投与例数 38 例全例のうち、初回投与後に採血困難であったため試験を中止した 1 例（小児の年齢グループ）を除く 37 例（小児の年齢グループ（6～11 歳）12 例、青少年の年齢グループ（12～17 歳）13 例及び成人の年齢グループ（18～65 歳）12 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤又は IGlar 0.4 単位/kg を単回皮下投与したときの年齢グループ毎の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

<sup>6</sup> 主な選択基準：インスリン療法期間が 12 ヶ月以上、1 日総インスリン投与量 0.6～1.2 単位/kg/日のインスリン療法を実施しており、HbA1c が 10.0%以下で、BMI が小児（6 歳以上 11 歳以下）では 15.0 以上 20.0 kg/m<sup>2</sup>以下、青少年（12 歳以上 17 歳以下）では 18.0 以上 28.0 kg/m<sup>2</sup>以下、成人（18 歳以上 65 歳以下）では 30.0 kg/m<sup>2</sup>以下の 1 型糖尿病患者。

表2 本剤又はIGlar 0.4 単位/kg を単回皮下投与したときの年齢グループ毎の薬物動態パラメータ

	パラメータ	小児 (n=12)	青少年 (n=13)	成人 (n=12)
本剤	AUC <sub>inf,SD</sub> (pmol·h/L)	145891 (73)	130713 (30)	98594 (21)
	C <sub>max,SD</sub> (pmol/L)	3350 (51)	3422 (33)	2792 (17)
	t <sub>max,SD</sub> (h) <sup>a)</sup>	11.0 (4.0-17.8)	14.8 (9.0-21.1)	13.0 (9.0-21.0)
IGlar	AUC <sub>inf,SD</sub> (pmol·h/L)	3834 (32)	3255 (34) <sup>b)</sup>	3017 (58)
	C <sub>max,SD</sub> (pmol/L)	80 (38)	72 (35)	80 (38)
	t <sub>max,SD</sub> (h) <sup>a)</sup>	14.0 (4.0-36.0)	15.0 (4.0-24.0)	12.0 (4.0-20.9)

幾何平均値 (変動係数 %)

AUC<sub>inf,SD</sub>: 無限大まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max,SD</sub>: 最高血清中濃度、

t<sub>max,SD</sub>: 最高血清中濃度到達時間

a) 中央値 (最小値-最大値)

b) n=9

本剤投与時の AUC<sub>inf,SD</sub> 及び C<sub>max,SD</sub> について、成人の年齢グループに対する小児及び青少年の年齢グループの幾何平均の比の推定値とその 95%信頼区間は、小児の年齢グループ (小児/成人) では 1.48 [0.98, 2.24] 及び 1.20 [0.90, 1.60]、青少年の年齢グループ (青少年/成人) では 1.33 [1.08, 1.64] 及び 1.23 [1.00, 1.51] であった。IGlar 投与時の AUC<sub>inf,SD</sub> 及び C<sub>max,SD</sub> の幾何平均の比の推定値とその 95%信頼区間は、小児の年齢グループ (小児/成人) では 1.27 [0.90, 1.79] 及び 1.00 [0.73, 1.37]、青少年の年齢グループ (青少年/成人) では 1.08 [0.77, 1.52] 及び 0.90 [0.66, 1.22] であった。

### (3) 母集団薬物動態解析 (5.3.5.4-1)

1 型糖尿病患者 (幼児、小児及び青少年の年齢グループ) を対象とした国際共同治験 (3561 試験) 及び外国人 1 型糖尿病患者 (小児、青少年及び成人の年齢グループ) を対象とした単回投与試験 (1995 試験) から得られた 894 点の血清中本薬濃度を用いて、通過コンパートメントを 1 ステップ加えた 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法による PPK 解析が実施された (ソフトウェア: NONMEM (version 7.1.2))。PPK 解析対象集団は、205 例 (男性 112 例、女性 93 例) であり、背景因子 (平均値 (最小値~最大値)) は年齢が 11.2 (1.5~57.0) 歳、体重が 42.0 (11.2~102.0) kg、BMI が 19.3 (12.9~34.5) kg/m<sup>2</sup>、BMI の Z スコアが 0.55 (-2.97~3.51) であった。

クリアランス (CL/F) に対する共変量として体重、年齢グループ (幼児 (1~5 歳)、小児 (6~11 歳)、青少年 (12~17 歳)、成人 (18~65 歳))、BMI の Z スコア<sup>7</sup>、性別、人種が、分布容積 (V/F) に対する共変量として体重が検討された。共変量のスクリーニングの結果、クリアランスに対して体重及び人種が、分布容積に対して体重が有意な影響を与えた。これらの背景因子を共変量として基本モデルに組み入れたフルモデルに変数減少法を適用して検討された結果、クリアランス及び分布容積に対して有意な影響を与えた体重が最終モデルに組み込まれた。最終モデルにおけるクリアランス及び分布容積に対する体重の影響について、非比例指数の推定値と 95%信頼区間は 0.98 [0.82, 1.14] 及び 1.01 [0.49, 1.52] であり、線形的に増加することが示唆された。なお、年齢グループは、クリアランスに対して有意な共変量とは推定されず、本剤を体重あたりで投与する場合には、幼児 (1~5 歳)、小児 (6~11 歳)、青少年 (12~17 歳) 及び成人 (18~65 歳) の薬物動態に大きな違いがないことが示唆された。

## <審査の概略>

### 小児等における薬物動態について

<sup>7</sup> 共変量としての BMI の Z スコアのカテゴリー化: -1 未満、-1 以上~1 以下、1 超

申請者は、以下のように説明している。外国人 1 型糖尿病患者（小児、青少年及び成人の年齢グループ）を対象とした単回投与試験（1995 試験）において、本剤単回投与後の薬物動態を成人の年齢グループと小児及び青少年の年齢グループで比較検討した。その結果、本剤の曝露量（ $AUC_{inf,SD}$ ）は成人の年齢グループと比較して小児及び青少年の年齢グループで大きかった（表 2）。米国食品医薬品局（FDA）のドラフトガイダンス<sup>8</sup>では、小児における吸収及び分布に影響する可能性のある要因として、水分含有量及び血管形成の変化を含む皮膚、筋肉及び脂肪の成長に伴う変化や、成長・発育に伴って生じる体成分組成の変化による血漿タンパク結合及び組織結合の変化があるとされていることから、本剤の曝露量の違いにはこれらの要因が関係した可能性があると考える。インスリンの曝露に対する年齢の影響については、NPH インスリンにおいても報告されており、1 型糖尿病患者における曝露量（ $AUC_{0-24h}$ ）が成人患者と比較して小児及び青少年の患者で大きい傾向を示す要因として、インスリンクリアランス、もしくは年齢グループ間での成長ホルモン濃度の違いが寄与している可能性が考察されている<sup>9</sup>。1995 及び 3561 試験の血清中本薬濃度データを用いて、各年齢グループ（幼児（1～5 歳）、小児（6～11 歳）、青少年（12～17 歳）、成人（18～65 歳））の体重の中央値に基づく代表的な被験者における定常状態での薬物動態を PPK 解析で検討した結果、各年齢グループの薬物動態に大きな違いがないことが示唆された（図 1）。また、本剤の定常状態における曝露量（ $AUC_{0-24h,ss}$ ）と朝食前血糖値との関係を検討した薬物動態/薬力学（PK/PD）解析において、年齢グループは有意な共変量とは推定されなかった。

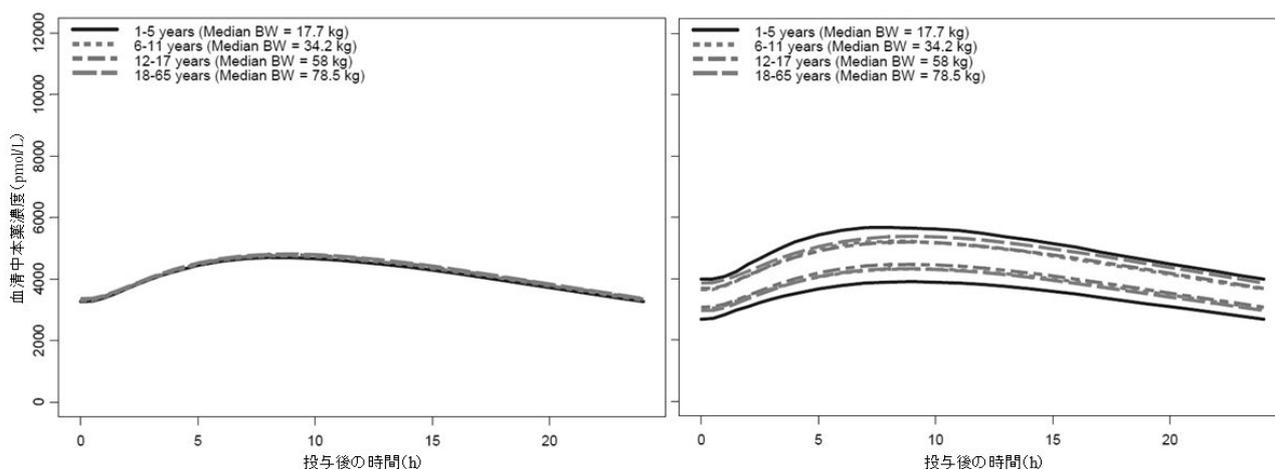


図 1 本剤 0.4 単位/kg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における 24 時間平均血清中本薬濃度の推移（PPK 解析に基づく血清中本薬濃度の中央値（左図）とその 95% 信頼区間（右図））

また、初回承認申請時に提出した成人 1 型糖尿病患者を対象とした 1991 試験<sup>10</sup>において、本剤の定常状態における薬力学的作用は 24 時間にわたって安定しており、グルコース注入速度の  $AUC$ （ $AUC_{GIR}$ ）の被験者内変動は小さかった<sup>11</sup>。

以上より、1995 試験成績では本剤の曝露量は成人の年齢グループと比較して小児及び青少年の年齢グループで大きい傾向が認められたが、PPK 解析において、年齢グループはクリアランスに対して有意な共変量とは推定されず、本剤を体重あたりで投与する場合には、各年齢グループ（幼児、小児、青少年、成人）で薬物動態に大きな違いはないことが示唆された。PK/PD 解析結果からも各

<sup>8</sup> FDA Guidance for Industry General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies for Drugs and Biological Products, 2014

<sup>9</sup> Danne T, et al., *Diabetes Care*, 2003; 26(11): 3087-92

<sup>10</sup> 外国人 1 型糖尿病患者を対象に、本剤を反復投与したときの薬力学的作用の被験者内変動を検討した第 1 相試験。

<sup>11</sup> Heise T, et al., *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(9): 859-64

年齢グループにおいて有意な影響は示唆されなかった。したがって、幼児、小児及び青少年の患者においても成人と同様に被験者内変動は小さいものと考えられ、小児等に対して、薬物動態学的観点から臨床における安全性の懸念はないと考える。

国内外における薬物動態の類似性について、3561 試験で得られた投与 2、12 及び 26 週後の血清中本薬濃度を体重 1 kg あたりの用量で標準化したデータを用いて、国内外における薬物動態を比較検討した結果、各年齢グループ（幼児（1～5 歳）：日本人 1 例、外国人 25 例、小児（6～11 歳）：日本人 9 例、外国人 74 例、青少年（12～17 歳）：日本人 12 例、外国人 48 例）及びすべての患者集団（日本人 22 例、外国人 147 例）において日本人の血清中本薬濃度は外国人の血清中本薬濃度の変動の範囲内であり、大きな違いは認められなかった。また、初回承認申請時に提出した成人 1 型糖尿病患者を対象とした 1996 試験<sup>12</sup>（日本人）及び 1993 試験<sup>13</sup>（外国人）の結果から、本薬の薬物動態及び薬力学的作用に類似性が認められ、日本人及び外国人の成人 1 型糖尿病患者のいずれにおいても平坦な長いプロファイルを有する本剤の特性が認められている。

したがって、本剤の薬物動態は国内外を含めて成人と小児等で大きな違いはないと考える。

機構は、本剤の薬物動態について、1995 試験及び PPK 解析等の成績から成人と小児等で大きな違いはなく、3561 試験等の成績から国内外の成人と小児等で大きな違いがないとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。

### (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、日本人及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（3561 試験）の成績が提出された。なお、HbA1c については NGSP 値で表記されている。

#### 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同治験（5.3.5.1-1：3561 試験<2012 年 1 月～2013 年 7 月>）

インスリン療法を実施中の 1 歳以上 18 歳未満の日本人及び外国<sup>14</sup>人の 1 型糖尿病患者<sup>15</sup>（目標被験者数 346 例）を対象に、Basal-Bolus 療法における本剤の有効性及び安全性を検討するため、IDet を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、前観察期間（約 1 週間）、Basal インスリン（本剤又は IDet）と Bolus インスリン（インスリン アスパルト（遺伝子組換え）（以下、「IAsp」））を投与する主要期間（26 週間）及び延長期間（26 週間）、インスリン抗体測定のため Basal インスリンを中間型（以下、「NPH」）インスリンに切り替える事後調査期間（1 週間）から構成された。

年齢グループ（幼児（1～5 歳）、小児（6～11 歳）、青少年（12～17 歳））を層別因子として本剤群と IDet 群に無作為割り付け（割り付け比率は 1：1）が行われた。

用法・用量は、Basal インスリンとして、本剤群では本剤を 1 日 1 回（投与時刻は一定）、IDet 群では IDet を 1 日 1～2 回（各国の添付文書に従う。2 回の場合は朝食時及び夕食時、又は朝食時及び

<sup>12</sup> 日本人 1 型糖尿病患者を対象に、本剤を反復投与したときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を検討した第 I 相試験。

<sup>13</sup> 外国人 1 型糖尿病患者を対象に、本剤を反復投与したときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を検討した第 I 相試験。

<sup>14</sup> 欧州（英国、ブルガリア、フィンランド、イタリア、フランス、オランダ、マケドニア、ドイツ）、米国、ロシア、南アフリカ

<sup>15</sup> 主な選択基準：スクリーニング時（治験薬投与開始約 1 週間前）において、HbA1c（NGSP 値）が 11.0%以下、1 日総インスリン投与量が 2.0 単位/kg 以下で、経口糖尿病薬を使用しておらず、インスリン療法を過去 3 ヶ月以上にわたり実施している 1 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者。

就寝前)、大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに皮下投与とされた。いずれの投与群においても、Bolus インスリンとして IAsp を 1 日 2~4 回食直前に各国の添付文書に従い皮下投与とされた。投与開始時の Basal インスリン(本剤又は IDet)及び Bolus インスリンの投与量は、投与開始直前の 1 日総インスリン投与量に基づき、Basal インスリンと Bolus インスリンの 1 日投与量の比が 30 : 70 から 50 : 50 の間になるように設定された。その後の投与量について、Basal インスリンでは、投与量調節ガイドライン(表 3)に従い、来院及び電話コンタクトの前 3 日間の血糖自己測定(以下、「SMBG」)値の最低値に基づき、90~145 mg/dL を目標に週 1 回調節された。なお、IDet 群では、朝食前 SMBG 値が 90~145 mg/dL、夕食前 SMBG 値が 145 mg/dL 超となった場合は、治験担当医師の判断により、投与回数を 2 回に変更することを考慮することとされた。投与開始後に IDet の朝食前投与を追加する場合は、投与開始時は朝食前に 2~4 単位投与することとされ、その後は夕食前の SMBG 値に基づき調節することとされた。Bolus インスリンについては、投与量調節ガイドライン(表 4)に従い、来院及び電話コンタクトの前 3 日間における食前又は就寝前の SMBG 値の最低値に基づき、週 1 回調節された。試験開始時に治験担当医師によりインスリン/カーボ比及び血糖値補正因子に基づき調節可能と判断された場合は、食事に含まれる炭水化物量及び食前血糖値を用いて Bolus インスリンを 1 日複数回調節することとされた。

表 3 Basal インスリンの投与量調節ガイドライン<sup>a)</sup>

朝食前又は夕食前 SMBG 値 (mg/dL)	現行の 1 日投与量		
	5 単位未満	5 単位以上 15 単位以下	15 単位超
90 未満	0.5 単位減量	1 単位減量	2 単位減量
90 以上 145 以下	変更なし	変更なし	変更なし
146 以上 180 以下	0.5 単位増量	1 単位増量	2 単位増量
181 以上 270 以下	1 単位増量	2 単位増量	4 単位増量
270 超	1.5 単位増量	3 単位増量	6 単位増量

a) 本剤又は IDet の 1 日 1 回(夕食前又は就寝前)投与の場合は、来院及び電話コンタクトの前 3 日間の朝食前の SMBG 値の最低値に基づき調節された。IDet の 1 日 2 回投与の場合は、朝食時のインスリン投与量は、来院及び電話コンタクトの前 3 日間の夕食前の SMBG 値の最低値に基づき調節された。

表 4 Bolus インスリンの投与量調節ガイドライン<sup>a)</sup>

食前又は就寝前 SMBG 値 <sup>a)</sup> (mg/dL)	現行の 1 回投与量	
	5 単位以下	5 単位超
90 未満	1 単位減量	2 単位減量
90 以上 145 以下	変更なし	変更なし
146 以上 180 以下	0.5 単位増量	1 単位増量
181 以上 270 以下	1 単位増量	2 単位増量
270 超	1.5 単位増量	3 単位増量

a) 朝食前の投与量は昼食前の SMBG 値の最低値、昼食前の投与量は夕食前の SMBG 値の最低値、夕食前の投与量は就寝前の SMBG 値の最低値に基づき調節された。

