

審査報告書

平成 28 年 11 月 2 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ヒューマログ注カート、②ヒューマログ注ミリオペン
[一 般 名] インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 25 日
[剤形・含量] ①1 カートリッジ（3 mL）中にインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を 300 単位含有する注射剤
②1 キット（3 mL）中にインスリン リスプロ（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

[用法及び用量]

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

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が、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

（下線部変更）

審査報告(1)

平成28年10月6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ヒューマログ注カート、②ヒューマログ注ミリオペン
[一般名] インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成28年3月25日
[剤形・含量] ①1カートリッジ（3 mL）中にインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を300単位含有する注射剤
②1キット（3 mL）中にインスリン リスプロ（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] 通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。
投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。
(下線部変更)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	5
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	20
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	20

[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
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
JDS	Japan diabetes society	日本糖尿病学会
LOCF	Last observation carried forward	－ (該当なし)
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	国際標準値
NPH	Neutral protamine hagedorn	中間型インスリン
NPL	Neutral protamine lispro	中間型インスリン リスプロ
SU	Sulfonylurea agent	スルホニルウレア系薬剤
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
インスリン R	－ (該当なし)	速効型ヒトインスリン
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)	ヒューマログ注
本薬	－ (該当なし)	インスリン リスプロ (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

ヒューマログ注（本剤）は、米国イーライリリー社により創製された、有効成分として超速効型インスリンアナログであるインスリン リスプロ（遺伝子組換え）（本薬）を含有する注射剤であり、2001年6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。

1型糖尿病では、インスリンの絶対的欠乏を伴うことから、一般的に中間型又は持効型インスリン製剤を1日1～2回投与し、毎食前に超速効型又は速効型インスリン製剤を投与する強化療法が用いられている。一方、2型糖尿病患者において、食後高血糖が顕著な場合や基礎インスリン分泌能が残存している場合には、毎食前に超速効型又は速効型インスリン製剤が単独で投与されることがある。

今般、臨床試験成績等により、本剤の単独投与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9月現在110カ国以上で承認されている。

なお、本邦では超速効型インスリンアナログとしてインスリン アスパルト（遺伝子組換え）が2001年10月に、インスリン グルリジン（遺伝子組換え）が2009年4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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」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。血清中インスリン濃度の定量には、免疫放射定量分析法又はラジオイムノアッセイ法が用いられ、定量下限は免疫放射定量分析法が0.087 ng/mL、ラジオイムノアッセイ法が0.25又は0.03 ng/mLであった¹⁾。

6.2 臨床薬理試験

本申請において新たに実施された試験はなく、既承認時に提出された日本人健康成人を対象とした第I相単回投与試験（F3Z-JE-M03H試験）、外国人健康成人を対象とした第I相単回投与試験（F3Z-MC-

¹⁾ 定量下限はF3Z-JE-M03H試験では0.087 ng/mL、F3Z-MC-IODJ試験では0.25 ng/mL、F3Z-MC-IOCM試験では0.03 ng/mLであった。

IOCM 試験、F3Z-MC-IODJ 試験) の成績が参考資料として提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。なお、以降において、試験名について、例えば F3Z-JE-M03H 試験は M03H 試験と略して表記した。

6.2.1 国内第 I 相単回投与試験 (CTD5.3.3.1.1 : M03H 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>参考資料)

日本人健康成人男性 (目標症例数 10 例、各群 6 例 (重複有り)) を対象に、本剤、中間型インスリンリスプロ (NPL) 製剤²⁾、リスプロミックス 25 製剤³⁾、リスプロミックス 50 製剤及びリスプロミックス 75 製剤を単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、釣り合い型不完備ブロック配置による無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、各群とも各製剤を 0.3 U/kg、10 時間以上絶食後の朝の空腹時に腹部に単回皮下投与とされた。各群において、5 製剤のうち 3 製剤をそれぞれ 3 期にわたり投与し、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた。以下に本剤の成績を記載する。

総投与例数 10 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回投与時の血清中インスリン濃度の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1 本剤単回投与時の血清中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・min/mL)	AUC _{0-5h} (ng・min/mL)	AUC _{5-12h} (ng・min/mL)	t _{max} (min)
7.95±1.46	1119±87.1	1021±76.2	97.7±32.0	50±12

平均値±標準偏差、6 例

C_{max} : 最高血清中インスリン濃度、AUC_{0-12h}、AUC_{0-5h}、AUC_{5-12h} : 0~12 時間、0~5 時間、5~12 時間までの血清中インスリン濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血清中インスリン濃度到達時間

薬力学について、本剤単回投与時の薬力学パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 本剤単回投与時の薬力学パラメータ

R _{max} (mg/min/kg)	Gtot _{0-12h} (g/kg)	Gtot _{0-5h} (g/kg)	Gtot _{5-12h} (g/kg)	TR _{max} (min)
8.99±1.14	2.28±0.26	1.85±0.14	0.42±0.14	155±25

平均値±標準偏差、6 例

R_{max} : 最大グルコース注入率、Gtot_{0-12h}、Gtot_{0-5h}、Gtot_{5-12h} : 0~12 時間、0~5 時間、5~12 時間までの累積グルコース注入量、TR_{max} : 最大グルコース注入率到達時間

安全性について、本剤投与時に有害事象は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学の比較

申請者は、以下のように説明している。健康成人を対象とした国内第 I 相単回投与試験 (M03H 試験) と海外第 I 相単回投与試験 (IOCM 試験⁴⁾、IODJ 試験⁵⁾) における本剤 0.3 U/kg 単回投与時の国内外の薬物動態及び薬力学を比較した結果は表 3 のとおりであった。薬物動態パラメータについて、血清中イン

2) 本薬に硫酸プロタミンを添加することで作用を持続化させた製剤

3) 本薬に硫酸プロタミンを添加させた NPL に、超速効型の本薬をある一定の割合で混合 (超速効型の混合比率を百分率で記載) させた製剤。例えば、リスプロミックス 25 製剤は、超速効型の本薬を 25%、NPL を 75% 混合している。

4) 外国人健康成人男女 (目標症例数 10 例、各群 6 例 (重複有り)) を対象に、手動式のグルコースクランプ施行下において、本剤、NPL 製剤、リスプロミックス 75 製剤、リスプロミックス 50 製剤又はリスプロミックス 25 製剤を 0.3 U/kg、単回皮下投与した釣り合い型不完備ブロック配置による無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験

5) 外国人健康成人男女 (目標症例数 30 例、各群 30~31 例) を対象に、低用量のインスリン注入 (0.15 mU/min/kg) を実施し、2 時間のモニターを行った後、人工膵臓を用いたグルコースクランプ施行下において、本剤、NPL 製剤、リスプロミックス 75 製剤、リスプロミックス 50 製剤又はリスプロミックス 25 製剤を 0.3 U/kg、単回皮下投与した無作為化非盲検 5 期クロスオーバー試験

スリン濃度の採血ポイントは試験間で多少異なるが、日本人と外国人で血清中インスリン濃度の薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。薬力学パラメータについて、海外 IODJ 試験では治験薬投与前に低用量のインスリンの持続注入 (0.15 mU/min/kg) を行った影響により、グルコース注入率が増加したことで、薬力学パラメータの R_{max} 及び $G_{tot0.5h}$ が国内 M03H 試験及び海外 IOCM 試験と比較して高値を示したが、国内 M03H 試験と海外 IOCM 試験において薬力学パラメータは類似しており、日本人と外国人で大きな違いは認められていないと考える。

表 3 本剤 0.3 U/kg の単回投与時における国内外の薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータの比較

対象	試験名	薬物動態パラメータ			薬力学パラメータ		
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0.5h}$ (ng・min/mL)	t_{max} (min)	R_{max} (mg/min/kg)	$G_{tot0.5h}$ (g/kg)	TR_{max} (min)
日本人	M03H 試験	7.95±1.46	1021±76.2	50±12	8.99±1.14	1.85±0.14	155±25
外国人	IOCM 試験	7.25±2.80	1026±408	73±35	11.0±3.37	2.21±0.72	104±56
	IODJ 試験	6.26±1.42 ^{a)}	883±162 ^{a)}	59±23 ^{a)}	13.6±3.37	2.48±0.57	142±65

平均値±標準偏差

国内 M03H 試験 (6 例)、海外 IOCM 試験 (6 例)、海外 IODJ 試験 (31 例)

C_{max} : 最高血清中インスリン濃度、 $AUC_{0.5h}$: 0~5 時間までの血清中インスリン濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血清中インスリン濃度到達時間、 R_{max} : 最大グルコース注入率、 $G_{tot0.5h}$: 0~5 時間までの累積グルコース注入量、 TR_{max} : 最大グルコース注入率到達時間
a) 30 例

以上より、国内外の第 I 相単回投与試験の結果、概ね日本人と外国人の薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータは類似していたことから、日本人と外国人の薬物動態及び薬力学に大きな違いはないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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、既承認時に提出された 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病の患者を対象とした国内第 III 相試験 (301H 試験) 及びその延長試験 (301H 長期試験) の成績が提出された。参考資料として、海外試験 (IOCE 試験、IONP 試験、IOAG 試験⁶⁾ 及び IOAH 試験⁷⁾) 及び国内市販後調査 (PV01) の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。なお、以下においてヘモグロビン A1c (HbA1c) は国内第 III 相試験とその延長試験及び国内市販後調査では日本糖尿病学会値 (JDS 値) を国際標準値 (NGSP 値) に換算した値⁸⁾、海外試験では NGSP 値で表記した。

