# 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

## 2.7.2 臨床薬理試験

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 ..... 10
略語一覧 ..... 14
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 15
2.7.2.1.1 Fast-acting insulin aspart ..... 15
2.7.2.1.2 Faster aspart の臨床薬理プログラムの概観 ..... 15
2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた検討 ..... 17
2.7.2.1.4 Faster aspart の初期吸収のメカニズム ..... 18
2.7.2.1.5 臨床薬理の評価方法の概観 ..... 19
2.7.2.1.6 試験デザインの特徴及びデータ解析 ..... 19
2.7.2.1.6.1 試験デザイン ..... 19
2.7.2.1.6.1.1 試験デザイン及び無作為割り付け ..... 19
2.7.2.1.6.1.2 試験対象集団 ..... 21
2.7.2.1.6.1.3 対照薬の選択 ..... 22
2.7.2.1.6.1.4 用法・用量 ..... 22
2.7.2.1.6.1.5 抗インスリン アスパルト抗体 ..... 23
2.7.2.1.6.2 薬物動態の評価 ..... 23
2.7.2.1.6.2.1 評価方法 ..... 23
2.7.2.1.6.2.2 分析法 ..... 24
2.7.2.1.6.2.3 薬物動態エンドポイントの評価 ..... 25
2.7.2.1.6.3 薬力学的作用の評価 ..... 26
2.7.2.1.6.3.1 正常血糖クランプ ..... 26
2.7.2.1.6.3.2 食事負荷試験 ..... 27
2.7.2.1.6.3.3 薬力学的作用の評価 ..... 27
2.7.2.1.6.4 統計解析 ..... 28
2.7.2.1.6.4.1 薬物動態エンドポイント及び統計手法 ..... 28
2.7.2.1.6.4.2 3852 試験（検証的試験）における薬物動態エンドポイント ..... 31
2.7.2.1.6.4.3 薬力学的作用エンドポイント及び統計手法 ..... 31
2.7.2.1.6.4.4 臨床薬理試験の食事負荷試験特有の薬力学的エンドポイント ..... 34
2.7.2.1.6.4.5 試験間を通しての解析 ..... 34
2.7.2.1.6.4.6 薬物動態の解析と内因性要因 ..... 36

2.7.2.1.6.4.7 薬力学的作用の解析と内因性要因 ....38
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ....40
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ....41
2.7.2.3.1 薬物動態及び薬力学的作用の特性の概観 ....41
2.7.2.3.2 各試験の概観 ....42
2.7.2.3.3 薬物動態特性：1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド®注の比較 ....43
2.7.2.3.3.1 日本人成人 1 型糖尿病患者における単回皮下投与後の薬物動態の製剤間の違い ....43
2.7.2.3.3.1.1 薬物動態プロファイル ....43
2.7.2.3.3.1.2 インスリン アスパルト曝露の出現 ....44
2.7.2.3.3.1.3 投与後初期のインスリン アスパルト曝露量 ....45
2.7.2.3.3.1.4 インスリン アスパルト曝露の持続時間及び後期のインスリン アスパルト曝露量 ....46
2.7.2.3.3.1.5 インスリン アスパルト総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度 ....47
2.7.2.3.3.1.6 試験間を通しての薬物動態特性の評価 ....47
2.7.2.3.3.1.7 異なる用量を通しての薬物動態特性 ....50
2.7.2.3.3.2 日本人成人 1 型糖尿病患者と白人成人 1 型糖尿病患者の薬物動態プロファイルの比較 ....53
2.7.2.3.3.3 インスリンポンプを使用した CSII 試験での薬物動態の製剤間の違い ....57
2.7.2.3.3.3.1 インスリンポンプを使用した CSII 試験での薬物動態プロファイル ....57
2.7.2.3.3.3.2 インスリンポンプを使用した CSII 試験でのインスリン アスパルト曝露の出現及び初期のインスリン アスパルト曝露量 ....58
2.7.2.3.3.3.3 インスリンポンプを使用した CSII 試験でのインスリン アスパルト曝露の持続時間及び後期のインスリン アスパルト曝露量 ....59
2.7.2.3.3.3.4 インスリンポンプを使用した CSII 試験でのインスリン アスパルト総曝露量及び最高血中インスリン アスパルト濃度 ....60
2.7.2.3.4 薬力学的作用特性：1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド®注の比較 ....61
2.7.2.3.4.1 日本人成人 1 型糖尿病患者における正常血糖クランプ施行下での薬力学的作用の製剤間の違い ....61
2.7.2.3.4.1.1 薬力学的作用プロファイル ....61
2.7.2.3.4.1.2 血糖降下作用の発現 ....62
2.7.2.3.4.1.3 投与後初期の血糖降下作用 ....63
2.7.2.3.4.1.4 血糖降下作用の持続時間及び後期の血糖降下作用 ....63
2.7.2.3.4.1.5 総血糖降下作用及び最大血糖降下作用 ....64
2.7.2.3.4.1.6 試験間を通しての正常血糖クランプ施行下の薬力学的作用特性の評価 ....65

2.7.2.3.4.1.7 異なる用量を通しての薬力学的作用特性.....66
2.7.2.3.4.2 日本人成人 1 型糖尿病患者と白人成人 1 型糖尿病患者間の薬力学的作用プロファイルの比較.....69
2.7.2.3.4.3 インスリンポンプを使用した CSII 試験での正常血糖クランプ施行下での薬力学作用の製剤間の違い.....71
2.7.2.3.4.3.1 インスリンポンプを使用した CSII 試験での薬力学的作用プロファイル.....71
2.7.2.3.4.3.2 インスリンポンプを使用した CSII 試験での血糖降下作用の発現及び初期の血糖降下作用.....72
2.7.2.3.4.3.3 インスリンポンプを使用した CSII 試験での血糖降下作用の持続時間及び後期の血糖降下作用.....73
2.7.2.3.4.3.4 インスリンポンプを使用した CSII 試験での総血糖降下作用及び最大血糖降下作用.....74
2.7.2.3.5 Faster aspart のその他の薬物動態特性.....74
2.7.2.3.5.1 用量－濃度関係.....74
2.7.2.3.5.2 薬物動態の被験者内変動.....77
2.7.2.3.5.3 投与部位及び投与経路.....77
2.7.2.3.5.3.1 腹部、三角筋部及び大腿部への皮下投与.....78
2.7.2.3.5.3.2 皮下投与と筋肉内投与.....79
2.7.2.3.5.3.3 静脈内投与.....80
2.7.2.3.5.4 代謝及び消失.....81
2.7.2.3.5.5 分布.....81
2.7.2.3.6 Faster aspart のその他の薬力学的作用特性.....82
2.7.2.3.6.1 用量－反応関係.....82
2.7.2.3.6.2 薬力学的作用の被験者内変動.....85
2.7.2.3.6.3 投与部位及び投与経路.....85
2.7.2.3.6.3.1 腹部、三角筋部及び大腿部への皮下注射.....85
2.7.2.3.6.3.2 皮下投与と筋肉内投与.....86
2.7.2.3.7 内因性要因.....87
2.7.2.3.7.1 薬物動態特性における内因性要因の影響.....87
2.7.2.3.7.1.1 体容量指数（BMI）.....87
2.7.2.3.7.1.2 年齢.....92
2.7.2.3.7.1.3 腎機能障害.....98
2.7.2.3.7.1.4 性別.....101
2.7.2.3.7.1.5 抗インスリン アスパルト抗体.....103

2.7.2.3.7.1.6 人種及び民族 ..... 110
2.7.2.3.7.2 薬力学的作用特性に対する内因性要因の影響 ..... 111
2.7.2.3.7.2.1 体容量指数（BMI） ..... 111
2.7.2.3.7.2.2 年齢 ..... 113
2.7.2.3.7.2.3 性別 ..... 117
2.7.2.3.7.2.4 抗インスリン アスパルト抗体 ..... 119
2.7.2.3.8 薬物動態及び薬力学的作用の特性間の関係 ..... 122
2.7.2.3.9 推奨用法・用量 ..... 124
2.7.2.4 特別な試験 ..... 125
2.7.2.4.1 抗インスリン アスパルト抗体の産生 ..... 125
参考文献 ..... 126

2.7.2.5 付録
2.7.2.5.1 臨床薬理試験における薬物動態エンドポイント及び薬力学的エンドポイントの記述統計量
2.7.2.5.2 3852 試験における薬物動態エンドポイントの統計手法
2.7.2.5.3 臨床薬理試験の結果に基づく図表
2.7.2.5.4 3852 試験の結果に基づく図表
2.7.2.5.5 総インスリン アスパルト濃度に基づく薬物動態特性
2.7.2.5.6 3918 試験の結果に基づく図表

# 図目次

ページ

図 2.7.2.1-1　日本における faster aspart の臨床薬理プログラムの概観 ..... 16
図 2.7.2.1-2　薬物動態の併合解析に含めた臨床試験 ..... 35
図 2.7.2.1-3　薬力学的作用の併合解析に含めた臨床試験 ..... 36
図 2.7.2.3-1　日本人成人 1 型糖尿病患者における平均インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～2 時間）：3918 試験（0.2 単位/kg） ..... 44
図 2.7.2.3-2　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 ..... 46
図 2.7.2.3-3　白人成人 1 型糖尿病患者における平均インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～6 時間）：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析（0.2 単位/kg 単回皮下投与） ..... 48
図 2.7.2.3-4　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露量（$AUC_{IAsp}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の各試験及び併合解析（0.2 単位/kg） ..... 49
図 2.7.2.3-5　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後初期のインスリン 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：3887 試験 ..... 51
図 2.7.2.3-6　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後のインスリン アスパルトの総曝露量（$AUC_{IAsp, 0\text{-}12h}$）及び最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887 試験 ..... 52
図 2.7.2.3-7　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の 1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド®注 投与後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～2 時間） ..... 54
図 2.7.2.3-8　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の 1 型糖尿病患者における faster aspart（左）及びノボラピッド®注（右）の平均インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～6 時間） ..... 56
図 2.7.2.3-9　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 Bolus 注入後の平均インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～5 時間）、ベースライン補正済み：3890 試験（CSII 試験） ..... 58
図 2.7.2.3-10　日本人成人 1 型糖尿病患者における GIR－時間推移曲線（0.2 単位/kg）（0～2 時間）：3918 試験 ..... 61

図 2.7.2.3-11　日本人成人 1 型糖尿病患者における GIR－時間推移曲線（0.2 単位/kg）（0～5 時間）：3918 試験 ..... 62
図 2.7.2.3-12　日本人成人 1 型糖尿病患者における投与後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 ..... 63
図 2.7.2.3-13　白人成人 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：3887、3891 及び 3978 試験の各試験及び併合解析（0.2 単位/kg） ..... 66
図 2.7.2.3-14　白人成人 1 型糖尿病患者における平均 GIR－時間推移曲線（0～5 時間）、ベースライン補正済み：3890 試験（CSII 試験） ..... 72
図 2.7.2.3-15　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 投与後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～6 時間）：3887 試験 ..... 75
図 2.7.2.3-16　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 投与後の $AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$（上）及び $C_{max,IAsp}$（下）：3887 試験 ..... 76
図 2.7.2.3-17　白人健康成人における腹部、三角筋部及び大腿部への faster aspart 皮下投与後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～8 時間）：3949 試験 ..... 78
図 2.7.2.3-18　白人健康成人における皮下及び筋肉内（いずれも大腿部）への faster aspart 投与後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線及び標準誤差（0～6 時間）：3949 試験 ..... 79
図 2.7.2.3-19　白人健康成人における faster aspart 静脈内投与（0.02 単位/kg）後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線及び標準誤差：3949 試験 ..... 81
図 2.7.2.3-20　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 投与後の平均 GIR－時間推移曲線（0～8 時間）：3887 試験 ..... 82
図 2.7.2.3-21　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 投与後の $AUC_{GIR,0\text{-}12h}$（上）及び $GIR_{max}$（下）：3887 試験 ..... 84
図 2.7.2.3-22　白人健康成人における腹部、三角筋部及び大腿部への faster aspart 皮下投与（0.2 単位/kg）後の平均グルコース注入速度－時間推移曲線（0～8 時間）：3949 試験 ..... 86
図 2.7.2.3-23　白人健康成人における皮下及び筋肉内（いずれも大腿部）への faster aspart 投与後の平均グルコース注入速度－時間推移曲線（0～8 時間）：3949 試験 ..... 87
図 2.7.2.3-24　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露量の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間、BMI 別、用量で補正済み：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析 ..... 89
図 2.7.2.3-25　成人 1 型糖尿病患者における、BMI に対するインスリン アスパルト総曝露量のモデル予測値、用量で補正済み：3852 試験 ..... 91

図 2.7.2.3-26　白人小児（上）、青年期（中）及び成人（下）1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド®注 投与後の平均インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～2 時間）：3888 試験.....93
図 2.7.2.3-27　成人 1 型糖尿病患者における、年齢に対するインスリン アスパルト総曝露量のモデル予測値、用量で補正済み：3852 試験.....98
図 2.7.2.3-28　成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 又はノボラピッド®注投与後のクレアチニンクリアランスに対するインスリン アスパルト総曝露量（モデル予測値）、用量で補正済み：3852 試験.....100
図 2.7.2.3-29　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露量の製剤間の比の推定値（男女別）及び 95%信頼区間、体重で補正済み：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析.....102
図 2.7.2.3-30　白人成人 1 型糖尿病患者における総インスリン アスパルト抗体に対する $AUC_{IAsp,0-30min}$（左）及び $AUC_{IAsp,0-12h}$（右）の患者ごとの製剤間の比（faster aspart／ノボラピッド®注）：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析.....104
図 2.7.2.3-31　白人成人 1 型糖尿病患者の総インスリン アスパルト抗体価に対する、faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後のインスリン アスパルト総曝露量のモデル予測値、用量で補正済み：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析.....106
図 2.7.2.3-32　成人 1 型糖尿病患者における総インスリン アスパルト抗体価（上段）、インスリン アスパルト特異抗体価（下段左）及びヒトインスリン交叉抗体価（下段右）に対する、インスリン アスパルト総曝露量のモデル予測値、用量で補正済み：3852 試験.....107
図 2.7.2.3-33　白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart（0.2 単位/kg）投与後の患者ごとの総インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（左）及び遊離インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（右）：3891 及び 3978 試験の併合解析.....108
図 2.7.2.3-34　白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart（0.2 単位/kg）投与後の平均総インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線及び平均遊離インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～8 時間）：3891 及び 3978 試験の併合解析.....109
図 2.7.2.3-35　白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart（0.2 単位/kg）投与後の、総インスリン アスパルト抗体に対する遊離インスリン アスパルト（薄色）又は総インスリン アスパルト（濃色）の濃度－時間推移曲線に基づく $AUC_{IAsp,0-12h}$：3891 及び 3978 試験の併合解析.....110
図 2.7.2.3-36　白人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間、BMI 別：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析.....112

図 2.7.2.3-37　白人小児（上）、青年期（中）及び成人（下）における平均血漿中グルコース濃度－時間推移曲線（0～2 時間）、ベースライン補正済み：3888 試験.....115
図 2.7.2.3-38　白人成人 1 型糖尿病患者における男女別の平均血糖降下作用の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析.....118
図 2.7.2.3-39　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（0.2 単位/kg）投与後の総インスリン アスパルト抗体価に対する総血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析.....121
図 2.7.2.3-40　白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 投与後のインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）に対する総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0-12h}$）（上）、及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）に対する最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）（下）について推定された回帰直線（対数表示）：3887 試験.....123

# 表目次

ページ

表 2.7.2.1-1 吸収メカニズムを検討する *in vitro* 及び *in vivo* 試験 ..... 18
表 2.7.2.1-2 日本における臨床薬理プログラムに含めた臨床薬理試験の要約 ..... 21
表 2.7.2.1-3 臨床薬理試験における薬物動態プロファイル試料用の採血頻度 ..... 24
表 2.7.2.1-4 分析法の概観 ..... 25
表 2.7.2.1-5 薬物動態特性を示すエンドポイントの概観 ..... 28
表 2.7.2.1-6 薬力学的作用特性を示すエンドポイントの概観 ..... 32
表 2.7.2.3-1 日本における臨床薬理プログラムに含めた、薬物動態特性を検討した試験 ..... 42
表 2.7.2.3-2 薬力学的作用特性を検討した試験 ..... 43
表 2.7.2.3-3 日本人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露の出現：3918 試験 ..... 45
表 2.7.2.3-4 日本人成人 1 型糖尿病患者における曝露の持続時間及び後期の曝露量：3918 試験 ..... 47
表 2.7.2.3-5 日本人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルトの総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）及び最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）：3918 試験 ..... 47
表 2.7.2.3-6 白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後のインスリン アスパルトの曝露の持続時間及び後期の曝露量：3887 試験 ..... 53
表 2.7.2.3-7 日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 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 ..... 55
表 2.7.2.3-8 日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 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 ..... 55
表 2.7.2.3-9 日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度 ..... 56
表 2.7.2.3-10 白人成人 1 型糖尿病患者における曝露の出現：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析） ..... 59
表 2.7.2.3-11 白人成人 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（$AUC_{IAsp}$）の製剤間の比及び 95%信頼区間：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析） ..... 59
表 2.7.2.3-12 白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露の持続時間及び後期の曝露量：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析） ..... 60

表 2.7.2.3-13　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び最高曝露量（$C_{max,IAsp}$）の製剤間の比及び 95%信頼区間：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析）.....60
表 2.7.2.3-14　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.....63
表 2.7.2.3-15　日本人成人 1 型糖尿病患者における後期の血糖降下作用及び血糖降下作用の持続時間：3918 試験.....64
表 2.7.2.3-16　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.....65
表 2.7.2.3-17　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の血糖降下作用の発現：3887 試験.....67
表 2.7.2.3-18　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後初期の血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）：3887 試験.....68
表 2.7.2.3-19　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の総血糖降下作用（$AUC_{GIR,\ 0-12h}$）及び最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）：3887 試験.....68
表 2.7.2.3-20　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の血糖降下作用の持続時間及び後期の血糖降下作用：3887 試験.....69
表 2.7.2.3-21　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の発現（50%$GIR_{max}$ 到達時間及び $GIR_{max}$ 到達時間）.....70
表 2.7.2.3-22　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間.....70
表 2.7.2.3-23　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 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.....70
表 2.7.2.3-24　白人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の発現：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3891 及び 3978 試験の併合）.....73
表 2.7.2.3-25　白人成人 1 型糖尿病患者における投与後初期の血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）の製剤間の比及び 95%信頼区間：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3891 及び 3978 試験の併合）.....73
表 2.7.2.3-26　白人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の持続時間：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3891 及び 3978 試験の併合）.....74

表 2.7.2.3-27　白人成人 1 型糖尿病患者における最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）及び総血糖降下作用（$AUC_{GIR\ 0\text{-}12h}$）の製剤間の比及び 95%信頼区間：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3891 及び 3978 試験の併合) ..... 74
表 2.7.2.3-28　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の $AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ の平均の推定値：3887 試験 ..... 77
表 2.7.2.3-29　白人健康成人における腹部、三角筋部及び大腿部への faster aspart 皮下投与後のインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）の投与部位間の比の推定値及び 95%信頼区間：3949 試験 ..... 79
表 2.7.2.3-30　白人健康成人における皮下及び筋肉内（いずれも大腿部）への faster aspart 投与後のインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）の投与経路間の比の推定値及び 95%信頼区間：3949 試験..... 80
表 2.7.2.3-31　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の平均 $AUC_{GIR,0\text{-}12h}$：3887 試験..... 83
表 2.7.2.3-32　白人健康成人における腹部、三角筋部及び大腿部への faster aspart 皮下投与（0.2 単位/kg）後の平均 $AUC_{GIR,0\text{-}12h}$ 及び $GIR_{max}$：3949 試験..... 86
表 2.7.2.3-33　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露量の BMI 間の比の推定値及び 95%信頼区間、BMI 別、用量で補正済み：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析..... 90
表 2.7.2.3-34　成人 1 型糖尿病患者における、BMI に対するインスリン アスパルト総曝露量のモデル予測値、用量で補正済み：3852 試験..... 91
表 2.7.2.3-35　白人小児、青年期及び成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド® 注 投与後の、曝露の出現の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3888 試験..... 94
表 2.7.2.3-36　白人小児、青年期及び成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド® 注 投与後の、初期の曝露量の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3888 試験..... 95
表 2.7.2.3-37　白人小児、青年期及び成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド® 注 投与後の、総曝露量及び最高曝露量の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3888 試験 ..... 95
表 2.7.2.3-38　白人高齢者における faster aspart 及びノボラピッド®注 投与後の $AUC_{IAsp}$ 及び $C_{max,IAsp}$ の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3891 試験..... 97
表 2.7.2.3-39　成人 1 型糖尿病患者における、年齢に対する $AUC_{IAsp}$ のモデル予測値：3852 試験..... 98
表 2.7.2.3-40　正常な腎機能ならびに軽度又は中等度の腎機能障害の成人 1 型糖尿病患者における総 $AUC_{IAsp}$（モデル予測値）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3852 試験 ..... 99

表 2.7.2.3-41　成人 1 型糖尿病患者におけるクレアチニンクリアランスに対する総 $AUC_{IAsp}$（モデル予測値）：3852 試験 ..... 100
表 2.7.2.3-42　白人成人 1 型糖尿病患者における、インスリン アスパルト曝露量の男女間の比の推定値及び 95%信頼区間、体重で補正済み：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析 ..... 103
表 2.7.2.3-43　白人成人 1 型糖尿病患者の総インスリン アスパルト抗体価の各パーセンタイルにおけるインスリン 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：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析 ..... 105
表 2.7.2.3-44　成人 1 型糖尿病患者の総インスリン アスパルト抗体、インスリン アスパルト特異抗体及びヒトインスリン交叉抗体それぞれの各パーセンタイルにおけるインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,total}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3852 試験 ..... 105
表 2.7.2.3-45　成人 1 型糖尿病患者における総曝露量（$AUC_{IAsp}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間、黒人、ヒスパニック系及び地域別：3852 試験 ..... 111
表 2.7.2.3-46　成人 1 型糖尿病患者における総曝露量（$AUC_{IAsp,total}$）の人種、民族及び地域間の比の推定値及び 95%信頼区間：3852 試験 ..... 111
表 2.7.2.3-47　白人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の BMI 間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析 ..... 113
表 2.7.2.3-48　白人小児、青年期及び成人における食事負荷試験の間の血漿中グルコースの製剤間の差（faster aspart－ノボラピッド®注）の推定値及び 95%信頼区間：3888 試験 ..... 114
表 2.7.2.3-49　白人高齢者における faster aspart 及びノボラピッド®注皮下投与後の血糖降下作用（$AUC_{GIR}$ 及び $GIR_{max}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3891 試験 ..... 116
表 2.7.2.3-50　白人高齢者及び若年成人における faster aspart 皮下投与後の $AUC_{GIR}$ 及び $GIR_{max}$ の年齢グループ間の比の推定値及び 95%信頼区間：3891 試験 ..... 117
表 2.7.2.3-51　白人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の男女間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析 ..... 119
表 2.7.2.3-52　白人成人 1 型糖尿病患者の総インスリン アスパルト抗体価の各パーセンタイルにおける血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析 ..... 120
表 2.7.2.3-53　白人成人 1 型糖尿病患者の総インスリン アスパルト抗体価の各パーセンタイル間における血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析 ..... 121

## 略語一覧

| | | |
|---|---|---|
| $50\%C_{max,IAsp}$ | : | 50% of maximum insulin aspart concentration（最高血清中インスリン アスパルト濃度の 50%） |
| $50\%GIR_{max}$ | : | 50% of maximum glucose infusion rate（最大グルコース注入速度の 50%） |
| AUC | : | area under the concentration-time curve（濃度－時間推移曲線下面積） |
| BMI | : | body mass index〔体容量指数：体重(kg)／身長$(m)^2$〕 |
| CI | : | confidence interval（信頼区間） |
| $CL_{CR}$ | : | creatinine clearance（クレアチニンクリアランス） |
| $C_{max}$ | : | maximum concentration（最高血清中濃度） |
| CSII | : | continuous subcutaneous insulin infusion（持続皮下インスリン注入） |
| CV | : | coefficient of variation（変動係数） |
| ELISA | : | Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫吸着測定法） |
| EMA | : | European Medicines Agency（欧州医薬品庁） |
| faster aspart | : | fast-acting insulin aspart |
| FDA | : | US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局） |
| FIA | : | former abbreviation of 'fast-acting insulin aspart'（fast-acting insulin aspart の開発段階の略号） |
| 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） |
| $GIR_{max}$ | : | maximum glucose infusion rate at steady state（最大グルコース注入速度） |
| HbA1c | : | glycosylated haemoglobin（グリコヘモグロビン A1c） |
| HDMEC | : | human dermal microvascular endothelial cells（ヒト微小血管内皮細胞） |
| i.m. | : | intramuscular(ly)（筋肉内） |
| i.v. | : | intravenous(ly)（静脈内） |
| IAsp | : | insulin aspart（インスリン アスパルト） |
| ICH | : | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 薬品規制調和国際会議） |
| LASCA | : | Laser Speckle Contrast analysis（レーザースペックルコントラスト解析） |
| LLOQ | : | lower limit of quantification（定量下限値） |
| PD | : | pharmacodynamic（薬力学的作用） |
| PEG | : | polyethylene glycol（ポリエチレングリコール） |
| PG | : | plasma glucose（血漿中グルコース（濃度）） |
| ΔPG | : | delta plasma glucose（血漿中グルコース濃度の変化量） |
| PK | : | pharmacokinetic（薬物動態） |
| s.c. | : | subcutaneous(ly)（皮下の） |
| SD | : | standard deviation（標準偏差） |
| T1DM | : | type 1 diabetes mellitus（1 型糖尿病） |
| $tGIR_{max}$ | : | time at which the highest glucose infusion rate occurs（最大グルコース注入速度到達時間） |
| $t_{max}$ | : | time at which the highest concentration occurs（最高血清中濃度到達時間） |
| U | : | unit(s)（単位） |
| Vd | : | volume of distribution（分布容積） |

本臨床概要では、本剤（治験成分記号：NN1218）は faster aspart（fast-acting insulin aspart）と記載する。

## 2.7.2.1 背景及び概観

### 2.7.2.1.1 Fast-acting insulin 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した製剤である。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。現在、ノボラピッド®注は 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者におけるインスリン療法で広く使用されている製剤である。

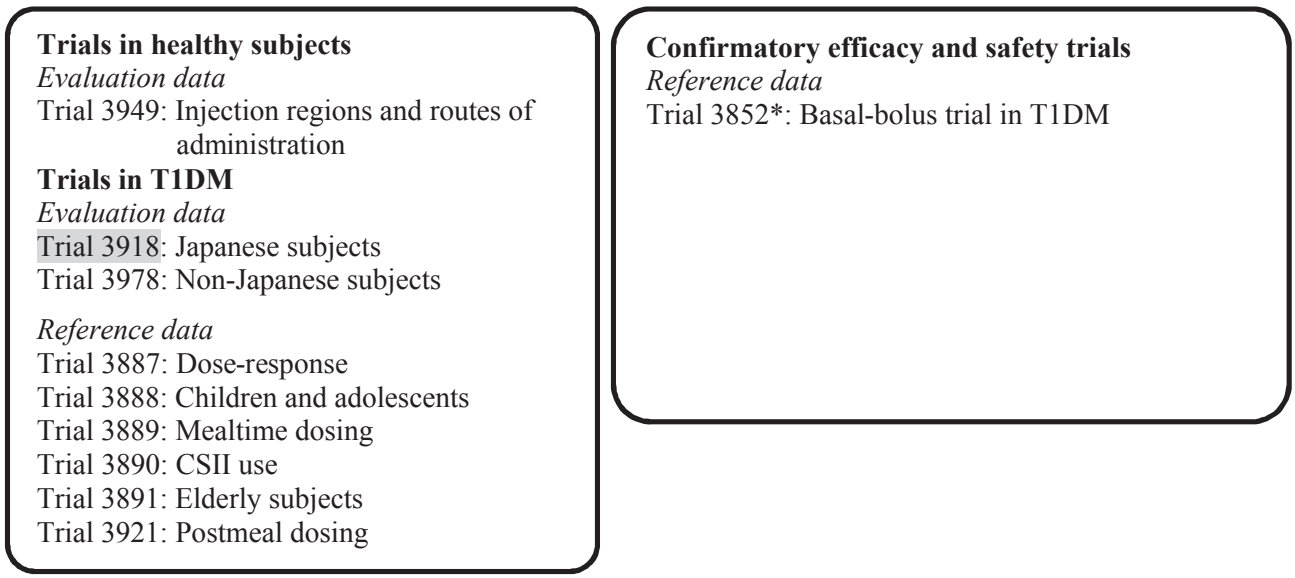
Faster aspart は、インスリン作用の発現がより速くなるようノボラピッド®注の処方を変更した製剤であり、このため薬剤学的特性がノボラピッド®注と異なる。添加剤として追加されたニコチン酸アミドは、皮下投与後初期のインスリン アスパルトの吸収が速くなることに寄与しており、これにより初期の血糖降下作用が大きくなる。また、L-アルギニン塩酸塩は faster aspart 製剤の安定剤として追加されている。ニコチン酸アミド及び L-アルギニン塩酸塩は、いずれも日本薬局方に掲載されており[1]、安全性プロファイルのよく知られた添加剤である。また、各添加剤の一日最大使用量は、日本で承認されている一日最大使用量を超えていない。

### 2.7.2.1.2 Faster aspart の臨床薬理プログラムの概観

臨床薬理試験のうち、3918 試験は日本人 1 型糖尿病患者を対象に実施した。3918 試験のデザインは、3978 試験（白人 1 型糖尿病患者を対象に、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比較した試験）を参考とした。

グローバルの臨床薬理プログラムには、1 型糖尿病患者を対象とした 8 試験と健康被験者を対象とした 1 試験を含めた。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。これらのうち、日本人を対象とした試験は 3918 試験のみであり、他の臨床薬理試験はいずれも非日本人（主に白人）を対象として実施した（図 2.7.2.1-1、評価資料／参考資料の別も付記）。3978 試験では、市販予定の最終処方製剤及び探索的に用いた処方の製剤〔FIA（R）〕の両方を使用したが、最終処方製剤以外の結果は本臨床概要中には示していない。

臨床薬理試験に加え、非日本人（主に白人）を対象とした検証的試験である 3852 試験の結果を用いて母集団薬物動態解析を実施した。




Shaded text: trial with Japanese subjects. *Trial 3852 was a therapeutic confirmatory trial which included population pharmacokinetic analyses

図 2.7.2.1-1　　日本における faster aspart の臨床薬理プログラムの概観

Faster aspart の臨床薬理プログラムの目的は以下のとおりである：

- 日本人 1 型糖尿病患者に faster aspart 又はノボラピッド®注を皮下投与した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性を比較する（評価資料）
- Faster aspart 又はノボラピッド®注を皮下投与した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性を日本人と白人の 1 型糖尿病患者で比較する（評価資料）
- 白人被験者を対象とした faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する（用量－濃度関係、用量－反応関係及び被験者内変動）（参考資料）
- 白人被験者の腹部、三角筋部又は大腿部に faster aspart を皮下投与した時の薬物動態特性を比較する（評価資料[注]）
- 白人被験者に faster aspart を静脈内投与又は筋肉内投与した時の薬物動態特性を検討する（評価資料[注]）
- 白人 1 型糖尿病患者に faster aspart 又はノボラピッド®注をインスリンポンプを用いて持続皮下注入（CSII）した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性を比較する（参考資料）
- 白人被験者に faster aspart 又はノボラピッド®注を皮下投与した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性に対する内因性要因（BMI、年齢及び性別）の影響を比較し評価する（参考資料）

[注]：当該試験は、本剤の静脈内投与における使用経験を示す試験であるため評価資料とした。

Faster aspart の開発において実施した臨床試験は、プロジェクトコード NN1218、及びそれに続く 4 桁の固有の試験 ID で特定する。本臨床概要に示す臨床試験は、この固有の試験 ID を用いて「XXXX 試験」と表示する。各試験の総括報告書及びヒトの生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験の報告書は Module 5 に示す。本臨床概要において Modue 5 の各試験の総括報告書内の特定の項を参照する際は、例えば「Trial 3918（M 5.3.4.2）Section 9.1」のように記載する。

