

フィアスプ注フレックスタッチ
フィアスプ注ペンフィル
フィアスプ注 100 単位/mL

2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
図目次	6
表目次	8
略語一覧	9
2.5.1 製品開発の根拠	10
2.5.1.1 医療上のニーズと開発の根拠	10
2.5.1.2 Fast-acting insulin aspart (faster aspart)	11
2.5.1.3 Faster aspart の日本での承認申請のための臨床データパッケージ	12
2.5.1.4 規制当局との協議	16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.5.2.1 Faster aspart 製剤開発	17
2.5.2.2 バイオアベイラビリティ	17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	18
2.5.3.1 Faster aspart の臨床薬理プログラム	18
2.5.3.2 薬物動態及び薬力学的作用の評価方法	18
2.5.3.3 吸収増加のメカニズム	18
2.5.3.4 分布、代謝、排泄及び消失	19
2.5.3.5 製剤 (faster aspart 及びノボラピッド®注) 間の比較	19
2.5.3.5.1 薬物動態及び薬力学的作用プロファイル	19
2.5.3.5.2 インスリン曝露の出現及び血糖降下作用の発現	20
2.5.3.5.3 初期のインスリン曝露量及び血糖降下作用	22
2.5.3.5.4 総曝露量及び最高血中濃度ならびに総血糖降下作用及び最大血糖降下作用	23
2.5.3.5.5 後期のインスリンの曝露量及び血糖降下作用	24
2.5.3.5.6 日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者間での薬物動態及び薬力学的作用プロファイルの比較	25
2.5.3.5.7 インスリンポンプを使用して投与した時の薬物動態及び薬力学的作用プロファイル	28
2.5.3.6 Faster aspart の特性－用量反応関係及び被験者内変動	28
2.5.3.7 内因性要因	29
2.5.4 有効性の概括評価	30
2.5.4.1 試験デザインの概観	30
2.5.4.2 統計解析手法	31

2.5.4.2.1	4131 試験及び 4101 試験における estimand	31
2.5.4.2.2	4131 試験及び 4101 試験における階層的検定手順	32
2.5.4.2.3	部分集団における評価	33
2.5.4.2.4	日本人集団と全集団間の一貫性の検討	33
2.5.4.3	検証的検定の結果	34
2.5.4.4	HbA1c の推移 (4131 試験及び 4101 試験)	34
2.5.4.5	食後血糖値 (4131 試験及び 4101 試験)	36
2.5.4.5.1	標準食事負荷試験	36
2.5.4.5.2	血糖自己測定値プロファイル (4131 試験及び 4101 試験)	39
2.5.4.6	1,5-AG (4131 試験及び 4101 試験)	40
2.5.4.7	空腹時血糖値 (4131 試験及び 4101 試験)	42
2.5.4.8	1 型糖尿病患者におけるインスリンポンプを使用した有効性の結果 (3854 試験)	42
2.5.4.9	成人 1 型糖尿病患者における長期有効性の結果 (3852 試験)	45
2.5.4.10	成人 2 型糖尿病患者における有効性の結果 (3853 試験)	47
2.5.4.11	部分集団における有効性の結果	48
2.5.4.11.1	部分集団における有効性の結果 (4131 試験)	48
2.5.4.11.2	日本人集団と全集団における結果の比較 (4131 試験及び 4101 試験)	49
2.5.4.11.3	年齢グループ別の有効性の結果 (4101 試験)	50
2.5.4.12	推奨用法・用量	50
2.5.4.12.1	その他の Bolus インスリン製剤からの切り替え時の初期投与量	50
2.5.4.12.2	Bolus インスリン	51
2.5.4.12.3	Basal インスリン	52
2.5.4.12.4	食後投与	52
2.5.4.12.5	日本人集団と全集団におけるインスリン投与量の比較	53
2.5.4.13	効果の持続	54
2.5.5	安全性の概括評価	56
2.5.5.1	安全性の評価方法	56
2.5.5.1.1	安全性の評価対象集団及び曝露	56
2.5.5.1.2	提示される安全性評価の概要	56
2.5.5.2	有害事象	57
2.5.5.2.1	比較的良好に見られる有害事象	57
2.5.5.2.2	死亡	57
2.5.5.2.3	その他の重篤な有害事象	58
2.5.5.2.4	その他の重要な有害事象	59

2.5.5.2.4.1	試験の中止に至った有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象または投与量の減量に至った有害事象（Basal-Bolus療法における検証的試験）	59
2.5.5.2.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	59
2.5.5.2.5.1	心血管系事象	59
2.5.5.2.5.2	投薬過誤	60
2.5.5.2.5.3	免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）	60
2.5.5.2.5.4	注射部位反応及びリポジストロフィー	61
2.5.5.2.5.5	末梢性浮腫	62
2.5.5.2.5.6	眼障害（糖尿病網膜症及び屈折障害）	62
2.5.5.2.5.7	末梢性ニューロパチー	63
2.5.5.2.5.8	高血糖（4101試験のみ）	63
2.5.5.2.5.9	稀な事象	63
2.5.5.2.5.10	治験薬による病原体感染の疑い	63
2.5.5.2.5.11	海外併合データにおける特に注目すべき有害事象	64
2.5.5.2.6	低血糖	65
2.5.5.3	臨床検査	72
2.5.5.4	抗体の産生	72
2.5.5.5	特別な患者集団	73
2.5.5.5.1	日本人1型糖尿病被験者を対象とした臨床薬理試験における安全性	73
2.5.5.5.2	4131試験（成人1型糖尿病患者）における日本人集団と全集団の安全性の結果の一貫性の検討	74
2.5.5.5.2.1	有害事象	74
2.5.5.5.2.2	重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象	74
2.5.5.5.2.3	低血糖	74
2.5.5.5.3	4101試験（小児及び青年期の1型糖尿病患者）における日本人集団と全集団の安全性の結果の一貫性の検討	75
2.5.5.5.3.1	有害事象	75
2.5.5.5.3.2	低血糖	75
2.5.5.5.4	成人1型糖尿病患者における内因性及び外因性要因別の検討	75
2.5.5.5.5	小児の年齢グループ別の安全性	75
2.5.5.5.6	妊娠中及び授乳中の安全性	75
2.5.5.6	インスリンポンプ使用時の安全性及びインスリンポンプの適合性	76
2.5.5.6.1	3854試験における安全性（成人1型糖尿病患者におけるインスリンポンプ療法）	76
2.5.5.6.1.1	有害事象	76

2.5.5.6.1.2	重篤な有害事象	76
2.5.5.6.1.3	試験の中止又は投与中止に至った有害事象	77
2.5.5.6.1.4	注入部位反応	77
2.5.5.6.1.5	予定されていない早期の注入セット交換	77
2.5.5.6.1.6	原因が特定できない高血糖	78
2.5.5.6.1.7	低血糖	78
2.5.5.6.2	3931 試験における適合性（成人 1 型糖尿病患者におけるインスリンポンプ療法） ..	79
2.5.5.6.2.1	適合性の結果	79
2.5.5.7	1 型糖尿病患者を対象とした長期安全性の結果（3852 試験）	79
2.5.5.7.1	有害事象	79
2.5.5.7.2	死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	80
2.5.5.7.3	低血糖	80
2.5.5.7.4	バイタルサイン、身体所見及び臨床検査値	80
2.5.5.8	2 型糖尿病患者を対象とした安全性の結果（3853 試験）	80
2.5.5.8.1	有害事象	80
2.5.5.8.2	死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	81
2.5.5.8.3	低血糖	81
2.5.5.8.4	バイタルサイン、身体所見及び臨床検査値	81
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	82
2.5.6.1	疾患領域	82
2.5.6.2	ベネフィット	83
2.5.6.3	リスク	85
2.5.6.4	ベネフィットーリスク評価	87
参考文献	89

図目次

	ページ
図 2.5.1-1	Faster aspart の日本での承認申請のための臨床データパッケージに含める臨床試験の概要..... 13
図 2.5.3-1	日本人成人 1 型糖尿病患者を対象とした faster aspart 又はノボラピッド®注 (0.2 単位/kg) の投与後 0~2 時間の平均インスリン アスパルト濃度推移プロファイル (上) 及び平均グルコース注入速度推移プロファイル (下) (3918 試験: 評価資料) 20
図 2.5.3-2	日本人成人 1 型糖尿病患者における初期のインスリン アスパルト曝露量 (AUC _{1Asp}) の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間 (3918 試験: 評価資料) 22
図 2.5.3-3	日本人成人 1 型糖尿病患者における初期の血糖降下作用 (AUC _{GIR}) の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間 (3918 試験: 評価資料) 23
図 2.5.3-4	日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 又はノボラピッド®注の投与後 0~2 時間の平均インスリン アスパルト濃度推移プロファイル [3918 試験 (日本人) 及び 3978 試験 (白人): 評価資料] 25
図 2.5.3-5	日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart (左) 又はノボラピッド®注 (右) の投与後 0~6 時間の平均インスリン アスパルト濃度推移プロファイル [3918 試験 (日本人) 及び 3978 試験 (白人): 評価資料] 26
図 2.5.3-6	成人 1 型糖尿病患者を対象とした faster aspart 又はノボラピッド®注の平均インスリン アスパルト濃度推移プロファイル (左) 及び平均グルコース注入速度推移プロファイル (右) (ベースライン値で補正済み) (3890 試験: CSII 試験) 28
図 2.5.4-1	4131 試験及び 4101 試験での検証的統計解析に関する階層的検定手順..... 33
図 2.5.4-2	HbA1c の平均 (実測値) の経時推移及び 26 週の推定値 (最小二乗平均) —in-trial 観察期間—最大の解析対象集団—全集団 [4131 試験 (上) 及び 4101 試験 (下)] 36
図 2.5.4-3	ベースライン (上) 及び 26 週 (in-trial 観察期間) (下) の食後血糖増加量 (標準食事負荷試験) の平均 (実測値) の推移—最大の解析対象集団—全集団 (4131 試験) 38
図 2.5.4-4	1,5-AG の平均 (実測値) の経時推移及び 26 週の推定値 (最小二乗平均) —in-trial 観察期間—最大の解析対象集団—全集団 [4131 試験 (上) 及び 4101 試験 (下)] 41
図 2.5.4-5	HbA1c の平均 (実測値) の経時推移及び 16 週の推定値 (最小二乗平均) —in-trial 観察期間—最大の解析対象集団 (3854 試験) 43
図 2.5.4-6	ベースライン (上) 及び 16 週 (in-trial 観察期間) (下) の食後血糖値 (標準食事負荷試験) の平均 (実測値) の推移—最大の解析対象集団 (3854 試験) 44
図 2.5.4-7	HbA1c の平均 (実測値) の経時推移—最大の解析対象集団 (3852 試験) 46

図 2.5.4-8	HbA1c の平均（実測値）の経時推移—最大の解析対象集団（3853 試験）	47
図 2.5.5-1	治験薬投与下で発現した食事開始からの経過時間に関連する重大な又は血糖値確定低血糖の統計解析—フォレストプロット—on-treatment 観察期間—最大の解析対象集団（4131 試験）	67
図 2.5.5-2	治験薬投与下で発現した食事に関連した重大な又は血糖値確定低血糖の統計解析—フォレストプロット—on-treatment 観察期間—最大の解析対象集団（4101 試験）	71

表目次

	ページ
表 2.5.1-1	日本での承認申請のための臨床データパッケージに評価資料として含める臨床試験の一覧..... 14
表 2.5.1-2	有効性及び安全性の評価を補足するデータとして臨床データパッケージに含める臨床試験の一覧..... 15
表 2.5.3-1	日本人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露の出現 (3918 試験 : 評価資料) 21
表 2.5.3-2	日本人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の発現 (3918 試験 : 評価資料) 21
表 2.5.3-3	日本人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルトの総曝露量 ($AUC_{IAsp,0-12h}$) 及び最高血清中インスリン アスパルト濃度 ($C_{max,IAsp}$) (3918 試験 : 評価資料) 23
表 2.5.3-4	日本人成人 1 型糖尿病患者における総血糖降下作用 ($AUC_{GIR,0-12h}$) 及び最大血糖降下作用 (GIR_{max}) (3918 試験 : 評価資料) 24
表 2.5.3-5	日本人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルトの投与後後期のインスリン曝露及び曝露持続時間 (3918 試験 : 評価資料) 24
表 2.5.3-6	日本人成人 1 型糖尿病患者における投与後後期の血糖降下作用及び作用持続時間 (3918 試験 : 評価資料) 25
表 2.5.3-7	日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルトの総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度 [3918 試験 (日本人) 及び 3978 試験 (白人) : 評価資料] 26
表 2.5.3-8	日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者における AUC_{GIR} [3918 試験 (日本人) 及び 3978 試験 (白人) : 評価資料] 27
表 2.5.3-9	日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者における総血糖降下作用及び最大血糖降下作用 [3918 試験 (日本人) 及び 3978 試験 (白人) : 評価資料] 27
表 2.5.4-1	無作為割り付け後 26 週の食後血糖増加量 (標準食事負荷試験) の統計解析—in-trial 観察期間—最大の解析対象集団—全集団 (4131 試験) 39
表 2.5.5-1	治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象の要約—海外併合データ—安全性解析対象集団..... 64
表 2.5.5-2	投与週別の抗インスリン アスパルト抗体価 (% B/T) (4131 試験及び 4101 試験) 73
表 2.5.5-3	注入セットの交換 (3854 試験) 78

略語一覧

ADA	:	American Diabetes Association (米国糖尿病学会)
AE	:	adverse event (有害事象)
AG	:	anhydroglucitol (アンヒドログルシトール)
AUC	:	area under the concentration-time curve (濃度-時間推移曲線下面積)
BG	:	blood glucose [血糖 (値)]
BMI	:	body mass index [体容量指数: 体重(kg)/身長(m) ²]
CL	:	Clearance (クリアランス)
CRF	:	case report form (症例報告書)
CSII	:	continuous subcutaneous insulin infusion (持続皮下インスリン注入)
CTR	:	clinical trial report (総括報告書)
E	:	number of events (発現件数)
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay (酵素免疫吸着測定法)
EOT	:	end of text
ETD	:	estimated mean treatment difference (投与群間差の推定値)
FDA	:	US Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
GCP	:	good clinical practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)
GIR	:	glucose infusion rate (グルコース注入速度)
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin (糖化ヘモグロビン)
IAsp	:	insulin aspart (インスリン アスパルト)
ISPAD	:	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (国際小児思春期糖尿病学会)
PD	:	Pharmacodynamic (薬力学的作用)
PPG	:	postprandial glucose (食後血糖値)
PYE	:	patient years of exposure
s.c.	:	subcutaneous (皮下)
SD	:	standard deviation (標準偏差)
T1DM	:	type 1 diabetes mellitus (1型糖尿病)
T2DM	:	type 2 diabetes mellitus (2型糖尿病)

本概括では、本剤（治験成分記号：NN1218）は faster aspart（fast-acting insulin aspart）」と記載し、本剤と同じインスリン アスパルトを有効成分とする、現在市販されている製剤をノボラピッド[®]注と記載する。

Faster aspart を用いて実施されたすべての臨床試験は、プロジェクト名（NN1218）の後に 4 桁の固有の番号をつけて NN1218-4131 のように表記する。本概括では、4 桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」と表記する。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 医療上のニーズと開発の根拠

血糖コントロールは糖尿病管理の基本であり、長期血糖コントロールの改善は1型及び2型糖尿病患者の合併症の発現及び進展を抑制することが示されてきた¹。空腹時血糖及び食後血糖の双方が全般的な血糖コントロールに寄与し、食後血糖コントロールも HbA1c の改善をもたらすと考えられている。HbA1c が低下した場合、HbA1c に対する食後血糖の相対的な寄与は増加する²。したがって、HbA1c の治療目標（7%未満）の達成には空腹時高血糖の改善に加え食後過血糖の是正も重要であり、糖尿病患者の血糖コントロールを最適化するための基本的な治療目標として、食後血糖のコントロールの必要性が認識されている^{1,2,3,4,5,6,7}。Bolus インスリン（速効型インスリン製剤及び超速効型インスリンアナログ製剤）を含むインスリン製剤は、すべての利用可能な糖尿病治療の中で最も強力な血糖降下作用を有する。超速効型インスリンアナログ製剤を用いた治療の目標は、初期の血糖増加を抑えることで食後血糖値の増加を抑制することである⁸。超速効型インスリンアナログ製剤には、生理的なインスリン反応により近づけるために、現在利用できる Bolus インスリン製剤よりも速い吸収をもたらす製剤という、アンメットメディカルニーズが存在する。

食事時インスリン（Bolus インスリン）の投与には多くの克服すべき事項があり、各患者の生活習慣や生活嗜好によって、投与のタイミングを考慮したり、食事の種類に基づいて投与を行う必要がある。海外では、Bolus インスリンを食前に投与することで良好な血糖コントロールが得られるにも関わらず、多くの割合の糖尿病患者が日常的に食事中又は食後に Bolus インスリンを投与しているという調査結果が得られている^{9,10}。本邦においても、小児／成人の1型及び2型糖尿病患者を対象とした超速効型インスリンアナログ製剤の食後投与の使用経験に関する調査報告がある。浦上らは、18歳未満の1型糖尿病患者944例の診療を行っている47名の医師を対象とした超速効型インスリンアナログ製剤の使用に関する調査結果を報告している¹¹。本調査では、20名（43.5%）の医師が超速効型インスリンアナログ製剤を食後に投与した経験があると回答している（有効回答46名）。また、インスリン頻回注射療法を1年以上実施している2型糖尿病患者100例に行った別のアンケート調査では、50%の患者が超速効型インスリンアナログ製剤の食後投与に前向きであったという結果が得られている¹²。したがって、血糖降下作用の発現がより速くなることで食後投与が可能になり、患者がより柔軟に投与を行うことができる Bolus インスリン製剤という、アンメットメディカルニーズが存在する。

インスリン投与に柔軟性を持たせることは、インスリンポンプによる持続皮下インスリン注入（CSII）療法を用いることでも可能である。インスリンポンプは持続的な Basal インスリン注入に加えて、患者が投与したいときに Bolus 投与を追加できるため、CSII 療法ではインスリン頻回注射療法で必要とされる厳密な投与計画は不要である。成人日本人1型糖尿病患者の7%が CSII 療法を実施していると推定されている（2016年のデータ）¹³。日本では CSII 療法を行っている患者数は増加しており、その増加は小児患者で特に顕著である。

2.5.1.2 Fast-acting insulin aspart (faster aspart)

Fast-acting insulin aspart (faster aspart) は、既承認の超速効型インスリンアナログのノボラピッド®注と同じ有効成分であるインスリンアスパルト（遺伝子組換え）を含有し、ノボラピッド®注と比較して血糖降下作用がより速く発現する Bolus インスリンとして開発された製剤である。ノボラピッド®注は 2001 年に販売され、2009 年 10 月に再審査期間を終了している。

Faster aspart は、インスリン作用の発現がより速くなるようノボラピッド®注の処方を変更した製剤であり、これにより薬剤学的特性がノボラピッド®注と異なる。添加剤として追加されたニコチン酸アミドは、インスリンアスパルトの皮下投与後初期の吸収が速くなることに寄与しており、これによりノボラピッド®注と比較して初期の血糖降下作用が大きくなる。また、L-アルギニン塩酸塩は faster aspart 製剤の安定剤として追加されている。各添加剤の安全性プロファイルはよく知られている。両添加剤は日本薬局方に収載されており、各添加剤の一日最大使用量は、日本で承認されている一日最大使用量をを超えていない¹⁴。

Faster aspart は、現在利用可能な治療法と比較して、食事時のより生理的なインスリン分泌パターンを模倣することを目指して開発した。Faster aspart は、インスリンアスパルトが血中により速く吸収されることで、ノボラピッド®注とは異なる薬物動態及び薬力学的作用プロファイルを示し、血糖降下作用の発現がより速くなり、食後血糖値の上昇を効果的に抑制し、食後血糖コントロールを改善する。Faster aspart は、インスリン作用の発現が速いことから、食直前又は食事開始後に投与可能という柔軟な投与方法を提供できる。Faster aspart の安全性プロファイルは、ノボラピッド®注と同様であることが示されている。これらのことから、faster aspart はノボラピッド®注とは異なる製剤であり、新しいカテゴリーに分類され得るインスリン製剤である。

インスリン療法は、個々の患者の治療に対して最も適したインスリン製剤を選択し、適切に投与することにより、より高い治療効果を発揮する。したがって、実臨床において、作用発現、作用持続時間及び最大血糖降下作用を考慮して、様々な種類の Bolus インスリン製剤から最適な製剤を選ぶことができるという選択肢の存在は、医療従事者及び患者にとって理想的であると考えられる。処方を行う医師は、これまでの臨床経験及び患者それぞれの状態に基づいて、患者にとって最適な食事時インスリンを評価することができ、このことにより、低血糖発現のリスクを高めることなく食後血糖値や全般的な血糖コントロールを改善することができるというベネフィットを患者に対し提供することが可能となる。

Faster aspart は、食事時の投与タイミングについて柔軟性をもたせることができ、ノボラピッド®注と比較して、血糖コントロールを悪化させることなくかつ低血糖発現のリスクを高めずに、各食直前又は食事開始後に投与できる製剤である。Faster aspart は、糖尿病患者（成人、小児及び青年期）の治療において持効型インスリン製剤と併用する Basal-Bolus 療法、及びインスリンポンプによる CSII 療法で用いる製剤となる。さらに、必要に応じて医療従事者の監督下で静脈内投与を行うこともできる。投

与タイミングがより柔軟になる **faster aspart** を用いることで、低血糖に対する懸念を増加させることなく利便性が向上し、多くの糖尿病患者のニーズにより近づくと考えられる。

2.5.1.3 Faster aspart の日本での承認申請のための臨床データパッケージ

Faster aspart の日本での承認申請のための臨床データパッケージに含める臨床試験の概要を [図 2.5.1-1](#) に示す。臨床データパッケージでは、6 試験を評価資料とし、日本人被験者が参加した有効性及び安全性を検証する 4131 試験及び 4101 試験ならびに臨床薬理試験の 3918 試験を評価資料とする ([表 2.5.1-1](#))。さらに、インスリンポンプを使用した CSII 療法における有効性及び安全性を検証した 1 つの検証的臨床試験 (3854 試験) ならびに 2 つの臨床薬理試験 (3978 試験及び 3949 試験) を評価資料とする (詳細は [図 2.5.1-1](#) 及び [表 2.5.1-1](#) を参照)。また、2 つの完了した海外の検証的臨床試験 (3852 試験 : 1 型糖尿病患者を対象とした長期安全性、3853 試験 : 2 型糖尿病患者での使用経験) も、4131 試験及び 4101 試験での有効性及び安全性の評価を補足するデータとして臨床データパッケージに含めた (詳細は [図 2.5.1-1](#) 及び [表 2.5.1-2](#) を参照)。なお、3852 試験は母集団薬物動態解析にも含めた。さらに、臨床データパッケージには海外で実施した臨床薬理試験を参考資料とした。

完了した臨床試験の臨床試験概要を [Module 2.7.6](#) に、総括報告書を [Module 5](#) に含めた。

Therapeutic confirmatory and exploratory trials**Basal-bolus trials***Evaluation data*

Trial 4131: Confirmatory basal-bolus trial in T1DM

Trial 4101: Confirmatory basal-bolus trial in T1DM
(Children and adolescents)

Reference data

Trial 3852*: Confirmatory basal-bolus trial in
T1DM

Trial 3853*: Confirmatory basal-bolus trial in
T2DM

Trial 4049: Confirmatory basal-bolus vs. basal in
T2DM

CSII*Evaluation data*

Trial 3854: Confirmatory efficacy and safety pump
trial in T1DM

Reference data

Trial 3931: Confirmatory pump compatibility and
safety trial in T1DM

Trial 3930: Exploratory crossover pump trial with
meal test in T1DM

Clinical pharmacology trials**Trials in healthy subjects***Evaluation data*

Trial 3949: Injection regions and routes of
administration

Trials in T1DM*Evaluation data*

Trial 3918: Japanese subjects

Trial 3978: Non-Japanese subjects

Reference data

Trial 3887: Dose-response

Trial 3888: Children and adolescents

Trial 3889: Mealtime dosing

Trial 3890: Pump trial

Trial 3891: Elderly subjects

Trial 3921: Postmeal dosing

Shaded text: trials including Japanese subjects. *: Supportive efficacy and safety data. T1DM: Type 1 diabetes mellitus; T2DM: Type 2 diabetes mellitus

図 2.5.1-1 Faster aspart の日本での承認申請のための臨床データパッケージに含める臨床試験の概要

表 2.5.1-1 日本での承認申請のための臨床データパッケージに評価資料として含める臨床試験の一覧

試験 ID	試験対象集団	投与期間及び投与方法	無作為割り付け被験者数	主要目的及び試験デザイン
臨床薬理試験				
3918 試験	成人日本人 1 型糖尿病患者	単回投与 正常血糖 クランプ	50	日本人 1 型糖尿病患者を対象として faster aspart 及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、2 期、クロスオーバー試験
3978 試験	成人非日本人 1 型糖尿病患者	単回投与 正常血糖 クランプ	52	非日本人 1 型糖尿病患者を対象として faster aspart、FIA (R) (faster aspart の初期の処方製剤) 及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、3 期、クロスオーバー試験
3949 試験	成人非日本人健康被験者	単回投与 正常血糖 クランプ	22	健康非日本人被験者を対象として faster aspart を異なる投与部位（腹部、大腿部及び上腕）に皮下投与あるいは筋肉内投与及び静脈内投与したときの薬物動態特性を検討する、1 施設、無作為割り付け、非盲検、単回投与、5 期クロスオーバー試験
検証的臨床試験				
4131 試験	成人 1 型糖尿病患者	26 週 Basal-Bolus 療法 Faster aspart の食後投与 群を含む 3 群	1025 (日本人被験者 245 例)	成人 1 型糖尿病患者を対象としてインスリンデグルデク併用下での faster aspart 及びノボラピッド®注の効果及び安全性を比較する、多施設、多国籍、無作為割り付け、部分的二重盲検、実薬対照、3 群並行群間、treat-to-target 試験 本試験には、2 つの二重盲検の投与群（faster aspart 及びノボラピッド®注を食前投与する群）と 1 つの非盲検の投与群（faster aspart を食後投与する群）を含めた。 食前投与：食事開始の 0～2 分前に投与することと定義 食後投与：食事終了時（食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）に投与することと定義
4101 試験	小児/青年期（1 歳から 17 歳）1 型糖尿病患者	26 週 Basal-Bolus 療法 Faster aspart の食後投与 群を含む 3 群	777 (日本人被験者 66 例)	小児/青年期 1 型糖尿病患者を対象としてインスリンデグルデク併用下での faster aspart 及びノボラピッド®注の効果及び安全性を比較する、多施設、多国籍、無作為割り付け、部分的二重盲検、実薬対照、3 群並行群間、treat-to-target 試験 本試験には、2 つの二重盲検の投与群（faster aspart 及びノボラピッド®注を食前投与する群）と 1 つの非盲検の投与群（faster aspart を食後投与する群）を含めた。 食前投与：食事開始の 0～2 分前に投与することと定義 食後投与：食事開始後 20 分に投与することと定義

試験 ID	試験対象集団	投与期間及び投与方法	無作為割り付け被験者数	主要目的及び試験デザイン
3854 試験	成人非日本人 1 型糖尿病患者	16 週 CSII 療法	472	成人 1 型糖尿病患者を対象として、インスリンポンプを使用して投与した faster aspart とノボラピッド®注の効果及び安全性を比較する、多施設、多国籍、二重盲検、無作為割り付け、実薬対照、2 群並行群間、treat-to-target 試験

表 2.5.1-2 有効性及び安全性の評価を補足するデータとして臨床データパッケージに含める臨床試験の一覧

試験 ID	試験対象集団	投与期間及び投与方法	無作為割り付け被験者数	主要目的及び試験デザイン
検証的臨床試験				
3852 試験	成人非日本人 1 型糖尿病患者	26 +26 週 Basal-Bolus 療法	1143	Basal-Bolus 療法としてインスリン デテムル併用下での faster aspart 及びノボラピッド®注の有効性及び安全性を評価する、多施設、多国籍、無作為割り付け (1:1:1)、並行群間比較試験 本試験には、投与期間が 26 +26 週の 2 つの二重盲検の投与群 (faster aspart 及びノボラピッド®注を食前投与する群) と投与期間が 26 週の 1 つの非盲検の投与群 (faster aspart を食後投与する群) を含めた。 食前投与：食事開始の 0~2 分前に投与することと定義 食後投与：食事開始後 20 分に投与することと定義 プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントについては、最初の 26 週で解析し、安全性情報のさらなる収集を主な目的として、追加 26 週間の投与期間を設けた。
3853 試験	成人非日本人 2 型糖尿病患者	26 週 Basal-Bolus 療法	689	メトホルミン併用下の Basal-Bolus 療法としてインスリン グラルギン併用下での食前投与の faster aspart 及びノボラピッド®注の有効性及び安全性を評価する、多施設、多国籍、無作為割り付け (1:1)、二重盲検、並行群間比較試験 食前投与：食事開始の 0~2 分前に投与することと定義

