

審査報告書

平成 28 年 8 月 15 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] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 11 月 30 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]

別紙のとおり、提出された資料から、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

（変更なし）

[用法及び用量]

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。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。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。

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。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。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。

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。

(下線部変更)

審査報告(1)

平成28年6月24日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

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] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成27年11月30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

[申請時の効能又は効果] インスリン療法が適応となる糖尿病

- [申請時の用法及び用量] 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。注射時刻は原則として毎日一定とする。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。注射時刻は原則として毎日一定とする。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)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 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	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BMI	Body Mass Index	体格指数
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
IAsp	Insulin Aspart (Genetical Recombination)	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
IDet	Insulin Detemir (Genetical Recombination)	インスリン デテミル (遺伝子組換え)
IGlar	Insulin Glargine (Genetical Recombination)	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NPH インスリン	— (該当なし)	中間型インスリン
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose	血糖自己測定
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	— (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	— (該当なし)	トレシーバ注
本薬	Insulin Degludec (Genetical Recombination)	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

トレシーバ注（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）（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。

糖尿病治療の基本の一つは、規則正しい生活習慣、食事習慣を促すことであり、Basal インスリンの投与についても規則的な投与習慣が重要である。Basal インスリンについては、内因性の生理的なインスリン反応状態を模倣するようなインスリンの効果を持続させることが重要であり、作用が24時間持続するよう、注射間隔はできるだけ一定に保つべきとされている。しかしながら、実臨床においては、投与を忘れた場合や様々な労働環境や生活環境に起因してあらかじめ決められた時刻に投与できないことがある。

本剤は作用持続時間が長く、日間変動が小さいことから、申請者は、必要に応じて投与タイミングを変更することが可能と考え、投与タイミングの変更を検討する臨床試験を実施した。

今般、国内外の第III相試験成績等により、本剤の投与時刻は原則として毎日一定とするが、投与時刻を調整する必要がある場合には投与時刻を変更可能とする用法における有効性及び安全性が確認されたとして、用法・用量に係る承認事項一部変更承認申請がなされた。

海外において、本剤は、2016年6月現在75カ国で承認されている。

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）の100単位/mL製剤が2003年10月に、300単位/mL製剤が2015年7月に、インスリン デテムル（遺伝子組換え）が2007年10月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験に関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験（国内4060試験）の成績が提出された。また、参考資料として、本剤の初回申請時に提出された、臨床薬理試験2試験（国内1996及び海外1993試験）、外国人1型糖尿病患者を対象にフレキシブルな投与法を検討した第III相試験とその継続試験（海外3770及び海外3770Ext.試験）、外国人2型糖尿病患者を対象にフレキシブルな投与法を検討した第III相試験（海外3668試験）の成績が提出された。

7.1 国内第III相試験

7.1.1 2型糖尿病患者を対象とした国内試験（CTD5.3.5.1-1：4060試験＜2013年6月～2014年4月＞）

経口血糖降下薬の併用又は非併用下でインスリン グラルギン（遺伝子組換え）（IGlar）による治療を受けている日本人2型糖尿病患者（目標被験者数565例）を対象に、本剤のフレキシブルな投与法における有効性及び安全性を検討するため、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（1週間）、本剤を投与する*主要期間（26週間）、後観察期間（1週間）から構成された。2×2要因デザインとされ、投与タイミング（フレキシブル投与法及び固定投与法）及び投与量調節法（単純投与量調節法及び段階的投与量調節法）の組合せからなる4つの群（段階的投与量調節法－フレキシブル投与法群、段階的投与量調節法－固定投与法群、単純投与量調節法－フレキシブル投与法群、又は単純投与量調節法－固定投与法群）のいずれかに被験者は1：1：1：1の比率で無作為に割り付けられた。なお、本試験の主目的である投与タイミングの比較については、段階的投与量調節法－フレキシブル投与法群及び単純投与量調節法－フレキシブル投与法群を併合した群（以下、フレキシブル投与法群）と段階的投与量調節法－固定投与法群及び単純投与量調節法－固定投与法群を併合した群（以下、固定投与法群）に基づき評価を行うこととされた。

主な選択基準は、20歳以上の2型糖尿病患者で、以下の①～④の基準を満たすものとされた（①糖尿病罹病期間がスクリーニング来院前に26週間以上、②経口血糖降下薬の併用又は非併用でIGlarによる治療を受け、これらの糖尿病用薬による治療を無作為割付け前12週間以上実施しており、経口血糖降下薬を併用している場合は用法・用量を変更することなく実施している、③BMIが35.0 kg/m²以下、④HbA1cが7.0%以上9.5%以下）。

用法・用量は、いずれの投与群（フレキシブル投与法群、固定投与法群）においても、表1の投与量調節法（単純投与量調節、段階的投与量調節）に従って treat-to-target 法により本剤を1日1回、26週間皮下投与とされた。投与開始時の投与量は、投与開始直前のIGlarの投与量と同量とされた。投与タイミングについて、フレキシブル投与法群では本剤の投与時刻を可能な限り一定とするが、必要に応じて合意した投与時刻から±8時間の範囲で変更することが可能とされ、固定投与法群では本剤の投与時刻は毎日同じ時刻とされた。経口血糖降下薬¹⁾は、治験薬投与期間中3剤まで併用可能とされ、無作為に割り付けられる前の用法・用量で継続投与とされた。

1) メトホルミン、SU剤、速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はピオグリタゾン

* 新薬承認情報提供時に修正
(修正前：本剤又はIGlarを投与する)

表1 本剤の投与量調節法（国内 4060 試験）

単純投与量調節		段階的投与量調節	
朝食前 SMBG 値 ^{a)} (mg/dL)	投与量調節	平均朝食前 SMBG 値 ^{b)} (mg/dL)	投与量調節
71 未満	2 単位減量	56 未満	4 単位減量 (又は投与量が 45 単位を超える場合 10%減量)
71~90	変更なし	56~70	2 単位減量 (又は投与量が 45 単位を超える場合 5%減量)
90 超	2 単位増量	71~90	変更なし
		91~126	2 単位増量
		127~144	4 単位増量
		145~162	6 単位増量
		162 超	8 単位増量

a) 週 1 回の来院又は電話コンタクトにおいて、投与量調節を行う日に測定する朝食前血糖自己測定 (SMBG) 値に基づき調節された。
b) 週 1 回の来院又は電話コンタクトにおいて、投与量調節を行う日及びその前 2 日間の朝に測定する計 3 回の朝食前 SMBG 値の平均値に基づき調節された。ただし、測定値のいずれか 1 回の値が 71 mg/dL 未満であった場合は、投与量を減量することとされた。

無作為に割り付けられた 458 例（フレキシブル投与法群 229 例及び固定投与法群 229 例）全例が最大の解析対象集団（FAS）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 10 例であり、中止理由の内訳は有害事象 1 例（フレキシブル投与法群）、中止基準に合致 9 例（フレキシブル投与法群 6 例、固定投与法群 3 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（平均値±標準偏差）は、フレキシブル投与法群で $-0.54 \pm 0.76\%$ 、固定投与法群で $-0.62 \pm 0.75\%$ であった。群間差（フレキシブル投与法群－固定投与法群）とその 95%信頼区間は 0.08 [−0.05, 0.22] 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%²⁾) 以下であったことから、フレキシブル投与法群の固定投与法群に対する非劣性が示された（表 2）。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 1 のとおりであった。

表 2 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（国内 4060 試験（投与 26 週）：FAS）

投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ^{a)}	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
フレキシブル投与法群 (229 例)	7.8±0.6	7.3±0.9	−0.54±0.76	−0.54±0.05	0.08 [−0.05, 0.22]
固定投与法群 (229 例)	7.8±0.6	7.2±0.8	−0.62±0.75	−0.62±0.05	

単位：%、平均値±標準偏差、最小二乗平均値±標準誤差、LOCF により欠測値を補完

a) 投与タイミング、投与量調節法、投与タイミングと投与量調節法の交互作用、スクリーニング時の糖尿病治療（SU 剤/速効型インスリン分泌促進薬の併用又は非併用）及び性別を固定効果、年齢及びベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析により算出。