### 2.7.2.1.3　　ヒト生体試料を用いた検討

**血漿タンパク結合**

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）、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）。

**肝代謝**

インスリン アスパルトはヒトインスリンと同様、投与後、速やかに代謝されて低分子ペプチドとなり、代謝物はいずれも不活性である（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）。

**薬物相互作用**

インスリンと市販薬との薬物動態学的相互作用は知られていない。併用薬がインスリン アスパルトの分解に関わる主要酵素と相互作用し、その消失を変化させる可能性は極めて低い。したがって、理論上も実用的側面からも、faster aspart の臨床開発プログラムにおいて薬物相互作用試験を行う必要はないと判断した。

**受容体結合プロファイル**

インスリン アスパルトを含め、インスリンは糖代謝を制御する。インスリン及びインスリンアナログは、末梢（特に骨格筋及び脂肪）での糖取り込みを活性化すること、また肝臓での糖産生を阻害することにより、血糖値を低下させる。またインスリンは、脂肪分解及びタンパク分解を阻害し、タンパク合成を促進する。

インスリン アスパルトのインスリン受容体及びインスリン様成長因子-1（IGF-1）受容体への結合能、ならびに細胞増殖能を検討した *in vitro* 試験の結果、インスリン アスパルトとヒトインスリンの特性は同様であった。またインスリン アスパルトとヒトインスリンは、インスリン受容体からの解離速度定数もほぼ同様であった（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）。

### 2.7.2.1.4 Faster aspart の初期吸収のメカニズム

Faster aspart 製剤の添加剤であるニコチン酸アミドは、初期のインスリン アスパルト吸収速度をより促進し、インスリン アスパルトをより速く血中へ出現させる。このニコチン酸アミドによる初期吸収の促進メカニズムについて、*in vitro* 及び *in vivo* 試験による探索的検討を実施した（表 2.7.2.1-1）。

ヒト微小血管内皮細胞（HDMEC）単層を用いた *in vitro* 試験の結果、皮下投与後、ニコチン酸アミドがインスリン アスパルトのモノマーへの解離を促進し、内皮を介して透過速度を速めるものと推測された。投与部位での血液灌流量に対するニコチン酸アミドの直接作用に関連して、複数の *ex vivo* 及び *in vivo* 試験を実施した。ブタ皮下動脈を用いた *ex vivo* 試験の結果、皮下投与後にニコチン酸アミドが前収縮させた皮下動脈の血管弛緩を増加させることが示唆された。ブタを用いた各種 *in vivo* 試験のうち、$^{133}$Xe ウォッシュアウト（局所での皮下血流量マーカー）を用いた検討では、ニコチン酸アミド単独の効果は統計的に有意ではなかったが、ニコチン酸アミドを皮内投与後にレーザースペックルコントラスト解析法（LASCA、皮膚血液灌流マーカー）を用いた検討では、ニコチン酸アミド濃度が 100 mmol/L 以上の時、局所的な皮膚血液灌流量が生理食塩水と比較して有意に増加した。レーザードップラー測定法（局所での血液灌流量推定法）を用いた検討では、ニコチン酸アミドの皮下投与部位での局所的な血液灌流量が、生理食塩水と比較して有意に増加した。$^{133}$Xe ウォッシュアウトによる検討と、LASCA 及びレーザードップラー測定法による検討では異なる結果が得られたが、これはそれぞれの測定法で局所的な血液灌流量の変化に対する検出感度が異なること、ならびに、ニコチン酸アミドとプロスタグランジン（陽性対照）では作用の持続時間や作用の空間的分布が異なることに関連するものと考えられる。

以上の結果より、ニコチン酸アミドはインスリン アスパルトのモノマーへの解離を促進し、投与部位において局所的な血流量の増加をもたらし、このことが faster aspart 投与後のインスリン アスパルトの初期吸収が速くなることに寄与する可能性が示唆された。

表 2.7.2.1-1 吸収メカニズムを検討する *in vitro* 及び *in vivo* 試験

| **Type of study** | **Study ID** |
|---|---|
| Absorption of insulin aspart across Human capillary endothelial monolayers | (M 5.3.2.3) LGL140806 |
| $^{133}$Xe washout | (M 4.2.2.7) JKiP130102 |
| Effect of nicotinamide on vasorelaxation of isolated porcine subcutaneous arteries | (M 4.2.2.7) GKP160510 |
| Skin blood perfusion after intra dermal injection of nicotinamide formulations | (M 4.2.2.7) JKIP170303 |
| Subcutaneous blood flow after subcutaneous injection of nicotinamide formulation | (M 4.2.2.7) 304585 |

### 2.7.2.1.5　臨床薬理の評価方法の概観

日本における臨床薬理プログラムには以下の 9 つの臨床薬理試験の結果を含めた；評価資料となる 3 試験（3918、3978 及び 3949 試験）及び参考資料となる 6 試験（3887、3888、3889、3890、3891 及び 3921 試験）（図 2.7.2.1-1）。

本臨床概要では、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製剤間で比較し、また faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用の特性につき、用量による影響及び内因性要因による影響を検討した。

2.7.2.3 項には日本人被験者を対象とした臨床薬理試験における faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用の特性を、ノボラピッド®注と比較して提示した。2.7.2.3.3 項及び 2.7.2.3.4 項には日本人集団と白人集団間の比較も含めた。

Faster aspart とノボラピッド®注の薬物動態特性を比較するため、インスリン アスパルト曝露の出現、投与後初期の曝露量、後期の曝露量、総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度を説明する、インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線の構成要素（component）に基づき薬物動態プロファイルを評価した。また faster aspart とノボラピッド®注の薬力学的作用特性を比較する際も同様に、血糖降下作用の発現、投与後初期の血糖降下作用、後期の血糖降下作用、総血糖降下作用（$AUC_{GIR0\text{-}12h}$）及び最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）に着目して評価した。

臨床薬理プログラムの、上記以外の臨床薬理試験で得られた faster aspart の薬物動態特性を 2.7.2.3.5 項に、薬力学的作用特性を 2.7.2.3.6 項に、それぞれ提示した。

また臨床薬理試験で得られた結果への補足として、検証的試験である 3852 試験のデータをモデルに当てはめて実施した母集団薬物動態解析の結果を示した。2.7.2.3.7 項には、faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用の特性に対する内因性要因の影響について記載した。

すべての臨床試験は、ICH-GCP、関連する規制ガイドライン、及びヘルシンキ宣言の精神を遵守して実施した[2]。

### 2.7.2.1.6　試験デザインの特徴及びデータ解析

#### 2.7.2.1.6.1　試験デザイン

##### 2.7.2.1.6.1.1　試験デザイン及び無作為割り付け

日本人被験者を対象とした 3918 試験は、白人被験者を対象とした 3978 試験を参考にデザインした。3918 試験は、日本人 1 型糖尿病患者を対象に faster aspart 及びノボラピッド®注（実薬対照）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であった。各被験者は、2 回の投与来院で構成される 2 通りの投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう無作為割り付けされた。被験者へは、各投与来院時に正常血糖クランプ施行下で予め規定された用量（0.2 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注を、割り付けに従って単回投

与した。3918 試験のデザインとエンドポイントの詳細については、総括報告書〔Trial 3918（M 5.3.4.2）Section 9〕を参照。

本臨床概要に含めた臨床薬理試験の大部分は、faster aspart を単回皮下投与した時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、二重盲検、クロスオーバー試験であった〔二重盲検としなかった 3949 試験（異なる投与部位での検討のため）や 3921 試験（食後投与の検討のため）等は例外；表 2.7.2.1-2〕。

表 2.7.2.1-2　　日本における臨床薬理プログラムに含めた臨床薬理試験の要約

| Trial ID | Trial Design | Randomised subjects | Trial Objectives | Treatment |
|---|---|---|---|---|
| ***Evaluation data*** | | | | |
| 3918 | Randomised<br>Double-blind<br>Crossover | 50<br>T1DM | PK and PD properties during euglycaemic clamp in Japanese subjects | Faster aspart: 0.2 U/kg (single dose)<br>NovoRapid®: 0.2 U/kg (single dose) |
| 3978 | Randomised<br>Double-blind<br>Crossover | 52<br>T1DM | PK and PD properties during euglycaemic clamp in White subjects | Faster aspart: 0.2 U/kg (single dose)<br>FIA (R): 0.2 U/kg (single dose)<br>NovoRapid®: 0.2 U/kg (single dose) |
| 3949 | Randomised<br>Open-label<br>Crossover | 22<br>Healthy | PK after s.c. administration at three different injection regions (abdomen, deltoid and thigh), and i.m. and i.v. administration | Faster aspart: 0.2 U/kg (single s.c. dose), 0.2 U/kg (single i.m. dose), 0.02 U/kg (single i.v. dose) |
| ***Reference data*** | | | | |
| 3887 | Randomised<br>Double-blind<br>Crossover | 46<br>T1DM | PK and PD properties during euglycaemic clamp, including dose relationship, within-subject variability, relative bioavailability | Faster aspart: 0.1, 0.2, 0.4 U/kg (single dose)<br>NovoRapid®: 0.1, 0.2, 0.4 U/kg (single dose) |
| 3888 | Randomised<br>Double-blind<br>Crossover | 41<br>T1DM | PK and PD during meal test in children, adolescents and adults | Faster aspart: 0.2 U/kg (single dose)<br>NovoRapid®: 0.2 U/kg (single dose) |
| 3889 | Randomised<br>Double-blind<br>Crossover | 36<br>T1DM | PK and PD properties during meal test (at meal dosing) | Faster aspart: 0.2 U/kg (single dose)<br>NovoRapid®: 0.2 U/kg (single dose) |
| 3890 | Randomised<br>Double-blind<br>Crossover | 48<br>T1DM | PK and PD properties during euglycaemic clamp (CSII) | Faster aspart: 0.08 U/kg (priming dose), 0.02 U/kg/h (basal rate) and 0.15 U/kg (bolus dose)<br>NovoRapid®: 0.08 U/kg (priming dose), 0.02 U/kg/h (basal rate) and 0.15 U/kg (bolus dose) |
| 3891 | Randomised<br>Double-blind<br>Crossover | 67<br>T1DM | PK and PD properties during euglycaemic clamp in elderly and younger adult subjects | Faster aspart: 0.2 U/kg (single dose)<br>NovoRapid®: 0.2 U/kg(single dose) |
| 3921 | Randomised<br>Open-label<br>Crossover | 33<br>T1DM | PK and PD properties during meal test (post-meal dosing) | Faster aspart: 0.2 U/kg (single dose 20 minutes after meal)<br>NovoRapid®: 0.2 U/kg (single dose at meal) |

### 2.7.2.1.6.1.2　　試験対象集団

Faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用の特性は、健康被験者を対象とした 1 試験（3949 試験）を除き、1 型糖尿病患者を対象に検討した。1 型糖尿病患者は、インスリン製剤の比較検討を行うにあたり交絡因子となる内因性インスリン産生能がほぼ枯渇しており、インスリン製剤自体の薬力学的反応や製剤ごとの治療結果の差を評価できることから、被験者として最適な対象集団と考えられる[3]。

各試験には性別を問わず 1 型糖尿病患者を組み入れたが（男性：55～83%、女性：17～45%）、3949 試験では健康男性被験者のみを組み入れた。3918 試験は日本人被験者（男性：55.8%、女性：44.2%）を対象に実施した。3918 試験以外の臨床薬理試験に組み入れた被験者の大多数は白人であり、ヒスパニック系／ラテン系は含まれなかった。

臨床薬理試験間で実施条件の均一性を高めるため、可能な限りすべての試験を通じて標準的な選択基準及び除外基準が用いられた。被験者となる 1 型糖尿病患者は、臨床診断に基づく罹病期間が 12 ヵ月以上、かつインスリンの頻回注射又はインスリンポンプを用いた CSII 療法を 12 ヵ月以上受けている患者とした。インスリン抵抗性が高すぎる被験者を除外するため、組み入れ対象は 1 日インスリン用量が 1.2 単位/kg/日未満、かつ 1 日総 Bolus インスリン用量が 0.7 単位/kg/日未満の患者とした。内因性インスリン産生の枯渇した被験者を組み入れるため、空腹時 C ペプチドが 0.3 nmol/L 以下の患者を対象とした。また、インスリン治療へのアドヒアランスが適切な被験者を組み入れるため、HbA1c の上限を 8.5～9.5%未満（日本人被験者の場合は 9.0%以下）に設定した。

Faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用の特性は、FDA 及び EMA のガイドラインに従い、小児及び青年期の 1 型糖尿病患者（3888 試験）[4,5,6,7]ならびに高齢の 1 型糖尿病患者（3891 試験）[8,9,10]といった特別な集団も検討対象とした。

#### 3852 試験における試験対象集団

3852 試験では、臨床診断に基づく罹病期間が 12 ヵ月以上の 1 型糖尿病患者を対象とした。同試験の被験者は主に白人であり、日本人は含まれていなかった。被験者は試験に参加する前に 12 ヵ月以上の Basal-Bolus インスリン療法を実施し、4 ヵ月以上 Basal インスリンアナログ製剤（インスリン デテミル又はインスリン グラルギンのいずれか）の投与を受けている患者とした。

### 2.7.2.1.6.1.3　対照薬の選択

ノボラピッド®注による治療は有効性及び安全性プロファイルが十分に知られた標準的治療であるため、対照群を置いたすべての臨床薬理試験でノボラピッド®注を実薬対照として用いた。また 3852 試験（検証的試験）においても、ノボラピッド®注を実薬対照として用いた。

### 2.7.2.1.6.1.4　用法・用量

本臨床概要では、市販予定の最終処方製剤を、臨床上意味のある用量で投与した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性を提示する。臨床薬理試験における皮下注射は、いずれの試験においても単回投与であり、用量は体重 kg あたりの単位（単位/kg）で示す。

Faster aspart は、主に皮下注射もしくはインスリンポンプを用いた CSII 療法での使用が想定される製剤である。臨床薬理試験のうち、8 試験においては faster aspart を腹部に単回皮下投与し、1 試験（3890

試験）ではインスリンポンプによる投与を実施した。加えて 3949 試験では、大腿部及び三角筋部（上腕）への皮下投与、ならびに筋肉内投与及び静脈内投与も行い、投与部位別・投与経路別の絶対的バイオアベイラビリティを検討した。皮下投与を行うすべての臨床薬理試験において、治療域の範囲内かつ臨床的に意味のある用量として 0.2 単位/kg を選択した。試験間を通じた比較を可能にするため、この共通の用量を用いた。また 3887 試験では、faster aspart の用量－濃度関係及び用量－反応関係を検討するため、0.1 及び 0.4 単位/kg の皮下投与も実施した。

インスリンポンプによる投与を実施した 3890 試験では、治験薬は事前に規定した固定用量を皮下投与することとし、priming dose として 0.08 単位/kg、その後 27 時間は基礎レートとして 0.02 単位/kg/h を維持しつつ、13 時間目に Bolus 注入分として 0.15 単位/kg を追加した〔Trial 3890（M 5.3.4.2）Figure 9-2〕。

#### 2.7.2.1.6.1.5　抗インスリン アスパルト抗体

本臨床概要では、抗インスリン アスパルト抗体による影響を評価するため、抗体価と薬物動態パラメータの変動及び薬力学的作用パラメータの変動との関係について検討した。抗体価と薬物動態パラメータの変動との関係は、臨床薬理試験及び 3852 試験の結果に基づき検討した（2.7.2.3.7.1.5 項）。抗体価と薬力学的作用パラメータの変動との関係は、臨床薬理試験の結果のみに基づき検討した（2.7.2.3.7.2.4 項）。

臨床薬理試験では、治験薬の初回投与前に総インスリン アスパルト抗体を測定した。用いた分析法は、ヒトインスリンと交叉反応する抗インスリン アスパルト抗体（以下、ヒトインスリン交叉抗体）及び特異的な抗インスリン アスパルト抗体（以下、インスリン アスパルト特異抗体）のいずれとも反応する分析法であった。

3852 試験では、インスリン アスパルト特異抗体と、ヒトインスリン交叉抗体それぞれを測定し、さらに両抗体価の和として総インスリン アスパルト抗体の抗体価を算出した。本臨床概要中では、3852 試験の投与後 26 週の総インスリン アスパルト抗体と、総曝露量との関係を検討し、結果を提示する。

### 2.7.2.1.6.2　薬物動態の評価

#### 2.7.2.1.6.2.1　評価方法

Faster aspart を単回投与した後、すべての被験者において総曝露量を確実に評価できるよう、12 時間にわたって血清中インスリン アスパルト濃度を測定した。

採血のタイミング、採血頻度及び採血方法は、3918 試験を含めた臨床薬理試験間で統一した（表 2.7.2.1-3）。

表 2.7.2.1-3　　臨床薬理試験における薬物動態プロファイル試料用の採血頻度

| | Trial | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blood sampling frequency | 3918 | 3878 | 3888 | 3889 | 3991 | 3921 | 3949 | 3890 | 3887 |
| -15 min | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 0 min (pre-dose) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 0-20 min: every 2 min | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 20-80 min: every 5 min | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 80-120 min: every 10 min | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 2-3 hrs: every 15 min | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Every 30 minutes |
| 3-4 hrs: every 30 min | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| 4-8 hrs: every 1 hour | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Only at 5 hr 30 min, 7 and 9 hours |
| 10 hrs | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | |
| 12 hr | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

なお、3852 試験では、薬物動態評価のための試料として、標準食開始後 1 時間及び 2 時間に採血を実施した。これは、食前投与群においては治験薬投与後 1 時間及び 2 時間、食後投与群では治験薬投与後 40 分及び 100 分のタイミングに相当する。

薬物動態プロファイル評価のため、すべての試験において血清中遊離インスリン アスパルト濃度を測定した。うち 3 試験（3918、3978 及び 3891 試験）では、血清中総インスリン アスパルト濃度も測定し、遊離インスリン アスパルト濃度との関係性、及び総インスリン アスパルト抗体との関係性をそれぞれ検討した。血清中遊離インスリン アスパルト濃度は生物学的活性を有するインスリン アスパルトを反映するため、血糖降下作用の予測に最も適している。遊離インスリン アスパルト濃度が総インスリン アスパルト濃度よりも抗インスリン抗体価による影響を受けづらいことは文献でもよく知られており[11]、2.7.2.3.7.1.5 項に示すデータからも確認された。遊離インスリン アスパルト濃度は薬物動態の評価の基盤となる測定値であり、したがって、本臨床概要中のすべての結果は遊離インスリン アスパルト濃度に基づいて示す（2.7.2.3.7.1.5 項では、白人成人被験者を対象とした 3891 及び 3978 両試験における遊離インスリン アスパルト濃度と総インスリン アスパルト濃度の値を比較検討した結果を提示する）。加えて、3918 試験（日本人被験者）及び 3978 試験（白人被験者）における総インスリン アスパルト濃度に基づいた薬物動態の結果を、付録 2.7.2.5.5 に示す。

### 2.7.2.1.6.2.2　　分析法

バイオアッセイに関する分析法を表 2.7.2.1-4 に要約する。すべての分析法はノボ ノルディスク社が開発及び初期のバリデーションを実施し、その後、薬物動態及び抗体測定を実施する開発業務受託機関がバリデーション業務を引き継いだ。薬物動態関連の分析法はいずれもインスリン アスパルト特異

的であり、ノボラピッド®注を除き、被験者が投与を受けているその他のインスリンとの交叉反応はなかった。詳細については、Module 2.7.1.1.3 を参照のこと。

**表 2.7.2.1-4　　分析法の概観**

| Substance | Method | Media | Lower limit of Quantification |
|---|---|---|---|
| Free insulin aspart (polyethylene glycol (PEG)-precipitated) | ELISA | Serum | 10 pmol/L |
| Total insulin aspart | ELISA | Serum | 10 pmol/L |

### 2.7.2.1.6.2.3　　薬物動態エンドポイントの評価

Faster aspart は Bolus インスリンとして開発され、正常な生理的インスリン分泌プロファイルを模倣することを目的として、初期の吸収がより速くなるよう製剤化された。よって本臨床概要においては、faster aspart の臨床的に意味のある薬物動態プロファイルとして、単回投与後最初の 2 時間における対照群との差に重点を置いて示す。Faster aspart の薬物動態特性を示すため、薬物動態プロファイルの評価は、インスリン アスパルト曝露の出現、投与後初期の曝露量、後期の曝露量、総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度を説明する、インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線の構成要素（component）に基づき実施した。

インスリン アスパルト曝露の出現（onset of exposure）は、①onset of appearance、②50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間、③$t_{max,IAsp}$、の 3 つのエンドポイントに基づき評価した。同じインスリン アスパルトを有効成分とする異なる製剤間で、曝露の出現及び初期の吸収速度の差を比較検討する際、50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間や $t_{max,IAsp}$ を評価の指標とするには、両インスリン製剤の最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）が同程度である必要がある（例えば、ノボラピッド®注よりも faster aspart の $C_{max,IAsp}$ が高い場合、インスリン アスパルト曝露の出現の差が過小評価される可能性がある）[12]。

初期のインスリン アスパルト曝露量は、投与後最初の 2 時間までのインスリン アスパルト濃度－時間推移曲線下面積（$AUC_{IAsp,0\text{-}2hours}$）を用いて評価した。後期のインスリン アスパルト曝露量は、後期 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間及び $AUC_{IAsp,\ 2\text{-}12\ hours}$ を用いて評価した。またインスリン アスパルト総曝露量は $AUC_{IAsp,0\text{-}12hours}$、インスリン アスパルト最高曝露量は最高血清中インスリン アスパルト濃度である $C_{max,IAsp}$ を用いて評価した（詳細は 2.7.2.1.6.4.1 項）。

本臨床概要で faster aspart とノボラピッド®注の薬物動態エンドポイントを示す際、エンドポイントの絶対値は当該試験で用いるデータ取り扱いの方法によって影響を受ける可能性があるため、製剤ごとの絶対値の推定よりも製剤間の比較（差又は比）に主眼を置いて示す。

Faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の血清中インスリン アスパルト濃度測定値はおよそ予測された被験者間変動の間に収まっており、ほぼすべての測定値を薬物動態解析に含めた。妥当性の乏しい（生理学的にあり得ない）値として解析から除外した測定値の割合は、1%未満であった。

### 2.7.2.1.6.3　薬力学的作用の評価

#### 2.7.2.1.6.3.1　正常血糖クランプ

3887、3890、3891、3918、3949 及び 3978 試験の 6 試験では、正常血糖クランプを実施し、得られたデータを用いて faster aspart の薬力学的作用特性を評価した。正常血糖クランプはバリデーションの取られた評価方法であり、外因性インスリンによる血糖降下作用を評価する最も標準的な方法として知られている。正常血糖クランプでは、血糖値を予め規定した一定範囲に維持するために必要なグルコース注入速度を、外因性インスリンの薬力学的作用の代替マーカー（surrogate marker）として評価した[13]。

すべてのクランプは開始時にベースライン（run-in）の時間帯を設け、その間に血糖値が正常血糖クランプの目標値へ到達するよう、インスリン又はグルコースの速度を調整しながら静脈内注入した。クランプの目標値は、内因性インスリン産生能の差を可能な限り考慮し、1 型糖尿病患者で血糖値 5.5 mmol/L（100 mg/dL）、健康被験者で 4.5 mmol/L（80 mg/dL）に設定した。治験薬投与前には血糖値が正常血糖クランプの目標値で安定するよう、治験薬投与前の 4～6 時間をかけてインスリン（速効型ヒトインスリン：ノボリン®R 注）又はグルコースを静脈内に注入した。治験薬投与前の 1 時間以上にわたり、血糖値がクランプ目標値で安定した状態となるようにし、またグルコースの注入速度がゼロになるようインスリン注入速度をできる限り低下させることとした。治験薬投与後、血糖値がベースラインより 0.3 mmol/L（5 mg/dL）低下した時点でインスリン注入を完全に停止し、グルコース注入を開始した（なおこの時点を『作用発現時間』の測定値とした）。クランプは治験薬投与後 12 時間、又は血糖値がクランプ目標値から乖離した時点〔グルコース注入が無くかつ血糖値が一貫して 11.1 mmol/L（200 mg/dL）を上回る状態が、直近 30 分以上続いた時点〕まで継続して実施した。

正常血糖クランプの全体的な手順は、すべてのクランプ試験間で標準化した。ただし使用した自動クランプ装置は全試験共通ではなく、3918 試験の正常血糖クランプは STG-22〔日機装社（日本）製クランプ装置〕、3978 試験では Biostator〔MTB Medizintechnik 社（ドイツ）製クランプ装置〕、残りの試験では ClampArt〔Profil 社（ドイツ）製クランプ装置〕を用いて実施した。STG-22 及び ClampArt は、いずれも血糖値を継続的に測定しつつ、直近 1 分間の推移に基づき、適切な静脈内グルコース注入速度を所定のアルゴリズムを用いて自動的に計算し調整した。一方 Biostator は、血糖値を継続的に測定しつつ、直近 5 分間の推移に基づき、適切な静脈内グルコース注入速度を所定のアルゴリズムを用いて自動的に計算し調整した。

3891 試験において、クランプで得られたデータの質が結果を解釈するには不十分であったことが、盲検下でのデータ検討中に判明した。これは [redacted] の技術的問題によるもので、血糖値が上下変動し、長時間にわたり規定のクランプ目標値を逸脱する結果となった。この影響により、グルコース注入速度がインスリン製剤本来の血糖降下作用を反映せず、関連する薬力学的作用エンドポイントにバ

イアスをもたらす可能性が高いと判断された。したがって、十分に評価可能なクランプデータを予め規定した症例数分確保するため、計 23 例の被験者を改めて組み入れた（割り付けは、対応する置き換え前の被験者と同じ投与順序で投与を受けることとした）。

### 2.7.2.1.6.3.2　食事負荷試験

3888 試験では、被験者に所定の標準食（炭水化物の豊富な流動食）を摂取させ、食事負荷試験を実施し、薬力学的作用の検討を実施した。食事負荷試験を選択した理由は、臨床的に意味のある、かつ標準化された条件で、faster aspart 及びノボラピッド®注の薬力学的作用特性を検討するためである。標準食摂取に対する両薬剤による血糖降下作用の全体像を評価するため、食事負荷試験では 6 時間にわたり血糖値の推移を測定した。

治験薬投与前夜から治験薬投与前までの間、被験者に適宜インスリン又はグルコースを静脈内持続注入することで、治験薬投与前に血糖値を目標レベルで安定させた。被験者には、所定の標準食（炭水化物の豊富な流動食）を可能な限り速く摂取（8 分以内に完食が望ましい）するよう指導した。

Faster aspart 又はノボラピッド®注の投与は、いずれも標準食（流動食）の摂取直前に実施した。流動食の量は被験者の体重によって調整した〔詳細は Trial 3888（M 5.3.3.3）Table 9-5〕。

なお治験薬は 0.2 単位/kg を単回投与した。

#### 検証的試験における食事負荷試験

4131 及び 4101 試験における食事負荷試験については、Module 2.7.3 に示す。

### 2.7.2.1.6.3.3　薬力学的作用の評価

正常血糖クランプ中の faster aspart の薬力学的作用特性を示すため、薬力学的作用プロファイルの評価は、血糖降下作用の発現、初期の血糖降下作用、後期の血糖降下作用、総血糖降下作用及び最大血糖降下作用を説明する、薬力学的作用－時間推移曲線の component に基づき実施した。薬力学的作用エンドポイントは、faster aspart の単回投与後に得られたグルコース注入速度－時間推移曲線及び血糖値－時間推移曲線から算出した。血糖降下作用の発現は、①作用の発現、②50%$GIR_{max}$ 到達時間、③$GIR_{max}$ 到達時間、の 3 つのエンドポイントに基づき評価した。作用の発現は、治験薬投与後、血糖値がベースラインより 5 mg/dL 以上低下するまでの時間と定義した（詳細は 2.7.2.1.6.4.3 項）。

本臨床概要中で faster aspart 及びノボラピッド®注の薬力学的作用エンドポイントを示す際、エンドポイントの絶対値は当該試験で用いるデータ取り扱いの方法及び用いられたエンドポイントの定義によって影響を受ける可能性があるため、製剤ごとの絶対値の推定よりも製剤間の比較（差又は比）に主眼を置いて示す。

### 2.7.2.1.6.4 統計解析

#### 2.7.2.1.6.4.1 薬物動態エンドポイント及び統計手法

Faster aspart の薬物動態特性を示すため、インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線に基づき、特定の時点の要素を反映する各種エンドポイントを算出して評価した（表 2.7.2.1-5）。

表 2.7.2.1-5 薬物動態特性を示すエンドポイントの概観

| Endpoint | Onset of insulin exposure | Early insulin exposure | Late insulin exposure | Total insulin exposure and maximum insulin concentration |
|---|---|---|---|---|
| Onset of appearance | ✓ | | | |
| Time to 50% $C_{max}$ | ✓ | | | |
| $t_{max,IAsp,}$ | ✓ | | | |
| $AUC_{IAsp,0-15min,}$ | | ✓ | | |
| $AUC_{IAsp,0-30min}$ | | ✓ | | |
| $AUC_{IAsp,0-1hour}$ | | ✓ | | |
| $AUC_{IAsp,0-90min}$ | | ✓ | | |
| $AUC_{IAsp,0-2hour}$ | | ✓ | | |
| Time to late 50% $C_{max,IAsp}$ | | | ✓ | |
| $AUC_{IAsp,2-12\ hours}$[a] | | | ✓ | |
| $AUC_{IAsp,0-12hours}$ | | | | ✓ |
| $C_{max,IAsp}$ | | | | ✓ |

[a] In s.c trials $AUC_{IAsp,2-12\ h}$, and in CSII trial 3890 $AUC_{IAsp,1-12h}$

各臨床試験で得られた主な薬物動態エンドポイントの記述統計量は、付録 2.7.2.5.1 に一覧として示した。本臨床概要のために別途算出したエンドポイト（各試験の総括報告書には含まれていない）は付録 2.7.2.5.2 に示した。本臨床概要中に提示した臨床薬理試験の結果を通じ、薬物動態エンドポイントの算出方法及び解析方法は統一されている。

**インスリン アスパルト曝露の出現（onset of exposure）と初期のインスリン アスパルト曝露量に関する薬物動態エンドポイント**

治験薬投与後、血清中インスリン アスパルト濃度の測定値が定量下限値（LLOQ）に最初に達するまでのインスリン アスパルト濃度に基づく薬物動態パラメータを推定するために、コンパートメントモデルを用いてこの間のインスリン アスパルト濃度を算出した。

- Onset of appearance は、治験薬投与後、血清中インスリン アスパルト濃度が 10 pmol/L（LLOQ）に最初に達するまでの時間であり、コンパートメント薬物動態モデルを用いて算出したインスリン アスパルト濃度推移より求めた（コンパートメントモデルの詳細については各試験を参照のこと）。なお 3978 試験では総括報告書で用いたカットオフ値が異なった（20 pmol/L）ため、本臨床

概要における 3978 試験の onset of appearance は、他のすべての試験で用いた方法と対応するよう再計算した。

- 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間は、血清中インスリン アスパルト濃度（観測値）が $C_{max,IAsp}$ の 50%を超えた最初の時点までとした。
- $t_{max,IAsp}$ は、インスリン アスパルト濃度（観測値）が最高血清中濃度に達した最初の時点とした。
- $AUC_{IAsp,0-t}$（t=15、30、60、90 分及び 2 時間）は、最初に測定値が LLOQ を上回る時点まではコンパートメントモデルで算出した濃度推移に基づき、その後はインスリン アスパルト濃度の測定値に基づき、それぞれ線形台形法を用いて算出した。