すべての臨床試験は、ICH-GCP を遵守して実施された。

4131 試験及び 4101 試験は、2007 年 9 月に発出されたガイダンス「国際共同試験に関する基本的考え方（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」¹⁵に従って国際共同試験として実施され、民族的要因を当該ガイダンスに従って評価した。

1 型糖尿病患者は膵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治療が必要である。したがって、日本人及び非日本人の 1 型糖尿病の病態は同様と考える。また、Basal インスリン及び

Bolus インスリンのいずれも、個々の代謝コントロールの状況に応じて投与量の調節を行うため、地域間又は地域内での差を考慮する必要はなく、日本人及び非日本人の1型糖尿病患者を対象とし実施したこれらの国際共同試験により、faster aspart の効果及び安全性を評価することは可能と考えた。

2.5.1.4 規制当局との協議

Faster aspart の臨床開発を行うにあたり、[redacted]年及び[redacted]年に[redacted]回の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言を行っている。これまでの相談では、faster aspart の[redacted]の[redacted]に[redacted]を含める場合の要件について助言を得ている。また、目標とする[redacted]を達成するために計画した、有効性及び安全性を検討する[redacted]の[redacted]試験（[redacted]試験）の[redacted]、日本での承認申請に必要な[redacted]及び日本における[redacted]についても相談を行った。

さらに、[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談を行った。当該対面助言では、[redacted]試験の試験成績を提示し、faster aspart の[redacted]に[redacted]を含めるために、当該試験成績の検討が十分であるかについて相談を行った。さらに、[redacted]試験成績の申請資料における提示方法についても機構の意見を確認した。[redacted]相談における機構の助言を考慮し、申請資料を整備して承認申請を行うこととした。

機構との協議の詳細については、Module 1.5 を参照のこと。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 Faster aspart 製剤開発

Faster aspart の開発中に使用された各製剤の組成を [Module 2.7.1.1.1](#) に示す。ノボラピッド®注と faster aspart の処方間の違いは、皮下投与後初期のインスリンアスパルトの吸収が速くなり、初期の血糖降下作用がノボラピッド®注と比較して大きくなることに寄与するニコチン酸アミドならびに faster aspart 製剤の安定剤として L-アルギニン塩酸塩が添加されていることである。Faster aspart の臨床開発プログラムに含まれるすべての臨床試験は、市販予定の最終処方製剤を用いて実施した。

2.5.2.2 バイオアベイラビリティ

3949 試験の結果に基づくと、腹部、三角筋部（上腕）及び大腿部へ faster aspart を皮下投与した後のインスリンアスパルトの絶対的バイオアベイラビリティは、約 80%であった（[Module 2.7.1.2.1](#)）。

3949 試験では、インスリンアスパルトの曝露の出現（onset of exposure）は、腹部、三角筋部（上腕）及び大腿部へ faster aspart を投与した場合と同様であった（[Module 2.7.1.2.1](#)）。腹部、三角筋部（上腕）及び大腿部へ faster aspart を投与した際の onset of appearance の中央値は約 3 分であり、最高血清中インスリンアスパルト濃度到達時間（ $t_{\max, \text{IAsp}}$ ）の中央値は 50.0～57.5 分であった。初期のインスリン曝露量（ $\text{AUC}_{\text{IAsp}, 0-1\text{h}}$ 及び $\text{AUC}_{\text{IAsp}, 0-2\text{h}}$ ）は、腹部及び三角筋部（上腕）へ投与した場合には同様であったが、大腿部へ投与した場合には小さかった。インスリンアスパルトの総曝露量はいずれの投与部位でも同程度であった。最高血清中インスリンアスパルト濃度については、腹部及び三角筋部（上腕）へ皮下投与した場合には差がみられなかったが、大腿部へ投与した場合には低くなった。これは、ノボラピッド®注¹⁶や他の超速効型インスリンアナログ製剤¹⁷でもみられている事象である。腹部、三角筋部（上腕）及び大腿部へ faster aspart を皮下投与した時の血糖降下作用は同じ範囲内であった（[Module 2.7.2.3.6.3.1](#)）。したがって、faster aspart は、腹部、三角筋部（上腕）又は大腿部のいずれの部位へも皮下投与が可能である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 Faster aspart の臨床薬理プログラム

Faster aspart の臨床薬理プログラムは、1型糖尿病患者を対象とした8つの臨床薬理試験及び健康被験者を対象とした1つの臨床薬理試験で構成され、すべての試験は市販予定の最終処方製剤を用いて実施した(2.5.1.3項)。9つの臨床薬理試験に加え、検証的臨床試験(3852試験、26週)を母集団薬物動態解析に含めた。1つの臨床薬理試験(3918試験)は、日本人被験者を対象として実施した。3918試験の試験デザインは、非日本人(白人)被験者を対象として faster aspart とノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を比較した3978試験を参考にして計画された。臨床薬理プログラムの詳細は Module 2.7.2.1.2 を参照のこと。

2.5.3.2 薬物動態及び薬力学的作用の評価方法

Faster aspart の臨床薬理プログラムに含まれる試験では、試験を通じた比較や試験を併合して解析(併合解析)できるよう、可能な限り試験デザインを標準化した。併合解析は、サンプルサイズが大きくなることで解析結果の信頼性を高めることができ、薬物動態及び薬力学的作用に対する内因性要因の影響について、試験を通じた解析が可能となる。試験デザイン及び試験方法(体重あたりの投与量を用いること、薬物動態のための採血ポイント、薬物濃度測定方法、選択・除外基準ならびに統計解析手法等)は、試験を通じて標準化した。正常血糖クランプを施行した試験では、3918試験を除く他のすべての試験を同一の開発業務受託機関にて実施した。なお、3918試験を含め、すべての試験において、標準化した正常血糖クランプの手順(run-in期間、クランプレベル及び全般的な方法等)が用いられた。

抗インスリン抗体の存在による、あらゆる交絡を避けるために、すべての試験で遊離インスリンアスパルト濃度を測定した。遊離インスリンアスパルト濃度の測定に用いた特異的酵素免疫吸着測定法(ELISA)については Module 2.7.1.1.3 に示した。

Faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用の特性を説明するために、薬物動態及び薬力学的作用プロファイルの特定した時間での構成要素(component)(インスリン曝露の出現/血糖降下作用の発現、初期及び後期のインスリン曝露量/血糖降下作用ならびに総インスリン曝露量/総血糖降下作用)に基づき評価した。これらの構成要素(component)別の検討で用いたエンドポイントを Module 2.7.2.1.6.4.1 に提示した。

2.5.3.3 吸収増加のメカニズム

Faster aspart 製剤の添加剤であるニコチン酸アミドは、ノボラピッド®注と比較して、曝露の出現を速め、初期の曝露量を増加させる。ニコチン酸アミドには、インスリンアスパルトモノマーへの解離を促進し、また投与部位の局所的な血流量を増加させる作用があり(Module 2.6.4.8)、これらの作用が

faster aspart 投与後のインスリン アスパルトの初期の吸収が速くなることに寄与する可能性が示唆された。

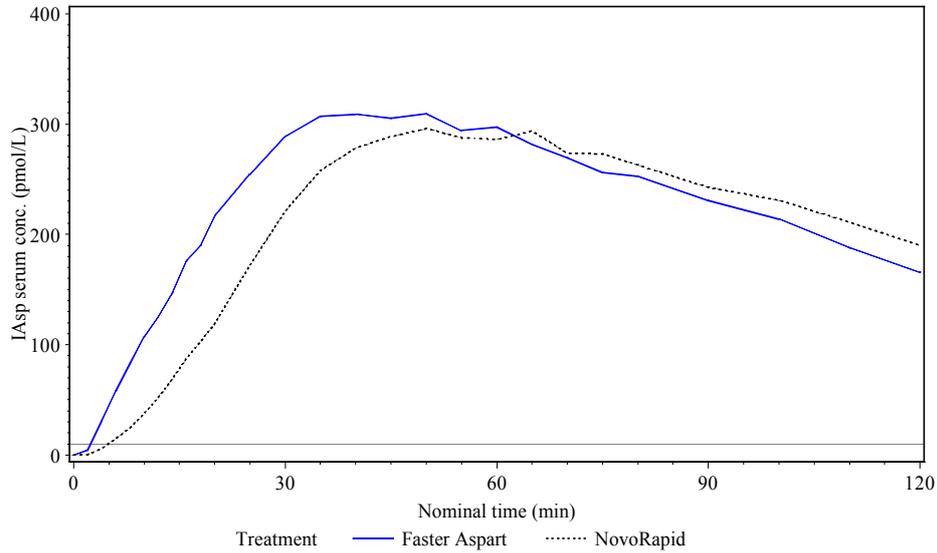
2.5.3.4 分布、代謝、排泄及び消失

インスリンアスパルトは血漿タンパクへの結合率が低く（10%未満）、速効型ヒトインスリンと同様である（M 1.13.01、ノボラピッド®注の初回承認申請時の添付資料概要）。3918 試験では、faster aspart 皮下投与後の終末相半減期の中央値は 50 分であり、ノボラピッド®注と同程度であった（[Module 2.7.2.3.5.4](#)）。3949 試験では、faster aspart 静脈内投与後の終末相半減期の中央値は 9.84 分であった（[Module 2.7.2.3.5.4](#)）。静脈内投与後の分布容積（Vd）は 0.22 L/kg（体重 70 kg の患者では 15.4 L に相当する）であり、ほぼ体内の細胞外液量に相当した（[Module 2.7.2.3.5.5](#)）。

2.5.3.5 製剤（faster aspart 及びノボラピッド®注）間の比較

2.5.3.5.1 薬物動態及び薬力学的作用プロファイル

日本人成人 1 型糖尿病患者を対象とした 3918 試験において、faster aspart の薬物動態プロファイル及び薬力学的作用プロファイルはノボラピッド®注と比較して左にシフトすることが示された（[図 2.5.3-1](#)）。Faster aspart はノボラピッド®注よりも曝露がより速く出現し、初期の吸収速度が増加しており、結果的に作用の発現が速くなり、初期の血糖降下作用が増加した。



Horizontal grey line at 10 pmol/L indicates the LLOQ

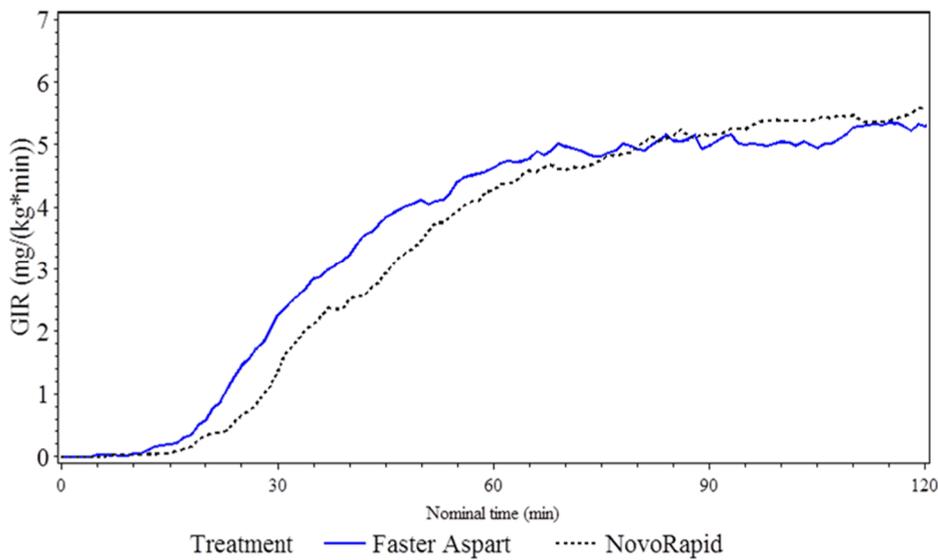


図 2.5.3-1 日本人成人 1 型糖尿病患者を対象とした faster aspart 又はノボラピッド®注 (0.2 単位/kg) の投与後 0~2 時間の平均インスリン アスパルト濃度推移プロファイル (上) 及び平均グルコース注入速度推移プロファイル (下) (3918 試験: 評価資料)

2.5.3.5.2 インスリン曝露の出現及び血糖降下作用の発現

投与後初期の吸収速度及びインスリンアスパルトの曝露の出現は、3つのエンドポイント〔onset of appearance、最高血清中インスリンアスパルト濃度の 50%に到達するまでの時間 (50% $C_{max, IAsp}$ 到達時

間) の推定値及び最高血清中インスリンアスパルト濃度到達時間 ($t_{\max, IAsp}$) を用いて評価した。Onset of appearance、50% $C_{\max, IAsp}$ 到達時間及び $t_{\max, IAsp}$ いずれについても、ノボラピッド®注と比較して faster aspart で統計的に有意に速いことが示された (表 2.5.3-1)。

表 2.5.3-1 日本人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリンアスパルト曝露の出現 (3918 試験 : 評価資料)

Endpoint	Number of subjects		Estimated mean (minutes)		Treatment difference (minutes) [95% CI]	Treatment ratio [95% CI]
	Faster aspart	Novo Rapid®	Faster aspart	Novo Rapid®	Faster aspart - NovoRapid®	Faster aspart / NovoRapid®
Onset of appearance	41	41	2.97	7.05	-4.08 [-4.99;-3.18]	0.42 [0.32;0.53]
Time to 50%$C_{\max, IAsp}$	41	41	19.10	29.26	-10.15 [-12.33;-7.98]	0.65 [0.59;0.72]
$t_{\max, IAsp}$	41	41	53.36	68.73	-15.37 [-24.13;-6.61]	0.78 [0.67;0.90]

Number of subjects: contributing to analysis, CI: confidence interval. Endpoint was analysed using a linear mixed model with treatment and period as fixed effects and subject as a random effect. Ratios and the corresponding CIs were estimated using Fieller's method.

Onset of appearance、50% $C_{\max, IAsp}$ 到達時間及び $t_{\max, IAsp}$ がより速いことから、ノボラピッド®注と比較して faster aspart でインスリンアスパルトの血中への出現が速く、初期の吸収速度が増加することが示された。このことは faster aspart 投与後のインスリンアスパルト濃度-時間推移曲線がノボラピッド®注と比較して左にシフトしていたことと一致していた。

投与後初期の血糖降下作用の発現は 3 つのエンドポイント [作用の発現 (onset of action)、最大グルコース注入速度の 50%に到達するまでの時間 (50% GIR_{\max} 到達時間) の推定値及び最大グルコース注入速度到達時間 ($tGIR_{\max}$)] を用いて評価した。3 つのいずれのエンドポイントについても、ノボラピッド®注と比較して faster aspart で統計的に有意に速いことが示された (表 2.5.3-2)。ノボラピッド®注と比較して faster aspart で、作用の発現 (onset of action) は約 5 分、 $tGIR_{\max}$ は約 19 分速いことが示された。

表 2.5.3-2 日本人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の発現 (3918 試験 : 評価資料)

Endpoint	Number of subjects		Estimated mean (minutes)		Treatment difference (minutes) [95% CI]	Treatment ratio [95% CI]
	Faster aspart	Novo Rapid®	Faster aspart	Novo Rapid®	Faster aspart - NovoRapid®	Faster aspart / NovoRapid®
Onset of action	43	42	20.17	25.46	- 5.29 [- 8.42; -2.16]	0.79 [0.69;0.91]
Time to 50%GIR_{\max}	43	42	37.46	47.43	- 9.97 [-12.78;-7.15]	0.79 [0.74;0.84]
Time to GIR_{\max}	43	42	119.44	137.98	-18.54 [-32.88;-4.20]	0.87 [0.77;0.97]

CI: Confidence interval. Endpoint was analysed using a linear mixed model with treatment and period as fixed effects and subject as a random effect. Ratios and the corresponding CIs were estimated using Fieller's method.

2.5.3.5.3 初期のインスリン曝露量及び血糖降下作用

Faster aspart 投与後のインスリンアスパルト濃度推移プロファイルが左にシフトすることは、投与後初期のインスリンアスパルト濃度－時間推移曲線下面積 (AUC_{IAsp}) に基づく検討においても裏付けられた。

投与後の最初の2時間の部分的な AUC ($AUC_{IAsp,0-15min}$ 、 $AUC_{IAsp,0-30min}$ 、 $AUC_{IAsp,0-1h}$ 、 $AUC_{IAsp,0-90min}$ 及び $AUC_{IAsp,0-2h}$) で示される初期のインスリンアスパルト曝露量 (AUC_{IAsp}) は、いずれもノボラピット®注と比較して faster aspart で統計的に有意に大きかった。初期の曝露量の2つの製剤間の差は、投与後の最初の15分間 ($AUC_{IAsp,0-15min}$) で最も大きくなり、最初の30分間の曝露量 ($AUC_{IAsp,0-30min}$) はノボラピット®注と比較して faster aspart で2倍大きかった (図 2.5.3-2)。

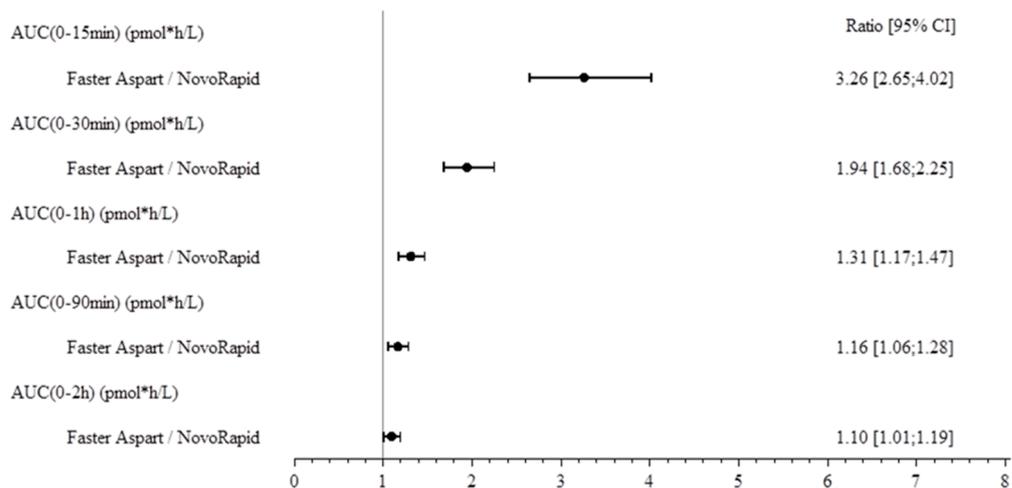


図 2.5.3-2 日本人成人1型糖尿病患者における初期のインスリンアスパルト曝露量 (AUC_{IAsp}) の製剤間の比の推定値及び95%信頼区間 (3918試験：評価資料)

最初の30分間の血糖降下作用 ($AUC_{GIR,0-30min}$) はノボラピット®注と比較して faster aspart で110%大きかった (図 2.5.3-3)。

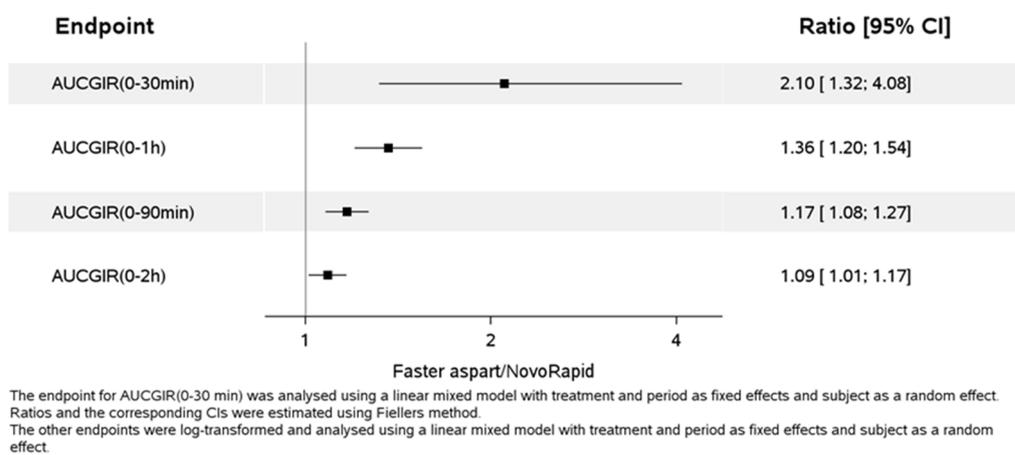


図 2.5.3-3 日本人成人 1 型糖尿病患者における初期の血糖降下作用（AUC_{GIR}）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間（3918 試験：評価資料）

2.5.3.5.4 総曝露量及び最高血中濃度ならびに総血糖降下作用及び最大血糖降下作用

インスリンアスパルトの総曝露量（AUC_{IAsp, 0-12hours}）及び最高血清中インスリンアスパルト濃度（C_{max,IAsp}）は faster aspart とノボラピット®注と同様であった（表 2.5.3-3）。

表 2.5.3-3 日本人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルトの総曝露量（AUC_{IAsp,0-12h}）及び最高血清中インスリンアスパルト濃度（C_{max,IAsp}）（3918 試験：評価資料）

Endpoint	Number of subjects		Estimated mean (pmol*h/L)		Treatment ratio [90% CI]
	Faster aspart	NovoRapid®	Faster aspart	NovoRapid®	Faster aspart/NovoRapid®
AUC _{IAsp, 0-12h}	41	41	640.72	646.07	0.99 [0.96;1.02]
C _{max,IAsp}	Number of subjects		Estimated mean (pmol/L)		Treatment ratio [95% CI]
	Faster aspart	NovoRapid®	Faster aspart	NovoRapid®	Faster aspart/NovoRapid®
C _{max,IAsp}	41	41	319.38	298.45	1.07 [0.96;1.19]

CI: Confidence interval. The endpoint was log-transformed and analysed using a linear mixed model with treatment and period as fixed effects and subject as a random effect.

総血糖降下作用（AUC_{GIR,0-12h}）はノボラピット®注と比較して faster aspart でやや小さく、最大 GIR（GIR_{max}）は製剤間で同様であった（表 2.5.3-4）。

表 2.5.3-4 日本人成人 1 型糖尿病患者における総血糖降下作用 ($AUC_{GIR,0-12h}$) 及び最大血糖降下作用 (GIR_{max}) (3918 試験：評価資料)

Endpoint	Number of subjects		Estimated mean (mg/kg)		Treatment ratio [95% CI]	
	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart/NovoRapid [®]	
$AUC_{GIR,0-12h}$	43	42	1024.53	1103.15	0.93 [0.87;0.99]	
GIR_{max}	Number of subjects		Estimated mean (mg/kg*min)		Treatment ratio [95% CI]	
	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart/NovoRapid [®]	
	43	42	5.33	5.61	0.95 [0.89;1.02]	

CI: Confidence interval. The endpoints were log-transformed and analysed using a linear mixed model with treatment and period as fixed effects and subject as a random effect.

2.5.3.5.5 後期のインスリンの曝露量及び血糖降下作用

ノボラピッド[®]注と比較して、faster aspart 投与後のインスリンアスパルト濃度推移プロファイルが後半部分を含め、全体的に左にシフトすることが、投与後後期のインスリン曝露量及び曝露持続時間の検討においても裏付けられた (表 2.5.3-5)。

表 2.5.3-5 日本人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリンアスパルトの投与後後期のインスリン曝露及び曝露持続時間 (3918 試験：評価資料)

Endpoint	Number of subjects		Estimated mean (minutes)		Treatment difference [95% CI]	
	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart-NovovoRapid [®]	
$Time\ to\ late\ 50\%C_{max,IAsp}$	41	41	131.09	155.48	-24.39 [-37.82;-10.97]	
$AUC_{IAsp,2-12\ hours}$	Number of subjects		Estimated mean (pmol h/L)		Treatment ratio [95% CI]	
	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart/NovovoRapid [®]	
	41	41	197.51	225.37	0.88 [0.77; 1.00]	

CI: Confidence interval. Endpoint was analysed using a linear mixed model with treatment and period as fixed effects and subject as a random effect.

GIR_{max} の 50%に減少するまでの時間 (後期 50% GIR_{max} 到達時間) の推定値は、ノボラピッド[®]注と比較して faster aspart で約 12 分速かった。 GIR 推移プロファイルの後半部分の AUC ($AUC_{GIR,2-12h}$) は faster aspart で 16%小さかった (表 2.5.3-6)。

表 2.5.3-6 日本人成人 1 型糖尿病患者における投与後後期の血糖降下作用及び作用持続時間 (3918 試験 : 評価資料)

Endpoint	Number of subjects		Estimated mean (minutes)		Treatment difference [95% CI]
	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart-NovoRapid [®]
Time to late 50%GIR_{max}	43	42	239.16	251.31	-12.15 [-26.33;2.02]
AUC _{GIR, 2-12 hours}	Number of subjects		Estimated mean (pmol h/L)		Treatment ratio [95% CI]
	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart	NovoRapid [®]	Faster aspart/NovoRapid [®]
	43	42	591.96	701.66	0.84 [0.77;0.93]

CI: Confidence interval. Endpoint was analysed using a linear mixed model with treatment and period as fixed effects and subject as a random effect.