7.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 301H 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

インスリン製剤で治療中の日本人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病の患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、速効型ヒトインスリン (インスリン R) 製剤を対照群とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。なお、試験実施当時では、糖尿病の病型はインスリン依存型糖尿病及びインスリン非依存型糖尿病で分類していたが、本審査報告書ではそれぞれ 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病で表記した。

6) インスリン製剤で治療中の外国人 1 型糖尿病患者 (本剤/インスリン R 製剤群 508 例、インスリン R 製剤/本剤群 500 例) を対象に、基礎インスリン (中間型インスリン (NPH) 製剤又はウルトラレンテ製剤) 併用下で本剤とインスリン R 製剤をそれぞれ 3 カ月間 (計 6 カ月間) 、1 日 3 回皮下投与した無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験

7) インスリン製剤で治療中の外国人 2 型糖尿病患者 (本剤/インスリン R 製剤群 354 例、インスリン R 製剤/本剤群 368 例) を対象に、基礎インスリン (NPH 製剤又はウルトラレンテ製剤) 併用下で本剤及びインスリン R 製剤をそれぞれ 3 カ月間 (計 6 カ月間) 、1 日 3 回皮下投与した無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験

8) NGSP 値 (%) = 1.02 × JDS 値 (%) + 0.25%

主な選択基準は、インスリン製剤で治療中の1型糖尿病及び2型糖尿病の16歳以上の患者で、以下の①～③の基準を満たすものとされた（①速効型インスリン製剤を1日3回毎食前投与しており、速効型インスリン製剤の1日投与量が10単位以上で、1日総インスリン投与量が1.5単位/kg未満、②経口血糖降下薬を治験開始前12週間以内に使用していない、③スクリーニング時のHbA1c（JDS値）が9.5%以下）。

本試験は、スクリーニング期間（最大4週間）、併用可能とされた基礎インスリン（中間型インスリン（NPH）製剤又はウルトラレンテ製剤）の用法・用量を固定した前期投与期間（12週間）、基礎インスリンの用法・用量を変更可能とした後期投与期間（12週間）から構成された。

用法・用量は、本剤を1日3回食直前又はインスリンR製剤を1日3回食事30分前に、腹部に24週間皮下投与とされた。本剤及びインスリンR製剤の投与量は、患者の血糖コントロールに応じて適宜増減とされた。基礎インスリンの併用が必要な場合は、基礎インスリンを1日1回（夕食前又は就寝前）又は1日2回（朝食前と夕食前、又は朝食前と就寝前）、腹部に皮下投与とされた。基礎インスリンの用法・用量について、前期投与期間では原則として試験開始時のまま固定とするが、後期投与期間では必要に応じて変更可能とされた。

無作為割付けされた453例のうち、治験薬投与前に試験を中止した12例（本剤群6例、インスリンR群6例）、選択除外基準に合致しなかった13例（本剤群7例、インスリンR群6例）、及び割り付けられた治験薬が投与されなかった2例（本剤群1例、インスリンR群1例）を除く426例（本剤群213例（2型糖尿病91例、1型糖尿病122例）、インスリンR群213例（2型糖尿病94例、1型糖尿病119例））全例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set（FAS））とされ、FASが有効性及び安全性解析対象集団とされた。そのうち、本剤又はインスリンR製剤の単独投与例は50例（本剤群27例（2型糖尿病26例、1型糖尿病1例）、インスリンR群23例（2型糖尿病19例、1型糖尿病4例））、基礎インスリンとの併用例（強化療法）は376例（本剤群186例（2型糖尿病65例、1型糖尿病121例）、インスリンR群190例（2型糖尿病75例、1型糖尿病115例））であった。治験中止例は、プロトコル逸脱24例（本剤群12例（2型糖尿病4例、1型糖尿病8例）、インスリンR群12例（2型糖尿病6例、1型糖尿病6例））、有害事象5例（本剤群1例（2型糖尿病）、インスリンR群4例（2型糖尿病2例、1型糖尿病2例））、医師の判断4例（本剤群2例（2型糖尿病、1型糖尿病、各1例）、インスリンR群2例（2型糖尿病、1型糖尿病、各1例））、患者の判断3例（本剤群2例（1型糖尿病）、インスリンR群1例（1型糖尿病））、その他3例（本剤群1例（1型糖尿病）、インスリンR群2例（2型糖尿病））、転居1例（インスリンR群1例（2型糖尿病））であった。

有効性について、HbA1c及び食後2時間血糖値のベースラインから各評価時点までの変化量の結果は、表4のとおりであり、投与12週時及び投与24週時におけるHbA1cのベースラインからの変化量について群間差（本剤群－インスリンR群）の信頼区間の上限は事前に設定した非劣性マージン（0.25%）を上回らなかった。

表4 HbA1c及び食後2時間血糖値のベースラインから各評価時点までの変化量（国内301H試験：FAS）

評価項目	投与12週時 ^{a)}		投与24週時		
	本剤群	インスリンR群	本剤群	インスリンR群	
HbA1c (%)	ベースライン	7.93±1.09 (207例)	7.91±1.08 (206例)	7.88±1.12 (213例)	7.89±1.09 (212例)
	評価時点	8.01±1.21 (203例)	7.94±1.12 (204例)	7.86±1.20 (209例)	7.97±1.25 (210例)
	ベースラインから評価時点までの変化量	0.08±0.74 (203例)	0.04±0.64 (203例)	-0.03±0.85 (209例)	0.09±0.92 (209例)
	群間差 [90%信頼区間]	0.04 [-0.07, 0.15]		-0.11 [-0.25, 0.03]	
食後2時間血糖値 (mg/dL)	ベースライン	162.6±83.1 (196例)	160.1±79.2 (195例)	160.8±82.8 (202例)	159.8±79.9 (201例)
	評価時点	141.1±76.9 (195例)	166.7±82.1 (200例)	139.9±75.6 (203例)	162.9±80.2 (208例)
	ベースラインから評価時点までの変化量	-21.6±97.5 (185例)	6.4±84.0 (188例)	-19.6±99.5 (192例)	3.4±83.8 (196例)

平均値±標準偏差（評価例数）、Last observation carried forward (LOCF)により欠測値を補完

FASからベースライン又は中止時のデータが得られていない被験者は解析から除外された。

a) 前治療として速効型インスリン製剤の治療期間が12週間未満である1型糖尿病の被験者が新規1型糖尿病と規定され、投与12週時の解析では新規1型糖尿病の被験者（各群6例）は解析から除外された。

本剤群における病型毎（2型糖尿病と1型糖尿病）の各療法別（単独投与と強化療法）でのHbA1c及び食後2時間血糖値のベースラインから各評価時点までの変化量の結果は、表5のとおりであった。

表5 本剤群における病型毎の各療法別でのHbA1c及び食後2時間血糖値のベースラインからの変化量（国内301H試験：FAS）

評価項目	2型糖尿病		1型糖尿病		全体		
	単独投与 (26例)	強化療法 (65例)	単独投与 (1例)	強化療法 (121例)	単独投与 (27例)	強化療法 (186例)	
HbA1c (%)	ベースライン	7.70±1.11 (26例)	7.89±1.13 (65例)	6.47 (1例)	7.92±1.12 (121例)	7.66±1.11 (27例)	7.91±1.12 (186例)
	ベースラインから投与12週時までの変化量	0.18±0.68 (26例)	0.16±0.72 (65例)	0.31 (1例)	-0.02±0.78 (117例)	0.19±0.67 (27例)	0.04±0.76 (182例)
	ベースラインから投与24週時までの変化量	0.23±0.74 (26例)	0.12±0.96 (65例)	0.71 (1例)	-0.17±0.80 (117例)	0.25±0.73 (27例)	-0.07±0.87 (182例)
食後2時間血糖値 (mg/dL)	ベースライン	165.4±63.4 (25例)	149.9±74.6 (64例)	142.0 (1例)	166.2±91.0 (112例)	164.5±62.3 (26例)	160.3±85.6 (176例)
	ベースラインから投与12週時までの変化量	-5.3±75.6 (25例)	-13.2±89.4 (61例)	34.0 (1例)	-30.6±103.9 (104例)	-3.8±74.5 (26例)	-24.2±98.9 (165例)
	ベースラインから投与24週時までの変化量	5.2±53.1 (25例)	-22.5±76.4 (62例)	65.0 (1例)	-24.6±118.4 (104例)	7.5±53.3 (26例)	-23.8±104.4 (166例)

平均値±標準偏差（評価例数）、LOCFにより欠測値を補完

FASからベースライン又は中止時のデータが得られていない被験者は解析から除外された。

1日総インスリン投与量の結果は、表6及び表7のとおりであった。

表6 1日総インスリン投与量（国内301H試験：FAS）

評価時点	投与12週時 ^{a)}		投与24週時	
	本剤群	インスリンR群	本剤群	インスリンR群
ベースライン	35.6±14.3 (207例)	36.8±16.2 (207例)	35.1±14.4 (213例)	36.8±16.0 (213例)
評価時点	36.0±14.6 (195例)	37.0±16.2 (193例)	35.4±14.6 (165例)	37.6±15.2 (173例)