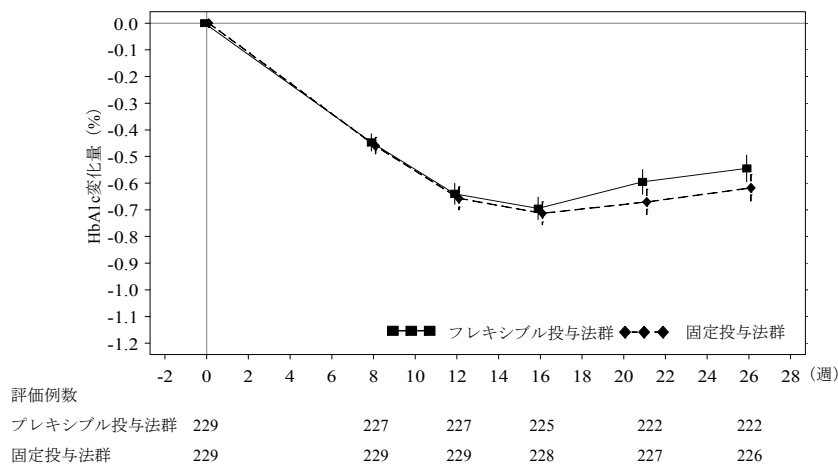


図 1 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の推移（国内 4060 試験）（平均値±標準誤差：LOCF、FAS）

主な副次評価項目の解析結果は、表 3 のとおりであった。

2) 非劣性限界値は FDA のガイダンス（Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. 2008）の内容に基づき設定された。

表3 主な副次評価項目の解析結果（国内4060試験（投与26週）上1項目：FAS、下2項目：安全性解析対象集団）

評価項目		フレキシブル投与方法群 (229例)	固定投与方法群 (229例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	133.1±36.6	132.9±34.4
	ベースラインから投与26週時までの変化量	-28.8±39.0	-25.4±40.2
体重 (kg)	ベースライン	67.0±13.1	66.9±12.3
	ベースラインから投与26週時までの変化量	1.1±2.2	1.4±2.2
インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン ^{a)}	16±10	15±10
	投与25週時	28±18	28±17

平均値±標準偏差、LOCFにより欠測値を補完

a) 投与1週時

安全性について、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現割合は、フレキシブル投与方法群では65.5%（150/229例）及び10.0%（23/229例）、固定投与方法群では67.2%（154/229例）及び11.8%（27/229例）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副作用の発現状況は表4のとおりであった。

表4 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
（国内4060試験（投与26週）：安全性解析対象集団）

事象名	フレキシブル投与方法群 (229例)		固定投与方法群 (229例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	65.5 (150)	10.0 (23)	67.2 (154)	11.8 (27)
鼻咽頭炎	29.3 (67)	0.4 (1)	30.1 (69)	0.4 (1)
糖尿病網膜症	10.5 (24)	3.1 (7)	8.7 (20)	3.1 (7)
下痢	3.5 (8)	0 (0)	1.3 (3)	0 (0)
背部痛	2.6 (6)	0 (0)	4.8 (11)	0.4 (1)
頭痛	3.5 (8)	0.4 (1)	3.1 (7)	0 (0)
上気道の炎症	2.6 (6)	0 (0)	3.1 (7)	0 (0)
高血圧	3.1 (7)	0.4 (1)	3.5 (8)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.16.1）

死亡例は1例（フレキシブル投与方法群、自殺既遂）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、フレキシブル投与方法群で8例（自殺既遂、前立腺癌/骨転移、左室肥大、冠動脈硬化症、汗腺炎、手首関節骨折/関節脱臼、蜂巣炎、腸炎）、固定投与方法群で6例（低血糖症2例、急性心筋梗塞、肺炎、非心臓性胸痛、上肢骨折、各1例）認められ、固定投与方法群の2例（非心臓性胸痛、低血糖症）は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、フレキシブル投与方法群で1例（自殺既遂）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

低血糖について、発現状況は表5のとおりであった。

表5 低血糖の発現状況（国内4060試験（投与26週）：安全性解析対象集団）

評価項目	フレキシブル投与方法群 (229例)	固定投与方法群 (229例)
確定低血糖 ^{a)}	50.7 (116)	47.6 (109)
	476 [425]	371 [327]
確定夜間低血糖 ^{a)b)}	16.2 (37)	14.4 (33)
	77 [69]	58 [51]
重大な低血糖 ^{c)}	0 (0)	0.4 (1)
	0 [0]	1 [1]
重大な夜間低血糖 ^{b)c)}	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100人・年]

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

b) 夜間低血糖：午前0時1分から午前5時59分までに発現した低血糖

c) 重大な低血糖：第三者による処置が必要な低血糖

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

7.2 海外第 III 相試験

7.2.1 外国人 1 型糖尿病患者を対象にフレキシブルな投与法を検討した臨床試験（CTD5.3.5.1-3 : 3770 試験<2010 年 3 月～11 月>参考資料）

Basal-Bolus 療法を実施している外国人³⁾1 型糖尿病患者（目標被験者数 695 例）を対象に、Bolus インスリンとしてインスリン アスパルト（遺伝子組換え）（IAsp）併用下で本剤のフレキシブルな投与法における有効性及び安全性を検討するため、IGlar を対照群、本剤の固定投与法を参照群として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（1 週間）、Basal インスリン（本剤又は IGLar）と Bolus インスリン（IAsp）を投与する主要期間（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（NPH）インスリンに切り替える事後調査期間（約 1 週間）から構成された。被験者は、1 : 1 : 1 の比率で、本剤投与時間変更群、本剤固定投与法群、IGlar 群のいずれかに無作為に割り付けられた。

主な選択基準は、Basal-Bolus 療法を実施中の 18 歳以上の 1 型糖尿病患者で、以下の①～④の基準を満たすものとされた（①糖尿病罹病期間がスクリーニング来院前に 12 カ月間以上、②BMI が 35.0 kg/m² 以下、③HbA1c が 10.0%以下、④Basal-Bolus 療法として、Basal インスリン（IGlar、インスリン デテミル（遺伝子組換え）（IDet）又は NPH インスリン）を 1 日 1～2 回投与、Bolus インスリン（IAsp、インスリン リスプロ（遺伝子組換え）、インスリン グルリジン（遺伝子組換え）又はヒトインスリン）を 1 日 3 回以上投与していること）。

用法・用量は、表 6 の投与量調節ガイドラインに従って treat-to-target 法により Basal インスリンとして本剤又は IGLar を 1 日 1 回大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに、Bolus インスリンとして IAsp を各食直前に腹部、大腿部、上腕部又は臀部のいずれかにそれぞれ 26 週間皮下投与とされた。Basal インスリン及び Bolus インスリンの投与開始時の投与量は、投与開始直前の Basal インスリン及び Bolus インスリンの投与量と同量⁴⁾とされた。投与タイミングについて、本剤投与時間変更群では、本剤を月・水・金曜日には朝（起床から最初の食事までの期間）に 8～12 時間の投与間隔で、火・木・土曜日には夕方（夕食開始時から就寝時までの期間）に 36～40 時間の投与間隔で、日曜日には夕方（夕食開始時から就寝時までの期間）に 24 時間の投与間隔で 1 日 1 回投与とされ、本剤固定投与法群は本剤を夕方に 1 日 1 回投与、IGlar 群は各国の承認用法・用量に従って IGLar を 1 日 1 回投与とされた。

表 6 投与量調節ガイドライン（海外 3770 試験）

Basal インスリン		Bolus インスリン	
朝食前 SMBG 値 ^{a)} (mg/dL)	投与量の調節	食前 SMBG 値 ^{b)} (mg/dL)	投与量の調節
72 未満	2 単位減量	90 未満	変更なし
72 以上 90 未満	変更なし	90 以上 144 未満	2 単位増量
90 以上	2 単位増量	144 以上 180 未満	3 単位増量
		180 以上	4 単位増量

a) 投与量調節は月曜日、水曜日及び金曜日に行うこととされ、2～3 日前の朝食前 SMBG 値の平均値に基づき調節された。

b) 朝食前の IAsp 投与量は前日の昼食前の SMBG 値に基づき、昼食前の IAsp 投与量は前日の夕食前の SMBG 値に基づき、夕食前の IAsp 投与量は前日の就寝前の SMBG 値に基づき調節された。