2.5.3.5.6 日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者間での薬物動態及び薬力学的作用プロファイルの比較

薬物動態

白人成人 1 型糖尿病患者を対象とした 3978 試験では、血清中インスリン アスパルト濃度—時間推移曲線は、ノボラピッド[®]注と比較して faster aspart で左にシフトし、曝露の出現がより速く、初期の吸収速度がより増加した。日本人被験者 (3918 試験) と同様に白人被験者においても、生体内でより多くのインスリン アスパルトがより速く利用できるようになることが示された (図 2.5.3-4)。

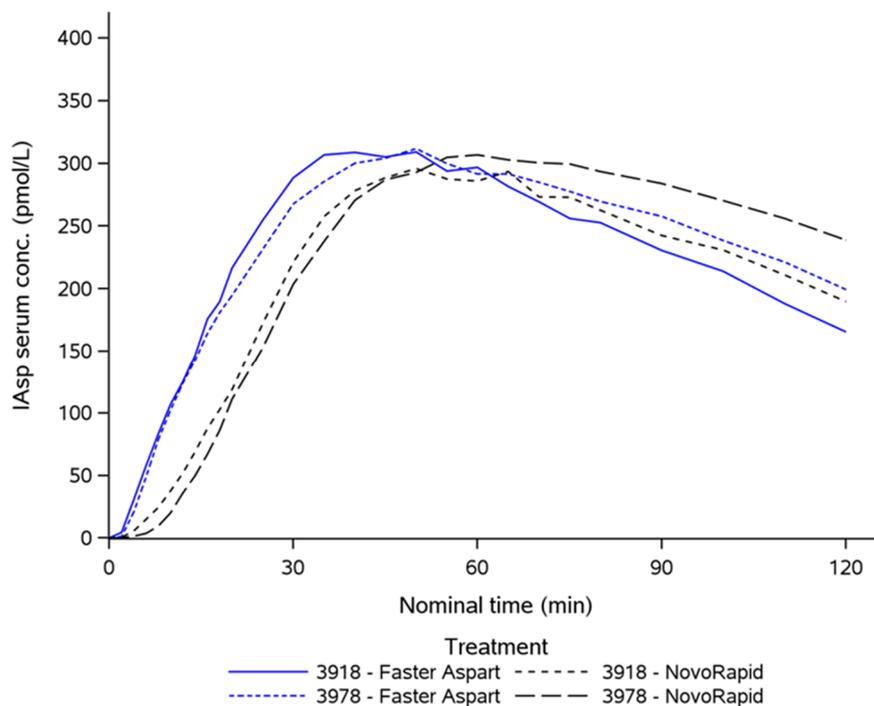


図 2.5.3-4 日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 又はノボラピッド[®]注の投与後 0~2 時間の平均インスリン アスパルト濃度推移プロファイル [3918 試験 (日本人) 及び 3978 試験 (白人) : 評価資料]

Faster aspart とノボラピッド®注のインスリン アスパルト濃度—時間推移曲線は、日本人被験者（3918 試験）と白人被験者（3978 試験）で同様であった（[図 2.5.3-5](#)）。

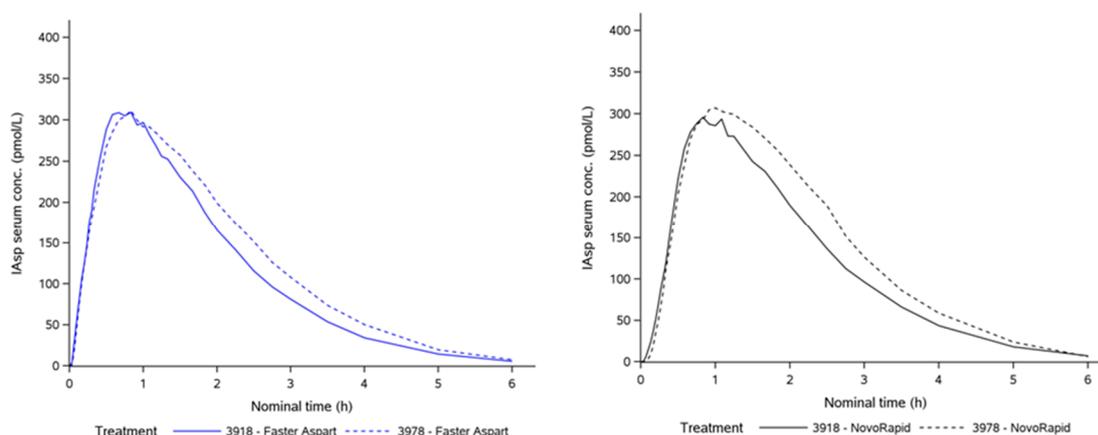


図 2.5.3-5 日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart（左）又はノボラピッド®注（右）の投与後 0～6 時間の平均インスリン アスパルト濃度推移プロファイル〔3918 試験（日本人）及び 3978 試験（白人）：評価資料〕

Faster aspart 皮下投与後の終末相半減期 ($t_{1/2}$) の平均は、白人被験者を対象とした 3978 試験では 56 分であり〔Trial 3978 (M 5.3.4.2) EOT Table 14.2.35〕、日本人被験者を対象とした 3918 試験では 52 分であった〔Trial 3918 (M 5.3.4.2) EOT Table 14.2.38〕。

3918 試験及び 3978 試験の結果に基づくと、faster aspart のインスリン アスパルトの総曝露量 ($AUC_{IAsp,0-12h}$) は白人被験者 (756 pmol*h/L) と比較して日本人被験者 (641 pmol*h/L) でやや小さかったが、最高血清中インスリン アスパルト濃度 ($C_{max,IAsp}$) は日本人被験者と白人被験者で同様であった (いずれの集団でも 319 pmol/L) ([表 2.5.3-7](#))。

表 2.5.3-7 日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルトの総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度〔3918 試験（日本人）及び 3978 試験（白人）：評価資料〕

		Japanese (3918)	White (3978)
$AUC_{IAsp, 0-12hour}$ estimated mean	Faster aspart (pmol*h/L)	640.72	755.74
	NovoRapid® (pmol*h/L)	646.07	786.86
	Treatment ratio [95% CI]*	0.99 [0.96;1.02]	0.96 [0.87;1.06]
$C_{max,IAsp}$ estimated mean	Faster aspart (pmol/L)	319.38	318.51
	NovoRapid® (pmol/L)	298.45	324.42
	Treatment ratio [95% CI]	1.07 [0.96; 1.19]	0.98 [0.90; 1.07]

Number of subjects: Trial 3918; Faster aspart = 41 subjects, NovoRapid® = 41 subjects; Trial 3978; Faster aspart = 51 subjects, NovoRapid® = 51 subjects. * 90% CI for $AUC_{IAsp, 0-12hour}$ in 3918.

3918 試験での日本人被験者における faster aspart 投与後のインスリン アスパルトの総曝露量 (641 pmol*h/L) は、白人成人被験者を対象とした臨床薬理試験の併合解析で算出された総曝露量 (677 pmol*h/L) と同程度であった¹⁸ (Module 2.7.2.3.3.2)。Faster aspart とノボラピッド®注の総曝露量と最高血中濃度について、日本人被験者と白人被験者で同様の傾向がみられた。3918 試験と 3978 試験でみられた faster aspart の薬物動態プロファイルは、白人成人 1 型糖尿病患者対象とした臨床薬理試験を併合したデータとの比較によっても支持された。

薬力学的作用

血糖降下作用は白人被験者と比較して日本人被験者でやや小さかった (表 2.5.3-9)。しかしながら、初期の血糖降下作用はいずれの人種においてもノボラピッド®注と比較して faster aspart で大きかった (表 2.5.3-8)。3918 試験及び 3978 試験でみられた faster aspart の薬力学的作用特性は、白人 1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験の併合解析の結果と日本人被験者における結果の比較からも支持された¹⁸ (Module 2.7.2.3.4.2)。

表 2.5.3-8 日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者における AUC_{GIR} [3918 試験 (日本人) 及び 3978 試験 (白人) : 評価資料]

Trial	AUC _{GIR} (0-30min)	Treatment ratio [95% CI] Faster aspart/ NovoRapid®		
		AUC _{GIR} (0-1hour)	AUC _{GIR} (0-90min)	AUC _{GIR} (0-2hour)
Japanese (trial 3918)	2.10 [1.32; 4.08]	1.36 [1.20; 1.54]	1.17 [1.08;1.27]	1.09 [1.01; 1.17]
White (trial 3978)	1.48 [1.13; 2.02]	1.31 [1.18; 1.46]	1.17 [1.05;1.30]	1.10 [1.00; 1.22]

Number of subjects: Trial 3918; Faster aspart = 43 subjects, NovoRapid® = 42 subjects; Trial 3978; Faster aspart = 51 subjects, NovoRapid® = 51 subjects.

表 2.5.3-9 日本人及び白人成人 1 型糖尿病患者における総血糖降下作用及び最大血糖降下作用 [3918 試験 (日本人) 及び 3978 試験 (白人) : 評価資料]

		Japanese (3918)	White (3978)
AUC _{GIR,0-12h} estimated mean	Faster aspart (mg/kg)	1025	1375
	NovoRapid® (mg/kg)	1103	1405
	Treatment ratio [95% CI]	0.93 [0.87; 0.99]	0.98 [0.87; 1.11]
GIR _{max} estimated mean	Faster aspart (mg/kg/min)	5.33	7.23
	NovoRapid® (mg/kg/min)	5.61	7.11
	Treatment ratio [95% CI]	0.95 [0.89; 1.02]	1.02 [0.93; 1.12]

Number of subjects: Trial 3918; Faster aspart = 43 subjects, NovoRapid® = 42 subjects; Trial 3978; Faster aspart = 51 subjects, NovoRapid® = 51 subjects.

他のインスリン製剤と同様に faster aspart は、各患者のインスリン必要量に基づき投与されることを考慮すると、日本人被験者と白人被験者の間でみられた血糖降下作用の違いに臨床的に意味がある可能性は低いと考えられる。なお、日本人被験者と白人被験者のデータは異なる治験実施医療機関で、

異なる装置を用いて得られた結果であることから、両集団の結果の違いについての解釈には注意を要すると考えられた。

2.5.3.5.7 インスリンポンプを使用して投与した時の薬物動態及び薬力学的作用プロファイル

インスリンポンプを用いた治療は進歩しており、クローズドループ型インスリン注入システムの開発を目指した多くの研究が行われているが、インスリン必要量の把握からインスリン作用の発現までの反応時間の短縮というニーズが未だに存在している。インスリンポンプを使用した CSII 試験（3890 試験）では、faster aspart の t_{max} はノボラピッド®注と比較して 26 分速く（M2.7.2.3.3.3.2）、投与後の最初の 30 分間の初期のインスリン曝露量（ $AUC_{IAsp, 0-30min}$ ）は約 3 倍大きかった。このことは、皮下投与した場合と比較して、インスリンポンプを使用して投与した場合には faster aspart の薬物動態プロファイルがより左にシフトすることを示している（[図 2.5.3-6](#)）。

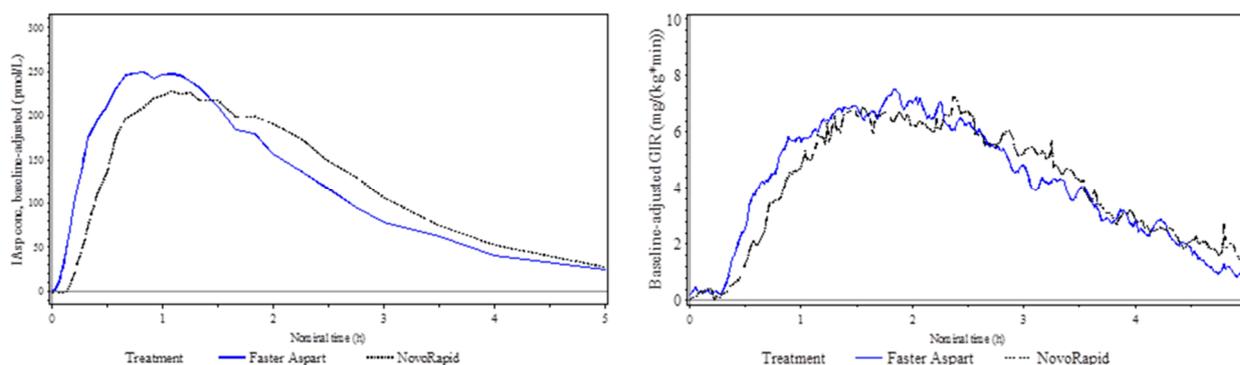


図 2.5.3-6 成人 1 型糖尿病患者を対象とした faster aspart 又はノボラピッド®注の平均インスリンアスパルト濃度推移プロファイル（左）及び平均グルコース注入速度推移プロファイル（右）（ベースライン値で補正済み）（3890 試験：CSII 試験）

インスリンポンプを使用して投与した場合に、faster aspart とノボラピッド®注間の初期及び後期の薬物動態特性の差が、皮下投与時と比較して大きくなったことは、薬力学的作用特性（作用の発現及び後期の血糖降下作用）の差が大きくなったことに反映されていた（Module 2.7.2.3.3.3.3）。Faster aspart とノボラピッド®注間の初期の血糖降下作用の差は、皮下投与した場合と比較してインスリンポンプを使用して投与した場合で大きくなった。総血糖降下作用（ $AUC_{GIR, 0-12h}$ ）と最大血糖降下作用（ GIR_{max} ）は、faster aspart とノボラピッド®注で同様であった（Module 2.7.2.3.4.3）。

2.5.3.6 Faster aspart の特性－用量反応関係及び被験者内変動

0.1 から 0.4 単位/kg の用量範囲において、faster aspart 投与後の最高血清中インスリンアスパルト濃度及びインスリンアスパルトの総曝露量の増加は、用量比例的な増加よりもやや大きかった。一部の被験者が高用量の 0.4 単位/kg より前に用量－反応 S 字曲線の直線部分を超えていたことを考慮すると、

臨床用量範囲内（0.1 から 0.4 単位/kg）において、faster aspart の総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は、用量増加に伴い線形的に増加することが示された（Module 2.7.2.3.5.1 及び Module 2.7.2.3.6.1）。

3887 試験では、1 型糖尿病患者を対象として faster aspart を単回投与したときの薬力学的作用の被験者内変動（日間変動）を検討した。Faster aspart の血糖降下作用の被験者内変動（日間変動）（変動係数で評価）は、初期の血糖降下作用（ $AUC_{GIR,0-1h}$ ）で約 26%、総血糖降下作用（ $AUC_{GIR,0-12h}$ ）で約 18%、及び最大血糖降下作用（ GIR_{max} ）で約 19%であり、いずれにおいても小さかった（Module 2.7.2.3.6.2）。ノボラピッド®注の血糖降下作用の被験者内変動（日間変動）も、faster aspart と同様に小さかった。

1 型糖尿病患者では、faster aspart の臨床用量範囲内（0.1 から 0.4 単位/kg）において、総曝露量（ $AUC_{IAsp,0-12h}$ ）と総血糖降下作用（ $AUC_{GIR,0-12h}$ ）の間には線形の相関関係がみられた。同様に、最高血中濃度（ $C_{max,IAsp}$ ）と最大血糖降下作用（ GIR_{max} ）の間にも相関関係がみられた（Module 2.7.2.3.8）。

2.5.3.7 内因性要因

成人 1 型糖尿病患者でみられた、faster aspart の薬物動態プロファイルがノボラピッド®注と比較して左にシフトし、初期の曝露量が大きくなるという特性は、検討したいずれの集団（男性被験者及び女性被験者ならびに小児、青年期及び高齢の被験者）でも認められた（Module 2.7.2.3.7）。BMI の影響を検討した結果、BMI レベルに関わらず、初期のインスリン曝露量がノボラピッド®注と比較して faster aspart で大きくなる特性が認められた。Faster aspart とノボラピッド®注の製剤間の差は BMI の増加に伴い大きくなった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-24）。

1 型糖尿病患者を対象とした検証的臨床試験（3852 試験）での母集団薬物動態解析に基づき、faster aspart 投与後のインスリン総曝露量に対する腎機能障害の影響を評価した。腎機能障害の程度はクレアチニンクリアランス（CLcr）に基づき、正常（ ≥ 90 mL/min）（546 例）、軽度障害（60～89 mL/min）（115 例）、中等度障害（30～59 mL/min）（21 例）と定義した。Faster aspart 投与後のインスリン総曝露量は、腎機能の低下に伴い増加することが示された。しかしながら、腎機能障害が軽度又は中等度の 1 型糖尿病患者の総曝露量には被験者間でばらつきがみられた（Module 2.7.2.3.7.1.3）。したがって、他のインスリン製剤と同様に、腎機能障害を有する患者では、血糖モニタリングを十分に行い、faster aspart の投与量は患者ごとに調節する必要があると考えられる。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 試験デザインの概観

本概括では、主に、日本人被験者を組み入れた2つの検証的臨床試験（4131試験及び4101試験）を用いて faster aspart の有効性を示した。有効性の結果を [2.5.4.3](#) 項～[2.5.4.7](#) 項に示す。

さらに、4131試験及び4101試験での有効性の評価を補足するため、完了した海外での3つの検証的臨床試験の結果を示した：インスリンポンプを使用した CSII 療法における faster aspart の効果を示した臨床試験〔3854試験：1型糖尿病患者を対象としてインスリンポンプを使用した試験（[2.5.4.8](#)項）〕及び Basal-Bolus 療法を行った2つの試験〔3852試験：1型糖尿病患者を対象とした長期有効性及び安全性（[2.5.4.9](#)項）及び3853試験：2型糖尿病患者での使用経験（[2.5.4.10](#)項）〕。

これらの臨床試験の要約を [表 2.5.1-1](#) 及び [表 2.5.1-2](#) に示す。試験デザインの概略及び説明は [Module 2.7.3.1.3](#) を参照のこと。

インスリンの用量調節方法

検証的試験である4131試験及び4101試験では、**treat-to-target**法の原則に従い実施された。事前に規定した目標血糖値に到達するよう、faster aspart 及び対照薬の投与量を被験者ごとに調節した。

2つの試験は、以下の目標血糖値に到達するために Basal インスリンの投与量を調節する8週間（4131試験）及び12週間（4101試験）の run-in 期間より開始した。

- 4131試験（成人1型糖尿病患者）：朝食前血糖値（血糖自己測定値）の目標値である71～90 mg/dL
- 4101試験（小児及び青年期1型糖尿病患者）：朝食前血糖値（血糖自己測定値）の目標値である71～145 mg/dL

いずれの試験においても、無作為割り付け後は Bolus インスリン投与量の調節に主眼を置き、Basal インスリン投与量の調節は必要に応じて行うこととした。4131試験では、Bolus インスリンの用量は、食前又は就寝時血糖値（血糖自己測定）が目標値71～108 mg/dLとなるよう **treat-to-target**法を用いて調節した。4101試験では、食前血糖値の目標値を71～145 mg/dL、就寝前血糖値の目標値を120～180 mg/dLとした。Faster aspart 又はノボラピット®注の投与量調節は、Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム又はフレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）を用いて行った。

食前投与群の場合、Bolus インスリンは各食事時において食事開始の0～2分前に投与した。Faster aspart（食後投与）群の場合、4131試験では食事終了時（食事が20分で終了しない場合は食事開始後20分）に投与し、4101試験では食事開始後20分に投与した。

試験対象集団

4131 試験では、1108 例を run-in 期間に組み入れた。1025 例の被験者を 3 つの投与群に割り付け比率 1:1:1 で割り付けた。4101 試験では、834 例を run-in 期間に組み入れた。777 例の被験者を 3 つの投与群に割り付け比率 1:1:1 で割り付けた。いずれの試験においても、無作為割り付けされたすべての被験者が治験薬の投与を受けた。いずれの試験においても、試験を完了した被験者の割合は高かった。4131 試験では、無作為割り付けされた被験者のうち 98.2%が試験を完了し、97.5%が投与期間を完了した。4101 試験では、無作為割り付けされた被験者のうち 97.8%が試験を完了し、97.3%が投与期間を完了した。詳細は [Module 2.7.3.3.1](#) を参照のこと。

有効性評価の対象とした 4131 試験及び 4101 試験では、ベースラインの被験者背景、合併症、病型ならびに糖尿病の罹病期間及び重症度について目標とする患者集団を組み入れられるよう選択/除外基準を設定した。4131 試験及び 4101 試験の主な選択/除外基準は [Module 2.7.3.1.3.2](#) を参照のこと。

被験者は、無作為割り付け前 1 週 (4131 試験) 又は 2 週 (4101 試験) に測定した HbA1c に基づき、「HbA1c 9.5%以下」という無作為割り付け基準を満たす必要があった [Trial 4131 (M 5.3.5.1) Section 9.3.3 及び Trial 4101 (M 5.3.5.1) Section 9.3.4]。この HbA1c の無作為割り付け基準を設定することで、被験者を試験へ組み入れる際に、インスリンデグルデクを用いた治療へ効果的に切り替えられたこと (かつ、HbA1c が、切り替え前後で同範囲となる) を保証した。インスリンデグルデクによって安定した Basal インスリンの補充がなされたことを保証するためのものであり、切り替え後に血糖コントロールが目標値に到達するよう Bolus インスリンの投与量を最適化した際の治療間 (faster aspart 又はノボラピッド[®]注) の効果を評価することが可能になると考えられた。

被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することが可能であった。また、安全性上の懸念から、又は試験手順を遵守しない場合には、治験責任医師の判断により被験者の試験への参加を中止させることが可能であった。被験者が治験薬の投与は中止するが、試験への参加は継続することに同意した場合、治験薬の早期投与中止の手順に従うこととした。

2.5.4.2 統計解析手法

2.5.4.2.1 4131 試験及び 4101 試験における estimand

4131 試験及び 4101 試験では 2 つの estimand を定義した。

主要 estimand は、成人 1 型糖尿病患者 (4101 試験では小児及び青年期の 1 型糖尿病患者) を対象として、無作為割り付け後の投与の中止又は補助的治療の実施に関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者の HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量における、faster aspart に無作為割り付けされた被験者及びノボラピッド[®]注に無作為割り付けされた被験者 (いずれもインスリンデグルデク併用下) の治療間差と定義された。

副次的 estimand は、成人の 1 型糖尿病患者（4101 試験では小児及び青年期の 1 型糖尿病患者）を対象として、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量において、26 週後まで治療を継続した場合の faster aspart 及びノボラピッド®注（いずれもインスリン デグルデク 併用下）の治療間差と定義された。

4131 試験では、検証的セカンダリーエンドポイントに対しても、2 つの estimand を同様に定義した。

2 つの estimand を検討するために、2 つの観察期間（in-trial 観察期間及び on-treatment 観察期間）が定義された（観察期間の定義は [Module 2.7.3.1.3.11.2](#) 参照のこと）。主要 estimand 及び 4131 試験における検証的セカンダリーエンドポイントに対する同様の estimand を評価する際には、in-trial 観察期間を用いたが、副次的 estimand 及び 4131 試験における検証的セカンダリーエンドポイントに対する同様の estimand は、in-trial 観察期間を on-treatment 観察期間に置き換えて評価した。4131 試験及び 4101 試験では、大部分の被験者は治療下で試験を継続したため、in-trial 観察期間と on-treatment 観察期間の差はわずかであった。したがって、有効性の結果は主に in-trial 観察期間の結果を提示する。

2.5.4.2.2 4131 試験及び 4101 試験における階層的検定手順

4131 試験及び 4101 試験の主要目的は、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量を指標とした血糖コントロールについて、ノボラピッド®注に対する faster aspart（食前投与）（いずれも、Basal-Bolus 療法におけるインスリン デグルデク 併用下）の効果を、非劣性アプローチを用いて検証することであった。95%信頼区間の上限を非劣性マージンの 0.4%と比較した。0.4%以下の場合、非劣性が示され、効果が検証されたと考えられることとした。それぞれの試験内で、階層的（順序を固定した）検定手順を検証的仮説に適用することで、全体の第一種の過誤確率は強い意味で制御された（[図 2.5.4-1](#)）。階層的検定手順は、臨床的重要性及び faster aspart とノボラピッド®注の期待される治療間差を考慮した帰無仮説の優先順位に基づいていた。それまでのすべての帰無仮説が faster aspart が優れた方向で棄却された解析についてのみ、該当する帰無仮説の棄却が認められることとしていた。階層的検定手順は、主要 estimand のフレームワークの下で適用された。

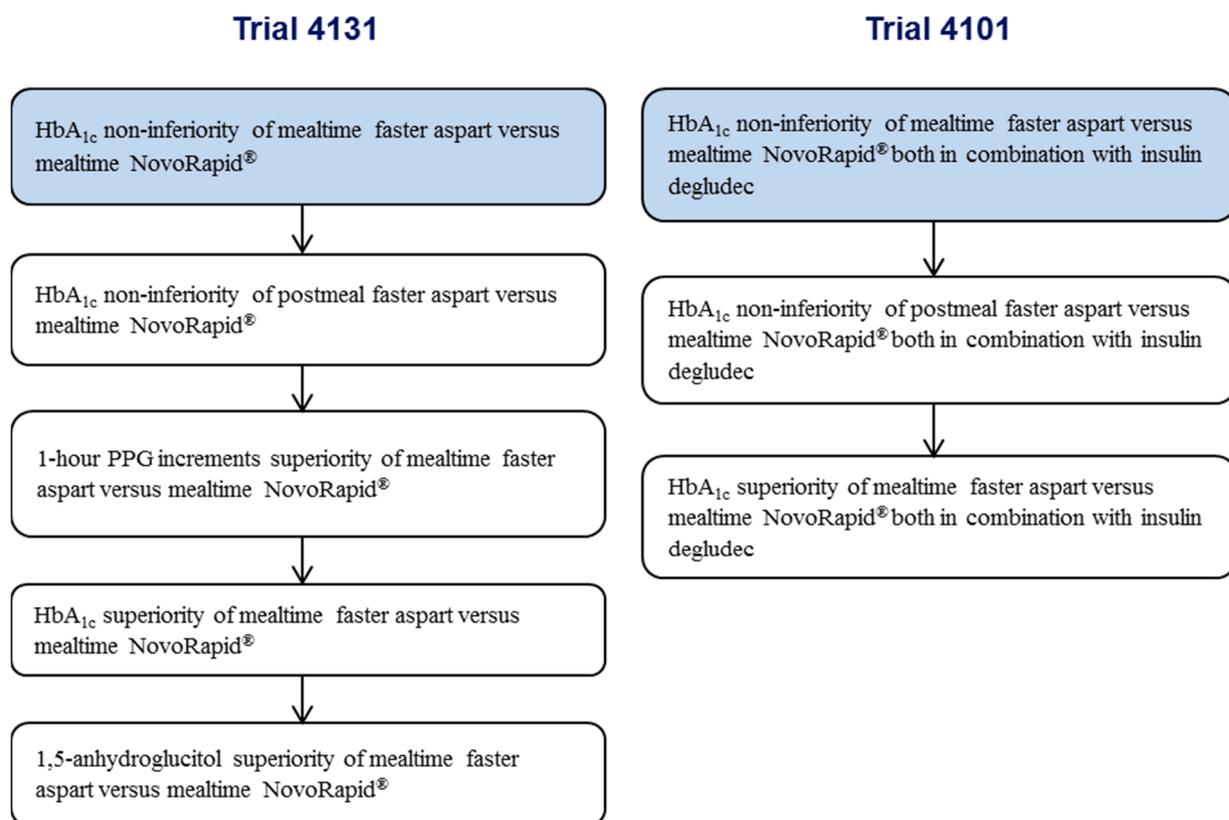


図 2.5.4-1 4131 試験及び 4101 試験での検証的統計解析に関する階層的検定手順

2.5.4.2.3 部分集団における評価

Module 2.7.3.1.3.11.6 の記載に基づき部分集団における評価を行った。

2.5.4.2.4 日本人集団と全集団間の一貫性の検討

4131 試験及び 4101 試験は、2007 年 9 月に発出された「国際共同試験に関する基本的考え方（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」¹⁵に従い、国際共同試験として実施した。4131 試験及び 4101 試験の結果に基づき、有効性及び安全性の結果について日本人集団と全集団間の一貫性を検討した。評価方法の詳細は Module 2.7.3.1.3.11.7 を参照のこと。有効性に関する結果は [2.5.4.11.2](#) 項を、インスリン投与量に関する結果は [2.5.4.12](#) 項を、安全性に関する結果は [2.5.5.5](#) 項を参照のこと。

2.5.4.3 検証的検定の結果

4131 試験

HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。食後1時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証された。HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証されなかったため、階層的検定手順を終了した。

4101 試験

HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注（いずれもインスリン デグルデク併用下）に対する非劣性が検証された。HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注（いずれもインスリン デグルデク併用下）に対する非劣性が検証された。HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注（いずれもインスリン デグルデク併用下）に対する優越性が検証された。

2.5.4.4 HbA1cの推移（4131 試験及び4101 試験）

HbA1cは、糖尿病における長期血糖コントロールの総合的な指標として最も広く受け入れられていると考えられるため¹⁹、各検証的試験でのプライマリーエンドポイントは、HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量とした。

4131 試験では、3つの投与群いずれにおいても、HbA1cの平均（実測値）は、ベースラインから26週までほぼ一定のレベルで推移した（[図 2.5.4-2](#)）。4101 試験では、HbA1cの平均（実測値）は、ベースラインから26週まで、faster aspart（食前投与）群ではほぼ一定のレベルで推移したが、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群ではやや上昇した（[図 2.5.4-2](#)）。

4131 試験では、HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で-0.12%、faster aspart（食後投与）群で-0.002%及びノボラピッド®注群で-0.10%であった。HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。無作為割り付け後26週における変化量の投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は-0.02%（95%信頼区間：-0.11; 0.07）であった。同様に、HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。無作為割り付け

後 26 週における変化量の投与群間差〔faster aspart（食後投与）群—ノボラピッド[®]注群〕の推定値は 0.10%（95%信頼区間：0.004; 0.19）であった。

4101 試験では、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で 0.06%、faster aspart（食後投与）群で 0.35%及びノボラピッド[®]注群で 0.22%であった。無作為割り付け後 26 週における変化量の投与群間差〔faster aspart（食前投与）群—ノボラピッド[®]注群及び faster aspart（食後投与）群—ノボラピッド[®]注群〕の推定値は、それぞれ-0.17%（95%信頼区間：-0.30; -0.03）及び 0.13%（95%信頼区間：-0.01; 0.26）であり、小児及び青年期の 1 型糖尿病患者において faster aspart（食前投与）及び faster aspart（食後投与）のノボラピッド[®]注に対する非劣性が検証された。