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

無作為割り付けされた被験者 350 例(本剤群 174 例(うち日本人 23 例)、IDet 群 176 例(うち日本人 32 例))全例が最大の解析対象集団(Full Analysis Set、以下、「FAS」とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が一度も投与されなかった 1 例(IDet 群)を除く総投与例数 349 例(本剤群 174 例(うち日本人 23 例)、IDet 群 175 例(うち日本人 32 例))が安全性解析対象集団とされた。主要期間終了時までの治験中止例は 15 例(本剤群 4 例、IDet 群 11 例(うち日本人 2 例))であり、中止理由の内訳は有害事象 2 例(IDet 群)、中止基準に合致 11 例(本剤

群 4 例、IDet 群 7 例（うち日本人 2 例）、その他 2 例<sup>16</sup>（IDet 群）であった。延長期間における治験中止例は 7 例（本剤群 1 例、IDet 群 6 例（うち日本人 1 例））であり、中止理由の内訳は有害事象 1 例（IDet 群）、中止基準に合致 6 例（本剤群 1 例、IDet 群 5 例（うち日本人 1 例））であった。主要期間（治験薬投与開始時から起算して 26 週目時点）の完了例は、335 例（本剤群 170 例（うち日本人 23 例）、IDet 群 165 例（うち日本人 30 例））であり、そのうち 55 例（本剤群 18 例（日本人 1 例）、IDet 群 37 例（日本人 9 例））を除く 280 例（本剤群 152 例（うち日本人 22 例）、IDet 群 128 例（うち日本人 21 例））が延長期間に移行した。延長期間（治験薬投与期間開始時から起算して 52 週目時点）の完了例は、273 例（本剤群 151 例（うち日本人 22 例）、IDet 群 122 例（うち日本人 20 例））であった。

有効性について、主要評価項目である全集団の FAS におけるベースライン（治験薬投与開始時）から投与 26 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群 $-0.15\pm 0.09\%$ 、IDet 群 $-0.30\pm 0.08\%$ 、群間差とその 95%信頼区間は  $0.15 [-0.03, 0.32]$  % 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（ $0.4\%$ <sup>17</sup>）以下であったことから、本剤群の IDet 群に対する非劣性が示された（表 5）。また、日本人集団における群間差とその 95%信頼区間は $-0.16 [-0.62, 0.31]$  % であった。

表 5 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（3561 試験（投与 26 週）：FAS）

	投与群	ベースライン	投与 26 週時 (LOCF)	変化量 (LOCF)	変化量の 最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
全集団	本剤群 (n=174)	8.2 (1.1)	8.0 (1.1)	-0.20 (0.95)	-0.15±0.09	0.15 [-0.03, 0.32]
	IDet 群 (n=176)	8.0 (1.1)	7.7 (1.0)	-0.31 (0.89)	-0.30±0.08	
日本人集団	本剤群 (n=23)	8.0 (0.8)	7.6 (0.9)	-0.34 (1.04)	-0.23±0.21	-0.16 [-0.62, 0.31]
	IDet 群 (n=32)	7.6 (1.1)	7.6 (1.0)	0.01 (0.81)	-0.07±0.17	

単位：%、平均値（標準偏差）、最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、性別、地域（欧州（ロシアを含む）、米国、日本、南アフリカ：日本人集団の解析時には含まれず）及び年齢グループ（1 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満）を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析

全集団及び日本人集団におけるベースラインから投与 52 週までの HbA1c の経時推移は、図 2 のとおりであった。

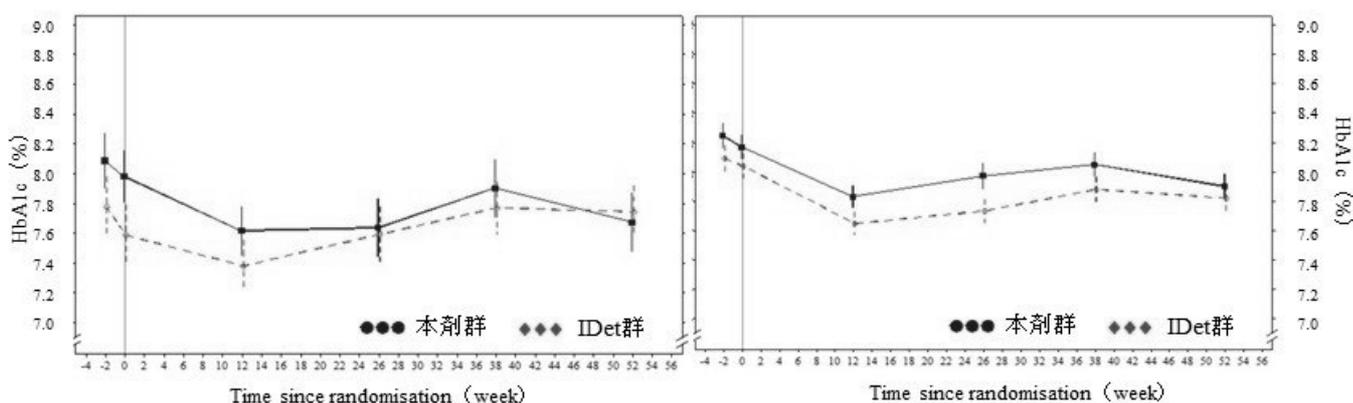


図 2 ベースラインから投与 52 週までの HbA1c の経時推移（3561 試験：日本人集団（左図）及び全集団（右図）、FAS）  
（平均値±標準誤差、LOCF）

全集団及び日本人集団における主な副次評価項目の解析結果は、それぞれ表 6 のとおりであった。

<sup>16</sup> 治験薬が一度も投与されていない 1 例を含む

<sup>17</sup> FDA のガイダンス（FDA Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, 2008）に基づき設定された。

表 6 主な副次評価項目の解析結果 (3561 試験、上 2 項目：FAS、下 4 項目：安全性解析対象集団)

評価項目		全集団		日本人集団	
		本剤群	IDet 群	本剤群	IDet 群
空腹時血糖値 (mg/dL)	例数	n=157	n=160	n=22	n=31
	ベースライン	162.1±94.4	151.0±87.7	117.6±78.1	118.1±66.2
	変化量 (投与 26 週)	-12.1±108.0	9.0±150.8	6.2±98.2	43.5±79.9
	変化量 (投与 52 週)	-23.2±117.7	19.8±148.5	-4.7±76.4	48.4±102.9
用量調節のための朝食前 SMBG 値 (mg/dL)	例数	n=173	n=176	n=23	n=32
	ベースライン	169.6±64.8	162.6±60.1	154.6±69.5	132.7±48.8
	変化量 (投与 26 週)	-10.1±78.4	10.2±69.9	-4.1±56.4	32.9±66.3
	変化量 (投与 52 週)	-12.7±80.1	6.5±77.4	0.9±82.3	24.9±64.5
体重 (kg)	例数	n=174	n=175	n=23	n=32
	ベースライン	38.0±18.7	38.0±18.8	41.1±20.0	40.4±16.2
	変化量 (投与 26 週)	2.1±2.3	1.4±2.2	1.4±2.1	0.6±2.2
	変化量 (投与 52 週)	4.0±3.5	2.6±3.3	3.9±3.1	2.0±3.1
1 日あたりの Basal インスリン投与量 (上段：単位) (下段：単位/kg)	ベースライン <sup>a)</sup>	15±11 (n=173)	16±12 (n=174)	18±10 (n=23)	19±13 (n=32)
		0.37±0.17	0.40±0.20	0.44±0.13	0.46±0.22
	投与 26 週	16±12 (n=174)	22±18 (n=175)	19±12 (n=23)	24±15 (n=32)
		0.37±0.16	0.51±0.27	0.42±0.14	0.56±0.27
	投与 52 週	17±12 (n=174)	24±20 (n=175)	19±12 (n=23)	24±15 (n=32)
		0.38±0.14	0.55±0.29	0.41±0.12	0.56±0.26
1 日あたりの Bolus インスリン投与量 (上段：単位) (下段：単位/kg)	ベースライン <sup>a)</sup>	20±16 (n=174)	20±13 (n=174)	31±24 (n=23)	28±16 (n=32)
		0.50±0.21	0.52±0.20	0.73±0.24	0.71±0.25
	投与 26 週	23±16 (n=174)	22±15 (n=175)	35±23 (n=23)	31±16 (n=32)
		0.56±0.23	0.57±0.21	0.80±0.27	0.75±0.22
	投与 52 週	24±16 (n=174)	24±16 (n=175)	36±22 (n=23)	33±17 (n=32)
		0.55±0.22	0.58±0.21	0.79±0.27	0.77±0.22
1 日あたりのインスリン投与量の合計 (上段：単位) (下段：単位/kg)	ベースライン <sup>a)</sup>	35±24 (n=174)	36±23 (n=174)	50±32 (n=23)	47±25 (n=32)
		0.87±0.30	0.93±0.32	1.16±0.27	1.18±0.31
	投与 26 週	39±25 (n=174)	44±30 (n=175)	53±34 (n=23)	54±24 (n=32)
		0.92±0.32	1.07±0.36	1.21±0.34	1.31±0.30
	投与 52 週	41±26 (n=174)	48±33 (n=175)	55±32 (n=23)	57±28 (n=32)
		0.93±0.30	1.13±0.39	1.19±0.33	1.33±0.34

平均値±標準偏差、LOCF

a) 投与後 1 週

安全性について、全集団における有害事象<sup>18</sup>及び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」) の発現割合は、本剤群 92.5% (161/174 例) 及び 27.0% (47/174 例)、IDet 群 89.7% (157/175 例) 及び 26.9% (47/175 例) であった。日本人集団における有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群 95.7% (22/23 例) 及び 39.1% (9/23 例)、IDet 群 93.8% (30/32 例) 及び 34.4% (11/32 例) であった。いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、全集団及び日本人集団でそれぞれ表 7 及び表 8 のとおりであった。

<sup>18</sup> 治験薬投与開始後から投与終了後 7 日間以内に発現した事象。

表7 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況  
(3561試験(投与52週) 全集団:安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=174)		IDet 群 (n=175)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	161 (92.5)	47 (27.0)	157 (89.7)	47 (26.9)
鼻咽頭炎	72 (41.4)	0 (0.0)	67 (38.3)	0 (0.0)
頭痛	46 (26.4)	2 (1.1)	51 (29.1)	1 (0.6)
上気道感染	34 (19.5)	0 (0.0)	24 (13.7)	0 (0.0)
咳嗽	31 (17.8)	1 (0.6)	29 (16.6)	0 (0.0)
血中ケトン体増加	31 (17.8)	7 (4.0)	46 (26.3)	24 (13.7)
発熱	30 (17.2)	1 (0.6)	28 (16.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	29 (16.7)	0 (0.0)	34 (19.4)	0 (0.0)
上腹部痛	28 (16.1)	2 (1.1)	17 (9.7)	2 (1.1)
低血糖症	28 (16.1)	21 (12.1)	19 (10.9)	13 (7.4)
嘔吐	26 (14.9)	1 (0.6)	23 (13.1)	0 (0.0)
下痢	22 (12.6)	2 (1.1)	17 (9.7)	0 (0.0)
胃腸炎	16 (9.2)	0 (0.0)	23 (13.1)	0 (0.0)
インフルエンザ	16 (9.2)	0 (0.0)	18 (10.3)	0 (0.0)
悪心	13 (7.5)	0 (0.0)	9 (5.1)	0 (0.0)
鼻閉	13 (7.5)	0 (0.0)	7 (4.0)	0 (0.0)
鼻炎	12 (6.9)	0 (0.0)	14 (8.0)	0 (0.0)
腹痛	12 (6.9)	0 (0.0)	8 (4.6)	1 (0.6)
四肢痛	11 (6.3)	0 (0.0)	5 (2.9)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	10 (5.7)	1 (0.6)	10 (5.7)	0 (0.0)
耳痛	10 (5.7)	1 (0.6)	5 (2.9)	0 (0.0)
耳感染	9 (5.2)	0 (0.0)	11 (6.3)	0 (0.0)
気管支炎	9 (5.2)	0 (0.0)	8 (4.6)	0 (0.0)
副鼻腔炎	9 (5.2)	0 (0.0)	6 (3.4)	0 (0.0)
誤薬投与	9 (5.2)	3 (1.7)	6 (3.4)	3 (1.7)
咽頭炎	6 (3.4)	0 (0.0)	10 (5.7)	0 (0.0)
ウイルス感染	6 (3.4)	0 (0.0)	10 (5.7)	0 (0.0)

発現例数(発現割合%)、MedDRA/J (ver.16.0)

表8 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況  
(3561試験(投与52週) 日本人集団:安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=23)		IDet 群 (n=32)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	22 (95.7)	9 (39.1)	30 (93.8)	11 (34.4)
鼻咽頭炎	17 (73.9)	0 (0.0)	17 (53.1)	0 (0.0)
血中ケトン体増加	5 (21.7)	4 (17.4)	11 (34.4)	8 (25.0)
嘔吐	4 (17.4)	1 (4.3)	1 (3.1)	0 (0.0)
頭痛	4 (17.4)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
インフルエンザ	3 (13.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	0 (0.0)
湿疹	3 (13.0)	1 (4.3)	3 (9.4)	0 (0.0)
低血糖症	3 (13.0)	3 (13.0)	4 (12.5)	3 (9.4)
胃腸炎	2 (8.7)	0 (0.0)	9 (28.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.1)
口内炎	2 (8.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
発疹	2 (8.7)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
下痢	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (6.3)	0 (0.0)
悪心	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (6.3)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (4.3)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)

発現例数(発現割合%)、MedDRA/J (ver.16.0)

死亡例は認められなかった。全集団について、治験薬投与開始時（投与 0 週）から投与 52 週までの重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 10.3%（18/174 例）、IDet 群 9.1%（16/175 例）であり、全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、低血糖症（本剤群 5 例 7 件、IDet 群 2 例 2 件）、低血糖性痙攣（本剤群 1 例 1 件、IDet 群 3 例 4 件）、血中ケトン体増加（本剤群 1 例 1 件、IDet 群 2 例 4 件）、胃腸炎（本剤群 1 例 1 件、IDet 群 2 例 2 件）、虫垂炎（本剤群 1 例 1 件、IDet 群 2 例 2 件）、低血糖性意識消失（本剤群 1 例 1 件、IDet 群 1 例 1 件）、ケトーシス（本剤群 1 例 1 件、IDet 群 1 例 1 件）、ウイルス性胃腸炎（IDet 群 2 例 2 件）であった。副作用と判断された重篤な有害事象は、低血糖症（本剤群 3 例 3 件、IDet 群 1 例 1 件）、低血糖性痙攣（本剤群 1 例 1 件、IDet 群 2 例 3 件）、低血糖性意識消失（本剤群 1 例 1 件、IDet 群 1 例 1 件）、頭痛（本剤群 1 例 1 件）、偶発的過量投与（本剤群 1 例 1 件）、誤薬投与（本剤群 1 例 1 件）であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、本剤群に 1 例 1 件（低血糖症）、IDet 群に 1 例 1 件（咽頭炎）認められ、うち本剤群の 1 例（低血糖症）は副作用と判断された。

全集団について、治験中止に至った有害事象は、IDet 群に 3 例 3 件（誤用量投与、不安障害、低血糖性痙攣）認められ（いずれも非日本人）、不安障害以外は副作用と判断された。

低血糖について、全集団及び日本人集団における低血糖の発現状況は表 9 のとおりであった。

表 9 全集団及び日本人集団における低血糖の発現状況（3561 試験（投与 52 週）：安全性解析対象集団）

評価項目	全集団		日本人集団	
	本剤群 (n=174)	IDet 群 (n=175)	本剤群 (n=23)	IDet 群 (n=32)
確定低血糖 <sup>a)</sup>	171 (98.3)	168 (96.0)	23 (100.0)	32 (100.0)
	9317 [5771]	7967 [5405]	1587 [7072]	1735 [6782]
確定夜間低血糖 <sup>a)b)</sup>	133 (76.4)	125 (71.4)	22 (95.7)	27 (84.4)
	973 [603]	1120 [760]	239 [1065]	286 [1118]
重大な低血糖 <sup>c)</sup>	31 (17.8)	24 (13.7)	4 (17.4)	5 (15.6)
	82 [51]	48 [33]	4 [18]	8 [31]
重大な夜間低血糖 <sup>b)c)</sup>	10 (5.7)	9 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	18 [11]	10 [7]	0 [0]	0 [0]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

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

b) 夜間低血糖：午後 11 時 00 分から翌日の午前 7 時 00 分までに発現した低血糖

c) 重大な低血糖：ISPAD に基づく定義（例えば、異常な精神状態がみられて小児自身による処置が不可能であった場合、又は半意識状態あるいは無意識状態、又は痙攣の有無に関わらず昏睡状態であり注射による処置（グルカゴンの投与又はグルコースの静脈内注射）を必要とする場合）

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査について、試験期間中に投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、小児糖尿病患者の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。本剤は、既存の持効型インスリンアナログ製剤と比較して作用持続時間が長いことから、より多くの患者において 1 日 1 回投与で基礎インスリン量を補充できる。なお、持効型インスリンアナログ製剤の治療により低血糖発現は減少しているが、依然として夜間低血糖は問題とされている。特に小児では、低血糖を認知し伝える能力に限界があることから、夜間低血糖を避けることがより重要である。本剤は既存の持効型インスリンアナログ製剤と比較して平坦なプロファイルを有することから、夜間低血糖の発現リスクを低下させる可能性がある。

本剤と申請者が製造販売している IDet との使い分けについては、IDet は本剤と比較して体重増加の程度が小さいこと、本邦では本剤より長い使用経験があり、小児における使用経験も得られていること<sup>19</sup>等の臨床上の利点を有していることから、医師が個々の患者の状態に基づいて使い分けるものと考ええる。