**後期のインスリン アスパルト曝露量に関する薬物動態エンドポイント**

- 後期 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間は、インスリン アスパルト濃度（観測値）の間を線形補間した濃度－時間推移曲線に基づき、インスリン アスパルト濃度が $C_{max,IAsp}$ の 50%であった最後の時点とした。
- $AUC_{IAsp,2-12h}$ は、投与後 2 時間から最後にインスリン アスパルト濃度（観測値）が LLOQ を上回った時点までのインスリン アスパルト濃度に基づき算出した。インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線の後半部分（$t_{max,IAsp}$ 以降）には（対数）線形回帰モデルを当てはめた。最後に LLOQ を上回った時点から投与後 12 時間までの AUC は、その回帰曲線を元のスケールに変換（すなわち、インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線の後半部分は指数関数的に減衰するものと仮定）して算出した。
- 終末相半減期は、log（インスリン アスパルト濃度）－時間推移曲線の終末相における回帰直線の傾きを λ とおいて 、log(2)/λ から求めた。

**インスリン アスパルト総曝露量と最高血清中インスリン アスパルト濃度に関する薬物動態エンドポイント**

- $AUC_{IAsp,0-12h}$ は、$AUC_{IAsp,0-2h}$ 及び $AUC_{IAsp,2-12h}$ の合計とした。
- $C_{max,IAsp}$ は、最高血清中インスリン アスパルト濃度（観測値）とした。

**インスリンポンプを使用した試験に関する薬物動態エンドポイント**

インスリンポンプを用いて CSII を実施した 3890 試験において、すべてのエンドポイントは、ベースライン値で補正したインスリン アスパルト濃度に基づいて算出した〔ベースライン補正の詳細は Trial 3890（M 5.3.4.2）Section 9.7.5〕。同試験では、薬物動態評価に用いる期間の血清中インスリン アスパルト濃度が LLOQ を上回っていたため、コンパートメントモデルによる外挿や、線形回帰モデルによる対数を用いた外挿は実施しなかった。同試験では、基礎レート分のインスリンを持続注入していたため、onset of appearance を推定することはできなかった。

**薬物動態エンドポイントに関する統計手法**

各試験では、以下の統計手法を用いた。

- $AUC_{IAsp}$及び$C_{max,IAsp}$は、当該エンドポイントを対数変換し、製剤（インスリンの種類）及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。
- AUC が 0 又は負の値の場合（ベースライン値による補正が行われた 3890 試験のみ該当）、エンドポイントは対数変換せずに、上記と同じモデルを用いて解析した。
- Onset of appearance、50%$C_{max,IAsp}$到達時間、$t_{max,IAsp}$及び後期 50%$C_{max,IAsp}$到達時間は、エンドポイントを対数変換せず、上記と同じモデルを用いて解析した（なお本臨床概要における 3978 試験の$t_{max,IAsp}$は、その他の試験と併せる形で元の統計解析を変更している）。

特定の集団、用量－反応関係及び投与経路を検討した各試験では、上記のモデルに以下が追加された。

- 異なる年齢グループを検討した 3888 及び 3891 試験では、年齢グループと製剤の交互作用を固定効果として追加し、対数変換しないエンドポイントについては残差分散が年齢グループに依存することとした。
- 用量－反応試験である 3887 試験では、用量（分類変数として）と製剤の交互作用を固定効果、用量／被験者の交互作用を変量効果として追加した。対数変換しないエンドポイントについては、変量効果の分散及び残差分散は用量に依存することとした。
- 3949 試験では、「製剤」は異なる投与経路（腹部、三角筋部及び大腿部への皮下投与、大腿部への筋肉内投与、ならびに静脈内投与）を指すこととした。同試験では、製剤及び時期を固定効果、被験者を変量効果としたモデルを用いた。被験者内分散は投与経路に依存するが、相関係数は製剤によらないと仮定した。絶対的バイオアベイラビリティは、該当する投与経路と静脈内投与（静脈への用量を 0.2 単位/kg 相当に補正）間の最小二乗平均（元のスケールに変換）の比として推定した。

併合解析には、白人成人 1 型糖尿病患者が 0.2 単位/kg の単回投与を受けたすべての試験を含めた（図 2.7.2.1-2）。エンドポイントの対数変換の有無は各試験の解析に準ずることとし、製剤（faster aspart 又はノボラピッド®注）及び試験と時期との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いた。終末相半減期には$t_{max,IAsp}$と同じモデルを用いた。

特に断らない限り、統計解析には有意水準 5%の両側検定を用いた。

解析前に対数変換したエンドポイントは、製剤間の比と 95%信頼区間を示すため、元のスケールに逆変換した。製剤間の比の 95%信頼区間に 1 が含まれない場合、統計的有意差ありとした。対数変換せずに解析したエンドポイントについては、製剤間の差の 95%信頼区間に 0 が含まれない場合に有意差ありとした。しかしながら、対数変換していないエンドポイントについて、製剤間の差を相対的な差に変換することが妥当な場合には、Fieller の方法を用いて製剤間の比及び 95%信頼区間も併せて（事後的に）推定した。

### 2.7.2.1.6.4.2　3852 試験（検証的試験）における薬物動態エンドポイント

3852 試験では、標準食事負荷試験の食事開始後 1 及び 2 時間のインスリン アスパルト濃度を測定した。これら 2 つの濃度測定値を用い、臨床薬理試験データに基づく切片なしの多重線形回帰モデルから総 AUC を予測した。食事開始後 1 及び 2 時間のインスリン アスパルト濃度をそれぞれ $C_1$ 及び $C_2$ とした時、食前投与群（faster aspart 及びノボラピッド®注）の AUC は $0.66 \cdot C_1 + 2.67 \cdot C_2$ と算出した。2 時間値のみ利用可能な場合の AUC は $3.55 \cdot C_2$ と算出したが、1 時間値のみ利用可能な場合、当該被験者は薬物動態解析から除外した。食後投与群におけるインスリン アスパルトの測定時点は、食事開始後 1 時間値（$C_1$）が治験薬投与後 40 分、2 時間値（$C_2$）が投与後 100 分に相当する。両測定値が利用可能な場合の AUC は $0.38 \cdot C_1 + 2.58 \cdot C_2$、2 時間値のみ利用可能な場合の AUC は $3.00 \cdot C_2$ と算出したが、2 時間値が欠測した場合は薬物動態解析から除外した（付録 2.7.2.5.2）。反応又は共変量の値が欠測している被験者はこの解析から除外された。

算出した AUC を対数変換し、対数変換した体重、対数変換した年齢、及び対数変換した「1+（抗体価／抗体価の中央値）」の値を共変量、性別、地理的地域（北アメリカ／ヨーロッパ）、人種民族及び腎機能を因子（2.7.2.1.6.4.6 項）とし、すべての効果は治療〔faster aspart 又はノボラピッド®注（すなわち、faster aspart の食前及び食後投与はこの解析では同一の『治療』として扱った）〕に依存すると仮定した線形モデルを用いて解析した。

### 2.7.2.1.6.4.3　薬力学的作用エンドポイント及び統計手法

Faster aspart の薬力学的作用特性を示すため、正常血糖クランプの薬力学的作用プロファイルの指標として、血糖降下作用の発現、投与後初期の血糖降下作用、後期の血糖降下作用、総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}12\ hours}$）及び最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）といったエンドポイントを求め、評価した。（表 2.7.2.1-6）

表 2.7.2.1-6　　薬力学的作用特性を示すエンドポイントの概観

| | Onset of glucose-lowering effect | Early glucose-lowering effect | Late glucose-lowering effect | Total and maximum glucose-lowering effect |
|---|---|---|---|---|
| Onset of action | ✓ | | | |
| Time to 50% $GIR_{max}$ | ✓ | | | |
| $tGIR_{max}$ | ✓ | | | |
| $AUC_{GIR, 0\text{-}30min}$ | | ✓ | | |
| $AUC_{GIR, 0\text{-}1hour}$ | | ✓ | | |
| $AUC_{GIR, 0\text{-}90min}$ | | ✓ | | |
| $AUC_{GIR, 0\text{-}2hour}$ | | ✓ | | |
| Time to late 50% $GIR_{max}$ | | | ✓ | |
| $AUC_{GIR, 2\text{-}12hours}$ | | | ✓ | |
| $AUC_{GIR, 0\text{-}12hours}$ | | | | ✓ |
| $GIR_{max}$ | | | | ✓ |

各試験の薬力学的作用エンドポイントの記述統計量は、付録 2.7.2.5.1 に一覧表で示した。

本臨床概要中に示した臨床薬理試験の正常血糖クランプの結果は、統一した方法により解析した。

各薬力学的作用エンドポイントは、faster aspart の作用の発現及び初期の血糖降下作用の指標、後期の血糖降下作用の指標、ならびに総血糖降下作用及び最大血糖降下作用の指標にグループ分けした（表 2.7.2.1-6）。

**血糖降下作用の発現と初期の血糖降下作用に関する薬力学的作用エンドポイント**

- 作用の発現は、治験薬投与後、血糖値がベースラインより 5 mg/dL 以上低下するまでの時間とした。
- 50%$GIR_{max}$ 到達時間は、スムージングしたグルコース注入速度－時間推移曲線に基づき、グルコース注入速度が $GIR_{max}$ の 50%を超えた最初の時点とした。
- $GIR_{max}$ 到達時間（$tGIR_{max}$）は、スムージングしたグルコース注入速度－時間推移曲線に基づき、グルコース注入速度が $GIR_{max}$ に達した最初の時点とした。
- $AUC_{GIR,0\text{-}t}$（t=30、60、90 分及び 2 時間）は、時間 0（投与時間）から時間 t までの階段関数を用い、スムージングしていないグルコース注入速度－時間推移曲線下面積として求めた（すなわち、グルコース注入速度は新しいグルコース注入速度の値が得られるまで一定であるとみなされる）。

**血糖降下作用の持続時間及び後期の血糖降下作用に関する薬力学的作用エンドポイント**

- 後期 50%$GIR_{max}$ 到達時間は、スムージングしたグルコース注入速度－時間推移曲線に基づき、グルコース注入速度が $GIR_{max}$ の 50%を超えた最後の観測時点とした。
- $AUC_{GIR,2\text{-}12h}$ は、2 時間から 12 時間までの階段関数を用い、スムージングしていないグルコース注入速度－時間推移曲線下面積とした。

### 総血糖降下作用と最大血糖降下作用に関する薬力学的作用エンドポイント

- $AUC_{GIR,0\text{-}12h}$は、0から12時間までの階段関数を用い、スムージングしていないグルコース注入速度－時間推移曲線下面積とした。
- $GIR_{max}$は、スムージングしたグルコース注入速度－時間推移曲線に基づく最大グルコース注入速度とした。

### インスリンポンプを使用した試験に関する薬力学的作用エンドポイント

インスリンポンプを用いてCSIIを実施した3890試験において、すべてのGIR関連エンドポイントは、ベースライン値で補正したGIRに基づいて算出した〔ベースライン補正の詳細はTrial 3890（M 5.3.4.2）Section 9.7.5〕。同試験では、基礎レートとして持続注入している治験薬の影響が大きくなる$AUC_{GIR,2\text{-}12h}$は算出しなかった。

### 薬力学的作用エンドポイントに関する統計手法

本臨床概要中の正常血糖クランプ試験は、各試験について以下の統計手法を用いた。

- $AUC_{GIR}$及び$GIR_{max}$は、当該エンドポイントを対数変換し、製剤（インスリンの種類）及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。$AUC_{GIR}$の値が0又は負の場合、エンドポイントは対数変換せずに解析した。
- 作用の発現、50%$GIR_{max}$到達時間、$GIR_{max}$到達時間及び後期50%$GIR_{max}$到達時間は、エンドポイントを対数変換せず、上記と同じモデルを用いて解析した。

特定の集団及び用量－反応関係を検討した各試験では、上記のモデルに以下を追加した。

- 異なる年齢グループを検討した3891試験では、年齢グループと製剤の交互作用を固定効果として追加し、対数変換しないエンドポイントについては残差分散が年齢グループに依存することとした。
- 用量－反応試験である3887試験では、用量（分類変数として）と製剤の交互作用を固定効果、用量／被験者の交互作用を変量効果として追加した、対数変換しないエンドポイントについては、変量効果の分散及び残差分散は用量に依存することとした。

併合解析には、白人成人1型糖尿病患者が0.2単位/kgのfaster asparの投与を受けた3つの正常血糖クランプ試験（3887、3891及び3978試験）すべてを含めた。併合解析には薬物動態解析と同様の線形混合モデルを用いた。

### 2.7.2.1.6.4.4　臨床薬理試験の食事負荷試験特有の薬力学的エンドポイント

3888 試験の食事負荷試験中の faster aspart による血糖降下作用は、小児、青年期及び成人を対象に、特に投与後最初の 2 時間の血糖値に着目して検討した。被験者がレスキュー治療（治験薬投与後の、低血糖に対するグルコース補充、又は高血糖に対するインスリン補充）を受けた場合、レスキュー治療直前の血糖値でレスキュー後の血糖値を置き換えた上でエンドポイントを算出した。

- $\Delta PG_{av,0\text{-}t}$（t=1 又は 2 時間）は、$AUC_{PG,0\text{-}t}$ を線形台形法で算出し、$PG_{pre\text{-}dose}$ を治験薬投与直前 15 分間に複数回測定した血糖値の平均（投与前の血糖値）とした時に「（$AUC_{PG,0\text{-}t}$/t） – $PG_{pre\text{-}dose}$」で求まる、時間 0 から時間 t までの血糖値の平均変化量とした。
- $PG_{1h}$ 及び $PG_{2h}$ は、食事負荷試験開始 1 時間及び 2 時間の血糖値とした。
- $\Delta PG_{max}$ は「$PG_{max}$ – $PG_{pre\text{-}dose}$」で求まる、0 から 6 時間までの血糖値の最大変化量とした。

#### 食事負荷試験特有の薬力学的作用エンドポイントに関する統計手法

本臨床概要中に示す、3888 試験の食事負荷試験の結果について以下の統計手法を用いた。

- $\Delta PG_{av,0\text{-}t}$（t=1 又は 2 時間）、$PG_{1h}$、$PG_{2h}$ 及び$\Delta PG_{max}$ は、製剤、年齢グループ、年齢グループと製剤の交互作用ならびに時期を固定効果、ベースラインの血糖値を共変量、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。

統計解析には有意水準 5%の両側検定を用いた。

### 2.7.2.1.6.4.5　試験間を通しての解析

Faster aspart 臨床薬理プログラムの各試験では、各試験間での比較や、結果の併合解析を可能とするため、全般的デザインを標準化した。健康被験者を対象とした 3949 試験以外は、すべての試験で 1 型糖尿病患者を対象とした。デザイン及び手法も各試験間で概ね同様とした〔具体例としては、体重あたりの用量、薬物動態試料の採血時点（ただし一部試験では採血量を制限するため微調整あり）、薬物動態試料の分析法（薬物濃度の分析法）、選択及び除外基準、正常血糖クランプの目標血糖値及び手順、及び統計手法はすべての試験を通して同様とした〕。

#### 日本人（3918 試験）と白人（3978 試験）を対象とした臨床薬理試験の比較

3918 試験は、白人被験者を対象に 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比較した 3978 試験を参考にデザインした。いずれの試験においても、faster aspart は検証的試験で使用したものと同じ処方の製剤〔3978 試験では FIA（Q）と記述〕を用いた。デザイン及び手法も各試験間で概ね同様とした〔具体例としては、体重あたりの用量（0.2 単位/kg）、薬物動態試料の採血時

点、薬物動態試料の分析法、選択及び除外基準、正常血糖クランプの目標血糖値及び手順、ならびに統計手法〕。さらに、両試験とも正常血糖クランプ法には標準化した手順を用いた：治験薬投与前 60 分以上安定した血糖値を保つために同様の run-in 期間を設け、クランプ中の目標血糖値は 5.5 mmol/L（100 mg/dL）、クランプの施行時間も同様としたが、使用した自動クランプ装置のみ異なっていた（3918 試験は STG-22、3978 試験は Biostator）。

### 白人データの併合解析

薬物動態の併合解析には、白人成人被験者（18～64 歳）が faster aspart 及びノボラピッド®注を腹部へ単回皮下投与（0.2 単位/kg）したすべての試験を含めた（図 2.7.2.1-2）。併合解析及び各臨床薬理試験における、性別ごとの被験者背景情報（年齢、体重、BMI、総インスリン アスパルト抗体）の要約は、付録 2.7.2.5.3、Table 1 に示す。

薬物動態のエンドポイント及び併合解析の統計手法は、2.7.2.1.6.4.1 項に示す。

薬力学的作用の併合解析は、白人成人被験者（18～64 歳）を対象とし faster aspart を腹部へ単回皮下投与（0.2 単位/kg）した正常血糖クランプ試験（3 試験）を含めた（図 2.7.2.1-3）。3 試験とも正常血糖クランプ法は標準化した手順を用いた：治験薬投与前 60 分以上安定した血糖値を保つために同様の run-in 期間を設け、クランプ中の目標血糖値は 5.5 mmol/L（100 mg/dL）、クランプの施行時間も同様とした（2.7.2.1.6.3.1 項）。併合解析及び各臨床薬理試験における、性別ごとの被験者背景情報（年齢、体重、BMI、総インスリン アスパルト抗体）の要約は、付録 2.7.2.5.3、Table 36 に示す。薬力学的作用のエンドポイント及び併合解析の統計手法は、2.7.2.1.6.4.3 項に示す。

併合解析に含めた時間推移曲線（用量 0.2 単位/kg）の数は、薬物動態（血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線）が 517（faster aspart が 261、ノボラピッド®注が 256）、薬力学的作用（グルコース注入速度－時間推移曲線）が 323（faster aspart が 163、ノボラピッド®注が 160）であった。薬物動態及び薬力学的作用の併合解析に含めた被験者数は、それぞれ 218 例及び 119 例であった。

**Pooled pharmacokinetic analysis trials**
Trial 3978: Non-Japanese subjects, T1DM (evaluation data)
[A] Trial 3887: Dose-response trial, T1DM (reference data)
[B] Trial 3888: Children and adolescents, T1DM (reference data)
Trial 3889: Mealtime dosing, T1DM (reference data)
[B] Trial 3891: Elderly subjects, T1DM (reference data)
Trial 3921: Postmeal dosing, T1DM (reference data)

[A] Only 0.2 U/kg dose level [B] Only adult subjects (18-64 years) were included in the pooled analysis

図 2.7.2.1-2　　薬物動態の併合解析に含めた臨床試験

**Pooled pharmacodynamic euglycaemic clamp trials**
Trial 3978: Non-Japanese subjects, T1DM (evaluation data)
[A] Trial 3887: Dose-response trial, T1DM (reference data)
[B] Trial 3891: Elderly subjects, T1DM (reference data)

[A] Only 0.2 U/kg dose level [B] Only adult subjects (18-64 years) were included in the pooled analysis

図 2.7.2.1-3　　薬力学的作用の併合解析に含めた臨床試験

### 2.7.2.1.6.4.6　　薬物動態の解析と内因性要因

以下に示す共変量解析のための試験の併合では、上述した薬物動態の併合解析と同様に白人被験者のみを対象としたが、さらに 3887 試験における用量 0.1 単位/kg 及び 0.4 単位/kg のデータも含めた。

さらに、3852 試験の薬物動態データのモデルに基づく解析を実施した（2.7.2.1.6.4.2 項）。なお当該試験に日本人患者は含まれておらず、大部分が白人である。3852 試験の性別ごとの被験者背景情報（年齢、体重、BMI）の要約は付録 2.7.2.5.4、Table 16 に、投与群ごとの年齢については付録 2.7.2.5.4、Table 15 に示した。

#### 体容量指数（BMI）

##### *試験データの共変量解析*

脂肪層の厚さが薬物動態パラメータの変動に及ぼす影響を検討するため、BMI を脂肪層の厚さのマーカーに用いた。

Faster aspart の薬物動態特性に対する BMI の影響は、白人成人 1 型糖尿病患者を対象とした 3887（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）、3888（成人被験者のみ）、3889、3891（若年成人のみ）、3921 及び 3978 各試験の併合解析により、ノボラピッド®注と比較して検討した。エンドポイント（実際の総用量で補正した $AUC_{IAsp}$ 及び $C_{max,IAsp}$）は対数変換し、用量（単位/kg）及び試験内で時期を固定効果、対数変換した BMI を共変量、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。BMI 及び用量の効果は、インスリンの種類（faster aspart 又はノボラピッド®注）に依存すると仮定した。モデルで推定される AUC を用い、BMI が 20、24 及び 28 $kg/m^2$ の場合における製剤間の比の点推定値及び 95%信頼区間を求めた。これら 3 つの BMI レベルは、臨床薬理試験に参加した白人被験者の BMI 値（平均 BMI：24.1 $kg/m^2$、範囲：18.9～28.7 $kg/m^2$：付録 2.7.2.5.3、Table 1）に基づき「やせ」、「普通」及び「過体重」の患者層を代表する値として選択した。

##### *3852 試験（検証的試験）の薬物動態データを用いた解析*

さらに BMI と総曝露量の関係を検討するため、3852 試験の薬物動態データについて、モデルに基づく解析を実施した（2.7.2.1.6.4.2 項）。これには体重を BMI で置き換え、実際の総用量で補正した

AUC を使用する変更を行ったモデルを用いた（体重と BMI の間には高い相関があるため、両者を共変量として同時にモデルに含めることは不適切である）。

### 性別

#### *試験データの共変量解析*

エンドポイント（$AUC_{IAsp}$ 及び $C_{max,IAsp}$）は対数変換し、対数変換した体重を共変量、性別及び用量を固定効果〔いずれの効果も製剤（faster aspart 又はノボラピッド®注）に依存すると仮定〕とする線形混合モデルを用いて解析した。さらに試験内で時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

#### *3852 試験（検証的試験）の薬物動態データを用いた解析*

3852 試験において、2.7.2.1.6.4.2 項に示したモデルに基づく統計手法により、性別による薬物動態の違いを推定した。

### 年齢

年齢による薬物動態への影響を評価するため、3891 試験（高齢者）及び 3888 試験（小児及び青年期）を実施し、結果を 2.7.2.1.6.4.1 項に示す手法で評価した。

3852 試験では、2.7.2.1.6.4.2 項に示したモデルに基づく手法により、成人 1 型糖尿病患者の製剤間の薬物動態の違いに対する、年齢（同モデル中の因子である腎機能により補正）の影響を推定した。

### 腎機能障害

3852 試験では、腎機能障害による $AUC_{IAsp}$ の違いへの影響を検討するため、Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス（$CL_{CR}$）を腎機能の指標として評価した。対数変換した $CL_{CR}$ に対する対数変換した AUC の線形回帰分析を実施した。なお、切片及び傾きは製剤に依存すると仮定した〔faster aspart（食前投与）群と faster aspart（食後投与）群は併合した〕。

上記のモデルに加え、2.7.2.1.6.4.2 項に示したモデルを用い、また被験者を $CL_{CR}$ 推定値に基づき腎機能別のグループに分類[14,15]した上で、腎機能障害による薬物動態への影響を評価した。3852 試験に組み入れられた被験者には、正常な腎機能、軽度及び中等度の腎機能障害の被験者が含まれた。各腎機能カテゴリー内で製剤間の違いを推定し、各腎機能カテゴリー間の違いを同一製剤内で推定した。

### 抗体

白人被験者を対象とした臨床薬理試験の併合データを用い、薬物動態の違いに対する総インスリンアスパルト抗体による影響を検討した。エンドポイント（$AUC_{IAsp}$ 及び $C_{max,IAsp}$）は対数変換し、対数

変換した「1+（抗体価／抗体価の中央値）」の値、及び対数変換した体重を共変量、用量を固定効果（以上はすべて製剤に依存すると仮定）とする線形混合モデルを用いて解析した。さらに試験内で時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

3852 試験では、2.7.2.1.6.4.2 項に示したモデルに基づく手法により、薬物動態の違いに対する抗体の影響を解析した。

### 2.7.2.1.6.4.7　薬力学的作用の解析と内因性要因

以下に示す共変量解析のための試験の併合では、上述した薬力学的作用の併合解析と同様に白人被験者のみを対象としたが、さらに 3887 試験における用量 0.1 単位/kg 及び 0.4 単位/kg のデータも含めた。

#### 体容量指数（BMI）

2.7.2.1.6.4.5 項に示した白人成人 1 型糖尿病患者を対象とした正常血糖クランプ試験の併合データを用い、薬力学的作用エンドポイントに対する BMI による影響を検討した。エンドポイントは対数変換し、対数変換した BMI を共変量、用量を固定効果（以上はいずれも製剤に依存すると仮定）とし、さらに試験内で時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた線形混合モデルで解析した。

#### 性別

前述の BMI と同じ正常血糖クランプ試験の併合データを用い、薬力学的作用エンドポイントに対する性別による影響を検討した。エンドポイントは対数変換し、対数変換した体重を共変量、性別及び用量を固定効果（以上はすべて製剤に依存すると仮定）とする線形混合モデルを用いて解析した。さらに試験内で時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた。薬力学的作用の違いに性別が与える影響の推定値は、体重の差によって補正した。

#### 年齢

年齢による薬力学的作用への影響を評価するため、3891 試験（高齢者）及び 3888 試験（小児及び青年期）を実施し、結果を 2.7.2.1.6.3.3 項及び 2.7.2.1.6.4.3 項に示す手法で評価した。

#### 抗体

白人被験者を対象とした臨床薬理試験の併合データを用い、薬力学的作用の違いに対する総インスリン アスパルト抗体による影響を検討した。エンドポイント（$AUC_{GIR}$ 及び $GIR_{max}$）は対数変換し、対数変換した「1+（抗体価／抗体価の中央値）」の値、及び対数変換した体重を共変量、用量を固定効

果（以上はすべて製剤に依存すると仮定）とする線形混合モデルを用いて解析した。さらに試験内で時期を固定効果、被験者を変量効果として含めた。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

主な薬物動態エンドポイント及び薬力学的作用エンドポイントの概要は付録 2.7.2.5.1 に示す。

## 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.2.3.1 薬物動態及び薬力学的作用の特性の概観

Faster aspart はインスリン アスパルトを有効成分として含有し、皮下注射後又はインスリンポンプを用いた Bolus 注入後の初期のインスリン アスパルト吸収がより速くなるように、ノボラピッド®注の処方が変更された製剤である。1 型糖尿病患者を対象に faster aspart の薬物動態特性及び薬力学的作用特性をノボラピッド®注と比較検討したすべての臨床薬理試験において、faster aspart の薬物動態プロファイルはノボラピッド®注よりも左にシフトしていることが認められた。

日本人成人 1 型糖尿病患者を対象とした 3918 試験においても、faster aspart 投与後の血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線はノボラピッド®注と比較して左にシフトしていた。このことは、faster aspart の曝露がより速く出現し、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、投与後初期に生体内でより多くのインスリン アスパルトが作用可能な状態になる。Faster aspart では、ノボラピッド®注と比較して投与後 2 時間の初期のインスリン アスパルト曝露量は大きく、投与後 30 分間のインスリン アスパルト曝露量は 2 倍大きかった。なお、インスリン アスパルト総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度は、faster aspart 及びノボラピッド®注で同様であった。すなわち、faster aspart の血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線はノボラピッド®注と比較して左にシフトし、初期のインスリン アスパルト吸収はより速かったが、その推移曲線の全体的な形状には明らかな違いはなかった。

また 3918 試験では、faster aspart の初期のインスリン アスパルト曝露量が増大したことを反映し、血糖降下作用のグルコース注入速度－時間推移曲線も左にシフトした。Faster aspart では、ノボラピッド®注と比較して作用の発現は約 5 分速く、最大血糖降下作用到達時間（$tGIR_{max}$）は約 19 分速いと推定された。また、投与後 30 分間の血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}30min}$）はノボラピッド®注と比較して faster aspart で 110%大きかったが、総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}12\ hours}$）及び最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）は faster aspart 及びノボラピッド®注で同様であった。

曝露の出現（onset of exposure）及び初期の曝露量における faster aspart とノボラピッド®注間の差は、日本人 1 型糖尿病患者（3918 試験）と白人 1 型糖尿病患者（3978 試験）で同様であった。いずれの試験においても、faster aspart の薬物濃度－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、血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線下面積における製剤間の比は、日本人と白人被験者で同様であった。すなわち、日本人被験者でみられた faster aspart の薬物動態特性は白人被験者においても確認された。さらに、日本人及び白人被験者のいずれにおいても、faster aspart 投与後のグルコース注入速度－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ており、このことは、グルコース注入速度曲線下面積の製剤間の比が日本人と白人被験者で同様であることからも裏付けられた。

インスリンポンプを用いて CSII を実施した 3890 試験において、Bolus 注入後の曝露の出現及び初期のインスリン アスパルト曝露量とも、faster aspart とノボラピッド®注による製剤間の差は、皮下注射よ

りも大きかった。曝露の出現の指標である最高血清中濃度到達時間は faster aspart がノボラピッド®注よりも 26 分速く、Bolus 注入後 30 分のインスリン アスパルト曝露量は、faster aspart がノボラピッド®注と比較して約 3 倍であった。さらに、CSII による faster aspart の Bolus 注入後のインスリン アスパルト濃度－時間推移曲線の形状は、ノボラピッド®注の濃度－時間推移曲線と比較してより狭く急峻であり、皮下注射時と比較して CSII では faster aspart の初期吸収の速さがより明確に示された。

成人 1 型糖尿病患者におけるノボラピッド®注と比較した faster aspart の薬物動態プロファイルの左へのシフトは、検討したすべての集団（男性、女性、小児、青年期、高齢者及び異なる人種の被験者）においても認められた。すべての BMI レベルを通じて faster aspart 投与後の初期のインスリン アスパルト曝露量はノボラピッド®注と比較してより大きく、この製剤間の差は、BMI の増加に比例して増大した。

インスリン アスパルトの曝露の出現及び総曝露量は、腹部、三角筋部又は大腿部のいずれに皮下投与した場合も同程度であった。最高血清中インスリン アスパルト濃度は腹部及び三角筋部で差はなかったものの、大腿部では低かった。Faster aspart を腹部、三角筋部又は大腿部へ皮下投与後の血糖降下作用は同程度であった。

Faster aspart を腹部、三角筋部又は大腿部へ皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは約 80%であった。また faster aspart の静脈内投与後のクリアランスは大きく（1.01 L/h/kg）、終末相半減期は 10 分であった。

さらに、faster aspart 投与後の総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は、治療域の範囲内では用量増加に比例して直線的に増加した。

### 2.7.2.3.2 各試験の概観

Faster aspart の薬物動態特性を検討した試験の概観は表 2.7.2.3-1 に示す。

**表 2.7.2.3-1 日本における臨床薬理プログラムに含めた、薬物動態特性を検討した試験**

| Population/Intrinsic Factor | Single dose trials | CSII Trial | Therapeutic trial[A] |
|---|---|---|---|
| T1DM | 3887, 3888, 3889, 3891, 3918, 3921, 3978 | 3890 | 3852 |
| Healthy subjects | 3949 | | |
| PK pool | 3887[C], 3888[B], 3889, 3891[B], 3921, 3978 | | |
| Intrinsic factors: | | | |
| Age | 3888, 3891 | | 3852 |
| Race/Ethnicity | 3918 | | 3852 |
| Sex | 3887[D], 3888[B], 3889, 3891[B], 3921, 3978 | | 3852 |
| BMI | 3887[D], 3888[B], 3889, 3891[B], 3921, 3978 | | 3852 |
| Renal impairment | | | 3852 |
| Insulin aspart antibodies | 3887[D], 3888[B], 3889, 3891[B], 3921, 3978 | | 3852 |

[A] Trial 3852 was a therapeutic confirmatory trial [B] Only adult subjects (18-64 years) were included. [C] Only 0.2 U/kg dose [D] 0.1, 0.2 and 0.4 U/kg dose

Faster aspart の薬力学的作用特性を検討した試験の概観は表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-2　　薬力学的作用特性を検討した試験

| Population/Intrinsic Factor | Single dose trials | CSII trial |
|---|---|---|
| Subjects with T1DM | 3887, 3888, 3889, 3891, 3918, 3921, 3978 | 3890 |
| Healthy subjects | 3949 | |
| PD Pool (clamp) | 3978, 3887[C], 3891[A] | |
| PD meal test | 3888, 3889, 3921 | |
| Intrinsic factors: | | |
| Age | 3888, 3891[A] | |
| Race/Ethnicity | 3918 | |
| Sex | 3887[D], 3891[A], 3978 | |
| BMI | 3887[D], 3891[A], 3978 | |
| Insulin aspart antibodies | 3887[D], 3891[A], 3978 | |