なお、抗体測定のため、本剤又は IGLar 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（朝及び夕方）に分割して皮下投与とされた（IAsp は継続して併用）。

3) ベルギー、ドイツ、ノルウェー、ポーランド、英国、米国

4) Basal インスリンを 1 日 2 回以上投与していた場合、1 日あたりの Basal インスリンの投与量は、IGlar の場合は投与開始直前の Basal インスリンの投与量に対して 20～30%減量することが推奨され、本剤の場合は減量を考慮することとされた。

無作為に割り付けられた 493 例(本剤投与時間変更群 164 例、本剤固定投与法群 165 例、IGlar 群 164 例) 全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が一度も投与されなかった 3 例 (IGlar 群 3 例) を除く 490 例 (本剤投与時間変更群 164 例、本剤固定投与法群 165 例、IGlar 群 161 例) が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 64 例であり、中止理由の内訳は、有害事象 10 例 (本剤投与時間変更群 5 例、本剤固定投与法群 4 例、IGlar 群 1 例)、効果不十分 4 例 (本剤投与時間変更群 2 例、本剤固定投与法群 1 例、IGlar 群 1 例)、治験実施計画書の不遵守 12 例 (本剤投与時間変更群 6 例、本剤固定投与法群 2 例、IGlar 群 4 例)、中止基準に合致 14 例 (本剤投与時間変更群 6 例、本剤固定投与法群 6 例、IGlar 群 2 例)、その他 24 例 (本剤投与時間変更群 7 例、本剤固定投与法群 13 例、IGlar 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 (平均値±標準偏差) は、本剤投与時間変更群 $-0.40 \pm 0.59\%$ 、本剤固定投与法群 $-0.41 \pm 0.71\%$ 、IGlar 群 $-0.58 \pm 0.72\%$ であった。本剤投与時間変更群の IGlar 群に対する群間差 (本剤投与時間変更群 - IGlar 群) とその 95%信頼区間は $0.17 [0.04, 0.30] \%$ 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 ($0.4\%^2$) 以下であったことから、本剤投与時間変更群の IGlar 群に対する非劣性が示された (表 7)。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 2 のとおりであった。

表 7 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (海外 3770 試験 (投与 26 週) : FAS)

投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ^{a)}	本剤投与時間変更群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
本剤投与時間変更群 (164 例)	7.7 ± 1.0	7.3 ± 0.9	-0.40 ± 0.59	-0.40 ± 0.05	—
本剤固定投与法群 (165 例)	7.7 ± 0.9	7.3 ± 0.9	-0.41 ± 0.71	-0.41 ± 0.05	—
IGlar 群 (164 例)	7.7 ± 0.9	7.1 ± 0.8	-0.58 ± 0.72	-0.57 ± 0.05	$0.17 [0.04, 0.30]$

単位: %、平均値±標準偏差、最小二乗平均値±標準誤差、LOCF により欠測値を補完

a) 投与群、スクリーニング時の糖尿病治療 (1 日 2 回 Basal インスリン投与、1 日 1 回 Basal インスリン投与)、性別及び地域 (欧州、北米) を固定効果、年齢及びベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析により算出。

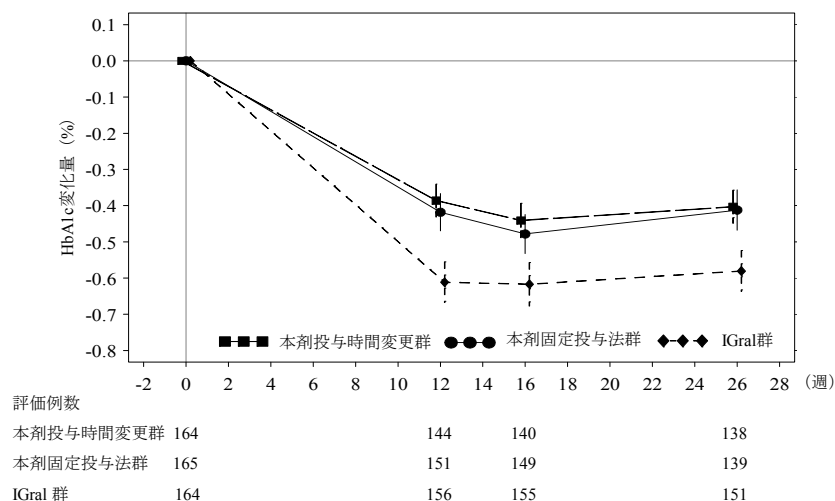


図 2 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の推移 (海外 3770 試験) (平均値±標準誤差: LOCF、FAS)

主な副次評価項目の解析結果は表 8 のとおりであった。

表 8 主な副次評価項目の解析結果（海外 3770 試験（投与 26 週）上 1 項目：FAS、下 4 項目：安全性解析対象集団）

評価項目		本剤投与時間変更群 (164 例)	本剤固定投与法群 (165 例)	IGlar 群 (164 例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	172.7±73.0 (161 例)	179.4±72.9 (164 例)	175.3±75.8 (162 例)
	ベースラインから投与 26 週時までの変化量	-23.0±90.6 (161 例)	-45.7±92.1 (164 例)	-24.0±93.9 (162 例)
体重 (kg)	ベースライン	81.7±15.5 (164 例)	79.5±15.5 (165 例)	80.9±15.3 (161 例)
	ベースラインから投与 26 週時までの変化量	1.2±3.5 (164 例)	0.8±2.5 (165 例)	1.6±3.7 (161 例)
Basal インスリン 投与量 (単位/日)	ベースライン ^{a)}	29±18 (159 例)	28±14 (165 例)	29±14 (160 例)
	投与 26 週時	36±26 (160 例)	32±25 (165 例)	35±21 (160 例)
Bolus インスリン 投与量 (単位/日)	ベースライン ^{a)}	33±25 (158 例)	29±21 (165 例)	32±17 (160 例)
	投与 26 週時	30±16 (160 例)	27±22 (165 例)	35±36 (160 例)
インスリン投与量 の合計 (単位/日)	ベースライン ^{a)}	62±35 (159 例)	57±29 (165 例)	61±25 (160 例)
	投与 26 週時	65±36 (160 例)	58±41 (165 例)	70±51 (160 例)

平均値±標準偏差（評価例数）、LOCF により欠測値の補完

a) 投与 1 週時

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時間変更群では 67.7% (111/164 例) 及び 20.7% (34/164 例)、本剤固定投与法群では 75.8% (125/165 例) 及び 19.4% (32/165 例)、IGlar 群では 72.0% (116/161 例) 及び 15.5% (25/161 例) 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副作用の発現状況は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(海外 3770 試験（投与 26 週）：安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与時間変更群 (164 例)		本剤固定投与法群 (165 例)		IGlar 群 (161 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	67.7 (111)	20.7 (34)	75.8 (125)	19.4 (32)	72.0 (116)	15.5 (25)
気管支炎	3.7 (6)	0 (0)	2.4 (4)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)
耳感染	0 (0)	0 (0)	3.0 (5)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)
胃腸炎	2.4 (4)	0 (0)	5.5 (9)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)
ウイルス性胃腸炎	0.6 (1)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)	3.7 (6)	0 (0)
鼻咽頭炎	18.9 (31)	0 (0)	26.1 (43)	0 (0)	18.0 (29)	0 (0)
咽頭炎	0.6 (1)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)
鼻炎	1.2 (2)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)
副鼻腔炎	3.0 (5)	0 (0)	6.1 (10)	0 (0)	4.3 (7)	0 (0)
上気道感染	3.7 (6)	0 (0)	5.5 (9)	0 (0)	8.1 (13)	0 (0)
下痢	2.4 (4)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	5.6 (9)	0 (0)
悪心	5.5 (9)	1.8 (3)	4.2 (7)	0 (0)	5.0 (8)	0 (0)
嘔吐	2.4 (4)	0 (0)	5.5 (9)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)
低血糖症	6.7 (11)	5.5 (9)	10.9 (18)	9.1 (15)	6.2 (10)	6.2 (10)
低血糖性意識消失	3.0 (5)	3.0 (5)	2.4 (4)	1.8 (3)	3.1 (5)	2.5 (4)
頭痛	6.1 (10)	1.2 (2)	9.7 (16)	0.6 (1)	11.2 (18)	0 (0)
誤薬投与	5.5 (9)	1.8 (3)	5.5 (9)	0.6 (1)	4.3 (7)	1.2 (2)
咳嗽	4.3 (7)	0 (0)	2.4 (4)	0 (0)	6.2 (10)	0 (0)
口腔咽頭痛	4.3 (7)	0 (0)	6.7 (11)	0 (0)	6.8 (11)	0 (0)
背部痛	1.8 (3)	0 (0)	3.0 (5)	0 (0)	3.1 (5)	0 (0)
四肢痛	1.2 (2)	0 (0)	3.6 (6)	0.6 (1)	1.9 (3)	0 (0)
注射部位反応	3.0 (5)	1.8 (3)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)
糖尿病性網膜症	3.0 (5)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA (ver.13.1)