単位：IU、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 前治療として速効型インスリン製剤の治療期間が12週間未満である1型糖尿病の被験者が新規1型糖尿病と規定され、投与12週時の解析では新規1型糖尿病の被験者（各群6例）は解析から除外された。

表7 本剤群における病型毎の各療法別での1日総インスリン投与量（国内301H試験：FAS）

評価時点	2型糖尿病		1型糖尿病		全体	
	単独投与 (26例)	強化療法 (65例)	単独投与 (1例)	強化療法 (121例)	単独投与 (27例)	強化療法 (186例)
ベースライン	20.7±8.3 (26例)	32.0±11.6 (65例)	10.0 (1例)	40.1±14.1 (121例)	20.3±8.4 (27例)	37.3±13.8 (186例)
投与12週時	21.4±9.6 (25例)	31.8±11.3 (62例)	10.0 (1例)	40.8±14.6 (113例)	20.9±9.6 (26例)	37.6±14.1 (175例)
投与24週時	19.4±6.5 (19例)	32.3±11.7 (51例)	10.0 (1例)	40.6±14.2 (94例)	18.9±6.7 (20例)	37.7±13.9 (145例)

単位：IU、平均値±標準偏差（評価例数）

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、本剤群 39.4% (84/213 例) 及び 24.4% (52/213 例)、インスリン R 群 35.7% (76/213 例) 及び 21.1% (45/213 例) であった。いずれかの投与群で 2% 以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの投与群で 2% 以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(国内 301H 試験 (投与 24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (213 例)		インスリン R 群 (213 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	39.4 (84)	24.4 (52)	35.7 (76)	21.1 (45)
低血糖	23.9 (51)	23.5 (50)	22.5 (48)	21.1 (45)
高血糖	5.2 (11)	0 (0)	2.8 (6)	0.5 (1)
鼻咽頭炎	4.7 (10)	0 (0)	2.8 (6)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	3.3 (7)	0 (0)	1.4 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.18.1)

本剤群における病型毎の各療法別での有害事象及び副作用の発現割合は、2 型糖尿病の単独投与で 30.8% (8/26 例) 及び 7.7% (2/26 例)、強化療法で 49.2% (32/65 例) 及び 26.2% (17/65 例)、1 型糖尿病の強化療法で 36.4% (44/121 例) 及び 27.3% (33/121 例) であり、1 型糖尿病の単独投与 1 例に有害事象の発現は認められなかった。本剤群における病型毎の各療法別において 2 例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 本剤群における病型毎の各療法別において 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(国内 301H 試験 (投与 24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	2 型糖尿病				1 型糖尿病	
	単独投与 (26 例)		強化療法 (65 例)		強化療法 (121 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	30.8 (8)	7.7 (2)	49.2 (32)	26.2 (17)	36.4 (44)	27.3 (33)
低血糖	7.7 (2)	7.7 (2)	26.2 (17)	26.2 (17)	26.4 (32)	25.6 (31)
高血糖	0 (0)	0 (0)	6.2 (4)	0 (0)	5.8 (7)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	5.0 (6)	0 (0)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	7.7 (5)	0 (0)	4.1 (5)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.18.1)

死亡例はインスリン R 群の 1 例 (2 型糖尿病の強化療法 (急性心不全)) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群に 9 例 (2 型糖尿病の単独投与 1 例 (結腸癌)、強化療法 7 例 (高血糖 2 例、白内障、腱鞘炎、損傷、蜂巣炎、低血糖、各 1 例)、1 型糖尿病の強化療法 1 例 (緑内障/低血糖))、インスリン R 群に 12 例 (2 型糖尿病の強化療法 6 例 (低血糖/急性心不全、損傷、ヘルニア、黄斑症、白内障、網膜出血、各 1 例)、1 型糖尿病の強化療法 6 例 (白内障、蜂巣炎、倦怠感、難聴、女性乳癌、低血糖、各 1 例)) 認められ、本剤群の 2 例 (低血糖 (2 型糖尿病の強化療法、1 型糖尿病の強化療法、各 1 例))、インスリン R 群の 2 例 (低血糖 (2 型糖尿病の強化療法、1 型糖尿病の強化療法、各 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、本剤群に 4 例 (2 型糖尿病の単独投与 1 例 (結腸癌)、強化療法 1 例 (低血糖)、1 型糖尿病の強化療法 2 例 (倦怠感、感覚鈍麻、各 1 例))、インスリン R 群に 7 例 (2 型糖尿病の強化療法 3 例 (腹部不快感、低血糖、急性心不全、各 1 例)、1 型糖尿病の強化療法 4 例 (血中ブドウ糖増加、体重減少、倦怠感、女性乳癌、各 1 例)) 認められ、本剤群の 3 例 (2 型糖尿病の強化療法 1 例 (低血糖)、1 型糖尿病の強化療法 2 例

(倦怠感、感覚鈍麻、各 1 例))、インスリン R 群の 1 例 (2 型糖尿病の強化療法 (低血糖)) は副作用と判断された。

低血糖について、低血糖⁹⁾の発現割合は、本剤群で 23.9% (51/213 例)、インスリン R 群で 22.5% (48/213 例) であった。本剤群における病型毎の各療法別での低血糖の発現割合は、2 型糖尿病の単独投与で 7.7% (2/26 例)、強化療法で 26.2% (17/65 例)、1 型糖尿病の強化療法で 26.4% (32/121 例) であり、1 型糖尿病の単独投与 1 例に低血糖の発現は認められなかった。

臨床検査値について、投与群間に臨床的に問題となる違いは認められなかった。心電図所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

7.2 国内長期継続投与試験 (CTD5.3.5.2.1 : 301H 長期試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

国内 301H 試験を終了した本剤群の被験者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、24 週間の非盲検長期継続投与試験 (国内 301H 試験と合計して 48 週間) が実施された。

用法・用量は、国内 301H 試験の本剤群と同様に、本剤を 1 日 3 回毎食直前に、腹部に 24 週間皮下投与とされた。基礎インスリン (NPH 製剤又はウルトラレンテ製剤) の併用が必要な場合は、1 日 1 回 (夕食前又は就寝前) 又は 1 日 2 回 (朝食前と夕食前、又は朝食前と就寝前)、腹部に皮下投与とされた。本剤及び基礎インスリンの投与量は、患者の血糖コントロールに必要な投与量となるよう、必要に応じて適宜増減とされた。

国内 301H 試験を終了した本剤群の被験者 193 例のうち本試験に移行した 181 例 (2 型糖尿病 77 例、1 型糖尿病 104 例) 全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。そのうち、本剤の単独投与例は 23 例 (2 型糖尿病 22 例、1 型糖尿病 1 例)、基礎インスリンとの併用例 (強化療法) は 158 例 (2 型糖尿病 55 例、1 型糖尿病 103 例) であった。治験中止例は、プロトコル逸脱 5 例 (2 型糖尿病 4 例、1 型糖尿病 1 例)、有害事象 1 例 (1 型糖尿病)、医師の判断 1 例 (2 型糖尿病) であった。

有効性について、HbA1c 及び食後 2 時間血糖値のベースライン (国内 301H 試験開始時) から投与 48 週時までの変化量の結果は、表 10 のとおりであった。

表 10 HbA1c 及び食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量 (国内 301H 長期試験 : 有効性解析対象集団)

評価項目	ベースライン (国内 301H 試験開始時)	投与 24 週時 (長期試験開始時)	投与 48 週時	ベースラインから投与 48 週時までの変化量
HbA1c (%)	7.89±1.12 (181 例)	7.83±1.14 (181 例)	7.93±1.20 (178 例)	0.04±0.85 (178 例)
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	158.9±82.7 (170 例)	139.6±76.1 (180 例)	145.4±84.3 (175 例)	-10.6±98.6 (166 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、LOCF により欠測値を補完

病型毎の各療法別での HbA1c 及び食後 2 時間血糖値のベースラインから投与 48 週時までの変化量の結果は、表 11 のとおりであった。

⁹⁾ 低血糖は、血糖値が 50 mg/dL 以下で低血糖症状を伴わないもの又は低血糖症状を伴うものと定義された。

表 11 病型毎の各療法別での HbA1c 及び食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量 (国内 301H 長期試験：有効性解析対象集団)

評価項目		2 型糖尿病		1 型糖尿病		全体	
		単独投与 (22 例)	強化療法 (55 例)	単独投与 (1 例)	強化療法 (103 例)	単独投与 (23 例)	強化療法 (158 例)
HbA1c (%)	ベースライン (国内 301H 試験開始時)	7.72±1.08 (22 例)	7.94±1.08 (55 例)	6.47 (1 例)	7.92±1.15 (103 例)	7.67±1.09 (23 例)	7.93±1.12 (158 例)
	ベースラインから投与 48 週時までの変化量	-0.03±0.71 (22 例)	0.16±1.02 (53 例)	0.92 (1 例)	-0.01±0.78 (102 例)	0.01±0.72 (23 例)	0.05±0.87 (155 例)
食後 2 時間 血糖値 (mg/dL)	ベースライン (国内 301H 試験開始時)	158.7±60.6 (21 例)	151.3±75.4 (54 例)	142.0 (1 例)	163.6±91.3 (94 例)	157.9±59.2 (22 例)	159.1±85.8 (148 例)
	ベースラインから投与 48 週時までの変化量	-14.0±79.4 (21 例)	5.5±78.9 (51 例)	9.0 (1 例)	-18.9±111.6 (93 例)	-12.9±77.6 (22 例)	-10.3±101.6 (144 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、LOCF により欠測値を補完