機構は、小児 1 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（「(2) 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（「(3) 安全性について」の項を参照）、本剤は小児糖尿病患者においても、Basal インスリンとして使用される持続型インスリンアナログ製剤の選択肢の 1 つになり得ると考える。

## (2) 有効性について

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 3561 試験の結果の解釈に際して、「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、以下のように検討した。

### 1) 3561 試験における日本人集団と全集団における有効性

機構は、内因性及び外因性民族的要因の違い、並びに本剤の有効性の評価への影響について説明を求めた。

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

本薬の薬物動態及び薬力学的作用について、日本人及び外国人において、薬物動態及び薬力学的作用の違いはないと考える（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>」の項を参照）。

3561 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 10 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男性の割合が低く、糖尿病罹病期間が長く、年齢グループでは幼児の年齢グループ（1～5 歳）の例数が少なく、青少年の年齢グループ（12～17 歳）の例数が多く、平均 HbA1c 及び空腹時血糖値が低かった。日本人集団において糖尿病罹病期間がより長かったことは、全集団と比較して日本人集団で幼児の年齢グループの人数が少なく、青少年の年齢グループの人数が多かったことによると考える。

外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 Bolus インスリン投与量（単位/kg）が多かった。この理由として、1 日総インスリン投与量に対する Basal インスリン投与量の割合が、非日本人患者と比較して日本人患者で低いことが報告されている（日本人患者で Bolus インスリンが多い）ことから<sup>20</sup>、日本人集団で摂取された食事における炭水化物の割合が高いことに関係している可能性があると考ええる。なお、3561 試験において、ベースラインの 1 日総インスリン投与量（単位/kg）に対する Basal インスリン投与量の割合は、日本人集団において本剤群で 0.38 及び IDet 群で 0.39、全集団において本剤群で 0.42 及び IDet 群で 0.44 であり、初回申請時に提出さ

<sup>19</sup> Thalange N, et al., *Diabet Med*, 2013; 30: 216–25

<sup>20</sup> Hashimoto T, et al., *J Diabetes Investig*, 2012; 3(3): 276–82

れた成人 1 型糖尿病患者を対象とした 3585 試験<sup>21</sup>の結果（日本人集団において本剤群で 0.37 及び IDet 群で 0.35、全集団において本剤群で 0.44 及び IDet 群で 0.41）と同様であった。

表 10 ベースラインの患者背景 (3561 試験 : FAS)

		全集団		日本人集団	
		本剤群 (n=174)	IDet 群 (n=176)	本剤群 (n=23)	IDet 群 (n=32)
内因性民族的要因					
年齢グループ 毎の割合	幼児 (1~5 歳)	43 (24.7)	42 (23.9)	1 (4.3)	4 (12.5)
	小児 (6~11 歳)	70 (40.2)	68 (38.6)	10 (43.5)	12 (37.5)
	青少年 (12~17 歳)	61 (35.1)	66 (37.5)	12 (52.2)	16 (50.0)
年齢 (歳)		10.0±4.4	10.0±4.4	11.9±4.0	11.8±4.3
性別毎の割合	男性	96 (55.2)	98 (55.7)	9 (39.1)	16 (50.0)
	女性	78 (44.8)	78 (44.3)	14 (60.9)	16 (50.0)
身長 (m)		1.37±0.25	1.38±0.25	1.40±0.20	1.41±0.22
体重 (kg)		38.0±18.7	37.8±18.9	41.1±20.0	40.4±16.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		18.7±3.6	18.5±3.6	19.6±4.4	19.2±3.5
糖尿病罹病期間 (年)		3.9±3.6	4.0±3.4	6.1±4.1	5.4±3.9
HbA1c (%)		8.2±1.1	8.0±1.1	8.0±0.8	7.6±1.1
空腹時血糖値 (mg/dL)		162.1±94.4 <sup>e)</sup>	151.0±87.7 <sup>d)</sup>	117.6±78.1 <sup>e)</sup>	118.1±66.2 <sup>f)</sup>
外因性民族的要因					
1 日インスリン 投与量 <sup>a)</sup> (上段: 単位 (下段: 単位 /kg)	Basal	15±11 <sup>g)</sup>	16±12 <sup>h)</sup>	18±10	19±13
	Bolus	20±16	20±13 <sup>h)</sup>	31±24	28±16
	Basal インスリンと Bolus インスリンの合計	0.50±0.21	0.52±0.20	0.73±0.24	0.71±0.25
		35±24	36±23 <sup>h)</sup>	50±32	47±25
インスリン 治療方法	Basal-Bolus	169 (97.1)	166 (94.3)	23 (100.0)	32 (100.0)
	その他 <sup>b)</sup>	5 (2.9)	10 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Basal インスリン の種類	IDet	85 (48.9)	83 (47.2)	9 (39.1)	13 (40.6)
	IGlar	71 (40.8)	76 (43.2)	14 (60.9)	19 (59.4)
	NPH	13 (7.5)	9 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

平均値±標準偏差、例数 (割合%)

a) 安全性解析対象集団。1 日インスリン投与量のベースラインは投与後 1 週の投与量。

b) Basal インスリン単独、Bolus インスリン単独、混合型インスリンの単独、Basal インスリン又は Bolus インスリンと混合型インスリンの併用、インスリンポンプ

c) n=157、d) n=160、e) n=22、f) n=31、g) n=173、h) n=174

日本人集団と全集団における結果の一貫性に関して、3561 試験の主要評価項目である投与 26 週時における HbA1c 変化量について、全集団より日本人集団で本剤群の低下が大きい傾向が認められたが (表 5)、投与 52 週時における本剤群の HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、日本人集団及び全集団で同程度であった (全集団: -0.27±1.07%、日本人集団: -0.31±0.99%)。

両集団で違いが認められた民族的要因 (年齢グループ及び性別の分布、ベースラインの HbA1c 及び空腹時血糖値、Bolus インスリン投与量) による有効性 (HbA1c 変化量) への影響を検討した結果は、表 11 のとおりであった。

年齢グループについて、全集団ではいずれの年齢グループにおいても HbA1c 変化量は投与群間で大きな違いはなかった。日本人集団について、青少年の年齢グループでは HbA1c 変化量は投与群間で同程度であった。一方、小児の年齢グループ (6~11 歳) では、IDet 群と比較して本剤群で HbA1c 変化量が大きかったが、本剤群でベースラインの HbA1c が高かったことに起因すると考えられ、投与 52 週時の HbA1c は投与群間で同程度であった (本剤群: 7.6%、IDet 群: 7.7%)。幼児の年齢グループでは、日本人集団の例数が本剤群 1 例、IDet 群 4 例と少ないことから検討が困難であるが、本剤群において HbA1c の低下が認められており、有効性に懸念は認められなかった。

<sup>21</sup> Basal-Bolus 療法を実施中の日本人及び外国人 1 型糖尿病患者を対象に、IDet を対照とし本剤の有効性及び安全性を検討した国際共同第 III 相試験。

性別については、全集団では、男性及び女性のいずれにおいても、投与群間で HbA1c 変化量に大きな違いはなかった。日本人集団では、男性では HbA1c 変化量は投与群間で大きな違いはなく、女性では IDet 群と比較して本剤群で大きかった。なお、投与 52 週時における HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は男性及び女性のいずれにおいても、IDet 群と比較して本剤群で大きかった（男性：本剤群 $-0.17\pm 0.8\%$ （n=9）、IDet 群 $0.24\pm 0.9\%$ （n=16）、女性：本剤群 $-0.40\pm 1.1\%$ （n=14）、IDet 群 $0.07\pm 0.8\%$ （n=16））。両集団において、いずれの性別においても本剤群が IDet 群より悪化することはなかった。

ベースラインの HbA1c について、全集団では、ベースラインの HbA1c が 7.5%未満及び以上のいずれの場合においても、HbA1c 変化量は投与群間で同程度であった。日本人集団について、ベースラインの HbA1c が 7.5%以上の場合では、HbA1c 変化量は投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの HbA1c が 7.5%未満の場合では、日本人集団の本剤群の例数が 3 例と少ないことから検討が困難であった。なお、空腹時血糖値における違いが結果の評価に与える影響については、血糖コントロールの指標であるベースラインの HbA1c の違いによる影響を検討することで評価可能と考える。

ベースラインの Bolus インスリン投与量について、全集団ではベースラインの Bolus インスリン投与量が 0.5 単位/kg 未満及び以上のいずれの場合においても、HbA1c 変化量は投与群間で大きな違いはなかった。日本人集団では Bolus インスリン投与量が 0.5 単位/kg 以上の場合では、HbA1c 変化量は投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの Bolus インスリン投与量が 0.5 単位/kg 未満の場合では、HbA1c 変化量は IDet 群と比較して本剤群で大きかった。これは本剤群でベースラインの HbA1c が高かったことに起因していると考えられるが、0.5 単位/kg 未満の被験者数が少なかったことから、結果の解釈には注意が必要と考える。本試験は treat-to-target 法を用いて実施され、試験期間を通して Basal 及び Bolus インスリン投与量が、投与量調節アルゴリズムに従って調節されていることも考慮すると、ベースラインにおける Bolus インスリン投与量の違いによる有効性評価への影響はないと考える。

表 11 両集団で違いが認められた民族的要因による HbA1c 変化量 (26 週) の比較 (3561 試験 : FAS)

		全集団		日本人集団		
		本剤群	IDet 群	本剤群	IDet 群	
年齢グループ	幼児 (1-5 歳)	例数	n=43	n=42	n=1	n=4
		ベースライン	8.13±1.2	8.01±1.3	9.00	7.73±1.2
		変化量	-0.20±0.9	-0.22±1.1	-1.30	0.05±0.8
	小児 (6-11 歳)	例数	n=70	n=68	n=10	n=12
		ベースライン	8.12±1.0	8.07±1.0	8.10±0.7	7.50±1.1
		変化量	-0.30±0.9	-0.42±0.8	-0.66±0.6	0.03±0.6
青少年 (12-17 歳)	例数	n=61	n=66	n=12	n=16	
	ベースライン	8.25±1.1	8.03±1.1	7.80±0.9	7.62 ±1.2	
	変化量	-0.08±1.0	-0.24±0.9	-0.00±1.3	-0.02±1.0	
性別	男性	例数	n=96	n=98	n=9	n=16
		ベースライン	8.15±1.2	7.93±1.1	8.07±0.8	7.08±1.0
		変化量	-0.23±0.9	-0.28±1.0	-0.01±1.0	0.17±0.9
	女性	例数	n=78	n=78	n=14	n=16
		ベースライン	8.19±1.0	8.18±1.0	7.93±0.9	8.10±1.0
		変化量	-0.16±1.0	-0.33±0.8	-0.56±1.1	-0.16±0.7
ベースラインの HbA1c	7.5%未満	例数	n=42	n=50	n=3	n=16
		ベースライン	6.79±0.5	6.75±0.5	6.40±0.6	6.66±0.4
		変化量	0.22±0.84	0.17±0.79	0.73±0.76	0.28±0.8
	7.5%以上	例数	n=132	n=126	n=20	n=16
		ベースライン	8.61±0.8	8.55±0.8	8.22±0.6	8.51±0.8
		変化量	-0.33±0.94	-0.49±0.86	-0.51±1.00	-0.26±0.75
ベースラインの Bolus インスリン 投与量 <sup>a)</sup>	0.5 単位/kg 未満	例数	n=95	n=89	n=5	n=5
		ベースライン	8.13±1.2	7.92±1.2	8.54±1.0	7.48±1.7
		変化量	-0.12±0.9	-0.21±0.9	-0.14±1.4	0.88±0.4
	0.5 単位/kg 以上	例数	n=79	n=85	n=18	n=27
		ベースライン	8.22±0.9	8.12±1.0	7.83±0.7	7.61±1.0
		変化量	-0.29±1.0	-0.41±0.8	-0.40±1.0	-0.16±0.8

平均値±標準偏差 (%), LOCF

a) 投与後 1 週

以上より、いくつかの民族的要因について、日本人集団及び全集団で違いが認められたが、結果への影響はないと考えられることから、全集団と日本人集団で有効性に違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。民族的要因について、本薬の薬物動態及び薬力学的プロファイルは日本人と外国人で類似していると推定される(「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>」の項を参照)。また、1 型糖尿病の治療法は国内外で同様であり、本剤を含めてインスリン製剤では個々の患者の状態に応じて投与量が調節される。3561 試験における主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群の IDet 群に対する非劣性が示されており、日本人集団と全集団との間で HbA1c 変化量の本剤群と IDet 群の群間差に大きな違いは認められていない。日本人集団と全集団との間でいくつかの民族的要因に違いが認められたが、臨床的に問題となるものではない。以上を踏まえると、日本人集団と全集団における有効性に明らかな乖離は認められず、両集団において一貫性が認められていると解釈して差し支えないと判断する。

## 2) 年齢別の有効性について

申請者は、以下のように説明している。3 つの年齢グループ(幼児(1~5 歳)、小児(6~11 歳)、青少年(12~17 歳))における被験者の割合は、本剤群で 24.7% (43/174 例)、40.2% (70/174 例) 及び 35.1% (61/174 例)、IDet 群で 23.9% (42/176 例)、38.6% (68/176 例) 及び 37.5% (66/176 例) であり、投与群間で大きな違いはなかった。年齢グループ別のベースラインから投与 52 週までの HbA1c の経時推移は図 3 のとおりであった。本剤群の幼児及び小児の年齢グループにおける経時

推移は同様であり、両年齢グループにおける投与 52 週時の HbA1c は 7.8%で、国際小児・思春期糖尿病学会（以下、「ISPAD」）の目標値（7.5%）に近かった。青少年の年齢グループの推移について、本剤群の HbA1c は他の年齢グループと同様にベースラインから投与 12 週にかけて低下したが、その後投与 26 週にかけて上昇し、ベースラインよりもわずかに低いレベルで安定した。IDet 群について、幼児及び小児の年齢グループでは、HbA1c はベースラインから投与 12 週にかけて低下したが、その後、わずかに上昇した。青少年の年齢グループでは、ベースラインから投与 12 週にかけて低下したが、その後、投与 38 週まで上昇し、投与 52 週に低下した。

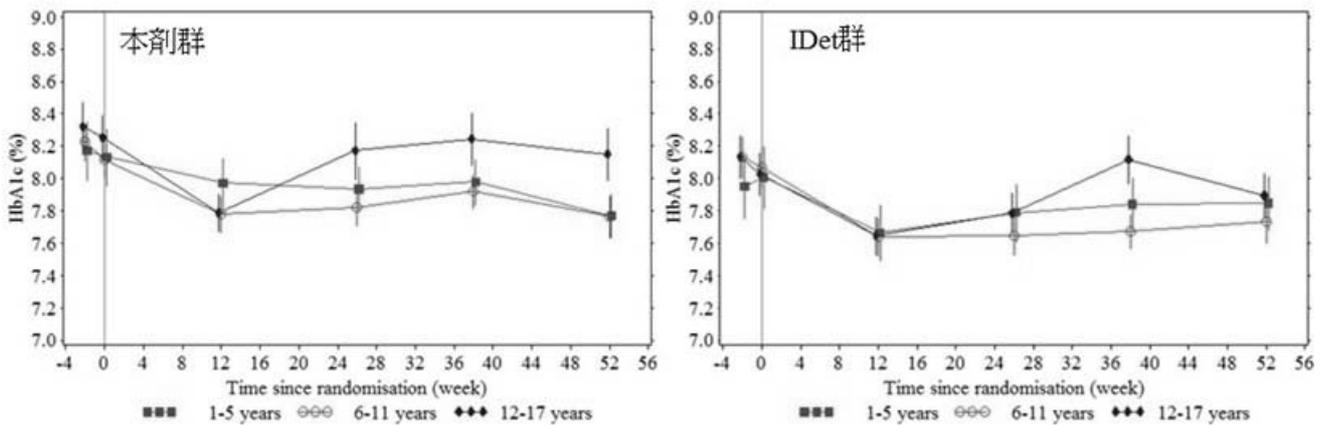


図3 年齢グループ別のベースラインから投与 52 週までの HbA1c (%) の経時推移  
(3561 試験：本剤群 (左図) 及び IDet 群 (右図)、FAS) (平均値±標準誤差、LOCF)

機構は、年齢グループ別の有効性について、青少年の年齢グループにおいて、本剤群で投与 26 週に HbA1c が悪化した理由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。青少年の年齢グループにおけるベースラインの HbA1c (平均値±標準偏差) は、本剤群  $8.3 \pm 1.1\%$ 、IDet 群  $8.0 \pm 1.1\%$  と、両投与群で同程度であった。青少年の年齢グループにおけるベースラインからの HbA1c 変化量は、投与 26 週では本剤群  $-0.08 \pm 1.05\%$  (n=61)、IDet 群  $-0.24 \pm 0.91\%$  (n=66)、投与 52 週では本剤群  $-0.10 \pm 1.09\%$  (n=61)、IDet 群  $-0.14 \pm 0.87\%$  (n=66) と、投与 52 週において両投与群で大きな違いはなかった。

青少年の年齢グループにおけるベースライン時の空腹時血糖値 (平均値±標準偏差) は本剤群  $153.5 \pm 105.1$  mg/dL、IDet 群  $145.1 \pm 82.5$  mg/dL と、IDet 群と比較して本剤群でわずかに高かった。年齢グループ別のベースラインから投与 52 週までの空腹時血糖値の推移は図 4 のとおりであった。本剤群の幼児、小児及び青少年の年齢グループにおけるベースラインからの空腹時血糖値変化量は投与 26 週では  $-18.2 \pm 111.3$ 、 $-12.7 \pm 99.7$  及び  $-7.3 \pm 115.9$  mg/dL、投与 52 週では  $-40.9 \pm 139.9$ 、 $-28.2 \pm 86.8$  及び  $-6.1 \pm 130.1$  mg/dL であった。本剤群ではすべての年齢グループで空腹時血糖値の低下が認められたが、青少年の年齢グループでは幼児及び小児の年齢グループと比較して低下が小さかった。IDet 群では、いずれの年齢グループにおいても、空腹時血糖値はベースラインから投与 52 週にかけて上昇し、幼児、小児及び青少年の年齢グループにおける空腹時血糖値のベースラインからの変化量は、投与 26 週では  $17.9 \pm 196.4$ 、 $16.9 \pm 159.4$  及び  $-4.0 \pm 104.9$  mg/dL、投与 52 週では  $36.3 \pm 185.3$ 、 $8.9 \pm 151.9$  及び  $20.1 \pm 118.5$  mg/dL であった。