死亡は本剤固定投与法群で 1 例（自殺既遂/低血糖昏睡）認められた。当該死亡例は 46 歳女性で、投与 158 日目に低血糖昏睡が発現し、その 5 日後に死亡した。故意のインスリン過量投与による自殺と考えられ、副作用と判断された。重篤な有害事象は、本剤投与時間変更群で 9 例（低血糖症 3 例、低血糖性意識消失 2 例、腎盂腎炎、一過性全健忘/低血糖性意識消失、網膜出血、一過性脳虚血発作、各 1 例）、本剤固定投与法群で 7 例（低血糖症 3 例、低血糖性意識消失/誤用量投与、四肢膿瘍、糖尿病性ケトアシドーシス、自殺既遂/低血糖昏睡、各 1 例）、IGlar 群で 8 例（低血糖症 2 例、低血糖性意識消失 3 例、低血糖性痙攣、尺骨骨折、変形性脊椎症、各 1 例）認められ、本剤投与時間変更群の 6 例（低血糖症 2 例、

低血糖性意識消失3例、網膜出血1例)、本剤固定投与方法群の4例(低血糖症3例、自殺既遂/低血糖昏睡1例)、IGlar群の5例(低血糖症2例、低血糖性意識消失2例、低血糖性痙攣1例)は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、本剤投与時間変更群で5例(そう痒性皮疹/視力低下/寝汗、腎盂腎炎/注射部位血腫、副腎機能不全、低血糖性意識消失、一過性脳虚血発作)、本剤固定投与方法群で4例(低血糖症2例、自殺既遂/低血糖昏睡、四肢疼痛、各1例)、IGlar群で1例(そう痒症)認められ、本剤投与時間変更群の2例(腎盂腎炎、一過性脳虚血発作)、本剤固定投与方法群の1例(低血糖症)以外は副作用と判断された。

低血糖について、発現状況は表10のとおりであった。

表10 低血糖の発現状況(海外3770試験(投与26週):安全性解析対象集団)

	本剤投与時間変更群 ^{a)} (164例)	本剤固定投与方法群(165例)	IGlar群(161例)
全期間			
確定低血糖	93.9(154) 5988[8237.7]	99.4(164) 6724[8825.1]	96.9(156) 6263[7973.4]
確定夜間低血糖	67.7(111) 453[623.2]	73.3(121) 732[960.7]	72.7(117) 782[995.6]
重大な低血糖	10.4(17) 25[34.4]	12.7(21) 28[36.7]	9.9(16) 37[47.1]
月・水・金(投与間隔が8~12時間)			
確定低血糖	92.1(151) 3248[10428.4]	96.4(159) 2815[8622.0]	92.5(149) 2657[7895.1]
確定夜間低血糖	45.7(75) 170[545.8]	57.0(94) 349[1068.9]	54.0(87) 366[1087.5]
重大な低血糖	7.3(12) 16[51.4]	6.1(10) 11[33.7]	5.6(9) 15[44.6]
火・木・土(投与間隔が36~40時間)			
確定低血糖	88.4(145) 2045[6563.0]	97.0(160) 2990[9152.7]	94.4(152) 2722[8082.4]
確定夜間低血糖	55.5(91) 242[776.6]	52.7(87) 312[955.1]	59.0(95) 334[991.7]
重大な低血糖	3.7(6) 7[22.5]	5.5(9) 11[33.7]	6.8(11) 17[50.5]

上段:発現割合%(発現例数)、下段:発現件数[発現件数/100人・年]

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

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

7.2.2 外国人2型糖尿病患者を対象にフレキシブルな投与方法を検討した臨床試験(CTD5.3.5.1-2:3668試験<2009年11月~2010年9月>参考資料)

外国人⁵⁾2型糖尿病患者(目標被験者数965例)を対象に、本剤のフレキシブルな投与方法における有効性及び安全性を検討するため、IGlarを対照群、本剤の固定投与方法を参照群として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(1週間)、Basalインスリン(本剤又はIGlar)を投与する主要期間(26週間)、インスリン抗体測定のためBasalインスリンをNPHインスリンに切り替える事後調査期間(1週間)から構成された。被験者は、1:1:1の比率で、本剤投与時間変更群、本剤固定投与方法群、IGlar群のいずれかに無作為に割り付けられた。

⁵⁾ ハンガリー、マケドニア、セルビア、フィンランド、ノルウェー、英国、アルゼンチン、メキシコ、南アフリカ、インド、マレーシア、台湾、ロシア連邦、イスラエル

主な選択基準は、18歳以上の2型糖尿病患者で、以下の①～④の基準を満たすものとされた（①糖尿病罹病期間がスクリーニング来院前に6カ月間以上、②BMIが40.0 kg/m²以下、③経口血糖降下薬（メトホルミン、SU剤、速効型インスリン分泌促進薬、ピオグリタゾン、以下同様）又はBasalインスリンの単独療法、Basalインスリンと経口血糖降下薬の併用療法による治療をスクリーニング来院前に3カ月間以上実施している、④スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下（経口血糖降下薬のみで治療中の場合はHbA1cが7.0%以上11.0%以下））。

用法・用量は、表11の投与量調節ガイドラインに従って treat-to-target 法により Basal インスリンとして本剤又はIGlarを1日1回大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに26週間皮下投与とされた。投与開始時の投与量は、無作為割付け時に Basal インスリンによる治療を実施していない被験者は10単位/日、Basal インスリンによる治療を実施している被験者は投与開始直前の Basal インスリンの投与量と同量⁴⁾とされた。投与タイミングについて、本剤投与時間変更群は、月・水・金曜日には朝（起床から最初の食事までの期間）に、火・木・土曜日には夕方（夕食開始時から就寝時までの期間）に36～40時間の投与間隔で、日曜日には夕方（夕食開始時から就寝時までの期間）に24時間の投与間隔で1日1回投与とされ、本剤固定投与法群は本剤を夕方に1日1回投与、IGlar群は各国の承認用法・用量に従ってIGlarを1日1回投与とされた。経口血糖降下薬は、無作為割付け前の用法・用量で継続投与とされた。

表11 投与量調節ガイドライン（海外3668試験）

朝食前 SMBG 値 (mg/dL) ^{a)}	投与量の調節
56未満	4単位減量（又は投与量が45単位を超える場合10%減量）
70未満	2単位減量（又は投与量が45単位を超える場合5%減量）
70以上90未満	変更なし
90以上126未満	2単位増量
126以上144未満	4単位増量
144以上162未満	6単位増量
162以上	8単位増量

a) 週1回の来院又は電話コンタクトにおいて、投与量調節を行う日～過去2日のSMBG値に基づき調節された。ただし、測定値のいずれか1回の値が71 mg/dL未満であった場合は、投与量を減量することとされた。

なお、抗体測定のため、本剤又はIGlarの最終投与の24時間以降1週間、投与終了時のBasalインスリン投与量の80%の投与量のNPHインスリンを1日2回（朝及び夕方）に分割して皮下投与とされた。