1 日総インスリン投与量の結果は、表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12 1 日総インスリン投与量 (国内 301H 長期試験：有効性解析対象集団)

ベースライン (国内 301H 試験開始時)	投与 24 週時 (長期試験開始時)	投与 48 週時	ベースラインから投与 48 週時までの変化量
35.0±14.7 (181 例)	36.0±14.8 (181 例)	36.9±15.5 (153 例)	2.1±5.6 (153 例)

単位：IU、平均値±標準偏差 (評価例数)

表 13 病型毎の各療法別での 1 日総インスリン投与量 (国内 301H 長期試験：有効性解析対象集団)

評価時点	2 型糖尿病		1 型糖尿病		全体	
	単独投与 (22 例)	強化療法 (55 例)	単独投与 (1 例)	強化療法 (103 例)	単独投与 (23 例)	強化療法 (158 例)
ベースライン (国内 301H 試験開始時)	20.8±9.0 (22 例)	31.4±12.1 (55 例)	10.0 (1 例)	40.1±14.3 (103 例)	20.3±9.1 (23 例)	37.1±14.1 (158 例)
投与 48 週時	23.4±16.7 (20 例)	32.7±12.3 (42 例)	10.0 (1 例)	42.1±14.1 (90 例)	22.7±16.6 (21 例)	39.1±14.2 (132 例)

単位：IU、平均値±標準偏差 (評価例数)

安全性について、投与 48 週における有害事象及び副作用の発現割合は、53.0% (96/181 例) 及び 28.7% (52/181 例) であった。

病型毎の各療法別での投与 48 週における有害事象及び副作用の発現割合は、2 型糖尿病の単独投与で 36.4% (8/22 例) 及び 13.6% (3/22 例)、強化療法で 58.2% (32/55 例) 及び 25.5% (14/55 例)、1 型糖尿病の強化療法で 54.4% (56/103 例) 及び 34.0% (35/103 例) であり、1 型糖尿病の単独投与 1 例に有害事象の発現は認められなかった。

全体で 2%以上に発現した有害事象及び副作用並びに病型毎の各療法別の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 全体で 2%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (国内 301H 長期試験 (投与 48 週)：安全性解析対象集団)

事象名	全体 (181 例)		2 型糖尿病				1 型糖尿病	
			単独投与 (22 例)		強化療法 (55 例)		強化療法 (103 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	副作用
すべての事象	53.0 (96)	28.7 (52)	36.4 (8)	13.6 (3)	58.2 (32)	25.5 (14)	54.4 (56)	34.0 (35)
低血糖	29.3 (53)	28.7 (52)	13.6 (3)	13.6 (3)	25.5 (14)	25.5 (14)	35.0 (36)	34.0 (35)
鼻咽頭炎	11.0 (20)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	12.7 (7)	0 (0)	11.7 (12)	0 (0)
高血糖	5.5 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.5 (3)	0 (0)	6.8 (7)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	3.3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.8 (6)	0 (0)
上気道感染	3.3 (6)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	2.9 (3)	0 (0)
頭痛	2.2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	2.9 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.18.1)

死亡例は認められなかった。国内301H長期試験で投与24～48週に認められた重篤な有害事象は、2型糖尿病の強化療法に2例 (眼圧上昇、高血糖、各1例)、1型糖尿病の強化療法に4例 (低血糖2例、難聴、嘔吐、各1例) 認められ、そのうち1型糖尿病の強化療法の2例 (低血糖) は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、1型糖尿病の強化療法に1例 (低血糖) 認められ、副作用と判断された。

低血糖について、投与48週における低血糖⁹⁾の発現割合は29.3% (53/181例) であった。病型毎の各療法別での低血糖の発現割合は、2型糖尿病の単独投与で13.6% (3/22例)、強化療法で25.5% (14/55例)、1型糖尿病の強化療法で35.0% (36/103例) であり、1型糖尿病の単独投与1例に低血糖の発現は認められなかった。

臨床検査値について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

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。本剤の有効性について、既承認時に提出されたインスリン製剤で治療中の1型糖尿病及び2型糖尿病患者を対象に本剤への切替を検討した国内301H試験において、本剤群のインスリンR群に対する非劣性が示されている(表4)。

本剤の単独投与の有効性について、国内301H試験の本剤群において各療法別(単独投与と強化療法)での有効性を比較した結果、強化療法と同様に単独投与においても、投与24週時のHbA1c及び食後2時間血糖値はベースラインから大きな変動は認められず、病型別においても2型糖尿病の単独投与と強化療法ではいずれもベースラインから大きな変動は認められず、有効性は維持されていた(表5)。1日総インスリン投与量について、単独投与及び強化療法ともにベースラインから大きな変動はなく、病型別の結果も同様であった(表7)。また、国内301H試験を終了した本剤群の被験者を対象とした国内301H長期試験においても、国内301H試験の各療法別の結果と同様に、投与48週時のHbA1c及び食後2時間血糖値は単独投与と強化療法のいずれもベースラインから大きな変動はなく、投与期間が延長されても有効性は維持されており、1日総インスリン投与量についても単独投与と強化療法のいずれもベースラインから大きな変動はなかった(表11及び表13)。

国内市販後調査(PV01)では、インスリン療法が適応となる糖尿病患者のうち過去6カ月間に本剤による治療歴のない患者において本剤の使用実態下での安全性、有効性及び抗体価の推移を確認することを目的とした調査が行われた。病型毎の各療法別でのHbA1c及び食後2時間血糖値のベースラインからの変化量は表15のとおりであった。病型別において、2型糖尿病の単独投与と強化療法では症例全体の結果と同様に、HbA1c及び食後2時間血糖値のいずれもベースラインから最終観察時までには低下する傾向が認められた。1型糖尿病の単独投与では強化療法に比べてHbA1c及び食後2時間血糖値のベースラインからの変化量が小さかったが、単独投与の症例数が少なかったため評価には限界があると考えられる。最終観察時の1日総インスリン投与量について、いずれの病型においても、単独投与と強化療法のいずれもベースラインから大きな変動はなかった。また、2型糖尿病において、インスリン治療歴の有無別に分けた場合においても、単独投与では強化療法と同様に、HbA1c及び食後2時間血糖値はベースラインから最終観察時までには低下する傾向が認められた(表16)。1型糖尿病では単独投与の症例数がインスリン治療歴なしで8例、インスリン治療歴ありで41例と少なく、インスリン治療歴の有無別に分けた場合の評価に限界はあるが、2型糖尿病の結果と異なる傾向は認められなかった。

表 15 病型毎の各療法別での HbA1c 及び食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量 (国内市販後調査 (PV01))

評価項目		2 型糖尿病		1 型糖尿病		全体 ^{a)}	
		単独投与	強化療法	単独投与	強化療法	単独投与	強化療法
HbA1c (%)	ベースライン	8.93±2.01 (568 例)	8.98±1.83 (1089 例)	8.26±1.41 (49 例)	9.04±1.83 (682 例)	8.84±1.97 (643 例)	9.01±1.83 (1820 例)
	ベースラインから投与 12 週時までの変化量	-1.07±1.82 (522 例)	-0.73±1.66 (1008 例)	-0.28±1.14 (47 例)	-0.48±1.59 (639 例)	-1.02±1.78 (594 例)	-0.64±1.63 (1693 例)
	ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-1.13±1.85 (481 例)	-0.78±1.62 (934 例)	-0.20±1.29 (46 例)	-0.49±1.64 (594 例)	-1.03±1.81 (548 例)	-0.66±1.64 (1568 例)
	ベースラインから最終観察時までの変化量 ^{b)}	-1.09±1.92 (568 例)	-0.81±1.70 (1089 例)	-0.22±1.28 (49 例)	-0.48±1.61 (682 例)	-1.02±1.88 (643 例)	-0.68±1.67 (1820 例)
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	ベースライン	248.3±98.7 (332 例)	240.6±98.3 (600 例)	211.4±83.5 (27 例)	227.5±100.9 (328 例)	243.6±98.4 (375 例)	237.7±100.3 (960 例)
	ベースラインから投与 12 週時までの変化量	-62.4±109.1 (301 例)	-56.9±110.5 (535 例)	-53.1±86.5 (26 例)	-47.4±118.9 (313 例)	-62.6±107.2 (342 例)	-55.2±114.8 (877 例)
	ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-69.2±112.5 (261 例)	-55.1±108.3 (476 例)	-23.8±59.7 (22 例)	-46.8±120.1 (252 例)	-65.4±109.8 (293 例)	-54.3±113.9 (754 例)
	ベースラインから最終観察時までの変化量 ^{b)}	-65.2±112.1 (332 例)	-60.6±112.1 (600 例)	-26.6±67.1 (27 例)	-49.1±117.0 (328 例)	-62.4±109.0 (375 例)	-58.0±115.1 (960 例)
1 日総インスリン投与量 (単位)	ベースライン	21.7±12.2 (371 例)	29.7±16.8 (1037 例)	23.2±14.3 (49 例)	36.8±19.3 (734 例)	23.1±30.2 (440 例)	32.6±18.2 (1824 例)
	投与 12 週時	21.5±12.1 (689 例)	33.4±16.6 (1263 例)	19.0±9.3 (57 例)	40.9±18.2 (763 例)	21.8±23.9 (777 例)	36.2±17.6 (2085 例)
	投与 24 週時	22.0±12.3 (638 例)	34.5±17.0 (1165 例)	19.6±9.8 (56 例)	42.1±18.4 (725 例)	22.8±34.9 (722 例)	37.4±18.0 (1946 例)
	最終観察時	22.0±12.1 (750 例)	34.0±17.3 (1332 例)	19.6±9.5 (60 例)	41.9±18.4 (787 例)	22.6±32.5 (845 例)	36.9±18.1 (2180 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 糖尿病の病型が不明又はその他の患者も含む

b) ベースラインから投与 12 週時、投与 24 週時又は中止時の最終評価時点までの変化量

表 16 2 型糖尿病患者におけるインスリン治療歴の有無別の各療法別での HbA1c 及び食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量 (国内市販後調査 (PV01))