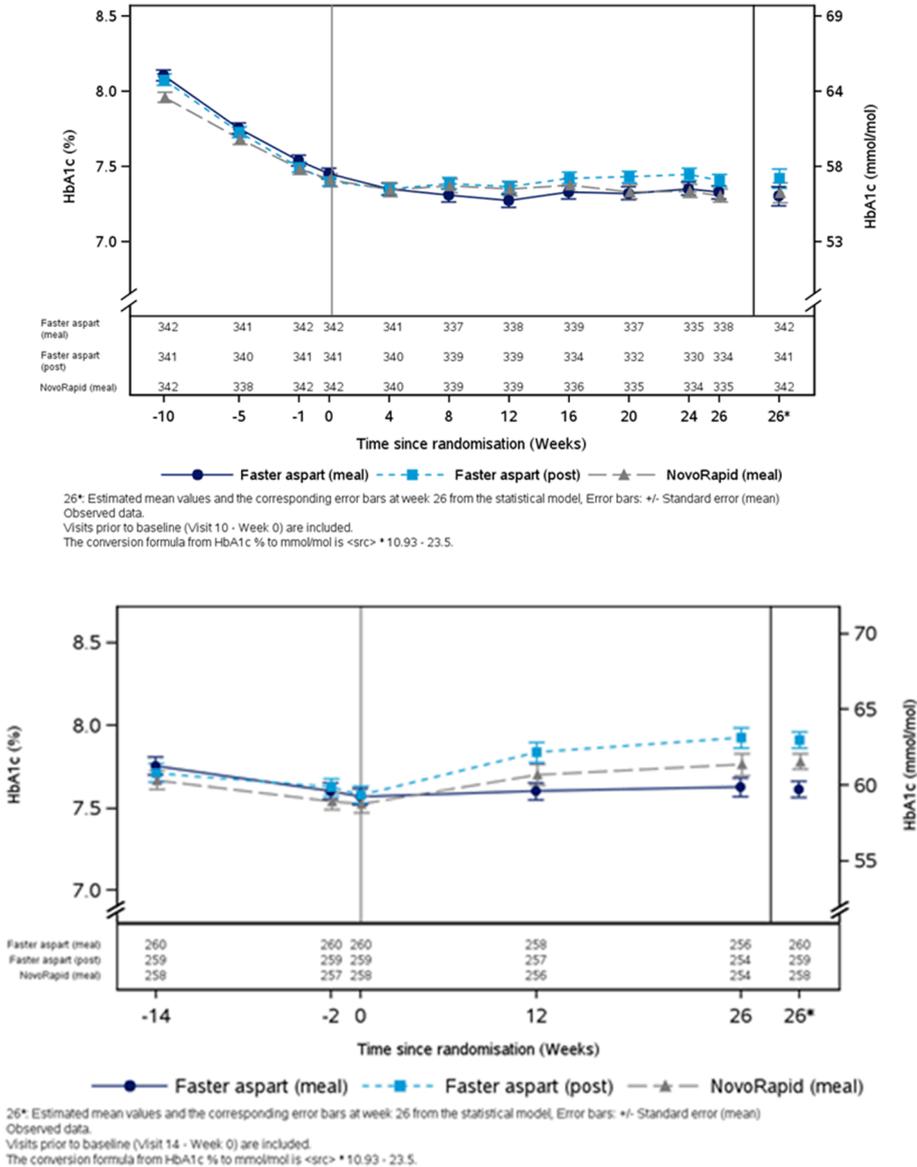


図 2.5.4-2 HbA1c の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）—in-trial 観察期間—最大の解析対象集団—全集団 [4131 試験（上）及び 4101 試験（下）]

2.5.4.5 食後血糖値（4131 試験及び 4101 試験）

2.5.4.5.1 標準食事負荷試験

食後血糖のコントロールは全般的な血糖コントロールに寄与する重要な因子であることが認識されている。4131 試験では、すべての被験者を対象として、4101 試験では、非日本人被験者のサブグループ [faster aspart（食前投与）群 43 例、faster aspart（食後投与）群 48 例及びノボラピッド®注群 44 例]

を対象として、標準食事負荷試験に基づく食後血糖値を評価した。4131 試験では、食後血糖値に関するエンドポイントを食事摂取後 30 分、1、2、3 及び 4 時間の血糖値に基づき算出し、食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量を検証的セカンダリーエンドポイントとして設定した。

4101 試験では、サブグループを対象として、ベースライン及び投与終了時に標準食事負荷試験を行った。標準食事負荷試験を行った日本人被験者はいなかった。結果の詳細は Trial 4101 (M 5.3.5.1) Section 11.3.6 を参照のこと。

食後血糖増加量 (4131 試験)

ベースライン及び無作為割り付け後 26 週の標準食事負荷試験における食後血糖増加量の平均プロファイルを図 2.5.4-3 に示す。ベースラインでは、食後血糖増加量の平均 (実測値) は投与群を通じて同様であった。無作為割り付け後 26 週では、食後 30 分及び 1 時間 (60 分) の血糖増加量の平均 (実測値) は faster aspart (食前投与) 群で最も小さく、faster aspart (食後投与) 群で最も大きかった。食後 2 時間 (120 分)、3 時間 (180 分) 及び 4 時間 (240 分) では投与群を通じて同様であった (図 2.5.4-3)。

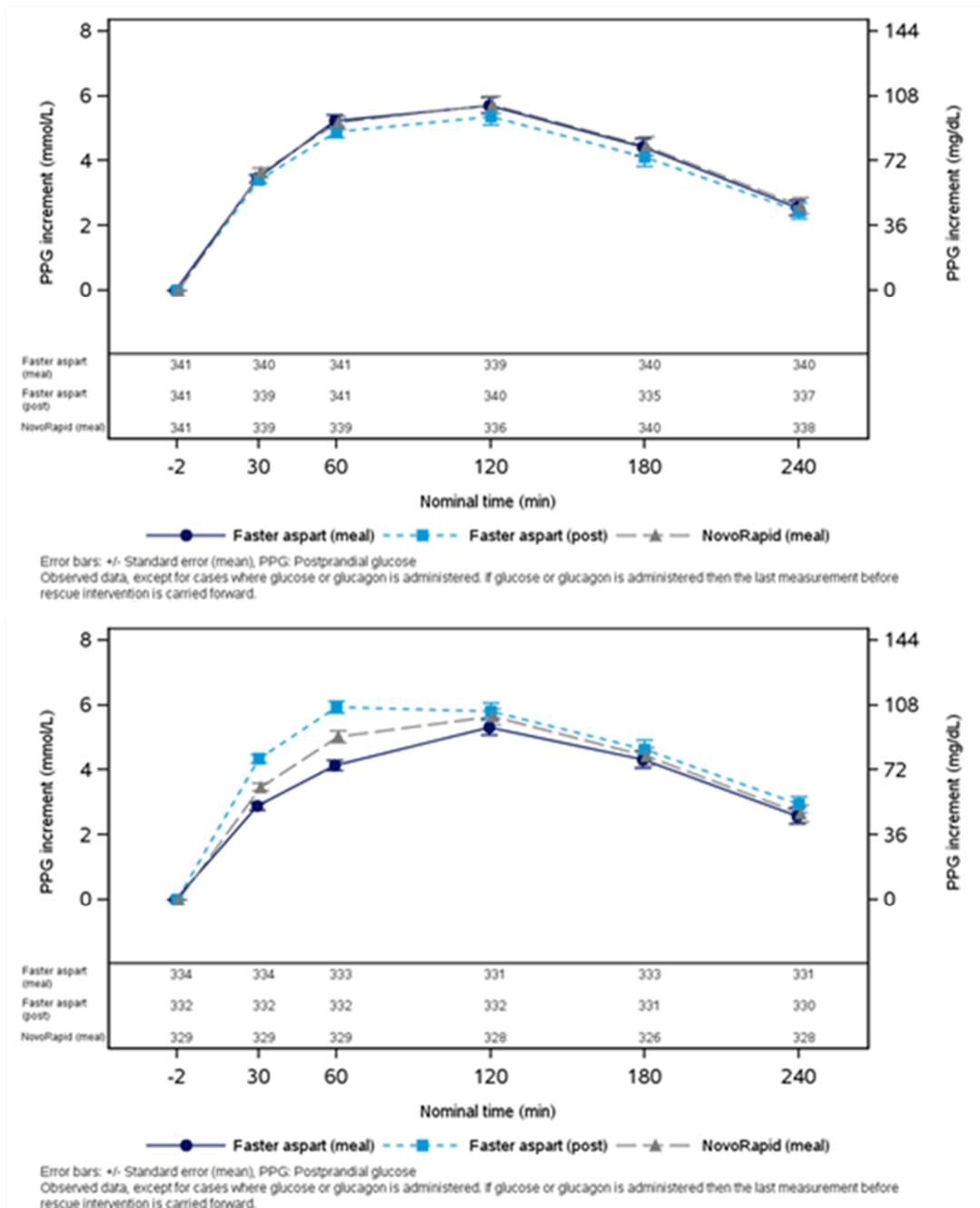


図 2.5.4-3 ベースライン（上）及び 26 週（in-trial 観察期間）（下）の食後血糖増加量（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移—最大の解析対象集団—全集団（4131 試験）

標準食事負荷試験における食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証された（[表 2.5.4-1](#)）。食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の faster

aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群の差は統計的に有意であり、ノボラピッド®注群で良好な結果であった（[表 2.5.4-1](#)）。食後 30 分の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間の比較では、統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった（[表 2.5.4-1](#)）。食後 30 分の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間の差は、統計的に有意であり、ノボラピッド®注群で良好な結果であった（[表 2.5.4-1](#)）。標準食事負荷試験での食後 1 時間を超えた後の 2 時間、3 時間及び 4 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群間ならびに faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった。

表 2.5.4-1 無作為割り付け後 26 週の食後血糖増加量（標準食事負荷試験）の統計解析—in-trial 観察期間—最大の解析対象集団—全集団（4131 試験）

	Estimate	95% CI	p-value*
PPG inc. at 30 min (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-9.33	[-14.99; -3.67]	0.001
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	16.71	[11.03; 22.38]	<0.001
PPG inc. at 1 hour (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-16.24	[-24.42; -8.05]	<0.001
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	18.26	[10.08; 26.45]	<0.001

PPG: Postprandial glucose, inc: Increment

*p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Change from baseline in postprandial glucose increment (meal test) is analysed using an analysis of variance model. The model includes treatment, region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline postprandial glucose increment as a covariate.

2.5.4.5.2 血糖自己測定値プロファイル（4131 試験及び 4101 試験）

4131 試験及び 4101 試験では、血糖自己測定値プロファイルの評価を行った。4131 試験では、ベースライン、12 週及び 26 週の来院直前の連続する 3 日間に 7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルを、4101 試験では、ベースライン及び 26 週の来院直前の連続する 2 日間に 8-8 点血糖自己測定値プロファイルを測定した。血糖自己測定値プロファイルより算出される補足的セカンダリーエンドポイントのうち、[Module 2.7.3.3.2.1.5](#) には、臨床上最も関連があると考えられる、食後血糖値、食後血糖増加量、血糖自己測定値プロファイルの平均及び食後血糖値の目標を達成した被験者の割合を提示した。

4131 試験（成人 1 型糖尿病患者）

26 週での食後 1 時間の血糖増加量の平均（実測値）は、各食事時（朝食、昼食及び夕食時）ならびに 3 食すべての食事時において faster aspart（食前投与）群で最も小さく、faster aspart（食後投与）群で最も大きかった。食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、朝食時及び 3 食すべての食事時では faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ〔それぞれの投与群間差の推定値：-10.43 mg/dL（95%信頼区間：-17.85; -3.02）及び -8.58 mg/dL（-13.35; -3.81）〕、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。詳細は、[Module 2.7.3.3.2.1.5](#) を参照のこと。

4101 試験（小児及び青年期 1 型糖尿病患者）

食後 1 時間の血糖増加量の検討により、26 週での食後血糖コントロールはノボラピッド®注と比較して faster aspart（食前投与）で改善することが示された。26 週での食後 1 時間の血糖増加量（8-8 点血糖自己測定値プロファイルに基づく）の平均（実測値）は、各食事時（朝食、昼食及び夕食時）及び 3 食すべての食事時においてもノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で小さかった。食後 1 時間の血糖値増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、朝食及び夕食時ならびに 3 食すべての食事時では、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられたが〔3 食すべての食事時における投与群間差の推定値：-16.79 mg/dL（95%信頼区間：-24.27; -9.30）〕、昼食時では統計的な有意差はみられなかった。Faster aspart（食後投与）群では、食後 1 時間の血糖値増加量はノボラピッド®注群と比較して大きかった。食後 1 時間の血糖値増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、3 食すべての食事時では、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられたが〔投与群間差の推定値：7.84 mg/dL（95%信頼区間：0.29; 15.38）〕、各食事時では統計的な有意差はみられなかった。詳細は、[Module 2.7.3.3.2.1.5](#) を参照のこと。

2.5.4.6 1,5-AG（4131 試験及び 4101 試験）

4131 試験では有効性の検証的セカンダリーエンドポイントとして、4101 試験では有効性の補足的セカンダリーエンドポイントとして、1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量を評価した。1,5-AG は、糖尿病患者の中期の血糖コントロールを観察するサロゲートバイオマーカーとして FDA により認められている²⁰。1,5-AG の増加は血糖コントロールの改善を意味する。

両試験のベースラインから 26 週までの 1,5-AG の平均の推移を[図 2.5.4.4](#) に示す。

4131 試験では、1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった。1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量は、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食後投与）群で統計的に有意に小さかった〔投与群間差の推定値：-0.35 µg/mL（95%信頼区間：-0.68;

-0.03)]。統計的な有意差がみられたが、faster aspart（食後投与）群の低下量は小さいと考えられ、この 1,5-AG の変化は全般的な血糖コントロールに反映されなかった。

4101 試験では、1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で統計的な有意差がみられたが〔投与群間差の推定値：0.52 µg/mL（95%信頼区間：0.09; 0.95）〕、ベースラインからの低下がみられた faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間では統計的な有意差はみられなかった〔投与群間差の推定値：-0.29 µg/mL（95%信頼区間：-0.73; 0.17）〕。

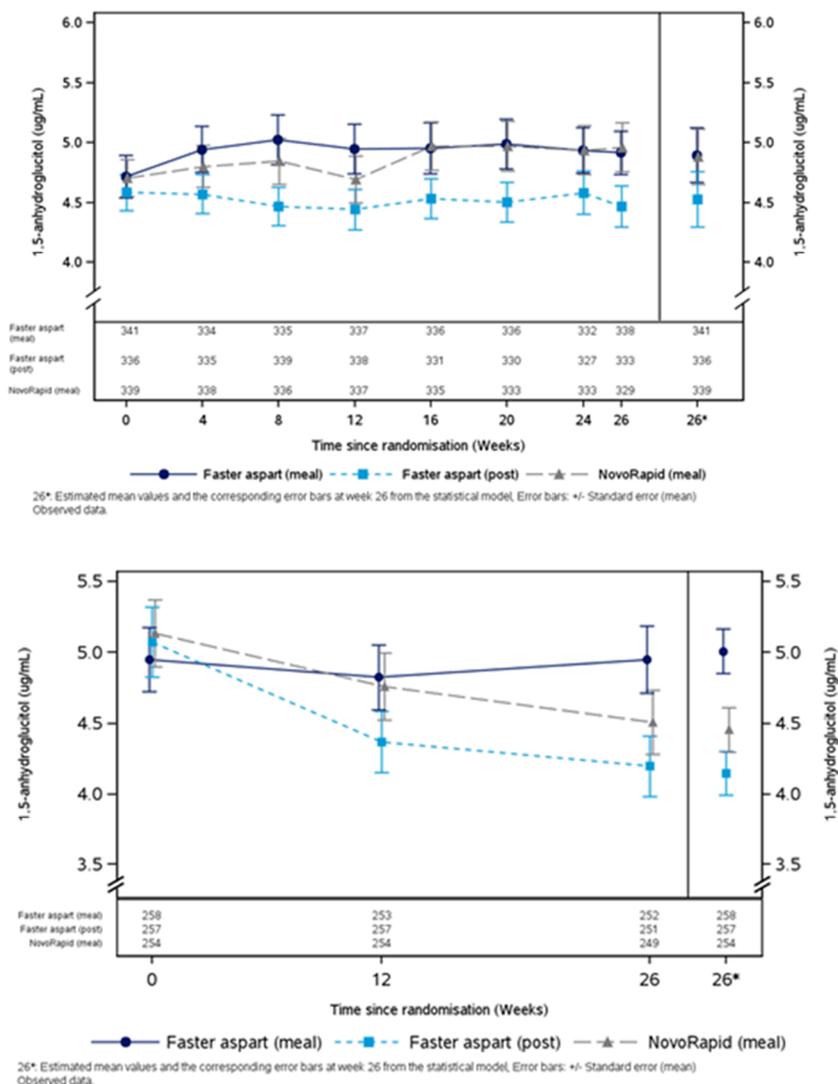


図 2.5.4-4 1,5-AG の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）—in-trial 観察期間—最大の解析対象集団—全集団〔4131 試験（上）及び 4101 試験（下）〕

2.5.4.7 空腹時血糖値（4131 試験及び 4101 試験）

糖尿病の管理において、食後血糖とともに空腹時血糖値のコントロールも重要な役割を果たしている。空腹時血糖値は、Basal インスリンの調節によってコントロールされており、空腹時血糖値は Basal インスリンを用いた治療を反映している²¹。

4131 試験及び 4101 試験では、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントとして、空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量を評価した。

4131 試験では、空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド[®]注群間で統計的に有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であったが〔投与群間差の推定値：-7.02 mg/dL（95%信頼区間：-14.0; -0.01）〕、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド[®]注群間では統計的な有意差はみられなかった。

4101 試験では、空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド[®]注群間及び faster aspart（食後投与）群とノボラピッド[®]注群間で統計的な有意差はみられなかった（[Module 2.7.3.3.2.1.8](#)を参照のこと）。

2.5.4.8 1 型糖尿病患者におけるインスリンポンプを使用した有効性の結果（3854 試験）

インスリンポンプを使用して faster aspart を投与したときの効果は検証的臨床試験（3854 試験）で検討された。本試験には日本人被験者を組み入れていない。

階層的検証手順の検定結果の要約

HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、faster aspart のノボラピッド[®]注に対する非劣性が検証された（ステップ 1）。食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、faster aspart のノボラピッド[®]注に対する優越性が検証された（ステップ 2）。HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、faster aspart のノボラピッド[®]注に対する優越性が検証されなかったため（ステップ 3）、階層的検定手順を終了した。階層的検定手順の詳細は、[Module 2.7.3.3.2.2.3](#)を参照のこと。

HbA1c の推移

HbA1c の平均（実測値）の推移を [図 2.5.4-5](#) に示す。HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量の投与群間差（faster aspart 群－ノボラピッド[®]注群）の推定値は 0.09%（95%信頼区間：0.01; 0.17）であり、faster aspart のノボラピッド[®]注に対する非劣性が検証された。この結果から、faster aspart のノボラピッド[®]注に対する優越性は検証されなかった。

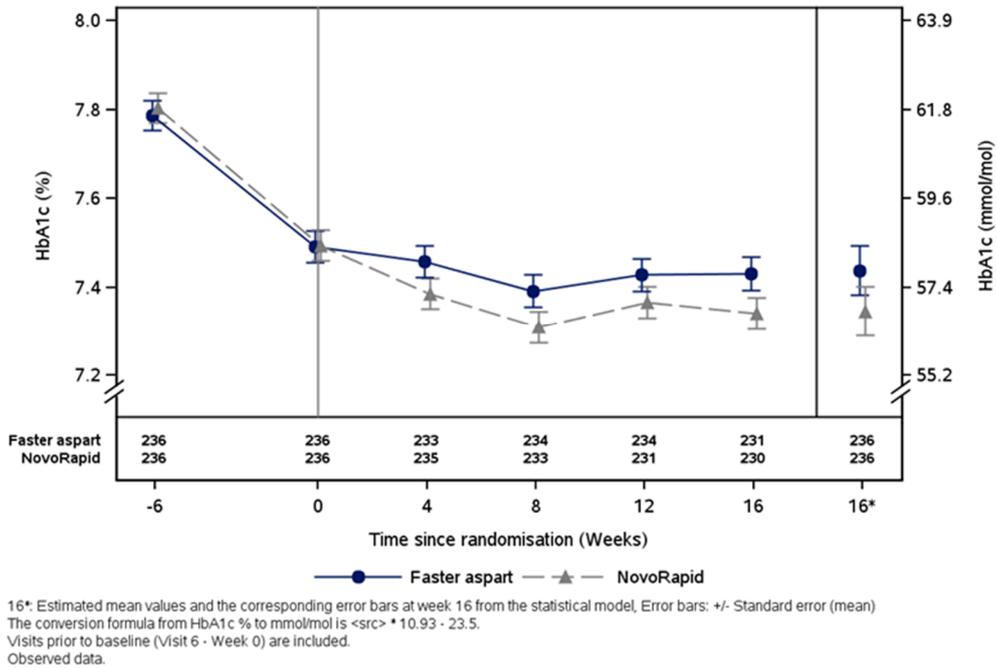
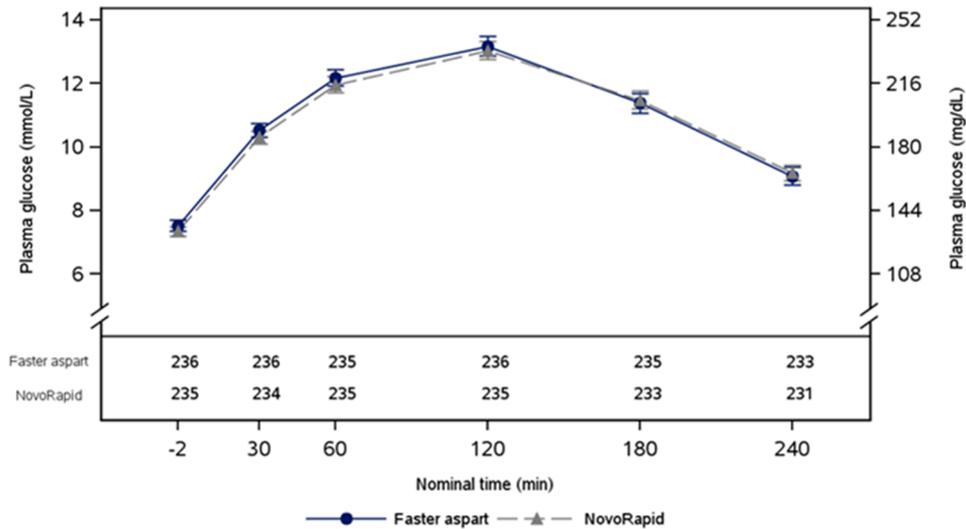


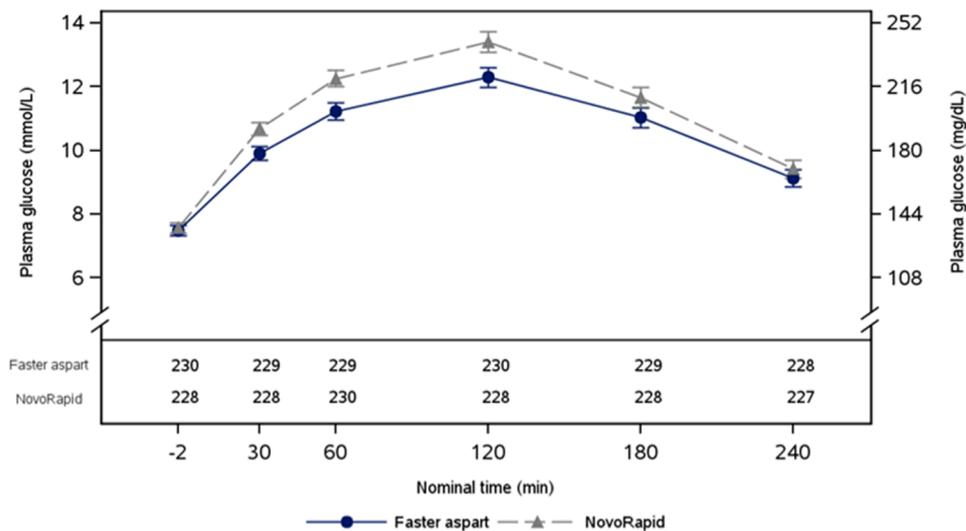
図 2.5.4-5 HbA1c の平均（実測値）の経時推移及び 16 週の推定値（最小二乗平均）—in-trial 観察期間—最大の解析対象集団（3854 試験）

標準食事負荷試験における食後血糖値のベースラインからの変化

ベースライン及び無作為割り付け後 16 週の標準食事負荷試験における食後血糖値の平均プロファイルを図 2.5.4-6 に示す。



Error bars: +/- Standard error (mean)
 The conversion factor from PG mmol/L to mg/dL is 18.02.
 Observed data, except for cases where glucose or glucagon is administered. If glucose or glucagon is administered then the last measurement before rescue intervention is carried forward.



Error bars: +/- Standard error (mean)
 The conversion factor from PG mmol/L to mg/dL is 18.02.
 Observed data, except for cases where glucose or glucagon is administered. If glucose or glucagon is administered then the last measurement before rescue intervention is carried forward.

図 2.5.4-6 ベースライン（上）及び 16 週（in-trial 観察期間）（下）の食後血糖値（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移—最大の解析対象集団（3854 試験）

ベースラインでは、食後 1 時間の血糖増加量の平均（実測値）は、faster aspart 群で 84.10 mg/dL 及びノボラピッド®注群で 83.31 mg/dL であった。16 週では、食後 1 時間の血糖増加量の平均（実測値）は faster aspart 群で 67.44 mg/dL 及びノボラピッド®注群で 84.66 mg/dL であった。食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注

群間で統計的な有意差がみられ、faster aspart の優越性が検証された（階層的検定手順のステップ 2）〔投与群間差の推定値：-16.39 mg/dL（95%信頼区間：-25.73; -7.06）〕。

1,5-AG

1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった〔投与群間差の推定値：-0.10 µg/mL（95%信頼区間：-0.36; 0.17）〕。さらなる詳細は、[Module 2.7.3.3.2.2.6](#) を参照のこと。

インスリン投与量

0 週及び 16 週の 1 日 Bolus インスリン、Basal インスリン及び 1 日総インスリン投与量（単位及び単位/kg）の要約を [Module 2.7.3.3.2.2.8](#) に示す。無作為割り付けされた治療中に、治験責任医師は必要に応じて基礎レートを検討し調整した。基礎レートを調整する目的は、空腹時や夜間においても血糖値を安定した範囲（71 mg/dL～108 mg/dL）で確実に維持するためであった。1 日 Basal インスリン投与量の平均は、faster aspart 群及びノボラピッド®注群のいずれにおいても 16 週にわたり安定していた。16 週の 1 日総インスリン投与量の平均は、faster aspart 群で 49.72 単位（0.63 単位/kg）及びノボラピッド®注群で 49.12 単位（0.61 単位/kg）であった。1 日 Basal インスリン投与量は、1 日総インスリン投与量及び補正インスリンを含めた Bolus インスリン投与量から算出したことに留意する必要がある。

2.5.4.9 成人 1 型糖尿病患者における長期有効性の結果（3852 試験）

1 型糖尿病患者における faster aspart の長期（26+26 週）安全性及び有効性の結果は、1 つの海外の検証的臨床試験（3852 試験）で示されている。Faster aspart の長期有効性の評価を補足するために、3852 試験の結果を本項に示す。52 週間投与の結果は、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群での結果であり、faster aspart（食後投与）群は 26 週より後において試験を継続しなかった。本試験での検証的な主要目的及び副次的目的は、3 つの投与群をすべて含めた最初の 26 週間の投与期間の結果に基づくことから、本項には 26 週の結果も示す。

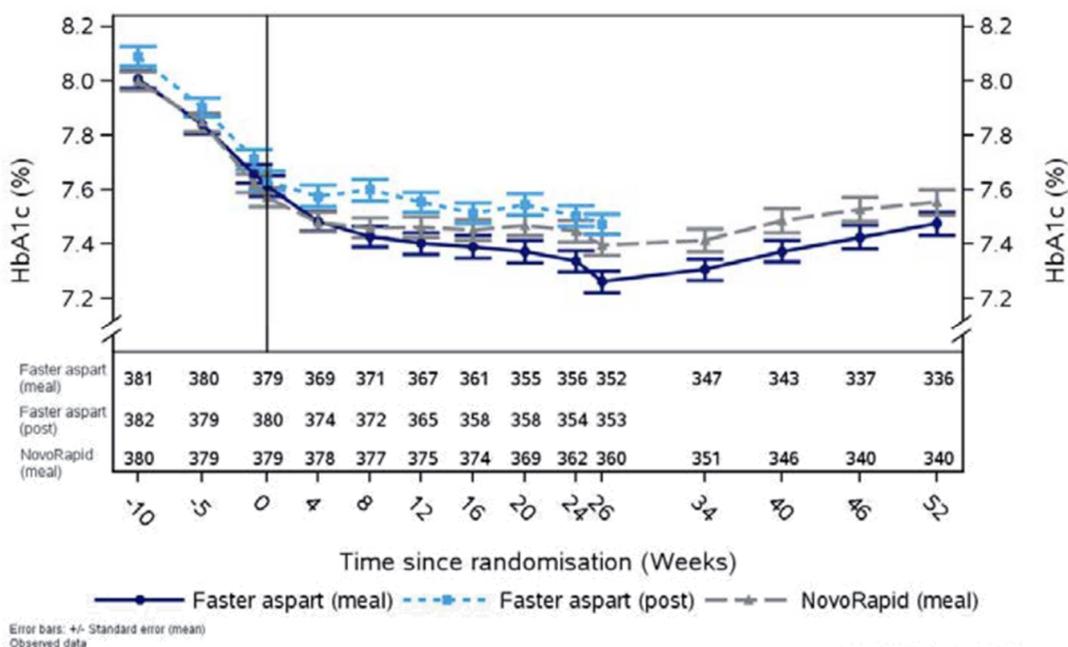
階層的検証手順の検定結果の要約

3852 試験の無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週において、事前に規定した階層的検定手順により、プライマリーエンドポイントである HbA1c のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された（ステップ 1）。さらに、食後 2 時間の血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証された（ステップ 2）。続いて、HbA1c のベースラインからの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された（ステップ 3）。ベースラインから投与後 26 週までの治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数については、faster aspart

(食前投与) のノボラピット®注に対する優越性は検証されず (ステップ 4)、階層的検定手順を終了した。

HbA1c の推移

3852 試験での投与後 52 週の HbA1c の推移を [図 2.5.4-7](#) に示す。



Full analysis set. Error bars: ± standard error (mean). Observed data. Numbers under graph are number of subjects.