[A] Only adult subjects (18-64 years) were included. [C] Only 0.2 U/kg dose [D] 0.1, 0.2 and 0.4 U/kg dose

### 2.7.2.3.3　　薬物動態特性：1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド®注の比較

#### 2.7.2.3.3.1　　日本人成人 1 型糖尿病患者における単回皮下投与後の薬物動態の製剤間の違い

##### 2.7.2.3.3.1.1　　薬物動態プロファイル

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ていた（図 2.7.2.3-1）。これは、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いることを示しており、結果的に、投与後初期に生体内でより多くのインスリン アスパルトが作用可能な状態になる。Faster aspart とノボラピッド®注の濃度－時間推移曲線は約 60 分の時点で交差した。

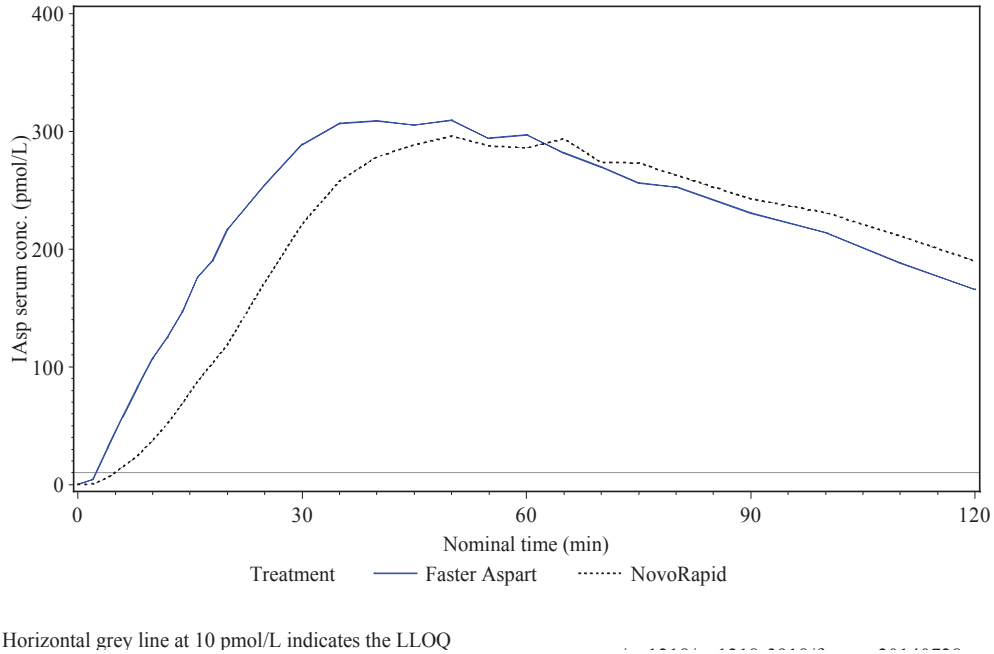



図 2.7.2.3-1　　日本人成人 1 型糖尿病患者における平均インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～2 時間）：3918 試験（0.2 単位/kg）

### 2.7.2.3.3.1.2　　インスリン アスパルト曝露の出現

投与後初期の吸収速度及びインスリン アスパルト曝露の出現（onset of exposure）は、①onset of appearance、②最高血清中インスリン アスパルト濃度が 50%に到達するまでの時間（50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間）、③最高血清中インスリン アスパルト濃度に達するまでの時間（$t_{max,IAsp}$）の 3 つのエンドポイントをに基づき評価した。Faster aspart とノボラピッド®注で $C_{max,IAsp}$ は同程度であったため、50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間や $t_{max,IAsp}$ をインスリン アスパルト曝露の出現（onset of exposure）及び初期の吸収速度の評価指標とすることは適切であると判断した（根拠については 2.7.2.1.6.2.3 項）。

Onset of appearance は faster aspart（約 3 分）でノボラピッド®注（約 7 分）よりも 2 倍速く、製剤間の差は統計的に有意であった（表 2.7.2.3-3）。

50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間は、faster aspart（約 19 分）でノボラピッド®注（約 29 分）よりも約 10 分速く、製剤間の差は統計的に有意であった（表 2.7.2.3-3）。

最高血清中インスリン アスパルト濃度到達時間（$t_{max,IAsp}$）は、faster aspart（約 53 分）でノボラピッド®注（約 69 分）よりも約 15 分速く、製剤間の差は統計的に有意であった（表 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-3　　日本人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露の出現：3918 試験

| Endpoint | Number of subjects | | Estimated mean (minutes) | | Treatment difference [95% CI] (minutes) | 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、faster aspart のインスリン アスパルト曝露がノボラピッド®注と比較してより速く出現し、初期の吸収速度が増加していることが示された。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。

### 2.7.2.3.3.1.3　　投与後初期のインスリン アスパルト曝露量

Faster aspart のインスリン アスパルトプロファイルの左へのシフトは、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に基づく検討においても認められた。

投与後 2 時間までの部分的な AUC（$AUC_{IAsp,0-15min}$、$AUC_{IAsp,0-30min}$、$AUC_{IAsp,0-1h}$、$AUC_{IAsp,0-90min}$ 及び $AUC_{IAsp,0-2h}$）で示される初期の曝露量はすべて、faster aspart でノボラピッド®注よりも統計的に有意に大きかった。2 つの製剤間で初期のインスリン アスパルト曝露量の違いが最も大きくなったのは投与後 15 分（$AUC_{IAsp,0-15min}$）であり、投与後 30 分の曝露量（$AUC_{IAsp\ ,0-30min}$）は faster aspart でノボラピッド®注よりも 2 倍大きかった（図 2.7.2.3-2）。

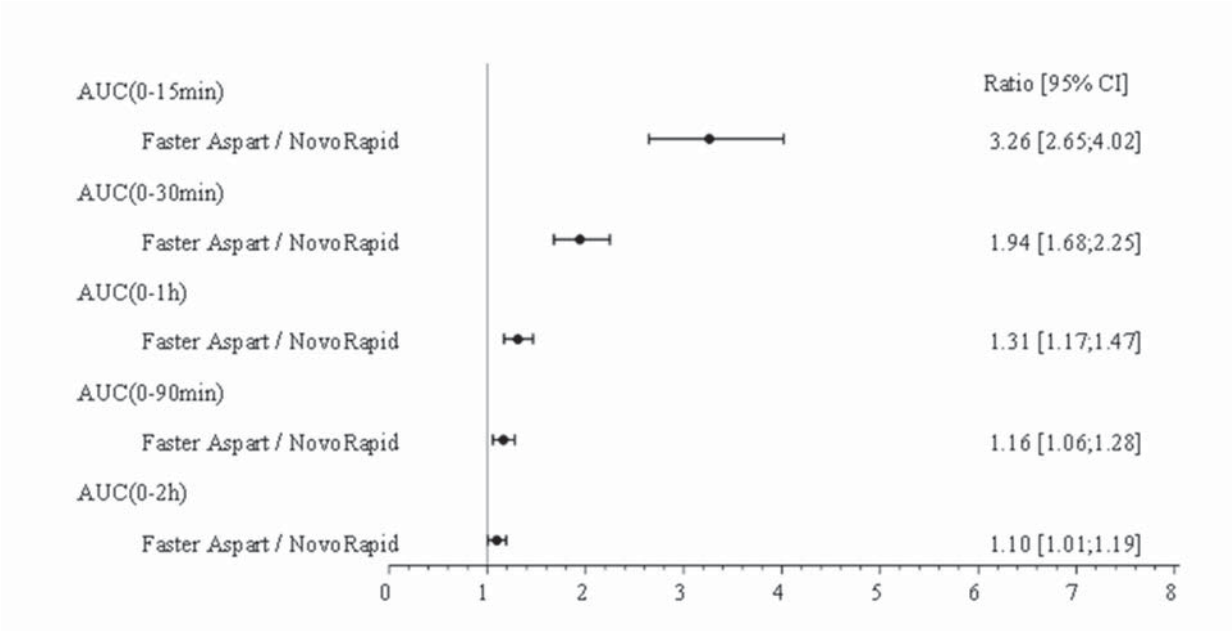



図 2.7.2.3-2　日本人成人 1 型糖尿病患者における初期のインスリン アスパルト曝露量（$AUC_{IAsp}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3918 試験

### 2.7.2.3.3.1.4　インスリン アスパルト曝露の持続時間及び後期のインスリン アスパルト曝露量

本臨床概要における曝露の持続時間は、濃度－時間推移曲線の後半部分で血清中インスリン アスパルト濃度が最高濃度の 50%に低下するまでの時間（後期 50%$C_{max,IAsp}$到達時間）、及び 2～12 時間のインスリン アスパルト濃度－時間推移曲線下面積（$AUC_{IAsp,\ 2\text{-}12\ hours}$）を用いて評価した。したがって、本臨床概要中における「曝露の持続時間（duration of exposure）」は総括報告書中の「duration of exposure」とは定義が異なる。

前述の評価により、faster aspart の（後期も含めた）薬物動態プロファイル全体がノボラピッド®注と比較して左にシフトしていることが裏付けられた。後期 50%$C_{max,IAsp}$到達時間の推定値は、ノボラピッド®注よりも faster aspart で約 24 分速く（表 2.7.2.3-4）、薬物濃度－時間推移曲線の初期部分が左にシフトしていたこと一致した（2.7.2.3.3.1.3 項）。Faster aspart の後期の曝露量（$AUC_{IAsp,\ 2\text{-}12\ hours}$）は、ノボラピッド®注と比較して約 12%小さく、その差は統計的に有意であった（表 2.7.2.3-4）。

表 2.7.2.3-4　日本人成人 1 型糖尿病患者における曝露の持続時間及び後期の曝露量：3918 試験

| Endpoint | Number of subjects | | Estimated mean (minutes) | | Treatment difference [95% CI] |
|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart-NovoRapid® |
| Time to late 50%$C_{max,IAsp}$ | 41 | 41 | 131.09 | 155.48 | -24.39 [-37.82;-10.97] |

| | Number of subjects | | Estimated mean (pmol*h/L) | | Treatment ratio [95% CI] |
|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart/NovoRapid® |
| $AUC_{IAsp,\ 2\text{-}12\ hours}$ | 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.

### 2.7.2.3.3.1.5　インスリン アスパルト総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度

インスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}12hours}$）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 とノボラピッド®注で同様であった（表 2.7.2.3-5）。

表 2.7.2.3-5　日本人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルトの総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）及び最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）：3918 試験

| Endpoint | Number of subjects | | Estimated mean (pmol*h/L) | | Treatment ratio |
|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart/NovoRapid® |
| **$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}12h}$** | 41 | 41 | 640.72 | 646.07 | 0.99 $[0.96;1.02]_{90\%\ CI}$ |

| Endpoint | Number of subjects | | Estimated mean (pmol/L) | | Treatment ratio |
|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart/NovoRapid® |
| **$C_{max,IAsp}$** | 41 | 41 | 319.38 | 298.45 | 1.07 $[0.96;1.19]_{95\%\ CI}$ |

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.

### 2.7.2.3.3.1.6　試験間を通しての薬物動態特性の評価

試験間を通じて faster aspart の薬物動態特性を検討するため、白人成人被験者（18～64 歳）を対象に faster aspart 及びノボラピッド®注（0.2 単位/kg）を腹部へ投与したすべての試験を併合した（3978、3887、3888、3889、3891 及び 3921 試験：2.7.2.1.6.4.5 項）。3918 試験では faster aspart の薬物濃度－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たが、併合解析（図 2.7.2.3-3）及び併合解析に含めた各試験（付録 2.7.2.5.3、Figure 2）においても同様の結果が認められた。Faster aspart の onset of

appearance、50%$C_{max,IAsp}$到達時間及び$t_{max,IAsp}$は、すべての試験でノボラピッド®注と比較してより速かった（付録 2.7.2.5.3、Figure 23）。

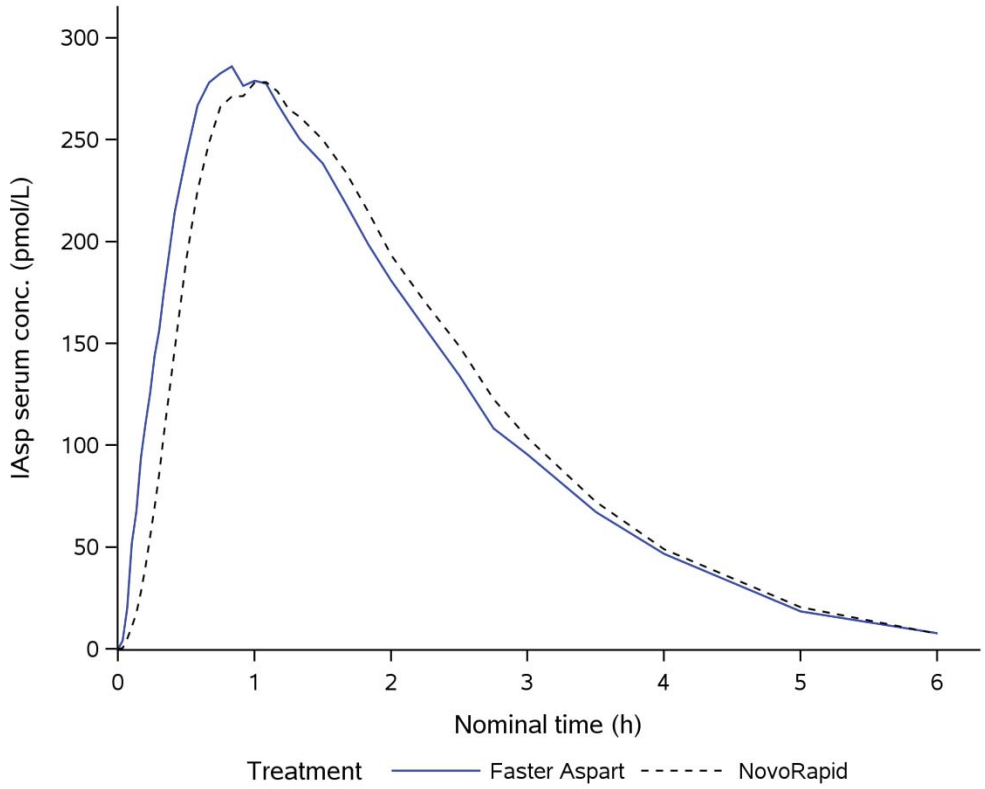



図 2.7.2.3-3　白人成人 1 型糖尿病患者における平均インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～6 時間）：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析（0.2 単位/kg 単回皮下投与）

Faster aspart 投与後のインスリン アスパルト濃度－時間推移曲線が左にシフトしていることは、各試験及び併合解析のいずれにおいても、インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線の曲線下面積の初期の部分に基づくエンドポイントからも明らかであった（図 2.7.2.3-4）。投与後 90 分までの部分的な AUC は、各試験とも一貫して faster aspart がノボラピッド®注よりも統計的に有意に大きく、違いが最も大きかったのは最初の 15 分間であった〔製剤間の比（faster aspart／ノボラピッド®注）として 2.51～5.66〕。併合解析においても同様であり、投与後 2 時間（$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}2hour}$）までの製剤間の比は統計的に有意であった。$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}30min}$の製剤間の比の推定値は、各試験で 1.67～2.47、併合解析では 2.01（95%信頼区間：1.87; 2.17）であり、このことは、投与後最初の 30 分間に生体内で作用可能な状態のインスリン アスパルトはノボラピッド®注と比較して faster aspart で約 2 倍であることを示している。

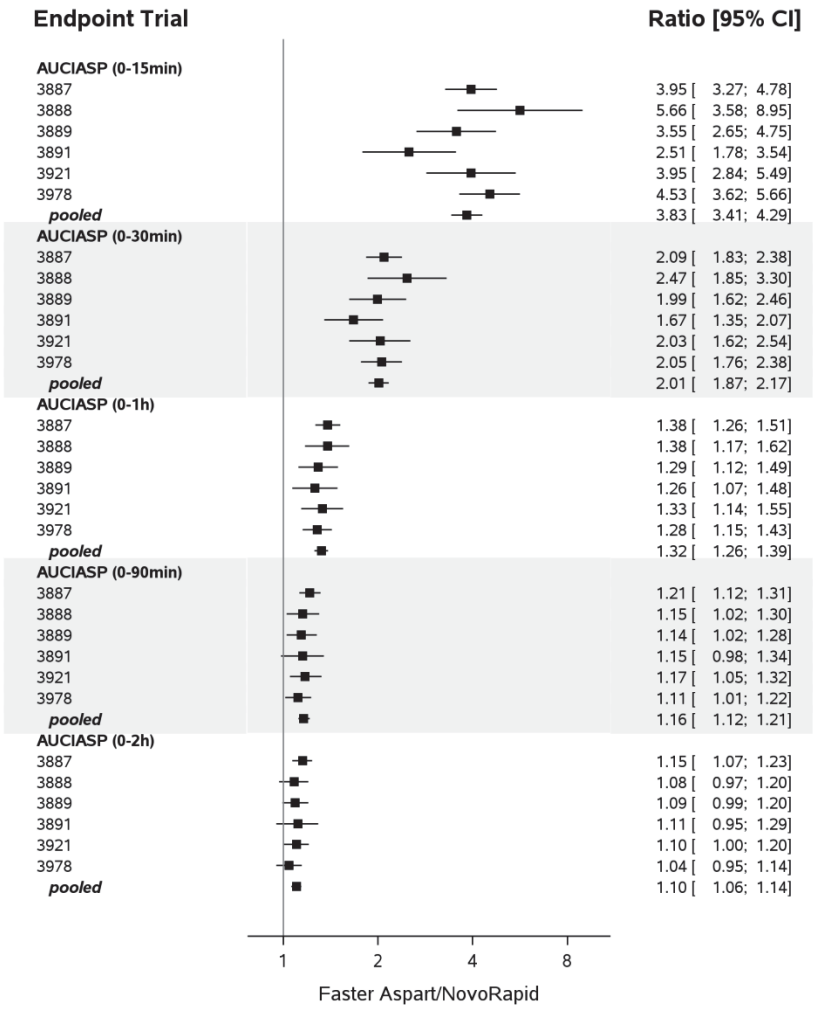



図 2.7.2.3-4　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露量（$AUC_{IAsp}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の各試験及び併合解析（0.2 単位/kg）

併合解析により、faster aspart の薬物動態プロファイル全体が、後期も含めノボラピッド®注と比較して左にシフトしていることが裏付けられた。後期 50%$C_{max,IAsp}$到達時間の推定値は、faster aspart でノボラピッド®注よりも約 12 分速く〔製剤間の差：-12.22 分（95%信頼区間：-17.93; -6.50）〕、薬物濃度－時間推移曲線の初期の部分でみられた左へのシフトと一致していた（付録 2.7.2.5.3、Table 16）。Faster aspart 薬物動態プロファイルの後期の曝露量（$AUC_{IAsp,\ 2\text{-}12\ hours}$）は、ノボラピッド®注よりも 11%小さかった〔製剤間の比：0.89（95%信頼区間：0.85; 0.93）〕（付録 2.7.2.5.3、Table 18）。インスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}12hours}$）及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）は、各試験及び併合解析のいずれにおいても faster aspart とノボラピッド®注で同程度であった（付録 2.7.2.5.3、Figure 24）。

### 2.7.2.3.3.1.7　異なる用量を通しての薬物動態特性

3887 試験（白人 1 型糖尿病患者）では、3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注を投与後の薬物動態特性を比較した。

3 用量を通して、onset of appearance は faster aspart がノボラピッド®注と比較して 4.1～4.7 分速く、50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間は 7.8～11.5 分速かった〔Trial 3887（M 5.3.4.2）Table 11-4〕。Faster aspart 投与後の $t_{max,IAsp}$ 推定値は、ノボラピッド®注と比較して 0.1 単位/kg で 8.7 分、0.2 単位/kg で 6.9 分速かったが、0.4 単位/kg においては両製剤で同程度であった。

3 用量を通して、投与後初期の曝露量は faster aspart でノボラピッド®注より大きかった。0.2 単位/kg 及び 0.4 単位/kg では投与後 90 分までのインスリン アスパルト曝露量が、また最も低い用量（0.1 単位/kg）では投与後 30 分までのインスリン アスパルト曝露量が、faster aspart 投与後でノボラピッド®注と比較して大きかった。$AUC_{IAsp,0\text{-}15min}$ において 2 つの製剤間の違いが最も大きくなった（図 2.7.2.3-5）。Faster aspart の薬物動態プロファイルの左へのシフトは、3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）を通して認められた。

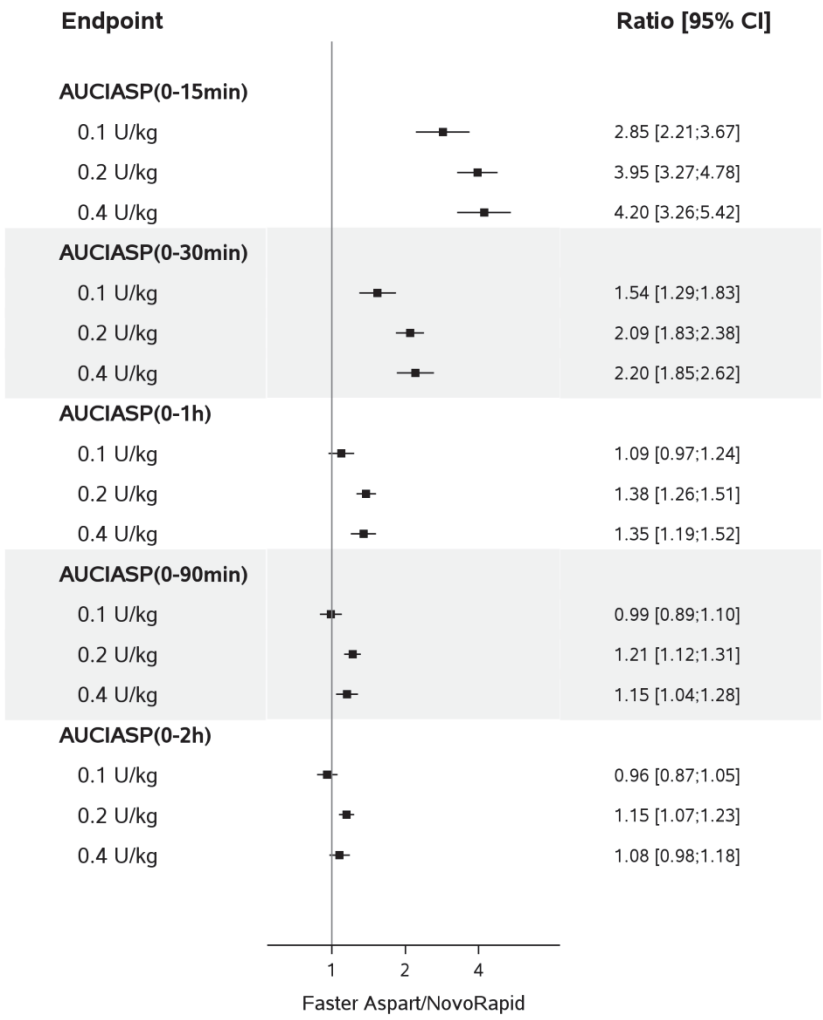



図 2.7.2.3-5　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後初期のインスリン アスパルト曝露量（$AUC_{IAsp}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887 試験

3887 試験において、faster aspart とノボラピッド®注間における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）を通じての $AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$ の比の 90%信頼区間〔製剤間の比：0.97（90%信頼区間：0.94; 1.01）〕は、0.80 から 1.25 までの範囲に完全に含まれており、相対的バイオアベイラビリティの判定基準を満たしていた〔Trial 3887（M 5.3.4.2）Table 11-5〕。3 用量を通して、faster aspart とノボラピッド®注の $AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ の推定値に一貫した差はなかった（図 2.7.2.3-6）。

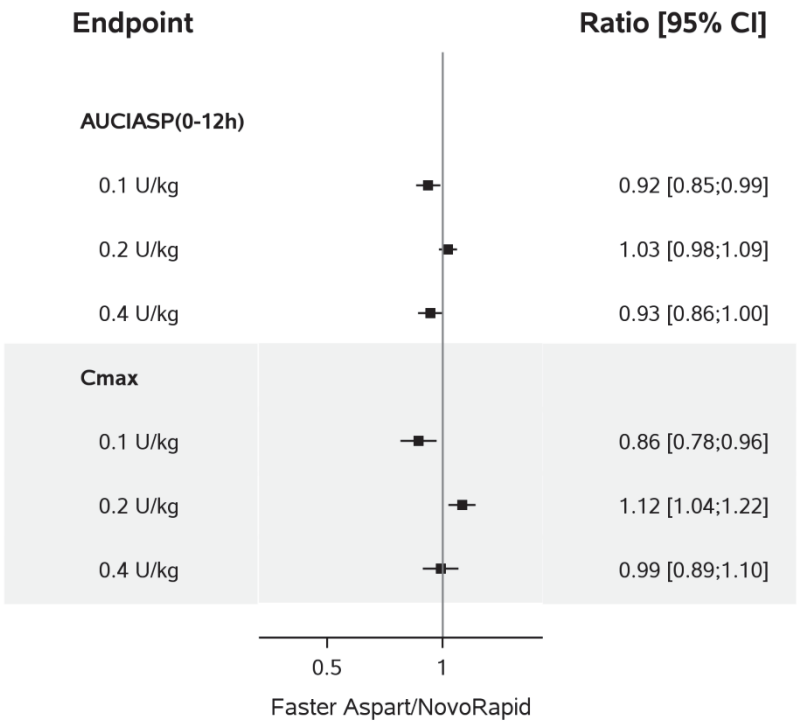



図 2.7.2.3-6　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後のインスリン アスパルトの総曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}12h}$）及び最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887 試験

Faster aspart の薬物動態プロファイルは、3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）を通して左にシフトした。$AUC_{IAsp,\ 2\text{-}12\ hours}$ は faster aspart でノボラピッド®注よりも 9～23%小さかった（表 2.7.2.3-6）。3 用量を通じて後期 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間は faster aspart がより速い傾向にあり、0.2 及び 0.4 単位/kg ではその差が統計的に有意であった。

表 2.7.2.3-6　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後のインスリン アスパルトの曝露の持続時間及び後期の曝露量：3887 試験

| Endpoint | Number of profiles | | Estimated mean (minutes) | | Treatment difference [95% CI] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart - NovoRapid® | |
| **Time to late 50%$C_{max,IAsp}$** | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 144.11 | 148.07 | -3.96 | [-15.62; 7.69] |
| 0.2 U/kg | 91 | 88 | 150.03 | 170.15 | -20.12 | [-32.07; -8.17] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 156.76 | 176.52 | -19.76 | [-33.22; -6.30] |
| **Endpoint** | **Number of profiles** | | **Estimated mean (pmol*h/L)** | | **Treatment ratio [95% CI]** | |
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart/ NovoRapid® | |
| **$AUC_{IAsp,2\text{-}12\ hours}$** | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 100.17 | 113.94 | 0.88 | [0.78; 0.99] |
| 0.2 U/kg | 91 | 88 | 260.52 | 286.02 | 0.91 | [0.83; 0.99] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 608.74 | 789.91 | 0.77 | [0.69; 0.87] |

Number of profiles: For trial 3887, the number of profiles contributing to the analysis is greater at the 0.2 U/kg dose as all subjects in trial 3887 received more than one dose at 0.2 U/kg.

### 2.7.2.3.3.2　日本人成人 1 型糖尿病患者と白人成人 1 型糖尿病患者の薬物動態プロファイルの比較

**製剤間の違い**

日本人被験者を対象とした 3918 試験は、白人被験者における 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比較した 3978 試験を参考にデザインした。全般的に、用いられたデザイン及び方法は両試験間で同様であった。

白人 1 型糖尿病患者を対象とした 3978 試験では、faster aspart の血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線はノボラピッド®注と比較して左にシフトしており、曝露の出現（onset of exposure）がより速く、初期の吸収速度がより増加した。すなわち、日本人被験者と同様に白人被験者でも、投与後初期に生体内でより多くのインスリン アスパルトが作用可能な状態になることが示された（図 2.7.2.3-7）。

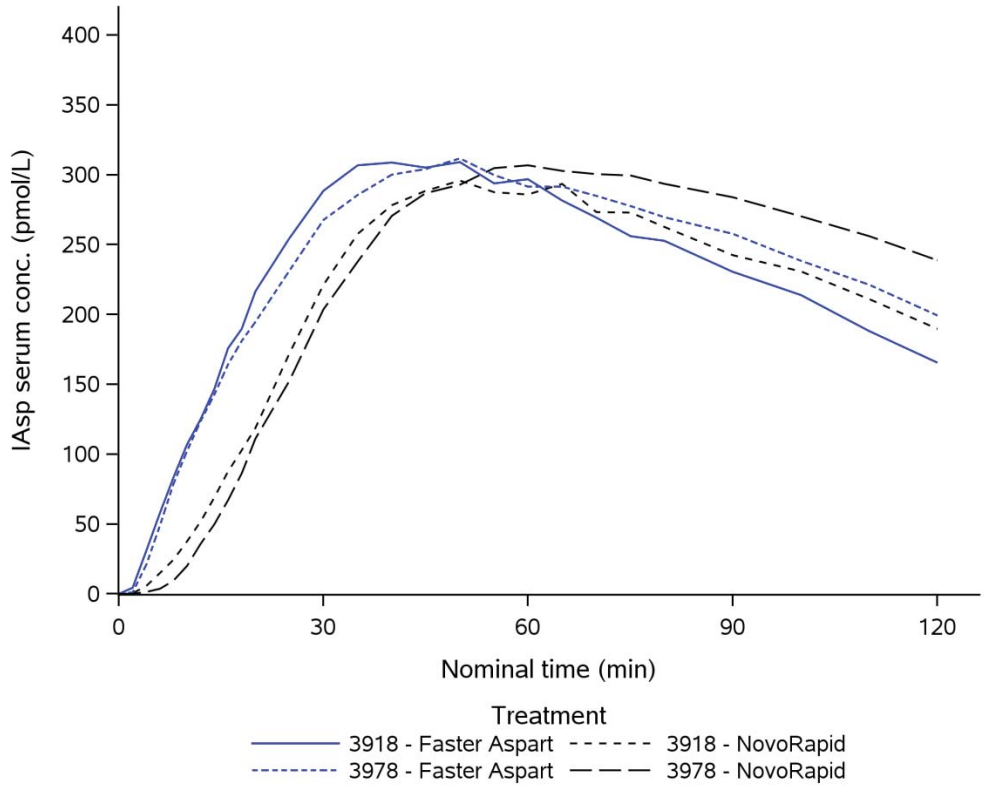



図 2.7.2.3-7　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の 1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド®注 投与後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～2 時間）

Faster aspart 投与後の曝露の出現〔onset of exposure（onset of appearance、50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間及び $t_{max, IAsp}$ に基づき評価）〕は、日本人及び白人被験者いずれにおいても、ノボラピッド®注より速かった（表 2.7.2.3-7 ならびに付録 2.7.2.5.3、Figure 11 及び 12）。

日本人被験者と同様に白人被験者でも、onset of appearance の推定値は、faster aspart がノボラピッド®注と比較して約 2 倍速かった（約 5 分の差）。同様に、白人被験者における 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間の推定値は、ノボラピッド®注と比較して faster aspart で有意に速かった（約 10 分の差）。また最高血清中濃度到達時間（$t_{max,IAsp}$）は、白人被験者でも faster aspart でノボラピッド®注と比較して速かったものの、統計的有意差はなかった。

表 2.7.2.3-7　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 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

| | | Japanese (3918) | White (3978) |
|---|---|---|---|
| Onset of Appearance [a] (min), estimated mean | Faster aspart | 2.97 | 3.59 |
| | NovoRapid® | 7.05 | 8.87 |
| | Treatment difference [95% CI] | -4.08 [-4.99;-3.18] | -5.28 [-6.07;-4.50] |
| Time to 50%$C_{max,IAsp}$ (min), estimated mean | Faster aspart | 19.10 | 20.67 |
| | NovoRapid® | 29.26 | 31.56 |
| | Treatment difference[95% CI] | -10.15 [-12.33;-7.98] | -10.89 [-13.29;-8.50] |
| $t_{max,IAsp}$ (min), estimated mean | Faster aspart | 53.36 | 62.87 |
| | NovoRapid® | 68.73 | 69.73 |
| | Treatment difference [95% CI] | -15.37 [-24.13;-6.61] | -6.86 [-15.85;2.14] |

**Number of subjects**: Trial **3918**; Faster aspart = 41 subjects, NovoRapid® = 41 subjects; Trial **3978**; Faster aspart = 51 subjects, NovoRapid® = 51 subjects. [a] Defined as time to first time above 10 pmol/L

白人被験者における投与後初期のインスリン アスパルト曝露量は faster aspart でノボラピッド®注よりも有意に大きく、日本人被験者と同様であった（表 2.7.2.3-8）。投与後 30 分のインスリン アスパルト曝露量（$AUC_{IAsp,0-30min}$）は、日本人被験者でも白人被験者でも、faster aspart でノボラピッド®注と比較して 2 倍大きかった。

表 2.7.2.3-8　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 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

| | Treatment Ratio [95% CI] Faster aspart/ NovoRapid® | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Trial** | **$AUC_{IAsp,0-15min}$** | **$AUC_{IAsp,0-30min}$** | **$AUC_{IAsp,0-1hour}$** | **$AUC_{IAsp,0-90\ min}$** | **$AUC_{IAsp,0-2hour}$** |
| Japanese (3918) | 3.26 [2.65; 4.02] | 1.94 [1.68; 2.25] | 1.31 [1.17; 1.47] | 1.16 [1.06;1.28] | 1.10 [1.01;1.19] |
| White (3978) | 4.53 [3.62; 5.66] | 2.05 [1.76; 2.38] | 1.28 [1.15; 1.43] | 1.11 [1.01;1.22] | 1.04 [0.95;1.14] |

**Number of subjects**: Trial **3918**; Faster aspart = 41 subjects, NovoRapid® = 41 subjects; Trial **3978**; Faster aspart = 51 subjects, NovoRapid® = 51 subjects.