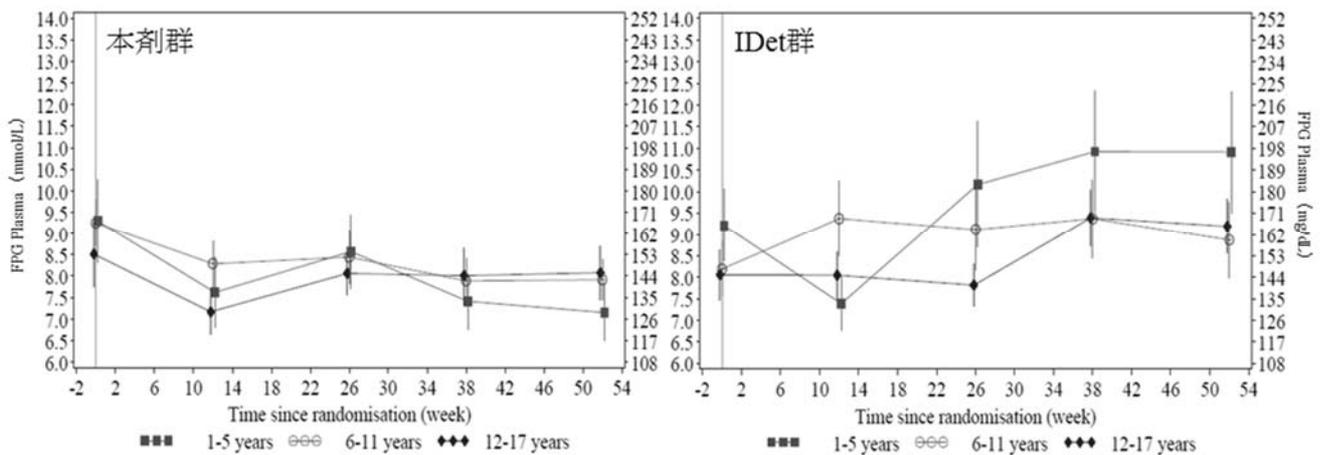


図4 年齢グループ別のベースラインから投与52週までの空腹時血糖値の推移 (3561試験：本剤群(左図)及びIDet群(右図)、FAS) (平均値±標準誤差、LOCF)

以上より、本剤群及びIDet群のいずれにおいても、青少年の年齢グループにおいて幼児及び小児の年齢グループと比較して有効性(空腹時血糖値及びHbA1c)が低かった。青少年に対する血糖コントロールは、思春期の生理的な変化(インスリン抵抗性の増加)や心理的要因を含む様々な因子のために困難であることが知られている<sup>22</sup>ことから、青少年における不規則な生活習慣による影響と推察される。

機構は、以下のように考える。3561試験では、本剤群の青少年の年齢グループにおいて、HbA1cの低下が小さい傾向が認められたが、IDet群でも同様の傾向が認められており、青少年は血糖コントロールが困難な対象であることが理由であるとする申請者の説明は理解できる。また、本剤群全体において、主要評価項目であるHbA1c変化量について、IDet群に対する非劣性が示されている。以上を踏まえると、小児1型糖尿病患者における本剤の有効性は示されていると判断して差し支えない。

### (3) 安全性について

#### 1) 3561試験における日本人集団と全集団における安全性

申請者は、以下のように説明している。全集団と日本人集団における有害事象の発現状況は表12のとおりであった。両集団において、有害事象の種類及び発現割合並びに治験薬との因果関係について、投与群間に明らかな違いは認められず、両投与群における有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。一方、すべての有害事象の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群においても、全集団と比較して日本人集団で少ない傾向が認められた。

<sup>22</sup> ISPAD Clinical Practice Concensus Guidelines. 2014, Moran A, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 4817-20

表 12 全集団及び日本人集団における有害事象の発現状況 (3561 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

		全集団		日本人集団	
		本剤群 (n=174)	IDet 群 (n=175)	本剤群 (n=23)	IDet 群 (n=32)
すべての有害事象		161 (92.5)	157 (89.7)	22 (95.7)	30 (93.8)
		1462 [906]	1266 [859]	133 [593]	145 [567]
重篤な有害事象		18 (10.3)	16 (9.1)	1 (4.3)	1 (3.1)
		25 [15]	24 [16]	1 [4]	1 [4]
重症度	軽度	159 (91.4)	155 (88.6)	22 (95.7)	30 (93.8)
		1251 [775]	1108 [752]	124 [553]	140 [547]
	中等度	72 (41.4)	51 (29.1)	7 (30.4)	3 (9.4)
		177 [110]	136 [92]	9 [40]	4 [16]
	重度	23 (13.2)	12 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.1)
		34 [21]	21 [14]	0 [0]	1 [4]
因果関係	あり	26 (14.9)	22 (12.6)	6 (26.1)	3 (9.4)
		32 [20]	28 [19]	7 [31]	3 [12]
	可能性あり	30 (17.2)	31 (17.7)	4 (17.4)	9 (28.1)
		80 [50]	57 [39]	12 [53]	14 [55]
	なし	157 (90.2)	156 (89.1)	20 (87.0)	29 (90.6)
		1336 [827]	1175 [797]	114 [508]	128 [500]
	不明	13 (7.5)	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		14 [9]	6 [4]	0 [0]	0 [0]

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

低血糖の発現状況は表 9 のとおりであり、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、確定低血糖<sup>23</sup>を発現した被験者の割合及び確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に、本剤群と IDet 群で明らかな違いは認められなかった。両投与群において、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、全集団と比較して日本人集団でわずかに多い傾向が認められた。

確定夜間低血糖<sup>24</sup>について、発現割合は、日本人集団では IDet 群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、全集団では本剤群及び IDet 群で同程度であった。一方、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、日本人集団では本剤群及び IDet 群で同程度であったが、全集団では IDet 群と比較して本剤群で少ない傾向が認められた。いずれの投与群においても、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、全集団と比較して日本人集団で多い傾向が認められた。

重大な低血糖<sup>25</sup>について、日本人集団では発現件数が少なかったことから、両集団における一貫性について議論することは困難であるが、本剤群における重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、全集団と比較して日本人集団で少ない傾向が認められた。一方、IDet 群における重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、日本人集団及び全集団で同程度であった。

全集団及び日本人集団における被験者あたりの確定低血糖の推移は図 5 のとおりであり、被験者あたりの確定低血糖の発現件数は、本剤群及び IDet 群のいずれにおいても、試験期間を通して全集団と比較して日本人集団で多い傾向が認められた。

<sup>23</sup> 「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 56 mg/dL 未満」

<sup>24</sup> 午後 11 時 00 分から翌日の午前 7 時 00 分までに発現した「重大な低血糖」及び「低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 56 mg/dL 未満」

<sup>25</sup> ISPAD に基づく定義。例えば、異常な精神状態がみられて小児自身による処置が不可能であった場合、又は半意識状態あるいは無意識状態、又は痙攣の有無に関わらず昏睡状態であり注射による処置 (グルカゴンの投与又はグルコースの静脈内注射) を必要とする場合の低血糖。

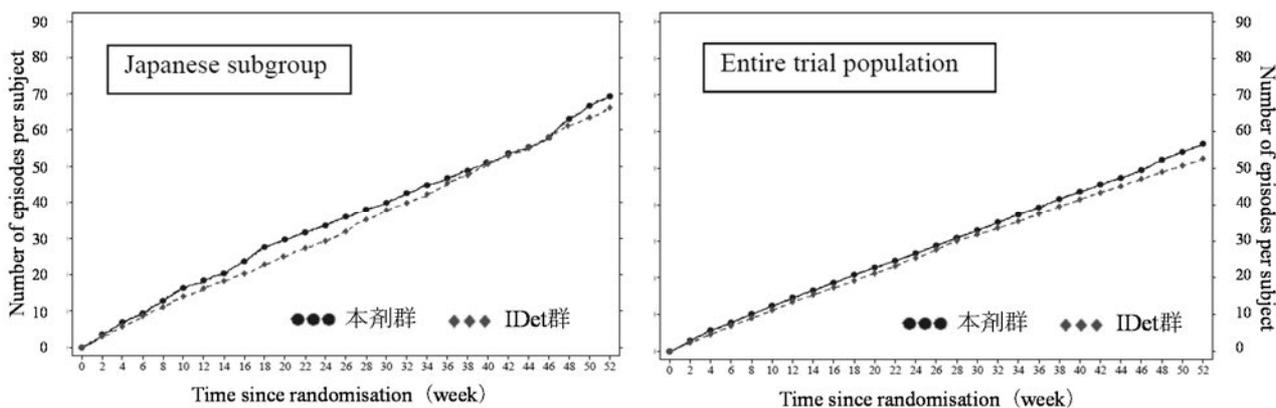


図5 日本人集団（左図）及び全集団（右図）における確定低血糖の推移（3561 試験、安全性解析対象集団）

両集団で違いが認められた民族的要因（年齢グループ及び性別の分布、ベースラインの HbA1c 及び Bolus インスリン投与量）による安全性への影響は表 13 のとおりであった。

年齢グループについて、全集団と日本人集団において、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、小児及び青少年の年齢グループにおいて投与群間で同程度であった。全集団では幼児の年齢グループでは、IDet 群と比較して本剤群が多かった。日本人集団では幼児の年齢グループについては、被験者数が本剤群 1 例、IDet 群 4 例と少なく、検討が困難であるが、特定の有害事象が特に多いということはなく、安全性に懸念は認められなかった。以上より、いずれの集団においても、すべての年齢グループについて投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

性別について、全集団では、男性及び女性のいずれにおいても、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、投与群間で同程度であった。日本人集団では、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、女性では IDet 群と比較して本剤群が多かったが、男性では IDet 群と比較して本剤群で少なかった。女性において、IDet 群と比較して本剤群で発現が特に多かった有害事象（本剤群で 5 件超発現し、かつ IDet 群と比較して本剤群で単位時間あたりの発現件数が 2 倍超）はなかった。男性において、本剤群と比較して IDet 群で発現が特に多かった有害事象（IDet 群で 5 件超発現し、かつ本剤群と比較して IDet 群で単位時間あたりの発現件数が 2 倍超）は、「胃腸炎」（本剤群 1 件（11.8 件/100 人・年）及び IDet 群 6 件（48.1 件/100 人・年））及び「血中ケトン体増加」（本剤群 2 件（23.6 件/100 人・年）及び IDet 群 9 件（72.1 件/100 人・年））であった。いずれも発現件数が少なく、投与群間で臨床的に問題となる違いがあったとは考えられなかった。

ベースラインの HbA1c について、全集団では、ベースラインの HbA1c が 7.5%以上及び未満のいずれにおいても、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、投与群間で同程度であった。日本人集団では、ベースラインの HbA1c が 7.5%以上において、有害事象の単位時間あたりの発現件数は投与群間で同程度であったが、ベースラインの HbA1c が 7.5%未満では、IDet 群と比較して本剤群で少なかった。しかしながら、本剤群の被験者数は 3 例と少なく、いずれの投与群においても特定の有害事象が特に多いということはなく、ベースラインの HbA1c の違いによる安全性の懸念は認められなかった。以上より、両集団において、ベースラインの HbA1c が 7.5%以上及び 7.5%未満のいずれにおいても、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められていないことから、ベースラインの HbA1c の違いによる安全性の評価への影響はないと考える。

ベースラインの Bolus インスリン投与量について、全集団では、ベースラインの Bolus インスリン投与量が 0.5 単位/kg 未満及び以上の場合で、有害事象の単位時間あたりの発現件数は投与群間

で同程度であった。日本人集団では、Bolus インスリン投与量が 0.5 単位/kg 以上の場合は、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、IDet 群と比較して本剤群で少なかった。Bolus インスリン投与量が 0.5 単位/kg 以上の場合で、いずれかの投与群で 5 件超発現し、かついずれかの一方の群で他方の群と比較して単位時間あたりの発現件数が 2 倍を超えた有害事象（基本語）は、「血中ケトン体増加」（本剤群：4 件（22.9 件/100 人・年）、IDet 群：18 件（85.3 件/100 人・年））及び「胃腸炎」（本剤群：0 件（0 件/100 人・年）、IDet 群：8 件（37.9 件/100 人・年））であった。Bolus インスリン投与量が 0.5 単位/kg 未満の場合については、該当する被験者数が少なかったことから、結論付けることは困難であるが、特定の有害事象が多く発現したということはなく（いずれの投与群においても、鼻咽頭炎を除き、4 件超報告された事象はなかった）、安全性に懸念は認められなかった。したがって、ベースラインの Bolus インスリン投与量の違いによる安全性の評価への影響はないと考える。

表 13 両集団で違いが認められた民族的要因による有害事象の発現状況の比較（3561 試験（投与 52 週）：安全性解析対象集団）

		全集団		日本人集団	
		本剤群 (n=174)	IDet 群 (n=175)	本剤群 (n=23)	IDet 群 (n=32)
年齢グループ	幼児 (1-5 歳)	39/43 (90.7)	35/41 (85.4)	1/1 (100.0)	4/4 (100.0)
		510 [1310.4]	296 [867.5]	26 [2608.9]	27 [903.9]
	小児 (6-11 歳)	64/70 (91.4)	60/68 (88.2)	10/10 (100.0)	12/12 (100.0)
		532 [802.9]	562 [961.3]	70 [701.1]	77 [807.2]
青少年 (12-17 歳)	58/61 (95.1)	62/66 (93.9)	11/12 (91.7)	14/16 (87.5)	
	420 [746.4]	408 [744.2]	37 [322.8]	41 [314.0]	
性別	男性	86/96 (89.6)	88/98 (89.8)	8/9 (88.9)	16/16 (100.0)
		761 [831.1]	746 [890.5]	44 [518.3]	83 [665.3]
	女性	75/78 (96.2)	69/77 (89.6)	14/14 (100.0)	14/16 (87.5)
		701 [1003.1]	520 [817.1]	89 [637.9]	62 [473.1]
ベースライン の HbA1c	7.5%以上	123/132 (93.2)	109/125 (87.2)	19/20 (95.0)	14/16 (87.5)
		1164 [947.5]	929 [887.8]	126 [647.6]	68 [585.9]
	7.5%未満	38/42 (90.5)	48/50 (96.0)	3/3 (100.0)	16/16 (100.0)
		298 [771.9]	337 [787.9]	7 [234.6]	77 [550.9]
ベースラインの Bolus インスリン 投与量 <sup>a)</sup>	0.5 単位/kg 未満	86/95 (90.5)	79/89 (88.8)	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)
		813 [929.2]	753 [974.4]	55 [1103.8]	18 [400.9]
	0.5 単位/kg 以上	75/79 (94.9)	77/85 (90.6)	17/18 (94.4)	25/27 (92.6)
		649 [877.5]	510 [727.4]	78 [446.8]	127 [602.1]

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

a) 投与後 1 週

以上より、3561 試験における安全性について、日本人集団と全集団との間に臨床的に問題となるような違いはないと考える。

## 2) 年齢別の安全性について

申請者は、以下のように説明している。年齢グループ別の有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。有害事象の発現割合は、両投与群において、年齢グループ間で大きな違いはなかった。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、小児及び青少年の年齢グループでは、年齢グループ間で大きな違いはなく、投与群間でも同程度であった。本剤群の幼児の年齢グループでは、有害事象の単位時間あたりの発現件数は他の年齢グループ及び IDet 群の幼児の年齢グループと比較して多かった。発現件数が多かった有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」、「呼吸障害」及び「胃腸障害」であったが、これらはいずれも通常の低年齢の集団でよく認められるものである。有害事象の発現件数に違いが認められた理由として、IDet 群の約 47%の被験者は試験前に IDet を既に投与されていたことが関係している可能性があると考えられる。副作用について、発現割合及び単

位時間あたりの発現件数に投与群間及び年齢グループ間で一貫した傾向は認められなかった。重篤な有害事象は、各年齢グループにおいて発現件数が少なく、本事象の大部分は1例1件の単発の事象であった。感染症に関連する事象及び「血中ケトン体増加」は、両投与群ともに、幼児の年齢グループで発現が多かった。

治験中止に至った有害事象は IDet 群に 3 例のみ（すべて非日本人）認められ、それぞれ年齢は 13 歳（誤用量投与）、11 歳（不安障害）及び 5 歳（低血糖性痙攣）であり、投与後 1 ヶ月以降に認められた。「不安障害」は治験薬との因果関係は「なし」と判定されたが、その他の 2 件は治験薬との因果関係は「あり」又は「可能性あり」と判定された。