評価項目		インスリン治療歴なし		インスリン治療歴あり	
		単独投与	強化療法	単独投与	強化療法
HbA1c (%)	ベースライン	9.71±1.93 (261 例)	10.06±1.96 (210 例)	8.26±1.83 (307 例)	8.72±1.71 (879 例)
	ベースラインから投与 12 週時までの変化量	-1.81±1.98 (237 例)	-2.12±2.09 (190 例)	-0.45±1.42 (285 例)	-0.41±1.35 (818 例)
	ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-1.88±1.97 (217 例)	-2.19±1.94 (174 例)	-0.51±1.49 (264 例)	-0.45±1.34 (760 例)
	ベースラインから最終観察時までの変化量 ^{a)}	-1.81±2.12 (261 例)	-2.31±2.05 (210 例)	-0.48±1.49 (307 例)	-0.45±1.38 (879 例)
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	ベースライン	284.1±94.7 (158 例)	288.1±111.8 (131 例)	215.8±91.0 (174 例)	227.3±89.9 (469 例)
	ベースラインから投与 12 週時までの変化量	-92.3±104.1 (143 例)	-110.8±136.5 (120 例)	-35.3±106.7 (158 例)	-41.3±96.4 (415 例)
	ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-105.7±113.2 (122 例)	-111.2±122.2 (101 例)	-37.1±101.9 (139 例)	-40.0±99.2 (375 例)
	ベースラインから最終観察時までの変化量 ^{a)}	-98.0±110.7 (158 例)	-121.1±129.0 (131 例)	-35.5±105.2 (174 例)	-43.7±100.8 (469 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) ベースラインから投与 12 週時、投与 24 週時又は中止時の最終評価時点までの変化量

本剤の単独投与の有効性については、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした海外 IOCE 試験¹⁰⁾及び海外 IONP 試験¹¹⁾においても検討がなされており、海外 IOCE 試験は海外での添付文書における単独投与の根拠資料としても使用された。

スルホニルウレア系薬剤 (SU) の承認最大投与量による治療で血糖コントロール不良な外国人 2 型糖尿病患者を対象とした海外 IOCE 試験¹⁰⁾における主要評価項目及びその他の評価項目の結果は表 17 のとおりであり、投与 2 カ月時の HbA1c は、本剤の単独投与を行った本剤+SU 群と強化療法である本剤+NPH 群ともにベースラインから低下し、ベースラインから投与 2 カ月時までの HbA1c 変化量に両投与群で大きな違いは認められなかった。

表 17 主要評価項目及びその他の評価項目の結果 (海外 IOCE 試験 (第 I 期) : ITT 集団)

評価項目		本剤+SU 群	本剤+NPH 群	NPH+SU 群
投与 2 カ月時に血糖コントロールの基準 ^{a)} を満たした被験者の割合 (%)		23.7 (33/139 例)	27.5% (41/149 例)	22.2% (30/135 例)
HbA1c (%)	ベースライン	10.00±1.67 (135 例)	9.99±1.68 (143 例)	9.91±1.66 (130 例)
	投与 2 カ月時	8.38±1.34 (128 例)	8.54±1.42 (132 例)	8.78±1.56 (123 例)
	ベースラインから投与 2 カ月時までの変化量	-1.60±1.26 (125 例)	-1.40±1.46 (128 例)	-1.18±1.21 (120 例)

被験者の割合% (該当例数/評価例数)、平均値±標準偏差 (評価例数)、LOCF により欠測値を補完

a) 血糖コントロールの基準は、空腹時血糖値が 140 mg/dL 以下、食前血糖値が 140 mg/dL 以下、かつ食後 2 時間血糖値が 180 mg/dL 以下を満たすこととされた。

インスリン治療を受けていない外国人 2 型糖尿病患者を対象とした海外 IONP 試験¹¹⁾における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は表 18 のとおりであり、いずれの群においても投与 24 週時では HbA1c 及び朝食後 2 時間血糖値がベースラインから低下する傾向が認められた。本剤単独投与群におけるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 及び朝食後 2 時間血糖値の変化量は、リスプロミックス 50 群と同程度であった。

¹⁰⁾ SU の承認最大投与量による治療で血糖コントロール不良な外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤の単独投与と SU の併用 (本剤+SU 群)、本剤と NPH 製剤の強化療法 (本剤+NPH 群)、又は NPH 製剤の単独投与と SU の併用 (NPH+SU 群) を行う第 I 期 (2 カ月間) と、第 I 期で血糖コントロールの基準を満たさない患者では本剤と NPH 製剤の強化療法に切り替える第 II 期 (2 カ月間) から構成される無作為化非盲検並行群間比較試験。無作為割付けされた 423 例 (本剤+SU 群 139 例、本剤+NPH 群 149 例、NPH+SU 群 135 例) 全例が Intent to Treat 集団 (ITT 集団) とされ、ITT 集団が有効性及び安全性解析対象集団とされた。なお、本審査報告書では第 I 期の成績のみを記載する。用法・用量は、本剤を食直前に少なくとも 1 日 1 回皮下投与、NPH 製剤としてヒューマリン N 注を就寝時に 1 日 1 回皮下投与、又は SU 剤としてグリベンクラミドを 1 日 2 回 (朝食前に 10 mg 及び夕食前に 5 mg、又は朝食前に 10 mg 及び夕食前に 10 mg) 経口投与とされた。本剤の投与量について、初回投与量は特に指示がない限り 0.08~0.15 U/kg とされ、その後は食後 2 時間血糖値が 180 mg/dL 以下となるよう調節され、投与回数は、血糖コントロールに必要な投与回数を治験責任医師が決定することとされた。ヒューマリン N 注の投与量について、初回投与量は 0.15~0.3 U/kg とされ、その後は夜間に低血糖症を発現するリスクがある場合を除き、空腹時血糖値が 140 mg/dL 以下となるよう調節された。

¹¹⁾ インスリン治療を受けていない外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤若しくはリスプロミックス 50 製剤を 1 日 3 回食直前に、又は グラルギン製剤を 1 日 1 回就寝時に、24 週間皮下投与とされた無作為化非盲検並行群間比較試験。無作為割付けされた 162 例のうち、治験薬が投与された 159 例 (本剤群 52 例、リスプロミックス 50 群 54 例、グラルギン群 53 例) 全例が FAS とされ、FAS が有効性及び安全性解析対象集団とされた。各インスリン製剤の投与量は、空腹時及び食後血糖値が 126 mg/dL 未満並びに食後 2 時間血糖値が 180 mg/dL 未満となるよう調節された。

表 18 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（海外 IONP 試験：FAS）

評価項目		本剤単独投与群	リスプロミックス 50 群	グラルギン群
朝食後 2 時間血糖値の変動量 ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	28.9±42.3 (51 例)	48.1±31.9 (49 例)	44.1±39.2 (52 例)
	投与 24 週時	-10.4±35.2 (52 例)	14.8±42.8 (51 例)	44.3±43.3 (51 例)
HbA1c (%)	ベースライン	8.22±1.15 (50 例)	8.14±1.15 (53 例)	8.11±1.28 (53 例)
	投与 24 週時	7.14±0.93 (51 例)	6.90±0.66 (50 例)	7.76±1.24 (48 例)
	ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-1.08±1.09 (49 例)	-1.21±1.11 (49 例)	-0.34±1.08 (48 例)
朝食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	ベースライン	205.9±60.8 (51 例)	214.2±49.4 (49 例)	219.4±56.3 (52 例)
	投与 24 週時	151.9±38.4 (48 例)	160.0±36.9 (46 例)	163.6±44.7 (44 例)
	ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-52.1±58.5 (47 例)	-54.4±51.7 (43 例)	-53.8±55.0 (43 例)