また日本人被験者と同様、白人被験者においても総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）は faster aspart 及びノボラピッド®注で同程度であった（表 2.7.2.3-9）。

表 2.7.2.3-9　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度

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

結論として、日本人 1 型糖尿病患者及び白人 1 型糖尿病患者とも、初期のインスリン アスパルト曝露量は faster aspart でノボラピッド®注と比較してより大きく、いずれの集団においても総曝露量及び最高曝露量は faster aspart 及びノボラピッド®注で概ね同程度であった。

### 日本人 1 型糖尿病患者と白人 1 型糖尿病患者

全体的に、faster aspart 及びノボラピッド®注のいずれにおいても、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 2.7.2.3-8）。

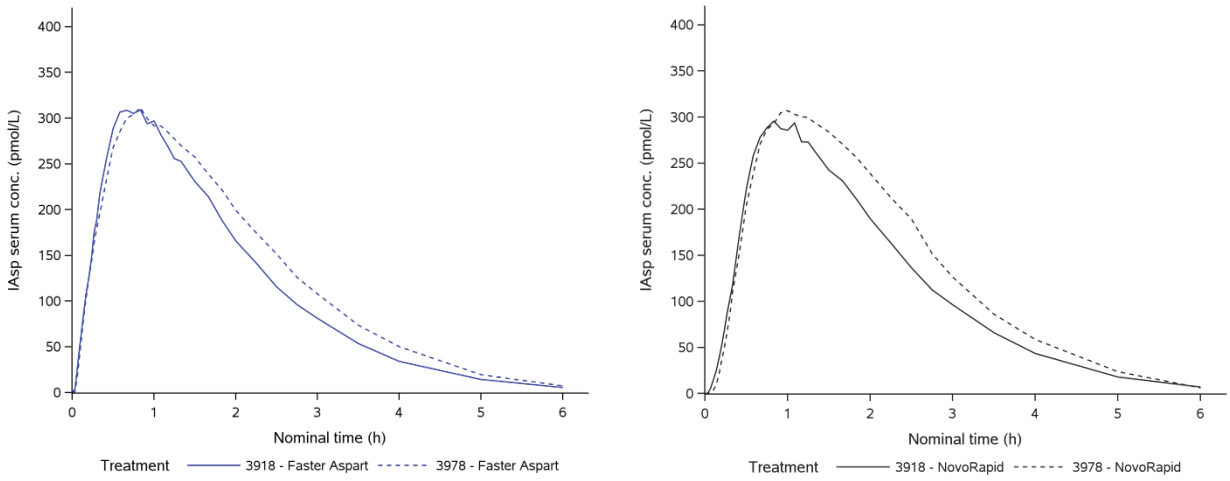



図 2.7.2.3-8　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の 1 型糖尿病患者における faster aspart（左）及びノボラピッド®注（右）の平均インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～6 時間）

Faster aspart 皮下投与後の平均終末相半減期（$t_{1/2}$）は、日本人被験者で 52 分〔Trial 3918（M 5.3.4.2）EOT Table 14.2.38〕、白人被験者で 56 分であった〔Trial 3978（M 5.3.4.2）EOT Table 14.2.35〕。

3918 及び 3978 試験の結果から、faster aspart 投与後のインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）は、日本人被験者（641 pmol*h/L）が白人被験者（756 pmol*h/L）よりもわずかに小さかったが、最高

血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）は日本人と白人被験者で同程度であった（両集団とも319 pmol/L）（表 2.7.2.3-9）。また、日本人被験者における faster aspart 投与後のインスリン アスパルト総曝露量（641 pmol*h/L）と、白人成人被験者を対象とした臨床薬理試験の併合解析から算出した総曝露量（677 pmol*h/L）は同程度であった[16]。さらに、総曝露量及び最高血清中濃度について faster aspart 及びノボラピッド®注間で認められた傾向は、日本人被験者と白人被験者の間で同様であった。白人成人 1 型糖尿病患者の併合データは、3918 及び 3978 試験で認められた faster aspart の薬物動態特性を支持するものであった [16]。

#### 2.7.2.3.3.3　インスリンポンプを使用した CSII 試験での薬物動態の製剤間の違い

3890 試験ではインスリンポンプを使用して投与した faster aspart の薬物動態特性を検討した。同試験の対象は白人成人 1 型糖尿病患者であることから、インスリンポンプを使用して CSII した時の薬物動態特性を皮下注射時と比較する際には、皮下注射データの代表として、白人被験者を対象に 0.2 単位/kg の faster aspart 及びノボラピッド®注を単回皮下注射した臨床薬理試験の併合データ（2.7.2.1.6.4.5 項及び図 2.7.2.1-2）を提示する。

##### 2.7.2.3.3.3.1　インスリンポンプを使用した CSII 試験での薬物動態プロファイル

3890 試験では、1 型糖尿病患者を対象に、インスリンポンプを用い、faster aspart 又はノボラピッド®注の Bolus 注入を基礎レートに上乗せした時の薬物動態特性及び薬力学的作用特性を検討した。

Bolus 注入後のインスリン アスパルト濃度－時間推移曲線は、faster aspart でノボラピッド®注と比較して左にシフトしており、初期のインスリン アスパルト曝露量がより大きいことを示した（図 2.7.2.3-9）。CSII による faster aspart の Bolus 注入後のインスリン アスパルト濃度－時間推移曲線の形状は、ノボラピッド®注の推移曲線と比較してより狭く急峻であり〔Trial 3890（M 5.3.4.2）EOT Table 14.2.32〕、皮下注射時（図 2.7.2.3-3）と比較して CSII では Bolus 注入後の faster aspart の吸収の速さがより際立つ結果であった。

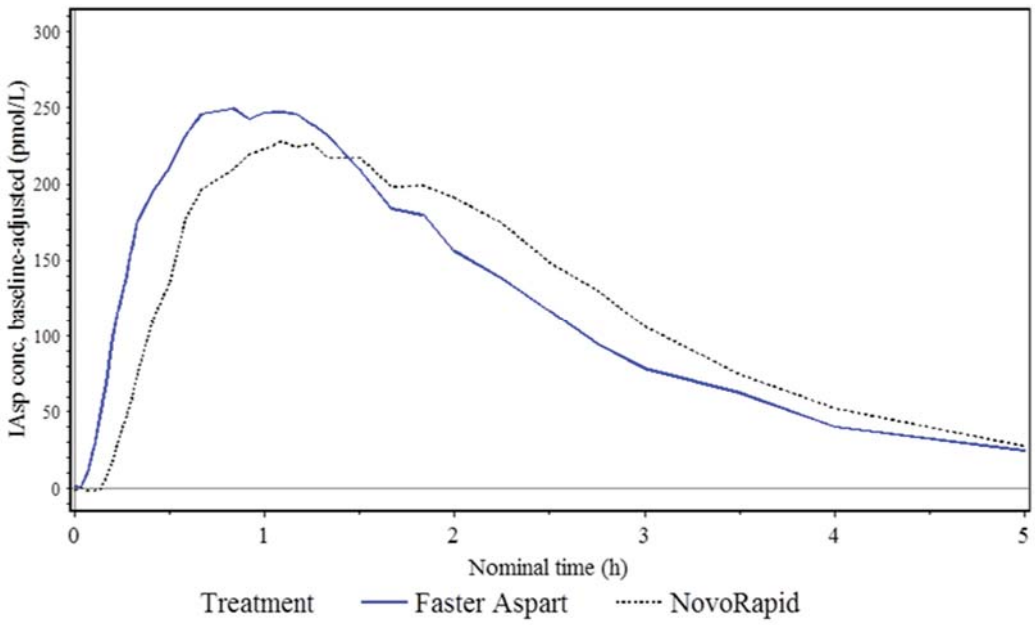



図 2.7.2.3-9　白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 又はノボラピッド®注 Bolus 注入後の平均インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～5 時間）、ベースライン補正済み：3890 試験（CSII 試験）

### 2.7.2.3.3.3.2　インスリンポンプを使用した CSII 試験でのインスリン アスパルト曝露の出現及び初期のインスリン アスパルト曝露量

インスリンポンプを使用した CSII 試験では、曝露の出現（onset of exposure）及び初期のインスリン アスパルト曝露量とも、faster aspart とノボラピッド®注の比較における製剤間の差は、皮下注射よりも大きかった。Faster aspart とノボラピッド®注間の比較における最高血中濃度到達時間の差は、インスリンポンプを使用した 3890 試験で 26 分であったのに対し、皮下注射試験の併合解析では 7 分（各試験では 4～16 分）であった（表 2.7.2.3-10）。3890 試験では faster aspart の $C_{max,IAsp}$ がノボラピッド®注と比較して 11%高く、Bolus 注入後の 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間及び $t_{max,IAsp}$ を曝露の出現の差の指標とすることは不適切と判断した。Faster aspart の $C_{max,IAsp}$ がノボラピッド®注と比較して高い場合、50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間及び $t_{max,IAsp}$ の観測値における差よりも、実際の曝露の出現の差の方が大きい可能性があるためである。

CSII による Bolus 注入後 30 分までのインスリン アスパルト曝露量（$AUC_{IAsp,0-30min}$）は、faster aspart がノボラピッド®注と比較して約 3 倍大きく〔製剤間の比の推定値：2.95（95%信頼区間：2.32; 3.73）〕、皮下注射試験の併合解析で認められた約 2 倍〔製剤間の比の推定値：2.01（95%信頼区間：1.87; 2.17）〕よりも違いが大きかった（表 2.7.2.3-11）。

表 2.7.2.3-10　白人成人 1 型糖尿病患者における曝露の出現：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析）

| **Endpoints** | | **CSII trial (3890)** | **Pooled analysis (single injection trials)** |
|---|---|---|---|
| Time to 50%$C_{max,IAsp}$ (min) | Faster aspart | 20.70 | 22.61 |
| | NovoRapid® | 32.47 | 32.08 |
| | Mean treatment difference [95% CI] | -11.78 [-14.38; -9.17] | -9.47 [-10.67;-8.26] |
| $t_{max,IAsp}$ (min) | Faster aspart | 56.62 | 62.43 |
| | NovoRapid® | 82.30 | 69.76 |
| | Mean treatment difference [95% CI] | -25.68 [-34.31; -17.05] | -7.33 [-11.09;-3.57] |

**Number of subjects**: Trial 3890; Faster aspart 44 subjects, NovoRapid® 46 subjects. Pooled analysis; Faster aspart 261 profiles; NovoRapid® 256 profiles.

表 2.7.2.3-11　白人成人 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（$AUC_{IAsp}$）の製剤間の比及び 95%信頼区間：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析）

| **Endpoints** | **CSII trial (3890) Faster aspart / NovoRapid®** | **Pooled analysis (single injection trials) Faster aspart / NovoRapid®** |
|---|---|---|
| $AUC_{IAsp,0-15min}$ | 7.05 [3.73;136.57] | 3.83 [3.41; 4.29] |
| $AUC_{IAsp,0-30min}$ | 2.95 [2.32; 3.73] | 2.01 [1.87; 2.17] |
| $AUC_{IAsp,0-1hour}$ | 1.52 [1.37; 1.69] | 1.32 [1.26; 1.39] |
| $AUC_{IAsp,0-2hours}$ | 1.18 [1.10; 1.26] | 1.10 [1.06; 1.14] |

**Number of subjects**: Trial 3890; Faster aspart 44 subjects, NovoRapid® 46 subjects. Pooled analysis; Faster aspart 261 profiles; NovoRapid® 256 profiles.

### 2.7.2.3.3.3.3　インスリンポンプを使用した CSII 試験でのインスリン アスパルト曝露の持続時間及び後期のインスリン アスパルト曝露量

CSII による Bolus 注入後の faster aspart の曝露の出現及び初期の曝露量のより顕著な左へのシフトは、皮下注射と比較して CSII で曝露の持続時間がより短く、後期の曝露量がより小さいという結果に明確に反映されていた。

3890 試験の CSII による Bolus 注入後の後期 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間はノボラピッド®注と比較して faster aspart で約 35 分速かったが、単回皮下注射では製剤間の差は約 12 分であった。また、薬物動態プロファイル後期の曝露量（$AUC_{IAsp,2-12\ hours}$）は、CSII による Bolus 注入では faster aspart がノボラピッド®注と比較して 23%小さかった一方、皮下注射での差は 9%だった（表 2.7.2.3-12）。

表 2.7.2.3-12　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露の持続時間及び後期の曝露量：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析）

| Endpoints | | CSII trial (3890) | Pooled analysis (single injection trials) |
|---|---|---|---|
| Time to late 50%$C_{max,IAsp}$ (min) | Faster aspart | 137.45 | 149.11 |
| | NovoRapid® | 172.86 | 161.33 |
| | Treatment difference [95% CI] | -35.42 [-47.02;-23.82] | -12.22 [-17.93;-6.50] |
| $AUC_{IAsp,2\text{-}12h}$ (pmol*h/L) | Faster aspart | 212.58 | 240.30 |
| | NovoRapid® | 277.07 | 263.68 |
| | Treatment ratio [95% CI] | 0.77 [0.61;0.96] | 0.91 [0.86;0.97] |

**Number of subjects**: Trial 3890; Faster aspart 44 subjects, NovoRapid® 46 subjects. Pooled analysis; Faster aspart 261 profiles; NovoRapid® 256 profiles.

### 2.7.2.3.3.3.4　インスリンポンプを使用した CSII 試験でのインスリン アスパルト総曝露量及び最高血中インスリン アスパルト濃度

インスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）については、製剤間、ならびに CSII による Bolus 注入と皮下注射の間で差はなかった（表 2.7.2.3-13）。3890 試験の CSII による Bolus 注入後の最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）は、ノボラピッド®注と比較して faster aspart で 11%大きく、その差は皮下注射の結果よりも顕著であった。

以上のように、faster aspart の初期吸収の速さは、CSII による Bolus 注入時には皮下注射よりも顕著に現れることがすべてのエンドポイントにより裏付けられた。

表 2.7.2.3-13　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）及び最高曝露量（$C_{max,IAsp}$）の製剤間の比及び 95%信頼区間：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析）

| Endpoints | CSII trial (3890) Faster aspart/NovoRapid® | Pooled analysis (single injection trials) Faster aspart/NovoRapid® |
|---|---|---|
| $AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$ | 0.97 [0.90; 1.05] | 1.01 [0.98; 1.04] |
| $C_{max,IAsp}$ | 1.11 [1.03; 1.19] | 1.04 [1.00; 1.08] |

**Number of subjects**: Trial 3890; Faster aspart 44 subjects, NovoRapid® 46 subjects. Pooled analysis; Faster aspart 261 profiles; NovoRapid® 256 profiles.

### 2.7.2.3.4 薬力学的作用特性：1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド®注の比較

#### 2.7.2.3.4.1 日本人成人 1 型糖尿病患者における正常血糖クランプ施行下での薬力学的作用の製剤間の違い

##### 2.7.2.3.4.1.1 薬力学的作用プロファイル

3918 試験では、各投与後 12 時間の正常血糖クランプ施行下でのグルコース注入速度（GIR）のデータから、faster aspart のグルコース注入速度－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ていることが確認された（図 2.7.2.3-10 及び図 2.7.2.3-11）。

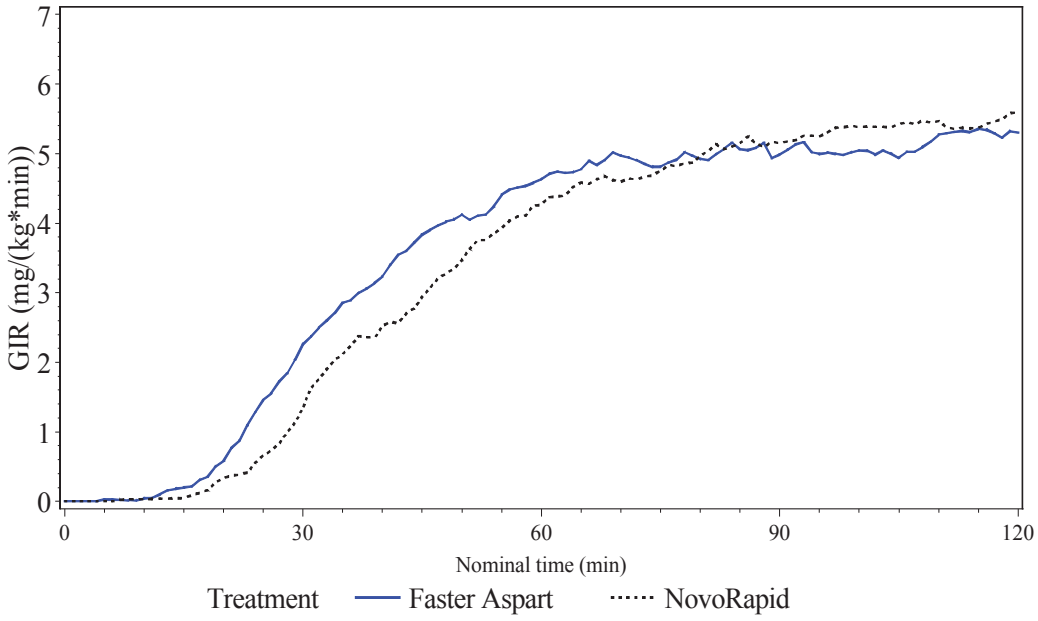



図 2.7.2.3-10 日本人成人 1 型糖尿病患者における GIR－時間推移曲線（0.2 単位/kg）（0～2 時間）：3918 試験

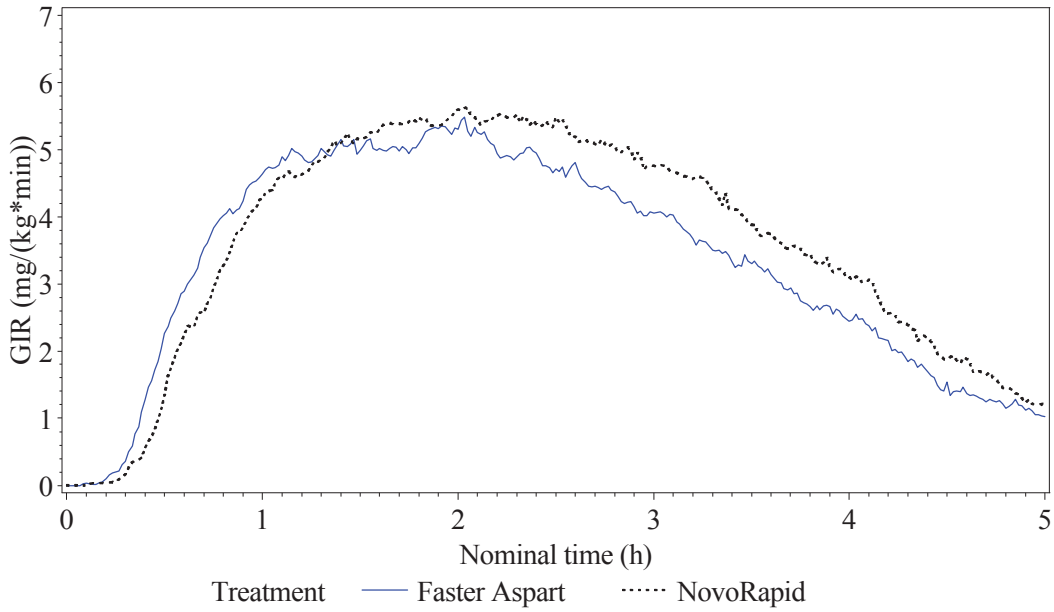



図 2.7.2.3-11　　日本人成人 1 型糖尿病患者における GIR－時間推移曲線（0.2 単位/kg）（0～5 時間）：3918 試験

### 2.7.2.3.4.1.2　　血糖降下作用の発現

血糖降下作用の発現は、①作用の発現、②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）、③最大グルコース注入速度に達するまでの時間（$GIR_{max}$ 到達時間）、の 3 つのエンドポイントに基づき評価した。$GIR_{max}$ が faster aspart とノボラピッド®注で同程度であることから、50%$GIR_{max}$ 到達時間を血糖降下作用の発現及び速度の評価指標として用いることは妥当と判断した。

Faster aspart の作用の発現はノボラピッド®注よりも約 5 分速く、製剤間の差〔-5.29（95%信頼区間：-8.42; -2.16）〕は統計的に有意であった（表 2.7.2.3-14）。

Faster aspart の 50%$GIR_{max}$ 到達時間はノボラピッド®注よりも約 10 分速く、製剤間の差〔-9.97（95%信頼区間：-12.78; -7.15）〕は統計的に有意であった（表 2.7.2.3-14）。

Faster aspart の $GIR_{max}$ 到達時間はノボラピッド®注よりも約 19 分速く、製剤間の差〔-18.54（95%信頼区間：-32.88; -4.20）〕は統計的に有意であった（表 2.7.2.3-14）。

表 2.7.2.3-14　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

| Endpoint | Number of subjects | | Estimated mean (minutes) | | Treatment difference [95% CI] (minutes) | 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.

### 2.7.2.3.4.1.3　投与後初期の血糖降下作用

投与後最初の 2 時間までの部分的なグルコース注入速度－時間推移曲線下面積（$AUC_{GIR,0-30min}$、$AUC_{GIR,0-1h}$、$AUC_{GIR,0-90min}$ 及び $AUC_{GIR,0-2h}$）で示される初期の血糖降下作用は、いずれも faster aspart がノボラピッド®注より統計的に有意に大きく（図 2.7.2.3-12）、その差が最も大きかったのは $AUC_{GIR,0-30min}$ であった。

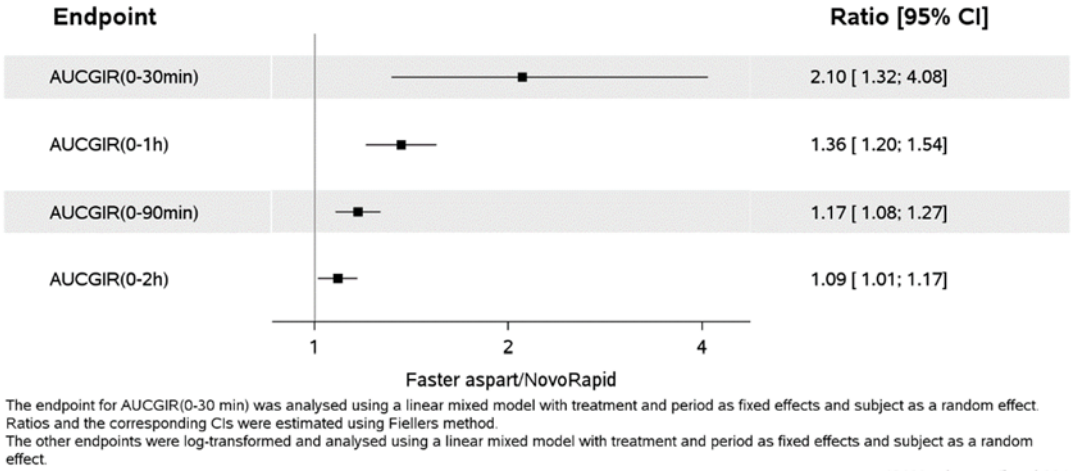



図 2.7.2.3-12　日本人成人 1 型糖尿病患者における投与後初期の血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3918 試験

### 2.7.2.3.4.1.4　血糖降下作用の持続時間及び後期の血糖降下作用

血糖降下作用の持続時間及び後期の血糖降下作用は 2 つのエンドポイント〔グルコース注入速度が最高速度の 50%に落ちるまでの時間（後期 50%$GIR_{max}$ 到達時間）及びグルコース注入速度－時間推移曲線下面積の後半部分（$AUC_{GIR,2-12\ hours}$）〕を用いて評価した。なお、本臨床概要中における「血糖降

下作用の持続時間（duration of glucose-lowering effect）」は、総括報告書中の「作用持続時間（duration of action）」とは定義が異なる。
後期 50%$GIR_{max}$ 到達時間の推定値は、faster aspart でノボラピッド®注よりも約 12 分速く（表 2.7.2.3-15）、グルコース注入速度－時間推移曲線下面積の後半部分（$AUC_{GIR,2\text{-}12\ hours}$）は faster aspart で 16%小さかった。すなわち、faster aspart の血糖降下作用の持続時間の指標とした後期 50%$GIR_{max}$ 到達時間はノボラピッド®注と比較してより短く、後期の血糖降下作用はより小さいことが示された。

**表 2.7.2.3-15　日本人成人 1 型糖尿病患者における後期の血糖降下作用及び血糖降下作用の持続時間：3918 試験**

| Endpoint | Number of subjects | | Estimated mean (minutes) | | Treatment difference [95% CI] (minutes) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| | **Number of subjects** | | **Estimated mean (mg/kg)** | | **Treatment ratio [95% CI]** |
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart/NovoRapid® |
| $AUC_{GIR,\ 2\text{-}12\ hours}$ | 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.

#### 2.7.2.3.4.1.5　総血糖降下作用及び最大血糖降下作用

総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}12h}$）は faster aspart でノボラピッド®注よりもわずかに小さく、その差は統計的に有意であった（表 2.7.2.3-16）。最大グルコース注入速度（$GIR_{max}$）で示される最大血糖降下作用は faster aspart とノボラピッド®注で同程度であり、有意差は認められなかった（表 2.7.2.3-16）。

表 2.7.2.3-16　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

| 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] |
| | **Number of subjects** | | **Estimated mean (mg/kg*min)** | | **Treatment ratio [95% CI]** |
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart/NovoRapid® |
| **$GIR_{max,}$** | 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.

### 2.7.2.3.4.1.6　試験間を通しての正常血糖クランプ施行下の薬力学的作用特性の評価

試験間を通じて faster aspart の薬力学的作用特性を検討するため、白人成人被験者（18～64 歳）を対象に正常血糖クランプ施行下で faster aspart を単回投与（0.2 単位/kg）した正常血糖クランプ試験（3978、3887 及び 3891 試験、2.7.2.1.6.4.5 項及び図 2.7.2.1-3）を併合した。

3918 試験で認められた faster aspart の薬力学的作用－時間推移曲線の左へのシフト（ノボラピッド® 注と比較して）は、併合解析に含まれた各試験においても認められた。すなわち、該当する 3 つの試験それぞれにおいても、併合解析においても、faster aspart 投与後のグルコース注入速度－時間推移曲線はノボラピッド®注と比較して同様の左へのシフトが見られた（付録 2.7.2.5.3、Figure 5 及び 38）。

併合解析では、faster aspart による作用の発現の推定値はノボラピッド®注と比較して約 5 分速かった。50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間は約 9.5 分、$GIR_{max}$ 到達時間は約 10.5 分、faster aspart の方がノボラピッド®注よりも速かった（付録 2.7.2.5.3、Figure 50）。これら白人成人被験者における製剤間の差は、いずれも統計的に有意であった。

グルコース注入速度－時間推移曲線下面積の投与後初期の部分から、試験ごとの解析及び併合解析のいずれにおいても一貫して、faster aspart の血糖降下作用がノボラピッド®注と比較して左にシフトしていることが示された（図 2.7.2.3-13）。併合解析では投与後 2 時間までの部分的グルコース注入速度－時間推移曲線下面積すべてについて、faster aspart 投与後の値がノボラピッド®注と比較して大きく、統計的に有意差が認められた。この製剤間の差が最も大きかったのは投与後最初の 30 分間であり、faster aspart 投与後の $AUC_{GIR,0-30\ min}$ は、ノボラピッド®注と比較して 74%大きかった。

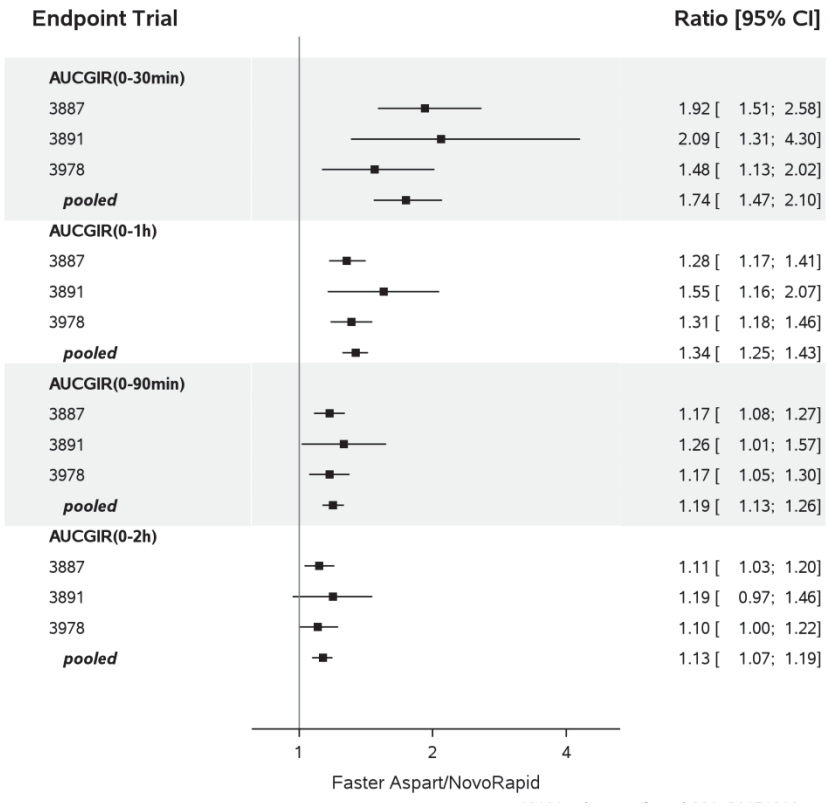



図 2.7.2.3-13　白人成人 1 型糖尿病患者における初期の血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の各試験及び併合解析（0.2 単位/kg）

各試験における後期 50%$GIR_{max}$ 到達時間及び $AUC_{GIR,2\text{-}12\ h}$ の推定値は、一貫して faster aspart でノボラピッド®注よりも小さかった（付録 2.7.2.5.3、Table 58、59、65、66、69 及び 70）。併合解析では、後期 50%$GIR_{max}$ 到達時間の推定値は faster aspart でノボラピッド®注よりも約 14 分速かった（付録 2.7.2.5.3、Table 42）。グルコース注入速度ー時間推移曲線下面積の後半部分（$AUC_{GIR,2\text{-}12\ h}$）は faster aspart でノボラピッド®注よりも 10%小さかった（付録 2.7.2.5.3、Table 43）。

各試験及び併合解析のいずれにおいても、総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}12h}$）及び最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）は faster aspart とノボラピッド®注で同様であり（付録 2.7.2.5.3、Figure 51）、1 単位の faster aspart の血糖降下作用は 1 単位のノボラピッド®注と同程度であることが裏付けられた。

### 2.7.2.3.4.1.7　異なる用量を通しての薬力学的作用特性

3887 試験（白人 1 型糖尿病患者）では、0.1 、0.2 及び 0.4 単位/kg の 3 用量を通して faster aspart 投与後の作用の発現がノボラピッド®注よりも 5.0～5.8 分、50%$GIR_{max}$ 到達時間が 8.8～11.8 分速かった。また、faster aspart 投与後の $GIR_{max}$ 到達時間は 3 用量を通してノボラピッド®注よりも 8～22%短く、

$GIR_{max}$ 到達時間は 10.0～29.7 分速かった〔Trial 3887 (M 5.3.4.2) Tables 11-7 及び 11-8 ならびに表 2.7.2.3-17〕。

表 2.7.2.3-17　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の血糖降下作用の発現：3887 試験

| Endpoint | Number of profiles | | Estimated mean (minutes) | | Treatment ratio [95% CI] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart / NovoRapid® | |
| **Onset of action** | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 19.77 | 24.79 | 0.80 | [0.63;1.00] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 16.95 | 22.78 | 0.74 | [0.64;0.86] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 16.05 | 21.68 | 0.74 | [0.62;0.88] |
| **Time to 50%$GIR_{max}$** | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 29.60 | 38.35 | 0.77 | [0.68;0.88] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 36.35 | 46.58 | 0.78 | [0.70;0.86] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 35.40 | 47.23 | 0.75 | [0.69;0.82] |
| **Time to $GIR_{max}$** | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 90.65 | 116.60 | 0.78 | [0.62;0.96] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 121.89 | 131.91 | 0.92 | [0.86;0.99] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 132.99 | 162.73 | 0.82 | [0.74;0.91] |

**Number of profiles:** For trial 3887, the number of profiles contributing to the analysis is greater at the 0.2U/kg dose as all subjects in trial 3887 received more than one dose at 0.2 U/kg

3887 試験における投与後初期の血糖降下作用は、faster aspart でノボラピッド®注よりも大きく、用量 0.1 単位/kg の $AUC_{GIR,0\text{-}30min}$ 及び $AUC_{GIR,0\text{-}2h}$ を除いて統計的な有意差が認められた（表 2.7.2.3-18）。初期の血糖降下作用が faster aspart でノボラピッド®注より大きいという結果は、3918 試験及び併合解析の結果とも一致していた。

表 2.7.2.3-18　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後初期の血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）：3887 試験

| Endpoint | Number of profiles | | Estimated mean (mg/kg) | | Treatment ratio [95% CI] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart / NovoRapid® | |
| **$AUC_{GIR,0-30min}$** | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 34.95 | 23.55 | 1.48 | [1.00;2.41] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 50.60 | 26.41 | 1.92 | [1.51;2.58] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 65.74 | 30.89 | 2.13 | [1.60;3.06] |
| **$AUC_{GIR,0-1h}$** | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 137.98 | 110.57 | 1.25 | [1.06;1.49] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 192.02 | 149.95 | 1.28 | [1.17;1.41] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 270.01 | 194.22 | 1.39 | [1.24;1.57] |
| **$AUC_{GIR,0-90min}$** | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 232.98 | 205.73 | 1.13 | [1.02;1.26] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 355.54 | 303.81 | 1.17 | [1.08;1.27] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 518.62 | 410.98 | 1.26 | [1.13;1.40] |
| **$AUC_{GIR,0-2h}$** | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 347.26 | 315.73 | 1.10 | [0.99;1.22] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 558.59 | 503.15 | 1.11 | [1.03;1.20] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 798.68 | 675.62 | 1.18 | [1.07;1.31] |

**Number of profiles:** For trial 3887, the number of profiles contributing to the analysis is larger at the 0.2 U/kg dose as all subjects in trial 3887 received more than one dose at 0.2 U/kg .