無作為に割り付けられた687例（本剤投与時間変更群229例、本剤固定投与法群228例、IGlar群230例）全例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。FASのうち、治験薬が一度も投与されなかった2例（本剤投与時間変更群、IGlar群、各1例）を除く685例（本剤投与時間変更群230例⁶⁾、本剤固定投与法群226例、IGlar群229例）が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は77例であり、中止理由の内訳は、有害事象5例（本剤投与時間変更群2例、本剤固定投与法群1例、IGlar群2例）、効果不十分5例（本剤投与時間変更群2例、本剤固定投与法群2例、IGlar群1例）、治験実施計画書の不遵守9例（本剤投与時間変更群3例、本剤固定投与法群3例、IGlar群3例）、中止基準に合致13例（本剤投与時間変更群5例、本剤固定投与法群4例、IGlar群4例）、その他45例（本剤投与時間変更群14例、本剤固定投与法群14例、IGlar群17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（平均値±標準偏差）は、本剤投与時間変更群 $-1.28 \pm 1.00\%$ 、本剤固定投与法群 $-1.07 \pm 0.99\%$ 、IGlar群 $-1.26 \pm 1.07\%$ であった。本剤投与時間変更群のIGlar群に対する群間差（本剤投与時間変更群－IGlar群）とその

⁶⁾ 本剤固定投与法群に無作為割付けされた2例が、誤って本剤投与時間変更群として投与されたため、安全性解析対象集団では本剤投与時間変更群とされた。

95%信頼区間は 0.04 [-0.12, 0.20] %であり、信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値 (0.4%)²⁾ 以下であったことから、本剤投与時間変更群の IGlal 群に対する非劣性が示された (表 12)。ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであった。

表 12 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (海外 3668 試験 (投与 26 週) : FAS)

投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ^{a)}	本剤投与時間変更群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
本剤投与時間変更群 (229 例)	8.5±1.0	7.2±0.9	-1.28±1.00	-1.17±0.08	—
本剤固定投与方法群 (228 例)	8.4±0.9	7.3±1.0	-1.07±0.99	-1.03±0.08	—
IGlal 群 (230 例)	8.4±0.9	7.1±0.9	-1.26±1.07	-1.21±0.08	0.04 [-0.12, 0.20]

単位：%、平均値±標準偏差、最小二乗平均値±標準誤差、LOCF により欠測値を補完

a) 投与群、スクリーニング時の糖尿病治療 (1 種類の経口血糖降下薬による治療、2 種類の経口血糖降下薬による治療、3 種類の経口血糖降下薬による治療、Basal インスリンによる治療、Basal インスリンと少なくとも 1 種類の経口血糖降下薬による併用治療)、性別及び地域 (欧州、南米、アフリカ、アジア) を固定効果、年齢及びベースラインの HbA1c を共変量とした分散分析により算出。

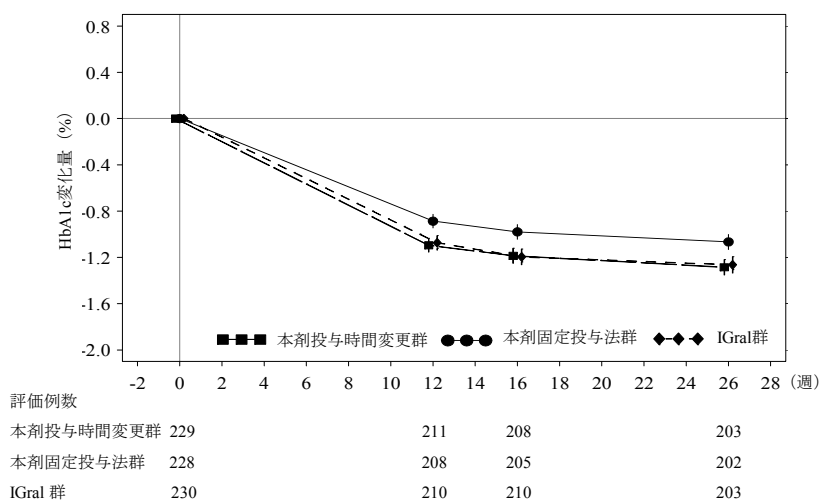


図 3 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の推移 (海外 3668 試験) (平均値±標準誤差: LOCF、FAS)

主な副次評価項目の解析結果は表 13 のとおりであった。

表 13 主な副次評価項目の解析結果 (海外 3668 試験 (投与 26 週) 上 1 項目: FAS、下 2 項目: 安全性解析対象集団)

評価項目		本剤投与時間変更群 (229 例)	本剤固定投与方法群 (228 例)	IGlal 群 (230 例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	162.2±46.4 (226 例)	157.7±50.9 (228 例)	162.6±49.6 (225 例)
	ベースラインから投与 26 週時までの変化量	-56.8±52.4 (226 例)	-52.4±54.9 (228 例)	-50.1±55.4 (225 例)
体重 (kg)	ベースライン	81.2±16.2 (230 例)	81.8±17.1 (226 例)	82.0±16.5 (229 例)
	ベースラインから投与 26 週時までの変化量	1.5±3.0 (230 例)	1.6±2.8 (226 例)	1.3±2.8 (229 例)
Basal インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン ^{a)}	19±18 (228 例)	21±23 (225 例)	19±17 (224 例)
	投与 26 週時	46±32 (229 例)	45±31 (225 例)	44±26 (225 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、LOCF により欠測値を補完

a) 投与 1 週時

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時間変更群では 53.0% (122/230 例) 及び 10.0% (23/230 例)、本剤固定投与方法群では 56.6% (128/226 例) 及び 8.8% (20/226 例)、IGlal 群では 55.9% (128/229 例) 及び 7.4% (17/229 例) 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副作用の発現状況は表 14 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副作用の発現状況
(海外 3668 試験 (投与 26 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与時間変更群 (230 例)		本剤固定投与法群 (226 例)		IGlar 群 (229 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	53.0 (122)	10.0 (23)	56.6 (128)	8.8 (20)	55.9 (128)	7.4 (17)
鼻咽頭炎	10.0 (23)	0 (0)	8.8 (20)	0 (0)	7.9 (18)	0.4 (1)
胃腸炎	2.2 (5)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	3.1 (7)	0 (0)
上気道感染	8.7 (20)	0 (0)	4.9 (11)	0 (0)	8.7 (20)	0 (0)
尿路感染	3.5 (8)	0 (0)	1.3 (3)	0 (0)	1.3 (3)	0 (0)
下痢	4.3 (10)	0.9 (2)	6.2 (14)	0.4 (1)	4.4 (10)	0 (0)
頭痛	7.0 (16)	0.4 (1)	7.1 (16)	0.4 (1)	3.9 (9)	1.3 (3)
咳嗽	1.7 (4)	0 (0)	4.0 (9)	0 (0)	3.1 (7)	0 (0)
背部痛	5.2 (12)	0 (0)	4.0 (9)	0 (0)	2.6 (6)	0 (0)
関節痛	3.0 (7)	0 (0)	1.8 (4)	0 (0)	3.1 (7)	0 (0)
筋肉痛	3.5 (8)	0 (0)	1.3 (3)	0 (0)	2.2 (5)	0 (0)
四肢痛	2.6 (6)	0.4 (1)	3.5 (8)	0 (0)	3.1 (7)	0 (0)
浮動性めまい	1.3 (3)	0.4 (1)	1.3 (3)	0 (0)	5.2 (12)	0.4 (1)
発熱	2.2 (5)	0 (0)	4.0 (9)	0 (0)	3.1 (7)	0 (0)
糖尿病性網膜症	2.6 (6)	1.7 (4)	2.2 (5)	1.3 (3)	4.4 (10)	0.9 (2)
誤用量投与	1.3 (3)	0 (0)	1.8 (4)	0.4 (1)	3.1 (7)	0.4 (1)
高血圧	0.9 (2)	0 (0)	3.5 (8)	0 (0)	2.2 (5)	0 (0)
脂質異常症	1.7 (4)	0 (0)	0.9 (2)	0 (0)	3.1 (7)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.13.0)

死亡例が 2 例 (本剤固定投与法群、IGlar 群、各 1 例) 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。重篤な有害事象は、本剤投与時間変更群で 6 例 (腎癌/尿路感染、胸痛、頸動脈狭窄/脳血管発作、呼吸困難、血管浮腫、経尿道的前立腺摘除/尿路感染)、本剤固定投与法群で 8 例 (結腸癌、低血糖症/骨髓異形成症候群/貧血、低血糖性意識消失、口腔の良性新生物、虫垂炎、皮下組織膿瘍、心筋梗塞、腺筋症/卵巣嚢胞)、IGlar 群で 4 例 (下垂体の良性腫瘍、急性冠動脈症候群、冠動脈疾患、死亡) 認められ、本剤固定投与法群の 3 例 (結腸癌、低血糖症、低血糖性意識消失) は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、本剤投与時間変更群で 2 例 (過敏症、頭痛)、本剤固定投与法群で 1 例 (心筋梗塞/擦過傷)、IGlar 群で 2 例 (下垂体の良性腫瘍、死亡) 認められ、本剤投与時間変更群の 1 例 (過敏症) は副作用と判断された。