平均値±標準偏差（評価例数）、朝食後 2 時間血糖値の変動量及び HbA1c については LOCF により欠測値を補完

a) 食後 2 時間の血糖値－食前の血糖値。投与 24 週時については、投与 24 週前の最終 1～3 回の測定値の平均値として算出された。

国内試験と海外試験について、2 型糖尿病患者における単独投与での本剤群の患者背景は、年齢（平均値±標準偏差）は国内 301H 試験では 55.1±14.6 歳、海外 IONP 試験では 60.4±8.6 歳、体格指数 (BMI)（平均値±標準偏差）は国内 301H 試験では 21.8±3.0 kg/m²、海外 IONP 試験では 31.8±4.7 kg/m² と、両試験において患者背景に違いが認められた。ベースラインにおける年齢及び BMI が各試験における平均値未満のサブグループと平均値以上のサブグループで有効性（ベースラインから投与 24 週までの HbA1c 及び食後 2 時間血糖値の変化量）を検討した結果、いずれの試験においても患者背景別で有効性に顕著な影響は認められなかった。

以上の国内外の臨床試験及び国内市販後調査の結果から、本剤の単独投与は強化療法と比較して有効性の成績に大きな違いは認められないことが確認された。

機構は、以下のように考える。国内 301H 試験において、本剤の単独投与は強化療法と比較して有効性に大きな違いは認められないことが確認されており、国内 301H 長期試験においても、国内 301H 試験と同様に、本剤の単独投与における有効性の維持が確認されている。国内市販後調査において、本剤の単独投与が本邦の臨床現場において既に行われており、単独投与と強化療法で有効性に大きな違いがないことが確認されている。また、海外で実施された本剤の単独投与に関する臨床試験においても有効性が認められ、本薬の国内外の薬物動態及び薬力学に大きな違いはないことが確認されている（「6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学の比較」の項を参照）。以上を踏まえると、本剤の単独投与における有効性は認められていると解釈して差し支えない。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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。本剤の安全性について、既承認時に提出されたインスリン製剤で治療中の 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を対象に本剤への切替えを検討した国内 301H 試験において、本剤群とインスリン R 群で有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いは認められなかった（表 8）。

本剤の単独投与の安全性について、国内 301H 試験及び国内 301H 長期試験の本剤群における病型毎（2 型糖尿病と 1 型糖尿病）の各療法別（単独投与と強化療法）での有害事象の発現状況は、表 19 のとおりであった。2 型糖尿病の単独投与における有害事象の発現割合について、強化療法と比較して懸念となるものはなかった。1 型糖尿病では単独投与の被験者数が 1 例であり、当該被験者に有害事象の発現は認められなかった。

低血糖⁹⁾について、2 型糖尿病の単独投与における低血糖の発現割合は、強化療法と比較して低い傾向が認められた。

表 19 本剤の病型毎の各療法別での有害事象の発現状況（国内 301H 試験、国内 301H 長期試験：安全性解析対象集団）

	国内 301H 試験（投与 24 週）			国内 301H 長期試験（投与 48 週）		
	2 型糖尿病		1 型糖尿病	2 型糖尿病		1 型糖尿病
	単独投与 (26 例)	強化療法 (65 例)	強化療法 (121 例)	単独投与 (22 例)	強化療法 (55 例)	強化療法 (103 例)
有害事象	30.8 (8)	49.2 (32)	36.4 (44)	36.4 (8)	58.2 (32)	54.4 (56)
副作用	7.7 (2)	26.2 (17)	27.3 (33)	13.6 (3)	25.5 (14)	34.0 (35)
重篤な有害事象	3.8 (1)	10.8 (7)	0.8 (1)	0 (0)	10.9 (6)	3.9 (4)
治験中止に至った有害事象	3.8 (1)	1.5 (1)	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
低血糖	7.7 (2)	26.2 (17)	26.4 (32)	13.6 (3)	25.5 (14)	35.0 (36)

発現割合%（発現例数）

国内 301H 長期試験における発現時期毎の有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。2 型糖尿病について、いずれの時期においても単独投与における有害事象の発現割合は、強化療法と比較して大きく異なるものではなく、長期投与時にも有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。

低血糖について、いずれの時期においても、単独投与における低血糖の発現割合は強化療法と比較して低い傾向が認められ、長期投与時において低血糖の発現が顕著に多くなる傾向は認められなかった（表 20）。国内 301H 試験における本剤群の発現時期毎の 30 日あたりの低血糖の発現件数（平均値±標準偏差、以下同様）は、投与 8～12 週では 2 型糖尿病の単独投与で 0.12 ± 0.63 件、強化療法で 0.15 ± 0.46 件、投与 20～24 週では 2 型糖尿病の単独投与で 0.09 ± 0.46 件、強化療法で 0.22 ± 0.61 件であった。国内 301H 長期試験に組み入れられた被験者における発現時期毎の 30 日あたりの低血糖の発現件数について、投与 20～24 週では 2 型糖尿病の単独投与で 0.10 ± 0.46 件、強化療法で 0.19 ± 0.61 件、投与 44～48 週では 2 型糖尿病の単独投与で 0 件、強化療法で 0.04 ± 0.30 件であった。

表 20 病型毎の各療法別での発現期間別の有害事象の発現状況（国内 301H 長期試験：安全性解析対象集団）

	投与 0～24 週			投与 24～48 週		
	2 型糖尿病		1 型糖尿病	2 型糖尿病		1 型糖尿病
	単独投与 (22 例)	強化療法 (55 例)	強化療法 (103 例)	単独投与 (22 例)	強化療法 (55 例)	強化療法 (103 例)
有害事象	27.3 (6)	45.5 (25)	34.0 (35)	18.2 (4)	43.6 (24)	46.6 (48)
副作用	9.1 (2)	23.6 (13)	28.2 (29)	13.6 (3)	18.2 (10)	23.3 (24)
重篤な有害事象	0 (0)	9.1 (5)	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)	3.9 (4)
治験中止に至った有害事象	—	—	—	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
低血糖	9.1 (2)	23.6 (13)	29.1 (30)	13.6 (3)	20.0 (11)	24.3 (25)

発現割合%（発現例数）、—：算出せず

本剤の国内市販後調査（PV01）について、病型毎の各療法別での有害事象の発現状況は表 21 のとおりであった。2 型糖尿病の単独投与における有害事象の発現割合は、症例全体の結果と同様に強化療法と比較して低い傾向が認められた。1 型糖尿病の単独投与における有害事象の発現割合は、強化療法と比較してやや高い傾向が認められたが、単独投与の症例数が少なかったため評価には限界があると考えられる。本調査では 2% 以上に認められた有害事象は単独投与及び強化療法ともに低血糖のみであった。

低血糖¹²⁾について、2 型糖尿病の単独投与における低血糖の発現割合は、症例全体の結果と同様に強化療法と比較して低かった。重症低血糖¹³⁾について、2 型糖尿病の単独投与における重症低血糖の発現割合は症例全体の結果と同様、強化療法と同程度であった。1 型糖尿病の単独投与における低血糖の発現割合は強化療法と比べて高かったが、単独投与の症例数が少なかったため評価には限界があると考えられる。

¹²⁾ 低血糖は、血糖値が 50 mg/dL 以下又は低血糖症状が認められたものと定義された。

¹³⁾ 重症低血糖は、昏睡状態（意識消失）に陥った場合（痙攣発作も含む）、グルカゴンを投与した場合又はグルコースを静脈注射した場合と定義された。

表 21 病型毎の各療法別での有害事象の発現状況（国内市販後調査（PV01）：安全性解析対象集団）

	2型糖尿病		1型糖尿病		全体 ^{a)}	
	単独投与 (750例)	強化療法 (1333例)	単独投与 (60例)	強化療法 (787例)	単独投与 (845例)	強化療法 (2181例)
有害事象	23.5 (176)	29.1 (388)	53.3 (32)	45.5 (358)	25.9 (219)	35.4 (772)
副作用	16.3 (122)	22.3 (297)	51.7 (31)	38.1 (300)	18.9 (160)	28.5 (622)
重篤な有害事象	3.5 (26)	4.4 (59)	5.0 (3)	3.9 (31)	3.9 (33)	4.5 (98)
調査中止に至った有害事象	2.1 (16)	2.0 (26)	1.7 (1)	2.3 (18)	2.0 (17)	2.1 (46)
低血糖	13.7 (103)	21.4 (285)	50.0 (30)	41.0 (323)	16.6 (140)	29.0 (633)
重症低血糖	0.7 (5)	0.8 (11)	6.7 (4)	3.2 (25)	1.1 (9)	1.7 (37)

発現割合%（発現例数）

a) 糖尿病の病型が不明又はその他の患者も含む

国内市販後調査（PV01）における発現時期別の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。症例全体及び病型別のいずれにおいても単独投与及び強化療法ともに、投与 0～24 週と比較して投与 25 週以降の各期間で著しく発現割合が高い有害事象は認められなかった。投与 25 週以降の各期間での有害事象の発現割合について、2 型糖尿病の単独投与における発現割合は、症例全体の結果と同様に強化療法と比較して低い傾向が認められ、投与 25 週以降で単独投与において強化療法と比較して著しく発現割合の高い有害事象は認められなかった。1 型糖尿病の単独投与における発現割合は、強化療法と比較してやや高い傾向が認められたが、単独投与の症例数が少なかったため評価には限界があると考えられる。

低血糖¹²⁾について、症例全体及び病型別のいずれにおいても単独投与及び強化療法ともに、投与 0～24 週と比較して投与 25 週以降に低血糖の発現割合が著しく高くなる傾向は認められなかった。2 型糖尿病の単独投与における発現割合は、症例全体の結果と同様に強化療法と比較して低い傾向が認められ、投与 25 週以降で単独投与において強化療法と比較して高くなる傾向は認められなかった。