3887 試験の総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0-12h}$）及び最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）は、3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）を通して faster aspart とノボラピッド®注で同程度であり（表 2.7.2.3-19）、3918 試験及び併合解析と同様であった。

表 2.7.2.3-19　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の総血糖降下作用（$AUC_{GIR,\ 0-12h}$）及び最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）：3887 試験

| Endpoint | Number of profiles | | Estimated mean | | Treatment ratio [95% CI] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart/NovoRapid® | |
| $AUC_{GIR,\ 0-12\ hours}$ (mg/kg) | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 646.77 | 656.11 | 0.99 | [0.89;1.09] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 1352.76 | 1391.06 | 0.97 | [0.90;1.05] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 2338.74 | 2410.20 | 0.97 | [0.88;1.07] |
| GIRmax (mg/kg*min) | | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 4.18 | 4.16 | 1.00 | [0.91;1.10] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 7.12 | 7.27 | 0.98 | [0.91;1.05] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 9.98 | 9.98 | 1.00 | [0.91;1.10] |

**Number of profiles:** For trial 3887, the number of profiles contributing to the analysis is larger at the 0.2 U/kg dose as all subjects in trial 3887 received more than one dose at 0.2 U/kg.

各試験及び併合解析で認められた faster aspart 投与後におけるグルコース注入速度－時間推移曲線後半部分の左へのシフトは、3887 試験の 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）においても同様に認められた。

3 用量を通して、faster aspart 投与後の後期 50%$GIR_{max}$ 到達時間はノボラピッド®注と比較してより短く、0.2 及び 0.4 単位/kg 投与時の製剤間の差は統計的に有意であった。$AUC_{GIR, 2\text{-}12\ hours}$ は、3 用量を通して faster aspart でノボラピッド®注よりも 10～13%小さかった（表 2.7.2.3-20）。

表 2.7.2.3-20　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の血糖降下作用の持続時間及び後期の血糖降下作用：3887 試験

| Endpoint | Number of profiles | | Estimated mean (minutes) | | Treatment difference [95% CI] |
|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart-NovoRapid® |
| **Time to late 50%$GIR_{max}$** | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 191.13 | 208.90 | -17.78 [-36.93; 1.38] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 230.59 | 243.19 | -12.60 [-23.78; -1.42] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 275.32 | 296.01 | -20.69 [-35.02; -6.36] |
| | **Number of profiles** | | **Estimated mean (mg/kg)** | | **Treatment ratio [95% CI]** |
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart/NovoRapid® |
| **$AUC_{GIR, 2\text{-}12\ h}$** | | | | | |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 276.96 | 314.29 | 0.88 [0.77; 1.01] |
| 0.2 U/kg | 90 | 88 | 754.94 | 840.53 | 0.90 [0.81; 0.99] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 1468.16 | 1680.45 | 0.87 [0.76; 1.00] |

**Number of profiles:** For trial 3887, the number of profiles contributing to the analysis is larger at the 0.2 U/kg dose as all subjects in trial 3887 received more than one dose at 0.2 U/kg

### 2.7.2.3.4.2　日本人成人 1 型糖尿病患者と白人成人 1 型糖尿病患者間の薬力学的作用プロファイルの比較

**製剤間の違い**

3918 試験は、白人被験者を対象に 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比較した 3978 試験を参考にデザインした。3918 試験で使用した自動クランプ装置（STG-22）は 3978 試験の装置（Biostator）と異なるものの、全般的な試験デザイン及び手法は両試験間で同様だった。

日本人被験者及び白人被験者いずれにおいても、faster aspart 投与後の血糖降下作用の発現（50%$GIR_{max}$ 到達時間及び $GIR_{max}$ 到達時間を用いて評価）はノボラピッド®注よりも速かった（表 2.7.2.3-21）。日本人被験者における faster aspart 投与後の 50%$GIR_{max}$ 到達時間の推定値は、ノボラピッド®注よりも約 10 分速く、その差は統計的に有意であった。同様に、日本人被験者における faster aspart 投与後の $GIR_{max}$ 到達時間も、ノボラピッド®注よりも統計的に有意に速かった。

表 2.7.2.3-21　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の発現（50%$GIR_{max}$ 到達時間及び $GIR_{max}$ 到達時間）

| | | **Japanese (3918)** | **White (3978)** |
|---|---|---|---|
| $tGIR_{max}$ (minutes) | Faster aspart | 119.44 | 124.31 |
| | NovoRapid® | 137.98 | 135.16 |
| | **Mean difference[95% CI]** | **-18.54 [-32.88; -4.20]** | **-10.85 [-23.09; 1.39]** |
| Time to 50% $GIR_{max}$ (minutes) | Faster aspart | 37.46 | 38.25 |
| | NovoRapid® | 47.43 | 46.06 |
| | **Mean difference[95% CI]** | **-9.97 [-12.78; -7.15]** | **-7.81 [-13.19; -2.44]** |

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

日本人被験者と同様に白人被験者でも、faster aspart 投与後初期の血糖降下作用はノボラピッド®注よりも統計的に有意に大きく、最も差が大きかったのは最初の 30 分間（$AUC_{GIR,0-30min}$）であった（表 2.7.2.3-22 ならびに付録 2.7.2.5.3、Figure 39 及び 40）。

表 2.7.2.3-22　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間

| | | **Treatment ratio [95% CI] Faster aspart/ NovoRapid®** | | |
|---|---|---|---|---|
| **Trial** | **$AUC_{GIR,0-30min}$** | **$AUC_{GIR,0-1hour}$** | **$AUC_{GIR,0-90min}$** | **$AUC_{IAsp,0-2hour}$** |
| 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.

日本人被験者における faster aspart 投与後の総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0-12h}$）はノボラピッド®注よりもわずかに小さかった。最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）は、日本人被験者と白人被験者のいずれにおいても faster aspart とノボラピッド®注で同程度であった（表 2.7.2.3-23）。

表 2.7.2.3-23　日本人（3918 試験）及び白人（3978 試験）の成人 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

| | | **Japanese (3918)** | **White (3978)** |
|---|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0-12h}$ (mg/kg) | Faster aspart | 1025 | 1375 |
| | NovoRapid® | 1103 | 1405 |
| | **Treatment ratio [95% CI]** | **0.93 [0.87; 0.99]** | **0.98 [0.87; 1.11]** |
| $GIR_{max}$ (mg/kg/min) | Faster aspart | 5.33 | 7.23 |
| | NovoRapid® | 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.

結論として、日本人 1 型糖尿病患者でも白人 1 型糖尿病患者でも同様に、faster aspart 投与後初期の血糖降下作用はノボラピッド®注と比較してより大きかったが、全体的な血糖降下作用については faster aspart とノボラピッド®注で同程度であった。

**日本人 1 型糖尿病患者と白人 1 型糖尿病患者**

日本人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用は、白人 1 型糖尿病患者と比較してわずかに小さかった（表 2.7.2.3-22 及び表 2.7.2.3-23）。しかし、いずれの集団においても faster aspart 投与後初期の血糖降下作用はノボラピッド®注と比較して大きかった。3918 及び 3978 試験でみられた faster aspart の当該薬力学的作用特性は、日本人データと白人 1 型糖尿病患者の併合データの比較の結果[16]からも支持されている。

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重要な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施設で、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。

### 2.7.2.3.4.3 インスリンポンプを使用した CSII 試験での正常血糖クランプ施行下での薬力学作用の製剤間の違い

3890 試験ではインスリンポンプを用いて CSII した時の faster aspart の薬力学的作用特性を検討したが、対象は白人 1 型糖尿病患者であった。したがって本項では、比較対象とすべき皮下注射データの代表として、白人被験者を対象に正常血糖クランプ施行下で 0.2 単位/kg の faster aspart 及びノボラピッド®注を単回皮下注射した臨床薬理試験（2.7.2.1.6.4.5 項及び図 2.7.2.1-3）の併合データを提示する。

#### 2.7.2.3.4.3.1 インスリンポンプを使用した CSII 試験での薬力学的作用プロファイル

3890 試験における faster aspart の Bolus 注入後の平均グルコース注入速度－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、faster aspart のより速い血糖降下作用の発現と初期の血糖降下作用を示唆していた（図 2.7.2.3-14）。

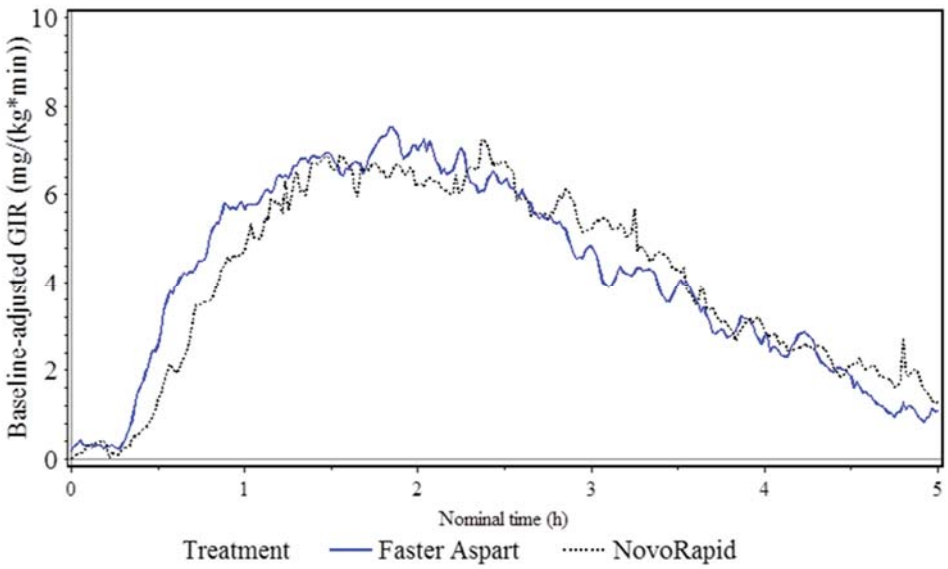



図 2.7.2.3-14　白人成人 1 型糖尿病患者における平均 GIR－時間推移曲線（0～5 時間）、ベースライン補正済み：3890 試験（CSII 試験）

### 2.7.2.3.4.3.2　インスリンポンプを使用した CSII 試験での血糖降下作用の発現及び初期の血糖降下作用

インスリンポンプを使用した CSII において、faster aspart の Bolus 注入後の血糖降下作用の発現はノボラピッド®注と比較して速く、初期の血糖降下作用は大きかった。Faster aspart とノボラピッド®注の投与後初期の薬物動態の差は皮下注射時よりも CSII でより大きく、このことは製剤間の薬力学的作用の差にも反映され、特に CSII における faster aspart とノボラピッド®注の作用の発現の差、ならびに初期の血糖降下作用の差は顕著であった（表 2.7.2.3-24 及び表 2.7.2.3-25）。例えば、faster aspart とノボラピッド®注との $GIR_{max}$ 到達時間の差は、皮下注射（併合解析）では約 10.5 分であったが、3890 試験の CSII では約 18.7 分であった（表 2.7.2.3-24）。

表 2.7.2.3-24　白人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の発現：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3891 及び 3978 試験の併合）

| **Endpoints** | | **CSII trial (3890)** | **Pooled analysis (single injection trials)** |
|---|---|---|---|
| Time to 50%$GIR_{max}$ (min) | Faster aspart | 41.1 | 36.3 |
| | NovoRapid® | 52.3 | 45.7 |
| | Treatment difference [95% CI] | -11.13 [-15.36; -6.90] | -9.5 [-12.5;-6.4] |
| tGIRmax (min) | Faster aspart | 111.9 | 121.6 |
| | NovoRapid® | 130.6 | 132.1 |
| | Treatment difference [95% CI] | -18.69 [-34.43; -2.95] | -10.5 [-17.0;-4.0] |

**Number of subjects**: Trial 3890; Faster aspart 44 subjects, NovoRapid® 45 subjects. Pooled analysis; Faster aspart 163 profiles; NovoRapid® 160 profiles.

表 2.7.2.3-25　白人成人 1 型糖尿病患者における投与後初期の血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）の製剤間の比及び 95%信頼区間：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3891 及び 3978 試験の併合）

| **Endpoints** | **CSII trial (3890) Faster aspart / NovoRapid®** | **Pooled analysis (single injection trials) Faster aspart / NovoRapid®** |
|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0\text{-}30min}$ | 2.18 [1.33; 5.04] | 1.74 [1.47; 2.10] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}1hour}$ | 1.52 [1.29; 1.83] | 1.34 [1.25; 1.43] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}90min}$ | 1.34 [1.14; 1.57] | 1.19 [1.13; 1.26] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}2hours}$ | 1.21 [1.07; 1.36] | 1.13 [1.07; 1.19] |

**Number of subjects**: Trial 3890; Faster aspart 44 subjects, NovoRapid® 46 subjects. Pooled analysis; Faster aspart 163 profiles; NovoRapid® 160 profiles.

### 2.7.2.3.4.3.3　インスリンポンプを使用した CSII 試験での血糖降下作用の持続時間及び後期の血糖降下作用

インスリンポンプを使用した CSII において、faster aspart の Bolus 注入後の作用の発現及び初期の血糖降下作用が皮下注射時よりもより顕著に左にシフトしたが、このことは後期 50%$GIR_{max}$ 到達時間にも反映された。すなわち、faster aspart とノボラピッド®注との後期 50%$GIR_{max}$ 到達時間の差は、単回皮下注射では約 14 分であったが、3890 試験の CSII では約 24 分であった（表 2.7.2.3-26）。インスリンポンプを使用した CSII における $AUC_{GIR,2\text{-}12h}$ は、faster aspart 及びノボラピッド®注で同程度であった（付録 2.7.2.5.3、Table 80）。

表 2.7.2.3-26　白人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の持続時間：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3891 及び 3978 試験の併合）

| **Endpoints** | | **CSII trial (3890)** | **Pooled analysis (single injection trials)** |
|---|---|---|---|
| Time to late 50%$GIR_{max}$ (min) | Faster aspart | 214.71 | 229.85 |
| | NovoRapid® | 238.71 | 244.14 |
| | Treatment difference [95% CI] | -24.00 [-38.88;-9.13] | -14.30 [ -22.08; -6.52] |

**Number of subjects**: Trial 3890; Faster aspart 44 subjects, NovoRapid® 45 subjects. Pooled analysis; Faster aspart 163 profiles; NovoRapid®160 profiles.

### 2.7.2.3.4.3.4　インスリンポンプを使用した CSII 試験での総血糖降下作用及び最大血糖降下作用

インスリンポンプを使用した CSII 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（$GIR_{max}$）は、faster aspart 及びノボラピッド®注で同程度であった（表 2.7.2.3-27）。

表 2.7.2.3-27　白人成人 1 型糖尿病患者における最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）及び総血糖降下作用（$AUC_{GIR\ 0-12h}$）の製剤間の比及び 95%信頼区間：3890 試験（CSII 試験）及び単回皮下注射試験（3887、3891 及び 3978 試験の併合)

| **Endpoints** | **CSII trial (3890) Faster aspart / NovoRapid® Treatment ratio [95%CI]** | **Pooled analysis (single injection trials) Faster aspart / NovoRapid® Treatment ratio [95%CI]** |
|---|---|---|
| $GIR_{max}$ | 1.04 [0.94; 1.14] | 1.01 [0.96; 1.05] |
| $AUC_{GIR,0-12h}$ | 1.04 [0.95; 1.13] | 0.98 [0.94; 1.03] |

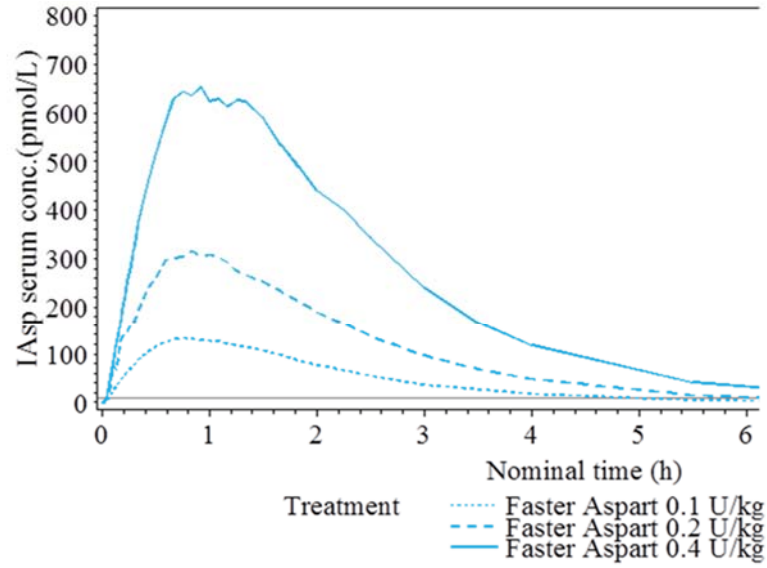
**Number of subjects**: Trial 3890; Faster aspart 44 subjects, NovoRapid® 45 subjects. Pooled analysis; Faster aspart 163 profiles; NovoRapid® 160 profiles.

## 2.7.2.3.5　Faster aspart のその他の薬物動態特性

### 2.7.2.3.5.1　用量－濃度関係

3887 試験では、白人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）での単回皮下投与後の faster aspart の薬物動態について、用量－濃度関係を検討した。

3 用量の faster aspart 投与後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線より、平均曝露量は用量の増加に伴って増大することが示された（図 2.7.2.3-15）。




Repetitions of 0.2 U/kg have been replaced by their average
Horizontal grey line at 10 pmol/L indicates the LLOQ

図 2.7.2.3-15　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 投与後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～6 時間）：3887 試験

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（$C_{max,IAsp}$）の平均の推定値及び信頼区間から、$AUC_{IAsp,0-12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ いずれについても用量の増加に伴って増大することが示唆された（図 2.7.2.3-16 及び表 2.7.2.3-28）。

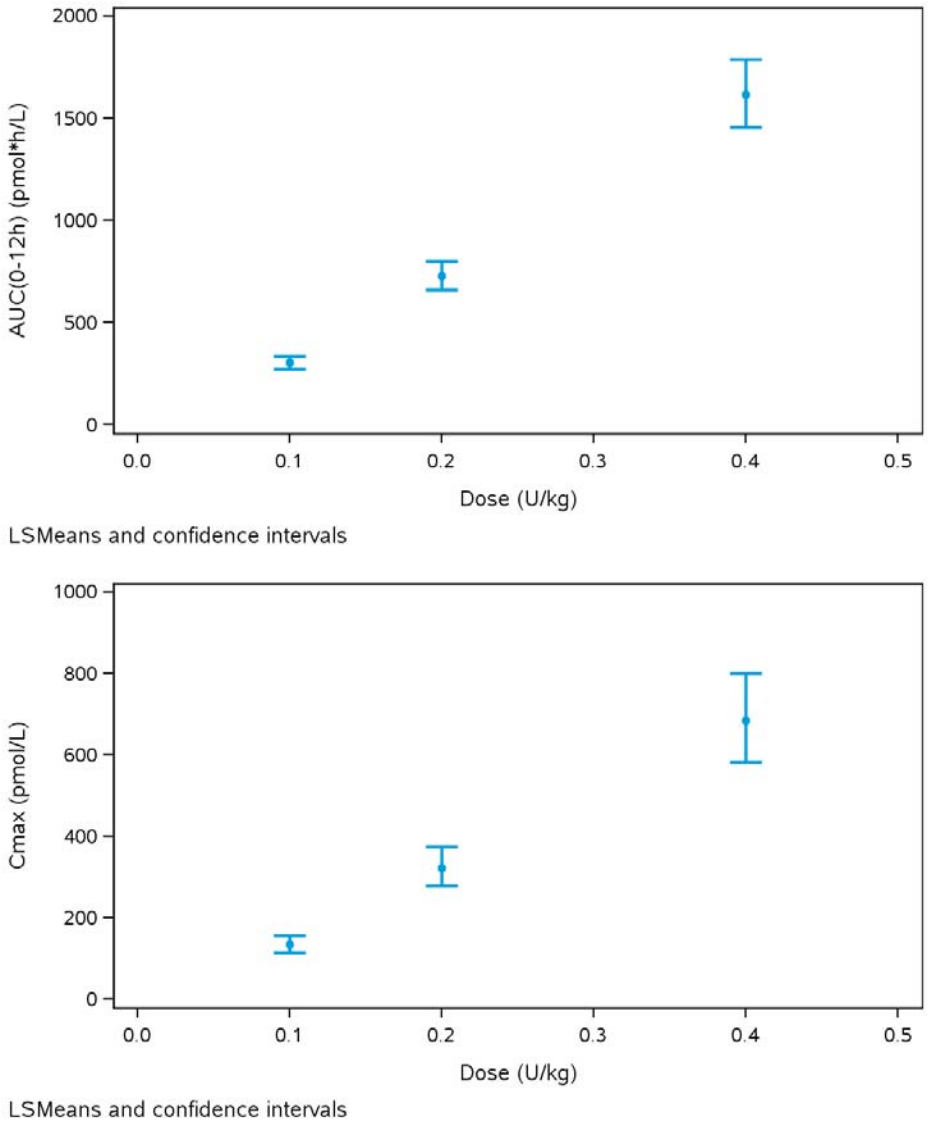



図 2.7.2.3-16　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 投与後の $AUC_{IAsp,0-12h}$（上）及び $C_{max,IAsp}$（下）：3887 試験

表 2.7.2.3-28　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の $AUC_{IAsp,0-12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ の平均の推定値：3887 試験

| Endpoint | Number of profiles | | $AUC_{IAsp,0-12\ hours}$ (pmol*h/L) | | $C_{max,IAsp}$ (pmol/L) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 303.12 | 330.43 | 133.95 | 154.88 |
| 0.2 U/kg | 91 | 88 | 727.41 | 703.77 | 323.07 | 287.32 |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 1614.55 | 1737.12 | 683.26 | 691.37 |

**Number of profiles:** For trial 3887, the number of profiles contributing to the analysis is larger at the 0.2 U/kg dose as all subjects in trial 3887 received more than one dose at 0.2 U/kg

用量比例性の検討（傾きの推定値が 1 であれば用量比例性があることを意味する）において、faster aspart の $AUC_{IAsp,0-12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ の増大は用量比例的な増大よりもやや大きく、傾きの推定値は $AUC_{IAsp,0-12h}$ で 1.21（95%信頼区間：1.15; 1.26）、$C_{max,IAsp}$ で 1.18（95%信頼区間：1.10; 1.25）であった〔Trial 3887（M 5.3.4.2）EOT Table 14.2.92〕。傾き 1.21 とは、faster aspart の用量が 10%増加した場合、総曝露量が約 12%増大することを意味する。

ノボラピッド®注の $AUC_{IAsp,0-12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ の用量比例性は、傾きの推定値〔$AUC_{IAsp,0-12h}$：1.20（95%信頼区間：1.14; 1.25）、$C_{max,IAsp}$：1.08（95%信頼区間：1.00; 1.16）〕からも判るとおり、faster aspart と同様であった〔Trial 3887（M 5.3.4.2）EOT Table 14.2.92〕。製剤間で傾きを比較した場合、統計的な有意差はみられなかった（$AUC_{IAsp,0-12h}$：p＝0.809、$C_{max,IAsp}$：p＝0.094）。

### 2.7.2.3.5.2　薬物動態の被験者内変動

3887 試験では、白人 1 型糖尿病患者において faster aspart の単回投与を複数回実施した時の、薬物動態の被験者内変動（日間変動）を検討した。薬物動態の被験者内変動は、faster aspart 又はノボラピッド®注を 3 回単回投与（0.2 単位/kg）した時の総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）に対する変動係数（CV%）で定義した。

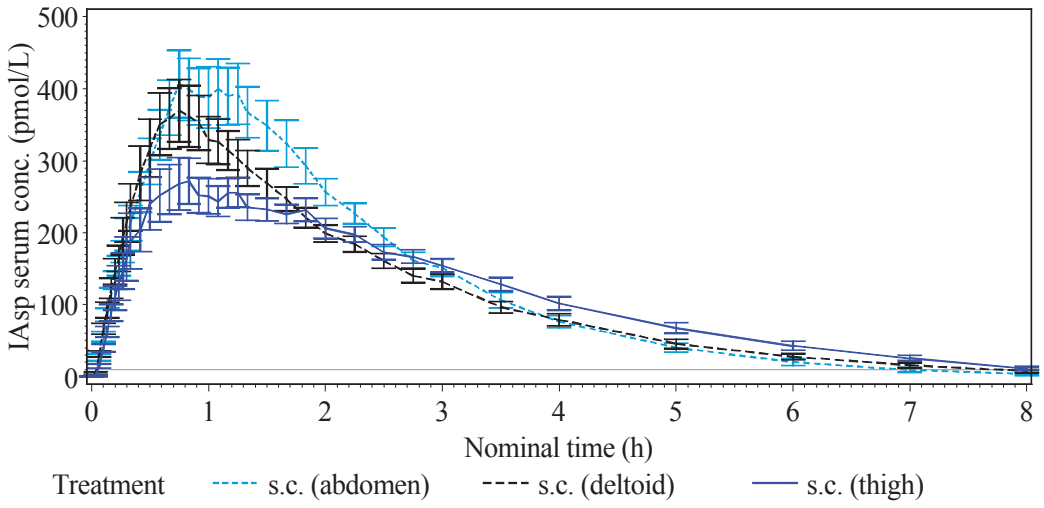
Faster aspart の被験者内変動の推定値（CV%）は総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）で 12.1%、及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）で 23.4%であり、インスリン製剤としては概ね低かった〔Trial 3887（M 5.3.4.2）Table 11-12〕。なおインスリン製剤において、臨床的に意味のある被験者内変動の評価は、薬力学的作用に基づいて実施するものである（2.7.2.3.6.2 項）。

### 2.7.2.3.5.3　投与部位及び投与経路

3949 試験では、faster aspart を異なる投与部位及び異なる投与経路から投与した場合の全身へのインスリン アスパルト曝露を検討した。白人健康被験者を対象に、5 回の投与来院において、faster aspart を腹部、三角筋部又は大腿部の皮下（0.2 単位/kg）、大腿部の筋肉内（0.2 単位/kg）、あるいは静脈内（0.02 単位/kg）に単回投与した。

### 2.7.2.3.5.3.1　　腹部、三角筋部及び大腿部への皮下投与

3949 試験で腹部、三角筋部及び大腿部へ皮下投与した後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線を図 2.7.2.3-17 に示す。




Horizontal grey line at 10 pmol/L indicates the LLOQ

**図 2.7.2.3-17　　白人健康成人における腹部、三角筋部及び大腿部への faster aspart 皮下投与後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～8 時間）：3949 試験**

Faster aspart の曝露の出現〔onset of exposure（①onset of appearance、②50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間、③$t_{max,IAsp}$ を用いて評価）〕は、腹部、三角筋部及び大腿部への投与後で同程度であった。腹部、三角筋部及び大腿部への投与を通じて faster aspart の onset of appearance の中央値は約 3 分であり、$t_{max,IAsp}$ の中央値は約 50.0～57.5 分であった〔Trial 3949（M.5.3.1.1）Table 11-1〕。記述統計量に基づくと、50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間は腹部投与後と三角筋部投与後で同程度であったが〔Trial 3949（M.5.3.1.1）Table 11-1〕、大腿部投与後との 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間の比較は $C_{max,IAsp}$ に差があったため実施しなかった（表 2.7.2.3-29）。

投与後初期のインスリン アスパルト曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}1h}$ 及び $AUC_{IAsp,0\text{-}2h}$）は、腹部及び三角筋部投与後で同程度であったが大腿部投与後は小さかった〔Trial 3949（M.5.3.1.1）Table 11-2〕。

Faster aspart の総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）は、腹部、三角筋部及び大腿部への皮下投与後で同程度であった（表 2.7.2.3-29）。腹部及び三角筋部への皮下投与後に、最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）の差はなかった。大腿部投与後の $C_{max,IAsp}$ は、前述のとおり腹部及び三角筋部投与後と比較して低かった（表 2.7.2.3-29）。