表 14 年齢グループ別の有害事象の発現状況（3561 試験（投与 52 週）：安全性解析対象集団）

	年齢グループ	本剤群		IDet 群	
		発現例数/評価対象例数 (発現割合%)	発現件数 [発現件数/100人・年]	発現例数/評価対象例数 (発現割合%)	発現件数 [発現件数/100人・年]
すべての有害事象	全体	161/174 (92.5)	1462 [906]	157/175 (89.7)	1266 [859]
	幼児 (1-5 歳)	39/43 (90.7)	510 [1310.4]	35/41 (85.4)	296 [867.5]
	小児 (6-11 歳)	64/70 (91.4)	532 [802.9]	60/68 (88.2)	562 [961.3]
	青少年 (12-17 歳)	58/61 (95.1)	420 [746.4]	62/66 (93.9)	408 [744.2]
副作用	全体	47/174 (27.0)	112 [69]	47/175 (26.9)	85 [58]
	幼児 (1-5 歳)	10/43 (23.3)	24 [61.7]	12/41 (29.3)	23 [67.4]
	小児 (6-11 歳)	22/70 (31.4)	55 [83.0]	20/68 (29.4)	39 [66.7]
	青少年 (12-17 歳)	15/61 (24.6)	33 [58.6]	15/66 (22.7)	23 [42.0]
重篤な有害事象	全体	18/174 (10.3)	25 [15]	16/175 (9.1)	24 [16]
	幼児 (1-5 歳)	6/43 (14.0)	9 [23]	7/41 (17.1)	13 [38]
	小児 (6-11 歳)	5/70 (7.1)	8 [12]	6/68 (8.8)	8 [14]
	青少年 (12-17 歳)	7/61 (11.5)	8 [14]	3/66 (4.5)	3 [5]

左：発現例数/評価対象例数（発現割合%）、右：発現件数 [発現件数/100人・年]

本剤の本邦における市販後データ（2012年3月7日の発売日から2014年12月31日まで、以下同様）について、18歳未満の患者で報告された事象は成人と同様のプロファイルであり、新たな懸念は認められなかった。

以上より、3561試験において、幼児の年齢グループでは、小児及び青少年の年齢グループと比較して有害事象の発現が多い傾向が認められたが、通常、低年齢の集団でよく認められる感染症等の有害事象の発現件数が幼児の年齢グループにおいて多かったためと考えられた。

機構は、1) 及び 2) について、以下のように考える。3561試験における有害事象及び副作用の発現状況から、日本人集団と全集団との間に臨床的に問題となるような違いはない。しかしながら、年齢別の安全性について、幼児の年齢グループでは他の年齢グループと比較して有害事象の発現が多い傾向が認められていること、幼児の検討例数が少ないことから、引き続き安全性に関して情報収集する必要がある。

なお、安全性を評価する上で注目すべき以下の事象について、機構はさらに検討した。

### 3) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。3561試験における低血糖の発現状況は表9のとおりであった。全集団について、投与52週における確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、投与群間で同程度であった。確定夜間低血糖の発現割合は投与群間で同程度であったが、単位時間あたりの発現件数は IDet 群と比較して本剤群で少なかった。ISPAD 定義の重大な低血糖（以下、「重大な低血糖（ISPAD 定義）」）について、単位時間あたりの発現件数は IDet 群と比較して本剤群が多かった。重大な低血糖（ISPAD 定義）の約 80%は両投与群ともに昼間に発現し、低

血糖の発現前に投与された最後のインスリンは大部分において Bolus インスリンであった。重大な低血糖 (ISPAD 定義) を 4 件以上報告した被験者 11 例 (本剤群 8 例 (幼児の年齢グループ (1~5 歳) が 3 例、小児の年齢グループ (6~11 歳) が 4 例、17 歳が 1 例) 及び IDet 群 3 例 (小児の年齢グループ (6~11 歳) が 2 例、16 歳が 1 例)) が、報告されたすべての重大な低血糖 (ISPAD 定義) の半数程度 (42/82 件) を占めていた。

確定低血糖、夜間確定低血糖及び重大な低血糖 (ISPAD 定義) の被験者あたりの発現件数の経時推移は図 6 のとおりであった。投与後最初の 4 週間における低血糖の発現件数は、確定低血糖では本剤群 999 件、IDet 群 806 件、夜間確定低血糖では本剤群 141 件、IDet 群 97 件、重大な低血糖 (ISPAD 定義) では本剤群 21 件、IDet 群 6 件であり、確定低血糖、夜間確定低血糖及び重大な低血糖 (ISPAD 定義) の発現件数は、投与後最初の 4 週間では IDet 群と比較して本剤群で多い傾向が認められた。投与 5 週から投与 52 週までは、確定低血糖の経時推移は両投与群で同様であり、確定夜間低血糖は IDet 群と比較して本剤群で少なかった (図 6)。新しいインスリンや投与方法へ切り替える場合、投与開始初期の数週間に低血糖リスクが増大する可能性があり、減量せずに Basal インスリンを前治療と同量で切り替える場合は特にその可能性が高い。なお、重大な低血糖 (ISPAD 定義) は、投与 26 週以降に投与群間の違いが大きくなる傾向が認められた (図 6)。この違いは、重大な低血糖の発現件数が多かった IDet 群の被験者が投与後 26 週時点で試験を中止したことに影響された可能性がある。

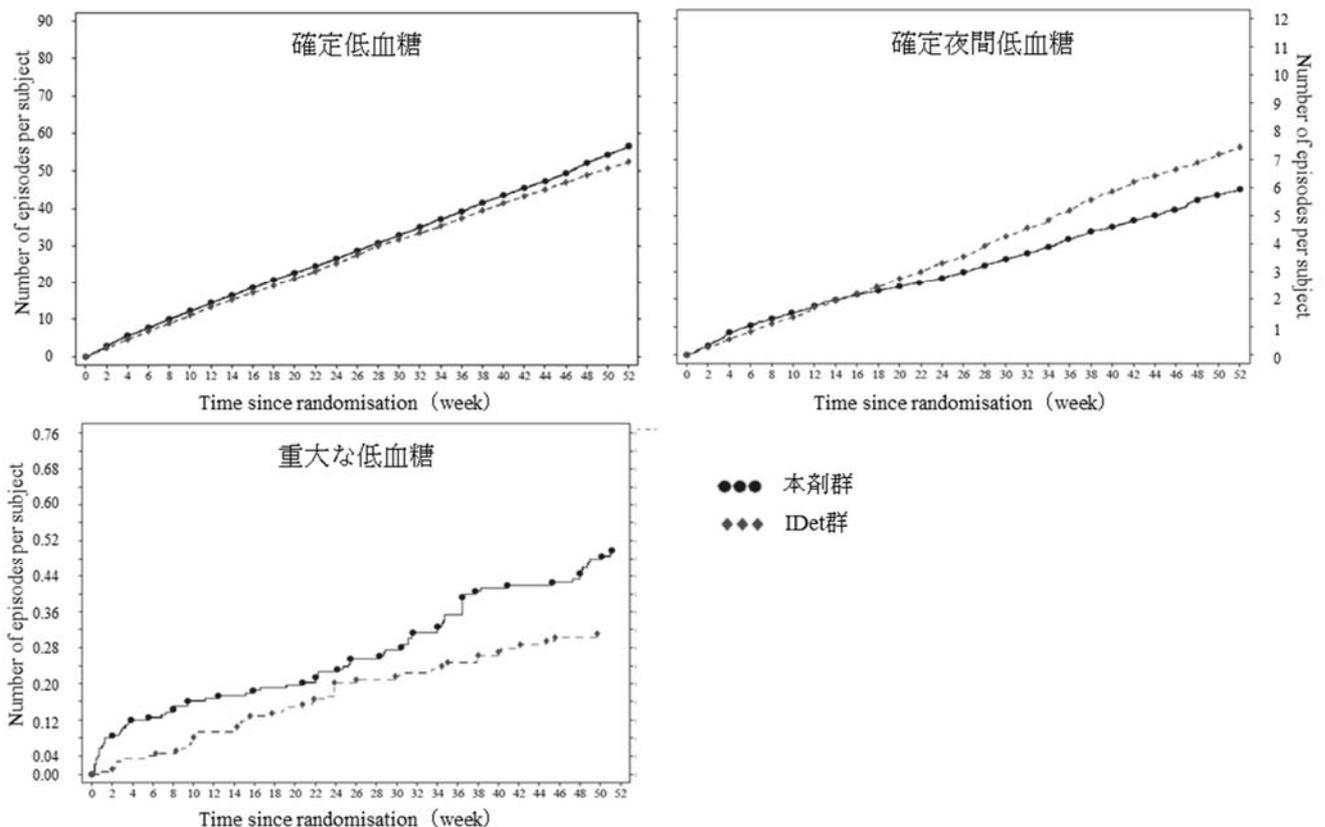


図 6 低血糖の経時推移 (平均累積関数) (3561 試験: 安全性解析対象集団)

全投与期間における本剤群の IDet 群に対する確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数の比の推定値とその 95%信頼区間は、1.11 [0.89, 1.38] 及び 0.99 [0.72, 1.34] であった。

維持期間（投与後 16 週以降 52 週まで）においては、1.05 [0.83, 1.32] 及び 0.88 [0.63, 1.23] であった。

治験薬投与下における、年齢グループ別の低血糖の発現状況は表 15 のとおりであった。確定低血糖について、全ての年齢グループにおいて発現割合に大きな違いはなく、また、いずれの年齢グループにおいても、投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。単位時間あたりの発現件数は、両投与群において、小児の年齢グループでは幼児及び青少年の年齢グループと比較して多かった。投与群間の比較について、単位時間あたりの発現件数は、小児及び青少年の年齢グループでは両投与群で同程度であったが、幼児の年齢グループでは、IDet 群と比較して本剤群で多かった。

確定夜間低血糖について、本剤群では年齢が高くなるにつれ、発現割合が増加する傾向が認められた。IDet 群では幼児の年齢グループで低く、小児及び青少年の年齢グループでは同程度であった。投与群間の比較について、幼児及び小児の年齢グループでは発現割合に投与群間で大きな違いは認められなかったが、青少年の年齢グループでは、IDet 群と比較して本剤群で高かった。単位時間あたりの発現件数は、両投与群で年齢が高くなるとともに増加する傾向が認められた。これは、青少年期で生活様式に変化が生じ、不規則な食事や夜間の活動等の生活習慣に起因している可能性がある。各年齢グループ間の差は、本剤群と比較して IDet 群で大きい傾向が認められた。

重大な低血糖（ISPAD 定義）について、年齢グループ別の発現件数が少ないため、結果の解釈には注意が必要であるが、いずれの投与群においても発現割合は小児の年齢グループで高く、青少年の年齢グループで低い傾向が認められた。投与群間の比較について、いずれの年齢グループにおいても IDet 群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められた。単位時間あたりの発現件数は、本剤群では、小児の年齢グループで多く、青少年の年齢グループで少ない傾向が認められた。IDet 群では年齢グループ間で同程度であった。重大な低血糖の発現状況の違いは、主に、延長期間中の本剤群の小児の年齢グループにおいて重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数が多かったことに起因すると考える。投与 26 週以降の延長期間中、本剤群における小児の年齢グループでは、重大な低血糖が 11 例 28 件認められ、このうち 22 件は 5 例で発現した。年齢及び投与群で分けた他のサブグループにおいては、延長期間中に 2~4 例に 4~6 件認められたのみであった。

表 15 年齢グループ別の低血糖の発現状況 (3561 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

低血糖の分類	年齢グループ	本剤群 (n=174)		IDet 群 (n=175)	
		発現例数/総例数 (%)	発現件数 [発現件数/100人・年]	発現例数/総例数 (%)	発現件数 [発現件数/100人・年]
確定低血糖	幼児 (1-5 歳)	42/43 (97.7)	2248 [5776]	40/41 (97.6)	1221 [3579]
	小児 (6-11 歳)	69/70 (98.6)	4304 [6495]	65/68 (95.6)	3999 [6840]
	青少年 (12-17 歳)	60/61 (98.4)	2765 [4913]	63/66 (95.5)	2747 [5011]
	全体	171/174 (98.3)	9317 [5771]	168/175 (96.0)	7967 [5405]
夜間確定低血糖	幼児 (1-5 歳)	27/43 (62.8)	169 [434]	24/41 (58.5)	85 [249]
	小児 (6-11 歳)	52/70 (74.3)	382 [577]	52/68 (76.5)	423 [724]
	青少年 (12-17 歳)	54/61 (88.5)	422 [750]	49/66 (74.2)	612 [1116]
	全体	133/174 (76.4)	973 [603]	125/175 (71.4)	1120 [760]
重大な低血糖 (ISPAD 定義)	幼児 (1-5 歳)	8/43 (18.6)	19 [49]	6/41 (14.6)	11 [32]
	小児 (6-11 歳)	14/70 (20.0)	47 [71]	11/68 (16.2)	20 [34]
	青少年 (12-17 歳)	9/61 (14.8)	16 [28]	7/66 (10.6)	17 [31]
	全体	31/174 (17.8)	82 [51]	24/175 (13.7)	48 [33]
重大な夜間低血糖	幼児 (1-5 歳)	1/43 (2.3)	3 [8]	2/41 (4.9)	3 [9]
	小児 (6-11 歳)	7/70 (10.0)	12 [18]	4/68 (5.9)	4 [7]
	青少年 (12-17 歳)	2/61 (3.3)	3 [5]	3/66 (4.5)	3 [5]
	全体	10/174 (5.7)	18 [11]	9/175 (5.1)	10 [7]

左：発現例数/評価対象例数 (発現割合%)、右：発現件数 [発現件数/100人・年]

ISPAD の重大な低血糖の定義は広く、主観的な要因 (異常な精神状態がみられて小児自身による処置が不可能) も含まれている可能性があるため、報告されたすべての重大な低血糖について、事前に設定された独立した外部専門家 (小児内分泌医) により盲検下で判定し、その結果は、表 16 のとおりであった。外部専門家の評価に基づく重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群においても、重大な低血糖 (ISPAD 定義) の単位時間あたりの発現件数と比較して少なかった。「半意識状態あるいは無意識状態」又は「痙攣の有無に関わらず昏睡状態」と関連する重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は両投与群で少なかった。重大な低血糖 (ISPAD 定義) の多くが主観的な要因である「異常な精神状態がみられて小児自身による処置が不可能」に分類され、両投与群間の違いは重大な低血糖のこの分類により生じていた。非盲検の試験デザインであること、及び IDet 群の多くの被験者 (47%) が試験開始時に IDet による治療及び投与に慣れていたことが、主観的な要因に基づいた重大な低血糖の報告に影響を与えた可能性があると考えられる。

表 16 外部評価に基づく重大な低血糖の発現状況 (3561 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

低血糖の分類		年齢グループ	本剤群 (n=174)		IDet 群 (n=175)	
重大な低血糖 (ISPAD 定義)		幼児 (1-5 歳)	8/43 (18.6)	19 [49]	6/41 (14.6)	11 [32]
		小児 (6-11 歳)	14/70 (20.0)	47 [71]	11/68 (16.2)	20 [34]
		青少年 (12-17 歳)	9/61 (14.8)	16 [28]	7/66 (10.6)	17 [31]
		全体	31/174 (17.8)	82 [51]	24/175 (13.7)	48 [33]
外部評価 に基づく 重大な 低血糖	異常な精神状態 が認められて小 児自身による処 置が不可能	幼児 (1-5 歳)	8/43 (18.6)	13 [33]	1/41 (2.4)	1 [3]
		小児 (6-11 歳)	9/70 (12.9)	25 [38]	6/68 (8.8)	10 [17]
		青少年 (12-17 歳)	4/61 (6.6)	8 [14]	4/66 (6.1)	7 [13]
		全体	21/174 (12.1)	46 [28]	11/175 (6.3)	18 [12]
	半意識状態ある いは無意識状態	幼児 (1-5 歳)	0/43 (0.0)	0 [0]	1/41 (2.4)	1 [3]
		小児 (6-11 歳)	5/70 (7.1)	5 [8]	3/68 (4.4)	3 [5]
		青少年 (12-17 歳)	2/61 (3.3)	2 [4]	2/66 (3.0)	6 [11]
		全体	7/174 (4.0)	7 [4]	6/175 (3.4)	10 [7]
	痙攣の有無に関 わらず昏睡状態	幼児 (1-5 歳)	2/43 (4.7)	3 [8]	4/41 (9.8)	7 [21]
		小児 (6-11 歳)	2/70 (2.9)	3 [5]	2/68 (2.9)	2 [3]
		青少年 (12-17 歳)	2/61 (3.3)	2 [4]	1/66 (1.5)	1 [2]
		全体	6/174 (3.4)	8 [5]	7/175 (4.0)	10 [7]
重大な低血糖ではない		幼児 (1-5 歳)	0/43 (0.0)	0 [0]	1/41 (2.4)	2 [6]
		小児 (6-11 歳)	3/70 (4.3)	10 [15]	2/68 (2.9)	3 [5]
		青少年 (12-17 歳)	2/61 (3.3)	3 [5]	2/66 (3.0)	3 [5]
		全体	5/174 (2.9)	13 [8]	5/175 (2.9)	8 [5]
分類不能		幼児 (1-5 歳)	1/43 (2.3)	3 [8]	0/41 (0.0)	0 [0]
		小児 (6-11 歳)	3/70 (4.3)	4 [6]	1/68 (1.5)	2 [3]
		青少年 (12-17 歳)	1/61 (1.6)	1 [2]	0/66 (0.0)	0 [0]
		全体	5/174 (2.9)	8 [5]	1/175 (0.6)	2 [1]

左：発現例数/評価対象例数 (発現割合%)、右：発現件数 [発現件数/100 人・年]

本剤の本邦における市販後データについて、18 歳未満の患者からの副作用報告は 20 例 27 件あり、そのうち低血糖に関連する事象は、「低血糖症」7 例 10 件、「低血糖性痙攣」1 例 2 件、「低血糖性意識消失」1 例 1 件、「低血糖昏睡」1 例 1 件認められ、そのうち重篤な事象は 6 例 8 件（「低血糖症」3 例 4 件、「低血糖性痙攣」1 例 2 件、「低血糖性意識消失」1 例 1 件、「低血糖昏睡」1 例 1 件）認められた。