図 2.5.4-7 HbA1c の平均 (実測値) の経時推移—最大の解析対象集団 (3852 試験)

投与後 52 週では、HbA1c のベースラインからの変化量の推定値は faster aspart (食前投与) 群で -0.08%、ノボラピット®注群で 0.01%であった。投与群間の差は統計的に有意であり [投与群間差 (faster aspart 群—ノボラピット®注群) の推定値: -0.10% (95%信頼区間: -0.19; -0.003)]、faster aspart で良好な結果であった。

標準食事負荷試験における食後血糖値

治験薬投与後 52 週では、食後 1 時間の血糖増加量の投与群間の差について、統計的な有意差がみられ、ノボラピット®注群と比較して faster aspart (食前投与) 群で良好な結果であったが [投与群間差の推定値: -16.48 mg/dL (95%信頼区間: -25.17; -7.80)]、食後 2 時間の血糖増加量については faster aspart (食前投与) 群とノボラピット®注群間で統計的な有意差はみられなかった [投与群間差の推定値: -7.60 mg/dL (95%信頼区間: -19.98; 4.78)]。

2.5.4.10 成人 2 型糖尿病患者における有効性の結果（3853 試験）

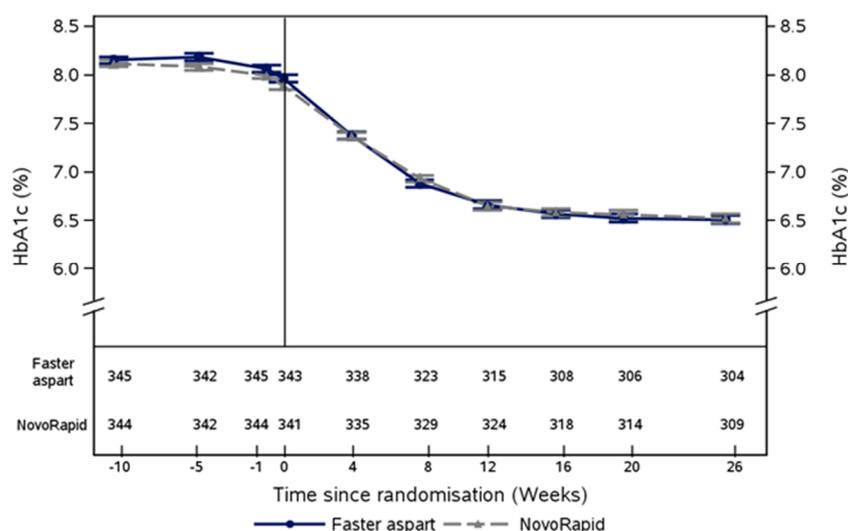
2 型糖尿病患者における faster aspart の Basal-Bolus 療法の使用経験は、1 つの海外の検証的臨床試験（3853 試験）で示されている。2 型糖尿病患者における faster aspart の有効性を示すために、3853 試験の結果を本項に示す。

階層的検証手順の検定結果の要約

2 型糖尿病患者を対象とした Basal-Bolus 療法試験において、プライマリーエンドポイントである HbA1c のベースラインから治験薬投与後 26 週までの変化量について、faster aspart のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された（ステップ 1）。しかしながら、食後 2 時間の血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart のノボラピッド®注に対する優越性は検証されず（ステップ 2）、検証的エンドポイントの階層的検定手順を終了した。

HbA1c の推移

3853 試験では、Bolus インスリンの使用経験のない 2 型糖尿病患者に対し faster aspart 又はノボラピッド®注を Bolus インスリンとして追加することで、HbA1c の低下を指標とした血糖コントロールを著しく改善することが示された。Basal-Bolus 療法における、HbA1c のベースラインから治験薬投与後 26 週までの変化量について、faster aspart のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された〔投与群間差の推定値：-0.02%（95%信頼区間：0.15; -0.10）〕（[図 2.5.4-8](#)）。



Error bars: \pm standard error (mean). Observed data. Numbers under graph are number of subjects per treatment group.

図 2.5.4-8 HbA1c の平均（実測値）の経時推移—最大の解析対象集団（3853 試験）

標準食事負荷試験における食後血糖値

食後2時間の血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart のノボラピッド®注に対する優越性は検証されなかった〔投与群間差の推定値：-6.57 mg/dL (95%信頼区間：-14.54; 1.41)〕。一方、食後1時間の血糖増加量については、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart 群で統計的に有意な改善がみられた〔投与群間差の推定値：-10.63 mg/dL (95%信頼区間：-19.56; -1.69)〕。

インスリン投与量

3853 試験では、Bolus インスリンの使用経験のない2型糖尿病患者が、主な食事の前の Bolus インスリンの投与を4単位で開始した。投与開始時における各食事時の Bolus インスリン投与量の中央値は4単位であった。いずれの投与群においても、被験者の大部分(94%以上)が各食事時における Bolus インスリン投与量として4単位以上で投与を開始しており、投与量の分布は faster aspart 群及びノボラピッド®注群で同様であった。治験薬投与後最初の4週間で重大な又は血糖値確定低血糖を発現した被験者の割合は、faster aspart 群(47.5%)及びノボラピッド®注群(41.3%)で同様であった。Bolus インスリンの使用経験のない2型糖尿病患者では、4単位から faster aspart の食前投与を開始することが可能であり、その後は投与量の調節を行うこととする。

1日 Bolus インスリン投与量の中央値と1日総インスリン投与量の中央値は両群ともに投与期間を通じて増加した。治験薬投与後26週の1日総インスリン投与量の中央値は両群で同様であった〔さらなる詳細は Trial 3853 (M 5.3.5.1) Section 11.3.9 を参照のこと〕。

2.5.4.11 部分集団における有効性の結果

2.5.4.11.1 部分集団における有効性の結果 (4131 試験)

本項では、関連すると考えられる内因性及び外因性要因に基づき定義した様々な部分集団でのノボラピッド®注に対する faster aspart の効果(4131 試験)を評価した。部分集団での評価の目的は、HbA1c を指標としたノボラピッド®注に対する faster aspart の治療効果が様々な部分集団を通じて認められるかを評価し、目標とする適応症の幅広い患者層で faster aspart を用いた治療が適用できるかを評価するためである。

内因性要因として、被験者背景の要因(年齢及び性別)及び疾患の要因〔糖尿病罹病期間、ベースラインの HbA1c、ベースラインの BMI 及び併発疾患(ベースラインにおける腎機能障害又は肝機能障害)〕を検討した。外因性要因として、治療に関連した要因、特にインスリンの用量調節方法を検討した。詳細は [Module 2.7.3.1.3.11.6](#) を参照のこと。これらの検討では 4131 試験の faster aspart (食前投与)とノボラピッド®注間及び faster aspart (食後投与)とノボラピッド®注間で比較した。

HbA1cを指標とした治療間の差〔faster aspart（食前投与）とノボラピッド[®]注間及びfaster aspart（食後投与）とノボラピッド[®]注間〕は、内因性及び外因性要因に依存しなかった。詳細は [Module 2.7.3.3.3](#) を参照のこと。

いくつかの部分集団では被験者数が非常に少数であり、検討結果が臨床的に意味のある、あるいはその部分集団の代表集団と考えるには困難な場合があることに留意する必要がある。

2.5.4.11.2 日本人集団と全集団における結果の比較（4131 試験及び 4101 試験）

4131 試験及び 4101 試験では、日本人集団における結果が全集団における結果と類似しているかどうかについて、試験ごとに検討した。本検討の詳細は、[Module 2.7.3.3.3.5](#)（被験者背景、ベースラインの糖尿病特性、プライマリーエンドポイント及び 4131 試験の検証的セカンダリーエンドポイント）及び [Module 2.7.3.4.2.2](#)（インスリン投与量）を参照のこと。日本人集団に関するすべての図表は、[Module 5.3.5.1](#) に含めた。

4131 試験

4131 試験では、日本人集団で BMI が低く、高年齢でありかつ糖尿病罹病期間が短いことを除き、被験者背景及びベースラインの糖尿病特性に日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった。しかしながら、いずれの集団においてもこれらの要因の HbA1c のベースラインからの変化量に対する明らかな影響はみられなかった。

4131 試験では、HbA1c、食後 1 時間の血糖増加量、1,5-AG 及びインスリン投与量の治療効果について、日本人集団と全集団間で概ね一貫していた。Faster aspart（食後投与）群のノボラピッド[®]注群と比較した食後 1 時間の血糖増加量の変化量は、全集団と比較して日本人集団で大きく、いずれに集団でもノボラピッド[®]注群で良好な結果であった。このことは、ベースライン時の標準食事負荷試験での食後 1 時間の血糖増加量に集団間で違いがみられたことによるものと考えられた。

4101 試験

4101 試験では、被験者背景及びベースラインの糖尿病特性に日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった。

HbA1c の推移は日本人集団と全集団で同様であった。Faster aspart（食前投与）群とノボラピッド[®]注群の HbA1c の平均及び変化量に、日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった。Faster aspart（食後投与）群とノボラピッド[®]注群間の HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の差は、ノボラピッド[®]注群で良好であり、全集団と比較して日本人集団で大きかった。HbA1c は日本人集団でより大きく変化したが、このことは日本人集団の被験者数が少数であったことによるものとも考えられる。

2.5.4.11.3 年齢グループ別の有効性の結果（4101 試験）

記述的な要約では、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）を通じて、3つの投与群〔faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群〕間で予測されない系統的な違いはみられなかった〔Trial 4101（M 5.3.5.1）Section 11〕。

2.5.4.12 推奨用法・用量

臨床現場では、インスリン投与量は個々の患者の必要量に基づき血糖コントロールと低血糖の発現リスクのバランスを考慮して決定する。4131 試験及び 4101 試験において、他のインスリン製剤から faster aspart への同単位での切り替えは安全であった。個々の患者の必要量に基づき faster aspart の投与量は開始用量から増量又は減量された。4131 試験の成人被験者及び 4101 試験の小児被験者の大部分は、日本における市販のインスリン製剤で推奨されている 1 日総インスリン投与量（持効型インスリン製剤を含む）の維持用量（成人被験者：1 日 4～100 単位の用量範囲、小児被験者：1 日 0.5～1.5 単位/kg の用量範囲）で faster aspart を投与していた。

4131 試験及び 4101 試験の結果を考慮すると、faster aspart は Basal-Bolus 療法における Bolus インスリンとして有用であり、糖尿病患者にとって、新たな選択肢となるインスリン製剤になると考えられる。Faster aspart を臨床現場において一般的に使用されているノボラピッド®注と比較した 4131 試験及び 4101 試験に基づく、faster aspart は食前（食事開始前 2 分以内）又は食後（食事開始後 20 分以内）投与が可能であり、全般的な効果に影響を与えることなく、かつ低血糖の発現リスクを高めることもなかった。したがって、faster aspart は食前又は食後のいずれの投与も選択することができる製剤である。

インスリンポンプを使用して投与した faster aspart の有効性及び安全性を評価した 3854 試験の結果は、Basal-Bolus 療法における faster aspart を検討した 4131 試験の結果と一致していた。この結果から、faster aspart はインスリンポンプを使用しても投与可能であるといえる。

Faster aspart の「用法及び用量」ならびに「用法・用量に関する基本的注意」を [Module 1.8](#) に示す。

本項には、検証的臨床試験である 4131 試験及び 4101 試験でのインスリン投与量の結果を主に提示する。また、関連のある低血糖に関する情報も併せて提示する（低血糖に関するさらなる詳細は [2.5.5.2.6](#) 項に示す）。インスリン投与量に関する詳細は [Module 2.7.3.4](#) を参照のこと。

2.5.4.12.1 その他の Bolus インスリン製剤からの切り替え時の初期投与量

4131 試験及び 4101 試験では、Basal-Bolus 療法実施中の 1 型糖尿病患者は、8 又は 12 週間の run-in 期間中（試験の開始前と同一の Bolus インスリンの投与量調節方法を継続）、Bolus インスリンとしてノボラピッド®注を使用していたが、本期間は Basal インスリンの投与量調節の最適化に重点を置いていた。4131 試験では、無作為割り付け直後にノボラピッド®注を継続、又は faster aspart に同単位で切り替え、run-in 期間終了時と同投与量の Bolus インスリンを用いた。4101 試験では、ノボラピッド®注か

ら無作為割り付けされた Bolus インスリンへの切り替えに特別な規定は設けなかった。フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）もしくは Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを用いて食前の目標血糖値となるよう treat-to-target 法を用いて Bolus インスリンの投与量を調節した。

4131 試験及び 4101 試験いずれにおいても、無作為割り付け後の初回 Bolus インスリン投与量は、run-in 期間終了時の Bolus インスリン投与量とよく一致していた。Bolus インスリンを同単位で切り替えたとき、最初の 4 週間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピット®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で増加することはなかった。4131 試験では、切り替え後 1 週間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群及びノボラピット®注群と比較して faster aspart（食後投与）群でやや多かったが、2 週以降ではノボラピット®注群よりも少なくなった。4131 試験及び 4101 試験いずれにおいても、投与群を通じて、切り替え後 1 週及びそれ以降の重大な又は血糖値確定低血糖の発現に明らかな違いはみられなかった。いずれの試験においても切り替え後 4 週間に重大な低血糖を発現した被験者は少なかった。

2.5.4.12.2 Bolus インスリン

4131 試験（成人 1 型糖尿病患者）

3 つのすべての投与群で、1 日 Bolus インスリン投与量の平均は 26 週の投与期間を通じて増加した。26 週では、1 日 Bolus インスリン投与量（単位及び単位/kg）の平均はノボラピット®注群と比較して faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群でやや少なかった。

Basal/Bolus 比は、ベースラインと比較して投与後 26 週で Bolus インスリンの割合が高くなり、Basal インスリンの割合が低くなる傾向がみられた。3 つのすべての投与群を通じて、投与後 26 週では 1 日総インスリン投与量の 55～57%が Bolus インスリンとなった。大部分の被験者の 1 日総インスリン投与量は 100 単位〔市販の超速効型インスリン製剤の推奨 1 日維持投与量（持効型インスリン製剤の投与量を含む）の上限〕以下であった〔faster aspart（食前投与）群で 90.9%、faster aspart（食後投与）群で 92.9%及びノボラピット®注群で 87.1%〕。

Bolus インスリン投与量の増加の程度は異なるものの、26 週の平均 HbA1c の低下は、Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを用いた被験者とフレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）を用いた被験者で同様であった。いずれの投与量調節方法においても、血糖コントロールの改善によって、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数がノボラピット®注群と比較して faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群で増加することはなかった。

4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者）

1 日 Bolus インスリン投与量の平均は、3 つのすべての投与群で、ベースラインから投与後 26 週でやや増加した。投与後 26 週の平均 Bolus インスリン投与量の投与群間の比から、投与群を通じて Bolus インスリン投与量は同様であることが示されている。

3つの投与群を通じて、Basal/Bolus比はベースラインから投与後26週で変化はなく、1日総インスリン投与量に対する1日Bolusインスリン投与量は53～54%であった。大部分の被験者の1日総インスリン投与量は0.5～1.5単位/kg〔小児患者における市販のインスリン製剤の推奨1日維持投与量（持効型インスリン製剤の投与量を含む）〕の範囲内であった〔faster aspart（食前投与）群で88.1%、faster aspart（食後投与）群で86.4%及びノボラピッド[®]注群で87.6%〕。

2.5.4.12.3 Basal インスリン

4131試験及び4101試験いずれにおいても、治験実施計画書で規定されたとおり、run-in期間ではBasalインスリンの投与量調節に重点を置いた。4131試験では、3つの投与群いずれにおいても投与期間を通じて1日Basalインスリン投与量の平均は一定であり、投与群を通じて同程度であったが、4101試験ではBasalインスリン投与量はわずかに増加した。いずれの試験においても、Basalインスリン投与量は、投与群を通じて同程度であった。詳細は、[Module 2.7.3.4.2.2](#)を参照のこと。

2.5.4.12.4 食後投与

糖尿病患者にとって、食事、インスリン注射及び生活活動の関係は複雑であり、その克服には困難を伴うことが多い。摂取カロリーとインスリン投与量の不一致は、重大な結果を引き起こす可能性があり、低血糖もしくは高血糖の発現に繋がる。食後投与が可能なBolusインスリン製剤があれば、患者は実際の食事量を把握してから投与量をそれぞれ調節することが可能になると考えられる。Bolusインスリンを食事開始後に投与できる可能性があることは、糖尿病患者にとって非常に重要であり、現在使用しているBolusインスリンの投与方法に何らかの影響を与える。

4131試験及び4101試験では、faster aspartを食後に投与する群を設定し、faster aspartを食事開始後に投与した場合の有効性及び安全性を検討した。食後投与の定義は、4131試験では「食事終了時（食事が20分で終了しない場合は食事開始後20分）に投与する」とし、4101試験では「食事開始後20分に投与する」としていた。

本項では、4131試験及び4101試験の結果に基づいて治療の選択肢としてのfaster aspartの食後投与について記載する。これらの臨床試験では、食後投与群に割り付けられた被験者は、試験期間を通じてすべての食事時にfaster aspartを食後に投与するよう指導されていた。これは、実地医療上では想定されにくい状況であり、実際には最適と考えられる状況にあわせて柔軟に投与できることが期待される。したがって、すべての食事時に固定された食後投与を行うことは、全般的な血糖コントロールに潜在的な悪影響を与えるという観点からは、極めて厳格な状況であったと考えられる。

食後投与に関する結果の詳細は[Module 2.7.3.4.3](#)を参照のこと。

4131 試験

HbA1c のベースラインからの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証され、faster aspart の食後投与の有用性が示された（[Module 2.7.3.3.2.1.2](#)）。

Faster aspart（食後投与）群の HbA1c、食後 1 時間及び 2 時間の血糖増加量及び 1,5-AG のベースラインからの変化量の結果は、faster aspart（食前投与）群と比較して良好なものではなかった。7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルに基づく食後血糖増加量の差は標準食事負荷試験での差と比較して明らかに小さかった。Faster aspart を食後投与した場合の HbA1c を指標とした全般的な血糖コントロールに大きな影響を及ぼすことはなかった。

治験薬投与下で発現した低血糖の単位時間あたりの発現件数については、重大な又は血糖値確定低血糖、ならびに食事時間に関連した重大な又は血糖値確定低血糖いずれについても、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった。

4101 試験

4101 試験では、HbA1c のベースラインからの変化量を指標としたノボラピッド®注に対する faster aspart の食後投与の非劣性が検証された（[Module 2.7.3.3.2.1.2](#)）。8-8 点血糖自己測定値プロファイルの評価に基づく、3 食すべての食後 1 時間の血糖増加量のベースラインからの変化量に faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であったが、各食事時では統計的な有意差はみられなかった。

治験薬投与下で発現した低血糖の単位時間あたりの発現件数については、重大な又は血糖値確定低血糖、ならびに食事時間に関連した重大な又は血糖値確定低血糖いずれについても、食事開始後 1 時間以内に発現した低血糖を除き、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった（[Module 2.7.4.2.4.2.2](#) 参照）。

2.5.4.12.5 日本人集団と全集団におけるインスリン投与量の比較

4131 試験

いずれの集団においても、1 日 Bolus インスリン投与量及び 1 日総インスリン投与量の平均は、投与群を通じて 1 週から 26 週（last on-treatment value）で増加した。26 週における 1 日 Bolus インスリン投与量は、日本人集団ではノボラピッド®注群よりも faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群でやや多かったが、全集団ではノボラピッド®注群よりも faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群で少なかった。

Basal/Bolus 比の変化については、いずれの集団においても、ベースラインと比較して投与後 26 週で Bolus インスリンの割合が高くなり、Basal インスリンの割合が低くなる傾向がみられた。いずれの投与群でも、全集団と比較して日本人集団で Bolus インスリンの割合が高くなった。

日本人集団の大部分の被験者の1日総インスリン投与量は100単位〔市販されている超速効型インスリン製剤の推奨1日維持投与量（持効型インスリン製剤の投与量を含む）の上限〕以下であった〔faster aspart（食前投与）群で98.6%、faster aspart（食後投与）群で98.9%及びノボラピット[®]注群で98.8%〕。

4101 試験

いずれの集団においても、1日 Bolus インスリン投与量及び1日総インスリン投与量の平均は、投与群を通じて1週から26週（last on-treatment value）で増加した。Faster aspart（食前投与）群及びfaster aspart（食後投与）群における1日 Bolus インスリン投与量及び1日総インスリン投与量の平均は、全集団と比較して日本人集団で大きく増加した。26週における1日 Bolus インスリン投与量は、いずれの投与群でも、全集団と比較して日本人集団で多かった。

Basal/Bolus 比の変化については、日本人集団の faster aspart（食前投与）群を除き、いずれの集団でも投与群を通じて、ベースラインから投与後26週で変化はなかった。日本人集団の faster aspart（食前投与）群では、ベースラインと比較して投与後26週で Bolus インスリンの割合が高くなる傾向がみられた。3つの投与量を通じて、Bolus インスリンの割合は全集団と比較して日本人集団で高かった。

日本人集団の大部分の被験者の1日総インスリン投与量は0.5～1.5単位/kg〔小児患者における市販のインスリン製剤の推奨1日維持投与量（持効型インスリン製剤の投与量を含む）〕の範囲内であった〔faster aspart（食前投与）群で87.5%、faster aspart（食後投与）群で84.2%及びノボラピット[®]注群で91.3%〕。

2.5.4.13 効果の持続

インスリン抗体産生されると、抗体による中和作用のため、薬剤の曝露量が減少し有効性が低下する可能性がある。さらに、血糖コントロールを維持するためにインスリン投与量を増量する必要がある。新しいインスリン製剤又は既存のインスリン製剤ではあるが新しい処方製剤の曝露により、抗体産生が引き起こされることがある。Faster aspart の効果の持続及び長期安全性の評価の一部として、1型糖尿病患者を対象とした26週間の検証的臨床試験（4131試験及び4101試験）において、インスリンアスパルトに対する特異抗体及びヒトインスリンに対する交叉抗体を測定した（[2.5.5.4](#)項を参照のこと）。

4131試験では、これまでにインスリン治療を受けていたことから、3つの投与群のいずれにおいても、大部分の被験者がベースラインでインスリン抗体を有していた。ベースライン時、投与後12週及び26週において、インスリンアスパルト特異抗体、ヒトインスリンとの交叉抗体及び総インスリンアスパルト抗体（特異抗体及びヒトインスリン交叉抗体の合計）の抗体価の平均に、3つの投与群で違いはなかった。

4101 試験では、ベースライン時、投与後 12 週及び 26 週において、インスリン アスパルト特異抗体、ヒトインスリンとの交叉抗体及び総インスリンアスパルト抗体（特異抗体及びヒトインスリンとの交叉抗体の合計）の抗体価の平均に、3つの投与群で違いはなかった。3つの投与群を通じて、インスリンアスパルト特異抗体の平均は、ベースラインから 12 週でわずかに変化し、12 週から 26 週でやや減少した。

要約すると、**faster aspart** の投与に対する免疫原性反応は大きくなく、ノボラピッド®注と同程度であり、有効性の低下や、血糖コントロールを維持するためにより多くのインスリン投与量が必要となることはなかった。全般的に、**faster aspart** は HbA1c を指標とした全般的な血糖コントロールを効果的に改善し、4131 試験及び 4101 試験において投与量、有効性及び経時的な抗体産生を指標とした評価において、効果が減少するという結果は得られなかった ([Module 2.7.3.5.2](#))。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

2.5.5.1.1 安全性の評価対象集団及び曝露

成人 1 型糖尿病患者における有効性及び安全性を検証した 4131 試験では、342 例が faster aspart（食前投与）、341 例が faster aspart（食後投与）、342 例がノボラピッド[®]注の曝露を受けた。投与期間中の総曝露期間（人・年）は、faster aspart（食前投与）群で 171.3 人・年、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド[®]注群で各 170.2 人・年であった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.1〕。

小児及び青年期の 1 型糖尿病患者における有効性及び安全性を検証した 4101 試験では、261 例が faster aspart（食前投与）、258 例が faster aspart（食後投与）、261 例がノボラピッド[®]注の曝露を受けた。投与期間中の総曝露期間（人・年）は、faster aspart（食前投与）群で 128.4 人・年、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド[®]注群で各 127.7 年であった〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.1〕。

2 つの有効性及び安全性を検証する試験において、3 つの投与群すべてで、全集団の被験者の大部分は 6 ヶ月以上にわたり治験薬の投与を受けた（[Module 2.7.4](#)、[付録 2.7.4.7.1](#)、[表 2.7.4.7.1-1](#) 及び [表 2.7.4.7.1-2](#)）。日本人集団においても曝露期間の分布は同様であった（[Module 2.7.4](#)、[付録 2.7.4.7.1](#)、[表 2.7.4.7.1-3](#) 及び [表 2.7.4.7.1-4](#)）。

2.5.5.1.2 提示される安全性評価の概要

Faster aspart の安全性評価は、主に有効性及び安全性を検証する 2 つの試験に基づいて行った（[図 2.5.1-1](#)）。これらの試験では、試験期間 26 週間の、無作為割り付け、部分的二重盲検下で得られた faster aspart とノボラピッド[®]注の安全性データの比較が可能であり、faster aspart とノボラピッド[®]注の安全性プロファイルの比較に重点を置くことができる。試験デザインの詳細については、[Module 2.7.3.1.3](#) を参照のこと。さらに、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験である 3918 試験の安全性の結果も含めた。

また、グローバルの臨床開発プログラムに含まれるその他の試験を用いて安全性の結果を補足する。死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象といった、安全性のシグナルとなりうるが件数の少ない事象を検出するため、3852（52 週）試験、3853 試験、4049 試験及び 3931 試験で構成される海外臨床試験の併合データ（以下、海外併合データ）に基づく安全性の結果も含めた。試験間の曝露の差を考慮し、海外併合データにおける事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数を Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて調整した。さらに、死亡及びその他の重篤な有害事象については、すべての臨床薬理試験及び進行中の試験の事象も含めた。

また、faster aspart の使用について、26 週を超える期間における安全性評価、2 型糖尿病患者を対象とした使用経験、ならびにインスリンポンプを用いた CSII 療法の安全性及び適合性の評価については、日本人被験者での検討を実施していないため、グローバルの臨床開発プログラムより、完了した海外

の4試験〔3852試験：1型糖尿病患者を対象とした長期（52週）有効性及び安全性を検討した試験、3853試験：2型糖尿病患者を対象とした試験、3854試験及び3931試験：インスリンポンプ使用時の安全性及び適合性を評価した試験〕の結果を、安全性の評価を補足するために [Module 2.7.4](#) に提示した。

治験責任医師は、有害事象を症例報告書（CRF）の標準的な「AE form」に記録した。特定の種類の有害事象を、糖尿病やインスリン治療に関連した特に注目すべき安全性領域とし、**faster aspart** の安全性の評価において特に検討した。これらの有害事象は、[Module 2.7.4](#)、[付録 2.7.4.7.8](#) に示す基本語の一覧を用いた事前に規定した基本語検索に基づき抽出した。

低血糖は専用の「Hypoglycaemic episode form」に記録し、重篤な有害事象の基準に合致した場合に限り、「AE form」に記録した。すべての低血糖の評価は、[2.5.5.2.6](#) 項を参照のこと。