結論として、faster aspart は腹部、三角筋部又は大腿部へのいずれに皮下投与しても、総曝露量は同程度であった。

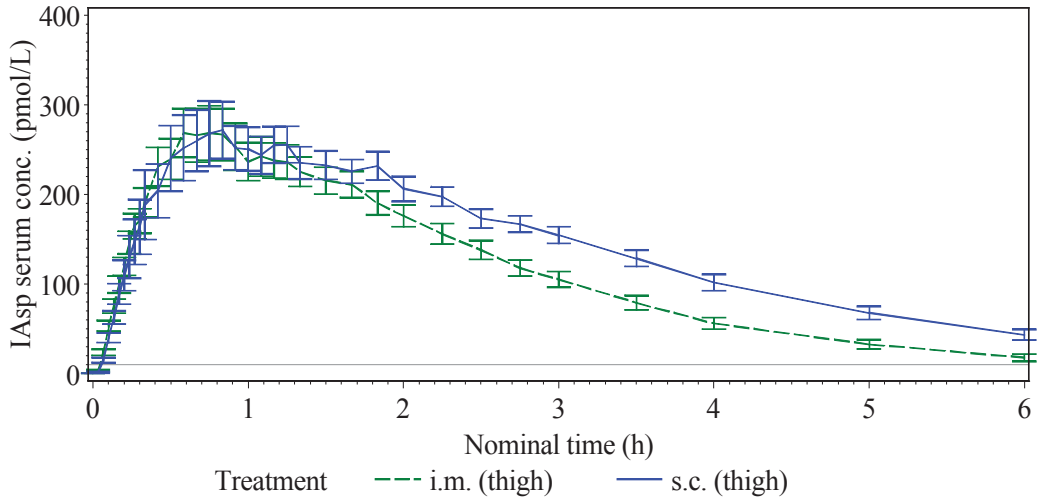
表 2.7.2.3-29　白人健康成人における腹部、三角筋部及び大腿部への faster aspart 皮下投与後のインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）の投与部位間の比の推定値及び 95%信頼区間：3949 試験

| | Injection region ratio | [95%CI] |
|---|---|---|
| **$AUC_{IAsp,0-12h}$** | | |
| deltoid/abdomen | 0.92 | [0.84;1.01] |
| thigh abdomen | 0.93 | [0.85;1.01] |
| thigh/deltoid | 1.00 | [0.92;1.09] |
| **$C_{max,IAsp}$** | | |
| deltoid/abdomen | 0.92 | [0.74;1.14] |
| thigh/abdomen | 0.70 | [0.56;0.87] |
| thigh/deltoid | 0.76 | [0.61;0.95] |

**Number of subjects**: abdomen 20 subjects, deltoid 20 subjects, thigh 20 subjects

### 2.7.2.3.5.3.2　皮下投与と筋肉内投与

3949 試験で大腿部へ皮下投与及び筋肉内投与した後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線を図 2.7.2.3-18 に示す。




Horizontal grey line at 10 pmol/L indicates the LLOQ

図 2.7.2.3-18　白人健康成人における皮下及び筋肉内（いずれも大腿部）への faster aspart 投与後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線及び標準誤差（0～6 時間）：3949 試験

Onset of appearance の中央値は、筋肉内及び皮下投与後で同程度（約 3 分）であった〔Trial 3949（M.5.3.1.1）Table 11-6〕。しかしながら、faster aspart の皮下投与後よりも筋肉内投与後の方が 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間の中央値は約 6 分速く、$t_{max,IAsp}$ の中央値は約 12.5 分速かった〔Trial 3949（M.5.3.1.1）Table 11-6〕。

50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間及び $t_{max,IAsp}$ に基づく曝露の出現（onset of exposure）には投与経路間で差がみられたものの、$AUC_{IAsp,0-1h}$ 及び $AUC_{IAsp,0-2h}$ を指標とした初期のインスリン アスパルト曝露量は、大腿部への faster aspart 筋肉内投与後と皮下投与後で同程度であった〔Trial 3949（M.5.3.1.1）Table 11-7〕。

総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12}$）は大腿部への faster aspart 皮下投与後よりも筋肉内投与後で小さかったが、$C_{max,IAsp}$ は大腿部への筋肉内及び皮下投与後で同程度であった（表 2.7.2.3-30 及び図 2.7.2.3-18）。

**表 2.7.2.3-30　白人健康成人における皮下及び筋肉内（いずれも大腿部）への faster aspart 投与後のインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）の投与経路間の比の推定値及び 95%信頼区間：3949 試験**

| Endpoint | Estimated mean | | Injection region ratio [95% CI] |
|---|---|---|---|
| | Subcutaneous (thigh) | Intramuscular (thigh) | Intramuscular/subcutaneous |
| $AUC_{IAsp,0-12h}$ (pmol*h/L) | 926.55 | 696.67 | 0.75 [0.68; 0.83] |
| $C_{max,IAsp}$ (pmol/L) | 275.67 | 270.05 | 0.98 [0.79;1.22] |

**Number of subjects**: Subcutaneous (thigh) 20 subjects, intramuscular (thigh) 19 subjects

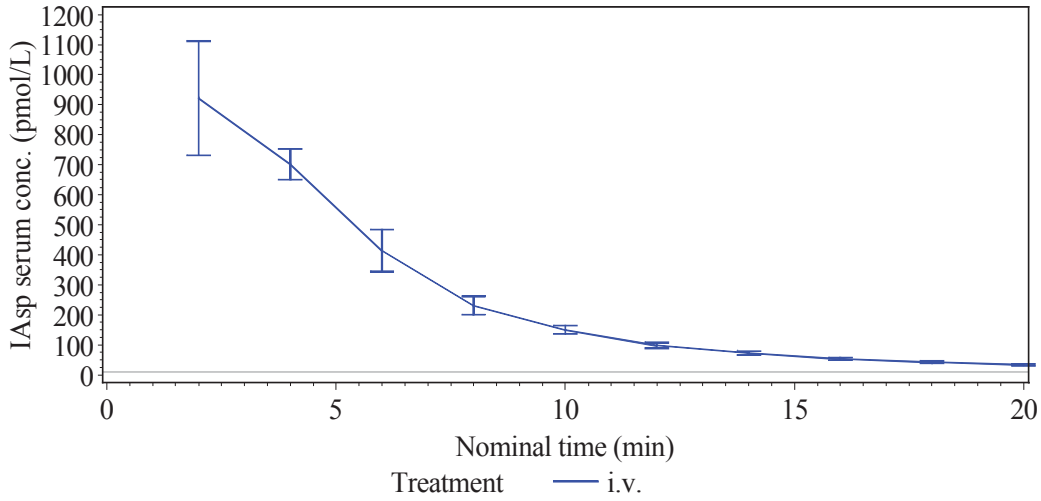
### 2.7.2.3.5.3.3　静脈内投与

3949 試験では、腹部、三角筋部又は大腿部へ皮下投与した faster aspart（0.2 単位/kg）の絶対的バイオアベイラビリティを推定するため、ならびに faster aspart 静脈内投与後の薬物動態プロファイル及び主なエンドポイントを検討し、静脈内投与での使用を支持する目的で、faster aspart を静脈内投与（0.02 単位/kg）した。

静脈内投与用の faster aspart（100 単位/mL）は、滅菌した生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム）で 100 倍に希釈し、1 単位/mL の濃度とした。

Faster aspart を腹部、三角筋部又は大腿部へ皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは約 80%であった〔Trial 3949（M.5.3.1.1）Table 11-10〕。ノボラピッド®注でこれに相当するデータは得られていない。

Faster aspart の静脈内投与後のクリアランスは急速（1.01 L/h/kg）であり、終末相半減期は 10 分であった〔図 2.7.2.3-19 及び Trial 3949（M.5.3.1.1）EOT Table 14.2.15〕。




Horizontal grey line at 10 pmol/L indicates the LLOQ

**図 2.7.2.3-19　白人健康成人における faster aspart 静脈内投与（0.02 単位/kg）後の平均血清中インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線及び標準誤差：3949 試験**

### 2.7.2.3.5.4　代謝及び消失

日本人被験者（3918 試験）へ faster aspart 皮下投与（0.2 単位/kg）後の終末相半減期（$t_{1/2}$）の中央値は約 50 分であり、ノボラピッド®注と同程度であった〔Trial 3918（M 5.3.4.2）EOT Table 14.2.38〕。

3887 試験では、faster aspart の皮下投与後の終末相半減期の中央値は、0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg でそれぞれ約 49.3 分、51.5 分及び 53.4 分であり、用量の違いによる特段の影響は認められなかった〔Trial 3887（M 5.3.4.2）EOT Table 14.2.83〕。

3949 試験では、faster aspart の静脈内投与後の終末相半減期の中央値は約 9.84 分であった〔Trial 3949（M 5.3.1.1）EOT Table 14.2.15〕。

### 2.7.2.3.5.5　分布

インスリン アスパルトの分布については、ノボラピッド®注において検討している。したがって、インスリン アスパルトを有効成分とする faster aspart で改めての検討は行わなかった。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）、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）。

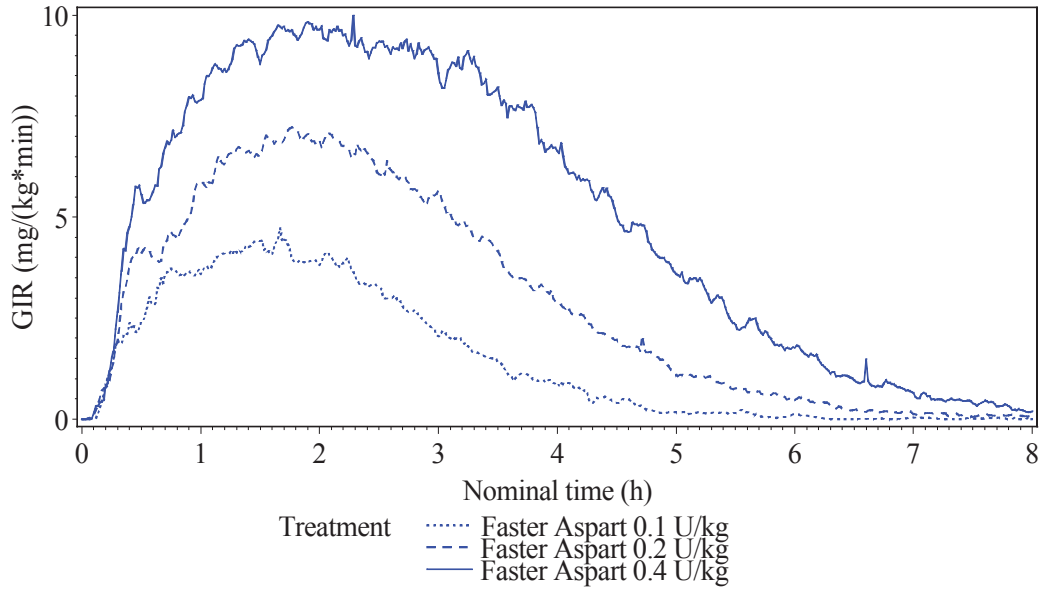
3949 試験では、静脈内投与後の分布容積（Vd）は 0.22 L/kg（体重 70 kg の患者では 15.4 L に相当）であり、ほぼ体内の細胞外液量に相当した〔Trial 3949（M 5.3.1.1）EOT Table 14.2.15〕。

### 2.7.2.3.6 Faster aspart のその他の薬力学的作用特性

#### 2.7.2.3.6.1 用量－反応関係

3887 試験では、白人 1 型糖尿病患者における faster aspart の薬力学的作用の用量－反応関係を、臨床的に意味のある 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）を単回投与して検討した。

平均血糖降下作用は、用量が増加するにつれて増大した（図 2.7.2.3-20 及び表 2.7.2.3-31）。




Repetitions of 0.2 U/kg have been replaced by their average

図 2.7.2.3-20 白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 投与後の平均 GIR－時間推移曲線（0～8 時間）：3887 試験

用量 0.2 単位/kg の総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}12\ hours}$）は 0.1 単位/kg の約 2 倍であり、比較すると約 110%相当分大きな作用の反応があった。用量 0.4 単位/kg の血糖降下作用は 0.2 単位/kg と比較して約 70%大きく（表 2.7.2.3-31）、用量を 2 倍にしたことで反応が 2 倍にはならなかった。このことから、一部の被験者では高用量の 0.4 単位/kg において用量－反応 S 字曲線の直線部分を超え、予期されるインスリン作用のプラトーに近づいていた可能性が示された。この可能性は、用量が増加するにつれて総血糖降下作用及び最大血糖降下作用とも増大が頭打ち傾向にあること（図 2.7.2.3-21）ならびに faster aspart の 0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg 投与後の $GIR_{max}$ の推定値がそれぞれ 4.18、7.12 及び 9.98 mg/(kg*min) であること（表 2.7.2.3-19）からも裏付けられた。実際、用量線形性の解析（二次項の係数が 0 に等しい時、用量線形性に相当する）において、曲率を示す二次項の係数が統計的に有意に 0 より小さかっ

たことからも、faster aspart 投与後の $AUC_{GIR,0\text{-}12h}$ 及び $GIR_{max}$ の増大は、線形的な増大よりやや小さいことが示された〔Trial 3887（M 5.3.4.2）Section 11.2.2.1〕。

表 2.7.2.3-31　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後の平均 $AUC_{GIR,0\text{-}12h}$：3887 試験

| **Endpoint** | **Number of profiles** | | **Estimated mean** | | **Dose ratio [95% CI]** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0\text{-}12\ h}$ (mg/kg) | Faster aspart | Novo Rapid® | Faster aspart | Novo Rapid® | | Faster aspart | NovoRapid® |
| 0.1 U/kg | 45 | 44 | 646.8 | 656.1 | | | |
| 0.2 U/kg | 90 | 80 | 1352.8 | 1391.1 | 0.2 U/kg / 0.1 U/kg | 2.09 [1.92;2.28] | 2.12 [1.95;2.31] |
| 0.4 U/kg | 45 | 44 | 2338.7 | 2410.2 | 0.4 U/kg / 0.2 U/kg | 1.73 [1.59;1.88] | 1.73 [1.59:1.89] |

**Number of profiles:** For trial 3887, the number of profiles contributing to the analysis is larger at the 0.2 U/kg dose as all subjects in trial 3887 received more than one dose at 0.2 U/kg

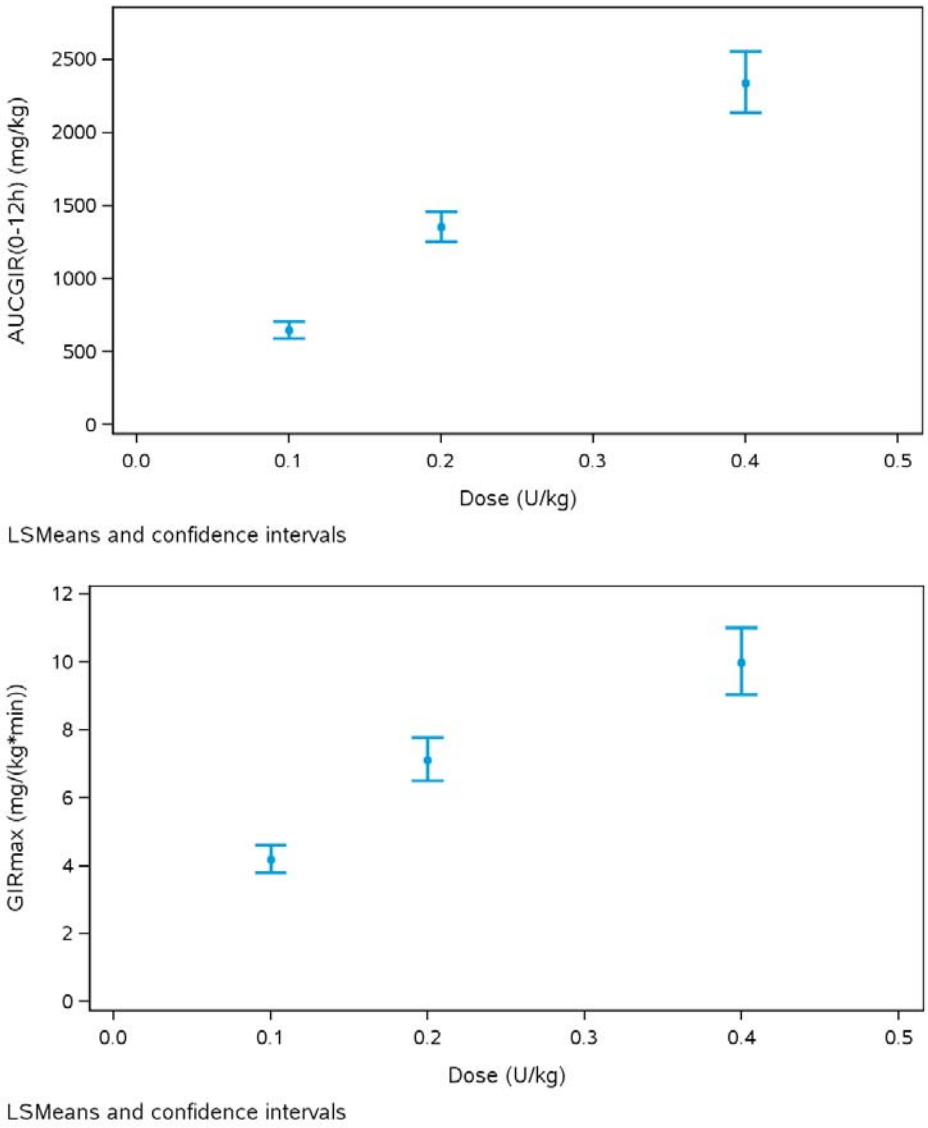



図 2.7.2.3-21　白人成人 1 型糖尿病患者における 3 用量（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）の faster aspart 投与後の $AUC_{GIR,0\text{-}12h}$（上）及び $GIR_{max}$（下）：3887 試験

同様の結果は、ノボラピッド®注においても認められた。ノボラピッド®注 投与後の $GIR_{max}$ の推定値は、0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg でそれぞれ 4.16、7.27 及び 9.98 mg/(kg*min)であった〔Trial 3887（M 5.3.4.2）EOT Table 14.2.45〕。3 用量についての用量－反応関係の関数的な均一性を検定した結果、$AUC_{GIR,0\text{-}12h}$ 及び $GIR_{max}$ のいずれにおいても用量－反応関係は faster aspart とノボラピッド®注で類似していることが示唆された〔Trial 3887（M.5.3.4.2）Table 11-3〕。

結論として、faster aspart の総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は、治療域の範囲内での用量増加に伴って直線的に増大したが、一部の被験者では最高設定用量である 0.4 単位/kg に達する前に用量－反応 S 字曲線の直線部分を超えたと考えられた。

#### 2.7.2.3.6.2　　薬力学的作用の被験者内変動

3887 試験では、白人 1 型糖尿病患者に faster aspart を単回投与した時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 又はノボラピッド®注を 3 回単回投与（0.2 単位/kg）した時の薬力学的作用の被験者内変動を、変動係数（CV%）で定義した。

Faster aspart 投与後、初期の血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}1h}$、変動係数：約 26%）、総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}12h}$、変動係数：約 18%）及び最大血糖降下作用（$GIR_{max}$、変動係数：約 19%）とも、被験者内変動（日間変動）は小さかった。ノボラピッド®注における血糖降下作用の被験者内変動（日間変動）も同様に小さかった〔付録 2.7.2.5.3、Table 81 及び Trial 3887（M 5.3.4.2）EOT Table 14.2.42〕。

#### 2.7.2.3.6.3　　投与部位及び投与経路

3949 試験では、異なる投与部位及び投与経路から faster aspart を投与し、血糖降下作用を評価した。白人健康被験者を対象に、faster aspart を腹部、三角筋部及び大腿部の皮下、ならびに大腿部の筋肉内に単回投与（0.2 単位/kg）した。

##### 2.7.2.3.6.3.1　　腹部、三角筋部及び大腿部への皮下注射

3949 試験の平均グルコース注入速度－時間推移曲線によると、faster aspart を腹部、三角筋部及び大腿部に皮下投与した時の血糖降下作用は同程度であった（図 2.7.2.3-22）。$GIR_{max}$ は腹部投与後が高めであったが、$AUC_{GIR,0\text{-}12h}$ 及び $GIR_{max}$ の記述統計量は概ね前述の所見を裏付けていた（表 2.7.2.3-32）。したがって、faster aspart は腹部、三角筋部又は大腿部いずれにも皮下投与が可能であると考えられた。

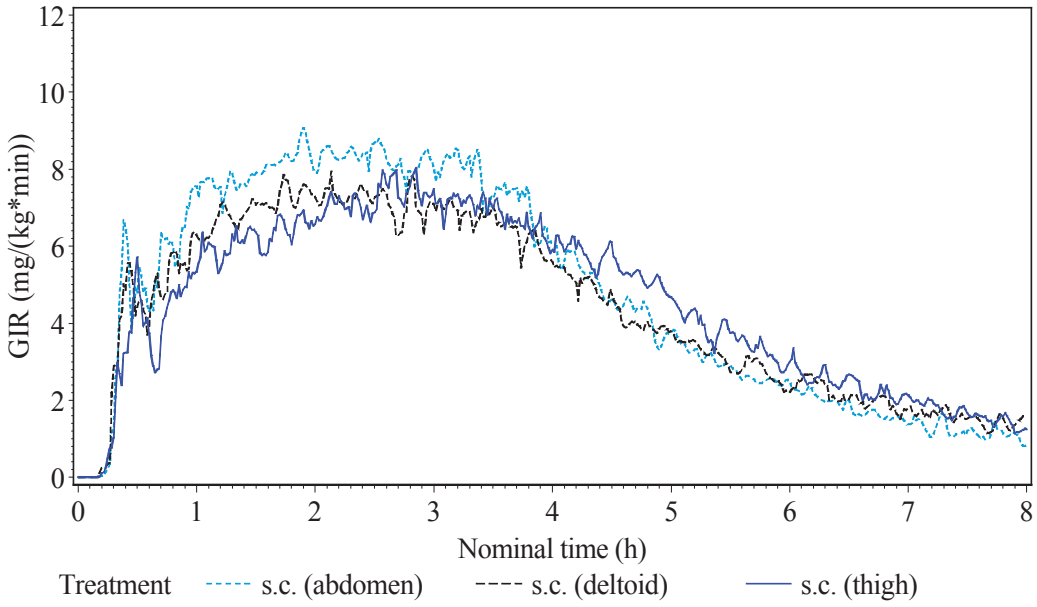



図 2.7.2.3-22　白人健康成人における腹部、三角筋部及び大腿部への faster aspart 皮下投与（0.2 単位/kg）後の平均グルコース注入速度－時間推移曲線（0～8 時間）：3949 試験

表 2.7.2.3-32　白人健康成人における腹部、三角筋部及び大腿部への faster aspart 皮下投与（0.2 単位/kg）後の平均 $AUC_{GIR,0\text{-}12h}$ 及び $GIR_{max}$：3949 試験

| | Abdomen (s.c.) | | Deltoid (s.c.) | | Thigh (s.c.) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | (StD) | Mean | (StD) | Mean | (StD) |
| $AUC_{GIR,0\text{-}12h}$ (mg/kg) | 2507.70 | (639.00) | 2389.52 | (659.26) | 2418.68 | (641.53) |
| $GIR_{max}$ (mg/(kg*min)) | 9.37 | (3.20) | 8.07 | (2.86) | 7.93 | (2.60) |

**Number of subjects**: abdomen 20 subjects, deltoid 20 subjects, thigh 20 subjects, StD: Standard deviation

### 2.7.2.3.6.3.2　皮下投与と筋肉内投与

3949 試験での平均グルコース注入速度から、faster aspart の大腿部への筋肉内投与後の血糖降下作用が皮下投与後と同様であることが示された（図 2.7.2.3-23）。$AUC_{GIR,0\text{-}12h}$、$GIR_{max}$ 及び $GIR_{max}$ 到達時間の記述統計量はこれらの結果を裏付けていた〔Trial 3949（M.5.3.1.1）EOT Table 14.2.33～14.2.34〕。

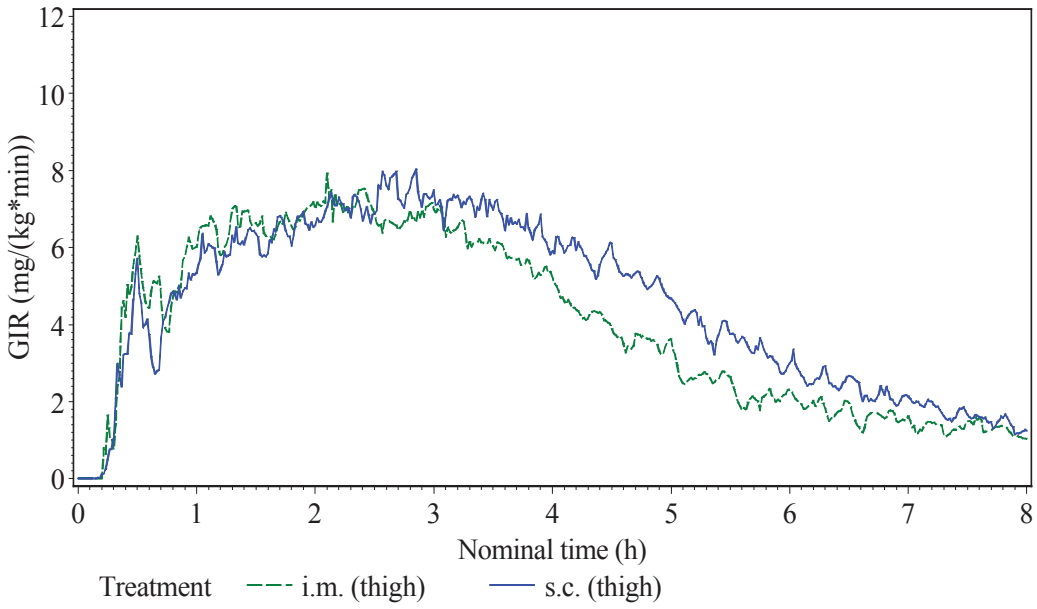



図 2.7.2.3-23　白人健康成人における皮下及び筋肉内（いずれも大腿部）への faster aspart 投与後の平均グルコース注入速度－時間推移曲線（0～8 時間）：3949 試験

## 2.7.2.3.7　内因性要因

### 2.7.2.3.7.1　薬物動態特性における内因性要因の影響

#### 2.7.2.3.7.1.1　体容量指数（BMI）

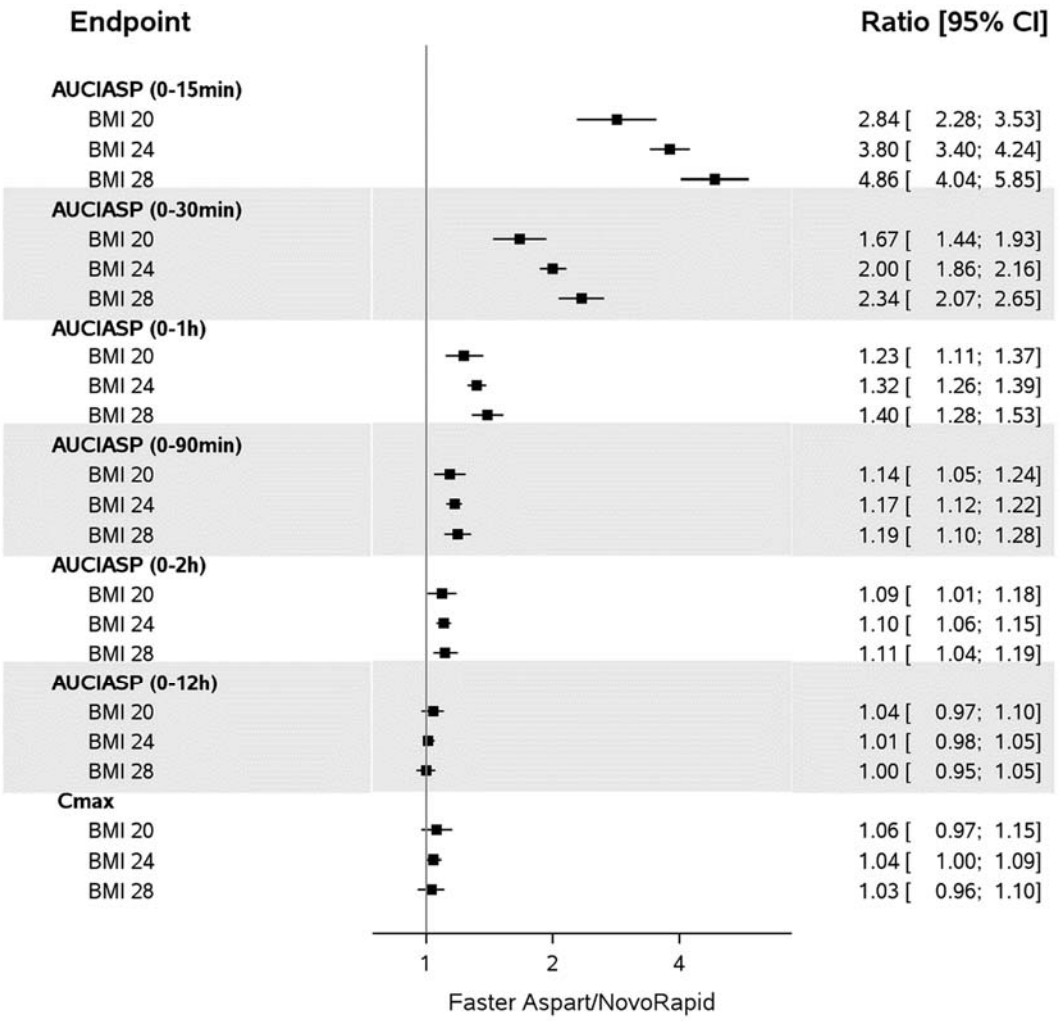
**製剤間の違い**

脂肪層の厚さが薬物動態パラメータの変動に寄与し、faster aspart とノボラピッド®注の製剤間の違いに影響を与えうるかどうかを検討するために、脂肪層の厚さのマーカーとして BMI を用いた[17,18]。Faster aspart の薬物動態特性に対する BMI の影響は、白人 1 型糖尿病患者を対象とした 3887（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）、3888（成人のみ）、3889、3891（若年成人のみ）、3921 及び 3978 試験の併合解析により、共変量解析モデルを用いてノボラピッド®注と比較して検討した（2.7.2.1.6.4.6 項）。結果は臨床薬理試験に参加した白人被験者の BMI 値の範囲に基づいて提示した（平均 BMI：24.1 kg/m$^2$、範囲：18.9～28.7 kg/m$^2$、付録 2.7.2.5.3、Table 1）。

製剤間差を示す比は対数線形モデルを用いて 3 つの代表的な BMI レベルについて算出した。対数線形モデルから推定した 3 つの点推定値（BMI 20、24 及び 28 kg/m$^2$）を、実在の患者層を代表する値として用いた。被験者ごとに薬物動態エンドポイントを総用量で割り、用量で補正した $AUC_{IAsp}$ 及び $C_{max,IAsp}$ の推定値を算出した。これは、体重に関わらず各被験者が同じ用量だったと仮定して、BMI の影響を推定するためである。

3 つの BMI レベルのいずれにおいても、投与後最初の 2 時間における初期の曝露量はノボラピッド® 注よりも faster aspart で大きかった（図 2.7.2.3-24）。ごく初期の曝露量エンドポイント（$AUC_{IAsp\ 0\text{-}15min}$、$AUC_{IAsp\ 0\text{-}30min}$ 及び $AUC_{IAsp\ 0\text{-}1h}$）については、BMI の増加に伴って製剤間差がより大きくなる傾向が認められた。

臨床薬理試験間を通じ、3 つの BMI レベルのいずれにおいても、総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）については faster aspart とノボラピッド®注に差はみられなかった（図 2.7.2.3-24）。このことは 3852 試験（検証的試験）でも示され、BMI に対する総曝露量の傾きが faster aspart とノボラピッド®注で同様であり、またいずれの製剤においても総曝露量は BMI に関わらず概ね同様であった（表 2.7.2.3-34 及び図 2.7.2.3-25）。同様に臨床薬理試験間を通じて、3 つの BMI レベルのいずれにおいても、faster aspart とノボラピッド®注の最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）に差はみられなかった（図 2.7.2.3-24）。