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。本剤は平坦で安定な作用プロファイルを有することから、血糖値が変動するリスクはより低く、理論的には、血糖値が著しく低下することはない。また、患者が低血糖を発現した場合でも、より早く正常に回復すると考えられる。低血糖からの回復時間及び低血糖に対するインスリン拮抗反応を検討した成人対象の臨床薬理試験 (3538 試験<sup>26</sup>) において、低血糖に対する反応 (インスリン拮抗反応) は、少なくとも IGlax と本剤で同様であった。母集団薬物動態解析に基づき、成人の年齢グループと幼児、小児及び青少年の年齢グループの薬物動態に違いはないと考えることから、小児等においても低血糖に対する反応 (インスリン拮抗反応) は、IGlax と本剤で同様と考える。

3561 試験において報告されたすべての重大な低血糖 (本剤群：31 例 82 件、IDet 群 24 例 48 件) について、低血糖のおおよその持続時間及び低血糖の再発について評価した。その結果、ほとんどの重大な低血糖において 1 時間以内に回復が確認された。回復の遅れ (回復までの時間が 1 時間を

<sup>26</sup> 外国人 1 型糖尿病患者を対象に、本剤及び IGlax を 1 日 1 回 5 日間投与する二重盲検 2 期クロスオーバー試験。最初の 4 日間は被験者個々の Basal インスリン投与量の 80 % の投与量の被験薬が投与され、5 日目は被験者個々の Basal インスリン投与量の 3 倍量の被験薬が投与された。

超える) がみられ、これを明確に説明できる治験薬以外の他の要因は認められなかった重大な低血糖は7件(本剤群:4件、IDet群:3件)であり、発現状況は両投与群で同程度と考えられた。

以上より、本剤投与時の低血糖からの回復時間は既存のインスリン製剤と同様と考えられ、本剤が低血糖をより遷延する可能性はないと考える。

機構は、以下のように考える。3561試験における低血糖の発現状況に、年齢グループによって異なる傾向が認められるが、年齢グループによって生活習慣や低血糖の対応等が異なることが影響したとする申請者の説明は理解できる。したがって、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能である。なお、年齢グループによっては検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き低血糖の発現状況に関して情報収集する必要がある。

#### 4) 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。3561試験において、注射部位反応に関連する事象<sup>27</sup>及びリポジストロフィーに関連する事象<sup>28</sup>の発現状況は表17のとおりであった。注射部位反応に関連する事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数はIDet群と比較して本剤群で多かった。重症度は中等度の3例5件(本剤群2例3件:注射部位内出血、血管穿刺部位内出血、血管穿刺部位腫脹、IDet群1例2件:注射部位腫瘍)以外はいずれも軽度であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った事象はなかった。本剤群の8例12件(注射部位反応5件、注射部位疼痛3件、注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位出血、注射部位発疹、各1件)、IDet群の5例6件(注射部位反応2件、注射部位腫瘍2件、注射部位紅斑、注射部位腫脹、各1件)が副作用と判断された。

リポジストロフィーに関連する事象の発現割合は両投与群で低く、単位時間あたりの発現件数も両投与群で少なかった。重症度は中等度の2例3件(本剤群1例1件:脂肪肥大症、IDet群1例2件:後天性リポジストロフィー)以外はいずれも軽度であった。重篤な事象及び投与中止に至った事象はなかった。本剤群の3例3件(脂肪肥大症)、IDet群の2例3件(後天性リポジストロフィー2件、脂肪肥大症1件)が副作用と判断された。

年齢グループ別の発現状況について、本剤群では小児及び青少年の年齢グループと比較して幼児の年齢グループで注射部位反応に関連する事象の単位時間あたりの発現件数が多く、いずれの年齢層においてもIDet群と比較して本剤群で単位時間あたりの発現件数が多かった。幼児の年齢グループで発現件数が多かった理由として、本剤群の幼児の年齢グループの2例に8件の注射部位反応が報告されていることが関係していると考えられる。小児及び青少年の年齢グループにおいても、注射部位反応に関連する事象の単位時間あたりの発現件数は、IDet群と比較して本剤群で多かったが、幼児の年齢グループと比較して投与群間の違いは小さかった。

リポジストロフィーに関連する事象の単位時間あたりの発現件数は、幼児の年齢グループでは投与群間で同程度であり、小児及び青少年の年齢グループでは、本剤群と比較してIDet群が多かった。

<sup>27</sup> MedDRA 高位語 (HLT) において、「投与部位反応」、「適用および滴下投与部位反応」、「注入部位反応」及び「注射部位反応」に該当する基本語

<sup>28</sup> MedDRA 高位語 (HLT) において、「リポジストロフィー」に該当する基本語

表 17 年齢グループ別の注射部位反応及びリポジストロフィーに関連する事象の発現状況  
(3561 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

年齢グループ	注射部位反応		リポジストロフィー	
	本剤群 (n=174)	IDet 群 (n=175)	本剤群 (n=174)	IDet 群 (n=175)
全体	18 (10.3)	6 (3.4)	5 (2.9)	5 (2.9)
	28 [17.3]	7 [4.7]	5 [3.1]	7 [4.7]
幼児 (1-5 歳)	6 (14.0)	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.4)
	13 [33]	1 [3]	1 [3]	1 [3]
小児 (6-11 歳)	6 (8.6)	2 (2.9)	3 (4.3)	2 (2.9)
	7 [11]	2 [3]	3 [5]	4 [7]
青少年 (12-17 歳)	6 (9.8)	3 (4.5)	1 (1.6)	2 (3.0)
	8 [14]	4 [7]	1 [2]	2 [4]

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

本剤の本邦における市販後データについて、18 歳未満の患者からの副作用報告は 20 例 27 件あり、そのうち注射部位反応に関連する事象は、注射部位疼痛 2 例 2 件、注射部位硬結 1 例 1 件、注射部位紅斑 1 例 1 件認められたが、いずれも非重篤であった。

以上より、注射部位反応に関連する事象は、3561 試験では本剤群で IDet 群より多く報告された。なお、注射部位反応については、現行の添付文書に記載され注意喚起されている。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績において、注射部位反応の発現は本剤群で IDet 群に比べて多い傾向が認められていることを確認した。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、製造販売後調査において注射部位反応の発現状況に関して引き続き情報収集する必要がある。

## 5) 免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）

申請者は、以下のように説明している。免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）<sup>29</sup>について、3561 試験における発現割合は本剤群 13.2% (23/174 例)、IDet 群 10.9% (19/175 例)、単位時間あたりの発現件数は本剤群 21.7 件/100 人・年、IDet 群 17.6 件/100 人・年であり、両投与群で大きな違いは認められなかった。副作用は本剤群で 2 例 5 件（発疹 2 件、湿疹、蕁麻疹、注射部位発疹、各 1 件）報告され、IDet 群では報告されなかった。重症度が重度の事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。

年齢グループ別の発現状況について、免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、幼児の年齢グループでは本剤群 20.9% (9/43 例) 及び 41.1 件/100 人・年、IDet 群 7.3% (3/41 例) 及び 20.5 件/100 人・年、小児の年齢グループでは本剤群 15.7% (11/70 例) 及び 22.6 件/100 人・年、IDet 群 8.8% (6/68 例) 及び 12.0 件/100 人・年、青少年の年齢グループでは本剤群 4.9% (3/61 例) 及び 7.1 件/100 人・年、IDet 群 15.2% (10/66 例) 及び 21.9 件/100 人・年であった。年齢グループ間及び投与群間で一貫した傾向はみられなかった。いずれの年齢グループにおいても、大部分の事象は器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象であった。

<sup>29</sup> MedDRA 標準検索式 (SMQ) において、「アナフィラキシー反応 (狭域)」、「血管浮腫 (狭域)」、「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (狭域)」及び「過敏症 (狭域)」に該当する基本語

本剤の本邦における市販後データ<sup>30</sup>について、重篤な副作用のうち、アレルギー反応、注射部位反応及び免疫原性に関連する事象は成人に3件（蕁麻疹、抗インスリン抗体陽性、抗インスリン抗体増加、各1件）報告されたが、18歳未満の患者においては認められなかった。

以上より、本剤投与による免疫原性に関連する安全性の懸念は特に認められていないと考えるが、引き続き製造販売後調査等で情報収集を行う。

機構は、以下のように考える。免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）の発現状況に、対照薬群と大きな違いは認められていないことを確認した。なお、製造販売後調査においてアナフィラキシー反応及びアレルギー反応の発現に関して引き続き情報収集する必要がある。

## 6) 抗体産生の影響

申請者は、抗体産生が有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。3561試験（52週間）における抗インスリン抗体価の推移は表18のとおりであった。ヒトインスリンとの交叉抗体価は、本剤群で減少し、IDet群で増加した。抗インスリン デグルデク抗体（以下、「抗IDeg抗体」）及び抗IDet抗体の特異抗体価は低値であったが、本剤群と比較してIDet群が高かった。抗IAsp抗体の特異抗体価は低値であり、本剤群及びIDet群で同程度であった。年齢グループ別では、いずれの年齢グループでも全体と同様の傾向が認められた。

表18 抗インスリン抗体価の推移（3561試験：安全性解析対象集団）

年齢グループ	評価時期	インスリン交叉抗体価		抗IDeg又は抗IDet 特異抗体価		抗IAsp特異抗体価		総インスリン抗体	
		本剤群 (n=174)	IDet群 (n=175)	本剤群 (n=174)	IDet群 (n=175)	本剤群 (n=174)	IDet群 (n=175)	本剤群 (n=174)	IDet群 (n=175)
全体	ベースライン	20.8 [0.0, 83.2] (n=168)	15.5 [0.2, 76.2] (n=173)	0.2 [-6.2, 2.1] (n=167)	2.3 [0.1, 36.9] (n=166)	0.4 [-0.9, 28.7] (n=166)	0.5 [-0.9, 15.2] (n=173)	22.1 [-0.9, 84.5] (n=171)	18.6 [1.5, 116.0] (n=175)
	投与後53週	15.2 [-0.2, 76.1] (n=138)	31.6 [0.7, 75.7] (n=105)	0.0 [-0.9, 7.1] (n=139)	7.3 [1.1, 45.3] (n=105)	0.6 [-0.3, 6.9] (n=138)	0.6 [-0.8, 10.6] (n=105)	15.2 [-0.8, 76.5] (n=139)	40.8 [2.5, 108.2] (n=105)
幼児 (1-5歳)	ベースライン	31.7 [0.0, 72.0] (n=43)	27.5 [0.3, 76.2] (n=41)	0.1 [-6.2, 1.1] (n=40)	2.7 [0.1, 36.9] (n=36)	0.4 [-0.8, 28.7] (n=42)	0.4 [-0.9, 15.2] (n=40)	32.9 [0.4, 72.3] (n=43)	28.1 [2.5, 116.0] (n=41)
	投与後53週	18.2 [0.0, 76.1] (n=33)	43.3 [3.4, 75.7] (n=21)	0.2 [-0.5, 7.1] (n=33)	6.7 [1.2, 39.4] (n=21)	0.7 [-0.3, 6.9] (n=33)	0.5 [-0.1, 4.6] (n=21)	19.0 [-0.2, 76.1] (n=33)	51.1 [11.1, 108.2] (n=21)
小児 (6-11歳)	ベースライン	21.8 [0.1, 74.0] (n=68)	11.2 [0.6, 64.5] (n=66)	0.3 [-0.7, 2.1] (n=69)	2.5 [0.8, 26.9] (n=67)	0.4 [-0.9, 11.2] (n=66)	0.4 [-0.3, 10.6] (n=67)	22.4 [0.0, 74.5] (n=69)	15.6 [1.7, 69.4] (n=68)
	投与後53週	18.8 [-0.2, 65.5] (n=54)	35.8 [1.1, 69.9] (n=42)	0.0 [-0.9, 1.4] (n=54)	7.0 [1.2, 45.3] (n=42)	0.5 [-0.2, 3.0] (n=54)	0.6 [-0.8, 10.6] (n=42)	19.5 [-0.8, 67.5] (n=54)	44.3 [2.7, 93.7] (n=42)
青少年 (12-17歳)	ベースライン	13.6 [0.6, 83.2] (n=57)	13.6 [0.2, 69.3] (n=66)	0.2 [-0.9, 0.7] (n=58)	2.0 [1.0, 29.4] (n=63)	0.5 [-0.5, 6.6] (n=58)	0.7 [-0.4, 8.5] (n=66)	13.6 [-0.9, 84.5] (n=59)	17.5 [1.5, 82.9] (n=66)
	投与後53週	10.4 [0.1, 71.9] (n=51)	26.3 [0.7, 69.8] (n=42)	0.0 [-0.5, 2.8] (n=52)	7.9 [1.1, 31.3] (n=42)	0.6 [-0.2, 5.8] (n=51)	1.1 [-0.3, 9.4] (n=42)	10.2 [0.5, 76.5] (n=52)	35.0 [2.5, 98.7] (n=42)

単位：％（B/T）bound over total radioactivity、中央値〔最小値、最大値〕

抗体産生が有効性に及ぼす影響について、本剤群における投与後52週のHbA1cと投与後53週の抗体価の相関係数（Spearmanの相関係数）は、抗IDeg特異抗体、抗IAsp特異抗体及びヒトインスリン交叉抗体でそれぞれ0.021、0.020及び-0.040であった。投与後52週のインスリン投与量

<sup>30</sup> 2015年3月31日現在における成人を含む推定累積曝露数は87,788人年

と投与後 53 週の抗体価の相関係数は、抗 IDeg 特異抗体、抗 IAsp 特異抗体及びヒトインスリン交叉抗体でそれぞれ 0.074、0.004、-0.095 であった。すべての相関係数は小さく、インスリン抗体価と投与終了時の HbA1c 及びインスリン投与量との間に明らかな関連性は認められなかった。

抗体産生と安全性との関連について、抗体価の上昇と免疫原性に関連する有害事象、注射部位反応に関連する有害事象及び低血糖の発現状況の関連を検討した。抗体価の上昇を試験終了時（治験薬投与終了後 1 週）にヒトインスリン交叉抗体の 10%B/T 以上（絶対値）又はインスリン特異抗体の 5%B/T 以上の上昇と定義したところ、3561 試験において抗体価の上昇が認められた被験者の割合は、ヒトインスリン交叉抗体では本剤群 16.7%（29/174 例）、IDet 群 43.4%（76/175 例）、インスリン特異抗体では本剤群 1.1%（2/174 例）、IDet 群 37.1%（65/175 例）であった。交叉抗体の上昇が認められた被験者における、本剤群での免疫原性に関連する有害事象、注射部位反応に関連する有害事象及び確定低血糖の単位時間あたりの発現件数（件/100 人・年）は 25、16 及び 6866 と、本剤群のすべての被験者での結果（21.7、17.3 及び 5771）と明かな違いは認められなかった。本剤群で特異抗体の上昇が認められた被験者数は例数が少なく、当該被験者において、免疫原性に関連する有害事象及び注射部位反応に関連する有害事象は発現しなかった。確定低血糖の単位時間あたりの発現件数（件/100 人・年）については、本剤群でインスリン特異抗体の上昇が認められた被験者では 3967 と、本剤群のすべての被験者での結果（5771）を超えるものではなかった。

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

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認められず、抗体産生の程度と有効性及び安全性に明らかな関連性は認められていないことを確認した。しかしながら、国内では本剤長期投与時での抗体産生に関する情報が限られていることから、成人と同様に、製造販売後調査において抗体産生に関して引き続き情報収集する必要がある。

## 7) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。3561 試験において、脂質パラメータ又は血圧の変化について、本剤群で臨床的に問題となる変化は認められなかった。体重について、ベースラインから投与 52 週時までの体重の SD スコア<sup>31</sup>の平均変化量（LOCF）は、本剤群で 0.11、IDet 群で-0.06 であり、本剤群では増加し、IDet 群では減少した。また、年齢グループ別では、本剤群では、いずれの年齢グループにおいても、52 週の投与期間を通して体重の SD スコアの同程度の増加（0.10～0.12）が認められたが、IDet 群では、幼児の年齢グループ（1～5 歳）で体重の SD スコアの減少がみられ、小児及び青少年の年齢グループでは体重の SD スコアに変化は認められなかった。IDet 群の結果は、IDet 投与では他の Basal インスリン製剤投与と比べて体重が増加しない又は増加量が少ないことを報告したこれまでの臨床試験の結果と一致している<sup>32</sup>。

<sup>31</sup> 年齢、性別毎に標準化したスコア。年齢及び性別に対し平均値に等しい体重を持つ小児の SD スコアは 0、平均値より SD の 2 倍大きい体重を持つスコアは+2 となる。

<sup>32</sup> Thalange N, et al., *Diabet Med*, 2013; 30: 216-25、Thalange N, et al., *Pediatric Diabetes*, 2011; 12: 632-41、Robertson KJ, et al., *Diabet Med*, 2007; 24: 27-34、Peterson G, *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2009; 2: 31-6、Zachariah S, et al., *Diabetes Care*, 2011; 34(7): 1487-91、Yale JF, *Diabetol Metab Syndr*, 2013; 5: 56

定期的安全性最新報告<sup>33</sup>（PSUR）において、成人及び小児を含めた心血管系事象を調査しており、現時点では、他のインスリン製剤と比較して本剤で心血管系リスクが明らかに高い傾向は認められていないと考えるが、市販後において引き続き情報収集する。

機構は、本剤投与で IDet 投与と比較してやや体重が増加する傾向が認められたが、問題となるようなバイタルサインや脂質パラメータの変化は認められておらず、現時点において本剤で心血管系リスクが明らかに高い傾向がみられないとする申請者の説明は概ね了承可能と考えるが、今後得られる臨床試験及び市販後調査等の結果を注視することが適切と考える。