4101試験では、高血糖に関する情報を専用の form に記録した。3854試験では、原因が特定できない高血糖に関する情報を専用の form に記録した。

インスリンポンプを使用した3854試験及び3931試験から得られた安全性の結果は、[2.5.5.6](#) 項に提示した。

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 比較的良好に見られる有害事象

Faster aspart は概ね安全で忍容性は良好であり、小児、青年期及び成人の1型糖尿病患者への使用において予測されない安全性上の問題は特定されなかった。4131試験及び4101試験では、26週間の投与期間において投与群間で有害事象の発現プロファイルに臨床的に問題となる違いはみられず、有害事象を発現した被験者の割合は投与群を通じて同様であった（[Module 2.7.4.2.2.2](#)）。

4131試験において、治験薬投与下で発現した有害事象の単位時間あたりの発現件数は、**faster aspart**（食前投与）群で378.9件/100人・年、**faster aspart**（食後投与）群で385.4件/100人・年及びノボラピッド[®]注群で368.5件/100人・年であった。

4101試験において、治験薬投与下で発現した有害事象の単位時間あたりの発現件数は、**faster aspart**（食前投与）群で448.6件/100人・年、**faster aspart**（食後投与）群で531.1件/100人・年及びノボラピッド[®]注群で464.5件/100人・年であった。

有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。各試験において最も高頻度で報告された有害事象（基本語）（いずれかの群の5%以上の被験者で発現した事象）は、ウイルス性上気道感染であった。

2.5.5.2.2 死亡

これまで得られたデータから、死亡のリスクがノボラピッド[®]注と比較して **faster aspart** の投与で増加するということは示唆されなかった。

4131 試験では、死亡の報告はなかった。4101 試験では、1 例の死亡が報告されたが、治験薬投与下ではなかった。■歳の■（無作為割り付け時点では■歳）が、2 回目の事後調査期間中に海で溺死した。本被験者は、ノボラピッド®注群に無作為割り付けされた。被験者の死亡時における治療には、市販されている薬剤が用いられていた。治験責任医師及びノボ ノルディスク社により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。当該死亡例の叙述は Trial 4101 (M 5.3.5.1) EOT Table 14.3.3 を参照のこと。

海外併合データに含まれた試験において、無作為割り付け後に計 5 例の死亡が報告された [3852 試験で 2 例、3853 試験で 3 例 (このうち 1 例が 30 日間の事後調査期間)]。さらに、run-in 期間中に死亡が 2 例報告された (3852 試験で 1 例及び 4049 試験で 1 例)。死亡例数は、faster aspart とノボラピッド®注で違いはなかった (Module 2.7.4、表 2.7.4.2-5)。

その他の完了した試験では、死亡例の報告はなかった (Module 5 の各試験の総括報告書参照)。

2.5.5.2.3 その他の重篤な有害事象

これまで得られたデータから、重篤な有害事象の発現リスクがノボラピッド®注と比較して faster aspart の投与で増加するということは示唆されなかった (Module 2.7.4.2.2.4)。

4131 試験では、重篤な有害事象の大部分が器官別大分類で 1 例ないし少数例からの報告であり、投与群間で明らかな違いは認められなかった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、faster aspart (食前投与) 群で 5.8%、faster aspart (食後投与) 群で 5.0%及びノボラピッド®注群で 5.0%であり、単位時間あたりの発現件数は、それぞれ 15.8 件/100 人・年、13.5 件/100 人・年及び 11.2 件/100 人・年であった (Module 2.7.4、表 2.7.4.2-6)。5%以上の被験者で発現した重篤な有害事象は、いずれの投与群においてもみられなかった。最も高頻度で報告された重篤な有害事象 (いずれかの群の 1%以上の被験者で発現した事象) は低血糖であった (Module 2.7.4、表 2.7.4.2-7)。重症度及び治験薬との関連性について、特定の傾向はみられなかった。

4101 試験では、27 例 (3.5%) 35 件の重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、faster aspart (食前投与) 群で 1.9%、faster aspart (食後投与) 群で 5.0%及びノボラピッド®注群で 3.5%であり、重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、それぞれ 5.5 件/100 人・年、11.8 件/100 人・年及び 10.2 件/100 人・年であった。

ノボラピッド®注群の 3 例 (1.2%) で胃腸炎が報告されたことを除き、いずれの投与群においても 1%以上の被験者で報告された重篤な有害事象はなかった。重症度及び治験薬との関連性について、特定の傾向はみられなかった。

海外併合データでは、重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は faster aspart 群で 15.3 件/100 人・年、対照薬群で 13.3 件/100 人・年であった (Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2.3 の表 2.7.4.7.2.3-1)。最も高頻度で報告された重篤な有害事象 (1%以上の被験者で発現した事象) は低血糖であった。各試験別の重篤な有害事象の叙述と一覧は、Module 5 に示す。

2.5.5.2.4 その他の重要な有害事象

2.5.5.2.4.1 試験の中止に至った有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象または投与量の減量に至った有害事象（Basal-Bolus 療法における検証的試験）

4131 試験及び 4101 試験において、試験の中止、治験薬投与の中止あるいは Bolus インスリン又は Basal インスリンの投与量の減量に至った有害事象に関して、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

4131 試験では、ノボラピッド®注群の 1 例が、重篤な有害事象（椎間板突出）のため治験薬の投与を早期に中止した。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。本事象により、被験者は試験の中止に至った。4101 試験では、有害事象のため治験薬の投与を早期に中止、又は試験を中止した被験者はいなかった。

4131 試験及び 4101 試験において、投与量の減量に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 つの投与群間で同様であった。最も高頻度で報告された投与量の減量に至った有害事象は、血中ブドウ糖減少及び低血糖であった（[Module 2.7.4.2.2.5.1](#)）。

2.5.5.2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

特定の種類の有害事象を糖尿病やインスリン治療に関連した特に注目すべき安全性領域とし、faster aspart の安全性評価において特に検討した。これらの有害事象は、[Module 2.7.4](#)、[付録 2.7.4.7.8](#) に示す基本語の一覧を用いた事前に規定した基本語検索に基づき抽出した。

2.5.5.2.5.1 心血管系事象

心血管系事象は、糖尿病患者の治療に関連して特に注目すべき事象である。心血管系疾患は糖尿病患者の死因として突出しており、糖尿病患者は冠動脈性心疾患、脳卒中及びその他の血管系障害による死亡のリスクが約 2 倍高いと報告されている^{22, 23}。4131 試験及び 4101 試験の結果に基づく、心血管系事象の発現件数は少なく、明らかな結論は得られなかった。しかしながら、心血管系のリスクがノボラピッド®注と比較して faster aspart で高くなるということは示唆されていない（[Module 2.7.4.2.3.1](#)）。

4131 試験では、計 5 件の心血管系事象が報告された。その内訳は、faster aspart（食前投与）群の 4 例で各 1 件、faster aspart（食後投与）群の 1 例で 1 件であった。5 件中 2 件が重篤な有害事象として報告されたが、いずれの被験者も当該事象から回復した。5 件中 4 件（重篤な有害事象を含む）が faster aspart との因果関係は「なし」と判定された。

4101 試験では、心血管系事象の発現はなかった。

2.5.5.2.5.2 投薬過誤

投薬過誤、特に Basal インスリンと Bolus インスリンの取り違えは低血糖又は高血糖を引き起こす可能性がある²⁴。4131 試験及び 4101 試験において、基本語検索に基づき投薬過誤を特定した。投薬過誤の発現頻度は投与群を通じて同様であった。4131 試験及び 4101 試験から得られた結果から、臨床試験で使用されたペン型注入器において、投薬過誤のリスクがノボラピッド[®]注と比較して faster aspart で高くなるということは示唆されていない (Module 2.7.4.2.3.2)。

4131 試験では、27 例 31 件の投薬過誤が報告された。2 件を除くすべての事象が誤薬投与として報告され、そのうち 2 件は重篤な事象として報告された (いずれもノボラピッド[®]注群)。投薬過誤の発現頻度は、投与群を通じて同様であった。

4101 試験では、6 例 6 件の投薬過誤が報告された (5 件の偶発的過量投与及び 1 件の誤用量投与)。3 件の偶発的過量投与が重篤な投薬過誤であった。

2.5.5.2.5.3 免疫原性に関連する有害事象 (アレルギー反応)

Faster aspart は、他のインスリン製剤と同様にタンパク質製剤であるため、免疫原性に関連する有害事象 (アレルギー反応) の潜在的リスクがある²⁵。アレルギー反応は、局所性反応及び全身性反応が考えられる。アナフィラキシー反応を含む過敏症反応は、死に至ることもある。このため、アレルギー反応を、faster aspart における特に注目すべき安全性領域とした。

事前に規定した基本語検索において、4131 試験及び 4101 試験では、アレルギー反応の種類やアレルギー反応を発現した被験者の割合に、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった (Module 2.7.4.2.3.3)。得られた結果から、アレルギー反応のリスクがノボラピッド[®]注と比較して faster aspart で高くなるということは示唆されていない。

4131 試験では、アレルギー反応に関連する有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart (食前投与) 群で 7.6 件/100 人・年、faster aspart (食後投与) 群で 9.4 件/100 人・年、ノボラピッド[®]注群で 6.5 件/100 人・年であった。アレルギー反応に関連する有害事象はいずれも非重篤で、軽度又は中等度であった。最も高頻度 (いずれかの群の 1%以上の被験者で発現した事象) で報告された事象 (基本語) は皮膚炎であった。基本語検索により特定された 7 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された: 3 件の蕁麻疹 (投与群で 1 例ずつ)、1 件の発疹 (ノボラピッド[®]注群)、1 件の注射部位発疹 [faster aspart (食後投与) 群]、1 件の紅斑性皮膚疹 [faster aspart (食前投与) 群] 及び 1 件の注射部位過敏反応 [faster aspart (食後投与) 群]。

4101 試験では、アレルギー反応に関連する有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart (食前投与) 群で 13.2 件/100 人・年、faster aspart (食後投与) 群で 6.3 件/100 人・年、ノボラピッド[®]注群で 10.2 件/100 人・年であった。最も高頻度 (いずれかの群の 1%以上の被験者で発現した事象) で報告された事象 (基本語) はアレルギー性鼻炎及び発疹であった。アレルギー反応に関連する有害事

象はいずれも非重篤で、軽度又は中等度であった。ノボラピッド®注群において報告された1件の中等度の有害事象（蕁麻疹）が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。

2.5.5.2.5.4 注射部位反応及びリポジストロフィー

注射部位反応（注射部位の発疹、発赤、炎症、内出血及びそう痒感）は、皮下投与される医薬品における潜在的リスクであり、注射部位反応は、高頻度で報告される副作用としてノボラピッド®注を含む他のインスリン製剤の添付文書に記載されている。リポジストロフィーは、インスリン注射部位に発現することがあり、リポジストロフィーの発現部位からのインスリンの吸収は不安定になり、理想的な血糖コントロールの達成が困難となることもある。得られた結果から、注射部位反応やリポジストロフィーのリスクがノボラピッド®注と比較して **faster aspart** で高くなるということは示唆されていない（[Module 2.7.4.2.3.4](#)）。

4131 試験では、注射部位反応は投与群を通じて同様の頻度で報告されており、1%超の被験者において報告された事象（基本語）はなかった。注射部位反応の単位時間あたりの発現件数は、**faster aspart**（食前投与）群で5.3件/100人・年、**faster aspart**（食後投与）群で7.1件/100人・年、ノボラピッド®注群で5.9件/100人・年であった（[Module 2.7.4.2.3.4](#)）。いずれの注射部位反応も非重篤で、軽度又は中等度であった。31件中15件の注射部位反応が、**faster aspart** 又はノボラピッド®注との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定されたが、治験薬との関連性が認められた事象は投与群を通じて同様の頻度で報告された〔**faster aspart**（食前投与）群で4件、**faster aspart**（食後投与）群で9件、ノボラピッド®注群で2件。事象（基本語）は Trial 4131（M 5.3.5.1）Memo EOT Table 14.3.1.30 参照〕。

6例（0.6%）6件のリポジストロフィーに関連する事象が報告された〔**faster aspart**（食前投与）群及び **faster aspart**（食後投与）群で各3例〕。いずれも非重篤、軽度であり、試験の中止や治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

4101 試験では、注射部位反応の発現件数は **faster aspart**（食前投与）群（8.6件/100人・年）及びノボラピッド®注群（13.3件/100人・年）と比較して、**faster aspart**（食後投与）群で多かった（24.3件/100人・年）。最も高頻度で報告された注射部位反応は注射部位出血であり、計26件報告された。26件中25件は、1つの治験実施医療機関で組み入れられた5例の被験者で報告された（この治験実施医療機関で組み入れられたすべての被験者において注射部位出血が報告された）。この発現件数の偏りは、この治験実施医療機関で組み入れられた5例の被験者のうち、3例が **faster aspart**（食後投与）群に無作為に割り付けられ、この3例の被験者において19件の注射部位出血が報告されたことによるものであると考えられた。

計59件中14件の注射部位反応は、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。これらの事象は3つの投与群を通じて同様の頻度で報告された。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された注射部位出血はなかった。

15例（1.9%）17件のリポジストロフィーに関連する有害事象が報告された。リポジストロフィーに関連する有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群で6.2件/100人・年、faster aspart（食後投与）群で3.9件/100人・年、ノボラピッド®注群で3.1件/100人・年であった。リポジストロフィーに関連する事象の大部分（17件中15件）が脂肪肥大症として報告された。残りの2件は後天性リポジストロフィーとして報告された。リポジストロフィーに関連する事象はいずれも非重篤で、中等度であった1件〔脂肪肥大症、faster aspart（食前投与）群〕を除き、すべての事象が軽度であった。

2.5.5.2.5.5 末梢性浮腫

インスリンによる末梢性浮腫は、インスリン治療で稀にみられる合併症で、主に1型糖尿病患者で認められ、一般的にコントロール不良の糖尿病患者がインスリン療法を開始した直後やインスリン治療を強化した直後にみられる²⁶。末梢性浮腫に関連する有害事象の発現はほとんどなく、明らかな結論を得ることはできなかった。試験の結果から、末梢性浮腫のリスクがノボラピッド®注と比較してfaster aspartで高くなるということは示唆されていない（Module 2.7.4.2.3.5）。

4131試験では、末梢性浮腫に関連する有害事象の単位時間あたりの発現件数は、投与群を通じて同様であった〔faster aspart（食前投与）群：0.6件/100人・年、faster aspart（食後投与）群：1.8件/100人・年、ノボラピッド®注群：1.2件/100人・年〕。

4101試験では末梢性浮腫に関連する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.2.5.6 眼障害（糖尿病網膜症及び屈折障害）

インスリン治療の強化によって血糖コントロールが急激に改善すると、糖尿病網膜症が一時的に悪化することがある。また、コントロール不良の被験者において、血糖コントロールの急激な悪化や改善により屈折障害が生じることがある。なお、血糖コントロールが長期的に改善すると、糖尿病網膜症の発症・進行リスクは低下する。

4131試験において、糖尿病網膜症及び屈折障害の発現件数は少なく、投与群間で同程度であった。大部分の事象が軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。試験の結果から、眼障害のリスクがノボラピッド®注と比較してfaster aspartで高くなるということは示唆されていない（Module 2.7.4.2.3.6）。

4131試験における糖尿病網膜症に関連する有害事象（基本語による検索に基づく）の単位時間あたりの発現件数は、投与群を通じて同様であった〔faster aspart（食前投与）群：7.0件/100人・年、faster aspart（食後投与）群：10.6件/100人・年、ノボラピッド®注群：8.8件/100人・年〕。4101試験において、糖尿病網膜症に関連する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.2.5.7 末梢性ニューロパチー

糖尿病網膜症と同様に、インスリン治療の強化によって血糖コントロールが急激に改善すると、末梢性ニューロパチーが一時的に悪化することがある。なお、血糖コントロールが長期的に改善すると、末梢性ニューロパチーの発症・進行リスクは低下する。

末梢性ニューロパチーの発現件数は少なく、投与群間で同程度であった。いずれの事象も軽度又は中等度で、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定されたものはなかった。この結果から、末梢性ニューロパチーのリスクがノボラピッド®注と比較して faster aspart で高くなるということとは示唆されていない (Module 2.7.4.2.3.7)。

4131 試験において、末梢性ニューロパチーに関連する有害事象（基本語による検索に基づく）の単位時間あたりの発現件数は、投与群間で同様であった〔faster aspart（食前投与）群：2.3 件/100 人・年、faster aspart（食後投与）群：4.1 件/100 人・年、ノボラピッド®注群：1.2 件/100 人・年〕。4101 試験では、基本語による検索により、faster aspart（食前投与）群において歩行障害 1 件が特定された。

2.5.5.2.5.8 高血糖（4101 試験のみ）

4101 試験のみ、高血糖（被験者の体調が優れず、「血糖自己測定値が 250 mg/dL 超かつ血中ケトン体が 1.5 mmol/L 超」又は「血糖自己測定値が 250 mg/dL 超かつ尿ケトン体が『中等度』超」の場合）を収集した。

12 例（1.5%）に 12 件の高血糖が報告された。高血糖を発現した被験者数及び発現件数は少なく、投与群間で何らかのパターンは認められなかった (Module 2.7.4.2.3.8)。

2.5.5.2.5.9 稀な事象

有害事象のなかにはごく稀にしか発現しないものの、本質的に重篤であるか、医薬品との関連性が知られているものがある。4131 試験及び 4101 試験では、基本語を用いて稀な事象に対する検索を実施した。予想されたとおり、稀な事象の検索で抽出された事象（基本語）は 1 例のみによる報告であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、4101 試験で報告された 1 件（肝炎）のみが治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された (Module 2.7.4.2.3.9)。

2.5.5.2.5.10 治験薬による病原体感染の疑い

4131 試験及び 4101 試験において、治験薬による病原体感染の疑いに関連する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.2.5.11 海外併合データにおける特に注目すべき有害事象

海外の開発プログラム（海外試験の併合データ）における特に注目すべき有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。海外試験の併合データの結果に基づくと、いずれの特に注目すべき有害事象についても、対照薬と比較して **faster aspart** でリスクが高くなるということは示唆されておらず、この結果は 4131 試験及び 4101 試験の結果と一致していた。特に注目すべき有害事象の各領域における発現件数及び単位時間あたりの発現件数は、**faster aspart** 群と対照群で同様であった。投与部位反応に関連する有害事象の単位時間あたりの発現件数は少なかったものの、対照群と比較して **faster aspart** 群が多かった。投与部位反応に関連する有害事象で重篤と判定されたものはなく、すべて軽度又は中等度であった（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2.3、表 2.7.4.7.2.3-7）。

表 2.5.5-1 治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象の要約－海外併合データ－安全性解析対象集団

	Faster aspart				Comparator			
	N	%	E	R	N	%	E	R
Number of subjects	1244				853			
Total exposure (PYE)	741.21				566.26			
Events:								
Positively adjudicated cardiovascular events	9	(0.7)	12	1.5	9	(1.0)	9	1.3
Medication errors	59	(4.2)	72	9.3	31	(4.1)	39	7.2
Immunogenicity-related events (allergic reactions)	39	(2.9)	46	6.1	30	(3.8)	34	6.2
Injection or infusion site reactions ^a	21	(1.6)	29	3.8	8	(1.0)	12	2.0
Lipodystrophy	6	(0.4)	6	0.8	3	(0.4)	3	0.6
Peripheral oedema	10	(0.8)	10	1.4	6	(0.6)	6	1.0
Diabetic retinopathy	39	(2.9)	41	5.5	22	(2.7)	24	4.3
Refraction disorders	2	(0.1)	4	0.5	7	(0.9)	11	2.0
Peripheral neuropathy	21	(1.6)	24	3.3	18	(2.2)	19	3.3
Rare events	19	(1.5)	22	3.0	20	(2.3)	23	3.8
Suspected transmission of an infectious agent via trial product	0				0			

N: Number of subjects, PYE: patient years of exposure, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years of exposure from treatment start to follow up. Cochran-Mantel-Haenszel adjusted, Treatment-emergent: AE that has an onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment, and no later than 7 days after the last day of randomised treatment. The 'overseas diabetes pool' consists of trials 3852(52w), 3853, 4049 and 3931. ^a Injection site reactions are based on a pool of trials 3852 (52 weeks), 3853 and 4049 (total exposure : 738.30 PYE (faster aspart) and 564.85 PYE (NovoRapid[®]).

2.5.5.2.6 低血糖

成人 1 型糖尿病患者を対象とした 4131 試験

低血糖はインスリンの薬理学的作用によるもので、インスリン使用時に最も頻度が高く、かつ最も懸念される副作用の 1 つであり、生活の質（QOL）及び血糖コントロールのいずれにも影響する。低血糖は専用の「Hypoglycaemic episode form」に記録し、重篤な有害事象の基準に合致しない限り、有害事象として報告することとはしなかった。低血糖はノボ ノルディスク社及び米国糖尿病学会（ADA）の定義に従って分類された（Module 2.7.4.2.4.1）。

低血糖は、さらに以下に従って分類された：

- 日中〔06:00 から 00:00 まで（両時刻を含む）〕又は夜間〔00:01 から 05:59 まで（両時刻を含む）〕：
 - 発現時刻が不明な場合は、日中の低血糖とみなした
- 食事との関連性の有無（発現時刻及び食事の時間の情報が得られる場合のみ）：
 - 食事開始後 1 時間、2 時間又は 4 時間以内に発現
 - 食事開始後 1～2 時間、2～3 時間、2～4 時間又は 3～4 時間に発現（ちょうど 2 時間目に発現した低血糖は 1～2 時間のグループに含めた。以降の各時間区分も同様とした）。

重大な低血糖

重大な低血糖（ADA の定義）を発現した被験者の割合は、faster aspart（食前投与）群で 9.4%、faster aspart（食後投与）群で 5.6%及びノボラピット[®]注群で 9.1%であった。3 つの投与群における単位時間あたりの発現件数は、それぞれ 27 件/100 人・年、17 件/100 人・年及び 28 件/100 人・年であり、件数は 46 件、29 件及び 47 件であった。単位時間あたりの発現件数の投与群間の比の推定値は、faster aspart（食前投与）群／ノボラピット[®]注群で 1.01（95%信頼区間：0.58; 1.78）、faster aspart（食後投与）群／ノボラピット[®]注群で 0.74（95%信頼区間：0.40; 1.35）であり、投与群間に統計的な有意差はみられなかった（Module 2.7.4.2.4.2.1）。

いずれの投与群においても、重大な低血糖を発現した被験者の 70%超で、報告件数は 1 件のみであった。被験者あたりの発現件数で最も多かったのは、faster aspart（食前投与）群の 1 例の被験者により報告された 6 件であった。重大な低血糖は、いずれの投与群においても投与期間を通じて一定の頻度で報告された。

投与期間中の低血糖の単位時間あたりの発現件数

26 週間投与後の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に、faster aspart の各群とノボラピット[®]注群の間で統計的な有意差はみられなかった〔投与群間の比の推定値：faster aspart（食

前投与) 群/ノボラピッド[®]注群で 0.84 (95%信頼区間 : 0.70; 1.01) 、faster aspart (食後投与) 群/ノボラピッド[®]注群で 0.97 (95%信頼区間 : 0.81; 1.16)] 。

重篤な有害事象として報告された低血糖

重篤な有害事象として報告された低血糖は、faster aspart (食前投与) 群で 8 例 (2.3%) 8 件、faster aspart (食後投与) 群で 3 例 (0.9%) 6 件、ノボラピッド[®]注群で 6 例 (1.8%) 6 件であった。ノボラピッド[®]注群で報告された 1 件を除き、すべての事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

重篤な有害事象として報告された低血糖性意識消失は、faster aspart (食前投与) 群で 2 例 (0.6%) 2 件、faster aspart (食後投与) 群で 3 例 (0.9%) 3 件、及びノボラピッド[®]注群で 2 例 (0.6%) 2 件であった。ノボラピッド[®]注群で報告された 1 件を除き、すべての事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

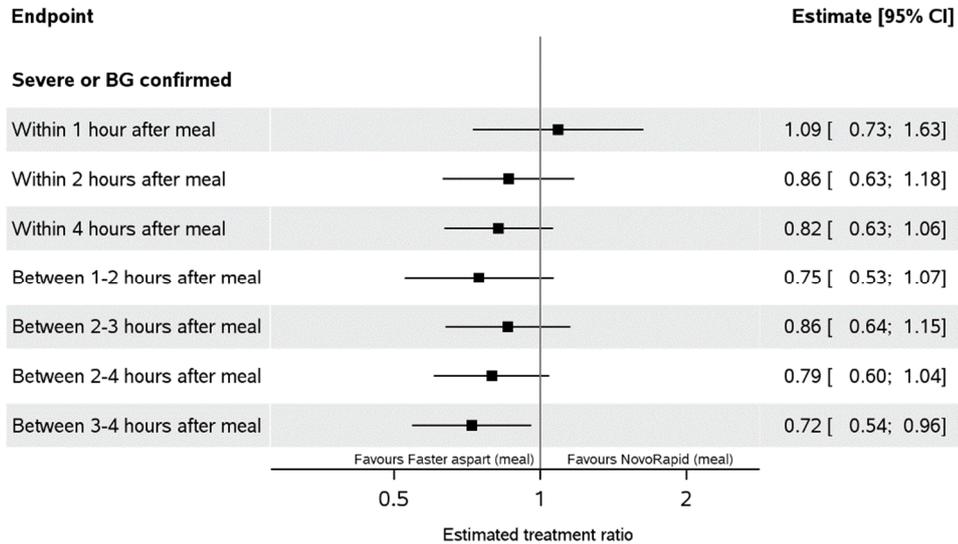
食事開始からの経過時間に関連する低血糖

3 つの投与群のいずれにおいても、食事開始からの経過時間に関連する重大な又は血糖値確定低血糖 (食事開始後 0~1 時間、1~2 時間、2~3 時間及び 3~4 時間に発現した重大な又は血糖値確定低血糖) の発現件数は、全発現件数と比較して少なかった。

重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数の投与群間差が最も顕著であったのは、食事開始後 3~4 時間における faster aspart (食前投与) 群 (285 件/100 人・年) とノボラピッド[®]注群 (400 件/100 人・年) 間であった。その差は統計的に有意であり、faster aspart (食前投与) 群で良好な結果であった [単位時間あたりの発現件数の投与群間の比の推定値 : 0.72 (95%信頼区間 : 0.54; 0.96)] (図 2.5.5-1) 。食事開始後 1 時間、2 時間及び 4 時間以内、ならびに食事開始後 1~2 時間、2~3 時間及び 2~4 時間における重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart (食前投与) 群とノボラピッド[®]注群間に統計的に有意な差はみられなかった (図 2.5.5-1) 。

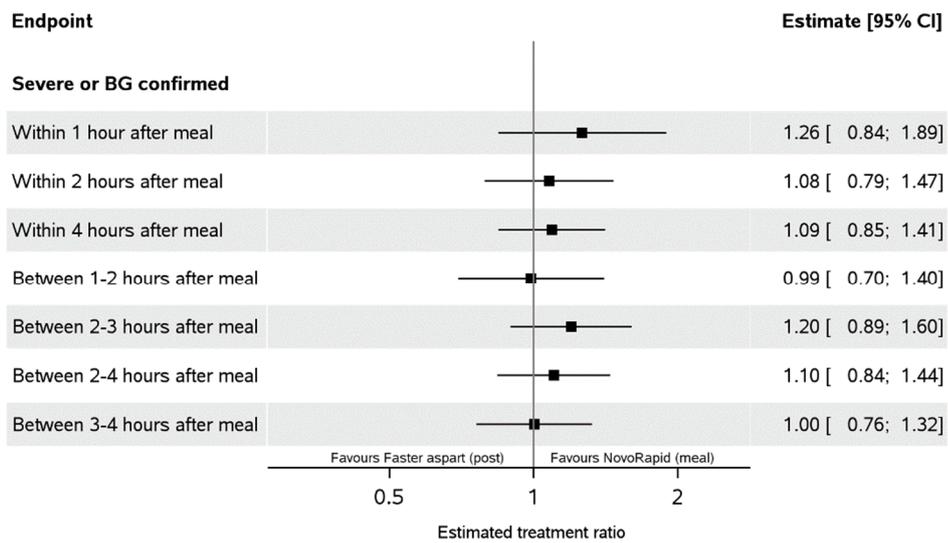
Faster aspart (食後投与) 群とノボラピッド[®]注群間の比較では、食後 4 時間までのいずれの時間分類においても、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に統計的な有意差はみられなかった (図 2.5.5-1) 。

Mealtime faster aspart/NovoRapid®



BG: Blood glucose, CI: Confidence interval
Estimate: Estimated treatment ratio

Postmeal faster aspart/NovoRapid®



BG: Blood glucose, CI: Confidence interval
Estimate: Estimated treatment ratio

図 2.5.5-1 治験薬投与下で発現した食事開始からの経過時間に関連する重大な又は血糖値確定低血糖の統計解析—フォレストプロット—on-treatment 観察期間—最大の解析対象集団 (4131 試験)