低血糖について、発現状況は表 15 のとおりであった。

表 15 低血糖の発現状況（海外 3668 試験（投与 26 週）：安全性解析対象集団）

	本剤投与時間変更群 ^{a)} (230 例)	本剤固定投与法群 (226 例)	IGlar 群 (229 例)
全期間			
確定低血糖	50.9 (117)	43.8 (99)	49.3 (113)
	388 [364.3]	378 [362.6]	368 [348.4]
確定夜間低血糖	13.5 (31)	10.6 (24)	21.4 (49)
	67 [62.9]	58 [55.6]	79 [74.8]
重大な低血糖	0.4 (1)	0.9 (2)	0.9 (2)
	2 [1.9]	2 [1.9]	2 [1.9]
月・水・金（投与間隔が 8~12 時間）			
確定低血糖	41.3 (95)	31.0 (70)	31.9 (73)
	220 [482.1]	167 [373.7]	146 [322.6]
確定夜間低血糖	7.4 (17)	7.5 (17)	12.2 (28)
	29 [63.6]	31 [69.4]	37 [81.7]
重大な低血糖	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)
	0 [0]	1 [2.2]	1 [2.2]
火・木・土（投与間隔が 36~40 時間）			
確定低血糖	30.4 (70)	31.4 (71)	31.4 (72)
	126 [275.9]	149 [333.5]	156 [344.5]
確定夜間低血糖	8.3 (19)	5.8 (13)	10.5 (24)
	31 [67.9]	21 [47.0]	31 [68.5]
重大な低血糖	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
	0 [0]	1 [2.2]	0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

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

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

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。日本人 2 型糖尿病患者対象の国内 4060 試験の結果、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 変化量において、フレキシブル投与法群の固定投与法群に対する非劣性が示された（表 2）。また、フレキシブル投与法群において、投与時刻が合意した時刻より 2 時間を超えた投与の割合が 50%超の被験者（22 例）及び 50%以下の被験者（207 例）について、ベースラインの HbA1c（平均値±標準偏差）は $7.9 \pm 0.6\%$ 及び $7.8 \pm 0.6\%$ 、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差、LOCF）は $-0.6 \pm 1.1\%$ 及び $-0.5 \pm 0.7\%$ であり、フレキシブル投与法群内の投与時刻のずれが多い被験者と少ない被験者において有効性に大きな違いは認められなかった。

国内 4060 試験は 2×2 要因デザイン（投与タイミング×投与量調節法）であることから、投与量調節法別（単純投与量調節法及び段階的投与量調節法）における各投与群（フレキシブル投与法群及び固定投与法群）のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について検討を行った結果、投与量調節法により、フレキシブル投与法群と固定投与法群で異なる傾向は認められなかった（表 16）。

表 16 投与タイミング別及び投与量調節法別のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（国内 4060 試験（投与 26 週）：FAS）

評価項目	段階的投与量調節法		単純投与量調節法	
	フレキシブル投与法群 (114 例)	固定投与法群 (115 例)	フレキシブル投与法群 (115 例)	固定投与法群 (114 例)
ベースライン	7.8 ± 0.6	7.8 ± 0.6	7.8 ± 0.5	7.8 ± 0.6
ベースラインからの変化量	-0.54 ± 0.77	-0.63 ± 0.82	-0.55 ± 0.75	-0.60 ± 0.69

単位：%、平均値±標準偏差、LOCF により欠測値を補完

フレキシブルな投与法を検討した海外臨床試験（海外 3770 試験及び海外 3668 試験）について、1 型糖尿病患者対象の海外 3770 試験では、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 変化量において、本剤投与時間変更群と本剤固定投与法群の間に大きな違いは認められなかった（表 7）。2 型糖尿病患者対象の海外 3668 試験についても、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 変化量において、本剤投与時間変更群と本剤固定投与法群の間に大きな違いは認められなかった（表 12）。

以上の国内外の試験成績より、本剤は可能な限り毎日同じ時刻に投与することが推奨されるが、何らかの理由で予定していた時刻に投与ができない場合は、通常の投与時刻から±8 時間の範囲で投与時刻を変更し、その後通常の投与スケジュールに戻すことが可能と考える。

機構は、以下のように考える。国内 4060 試験において、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 変化量について、フレキシブル投与法群の固定投与法群に対する非劣性が示されており（表 2）、投与量調節法によりフレキシブル投与法群と固定投与法群で異なる傾向は認められていない（表 16）。また、海外 3770 試験及び海外 3668 試験において、強制的に投与時刻を 8～12 時間間隔と 36～40 時間間隔に交互に変更した場合の影響を検討した本剤投与時間変更群について、本剤固定投与法群との間で HbA1c 変化量に特段大きな違いは認められていない（表 7 及び表 12）。以上を踏まえると、本剤は可能な限り毎日同じ時刻に投与することが推奨されるが、何らかの理由で予定していた時刻に投与ができない場合は、通常の投与時刻から±8 時間の範囲で投与時刻を変更し、その後通常の投与スケジュールに戻すことが可能とする申請者の見解に特段の問題はない。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。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内 4060 試験において、有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、投与群間で大きな違いはなかった。また、高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスの発現は認められなかった。

表 17 有害事象の発現状況（国内 4060 試験（投与 26 週）：安全性解析対象集団）

	フレキシブル投与法群 (229 例)	固定投与法群 (229 例)
有害事象	65.5 (150)	67.2 (154)
	398 [355]	390 [344]
副作用	10.0 (23)	11.8 (27)
	29 [26]	30 [26]
重篤な有害事象	3.5 (8)	2.6 (6)
	10 [9]	6 [5]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

低血糖の発現状況について、国内 4060 試験では、確定低血糖及び確定夜間低血糖を発現した被験者の割合は、フレキシブル投与法群と固定投与法群で大きな違いはなかったが、確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、固定投与法群と比較してフレキシブル投与法群が多かった（表 5）。

投与量調節法別（単純投与量調節法及び段階的投与量調節法）における各投与群（フレキシブル投与法群と固定投与法群）の有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、投与量調節法により、フレキシブル投与法群と固定投与法群で有害事象の発現状況に異なる傾向は認められなかった。確定低血糖については、いずれの投与量調節法においても、固定投与法群と比較してフレキシブル投与法群で多い傾向が認められた。確定夜間低血糖については発現した被験者が少なかったため結果の解釈には注意が必要であるが、フレキシブル投与法群と固定投与法群で大きな違いはなかった。

表 18 投与量調節法別の有害事象の発現状況（国内 4060 試験（投与 26 週）：安全性解析対象集団）

	段階的投与量調節法		単純投与量調節法	
	フレキシブル投与法群 (114 例)	固定投与法群 (115 例)	フレキシブル投与法群 (115 例)	固定投与法群 (114 例)
有害事象	68.4 (78)	76.5 (88)	62.6 (72)	57.9 (66)
	206 [373]	217 [381]	192 [338]	173 [307]
副作用	11.4 (13)	14.8 (17)	8.7 (10)	8.8 (10)
	16 [29]	18 [32]	13 [23]	12 [21]
重篤な有害事象	4.4 (5)	1.7 (2)	2.6 (3)	3.5 (4)
	6 [11]	2 [4]	4 [7]	4 [7]
確定低血糖 ^{a)}	46.5 (53)	44.3 (51)	54.8 (63)	50.9 (58)
	206 [373]	172 [302]	270 [476]	199 [353]
確定夜間低血糖 ^{a)b)}	14.9 (17)	13.0 (15)	17.4 (20)	15.8 (18)
	23 [42]	32 [56]	54 [95]	26 [46]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