## 8) 新生物

申請者は、以下のように説明している。非臨床試験において、本薬は IGF-1 受容体結合親和性及びインスリン受容体結合親和性がヒトインスリンより相対的に低いため、本薬の代謝能と細胞増殖誘発能のバランスは変わらず、ヒトインスリンと同様であることが示されている<sup>34</sup>。3561 試験では、新生物に関する事象<sup>35</sup>は、IDet 群で 1 例（疣贅/皮膚乳頭腫）報告されたが、重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

定期的安全性最新報告（PSUR）において、成人及び小児を含めた新生物に関する事象を調査しており、悪性新生物の発現頻度は疫学データと比較しても同様であったことから、現時点において、新生物に関連する安全性上の懸念は認められていないと考えるが、市販後において引き続き情報収集する。

機構は、現時点において本剤の新生物に関連する安全性上の懸念は認められていないが、引き続き市販後において情報収集を行うとする申請者の説明に特段の問題はないと考える。

以上より、機構は、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、安全性は許容可能と考える。

## (4) 用法・用量について

### 1) 小児等における用量の表記方法について

申請者は、小児等における用量の表記方法を体重あたりの単位数で示すことの適切性について、以下のように説明している。用法・用量における用量の表記方法について、成人では推奨用量を「単位」で表記している。一方、小児等では患者間で体重に大きな違いがある。3561 試験に参加した 1 型糖尿病患者（1 歳から 18 歳未満）において、体重の幅は広く（最小値～最大値：10.8～102.2 kg、平均値：37.9 kg、中央値：34.8 kg）、「単位」で表記した場合、インスリン投与量の幅が広くなり、目安として使用するのは困難となる。また、国際小児・思春期糖尿病学会により発表された小児・思春期の糖尿病に関するガイドライン<sup>36</sup>（以下、「ISPAD ガイドライン」）及び日本糖尿病学会の

<sup>33</sup> 2014 年 9 月 30 日データカットオフ

<sup>34</sup> トレシーバ注 フレックスタッチ及び同注 ペンフィル 初回承認申請時資料概要（製造販売承認 2012 年 9 月 28 日）

<sup>35</sup> 器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び SMQ の新生物に該当する基本語

<sup>36</sup> Global IDF/ISPAD guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2011; 63、ISPAD Clinical Practice Concensus Guidelines. 2014; Chapter 9; 126

糖尿病専門医研修ガイドブック<sup>37</sup>（以下、「日本のガイドライン」）において、小児において推奨されるインスリンの投与量は体重あたりの単位数で記載されている。

以上より、成人では推奨用量を「単位」で表記しているが、小児等では「単位/kg」で表記することが適切と考える。

## 2) 他のインスリン治療から切り替え時の投与量について

申請者は、以下のように説明している。3561 試験では、インスリンで治療中の患者（インスリン療法の種類は問わない）が組み入れられ、無作為割り付け時において、Bolus インスリンと Basal インスリンの比が 50:50 から 70:30 の間になるように、前治療の Basal インスリンから本剤又は IDet に切り替えられ、被験者の大部分は、Basal インスリンを前治療と同量（1:1）で切り替えられた。なお、減量に関して特別な規定は設定されなかった。スクリーニング時とベースライン時における 1 日 Basal インスリン投与量（平均値）の差は、本剤群で 0.03 単位/kg、IDet 群で 0.02 単位/kg であり、同量から大きく外れることはなかった。

投与後 1 週の本剤群のインスリン投与量の範囲は 0.02~1.04 単位/kg（平均値：0.37 単位/kg、中央値 0.35 単位/kg）であり、本剤群の大部分（全集団：88%、日本人集団：87%）の被験者の投与量は、0.1~0.6 単位/kg の範囲内であったことから、本剤の推奨切り替え用量は、「0.1~0.6 単位/kg」とした。各年齢グループにおいても大部分（幼児の年齢グループ：全集団 91%、日本人集団 100%、小児の年齢グループ：全集団 90%、日本人集団 90%、青少年の年齢グループ：全集団 83%、日本人集団 83%）の被験者の投与量は、0.1~0.6 単位/kg の範囲内であった。

投与初期の朝食前 SMBG 値及び Basal インスリン投与量の推移は表 19 のとおりであった。血糖コントロールについて、朝食前 SMBG 値が、本剤群では投与開始 2 週間後において低下し、その後わずかに上昇した。本剤群の Basal インスリン投与量は、投与初期の平均朝食前 SMBG 値の低下とともに、わずかに減少した。安全性について、重大な低血糖、確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、投与開始から 4 週間では IDet 群と比較して本剤群で多い傾向が認められた（図 6）。年齢グループ別においても低血糖の発現状況の傾向は概ね全体の傾向と同様であった（表 15、表 16）。

表 19 投与初期における朝食前 SMBG 値及び Basal インスリン投与量の推移  
(3561 試験、朝食前 SMBG 値：FAS、Basal インスリン投与量：安全性解析対象集団)

	朝食前 SMBG 値 (mg/dL)		Basal インスリン投与量 (単位/kg)	
	本剤群 (n=174)	IDet 群 (n=176)	本剤群 (n=174)	IDet 群 (n=175)
ベースライン	169.6±64.8 (n=173)	162.6±60.1 (n=176)	—	—
投与 1 週時	150.1±57.1 (n=171)	171.1±67.6 (n=172)	0.37±0.17 (n=173)	0.40±0.20 (n=174)
投与 2 週時	137.0±52.9 (n=174)	172.5±58.5 (n=173)	0.36±0.16 (n=173)	0.42±0.20 (n=172)
投与 4 週時	145.9±50.1 (n=172)	164.7±56.5 (n=171)	0.35±0.15 (n=172)	0.44±0.21 (n=171)

平均値±標準偏差、—：該当せず

機構は、前治療のインスリン療法の内容の違いによる本剤切り替え後の有効性及び安全性への影響と切り替え時の用量調節に関する注意喚起の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。前治療のインスリン療法が Basal-Bolus 療法とそれ以外の治療における投与初期（投与開始から 4 週間）の朝食前 SMBG 値の推移及び低血糖の発現状況は、表 20 及び表 21 のとおりであった。前治療のインスリン療法が Basal-Bolus 療法では、朝食前 SMBG 値は本剤群では概ねベースラインと比べて低下した一方、IDet 群ではベースラインと比べて同様

<sup>37</sup> 日本糖尿病学会. 糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第 6 版. 診断と治療社. 東京. 2014; 348

又はわずかに上昇した。それに応じて、確定低血糖、確定夜間低血糖及び重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は IDet 群よりも本剤群で多かった。重大な夜間低血糖については発現件数が非常に少なかったため、検討が困難であった。前治療の治療法が Basal-Bolus 療法以外であった被験者数が本剤群で 5 例、IDet 群で 10 例と非常に少なかったため、投与群間比較を行うことは困難であるが、投与初期に重大な低血糖は報告されなかった。

表 20 前治療のインスリン治療別の投与初期における朝食前 SMBG 値の推移 (3561 試験 (投与 52 週) : FAS)

	Basal-Bolus		それ以外	
	本剤群 (n=169)	IDet 群 (n=166)	本剤群 (n=5)	IDet 群 (n=10)
ベースライン	171.4±64.3 (n=168)	160.8±59.7 (n=166)	109.4±56.2 (n=5)	191.8±62.9 (n=10)
投与 1 週時	151.8±56.9 (n=166)	171.5±68.6 (n=162)	94.2±36.2 (n=5)	165.4±50.3 (n=10)
投与 4 週時	147.2±49.9 (n=167)	163.9±54.8 (n=162)	101.9±36.5 (n=5)	180.5±84.3 (n=9)

平均値±標準偏差

表 21 前治療のインスリン治療別の投与初期における低血糖の発現状況 (3561 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

		Basal-Bolus		Basal-Bolus 以外	
		本剤群 (n=169)	IDet 群 (n=165)	本剤群 (n=5)	IDet 群 (n=10)
確定 低血糖	全期間	166 (98.2)	159 (96.4)	5 (100.0)	9 (90.0)
		8897 [5686.2]	7687 [5444.4]	420 [8419.6]	280 [4505.3]
	1 週	95 (56.2)	86 (52.1)	4 (80.0)	5 (50.0)
		221 [6823.4]	204 [6451.2]	16 [16697.1]	9 [4696.1]
	2 週	97 (57.4)	78 (47.3)	3 (60.0)	4 (40.0)
		267 [8243.6]	198 [6294.1]	7 [7305.0]	5 [2608.9]
4 週	99 (58.6)	77 (47.5)	4 (80.0)	2 (20.0)	
	234 [7237.0]	184 [5926.5]	7 [7305.0]	3 [1635.4]	
確定 夜間 低血糖	全期間	129 (76.3)	118 (71.5)	4 (80.0)	7 (70.0)
		899 [574.6]	1042 [738.0]	74 [1483.5]	78 [1255.0]
	1 週	20 (11.8)	14 (8.5)	1 (20.0)	3 (30.0)
		31 [957.1]	18 [569.2]	2 [2087.1]	4 [2087.1]
	2 週	19 (11.2)	19 (11.5)	1 (20.0)	0 (0.0)
		24 [741.0]	26 [826.5]	1 [1043.6]	0 [0.0]
4 週	32 (18.9)	20 (12.3)	3 (60.0)	1 (10.0)	
	42 [1298.9]	25 [805.2]	4 [4174.3]	1 [545.1]	
重大な 低血糖	全期間	31 (18.3)	23 (13.9)	0 (0.0)	1 (10.0)
		82 [52.4]	47 [33.3]	0 [0.0]	1 [16.1]
	1 週	6 (3.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		11 [339.6]	1 [31.6]	0 [0.0]	0 [0.0]
	2 週	3 (1.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4 [123.5]	1 [31.8]	0 [0.0]	0 [0.0]
4 週	3 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	3 [92.8]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	

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

前治療の Basal インスリン種類別の投与初期 (投与開始から 4 週間) の朝食前 SMBG 値の推移及び低血糖の発現状況は、表 22 及び表 23 のとおりであった。前治療が IGlax の場合、朝食前 SMBG 値は本剤群ではベースラインから低下したが、IDet 群ではベースラインから上昇する傾向が認められた。低血糖の発現状況について、確定低血糖及び重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は IDet 群と比較して本剤群で多かったが、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は投与群間で同程度であった。前治療が IDet の場合、朝食前 SMBG 値は本剤群ではベースラインより低下したが、IDet 群ではベースラインから変化は認められなかった。低血糖の発現状況について、確定低血糖、確定夜間低血糖及び重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、IDet 群と比較して本剤群で多かった。前治療が NPH の場合、被験者数が少ないため (本剤群 13 例、IDet 群 9 例)、検討に限界があるが、確定低血糖については投与群間で明らかな差異は認められなかった。確定夜間低血糖に関しては、発現件数が非常に少なかったため評価が困難であり、重大な低血糖は報告されな

った。重大な夜間低血糖については、前治療の Basal インスリンの種類がいずれの場合においても発現件数が非常に少なかったため、検討が困難であった。

表 22 前治療の Basal インスリン種類別の投与初期における朝食前 SMBG 値の推移 (3561 試験 (投与 52 週) : FAS)

	前治療に IGlax を使用		前治療に IDet を使用		前治療に NPH を使用	
	本剤群 (n=71)	IDet 群 (n=76)	本剤群 (n=85)	IDet 群 (n=83)	本剤群 (n=13)	IDet 群 (n=9)
ベースライン	163.4±60.6 (n=70)	160.9±63.2 (n=76)	174.7±67.0 (n=85)	164.6±57.6 (n=83)	192.9±63.4 (n=13)	137.1±56.0 (n=9)
投与 1 週時	153.4±54.9 (n=70)	181.4±71.9 (n=73)	147.9±60.1 (n=84)	168.4±66.2 (n=83)	169.7±43.2 (n=12)	120.0±34.1 (n=8)
投与 4 週時	145.1±46.2 (n=70)	162.5±60.0 (n=73)	149.9±52.4 (n=84)	166.6±51.2 (n=82)	141.4±55.4 (n=13)	136.7±39.5 (n=9)

平均値±標準偏差

表 23 前治療の Basal インスリン種類別の投与初期における低血糖の発現状況 (3561 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

		前治療に IGlax を使用		前治療に IDet を使用		前治療に NPH を使用	
		本剤群 (n=71)	IDet 群 (n=75)	本剤群 (n=85)	IDet 群 (n=83)	本剤群 (n=13)	IDet 群 (n=9)
確定 低血糖	全期間	69 (97.2)	71 (94.7)	84 (98.8)	82 (98.8)	13 (100)	8 (88.9)
		3522 [5310.3]	3288 [5032.7]	4593 [5892.1]	4202 [6143.5]	782 [6415.7]	201 [2331.4]
	1 週	34 (47.9)	30 (40.0)	54 (63.5)	51 (61.4)	7 (53.8)	6 (66.7)
		71 [5217.9]	64 [4452.6]	137 [8410.0]	133 [8361.1]	13 [5217.9]	9 [5217.9]
	2 週	35 (49.3)	26 (34.7)	55 (64.7)	48 (57.8)	7 (53.8)	4 (44.4)
		88 [6467.2]	65 [4522.1]	163 [10006.0]	125 [7940.2]	16 [6422.0]	8 [4638.1]
4 週	35 (49.3)	27 (37.0)	55 (64.7)	44 (53.7)	9 (69.2)	6 (66.7)	
	71 [5217.9]	67 [4789.0]	147 [9054.3]	108 [6872.3]	16 [6422.0]	9 [5217.9]	
確定 夜間 低血糖	全期間	55 (77.5)	52 (69.3)	67 (78.8)	63 (75.9)	7 (53.8)	4 (44.4)
		453 [683.0]	543 [831.1]	369 [473.4]	482 [704.7]	77 [631.7]	19 [220.4]
	1 週	7 (9.9)	8 (10.7)	12 (14.1)	7 (8.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
		10 [734.9]	9 [626.1]	20 [1227.7]	10 [628.7]	1 [401.4]	0 [0.0]
	2 週	8 (11.3)	7 (9.3)	10 (11.8)	12 (14.5)	1 (7.7)	0 (0.0)
		9 [661.4]	11 [765.3]	14 [859.4]	15 [952.8]	1 [401.4]	0 [0.0]
4 週	9 (12.7)	8 (11.0)	22 (25.9)	10 (12.2)	1 (7.7)	2 (22.2)	
	11 [808.4]	11 [786.3]	30 [1847.8]	12 [763.6]	1 [401.4]	2 [1159.5]	
重大な 低血糖	全期間	18 (25.4)	8 (10.7)	13 (15.3)	15 (18.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		43 [64.8]	24 [36.7]	39 [50.0]	23 [33.6]	0 [0.0]	0 [0.0]
	1 週	3 (4.2)	0 (0.0)	3 (3.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		6 [440.9]	0 [0.0]	5 [306.9]	1 [62.9]	0 [0.0]	0 [0.0]
	2 週	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2 [147.0]	0 [0.0]	2 [122.8]	1 [63.5]	0 [0.0]	0 [0.0]
4 週	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	1 [73.5]	0 [0.0]	2 [123.2]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	

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

投与後 1 週 (ベースライン後に記録した最初) の Basal インスリンの投与量別 (0.1~0.6 単位/kg、当該範囲外 (0.1 単位/kg 未満及び 0.6 単位/kg 超)) の投与初期 (投与開始から 4 週間) における朝食前 SMBG 値の推移及び低血糖の発現状況は、表 24 及び表 25 のとおりであった。

Basal インスリン投与量が 0.1~0.6 単位/kg の場合、朝食前 SMBG 値は本剤群ではベースラインより低下し、IDet 群ではベースラインと同様又はわずかに上昇した。朝食前 SMBG 値は IDet 群と比較して本剤群で低かった。確定低血糖、確定夜間低血糖及び重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は IDet 群と比較して本剤群が多かった。Basal インスリン投与量が 0.6 単位/kg 超の場合、朝食前 SMBG 値はベースラインでは IDet 群と比較して本剤群でやや高く、その後本剤群はベースラインと比べて低下したが、IDet 群では同様又はわずかに上昇した。確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、全期間と比較して投与開始から 4 週時では両投与群で多く、本剤群で特に顕著であった。投与後 1 週以外では、確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は IDet 群と比較して本剤群が多かった。重大な低血糖の発現件数は非常に少なかった

ため、検討が困難であった。なお、Basal インスリン投与量が 0.1 単位/kg 未満の場合では、被験者数が非常に少なかったため（本剤群 5 例、IDet 群 3 例）、検討が困難であった。また、重大な夜間低血糖については発現件数が非常に少なく、検討が困難であった。

表 24 Basal インスリン投与量別の投与初期における朝食前 SMBG 値の推移（3561 試験（投与 52 週）：FAS）

	ベースライン後に記録した最初の Basal インスリン投与量			
	0.1~0.6 単位/kg		0.6 単位/kg 超	
	本剤群 (n=153)	IDet 群 (n=146)	本剤群 (n=15)	IDet 群 (n=25)
ベースライン	165.9±64.1 (n=152)	162.1±59.1 (n=146)	208.1±61.7 (n=15)	169.2±68.0 (n=25)
投与 1 週時	153.0±58.7 (n=150)	170.2±67.3 (n=144)	124.9±37.5 (n=15)	182.1±67.4 (n=24)
投与 4 週時	147.3±51.7 (n=151)	166.5±58.8 (n=143)	131.3±23.0 (n=15)	161.2±39.7 (n=25)