低血糖発現の日内分布

3つの投与群いずれにおいても、重大な又は血糖値確定低血糖の大部分（19366 件中 17532 件）が日中に発現した。日中に発現した重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に、faster

aspart の各群とノボラピッド[®]注群間で統計的な有意差はみられなかった〔投与群間の比の推定値：faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド[®]注群で 0.84（95%信頼区間：0.70; 1.01）、faster aspart（食後投与）群／ノボラピッド[®]注群で 0.98（95%信頼区間：0.81; 1.17）〕。

すべての重大な又は血糖値確定低血糖のうち 10%未満（19366 件中 1834 件）が夜間に発現した。夜間に発現した重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に、faster aspart の各群とノボラピッド[®]注群間で統計的な有意差はみられなかった〔投与群間の比の推定値：faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド[®]注群で 0.84（95%信頼区間：0.65; 1.09）、faster aspart（食後投与）群／ノボラピッド[®]注群で 0.90（95%信頼区間：0.69; 1.16）〕。

日中及び夜間の重大な又は血糖値確定低血糖は、3つの投与群で同様かつ投与期間を通じて一定の頻度で報告された。

Bolus インスリンの投与量調節法（カーボカウント又は投与量調節アルゴリズム）別の低血糖

4131 試験において、各被験者の Bolus インスリン投与量の調節は、食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）又は Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムに基づく方法のいずれかにより実施した。スクリーニング以前にカーボカウントを使用していた被験者は、投与期間中もカーボカウントによる Bolus インスリン投与量調節を継続した。その他の被験者は、投与期間中事前に規定した Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを用いた。

カーボカウントを使用した被験者と Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを使用した被験者の間で、重大な又は血糖値確定低血糖の発現に違いはみられなかった。

Faster aspart（食前投与）と faster aspart（食後投与）間での低血糖の比較

重大な又は血糖値確定低血糖を faster aspart（食前投与）群と faster aspart（食後投与）群間で比較検討した。

重大な又は血糖値確定低血糖について、faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群の間に明らかな違いは認められなかった。重大な又は血糖値確定低血糖を発現した被験者の割合は、faster aspart（食前投与）群（88.9%）及び faster aspart（食後投与）群（86.5%）で同様であった。重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食後投与）群（3940 件/100 人・年）と比較して faster aspart（食前投与）群（3409 件/100 人・年）で少なかった。Faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）の間で認められた重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数の数値的な違いについて、臨床的な意味はわずかであると考えられた。

重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群で数値的に多かった〔faster aspart（食前投与）群で 27 件/100 人・年、faster aspart（食後投与）群で 17 件/100 人・年〕。

内因性／外因性要因別の重大な又は血糖値確定低血糖

重大な又は血糖値確定低血糖の発現に対する、人口統計学的特性（内因性要因）及び治療環境（外因性要因）による潜在的な影響を、4131 試験で得られた 1 型糖尿病成人患者のデータを用いて探索的に検討した。

重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数が、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で少なく、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群で同様であるという傾向は、ほとんどの部分集団において認められた（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-38）。

小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 4101 試験

低血糖は、国際小児思春期糖尿病学会（ISPAD）による重大な低血糖の定義、ならびにノボ ノルディスク社及び米国糖尿病学会（ADA）の定義に従って分類された（Module 2.7.4.2.4.1.2）。

低血糖は、さらに以下に従って分類された：

- 日中〔07:01 から 22:59 まで（両時刻を含む）〕又は夜間〔23:00 から 07:00 まで（両時刻を含む）〕：
 - 発現時刻が不明な場合は、日中の低血糖とみなした
- 食事との関連性の有無（発現時刻及び食事の時間の情報が得られる場合のみ）：
 - 食事開始後 1 時間、2 時間又は 4 時間以内に発現
 - 食事開始後 1～2 時間、2～3 時間、2～4 時間又は 3～4 時間に発現（ちょうど 2 時間目に発現した低血糖は 1～2 時間のグループに含めた。以降の各時間区分も同様とした）。

重大な低血糖

重大な低血糖（ISPAD の定義）を発現した被験者の割合は、faster aspart（食前投与）群で 1.1%、faster aspart（食後投与）群で 3.1%及びノボラピッド®注群で 1.6%であった。3 つの投与群における単位時間あたりの発現件数は、それぞれ 2 件/100 人・年、6 件/100 人・年及び 3 件/100 人・年であり、件数は 3 件、8 件及び 4 件であった。単位時間あたりの発現件数の投与群間の比の推定値は、faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド®注群で 0.77（95%信頼区間：0.17; 3.45）、faster aspart（食後投与）群／ノボラピッド®注群で 2.11（95%信頼区間：0.63; 7.02）であり、投与群間に統計的な有意差はみられなかった。重大な低血糖を 2 件以上発現した被験者はいなかった（Module 2.7.4.2.4.2.2）。

投与期間中の低血糖の単位時間あたりの発現件数

26 週間投与後の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart の各群とノボラピッド®注群の間で統計的な有意差はみられなかった。投与群間の比の推定値は、faster

aspart（食前投与）群／ノボラピッド[®]注群、及び faster aspart（食後投与）群／ノボラピッド[®]注群のいずれにおいても 1.11（95%信頼区間：0.90; 1.37）であった。

重篤な有害事象として報告された低血糖

重篤な有害事象として報告された低血糖は、faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド[®]注群でそれぞれ 1 例（0.4%）1 件、2 例（0.8%）2 件及び 1 例（0.4%）1 件であった。Faster aspart（食後投与）群で報告された 2 件を除き、すべての事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

Faster aspart（食後投与）群の 2 例（0.8%）で、2 件の低血糖性意識消失が重篤な有害事象として報告された。いずれの事象も、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

重度の有害事象として報告された低血糖が 2 件認められた〔faster aspart（食前投与）群：1 件、faster aspart（食後投与）群：1 件〕。これらのうち、faster aspart（食前投与）群の 1 件は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判定された。

食事開始からの経過時間に関連する低血糖

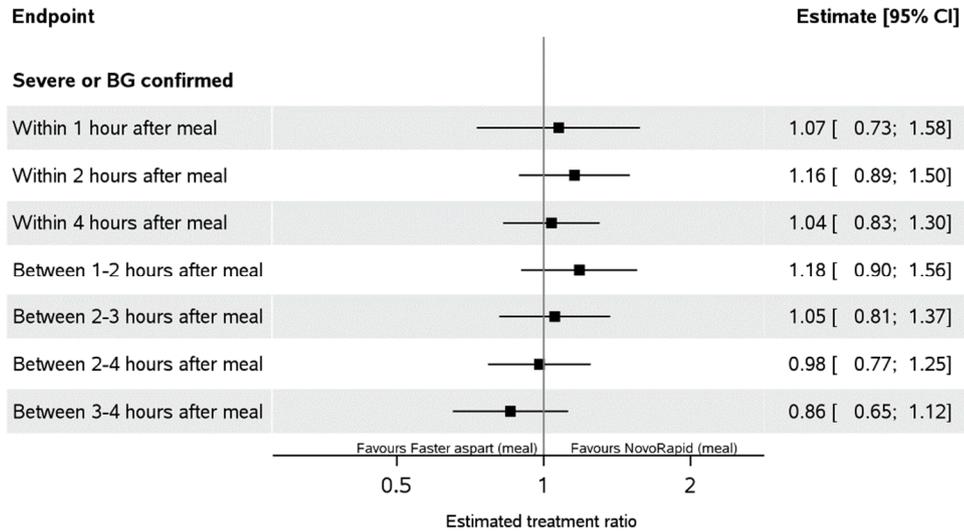
食事開始後 1 時間以内に発現した重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は 3 つの投与群すべてで少なかったものの、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド[®]注群と比較して faster aspart（食後投与）群で少なかった。

Faster aspart（食前投与）群とノボラピッド[®]注群間の比較では、食事開始後 1 時間、2 時間及び 4 時間以内、ならびに食事開始後 1～2 時間、2～3 時間、2～4 時間及び 3～4 時間のいずれにおいても、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に統計的な有意差はみられなかった（[図 2.5.5-2](#)）。

Faster aspart（食後投与）群とノボラピッド[®]注群間の比較では、食事開始後 1 時間以内の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は faster aspart（食後投与）群で少なく、その違いは統計的に有意であった〔単位時間あたりの発現件数の投与群間の比の推定値：0.64（95%信頼区間：0.42; 0.96）〕。食事開始後 2 時間及び 4 時間以内、ならびに食事開始後 1～2 時間、2～3 時間、2～4 時間及び 3～4 時間については、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド[®]注群間に統計的な有意差はみられなかった（[図 2.5.5-2](#)）。

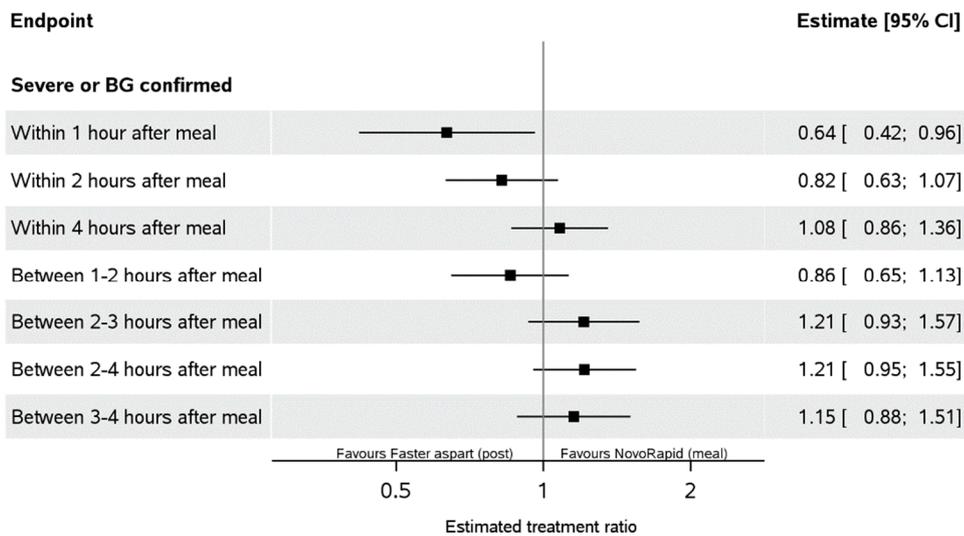
食事に関連した重大な低血糖の発現件数は、すべての投与群で少なかった。重大な低血糖の発現について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

Mealtime faster aspart/NovoRapid®



BG: Blood glucose, CI: Confidence interval
Estimate: Estimated treatment ratio.

Postmeal faster aspart/NovoRapid®



BG: Blood glucose, CI: Confidence interval
Estimate: Estimated treatment ratio.

図 2.5.5-2 治験薬投与下で発現した食事に関連した重大な又は血糖値確定低血糖の統計解析—フォレストプロット—on-treatment 観察期間—最大の解析対象集団 (4101 試験)

低血糖発現の日内分布

3つの投与群いずれにおいても、重大な又は血糖値確定低血糖の大部分（10453 件中 9267 件）が日中に発現した。日中に発現した重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に、faster aspart の各群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった。

残りの低血糖は夜間、すなわち 23:00 から 07:00 までに発現した。夜間に発現した重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart（食前投与）群及びノボラピット®注群の間に統計的に有意な差はみられなかった。夜間に発現した重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数はノボラピット®注群（245 件/100 人・年）と比較して faster aspart（食後投与）群（374 件/100 人・年）で多く、その差は統計的に有意であった〔投与群間の比の推定値：1.50（95%信頼区間：1.09; 2.08）〕（[Module 2.7.4.2.4.2.2](#)）。

Faster aspart（食前投与）と faster aspart（食後投与）間での低血糖の比較

重大な又は血糖値確定低血糖を発現した被験者の割合は、faster aspart（食前投与）群（87.4%）及び faster aspart（食後投与）群（88.0%）で同様であった。同様に、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数も、faster aspart（食前投与）群（2791 件/100 人・年）及び faster aspart（食後投与）群（2815 件/100 人・年）で同様であった。

重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食後投与）群と比較して faster aspart（食前投与）群で数値的に少なかった〔faster aspart（食前投与）群：2 件/100 人・年（3 例で 3 件）、faster aspart（食後投与）群：6 件/100 人・年（8 例で 8 件）〕。

2.5.5.3 臨床検査

全体として、4131 試験及び 4101 試験における臨床検査値の評価において臨床的に意味のある投与群間の違いはみられなかった。大部分の被験者において、臨床検査値は基準範囲内であった（[Module 2.7.4.3](#)）。

2.5.5.4 抗体の産生

いずれのインスリン製剤においても、ヒトへの投与により、ある程度の抗体が産生される²⁷。しかしながら、現在市販されているインスリン製剤で抗体産生が有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすといった報告はなされていない²⁸。4131 試験及び 4101 試験において、抗体産生について投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

4131 試験及び 4101 試験では、ベースライン、投与後 12 週及び 26 週いずれの時点においても、インスリンアスパルト特異抗体、ヒトインスリンとの交叉抗体、ならびに総インスリンアスパルト抗体（特異抗体及びヒトインスリンとの交叉抗体の合計）の抗体価の平均について、3 つの投与群で臨床的に意味のある違いはなかった（[表 2.5.5-2](#)）。総インスリンアスパルト抗体の抗体価の平均はベースラインで低く、投与後 12 週から 26 週にかけて、主にヒトインスリンとの交叉抗体が減少したことに伴い、やや減少した。ベースラインからの変化量は投与群を通じて同様であった。得られた結果から、

いずれの投与群においても抗体価陽性とアレルギー反応に関連する有害事象、あるいは注射部位反応に関連する有害事象の発現について関連性は示唆されなかった (Module 2.7.4.3.2)。

表 2.5.5-2 投与週別の抗インスリン アスパルト抗体価 (% B/T) (4131 試験及び 4101 試験)

	Faster aspart (meal) Mean (SD)	Faster aspart (post) Mean (SD)	NovoRapid (meal) Mean (SD)
Trial 4131			
Anti-insulin aspart specific antibodies			
Visit 10 (Week 0)	1.379 (2.840)	1.904 (4.944)	1.763 (4.337)
Visit 22 (Week 12)	1.336 (2.744)	1.891 (4.898)	1.689 (4.004)
Visit 36 (Week 26)	1.374 (2.784)	1.867 (4.688)	1.733 (4.192)
Anti-insulin aspart antibodies cross-reacting to human insulin			
Visit 10 (Week 0)	9.500 (12.598)	10.196 (13.353)	8.654 (10.948)
Visit 22 (Week 12)	9.556 (12.592)	9.766 (12.728)	8.568 (10.957)
Visit 36 (Week 26)	8.492 (11.670)	8.374 (11.074)	7.173 (9.863)
Total anti-insulin aspart antibodies			
Visit 10 (Week 0)	10.879 (13.192)	12.109 (14.568)	10.453 (12.357)
Visit 22 (Week 12)	10.853 (13.186)	11.656 (13.589)	10.280 (12.458)
Visit 36 (Week 26)	9.889 (12.303)	10.262 (12.285)	8.906 (11.219)
Trial 4101			
Anti-insulin aspart specific antibodies (% B/T)			
Visit 14 (Week 0)	1.436 (3.159)	1.459 (5.313)	1.183 (2.134)
Visit 26 (Week 12)	1.374 (3.010)	1.388 (4.776)	1.151 (1.941)
Visit 40 (Week 26)	1.196 (2.808)	1.170 (4.241)	0.981 (2.036)
Anti-insulin aspart antibodies cross-reacting to human insulin (% B/T)			
Visit 14 (Week 0)	18.794 (17.189)	21.576 (17.721)	20.156 (17.315)
Visit 26 (Week 12)	17.358 (16.164)	19.192 (16.984)	18.654 (16.600)
Visit 40 (Week 26)	15.514 (14.871)	16.621 (15.572)	16.409 (15.438)
Total anti-insulin aspart antibodies (% B/T)			
Visit 14 (Week 0)	20.230 (17.795)	23.044 (18.070)	21.344 (17.825)
Visit 26 (Week 12)	18.737 (17.029)	20.580 (17.226)	19.805 (16.964)
Visit 40 (Week 26)	16.741 (15.610)	17.790 (16.017)	17.391 (15.888)

Note: Last on-treatment value contains the last available measurement in the on-treatment period.

Abbreviations: N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

2.5.5.5 特別な患者集団

2.5.5.5.1 日本人 1 型糖尿病被験者を対象とした臨床薬理試験における安全性

3918 試験 (日本人成人 1 型糖尿病被験者) において、安全性上の問題は認められなかった (Module 2.7.4.5.2)。

2.5.5.5.2 4131 試験（成人 1 型糖尿病患者）における日本人集団と全集団の安全性の結果の一貫性の検討

2.5.5.5.2.1 有害事象

日本人集団及び全集団の間で、有害事象の種類（重症度、重篤性及び治験薬との因果関係）及び発現頻度に明らかな違いはみられなかった。いずれの集団においても、治験薬との因果関係判定結果の分布は投与群間で同様であった（[Module 2.7.4.5.3.2.3](#)）。

2.5.5.5.2.2 重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象

本試験で報告された重篤な有害事象の件数は少数であった。3つの投与群間及び両集団間のいずれにおいても、重篤な有害事象を報告した被験者数に明らかな違いはみられなかった。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群で 27.3 件/100 人・年（日本人集団）及び 15.8 件/100 人・年（全集団）、faster aspart（食後投与）群で 4.5 件/100 人・年（日本人集団）及び 13.5 件/100 人・年（全集団）、ならびにノボラピット[®]注群で 12.4 件/100 人・年（日本人集団）及び 11.2 件/100 人・年（全集団）であった（[Module 2.7.4.5.3.2.5](#)）。

本試験で投与の中止に至った有害事象は、ノボラピット[®]注群に割り付けられた日本人被験者の 1 例で報告された 1 件（椎間板突出）のみであった。

2.5.5.5.2.3 低血糖

Faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピット[®]注群のいずれにおいても、日本人集団及び全集団の間で、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に明らかな違いはみられなかった。重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群で 3556 件/100 人・年（日本人集団）及び 3409 件/100 人・年（全集団）、faster aspart（食後投与）群で 3772 件/100 人・年（日本人集団）及び 3940 件/100 人・年（全集団）、ならびにノボラピット[®]注群で 3875 件/100 人・年（日本人集団）及び 4008 件/100 人・年（全集団）であった。

日本人集団及び全集団のいずれにおいても、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart（食前投与）群とノボラピット[®]注群間及び faster aspart（食後投与）群とノボラピット[®]注群間に統計的な有意差はみられなかった（[Module 2.7.4.5.3.2.6](#)）。

2.5.5.5.3 4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者）における日本人集団と全集団の安全性の結果の一貫性の検討

2.5.5.5.3.1 有害事象

有害事象の重症度及び発現頻度に関して、日本人集団及び全集団の間に明らかな違いはみられなかった。事象の重篤性、及び治験薬との因果関係については、日本人集団では投与群間でわずかな違いがみられた。本試験で報告された重篤な有害事象の件数は少なかった。Faster aspart（食後投与）群における重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、全集団（11.8 件/100 人・年）と比較して日本人集団（44.0 件/100 人・年）で多かった（[Module 2.7.4.5.3.3](#)）。

2.5.5.5.3.2 低血糖

重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、全集団では投与群を通じて同程度であった一方、日本人集団では投与群間でわずかに差がみられた。一方、重大な又は血糖値確定低血糖を報告した被験者の割合について、いずれの投与群においても日本人集団と全集団の間に明らかな違いはなかった（[Module 2.7.4.5.3.3.6](#)）。

2.5.5.5.4 成人 1 型糖尿病患者における内因性及び外因性要因別の検討

4131 試験の部分集団別の結果に基づき、faster aspart の安全性プロファイルに対する内因性及び外因性要因の潜在的な影響を検討した。

内因性及び外因性要因別での検討では、有害事象及び重篤な有害事象の種類及び単位時間あたりの発現件数は投与群を通じて同様であった。部分集団内でみられた単位時間あたりの発現件数の投与群間でのわずかな違いは、臨床的に意味があるものではないと考えられた（[Module 2.7.4.5.4](#)）。

2.5.5.5.5 小児の年齢グループ別の安全性

4101 試験において、年齢と安全性の関連性について、3つの年齢グループ（1 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）に基づいて評価した。全体として、年齢グループ間で有害事象の発現頻度及び種類に明らかな違いは認められなかった（[Module 2.7.4.5.5](#)）。

2.5.5.5.6 妊娠中及び授乳中の安全性

臨床試験では妊娠可能な女性に対し避妊を行うよう求めており、妊婦及び授乳婦を対象とした faster aspart の試験は実施していない。Faster aspart の開発プログラムでは「妊婦（妊娠した場合）又は妊娠を希望する場合」を除外基準として規定しており、試験中に妊娠をした又は妊娠を希望した女性被験者は、ただちに治験薬の投与を中止することとしていた。4131 試験及び 4101 試験では、妊娠した又は妊

娠を希望した女性被験者は、run-in 期間であれば試験を中止することとしていたが、その他の試験ではいずれの期間においても試験を中止することと規定していた。

4131 試験、3854 試験及び 3852 試験（52 週）では、試験期間中に妊娠が報告された（4131 試験で 4 例、3854 試験で 1 例及び 3852 試験で 6 例）。4131 試験では、さらに 1 例が投与終了来院の翌日に妊娠陽性と判定された。3854 試験では、事後調査期間中に 1 例の妊娠が報告された。3852 試験（52 週）では、事後調査期間中にさらに 1 例の妊娠が報告された。詳細は、[Module 2.7.4](#)、[表 2.7.4.5-14](#) を参照のこと。1 例の妊娠中絶例が報告されたが、胎児の健康上の問題との関連性はなかった。その他の妊娠例での出産後 1 ヶ月のフォローアップ及びフォローアップにおいて、健康上の問題又は先天異常は報告されなかった。臨床試験データパッケージに含められたその他の試験及び進行中の試験では妊娠例の報告はなかった。

2.5.5.6 インスリンポンプ使用時の安全性及びインスリンポンプの適合性

インスリンポンプ使用時の安全性及びインスリンポンプの適合性の評価は、インスリンポンプを用いた 2 つの検証的試験（3854 試験及び 3931 試験）の結果に基づいて評価する。

3854 試験は、16 週間、並行群、検証的試験であり、インスリンポンプを用いて投与したときの faster aspart とノボラピッド[®]注の効果及び安全性を比較した。3931 試験は、6 週間、ポンプ適合性試験であり、インスリンポンプを使用して投与した faster aspart の適合性及び安全性を評価した。

2.5.5.6.1 3854 試験における安全性（成人 1 型糖尿病患者におけるインスリンポンプ療法）

2.5.5.6.1.1 有害事象

有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart 群（604.7 件/100 人・年）とノボラピッド[®]注群（574.7 件/100 人・年）で同様であった。有害事象を発現した被験者の割合も、faster aspart 群（69.9%）とノボラピッド[®]注群（65.7%）で同様であった。

最も高頻度で報告された有害事象（基本語）は、ウイルス性上気道感染（単位時間あたりの発現件数は faster aspart 群で 82.5 件/100 人・年、ノボラピッド[®]注群で 89.3 件/100 人・年）、注入部位反応（[2.5.5.6.1.4](#) 項）及び上気道感染（単位時間あたりの発現件数は faster aspart 群で 24.7 件/100 人・年、ノボラピッド[®]注群で 16.7 件/100 人・年）であった（[Module 2.7.4.5.12.2.7](#)）。

2.5.5.6.1.2 重篤な有害事象

本試験で死亡は報告されなかった。

本試験では重篤な有害事象が 16 件報告された。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart 群で 6.9 件/100 人・年、ノボラピッド[®]注群で 15.3 件/100 人・年であった。3 件の重篤な有害事象（faster aspart 群で報告された低血糖性意識消失及び薬疹、ならびにノボラピッド[®]注群で報告され

た低血糖性痙攣) について、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された ([Module 2.7.4.5.12.2.8](#) 及び [Module 2.7.4.5.12.2.9](#))。

2.5.5.6.1.3 試験の中止又は投与中止に至った有害事象

2件の重篤な有害事象 (faster aspart 群: 薬疹、ノボラピット®注群: 低血糖性痙攣) 及び1件の有害事象 (faster aspart 群: 発疹) が治験薬の早期投与中止に至った。重篤な有害事象である低血糖性痙攣は試験の中止にも至った ([Module 2.7.4.5.12.2.10](#))。

2.5.5.6.1.4 注入部位反応

基本語を用いた検索により、注入部位反応に関連する有害事象が45例76件特定された。注入部位反応に関連する有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピット®注群 (44.6件/100人・年) と比較して faster aspart 群 (60.5件/100人・年) で数値的に多かった。Faster aspart 群の21件 (13例) 及びノボラピット®注群の13件 (9例) が治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された ([Module 2.7.4.5.12.2.11](#))。

2.5.5.6.1.5 予定されていない早期の注入セット交換

週あたりの注入セットの平均交換回数は両群で同様であった。予定されていない早期の注入セットの交換は、両群において報告された注入セットの交換の総件数の約5%であった。予定されていない早期の注入セットの交換の単位時間あたりの回数は、faster aspart 群 (697件/100人・年) 及びノボラピット®注群 (668件/100人・年) で同様であった。予定されていない早期の注入セットの交換が報告された被験者の割合は、ノボラピット®注群 (57.2%) と比較して faster aspart 群 (71.2%) で高かった ([表 2.5.5-3](#)) ([Module 2.7.4.5.12.2.17](#))。

予定されていない早期の注入セットの交換の理由を[表 2.5.5-3](#)に示す。

表 2.5.5-3 注入セットの交換 (3854 試験)

	Faster aspart				NovoRapid			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	236				236			
Total exposure (yrs)	72.8				71.7			
All changes	236 (100.0)		9653	13267	236 (100.0)		9360	13057
Routine change	236 (100.0)		9113	12525	236 (100.0)		8868	12370
Non-routine change	168 (71.2)		507	697	135 (57.2)		479	668
A perceived occlusion by the subject	50 (21.2)		120	165	50 (21.2)		112	156
Any problems related to the infusion set	108 (45.8)		201	276	75 (31.8)		206	287
Any technical issues with the pump	23 (9.7)		31	43	17 (7.2)		22	31
Changes in the insulin solution in the infusion set or reservoir	3 (1.3)		3	4	8 (3.4)		8	11
High BG with no other explanation which made the subject change the infusion set	66 (28.0)		121	166	60 (25.4)		119	166
Infusion site reaction	16 (6.8)		28	38	8 (3.4)		11	15
Missing	3 (1.3)		3	4	1 (0.4)		1	1
Missing	11 (4.7)		33	45	10 (4.2)		13	18

#: Percentage of subjects, BG: Blood glucose, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years

2.5.5.6.1.6 原因が特定できない高血糖

原因が特定できない高血糖を発現した被験者の割合は投与群間で同様であった (faster aspart 群で 68.2%、ノボラピット®注群で 65.3%)。原因が特定できない高血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピット®注群 (1476 件/100 人・年) と比較して faster aspart 群 (1629 件/100 人・年) で多かった (Module 2.7.4.5.12.2.11)。

2.5.5.6.1.7 低血糖

重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に、投与群間で統計的に有意な差はみられなかった [単位時間あたりの発現件数の投与群間の比 (faster aspart 群/ノボラピット®注群) の推定値: 1.00 (95%信頼区間: 0.85; 1.16)]。重大な又は血糖値確定低血糖の大部分が日中に発現した。日中及び夜間の重大な又は血糖値確定低血糖を報告した被験者の割合は、2つの投与群で同様であった (Module 2.7.4.5.12.2.12)。

食事開始後 1 時間以内における重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピット®注群と比較して faster aspart 群で統計的に有意に多かった [単位時間あたりの発現件数の比 (faster aspart 群/ノボラピット®注群) の推定値: 1.78 (95%信頼区間: 1.15; 2.75)]。なお、食後 1 時間の間に報告された重大な又は血糖値確定低血糖の件数が総件数に占める割合は、いずれの投与群においても低かった。

重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピット®注群 (10 件/100 人・年) と比較して faster aspart 群 (29 件/100 人・年) で数値的に多かった。単位時間あたりの発現件数の投与群間の比の推定値 (faster aspart 群/ノボラピット®注群) は 2.78 (95%信頼区間: 0.78; 9.94) で、統計的な有意差は