表 22 病型毎の各療法別での発現時期別の有害事象の発現割合（国内市販後調査（PV01）：安全性解析対象集団）

		単独投与					強化療法				
		0～24 週	25～48 週	49～72 週	73～96 週	0～96 週	0～24 週	25～48 週	49～72 週	73～96 週	0～96 週
2 型糖尿病	有害事象	23.2 (174/750)	0.5 (2/389)	0 (0/19)	0 (0/15)	23.5 (176/750)	27.9 (371/1332)	3.4 (24/711)	20.5 (9/44)	29.7 (11/37)	29.1 (388/1333)
	副作用	16.3 (122/750)	0 (0/389)	0 (0/19)	0 (0/15)	16.3 (122/750)	21.9 (291/1332)	1.3 (9/711)	13.6 (6/44)	18.9 (7/37)	22.3 (297/1333)
	低血糖	13.7 (103/750)	0 (0/389)	0 (0/19)	0 (0/15)	13.7 (103/750)	21.1 (281/1332)	1.0 (7/711)	13.6 (6/44)	21.6 (8/37)	21.4 (285/1333)
1 型糖尿病	有害事象	53.3 (32/60)	5.6 (2/36)	50.0 (2/4)	25.0 (1/4)	53.3 (32/60)	45.1 (355/787)	3.6 (17/470)	25.5 (12/47)	28.6 (12/42)	45.5 (358/787)
	副作用	51.7 (31/60)	5.6 (2/36)	50.0 (2/4)	25.0 (1/4)	51.7 (31/60)	37.7 (297/787)	3.2 (15/470)	23.4 (11/47)	28.6 (12/42)	38.1 (300/787)
	低血糖	50.0 (30/60)	5.6 (2/36)	50.0 (2/4)	25.0 (1/4)	50.0 (30/60)	40.8 (321/787)	3.4 (16/470)	23.4 (11/47)	28.6 (12/42)	41.0 (323/787)
全体 ^{a)}	有害事象	25.7 (217/845)	0.9 (4/447)	7.7 (2/26)	4.8 (1/21)	25.9 (219/845)	34.5 (751/2180)	3.6 (44/1217)	24.0 (23/96)	28.9 (24/83)	35.4 (772/2181)
	副作用	18.9 (160/845)	0.5 (2/447)	7.7 (2/26)	4.8 (1/21)	18.9 (160/845)	28.1 (612/2180)	2.1 (25/1217)	19.8 (19/96)	22.9 (19/83)	28.5 (622/2181)
	低血糖	16.6 (140/845)	0.5 (2/447)	7.7 (2/26)	4.8 (1/21)	16.6 (140/845)	28.8 (627/2180)	2.0 (24/1217)	18.8 (18/96)	25.3 (21/83)	29.0 (633/2181)

発現割合%（発現例数/評価例数）

a) 糖尿病の病型が不明又はその他の患者も含む

国内市販後調査（PV01）における重症低血糖¹³⁾の発現状況について、本剤投与開始前 12 週間及び開始後 12 週間における重症低血糖の発現割合は、2 型糖尿病の単独投与で 0.8% (6/750 例) 及び 0.5% (4/750 例)、強化療法で 0.4% (5/1333 例) 及び 0.5% (7/1333 例)、1 型糖尿病の単独投与で 0% (0/60 例) 及び 3.3% (2/60 例)、強化療法で 2.0% (15/787 例) 及び 1.7% (13/787 例) であり、2 型糖尿病において単独投与及び強化療法ともに、投与開始後に重症低血糖の発現割合が高くなる傾向は認められず、1 型

糖尿病においても単独投与及び強化療法ともに、投与開始後に重症低血糖の発現割合が著しく高くなる傾向は認められなかった。

海外臨床試験における本剤の単独投与の安全性について、SU の承認最大投与量による治療で血糖コントロール不良な外国人 2 型糖尿病患者を対象とした海外 IOCE 試験及びインスリン治療を受けていない外国人 2 型糖尿病患者を対象とした海外 IONP 試験の有害事象の発現状況は、表 23 のとおりであった。海外 IOCE 試験¹⁰⁾において、本剤の単独投与を行った本剤+SU 群と、強化療法である本剤+NPH 群で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。海外 IONP 試験¹¹⁾においても、本剤単独投与群とリスプロミックス 50 群で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

低血糖¹⁴⁾についても、海外 IOCE 試験では本剤+SU 群と本剤+NPH 群で、海外 IONP 試験では本剤単独投与群とリスプロミックス 50 群で、発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 23 海外臨床試験における有害事象の発現状況（海外 IOCE 試験、海外 IONP 試験：安全性解析対象集団）

	海外 IOCE 試験（投与 2 カ月）			海外 IONP 試験（投与 24 週）		
	本剤+SU 群 (139 例)	本剤+NPH 群 (149 例)	NPH+SU 群 (135 例)	本剤単独投与群 (52 例)	リスプロミックス 50 群 (54 例)	グラルギン群 (53 例)
有害事象	46.8 (65)	43.6 (65)	41.5 (56)	50.0 (26)	57.4 (31)	64.2 (34)
副作用	—	—	—	1.9 (1)	1.9 (1)	1.9 (1)
重篤な有害事象	1.4 (2)	4.0 (6)	5.2 (7)	1.9 (1)	9.3 (5)	7.6 (4)
治験中止に至った有害事象	0 (0)	0.7 (1)	1.5 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
低血糖	57.6 (80)	58.4 (87)	45.9 (62)	25.0 (13) ^{a)}	25.9 (14) ^{a)}	18.9 (10) ^{a)}

発現割合%（発現例数）、—：集計されていない

a) 投与 12～24 週における発現割合

発現時期別の低血糖の発現割合及び 30 日あたりの発現件数について、海外 IOCE 試験において、本剤+SU 群は、強化療法である本剤+NPH 群と比較して大きな違いは認められなかった（表 24）。海外 IONP 試験においても、発現時期別の低血糖の発現割合及び 30 日あたりの発現件数について、本剤群とリスプロミックス 50 群で大きな違いは認められなかった（表 25）。

表 24 発現時期別の低血糖の発現状況（海外 IOCE 試験：安全性解析対象集団）

評価時期	本剤+SU 群		本剤+NPH 群		NPH+SU 群	
	発現割合%	30 日あたりの 発現件数	発現割合%	30 日あたりの 発現件数	発現割合%	30 日あたりの 発現件数
投与 0～1 カ月	46.4 (64/138)	1.07±1.66 (138 例)	46.5 (66/142)	1.22±2.25 (142 例)	37.9 (50/132)	1.21±2.82 (132 例)
投与 1～2 カ月	40.4 (55/136)	0.98±1.74 (136 例)	44.7 (63/141)	1.17±2.40 (140 例)	30.4 (38/125)	0.75±1.51 (125 例)

発現割合%（発現例数/評価例数）、30 日あたりの発現件数：平均値±標準偏差（評価例数）

表 25 発現時期別の低血糖の発現状況（海外 IONP 試験：安全性解析対象集団）

評価時期	本剤群 (52 例)		リスプロミックス 50 群 (54 例)		グラルギン群 (53 例)	
	発現割合%	30 日あたりの 発現件数	発現割合%	30 日あたりの 発現件数	発現割合%	30 日あたりの 発現件数
投与 0～2 週	7.7 (4)	0.34±1.20	11.1 (6)	0.62±2.31	5.7 (3)	0.17±0.76
投与 2～4 週	17.3 (9)	0.53±1.48	7.4 (4)	0.17±0.59 ^{a)}	9.4 (5)	1.19±5.08 ^{b)}
投与 4～8 週	19.2 (10)	0.63±1.80	20.4 (11)	0.53±1.13 ^{c)}	13.2 (7)	0.54±1.93 ^{d)}
投与 8～12 週	26.9 (14)	0.56±1.33 ^{b)}	18.5 (10)	0.43±1.24 ^{d)}	11.3 (6)	0.34±1.16 ^{e)}
投与 12～24 週	25.0 (13)	0.31±0.69 ^{a)}	25.9 (14)	0.38±0.89 ^{d)}	18.9 (10)	0.19±0.46 ^{f)}
最終観察時	—	0.29±0.67	—	0.35±0.85	—	0.27±0.85

発現割合%（発現例数）、30 日あたりの発現件数：平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 52 例、b) 51 例、c) 50 例、d) 49 例、e) 48 例、f) 47 例

抗体産生について、国内 301H 試験、国内 301H 長期試験及び国内市販後調査（PV01）においてインスリン リスプロ抗体、インスリン抗体及びインスリンーインスリン リスプロ交叉抗体の抗体価¹⁵⁾が測

14) 低血糖は、血糖値が 54 mg/dL 未満又は低血糖症状が認められたものと定義された。

15) インスリン抗体、インスリン リスプロ抗体、インスリンーインスリン リスプロ交叉抗体は RIA-PEG 法を用いて測定し、標識インスリンとの結合率を抗体価として算出した。