平均値±標準偏差

表 25 Basal インスリン投与量別の投与初期における低血糖の発現状況（3561 試験（投与 52 週）：安全性解析対象集団）

		ベースライン後に記録した最初の Basal インスリン投与量			
		0.1~0.6 単位/kg		0.6 単位/kg 超	
		本剤群 (n=153)	IDet 群 (n=146)	本剤群 (n=15)	IDet 群 (n=25)
確定 低血糖	全期間	150 (98.0)	140 (95.9)	15 (100.0)	25 (100.0)
		8400 [5977.6]	6703 [5384.1]	751 [5026.6]	1191 [5986.1]
	1 週	88 (57.5)	72 (49.3)	8 (53.3)	18 (72.0)
		214 [7298.2]	163 [5825.4]	16 [5565.7]	44 [9183.4]
	2 週	86 (56.2)	68 (46.6)	12 (80.0)	14 (56.0)
		228 [7775.6]	156 [5575.2]	41 [14262.1]	47 [9809.6]
4 週	91 (59.5)	65 (45.1)	9 (60.0)	13 (52.0)	
	206 [7038.5]	155 [5633.2]	31 [10783.6]	30 [6261.4]	
確定夜間 低血糖	全期間	117 (76.5)	104 (71.2)	14 (93.3)	19 (76.0)
		863 [614.1]	906 [727.7]	107 [716.2]	212 [1065.5]
	1 週	16 (10.5)	13 (8.9)	4 (26.7)	4 (16.0)
		28 [954.9]	18 [643.3]	4 [1391.4]	4 [834.9]
	2 週	17 (11.1)	13 (8.9)	3 (20.0)	6 (24.0)
		19 [648.0]	17 [607.6]	6 [2087.1]	9 [1878.4]
4 週	28 (18.3)	16 (11.1)	6 (40.0)	5 (20.0)	
	37 [1264.2]	19 [690.5]	8 [2782.9]	7 [1461.0]	
重大な 低血糖	全期間	27 (17.6)	18 (12.3)	3 (20.0)	6 (24.0)
		66 [47.0]	39 [31.3]	12 [80.3]	9 [45.2]
	1 週	6 (3.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
		11 [375.1]	1 [35.7]	0 [0.0]	0 [0.0]
	2 週	3 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4 [136.4]	1 [35.7]	0 [0.0]	0 [0.0]
4 週	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	
	2 [68.3]	0 [0.0]	1 [347.9]	0 [0.0]	

上段：発現例数（発現割合%）、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

前治療のインスリン治療別及びベースライン後に記録した最初の Basal インスリン投与量別のいずれの検討でも、年齢グループを通じて、低血糖の発現状況の傾向は概ね全体の傾向と同様であり、最初の 4 週間において、IDet 群と比較して本剤群で朝食前血糖値（血糖自己測定）が低い傾向がみられ、低血糖の単位時間あたりの発現件数が IDet 群と比較して本剤群で多い傾向が認められた。

ISPAD ガイドラインにおいて、切り替え時のインスリン投与量については記載されていないが、3561 試験における多くの被験者が 0.1~0.6 単位/kg で切り替えられたことから、用法・用量において、切り替え時の投与量は 0.1~0.6 単位/kg と記載することが適切と考える。なお、小児において、本剤への切り替え時には、低血糖のリスクを抑えるために患者毎に減量を考慮すべきと考えることから、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、小児では、Basal インスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus 療法による治療、持続皮下インスリン注入療法（CSII）及び混合

製剤による治療から本剤に切り替える場合は減量を考慮し、その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整する旨を注意喚起する予定である。

### 3) 維持量について

機構は、推奨する維持量を 0.5～1.6 単位/kg とした理由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。インスリン抵抗性は思春期の発来とともに急速に増大し、思春期の終わりに思春期前付近まで低下すると報告されている<sup>38</sup>。ISPAD ガイドライン<sup>39</sup>では、1 日総インスリン投与量として、部分寛解期では 0.5 単位/kg 未満、思春期前の患者では 0.7～1.0 単位/kg、思春期の患者では 1.0～2.0 単位/kg で治療することが推奨されている。また、2014 年の ISPAD ガイドラインでは思春期の患者の用量を 1.2～2.0 単位/kg と推奨しており、思春期にある小児では、思春期前の小児と比較して推奨投与量が多くなっている。日本のガイドライン<sup>37</sup>では、「通常 1 日のインスリン投与量は 0.7～1.0 U/kg/日であるが、思春期の患児では 1.2～1.5 U/kg/日まで増加することがある」と記載されており、思春期にある小児では、思春期前の小児と比較して推奨投与量が多くなっている。

3561 試験において、投与終了時の本剤群の 1 日総インスリン投与量の平均値 [5%点, 95%点] は、全集団で 0.93 [0.55, 1.53] 単位/kg (中央値 (最小値～最大値) は 0.88 (0.24～2.06) 単位/kg) であり、日本人集団で 1.19 [0.87, 1.86] 単位/kg (中央値 (最小値～最大値) は 1.09 (0.86～1.96) 単位/kg) であった。大部分の被験者 (約 93%) が、試験終了時にインスリン製剤を 0.5～1.6 単位/kg の範囲内で使用していた (日本人集団では 87%)。一方、1.6 単位/kg 超 (1.61～2.06 単位/kg) であった被験者は 6 例 (3%) であり、6 例中 5 例では 2.0 単位/kg 未満であった。0.5 単位/kg 未満 (0.24～0.49 単位/kg) で治療されていた被験者は 6 例 (3%) であり、6 例中 5 例では 0.4 単位/kg 超であった。日本人集団において、試験終了時に使用していた 1 日総インスリン投与量が 0.5 単位/kg 未満であった被験者はおらず、1.6 単位/kg 超は 3 例で当該 3 例における維持量の範囲は 1.61～1.96 単位/kg であった。各年齢グループにおいても大部分 (幼児の年齢グループ: 全集団 91%、日本人集団 100%、小児の年齢グループ: 全集団 96%、日本人集団 90%、青少年の年齢グループ: 全集団 92%、日本人集団 83%) の被験者の投与量は、0.5～1.6 単位/kg の範囲内であった。

以上より、ISPAD ガイドラインでは、利用可能なすべての Basal インスリンについての情報が提供されており、推奨投与量を、部分寛解期では 0.5 単位/kg/日未満、思春期前の患者では 0.7～1.0 単位/kg/日、思春期の患者では 1.2～2.0 単位/kg/日で治療することとされているが、本剤の本邦における推奨維持量については 3561 試験成績等に基づき、0.5～1.6 単位/kg/日と設定した。なお、3561 試験において、試験終了時の 1 日総インスリン投与量が推奨用量範囲外であった被験者が少数だが認められた。臨床現場では、インスリン投与量は、血糖コントロール及び低血糖のリスクのバランスを考慮して個々の必要量に基づいて決定されることから、「投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。」及び「但し、必要により上記用量範囲を超えて使用することがある。」旨を記載した。

### 4) 初回投与時の投与量について

<sup>38</sup> Moran A, et al., *Diabetes*, 1999; 48(10): 2039-44

<sup>39</sup> Global IDF/ISPAD guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2011

申請者は、以下のように説明している。ISPAD ガイドラインにおいて、初回投与量の目安として Bolus インスリンを含めた総インスリン投与量を 0.5~0.75 単位/kg/日とする旨が記載されており、糖尿病ケトアシドーシスを伴う患者に対する指針は別途記載されているが、これらの指針は詳細なものであり、用法・用量として含めることは適切ではないと考える。臨床現場では、インスリン療法を開始する小児患者は、糖尿病ケトアシドーシスを伴う急性期の患者、学校検診で発見された患者等、投与開始時の状態が様々であることから、個々に投与量が決定されている。また、インスリン療法未治療の小児患者における臨床試験成績はなく、インスリンの初回投与量に関するデータはない。したがって、推奨する初回投与量や用量範囲は明記せず、個別に決定する旨を用法・用量に記載することが適切と考える。

機構は、1) ~4) について、以下のように考える。用法・用量における用量の表記方法について、小児等では体重に大きな違いがあり、ISPAD ガイドラインや日本のガイドラインにおける記載等を踏まえると、体重あたりの用量（単位/kg）で表記することに特段の問題はない。

他のインスリン治療から切り替え時の投与量については、前治療の内容や個々の患者の状態により大きく異なり、前治療で使用していたインスリン投与量に基づき調整するものであること、ISPAD ガイドラインや日本のガイドラインにも明記されていないことから、臨床試験において組み入れられた患者における切り替え時の投与量を用法・用量に記載することは適切でない。なお、前治療のインスリン治療別及び Basal インスリン投与量別の検討において、年齢グループを通じて、切り替え初期における低血糖の単位時間あたりの発現件数が IDet 群と比較して本剤群で多い傾向がみられていることから、本剤への切り替え時には、低血糖のリスクを抑えるために患者毎に減量を考慮する旨の注意喚起を行うとの申請者の見解に特段の問題はない。

維持量について、1 日総インスリン投与量の目安として、ISPAD ガイドラインでは部分寛解期では 0.5 単位/kg 未満、思春期前から思春期では 0.7~2.0 単位/kg、日本のガイドラインでは 0.7~1.0 単位/kg、思春期では 1.2~1.5 単位/kg である旨が記載されている。申請者は臨床試験における主な被験者の用量であった 0.5~1.6 単位/kg を推奨用量としているが、日本人集団の青少年の年齢グループにおいては当該範囲内に入る割合が幼児及び小児の年齢グループと比べて低くなっている。以上を踏まえると、維持量については、ガイドライン等も踏まえた記載とすることが適切である。

初回投与量について、申請者は臨床試験において検討しておらず、医療現場においても患者の状態により個々に投与量が決定されていることから、用法・用量において、個別に決定する旨を記載するとしている。しかし、日本のガイドラインでは明記されていないが、ISPAD ガイドラインでは初回投与量の目安として 1 日総インスリン投与量を 0.5~0.75 単位/kg とする旨が記載されている。臨床試験において初回投与量が検討されていないことを踏まえると、初回投与量について推奨用量を記載することが困難である旨は理解するが、ガイドライン等を踏まえた記載とすることが可能かどうかについて検討の余地がある。

以上を踏まえ、用法・用量に関する記載については、注意喚起の適切性等も含め、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。現在、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（調査期間 3 年（4000 例）、調査期間

6 ヶ月（2000 例）の計 6000 例）を実施しており、本調査には小児患者も含まれていることから、小児患者のみを対象とした新たな特定使用成績調査を実施する予定はない。本調査において、最終的な小児等の登録症例数は 6 ヶ月の観察期間では ■例程度（1～5 歳：■例、6～11 歳：■例、12～17 歳：■例、18～19 歳：■例）、3 年間の観察期間では■例程度（1～5 歳：■例、6～11 歳：■例、12～17 歳：■例、18～19 歳：■例）が見込まれる。

機構は、現行の製造販売後調査において、小児の安全性及び有効性に係る情報を収集する申請者の見解に特段の問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（有害事象の報告に係る規定の不遵守）

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の小児におけるインスリン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。本剤は小児における糖尿病の治療の治療の選択肢の一つになり得るものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量の表記については、さらに検討が必要と考える。

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 7 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①トレシーバ注 フレックスタッチ、②トレシーバ注 ペンフィル
[一 般 名]	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 31 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) 有効性について

機構は、以下のように考えた。国際共同 3561 試験において、主要評価項目である HbA1c 変化量について、トレシーバ注 フレックスタッチ及び同注 ペンフィル（以下、「本剤」）群のインスリン デテミル（遺伝子組換え）（以下、「IDet」）群に対する非劣性が示されている。なお、本剤群の青少年の年齢グループでは、HbA1c の低下が小さい傾向が認められたが、IDet 群でも同様の傾向が認められており、青少年は血糖コントロールが困難な対象であることが理由とする申請者の説明は理解できる。以上を踏まえると、小児 1 型糖尿病患者における本剤の有効性は示されていると判断して差し支えない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。3561 試験における有害事象及び副作用の発現状況、低血糖、注射部位反応等の個別の検討を踏まえ、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能である。また、年齢グループによっては検討例数が少ないことから、引き続き安全性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (3) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。用法・用量における用量の表記方法について、小児等では体重に大きな違いがあり、国際小児・思春期糖尿病学会により発表された小児・思春期の糖尿病に関するガイドライン<sup>36</sup>（以下、「ISPAD ガイドライン」）や日本糖尿病学会の糖尿病専門医研修ガイドブック<sup>37</sup>（以下、「日本のガイドライン」）における記載等を踏まえ、体重あたりの用量（単位/kg）で表記することに特段の問題はない。

他のインスリン治療から切り替え時の投与量については、前治療の内容や個々の患者の状態により大きく異なり、前治療で使用していたインスリン投与量に基づき調整するものであること、ISPAD ガイ

ドラインや日本のガイドラインにも明記されていないことから、臨床試験において組み入れられた患者における切り替え時の投与量を用法・用量に記載することは適切ではない。なお、前治療のインスリン治療別及び Basal インスリン投与量別の検討において、年齢グループを通じて、切り替え初期における低血糖の単位時間あたりの発現件数が IDet 群と比較して本剤群で多い傾向がみられていることから、本剤への切り替え時には、低血糖のリスクを抑えるために患者毎に減量を考慮する旨の注意喚起を行うとの申請者の見解に特段の問題はない。

維持量について、1 日総インスリン投与量の目安として、ISPAD ガイドラインでは部分寛解期では 0.5 単位/kg 未満、思春期前から思春期では 0.7~2.0 単位/kg、日本のガイドラインでは 0.7~1.0 単位/kg、思春期では 1.2~1.5 単位/kg である旨が記載されている。申請者は臨床試験における主な被験者の用量であった 0.5~1.6 単位/kg を推奨用量としているが、日本人集団の青少年の年齢グループにおいては当該範囲内に入る割合が幼児及び小児の年齢グループと比べて低くなっている。以上を踏まえると、維持量については、ガイドライン等も踏まえた記載とすることが適切と考える。

初回投与量について、申請者は臨床試験において検討しておらず、医療現場においても患者の状態により個々に投与量が決定されていることから、用法・用量において、個別に決定する旨を記載としている。しかし、日本のガイドラインでは明記されていないが、ISPAD ガイドラインでは初回投与量の目安として 1 日総インスリン投与量を 0.5~0.75 単位/kg とする旨が記載されている。臨床試験において初回投与量が検討されていないことを踏まえると、初回投与量について推奨用量を記載することが困難である旨は理解するが、ガイドライン等を踏まえた記載とすることが可能かどうかについて検討の余地がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- ・ 既存のインスリン製剤では本邦で小児の臨床試験が実施されなかった、又は実施されても小児の用法・用量の設定までには至らなかったことから、小児におけるインスリン治療は医師の個別の経験に基づき行われてきた。今回、3561 試験が実施され、用法・用量を設定するに至ったことの臨床的意義は大きい。今後開発されるインスリン製剤においても小児における試験が実施され、用法・用量を設定することが望ましい。
- ・ 小児に対する用法・用量について、体重あたりの用量で記載し、具体的な用量を記載することが望ましい。
- ・ 維持量について、1 日総インスリン投与量として、多くは国内のガイドラインに記載されている 1.5 単位/kg までの用量が多いと考えられ、稀に 2.0 単位/kg 超まで必要となる患児もいるが、成人と同様、用法・用量に上記用量を超えて使用することがある旨を記載すれば問題ない。したがって、維持量の範囲は、臨床試験成績と国内ガイドラインを踏まえ、0.5~1.5 単位/kg とすることが適切である。
- ・ 初回投与量については、本邦では学校検尿を契機に緩徐進行型の 1 型糖尿病が発見・診断されることが少なくないことから、ISPAD ガイドラインの初期投与量を推奨することは困難なため、用法・用量には初期投与量を記載せず、用法・用量に関連する使用上の注意の項でインスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定する旨を注意喚起することが望ましい。

以上を踏まえ機構は、用法・用量等を以下のように変更することが適切と判断した。

機構は、申請者に用法・用量等の記載の変更を求め、適切に対応がなされたことを確認した。

### 【用法・用量】（トレスーバ注 フレックスタッチの場合）

通常、小児では、1日1回皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日0.5～1.5単位/kgである。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】（小児に関する内容のみ）

- 小児では、Basal インスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus 療法による治療、持続皮下インスリン注入（CSII）療法及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合は、本剤投与量は前治療で使用していた Basal インスリン相当量を目安とするが、低血糖リスクを回避するため減量を考慮すること。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること。
- 小児では、インスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定すること。

### (4) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II. 提出された資料の概略及び審査の概略 2. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（5）製造販売後の検討事項について」の項における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、現行の製造販売後調査において、小児の安全性及び有効性に係る情報を収集する申請者の見解に特段の問題はないと考える。

申請者から以下の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表 26、表 27）が示され、機構は、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 26 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>重篤なアレルギー反応</li> <li>注射部位反応</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与過誤（Basal インスリン製剤と Bolus インスリン製剤の取り違い）</li> <li>抗インスリン抗体産生の影響</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 歳以下の患児への投与時の安全性</li> <li>妊婦又は授乳婦への投与時の安全性</li> <li>腎機能障害を有する患者への投与時の安全性</li> <li>肝機能障害を有する患者への投与時の安全性</li> <li>高齢者への投与時の安全性</li> <li>心血管系の疾患を有する患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>長期使用における有効性</li> </ul>		

表 27 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>特定使用成績調査<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>

a) 実施中の特定使用成績調査であり、本申請に当たり新たに実施される特定使用成績調査はない。

### 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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であるが、再審査期間は、本剤の初回承認時に設定された期間の残余期間（平成 32 年 9 月 27 日まで）と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

(変更なし)

[用法・用量]

(トレシーバ注 フレックスタッチの場合)

通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

通常、小児では、1日1回皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日0.5~1.5単位/kgである。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

(トレシーバ注 ペンフィルの場合)

通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

通常、小児では、1日1回専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日0.5~1.5単位/kgである。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

(下線部追加、波線部変更)

[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。