みられなかった。Faster aspart 群に無作為割り付けされた 3 例が run-in 期間中に重大な低血糖を発現した。投与期間中では faster aspart 投与後に報告された重大な低血糖 21 件中 10 件がこの 3 例で発現した。ノボラピッド®注群に無作為割り付けされた被験者では、run-in 期間中に重大な低血糖は認められなかった〔Trial 3854 (M 5.3.5.1) EOT Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.11〕。

2.5.5.6.2 3931 試験における適合性（成人 1 型糖尿病患者におけるインスリンポンプ療法）

3931 試験の主要目的は、6 週間の投与期間において、インスリンポンプを使用して投与した faster aspart とノボラピッド®注の適合性を評価することであった（Module 2.7.4.5.12.3）。

2.5.5.6.2.1 適合性の結果

顕微鏡により確定された注入セットの閉塞や、被験者によって閉塞の疑いや予定されていない早期の注入セット交換に至るような詰まりが認められた事例は、faster aspart 又はノボラピッド®注のいずれの投与群でもなかった。なお、本試験で faster aspart 及びノボラピッド®注の投与を受けた被験者数はそれぞれ 25 例及び 12 例であった（Module 2.7.4.5.12.3.2）。

注入セットの閉塞した可能性があったために注入セットを早期に交換した事例が faster aspart 群で 5 例 7 件報告された。これらの事例のうち、1 件を除く全件が、原因が特定できない高血糖によるものと報告された。残りの 1 件は、注入セットの漏出によるものと報告された。これらの注入セットのうち、3 個については、治験実施施設での目視検査及び顕微鏡検査で粒子、結晶及びインスリン溶液の変色は認められなかった。残りの 4 個は、治験実施施設に送付されず、顕微鏡検査がなされなかったが、これらの 4 個の注入セットを被験者が自宅において目視で調べた際には、変色や粒子は認められなかった。3931 試験において予定されていない早期の注入セットの交換が注入セットの閉塞によるものという根拠は示されなかった。

2.5.5.7 1 型糖尿病患者を対象とした長期安全性の結果（3852 試験）

2.5.5.7.1 有害事象

52 週間投与後の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群（445.8 件/100 人・年）とノボラピッド®注群（411.0 件/100 人・年）で同様であり、両投与群ともに 26 週間投与後と比較して少なかった。52 週間投与後の有害事象を発現した被験者の割合は、faster aspart（食前投与）群で 83.9%、ノボラピッド®注群で 84.2%であった。試験の中止に至った有害事象は計 9 例〔faster aspart（食前投与）群で 5 例、ノボラピッド®注群で 4 例〕であった（Module 2.7.4.5.13.2）。

2.5.5.7.2 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

最初の 26 週間の投与期間中に、faster aspart（食後投与）群で 1 例の死亡が報告され、52 週間の投与期間中にノボラピッド®注群で 1 例の死亡が報告された。いずれもイベント判定委員会により心血管死と評価され、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

52 週間の投与期間中に、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群で計 68 例（9%）89 件の重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群で 14.0 件/100 人・年、ノボラピッド®注群で 10.8 件/100 人・年であった（[Module 2.7.4.5.13.3](#)）。

2.5.5.7.3 低血糖

52 週間投与後の低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で同程度であり、重大な又は血糖値確定低血糖、もしくは重大な低血糖（ADA 分類）の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった。食事開始後 1 時間以内に発現した低血糖の単位時間あたりの発現件数はノボラピッド®注群と比較して faster aspart 群が多かった〔単位時間あたりの発現件数の投与群間の比の推定値：1.37（95%信頼区間：1.06; 1.76）〕（[Module 2.7.4.5.13.4](#)）。

52 週間の投与期間中に、1 件以上の重大な低血糖を発現した被験者の割合は、faster aspart（食前投与）群で 9.6%、ノボラピッド®注群で 12.1%であった。重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群で 18 件/100 人・年、ノボラピッド®注群で 23 件/100 人・年であり、26 週間投与後と比較してわずかに少なかった。

2.5.5.7.4 バイタルサイン、身体所見及び臨床検査値

総インスリンアスパルト抗体の平均は、52 週間の投与期間中にわずかに増加した。これは投与後 26 週の結果と一致していた。抗体産生に投与群間で違いはみられなかった。投与後 52 週のバイタルサイン、身体所見、心電図又は安全性に関する臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査及び脂質）に、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった（[Module 2.7.4.5.13.5](#)）。

2.5.5.8 2 型糖尿病患者を対象とした安全性の結果（3853 試験）

2.5.5.8.1 有害事象

有害事象を報告した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、2 つの投与群間で同様であった（faster aspart 群で 302.9 件/100 人・年及び 51.0%、ノボラピッド®注群で 292.1 件/100 人・年及び 54.5%）。試験の中止に至った有害事象は 5 例 5 件（faster aspart 群で 1 件の非重篤な有害事象及び 1 件の重篤な有害事象、ノボラピッド®注群で 3 件の重篤な有害事象）であった（[Module 2.7.4.5.14.2](#)）。

2.5.5.8.2 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

本試験では3例の死亡が報告された。投与期間中に faster aspart 群で1例（肺塞栓症）及びノボラピッド®注群で1例（急性心筋梗塞）の死亡が報告された。また、30日間の事後調査期間中にノボラピッド®注群で1例（心停止）の死亡が報告された。死亡に至った事象である肺塞栓症は、治験責任医師により、faster aspart 及び Basal インスリンとの因果関係は「可能性あり」と判定された。死亡に至ったその他の2件の事象は、ノボラピッド®注との因果関係は「なし」と判定された。3件の死亡とも、イベント判定委員会により心血管死に分類された。

重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart 群で12.5件/100人・年、ノボラピッド®注群で19.1件/100人・年であった（Module 2.7.4.5.14.3）。

2.5.5.8.3 低血糖

重大な低血糖（ADA分類）、もしくは重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、投与群間で統計的な有意差はみられなかった。また、日中又は夜間（00：01～05：59）の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数についても、投与群間で統計的な有意差はみられなかった。

食事開始後2時間以内に発現した重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピッド®注群と比較して、faster aspart 群で統計的に有意に多かった〔faster aspart 群：226.5件/100人・年、ノボラピッド®注群：148.5件/100人・年、投与群間の比（faster aspart 群／ノボラピッド®注群）の推定値：1.60（95%信頼区間：1.13; 2.27）〕（Module 2.7.4.5.14.4）。

2.5.5.8.4 バイタルサイン、身体所見及び臨床検査値

身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図又は臨床検査値について、いずれの投与群においてもベースラインから試験終了時に臨床的に意味のある違いはみられず、投与群間でも臨床的に意味のある違いはみられなかった（Module 2.7.4.5.14.5）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 疾患領域

血糖コントロールは糖尿病管理の基本であり、長期血糖コントロールの改善は糖尿病患者の合併症の発現及び進展を抑制することが示されてきた¹。空腹時血糖及び食後血糖の双方が全般的な血糖コントロールに寄与し、食後血糖コントロールも HbA1c の改善をもたらすと考えられている。したがって、HbA1c の治療目標（7%未満）の達成には空腹時高血糖の改善に加え食後過血糖の是正も重要であり、糖尿病患者の血糖コントロールを最適化するための基本的な治療目標として、食後血糖のコントロールの必要性が認識されている（[2.5.1.1](#)項）。

食事時インスリン（Bolus インスリン）の投与には多くの克服すべき事項があり、各患者の生活習慣や生活嗜好によって、投与のタイミングを考慮したり、食事の種類に基づいて投与を行う必要がある。多くの 1 型及び 2 型糖尿病患者が日常的に食事中又は食後に Bolus インスリンを投与している⁹

（[2.5.1.1](#)項）。したがって、現在利用可能な Bolus インスリンと比較して吸収が速く、食事中又は食事開始後に投与可能な超速効型インスリンアナログ製剤というアンメットメディカルニーズが存在する。

Faster aspart は、初期のインスリン作用の発現をより速くすることで、食事時の生理的なインスリン分泌パターンにより近づけることを目指して開発された。このインスリンは、食後血糖コントロールを改善し、食前投与が最適でない又は可能ではない状況での食後投与を可能にする。

ノボラピッド[®]注の処方ニコチン酸アミドを追加することで、faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用プロファイルはノボラピッド[®]注と比較して左にシフトし、ノボラピッド[®]注と異なる作用機序が認められる。このプロファイルの特長は、検討を行ったいずれの集団においても認められた。成人日本人 1 型糖尿病患者を対象とした 3918 試験では、faster aspart の薬物動態プロファイルはノボラピッド[®]注と比較して左にシフトしていた。このことは、faster aspart の曝露がより速く発現し、初期の吸収速度が増加していることを示しており、結果的に、生体内でより多くのインスリンがより速く利用できるようになる（[2.5.3.5](#)項）。なお、インスリン総曝露量及び最高血清中インスリン濃度は、faster aspart 及びノボラピッド[®]注と同様であった。これは、faster aspart のインスリン濃度-時間推移曲線はノボラピッド[®]注と比較して左にシフトし、初期のインスリンのより速い吸収がみられたが、そのプロファイルには変化がないことを示している。成人日本人 1 型糖尿病患者で faster aspart の初期のインスリン曝露量が増加したことは、血糖降下作用のプロファイルが左にシフトすることに反映された（[2.5.3.5](#)項）。総インスリン曝露量及び最高血清中インスリン濃度でもみられたように、総血糖降下作用及び最大血糖降下作用も faster aspart 及びノボラピッド[®]注と同様であった。

Faster aspart は、1 型及び 2 型糖尿病患者の治療において持効型インスリン製剤と併用する Basal-Bolus 療法で用いる製剤となる。より病態が進行した糖尿病（後期）の 2 型糖尿病患者では、インスリン分泌障害の程度が大きく、その病態は 1 型糖尿病患者と類似していると考えられる。したがって、Basal-Bolus 療法が必要な患者においてインスリン投与量の調節方法や血糖コントロールの目標は、病

型（1型糖尿病と2型糖尿病）で違いはない。また、faster aspart はインスリンポンプによる CSII 療法で用いる製剤となる。さらに、必要に応じて医療従事者の監督下で静脈内投与を行うこともできる。投与タイミングがより柔軟になる faster aspart を用いることで、低血糖に対する懸念を増加させることなく利便性が向上し、多くの糖尿病患者のニーズにより近づくと考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

Faster aspart の食前投与の全般的な血糖コントロール

成人1型糖尿病患者を対象とした4131試験では、faster aspart の食前投与はノボラピッド®注と同様の血糖コントロールを提供できることが示された。HbA1c のベースラインからの変化量を指標とした faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証され、全般的な血糖コントロールについて faster aspart の食前投与の有用性が示された（[2.5.4.3](#)項参照）。小児又は青年期の1型糖尿病患者を対象とした4101試験では、小児1型糖尿病患者においても、HbA1c のベースラインからの変化量を指標としたノボラピッド®注に対する非劣性が検証され、faster aspart の食前投与の有用性が示された。また、本試験では HbA1c のベースラインからの変化量を指標とした faster aspart の食前投与のノボラピッド®注に対する優越性も検証された（[2.5.4.3](#)項参照）。

さらに、4131試験では、標準食事負荷試験における食後1時間の血糖増加量のコントロール改善について、ノボラピッド®注に対する faster aspart の食前投与の優越性が示された（[2.5.4.3](#)項参照）。4101試験では、faster aspart の食前投与とノボラピッド®注を比較した場合で、食後血糖増加量のコントロールについて4131試験でみられた結果と同様の結果が得られている。8点血糖自己測定値プロファイルの測定に基づいて食事開始後1時間の血糖値を評価した際に、ノボラピッド®注と比較して faster aspart の食前投与で血糖コントロールが改善されることが示された。4131試験及び4101試験でのこれらの結果は、初期の血糖降下作用が faster aspart でより大きくなるという臨床薬理試験での結果が、検証的臨床試験における食後血糖コントロールの改善に反映されていることを示しており、薬力学的作用の結果と一致していた。

Faster aspart の食後投与

4131試験及び4101試験では、faster aspart を食後に投与する群を設定し、faster aspart を食事開始後に投与した場合の有効性及び安全性を検討した。食後投与の定義は、4131試験では「食事終了時（食事が20分で終了しない場合は食事開始後20分）に投与する」とし、4101試験では「食事開始後20分に投与する」としていた。

4131試験の結果では、食事に要した時間の平均は投与群を通じて同様であり、日常生活での食事に要する時間を反映したものと考えることができる。Faster aspart（食後投与）群の大部分の被験者は、食事開始後10～20分に faster aspart を投与していた。

4131 試験では、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、ノボラピッド®注に対する faster aspart (食後投与) の非劣性が検証されており、faster aspart を食事開始後 20 分以内に投与した場合 (食後投与した場合) の有用性が示されている (2.5.4.3 項参照)。このことは、faster aspart が全般的な血糖コントロールに影響を与えることなく、患者に対し柔軟な投与タイミングを提供することが可能であることを支持している。標準食事負荷試験では、初期の食後血糖値について、faster aspart の食後投与とノボラピッド®注で統計的に有意な差がみられており、ノボラピッド®注で良好な結果であった。しかしながら、この食事負荷試験での結果は、厳格な時間設定で、最も悪い条件で食後投与を実施した状況での結果である [faster aspart (食後投与) 群の被験者は、可能な限り早くかつ 12 分以内で標準食の摂取を完了した上で、食後投与は食事開始後 20 分に実施した。]。すなわち、この設定では食後投与の利点は十分に反映されにくい。一方、7-9-7 点血糖自己測定プロフィールに基づく食後血糖増加量の投与群間の差は、標準食事負荷試験でみられた投与群間の差と比較して明らかに小さかった [本結果は、被験者ごとに調節された投与量を、食事終了時 (食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分) に投与した時の結果に基づいている] (Module 2.7.3.3.2.1.5 参照)。

4131 試験において faster aspart の食前投与と食後投与を比較すると、faster aspart (食前投与) 群よりも faster aspart (食後投与) 群で良好な結果ではなかった (2.5.4.12.4 項参照)。投与タイミングを 20 分ずらして同一薬剤を投与した場合、投与タイミングの違いによる差が生じる可能性がある。

Faster aspart の食後投与をノボラピッド®注又は faster aspart の食前投与と比較した場合、有効性及び安全性について小児被験者 (4101 試験) と成人被験者 (4131 試験) で予測されない違いはみられなかった。4101 試験においても、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、ノボラピッド®注に対する faster aspart (食後投与) の非劣性が検証された (2.5.4.3 項参照)。

Basal-Bolus 療法によるインスリン治療は複雑であり、疾患及び個々の患者の多様性に適応するよう、個別の対応を継続的に行い、日々の生活習慣にあわせて調整する必要がある。生活サイクルの大きな変化や、食事の量が予測できないことから、インスリンを食事開始後に投与しているケースもある。臨床試験では、食後投与群に割り付けられた被験者は、試験期間を通じてすべての食事時に faster aspart を食後に投与するよう指導されていた。これは、実地医療上では想定されにくい状況であり、実際には最適と考えられる状況にあわせて柔軟に投与できることが期待される。したがって、すべての食事時に固定された食後投与を行うことは、全般的な血糖コントロールに潜在的な悪影響を与えるという観点からは、極めて厳格な状況であったと考えられる。

前述の結果及び考察を踏まえると、faster aspart は Basal-Bolus 療法における Bolus インスリンとして有用であり、糖尿病患者にとって、新たな選択肢となるインスリン製剤になると考えられる。

4131 試験及び 4101 試験では、faster aspart の食後投与をノボラピッド®注と比較することを事前に規定しており、その結果に基づくと、faster aspart は食後投与 (4131 試験では「食事終了時 (食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分) に投与する」、4101 試験では「食事開始後 20 分に投与する」)

が可能であり、全般的な有効性に影響を与えることなく、かつ低血糖の発現リスクを高めることもなかった ([2.5.5.2.6](#)項参照)。

持続皮下インスリン注入 (CSII) 療法による投与

Faster aspart はより速い血糖降下作用を有することから、インスリンポンプを使用して投与を受ける患者も faster aspart による利点を享受できる可能性がある。3854 試験では、非日本人成人 1 型糖尿病患者を対象として、faster aspart とノボラピッド®注をインスリンポンプで投与したときの効果及び安全性を比較した。本試験の試験対象集団は、超速効型インスリンアナログ製剤を用いた Basal-Bolus 療法をインスリンポンプで実施している 1 型糖尿病患者であった。

日本においてインスリンポンプを使用して faster aspart を投与する場合、本投与における対象集団は 3854 試験の試験対象集団と同様であると考えられる。さらに、日本で現在使用されているインスリンポンプ及び注入セットを用いていた被験者が 3854 試験に組み入れられていた。したがって、日本人患者にインスリンポンプを使用して faster aspart を投与したときの効果及び安全性は、3854 試験に基づいて評価できると考えられる。

3854 試験では、HbA1c のベースラインからの変化量について、faster aspart のノボラピッド®注に対する非劣性が検証され、インスリンポンプを使用して faster aspart を投与した場合の有用性が示された。食後 1 時間の血糖増加量 (標準食事負荷試験) のベースラインからの変化量について、ノボラピッド®注に対する faster aspart の優越性が検証された。これらの結果は、Basal-Bolus 療法における faster aspart を検討した 4131 試験の結果と一致していた。Faster aspart は、インスリンポンプを使用して投与した場合でも、効果的な血糖コントロールを提供することが可能である。

2.5.6.3 リスク

全般的な安全性プロファイル

Faster aspart の全般的な安全性プロファイルは予測されたとおりであり、ノボラピッド®注と同様であった。有害事象及び重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は同程度であり、有害事象又は重篤な有害事象の種類には一定の傾向はみられず、予測できないような発現パターンはみられなかった。Faster aspart の注目すべき安全性領域 (低血糖、心血管系事象、投薬過誤、免疫原性に関連する有害事象、リポジストロフィーを含む注射部位反応、末梢性浮腫、眼障害及び末梢性ニューロパチー) の評価について、faster aspart とノボラピッド®注間で臨床的に意味のある違いはなく、ノボラピッド®注と比較して faster aspart でこれらの事象に関連するリスクが上昇することは示唆されなかった。4131 試験及び 4101 試験では、1 型糖尿病患者における 26 週間の抗インスリン抗体 (総インスリンアスパルト抗体、インスリンアスパルト特異抗体及びインスリン交叉抗体) の産生を評価した。その結果、抗体価と注入部位反応の発現又は抗体価とアレルギー反応の発現について faster aspart とノボラピッド®注で違いはみられなかった。開発プログラムを通して評価された faster aspart の安全性プロファイルの信頼性

は、17年以上の臨床使用経験を有するノボラピッド®注のよく知られた安全性プロファイルにより裏付けられたと考えられる。

特定のリスク（全身性アレルギー反応及び低血糖）

全身性アレルギー反応は、インスリンアナログを含むすべてのタンパク質製剤に関連するリスクである。4131 試験及び4101 試験で faster aspart 投与後に報告されたアレルギー反応の発現頻度は低く、ノボラピッド®注群と同程度であった（[2.5.5.2.5.3](#) 項参照）。Faster aspart の投与に関連している可能性があるとして評価されたアレルギー反応の発現頻度は極めて低かった。報告されたアレルギー反応はすべて非重篤であり、重大な転帰となった事象はなく、重症度は大部分が軽度又は中等度と分類された。得られた結果から、ノボラピッド®注と比較して faster aspart で全身性アレルギー反応のリスクが高まることは示唆されなかった。

インスリンの薬理学的作用に基づくと、低血糖はすべてのインスリン製剤に伴うリスクである。インスリン必要量よりも投与量が多すぎる場合、低血糖が発現する可能性がある。インスリンを使用する糖尿病患者では、インスリンの投与により低血糖を発現し、低血糖により重大な結果が引き起こされる可能性がある。したがって、低血糖は、faster aspart の主要なリスクと特定されている。

4131 試験及び4101 試験では、faster aspart（食前投与）群と faster aspart（食後投与）群のいずれにおいても、低血糖の単位時間あたりの発現件数はノボラピッド®注群と同程度であった。両試験ともに、重大な低血糖の発現頻度はすべての投与群で低かった〔重大な低血糖の定義は試験間で異なる（[2.5.5.2.6](#) 項参照）〕。4101 試験では、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群と faster aspart（食後投与）群で同様であった。4131 試験では、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群と比較して faster aspart（食後投与）群で数値的に多かったが、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群では同様であった。

これらの特定のリスクは医薬品リスク管理計画書に含められている。

Faster aspart の作用発現プロファイルの特長を考慮すると、低血糖発現のタイミングに影響を与える可能性がある。血糖降下作用が速くあらわれた結果として低血糖が起こった場合、他の超速効型インスリン製剤と比較して速いタイミングで低血糖を発現する可能性がある。この傾向は海外の臨床試験（3852 試験及び3853 試験）でみられており、十分に観察すべき事象であると考えられる。しかしながら、4131 試験及び4101 試験の両試験ではこのような傾向はみられず、食事開始からの経過時間に関連する重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart を食前又は食後に投与した場合とノボラピッド®注で同程度であった。

4131 試験及び4101 試験いずれにおいても、すべての低血糖及び食事開始からの経過時間に関連する低血糖は、投与期間を通じて一定の頻度で報告されており、投与開始後最初の4週間で発現した重大

な低血糖は少なかった。このことは、ノボラピット®注から血糖降下作用の発現がより速い faster aspart へ同単位で切り替えても、低血糖の発現に対し影響を及ぼさなかったことを示している。ノボラピット®注群と比較して faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群のいずれにおいてもすべての低血糖及び食事開始からの経過時間に関連する低血糖の発現リスクは増加しなかった。

CSII 療法における安全性

3931 試験（6 週間のインスリンポンプ適合性試験）では、faster aspart 群及びノボラピット®注群のいずれにおいても、顕微鏡検査で確認された注入セット閉塞はみられなかった。3854 試験（16 週間の検証的臨床試験）では、1 週間あたりの注入セットの交換回数の平均は、faster aspart 群及びノボラピット®注群で同程度であった（[2.5.5.6](#) 項参照）。予定されていない早期の注入セット交換以外の交換の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart 群とノボラピット®注群で同程度であった。注入部位反応の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピット®注群と比較して faster aspart 群で数値的に多かった。重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は faster aspart 群で数値的に多かったが（[2.5.5.6.1](#) 項参照）、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に統計的に有意な差はみられなかった。CSII 療法に関して得られている安全性データから、インスリンポンプ使用時においてノボラピット®注と比較して faster aspart で安全性の懸念が高まることは示唆されていないと考えられる。

2.5.6.4 ベネフィットーリスク評価

Faster aspart は薬剤学的特性がノボラピット®注と異なり、インスリンアスパルトが血中により速く吸収されることで、ノボラピット®注とは異なる薬物動態及び薬力学的作用プロファイルを示す。Faster aspart は、食後高血糖を抑制し、目標とする血糖コントロールに到達させることができる製剤であることから、本剤の上市により医師及び患者に新たな治療の選択肢を提供することができると考えられる。Faster aspart を食前に投与した場合には、初期のインスリン作用の発現がより速いことから、食後血糖コントロールを改善することができる。また、faster aspart は全般的な血糖コントロールを損なうことなく、かつ低血糖発現のリスクを高めずに食後投与を可能な製剤であることから、本剤の投与により食事時のインスリン補充が必要な患者が抱えている困難を克服することができ、食後投与が最適である状況（投与タイミング、食事量や食事の種類が予測できない場合等）の患者に柔軟な投与方法を提供することができる。

成人及び小児／青年期の糖尿病患者に対し faster aspart を食前又は食後投与したときの血糖コントロールにより、すべての低血糖又は重大な低血糖の発現が増加することはなかった。Faster aspart の安全性プロファイルは、17 年以上の臨床使用経験によりその安全性プロファイルは良く知られているノボラピット®注と同様であった。Faster aspart の使用によるリスクは、市販されているその他のインスリン製剤のリスクと違いはないと考えられる。得られている臨床試験の結果に基づくと、ノボラピット®注の添付文書に記載されている使用上の注意の他に、特別な集団における使用上の注意を追加する必要

はないと考えられる。重度の肝機能障害又は腎機能障害を有する患者での使用では、一般的に推奨されるように、それぞれの患者の必要性に応じて用法・用量の調整を行うことで適用できると考えられる。Faster aspart の添付文書では、他のすべてのインスリン製剤と同様に、そのような患者では低血糖の発現のリスクが増えることや低血糖がもたらす転帰について記載する予定である。

Faster aspart はノボラピッド®注と比較して全般的な有効性を損なわずに、かつ低血糖のリスクを高めずにインスリンポンプを使用して投与することが可能である。得られた結果からは、faster aspart のインスリンポンプ適合性に関する懸念がノボラピッド®注と比較して高まるといったことは示されていない。CSII 療法は、インスリン治療が必要な糖尿病患者の利便性と柔軟性をより高めることができると考えられる。

有効性及び安全性の結果から、成人、小児及び青年期の糖尿病患者における持効型インスリン製剤と併用する食事時インスリンとして、faster aspart のベネフィットーリスクのバランスは全般的に良好であることが示された。なお、faster aspart はインスリンポンプを使用して投与することができる製剤である。また、静脈内投与を行うこともできる。

Faster aspart は、その特色のある薬物動態プロファイルによって有効性がノボラピッド®注とは異なることから、両剤は明らかに異なる製剤であると考えられる。このために、臨床使用においてノボラピッド®注を完全に faster aspart に置き換えることはできない。Faster aspart とノボラピッド®注が提供する臨床的に意味のある治療オプションはそれぞれ異なり、臨床的位置づけも同じではないと考えられる。

参考文献

- ¹ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:1-99.
- ² Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients - Variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003;26(3):881-5.
- ³ International Diabetes Federation Guideline Development G. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):256-68.
- ⁴ Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. *Int J Clin Pract*. 2010;64(12):1705-11.
- ⁵ Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13 Suppl 1:1-68.
- ⁶ Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J, * Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2008;18(4):S17-S33.
- ⁷ Schrot RJ. Targeting plasma glucose: Preprandial versus postprandial. *Clinical Diabetes*. 2004;22(4):169-72.
- ⁸ Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551-9
- ⁹ Tamborlane WV, Pfeiffer KM, Brod M, Nikolajsen A, Sandberg A, Peters AL, Van Name M. Understanding bolus insulin dose timing: the characteristics and experiences of people with diabetes who take bolus insulin, *Current Medical Research and Opinion*, 2017, 33:4, 639-645
- ¹⁰ Simmons JH, Chen V, Miller KM, McGill JB, Bergenstal RM, Goland RS, et al. Differences in the management of type 1 diabetes among adults under excellent control compared with those under poor control in the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3573-7.
- ¹¹ T Urakami et al. A questionnaire survey on the use of quick-acting insulin analog in Japanese children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatrics International* (2004) 46, 285–290
- ¹² Ohta A, Arai K, Nishine A, Sada Y, Kato H, Fukuda H, Asai S, Nagai Y, Katabami T, Tanaka Y. Comparison of daily glucose excursion by continuous glucose monitoring between type 2 diabetic patients receiving preprandial insulin aspart or postprandial insulin glulisine. *Endocr J*. 2013;60(2):173-7
- ¹³ King AB, Kuroda A, Matsuhisa M and Hobbs T. A review of insulin-dosing formulas for continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) for adults with type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 83.
- ¹⁴ 日本医薬品添加剤協会.医薬品添加物事典. 薬事日報社. 2016
- ¹⁵ 国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- ¹⁶ Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1999;22(9):1501-1506.
- ¹⁷ ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, Cerimele B, Erkelens DW, Thijssen JH et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care* 1996; 19(12):1437-1440.
- ¹⁸ Masanari Shiramoto, Tomoyuki Nishida, Ann Kathrine Hansen, Hanne Haahr: Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: Faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative to insulin aspart. *J of Diabetes Investig*. Version of Record online: 7 JUL 2017 DOI: 10.1111/jdi.12697.

- ¹⁹ EMEA-Committee for Proprietary Medicinal Products. EMEA/CPMP/EWP/1080/00 - Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002.
- ²⁰ Tomen America Inc. 1,5-anhydroglucitol (15AG) assay. 2003.
- ²¹ Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets -the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(6):623-631.
- ²² MacIsaac RJ, Jerums G. Intensive Glucose Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *HeartLung Circulation* 2011,doi:10.1016/j.hlc.2010.07.013".
- ²³ Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di AE et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733):2215-2222.
- ²⁴ Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Kegler SR, Weidenbach KN, Ryan GJ et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med* 2014; 174(5):678-686.
- ²⁵ Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008; 63(2):148-155.
- ²⁶ Bas VN, Cetinkaya S, Agladioglu SY, Kendirici HN, Bilgili H, Yildirim N et al. Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2(1):46-48.
- ²⁷ Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, Fountaine RJ, Finch GL, Krasner AS. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocr Rev* 2007; 28(6):625-652.
- ²⁸ Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5):876-882.