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

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

フレキシブル投与法を検討した海外臨床試験（海外 3770 試験及び海外 3668 試験）について、外国人 1 型糖尿病患者対象の海外 3770 試験では、有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤投与時刻変更群で 67.7%（111/164 例）及び 443 件/100 人・年、本剤固定投与法群で 75.8%（125/165 例）及び 550 件/100 人・年、IGlar 群で 72.0%（116/161 例）及び 527 件/100 人・年と、投与群間で大きな違いはなかった。外国人 2 型糖尿病患者対象の海外 3668 試験においても、本剤投与時刻変更群で 53.0%（122/230 例）及び 402 件/100 人・年、本剤固定投与法群で 56.6%（128/226 例）及び 394 件/100 人・年、IGlar 群で 55.9%（128/229 例）及び 383 件/100 人・年と、投与群間で大きな違いはなかった。

高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスの発現状況について、海外 3770 試験では、本剤固定投与法群において高血糖が 2 件（非重篤）及び糖尿病性ケトアシドーシスが 1 件（重篤）報告されたが、本剤投与時間変更群では発現しなかった。海外 3668 試験では高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスは発現しなかった。

低血糖の発現状況は表 19 のとおりであった。1 型糖尿病患者対象の海外 3770 試験では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、狭い投与間隔（8～12 時間）で投与した場合（月・水・金曜日）では、本剤固定投与法群及び IGlar 群と比較して本剤投与時間変更群で多い傾向がみられたが、確定低血糖を発現した被験者の割合は、本剤投与時間変更群と IGlar 群で違いはなかった。広い投与間隔（36～40 時間）で投与した場合（火・木・土曜日）では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤固定投与法群及び IGlar 群と比較して本剤投与時間変更群で少なく、確定低血糖を発現した被験者の割合は、本剤固定投与法群及び IGlar 群に比較して本剤投与時間変更群で低かった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、投与間隔によらず、本剤固定投与法群及び IGlar 群と比較して本剤投与時間変更群で少ない傾向がみられた。

2 型糖尿病患者対象の海外 3668 試験では、狭い投与間隔（8～12 時間）で投与した場合（月・水・金曜日）では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は概ね少なく、日ごとにわずかな違いがあるのみであった。広い投与間隔（36～40 時間）で投与した場合（火・木・土曜日）では、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤固定投与法群及び IGlar 群と比較して本剤投与時間変更群で少なかった。確定夜間低血糖については、単位時間あたりの発現件数は概ね少なく、投与間隔による明らかな傾向はみられなかった。

重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、2 型糖尿病患者対象の海外 3668 試験ではすべての曜日において少なく、1 型糖尿病患者対象の海外 3770 試験では対照薬と同程度であり、投与間隔による明らかな傾向はみられなかった。

表 19 本剤のフレキシブルな投与法を検討した試験における低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

	海外 3770 試験（1 型糖尿病患者対象）			海外 3668 試験（2 型糖尿病患者対象）		
	本剤投与時間 変更群 ^{a)} (164 例)	本剤固定投与 法群 (165 例)	IGlar 群 (161 例)	本剤投与時間 変更群 ^{a)} (230 例)	本剤固定投与 法群 (226 例)	IGlar 群 (229 例)
全期間						
確定低血糖	93.9 (154)	99.4 (164)	96.9 (156)	50.9 (117)	43.8 (99)	49.3 (113)
	5988 [8237.7]	6724 [8825.1]	6263 [7973.4]	388 [364.3]	378 [362.6]	368 [348.4]
確定夜間低血糖	67.7 (111)	73.3 (121)	72.7 (117)	13.5 (31)	10.6 (24)	21.4 (49)
	453 [623.2]	732 [960.7]	782 [995.6]	67 [62.9]	58 [55.6]	79 [74.8]
重大な低血糖	10.4 (17)	12.7 (21)	9.9 (16)	0.4 (1)	0.9 (2)	0.9 (2)
	25 [34.4]	28 [36.7]	37 [47.1]	2 [1.9]	2 [1.9]	2 [1.9]
月・水・金（投与間隔が 8～12 時間）						
確定低血糖	92.1 (151)	96.4 (159)	92.5 (149)	41.3 (95)	31.0 (70)	31.9 (73)
	3248 [10428.4]	2815 [8622.0]	2657 [7895.1]	220 [482.1]	167 [373.7]	146 [322.6]
確定夜間低血糖	45.7 (75)	57.0 (94)	54.0 (87)	7.4 (17)	7.5 (17)	12.2 (28)
	170 [545.8]	349 [1068.9]	366 [1087.5]	29 [63.6]	31 [69.4]	37 [81.7]
重大な低血糖	7.3 (12)	6.1 (10)	5.6 (9)	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)
	16 [51.4]	11 [33.7]	15 [44.6]	0 [0]	1 [2.2]	1 [2.2]
火・木・土（投与間隔が 36～40 時間）						
確定低血糖	88.4 (145)	97.0 (160)	94.4 (152)	30.4 (70)	31.4 (71)	31.4 (72)
	2045 [6563.0]	2990 [9152.7]	2722 [8082.4]	126 [275.9]	149 [333.5]	156 [344.5]
確定夜間低血糖	55.5 (91)	52.7 (87)	59.0 (95)	8.3 (19)	5.8 (13)	10.5 (24)
	242 [776.6]	312 [955.1]	334 [991.7]	31 [67.9]	21 [47.0]	31 [68.5]
重大な低血糖	3.7 (6)	5.5 (9)	6.8 (11)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
	7 [22.5]	11 [33.7]	17 [50.5]	0 [0]	1 [2.2]	0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/100 人・年]

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

機構は、以下のように考える。国内 4060 試験において、固定投与法群と比較してフレキシブル投与法群で有害事象の発現状況に特段の違いは認められていないが、確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、固定投与法群と比較してフレキシブル投与法群で多い傾向が認められている（表 5）。投与量調節法別の検討において、フレキシブル投与法群と固定投与法群で有害事象の発現状況に異なる傾向は認められなかったが、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与量調節法においても、固定投与法群と比較してフレキシブル投与法群で多い傾向が認められている（表 18）。海外 3770 試験及び海外 3668 試験において、強制的に投与時刻を 8～12 時間間隔と 36～40 時間間隔に交互に変更した場合の影響を検討した本剤投与時間変更群について、重大な低血糖や確定夜間低血糖については特段の傾向は認められていないが、狭い投与間隔（8～12 時間）で投与した場合に、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数が本剤固定投与法群及び IGlar 群と比較して本剤投与時間変更群で多い傾向がみられている（表 19）。したがって、本剤は可能な限り毎日同じ時刻に投与することが推奨されるが、何らかの理由で予定していた時刻に投与ができない場合は、通常の投与時刻から±8 時間の範囲で投与時刻を変更し、その後通常の投与スケジュールに戻すことは可能と考える。また、投与間隔が短い場合には低血糖に注意することが重要である。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.R.3 投与タイミング変更の臨床的意義について

申請者は、以下のように説明している。Basal インスリンの投与タイミングは、作用が 24 時間持続するように注射間隔はできるだけ一定に保つべきとされている。しかしながら、本邦の実臨床においては、投与を忘れた場合に加えて、様々な労働環境（夜勤や海外出張等）や生活環境（平日及び休日のライフスタイルの違い等）に起因してあらかじめ決められた時刻に投与できないことがある。また、1 型糖尿病患者 180 例と 2 型糖尿病患者 1350 例の計 1530 例の患者（うち日本人 9.8%）において、患者のインス

リン治療の遵守状況を調査した GAPP 調査 (Diabet Med 2012; 29: 682-9) では、過去 1 カ月間のインスリンの投与に関して、33.2%の患者が、投与をしなかった又は指示された投与時間からの逸脱の回数が過去 1 カ月間に 1 回以上あり、27.6%の患者が指示された時刻にインスリンを投与することの難しさを訴えていることが報告されている。また、当該 GAPP 調査において、医師 1250 例 (うち日本人 8.0%) の 85.8% が投与タイミングについてフレキシビリティがあることを望み、患者がタイミングよくインスリンの投与を開始し用量を調整することの難しさが報告されている。

本剤は、作用持続時間が長く、日間変動が小さいため、必要に応じて投与タイミングを変更することが可能と考えられる。本剤は可能な限り毎日同じ時刻に投与することが推奨されるが、投与タイミングの変更を検討した国内 4060 試験、海外 3668 試験及び海外 3770 試験の結果から、何らかの理由で予定していた時刻に投与ができない場合、通常の投与時刻から±8 時間の範囲で投与時刻を変更し、その後通常の投与スケジュールに戻すことが可能と考える。