定され、海外臨床試験では測定されなかった。国内 301H 試験及び国内 301H 長期試験の本剤群におけるインスリン抗体価に関する結果は、表 26 のとおりであった。各抗体価のベースラインからの変化量について、いずれの試験においても単独投与と強化療法で大きな違いは認められなかった。各抗体価に変動が認められた被験者について、国内 301H 試験での本剤の単独投与では強化療法と比較してインスリン抗体及びインスリン-インスリン リスプロ交叉抗体に変動を認めた被験者の割合が高かったが、変動を認めた被験者数はわずかであった。国内 301H 長期試験での本剤の単独投与では、いずれの抗体価についても変動を認めた被験者の割合は、強化療法と同程度か低い傾向が認められた。

表 26 本剤群の各療法別での抗体価の変化（国内 301H 試験、国内 301H 長期試験：安全性解析対象集団）

評価項目	単独投与			強化療法		
	ベースライン ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{a)}	変動を認めた被験者の割合 ^{b)}	ベースライン ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{a)}	変動を認めた被験者の割合 ^{b)}
国内 301H 試験	例数	26例	24例	183例	158例	158例
	インスリン リスプロ抗体	0.3	-0.1	0 (0)	0.3	0.0
	インスリン抗体	0.1	0.1	4.2 (1)	0.4	-0.1
	インスリン-インスリン リスプロ交叉抗体	1.1	0.2	12.5 (3)	2.9	0.0
国内 301H 長期試験	例数	22例	21例	155例	134例	134例
	インスリン リスプロ抗体	0.3	0.0	0 (0)	0.3	0.0
	インスリン抗体	0.1	0.0	0 (0)	0.4	-0.1
	インスリン-インスリン リスプロ交叉抗体	0.9	0.1	9.5 (2)	3.0	0.2

a) 結合率%、中央値

b) 変動を認めた被験者の割合：抗体価がベースラインの 2 倍を超え、かつ正常域を逸脱した被験者の割合%（該当例数）

国内市販後調査（PV01）において抗体検査を実施した症例について、ベースラインから各評価時点までの抗体価¹⁵⁾の変化量は表 27 のとおりであり、単独投与と強化療法で大きな違いは認められなかった。

表 27 各療法別でのベースラインから各評価時点までの抗体価の変化量（国内市販後調査（PV01）：抗体調査対象集団）

評価項目	ベースライン	投与 24 週時 までの変化量	投与 48 週時 までの変化量	投与 72 週時 までの変化量	投与 96 週時 までの変化量
単独投与	例数	19例	15例	18例	15例
	インスリン抗体	0.2	0.3	0.25	0.0
	インスリン リスプロ抗体	0.1	0.1	0.1	0.0
	インスリン-インスリン リスプロ交叉抗体	0.9	0.0	-0.3	-0.4
強化療法	例数	77例	53例	71例	61例
	インスリン抗体	0.3	0.2	0.0	0.0
	インスリン リスプロ抗体	0.2	0.0	0.0	0.0
	インスリン-インスリン リスプロ交叉抗体	2.9	0.3	-0.1	0.2

結合率%、中央値

本剤は 1995 年に世界で初めて販売開始されて以降、2015 年 4 月 30 日までの全世界での曝露人・年（リスプロ混合製剤を含む）は累計 6800 万人・年と推計され、本邦においても 2001 年に販売開始されて以降、2015 年 11 月 30 日までに 151 万人に投与されたと推計される（リスプロ混合製剤を含む）。これまでの製造販売後安全性報告において国内外で本剤の安全性が確認されており、強化療法や単独投与等のインスリン療法の種類に依存した新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上の国内外の臨床試験及び国内市販後調査等を踏まえ、本剤の単独投与は強化療法と比較して安全性プロファイルに大きな違いはなく、本剤の単独投与時の安全性に特段の懸念は認められないと考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験及び国内市販後調査の結果から、本剤の単独投与における有害事象の発現状況は、強化療法と比較して大きな違いはなく、低血糖リスクは強化療法と比較

して高くなる傾向は認められないことを確認した。また、本剤の単独投与と強化療法の抗体産生の状況に大きな違いはなく、本剤の単独投与に特段の懸念は認められないことを確認した。したがって、本剤の単独投与特有の安全性の懸念はない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.3 単独投与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。本剤の有効成分であるインスリン リスプロ（遺伝子組換え）は、現在、バイアル製剤、カートリッジ製剤及びキット製剤が承認されている。バイアル製剤ではインスリンポンプ療法での使用を考慮して、用法・用量は単独投与が可能な記載となっているが、カートリッジ製剤及びキット製剤では、「本剤は、持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。」と記載されており、持続型インスリン製剤との併用を必須とするような用法・用量の記載となっている。しかしながら、「糖尿病治療ガイド 2014-2015」（日本糖尿病学会編. 文光堂; 2014）には、基礎インスリン分泌能が保たれている患者に対して、超速効型インスリン製剤の毎食直前 3 回投与が記載されており、基礎インスリン製剤と併用しない超速効型インスリン製剤の単独投与がインスリン療法の一つとして認知されている。また、2 型糖尿病患者にインスリン製剤を投与する際には、超速効型インスリン製剤の毎食直前投与より開始し、その後も空腹時血糖値がコントロールし難い場合には基礎インスリン製剤の補充を考慮することが、低血糖のリスクが低く、安全で効果的な選択肢であるとする報告がある（糖尿病 2007; 50: 385-391）。実際に、本剤の国内市販後調査（PV01）においても単独投与が行われており、28%（845/3026 例）の被験者が本剤の単独投与を行っていた。このように、臨床現場では既に本剤の単独投与が実際に行われている状況にある。バイアル製剤はほぼインスリンポンプ療法に使用され、それ以外のほとんどの患者にはカートリッジ製剤又はキット製剤が使用されていることから、カートリッジ製剤及びキット製剤についても単独投与を可能とする用法・用量へ変更することにより、超速効型インスリン製剤の単独投与が検討される患者にとって、有用な治療選択肢を提供できると考える。

機構は、超速効型インスリン製剤の単独投与が既にインスリン療法の一つとして認知されており、臨床現場においても本剤の単独投与が行われていること、国内外の臨床試験及び国内市販後調査における本剤の単独投与の有効性及び安全性等を踏まえると申請者の見解は理解でき、本剤の単独投与は、インスリン療法が適応となる糖尿病患者における治療選択肢の 1 つになり得ると考える。

7.R.4 用法・用量について

機構は、以下のように考える。国内 301H 試験、国内 301H 長期試験、国内市販後調査等の成績から本剤の単独投与の有効性及び安全性を検討した結果、強化療法の有効性及び安全性と比較して特段の問題は認められなかったことから、本剤の単独投与は、インスリン療法が適応となる糖尿病患者における治療選択肢の一つとなり得る。そのため、用法・用量について、単独投与が選択可能となるような記載とすること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.5 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。本剤の国内外の臨床試験成績等を踏まえると、本剤の単独投与における有効性及び安全性について強化療法と比較して特段の問題は認められていない。また、本剤の単独投

与は、臨床現場において既にインスリン療法の一つとして認知されており、本剤の国内市販後調査においても単独投与が行われており、安全性及び有効性の情報が集積されている。このような状況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、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要である。

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

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

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。本剤は単独投与も可能である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考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 2 日

申請品目

[販 売 名] ①ヒューマログ注カート、②ヒューマログ注ミリオペン
[一 般 名] インスリン リスプロ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 25 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。国内 301H 試験において、ヒューマログ注（以下、「本剤」）の単独投与は強化療法と比較して有効性に大きな違いは認められないことが確認されており、国内 301H 長期試験においても、国内 301H 試験と同様に、本剤の単独投与における有効性の維持が確認されている。国内市販後調査（PV01）において、本剤の単独投与が本邦の臨床現場において既に実施されており、単独投与と強化療法で、有効性に大きな違いがないことが確認されている。また、海外で実施された本剤の単独投与に関する臨床試験においても有効性が認められ、本薬の国内外の薬物動態及び薬力学には大きな違いはないことが確認されている。以上を踏まえると、本剤の単独投与における有効性は認められていると解釈して差し支えない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内外の臨床試験及び国内市販後調査の結果から、本剤の単独投与における有害事象の発現状況は、強化療法と比較して大きな違いはなく、低血糖リスクが強化療法と比較して高くなる傾向は認められない。また、本剤の単独投与と強化療法の抗体産生の状況に大きな違いはなく、本剤の単独投与に特段の懸念は認められない。したがって、本剤の単独投与特有の安全性の懸念はない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。

1.3 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内 301H 試験、国内 301H 長期試験、国内市販後調査（PV01）等の成績から本剤の単独投与の有効性及び安全性を検討した結果、強化療法の有効性及び安全性と比較して特段の問題は認められなかったことから、本剤の単独投与は、インスリン療法が適応となる糖尿病患者における治療選択肢の一つとなり得ると判断した。インスリン リスプロ (遺伝子組換え) のバイアル

製剤ではインスリンポンプ療法での使用を考慮して、用法・用量は単独投与が可能な記載となっているが、カートリッジ製剤及びキット製剤では、用法・用量に「本剤は、持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。」と記載され、持続型インスリン製剤との併用を必須とするような記載となっている。カートリッジ製剤及びキット製剤の用法・用量についても、単独投与が選択可能となる記載とすること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。

機構は、用法・用量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]

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

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が、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。

[効能又は効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法及び用量]

~~本剤は、持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。~~

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに投与回数を増やす。したり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

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が、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

(既承認用法・用量から取り消し線部削除、下線部変更)

以上