現行の添付文書では、用法・用量として一定の投与時刻に投与することとされており、使用上の注意において、投与を忘れた場合は気づいた時点で直ちに投与できる旨が記載されている。投与時刻を通常の投与時刻から事前に変更する必要がある場合についても記載することで、本剤の適正使用、患者のアドヒアランスの向上及び良好な血糖コントロールの維持につながると期待される。

機構は、投与間隔はできるだけ一定にするべきであるが、決められた時間に投与ができない場合の対処方法について情報提供を行うことは意義があるとする申請者の見解は理解できると考える。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内 4060 試験において、投与時刻を可能な限り一定とするが、必要に応じて合意した投与時刻から±8 時間の範囲で変更することを可能としたフレキシブル投与群と、投与時刻は毎日同じ時刻とした固定投与群を比較した結果、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 変化量において、フレキシブル投与法群の固定投与法群に対する非劣性が示された。安全性について、確定低血糖及び確定夜間低血糖の発現割合は、フレキシブル投与法群と固定投与法群で大きな違いはなかったが、単位時間あたりの発現件数は、固定投与法群と比較してフレキシブル投与法群で多かった。

また、外国人 1 型糖尿病患者を対象とした海外 3770 試験及び外国人 2 型糖尿病患者を対象とした海外 3668 試験において、強制的に投与時刻を 8~12 時間間隔と 36~40 時間間隔に交互に変更した本剤投与時刻変更群と IGlax 群を比較した結果、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 変化量において、本剤投与時間変更群の IGlax 群に対する非劣性が示された。安全性について、海外 3770 試験において、確定低血糖を発現した被験者の割合は、本剤投与時間変更群と IGlax 群で違いはなかったが、単位時間あたりの発現件数は、狭い投与間隔 (8~12 時間) で投与した場合には、投与時刻は試験期間を通して毎日同じ投与タイミングとした本剤固定投与法群及び IGlax 群と比較して本剤投与時間変更群で多い傾向がみられた。海外 3668 試験において、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は概ね少なく、投与群間でわずかな違いがあるのみであった。重大な低血糖は本剤投与時間変更群と IGlax 群で同程度であり、明らかな傾向はみられなかった。

1 型糖尿病患者について、日本人 1 型糖尿病患者においてフレキシブルな投与法を検討した検証的試験は実施されていないが、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、治療において、個々の患者の状態に応じてインスリン投与量が調節される点

では、日本人と外国人との間に違いはないと考える。また、1型糖尿病患者対象の国内1996試験及び海外1993試験結果から、本剤について日本人と外国人の薬物動態及び薬力学的作用は類似していると考えられる。

以上より、有効性について国内4060試験においてフレキシブル投与方法群の固定投与方法群に対する非劣性が示されており、安全性について、低血糖の発現がフレキシブル投与方法群で固定投与方法群と比較して多く、海外3770試験及び海外3668試験においても狭い投与間隔（8～12時間）で投与した場合に本剤固定投与方法群及びIGlar群と比較して多くなる傾向が認められているが、重大な低血糖が多くなる傾向は認められていない。

以上を踏まえ、国内4060試験の治験実施計画書で規定した設定及び臨床試験結果に基づき、添付文書の「用法・用量」において、「注射時刻は原則として毎日一定とする」旨、「用法・用量に関する使用上の注意」において、「投与時刻を通常の投与時刻から変更する必要がある場合は、通常の投与時刻の前後8時間以内に投与する。その後は通常の時刻に投与する」旨の記載を追加することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内4060試験において、フレキシブルな投与方法による有効性及び安全性への明らかな影響は認められていないとする申請者の見解に大きな問題はない。したがって、投与時刻は原則として毎日一定とするが、投与時刻を通常の投与時刻から変更する必要がある場合は通常の投与時刻の前後8時間以内に投与し、その後は通常の時刻に投与する旨の注意喚起をすることに、特段の問題はない。ただし、強制的にフレキシブルな投与方法を行った海外3770試験及び海外3668試験において、狭い投与間隔では本剤固定投与方法群及びIGlar群と比較して低血糖の発現が多くなる傾向が認められているため、低血糖の発現には注意が必要である。用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の臨床試験成績等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動を必要とする新たな安全性の懸念はないと考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、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。本剤はインスリン製剤として、糖尿病治療の選択肢を提供するものである。

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、本品目を承認して差し支えないと判断する。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 15 日

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] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 11 月 30 日

1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。日本人 2 型糖尿病患者対象の国内 4060 試験において、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 変化量について、フレキシブル投与法群の固定投与法群に対する非劣性が示されており、投与量調節法によりフレキシブル投与法群と固定投与法群で異なる傾向は認められていない。また、トレシーバ注（以下、「本剤」）のフレキシブルな投与法を検討した海外 3770 試験及び海外 3668 試験において、強制的に投与時刻を 8～12 時間間隔と 36～40 時間間隔に交互に変更した場合の影響を検討した本剤投与時間変更群について、本剤固定投与法群との間に HbA1c 変化量に特段大きな違いは認められていない。以上を踏まえると、本剤は可能な限り毎日同じ時刻に投与することが推奨されるが、何らかの理由で予定していた時刻に投与ができない場合は、通常の投与時刻から±8 時間の範囲で投与時刻を変更し、その後通常の投与スケジュールに戻すことが可能とする申請者の見解に特段の問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内 4060 試験において、固定投与法群と比較してフレキシブル投与法群で有害事象の発現状況に特段の違いは認められていないが、確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、固定投与法群と比較してフレキシブル投与法群で多い傾向が認められている。投与量調節法別の検討において、フレキシブル投与法群と固定投与法群で有害事象の発現状況に異なる傾向は認められなかったが、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与量調節法においても、固定投与法群と比較してフレキシブル投与法群で多い傾向が認められている。海外 3770 試験及び海外 3668 試験において、強制的に投与時刻を 8～12 時間間隔と 36～40 時間間隔に交互に変更した場合の影響を検討した本剤投与時間変更群について、重大な低血糖や確定夜間低血糖については特段の傾向は認められていないが、狭い投与間隔（8～12 時間）で投与した場合に、確定低血糖の単位時間あたりの発現件数が本剤固定投与法群及びインスリン グラルギン（遺伝子組換え）群と比較して本剤投与時

間変更群で多い傾向がみられている。したがって、本剤は可能な限り毎日同じ時刻に投与することが推奨されるが、何らかの理由で予定していた時刻に投与ができない場合は、通常の投与時刻から±8時間の範囲で投与時刻を変更し、その後は通常の投与スケジュールに戻すことは可能と考える。また、投与間隔が短い場合には低血糖に注意することが重要である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内 4060 試験において、フレキシブルな投与方法による有効性及び安全性への明らかな影響は認められていないとする申請者の見解に大きな問題はない。したがって、投与時刻は原則として毎日一定とするが、投与時刻を通常の投与時刻から変更する必要がある場合は通常の投与時刻の前後 8 時間以内に投与し、その後は通常の時刻に投与する旨の注意喚起をすることに特段の問題はない。ただし、強制的に投与時刻を 8～12 時間間隔と 36～40 時間間隔に交互に変更した海外 3770 試験及び海外 3668 試験において、狭い投与間隔では本剤固定投与方法群及びインスリン グラルギン（遺伝子組換え）群と比較して低血糖の発現が多くなる傾向が認められているため、低血糖の発現には注意が必要である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように整備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。

〔用法・用量〕

（トレスリ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。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。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。

（トレスリ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。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。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（本申請に関する内容のみ）

成人では、注射時刻は原則として毎日一定とするが、通常の注射時刻から変更する必要がある場合は、血糖値の変動に注意しながら通常の注射時刻の前後 8 時間以内に注射時刻を変更し、その後は通常の注射時刻に戻すよう指導すること。注射時刻の変更に際して投与間隔が短くなる場合は低血糖の発現に注意するよう指導すること。

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1）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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び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、再審査期間は残余期間（平成 32 年 9 月 27 日まで）と設定する。

[効能又は効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

(変更なし)

[用法及び用量]

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。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。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。

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。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。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。

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。

(下線部変更)

以上