**Note**: For $C_{max,IAsp}$ at BMI 24, the lower limit of the 95% CI is 0.9986 and the p-value is 0.058.

図 2.7.2.3-24　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露量の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間、BMI 別、用量で補正済み：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析

結論として、すべての BMI レベルにおいて初期のインスリン アスパルト曝露量はノボラピッド®注と比較して faster aspart でより大きく、この製剤間の差は、BMI の増加に比例して増大した。白人被験者を対象とした臨床薬理試験間を通じ、3 つの BMI レベルのいずれにおいても総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）又は最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）に faster aspart とノボラピッド®注で差はみられなかった。

### BMI 間の違い

他のインスリン製剤でもみられるように[19,20]、faster aspart 及びノボラピッド®注ともに臨床薬理試験における初期の吸収速度は BMI が増加するほど遅く、BMI の増加に伴って濃度－時間プロファイルが右方に移動した。用量で補正した曝露量（$AUC_{IAsp,0-t}$）及び $C_{max,IAsp}$ の推定値は、faster aspart 及びノボ

ラピッド®注ともに BMI 値が小さい方がより高かった。$AUC_{IAsp,0-15min}$ 及び $AUC_{IAsp,0-30min}$ について BMI レベル間で比較した比の推定値は、ノボラピッド®注よりも faster aspart で低かった。このことから、投与後最初の 30 分間の吸収速度に対する BMI の影響の程度は、ノボラピッド®注よりも faster aspart でより小さいということが示された（表 2.7.2.3-33）。

表 2.7.2.3-33　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露量の BMI 間の比の推定値及び 95%信頼区間、BMI 別、用量で補正済み：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析

| | BMI ratio [95% CI] | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Endpoint** | Faster aspart | | NovoRapid® | |
| **Dose-adjusted $AUC_{IAsp,0-15\ min}$** | | | | |
| BMI 20/BMI 24 | 1.95 | [1.53;2.49] | 2.61 | [2.05;3.33] |
| BMI 20/BMI 28 | 3.43 | [2.19;5.38] | 5.88 | [3.75;9.23] |
| BMI 24/BMI 28 | 1.76 | [1.43;2.16] | 2.25 | [1.83;2.77] |
| **Dose-adjusted $AUC_{IAsp,0-30\ min}$** | | | | |
| BMI 20/BMI 24 | 1.84 | [1.53;2.22] | 2.21 | [1.83;2.67] |
| BMI 20/BMI 28 | 3.08 | [2.18;4.36] | 4.33 | [3.06;6.12] |
| BMI 24/BMI 28 | 1.68 | [1.43;1.96] | 1.96 | [1.67;2.29] |
| **Dose-adjusted $AUC_{IAsp,0-1\ hour}$** | | | | |
| BMI 20/BMI 24 | 1.68 | [1.45;1.95] | 1.80 | [1.55;2.08] |
| BMI 20/BMI 28 | 2.60 | [1.98;3.42] | 2.95 | [2.25;3.88] |
| BMI 24/BMI 28 | 1.55 | [1.37;1.76] | 1.64 | [1.45;1.86] |
| **Dose-adjusted $AUC_{IAsp,0-12\ hour}$** | | | | |
| BMI 20/BMI 24 | 1.14 | [1.04;1.24] | 1.11 | [1.02;1.22] |
| BMI 20/BMI 28 | 1.27 | [1.08;1.49] | 1.22 | [1.04;1.44] |
| BMI 24/BMI 28 | 1.11 | [1.03;1.20] | 1.10 | [1.02;1.18] |
| **Dose-adjusted $C_{max,IAsp}$** | | | | |
| BMI 20/BMI 24 | 1.50 | [1.33;1.68] | 1.47 | [1.31;1.66] |
| BMI 20/BMI 28 | 2.10 | [1.69;2.62] | 2.04 | [1.64;2.54] |
| BMI 24/BMI 28 | 1.41 | [1.27;1.55] | 1.39 | [1.25;1.53] |

**Number of profiles:** Faster aspart = 351, NovoRapid® = 344.

一方、3852 試験（日本人データを含まない検証的試験）では、総曝露量は BMI による影響を受けなかった。BMI－総曝露量間の関係を示す傾きの値は、faster aspart 及びノボラピッド®注ともに、0 との統計的有意差がなかった（図 2.7.2.3-25 及び表 2.7.2.3-34）。

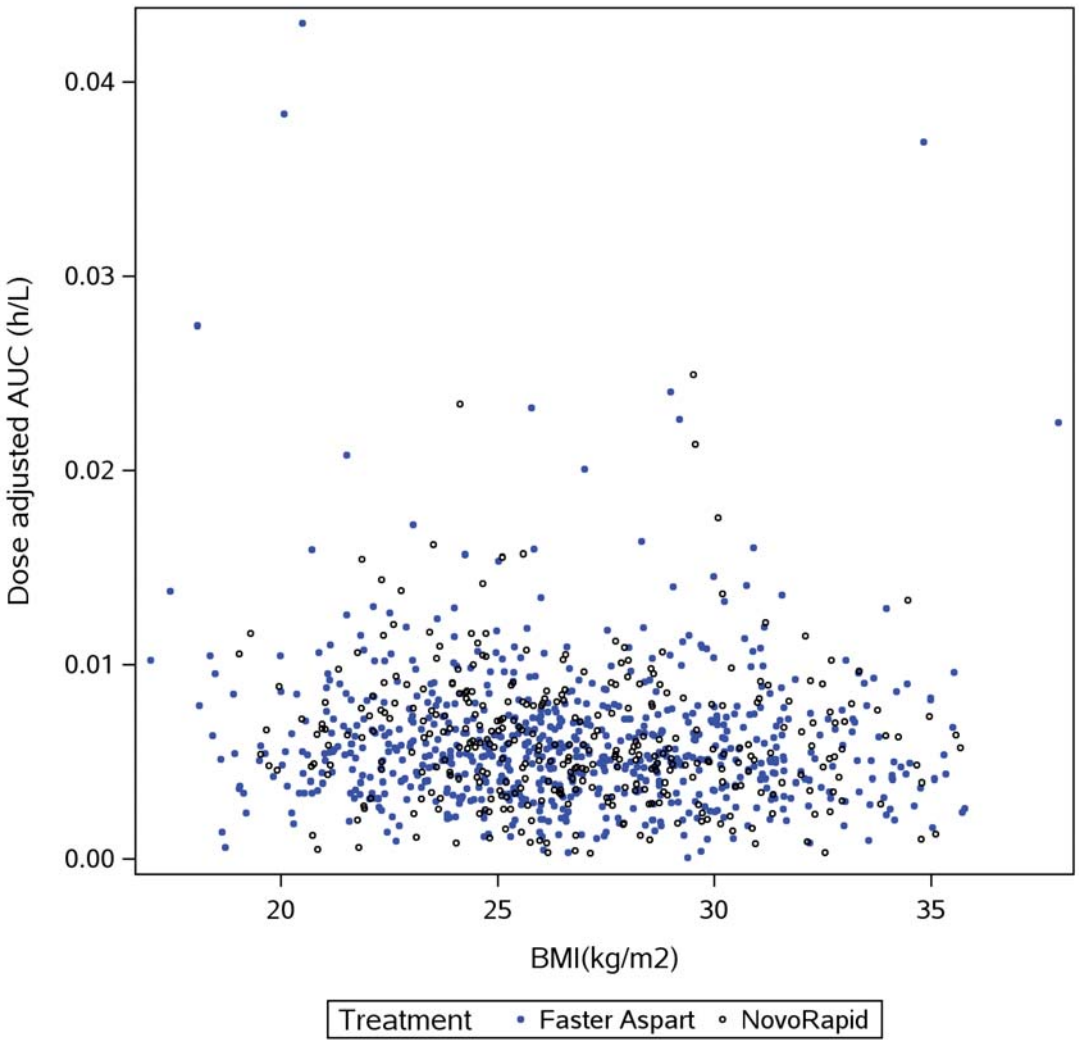



図 2.7.2.3-25　成人 1 型糖尿病患者における、BMI に対するインスリン アスパルト総曝露量のモデル予測値、用量で補正済み：3852 試験

表 2.7.2.3-34　成人 1 型糖尿病患者における、BMI に対するインスリン アスパルト総曝露量のモデル予測値、用量で補正済み：3852 試験

| | Number of profiles | Estimated slope | [95% CI] | P-value |
|---|---|---|---|---|
| Faster aspart | 682 | 0.03 | [-0.30;0.35] | 0.875 |
| NovoRapid® | 348 | 0.03 | [-0.47;0.54] | 0.899 |
| Faster aspart versus NovoRapid® | | -0.01 | [-0.61;0.59] | 0.982 |

結論として、faster aspart 及びノボラピッド®注ともに BMI が大きいほど初期の曝露量がより小さくなるが、この BMI の影響はノボラピッド®注よりも faster aspart で小さかった。総曝露量は faster aspart 及びノボラピッド®注ともに BMI の影響を受けないか、受けたとしてもわずかな影響であった。

### 2.7.2.3.7.1.2　　年齢

**小児及び青年期**

3888 試験（白人被験者）では、小児、青年期及び成人 1 型糖尿病患者を対象に、単回投与（0.2 単位/kg）後の 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比較した。小児における平均用量の絶対値（8.3 単位）は成人（15.6 単位）よりも約 47%少なく、青年期（12.8 単位）では成人よりも約 18%少なかった〔Trial 3888（M 5.3.3.3）EOT Table 14.2.128〕。

***製剤間の違い***

成人ではノボラピッド®注と比較して faster aspart で薬物動態－時間推移曲線が左にシフトしたが、小児及び青年期でも同様であった（図 2.7.2.3-26）。

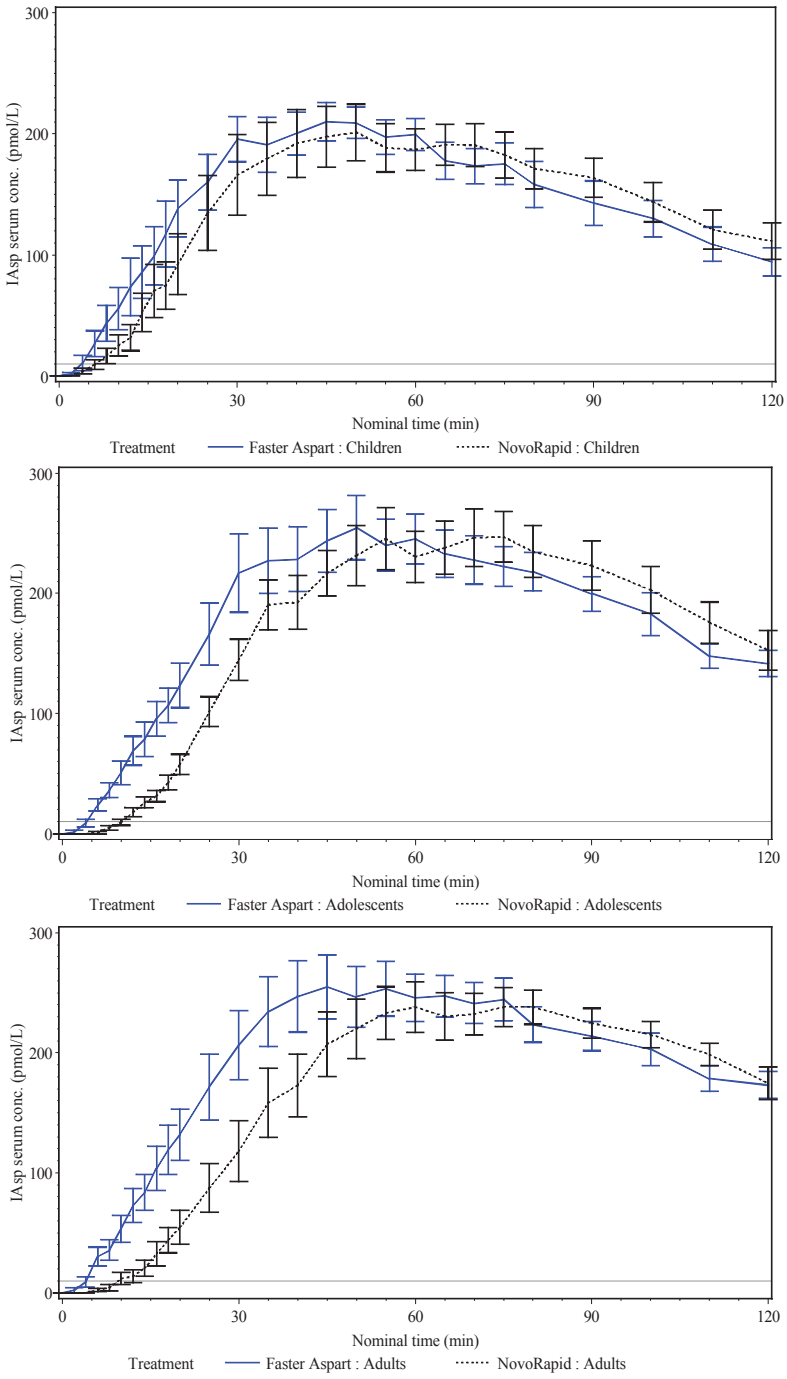



図 2.7.2.3-26　白人小児（上）、青年期（中）及び成人（下）1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド®注 投与後の平均インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～2 時間）：3888 試験

小児及び青年期における faster aspart の onset of appearance の推定値（それぞれ 5.2 分及び 5.3 分）は、ノボラピッド®注と比較して約 2 倍の速さであり、この傾向は成人と同様であった。また小児及び青年期における faster aspart の 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間の推定値〔それぞれ 23.3 分及び 24.8 分；Trial 3888（M 5.3.3.3）EOT Table 14.2.121〕はノボラピッド®注と比較して有意に速く（21～25%）、この傾向も成人と同様であった（表 2.7.2.3-35）。

**表 2.7.2.3-35　白人小児、青年期及び成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド® 注 投与後の、曝露の出現の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3888 試験**

| | Treatment ratio[a] (faster aspart/NovoRapid®) [95%CI] | | |
|---|---|---|---|
| | Children | Adolescents | Adults |
| Onset of Appearance | 0.53 [0.30;0.78] | 0.49 [0.34;0.65] | 0.45 [0.32;0.57] |
| Time to 50%$C_{max,IAsp}$ | 0.75 [0.58;0.94] | 0.79 [0.67;0.93] | 0.71 [0.62;0.80] |

[a] Ratios and the corresponding CIs were estimated using Fieller's method. **Number of subjects**: Faster aspart; 12 children, 13 adolescents and 15 adults, NovoRapid®; 12 children, 13 adolescents and 13 adults

小児及び青年期において、ノボラピッド®注よりも faster aspart で曝露の出現（onset of exposure）がより速く、初期の吸収速度がより増加し、faster aspart の初期の曝露量はより大きくなった。小児及び青年期において、血清中インスリン アスパルトの部分的な平均 AUC がノボラピッド®注よりも faster aspart で統計的に有意に大きかったのは、投与後最初の 30 分間であった。一方、成人の初期の曝露量は、投与後最初の 90 分間にわたってノボラピッド®注よりも faster aspart で統計的に有意に大きかった。$AUC_{IAsp,0\text{-}15min}$ 及び $AUC_{IAsp,0\text{-}30min}$ の製剤間の比は成人においてより大きい傾向があったものの、全体としては、faster aspart 及びノボラピッド®注の初期の曝露量に関する製剤間の比の平均は、小児、青年期及び成人で同程度であった。95%信頼区間が広範囲になった理由には、3888 試験では相対的に症例数が少ない（小児 12 例、青年期 13 例、成人 15 例）こと、また特に若い年齢グループでは変動が大きく、点推定値にある程度の不確実性が生じることも、可能性として考えられる（表 2.7.2.3-36）。

表 2.7.2.3-36　白人小児、青年期及び成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド® 注 投与後の、初期の曝露量の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3888 試験

| | Treatment ratio faster aspart/NovoRapid® [95%CI] | | |
|---|---|---|---|
| | Children | Adolescents | Adults |
| $AUC_{IAsp,0-15min}$ | 3.24 [1.62; 6.47] | 4.34 [2.47; 7.62] | 5.66 [3.58; 8.95] |
| $AUC_{IAsp,0-30min}$ | 1.78 [1.16; 2.75] | 1.98 [1.38; 2.85] | 2.47 [1.85; 3.30] |
| $AUC_{IAsp,0-1h}$ | 1.26 [0.95; 1.67] | 1.28 [0.99; 1.66] | 1.38 [1.17; 1.62] |
| $AUC_{IAsp,0-90min}$ | 1.11 [0.91; 1.35] | 1.12 [0.92; 1.38] | 1.15 [1.02; 1.30] |
| $AUC_{IAsp,0-2h}$ | 1.05 [0.90; 1.23] | 1.07 [0.90; 1.26] | 1.08 [0.97; 1.20] |

**Number of subjects**: Faster aspart; 12 children, 13 adolescents and 15 adults, NovoRapid®; 12 children, 13 adolescents and 13 adults.

インスリン アスパルトの総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）は、小児、青年期及び成人ともに faster aspart とノボラピッド®注で同様であった（表 2.7.2.3-37）。

表 2.7.2.3-37　白人小児、青年期及び成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 及びノボラピッド® 注 投与後の、総曝露量及び最高曝露量の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3888 試験

| | Treatment ratio faster aspart/NovoRapid® [95%CI] | | |
|---|---|---|---|
| | Children | Adolescents | Adults |
| $AUC_{IAsp,0-12h}$ | 0.97 [0.89;1.05] | 1.02 [0.95;1.09] | 0.97 [0.94;1.02] |
| $C_{max,IAsp}$ | 0.96 [0.79;1.17] | 1.04 [0.85;1.29] | 0.96 [0.87;1.07] |

**Number of subjects**: Faster aspart; 12 children, 13 adolescents and 15 adults, NovoRapid®; 12 children, 13 adolescents and 13 adults.

結論として、小児及び青年期でも成人と同様、曝露の出現がノボラピッド®注と比較して faster aspart で統計的に有意に速く、投与後初期の曝露量がより大きかった。また小児、青年期及び成人を通じて、インスリン アスパルトの総曝露量及び最高血清中濃度は faster aspart 及びノボラピッド®注で同様であった。

*年齢グループ間の違い*

Faster aspart の onset of appearance の推定値は、小児（5.2 分）、青年期（5.3 分）及び成人（5.5 分）を通じて同程度であった。Faster aspart の onset of appearance の年齢グループ間の比の推定値は、小児／成人で 0.95（95%信頼区間：0.45; 1.72）及び青年期／成人で 0.97（95%信頼区間：0.62; 1.59）であった〔Trial 3888（M 5.3.3.3）EOT Table 14.2.120〕。同様に、50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間の推定値は、小児（23.3 分）、青年期（24.8 分）及び成人（26.3 分）で同程度であった。50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間の年齢グループ

間の比の推定値は、小児／成人で 0.89（95%信頼区間：0.61; 1.22）及び青年期／成人で 0.94（95%信頼区間：0.76; 1.18）であった〔Trial 3888（M 5.3.3.3）EOT Table 14.2.122〕。

Faster aspart の総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）は成人と比較して小児で 41%小さかったが〔年齢グループ間の比（小児／成人）の推定値：0.59（95%信頼区間：0.50; 0.69）〕、最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）は年齢グループ間で有意な差はみられなかった〔小児／成人の比の推定値：0.91（95%信頼区間：0.70; 1.17）〕。成人と比較した青年期では総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）が 22%小さかったが〔青年期／成人の比の推定値：0.78（95%信頼区間：0.67; 0.90）〕、最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）は年齢グループ間で有意な差はみられなかった〔青年期／成人の比の推定値：0.99（95%信頼区間：0.77; 1.26）〕〔Trial 3888（M 5.3.3.3）EOT Table 14.2.100〕。ノボラピッド®注の結果も同様であった。

Faster aspart 及びノボラピッド®注ともに、インスリン アスパルトの総曝露量が成人と比較して小児及び青年期でより小さい理由の一部は、体重 kg あたりで投与された場合小児及び青年期ではインスリン アスパルトの絶対的用量がより少ない（それぞれ 47%及び 18%少ない）ことで説明できる可能性がある。厳密にはこの違いの原因は不明であるが、小児集団の発育変化が、インスリン アスパルトの吸収、分布、代謝及びクリアランスに影響を与え、それにより総曝露量に影響しうるということは知られている[21]。また、青年期及び成人と比較して、小児ではインスリン感受性の個人差が大きいこともよく知られている。これらの要素により、実際の臨床の場では、特に小児及び青年期の年齢グループで、個々の患者ごとのインスリン アスパルト用量の選択がより重要となってくる。

体重 kg あたりで投与された場合でも年齢グループ間で曝露量の差は生じうるが、その臨床的な重要性は明らかではない。注目すべきは、成人と比較すると小児及び青年期で総曝露量は低下したものの、この所見は faster aspart とノボラピッド®注ともに認められたという点である。また faster aspart は曝露の出現がノボラピッド®注よりも速く、初期の曝露量がより大きいが、これらの特徴も、成人と同様に小児及び青年期でも認められた。

### 高齢者

3891 試験では、1 型糖尿病の高齢者（65 歳以上）及び若年成人（18～35 歳）を対象に、単回投与（0.2 単位/kg）後の 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比較した。

また 3852 試験でも、インスリン アスパルト曝露量に対する年齢の影響を検討した。同試験では、標準食事負荷試験の食事開始後 1 時間及び 2 時間に採血した試料に基づき $AUC_{IAsp,\ total}$ を推定し、線形モデルを用いて解析した。

### *製剤間の違い*

3891 試験の高齢者において、onset of appearance の推定値（2.4 分）はノボラピッド®注と比較して faster aspart で 55%速く、50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間（18.2 分）は 35%速かった〔Trial 3891（M 5.3.3.3）EOT

Table 14.2.69 及び 14.2.71〕。また、初期の薬物動態曝露量はノボラピッド®注と比較して faster aspart で大きく、治験薬投与後最初の 15 分間でその差は最も大きかった。高齢者における総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）は、faster aspart とノボラピッド®注で同程度であった（表 2.7.2.3-38）。また 3852 試験での総曝露量でも、同様の結果が認められた（表 2.7.2.3-39 及び図 2.7.2.3-27）。

結論として、高齢者では曝露の出現（onset of exposure）がノボラピッド®注と比較して faster aspart で速く、初期のインスリン アスパルト曝露量は大きく、いずれにも統計的有意差が認められたものの、総曝露量及び最高血清中濃度は同程度であった。

表 2.7.2.3-38　白人高齢者における faster aspart 及びノボラピッド®注 投与後の $AUC_{IAsp}$ 及び $C_{max,IAsp}$ の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3891 試験

| Endpoint | Number of subjects | | Estimated mean | | Treatment ratio [95% CI] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart/NovoRapid® | |
| $AUC_{IAsp(0\text{-}15\ min)}$ (pmol*h/L) | 29 | 30 | 24.10 | 7.61 | 3.17 | [2.43;4.13] |
| $AUC_{IAsp(0\text{-}30\ min)}$ (pmol*h/L) | 29 | 30 | 87.42 | 46.89 | 1.86 | [1.53;2.27] |
| $AUC_{IAsp(0\text{-}1\ h)}$ (pmol*h/L) | 29 | 30 | 263.12 | 197.49 | 1.33 | [1.17;1.52] |
| $AUC_{IAsp(0\text{-}90\ min)}$ (pmol*h/L) | 29 | 30 | 427.78 | 355.61 | 1.20 | [1.08;1.34] |
| $AUC_{IAsp(0\text{-}2\ h)}$ (pmol*h/L) | 29 | 30 | 562.90 | 489.05 | 1.15 | [1.04;1.27] |
| $AUC_{IAsp(0\text{-}12\ h)}$ (pmol*h/L) | 29 | 30 | 929.09 | 880.19 | 1.05 | [0.98;1.14] |
| $C_{max,IAsp}$ | 29 | 30 | 406.90 | 367.56 | 1.11 | [1.00;1.23] |

Number of subjects: Faster aspart; 29 elderly subjects, NovoRapid®; 30 elderly subjects

*年齢グループ間の違い*

臨床薬理試験である 3891 試験では、faster aspart のインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）は若年成人と比較して高齢者で 30%大きく〔年齢間の比（高齢者／若年成人）の推定値：1.30（95%信頼区間：1.07; 1.57）〕、最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）は 28%高かった〔高齢者／若年成人の比の推定値：1.28（95%信頼区間：1.02; 1.61）〕〔Trial 3891（M 5.3.3.3）EOT Table 14.2.63〕。なお同様の年齢グループ間の差は、ノボラピッド®注の $AUC_{IAsp,0-12h}$〔高齢者／若年成人の比の推定値：1.32（95%信頼区間：1.09; 1.59）〕及び $C_{max,IAsp}$〔高齢者／若年成人の比の推定値：1.20（95%信頼区間：0.96; 1.50）〕でも認められた。

一方 3852 試験では、faster aspart 及びノボラピッド®注ともに、年齢に対する総曝露量の傾きは 0 に対して統計的な有意差がなく、加齢に伴う総曝露量の変化は認められなかった（図 2.7.2.3-27）。また総曝露量は faster aspart とノボラピッド®注で概ね同様であった（表 2.7.2.3-39）。

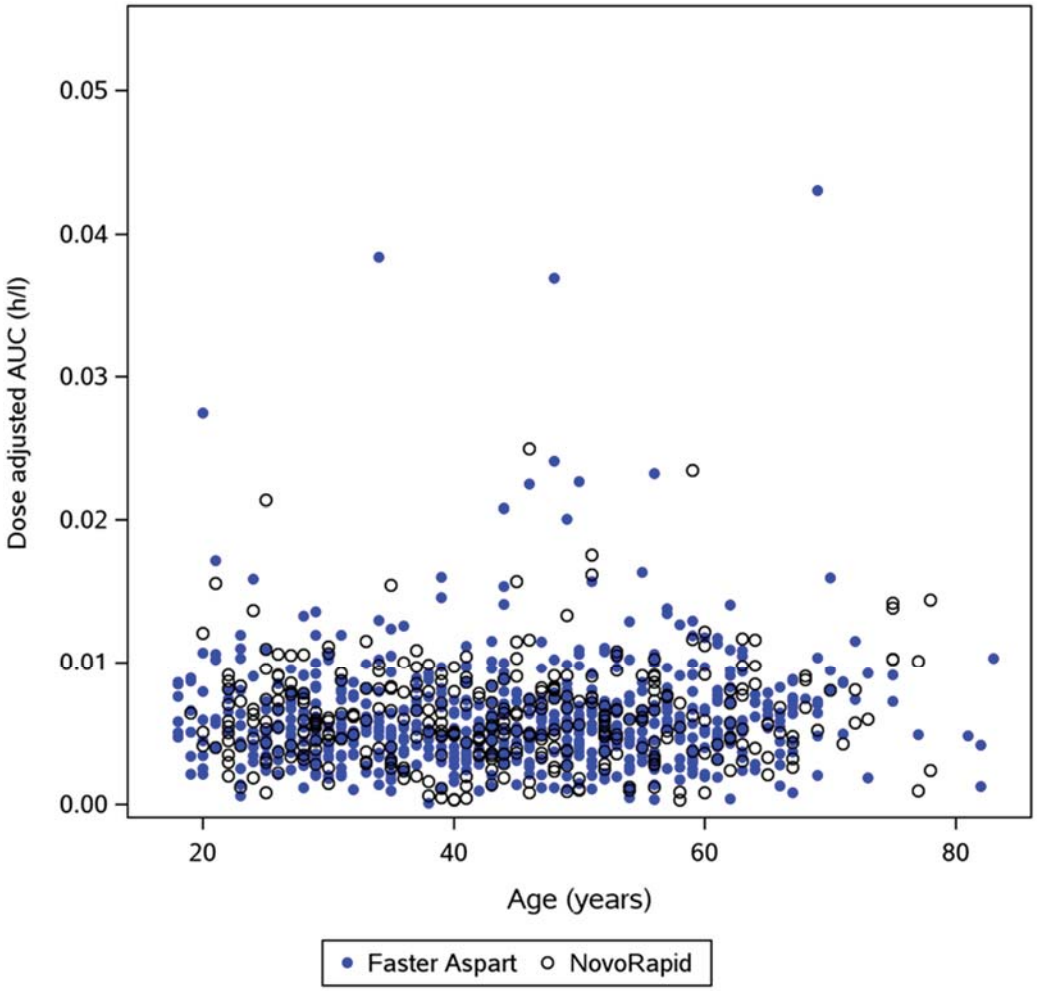



図 2.7.2.3-27　　成人 1 型糖尿病患者における、年齢に対するインスリン アスパルト総曝露量のモデル予測値、用量で補正済み：3852 試験

表 2.7.2.3-39　　成人 1 型糖尿病患者における、年齢に対する $AUC_{IAsp}$ のモデル予測値：3852 試験

| | Number of profiles | Estimated slope | [95% CI] | P-value |
|---|---|---|---|---|
| Faster aspart | 682 | 0.08 | [-0.06;0.22] | 0.241 |
| NovoRapid® | 348 | 0.05 | [-0.14;0.25] | 0.581 |

### 2.7.2.3.7.1.3　　腎機能障害

ベースラインでの腎機能障害の有無がインスリン アスパルト曝露量に影響を与えるかどうかを検討するため、3852 試験では、標準食事負荷試験の食事開始後 1 時間及び 2 時間に採血した薬物動態評価用の 2 試料から総曝露量（$AUC_{IAsp,total}$）を推定し、腎機能障害の異なるレベルにおいて線形モデルを用いて解析した（2.7.2.1.6.4.6 項）。

腎機能障害は Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス（$CL_{CR}$）に基づき分類し、被験者を正常な腎機能（$CL_{CR}$ >90 mL/min）、軽度の腎機能障害（$CL_{CR}$ 60-89 mL/min）及び中等度の腎機能障害（$CL_{CR}$ 30–59 mL/min）にグループ分けした[14,15]。

**製剤間の違い**

正常な腎機能ならびに軽度又は中等度の腎機能障害の 3 つのグループにおいて、faster aspart とノボラピッド®注で、用量で補正した総曝露量（$AUC_{IAsp, total}$）に差はみられなかった（表 2.7.2.3-40）。さらに、クレアチニンクリアランスと用量で補正した総曝露量の関連性を検討した時の傾き及び切片は、faster aspart とノボラピッド®注で同様であった。このことは、腎機能障害が用量で補正した総曝露量に及ぼす相対的影響が、faster aspart とノボラピッド®注で同程度であることを示唆している（表 2.7.2.3-41 及び付録 2.7.2.5.4、Table 9）。

**表 2.7.2.3-40　正常な腎機能ならびに軽度又は中等度の腎機能障害の成人 1 型糖尿病患者における総 $AUC_{IAsp}$（モデル予測値）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3852 試験**

| Endpoint $AUC_{IAsp, total}$ | Number of subjects | | Treatment ratio (95 % CI) Faster aspart/NovoRapid® | |
|---|---|---|---|---|
| | Faster Aspart | NovoRapid® | | |
| Normal renal function | 546 | 295 | 1.01 | [0.92;1.10] |
| Mild renal impairment | 115 | 45 | 0.87 | [0.69;1.10] |
| Moderate renal impairment | 21 | 8 | 1.17 | [0.70;1.96] |

**腎機能障害による違い**

Faster aspart 及びノボラピッド®注とも、腎機能の低下に伴い、用量で補正した総曝露量は増大した（すなわち、クレアチニンクリアランスに対する総曝露量に有意な負の傾きがあった）図 2.7.2.3-28 及び表 2.7.2.3-41）。クレアチニンクリアランスと総曝露量の関係に、製剤間で統計的に有意な違いはみられなかった（p=0.772）。しかしながら、特に軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者群の中で、用量で補正した総曝露量にばらつきが認められており、このことがクレアチニンクリアランスに対する総曝露量の傾きが負となった理由の一端である可能性はある。さらに、インスリンは常に個々の患者の必要性に従って用量調整されるべき薬剤である点も留意すべきである。

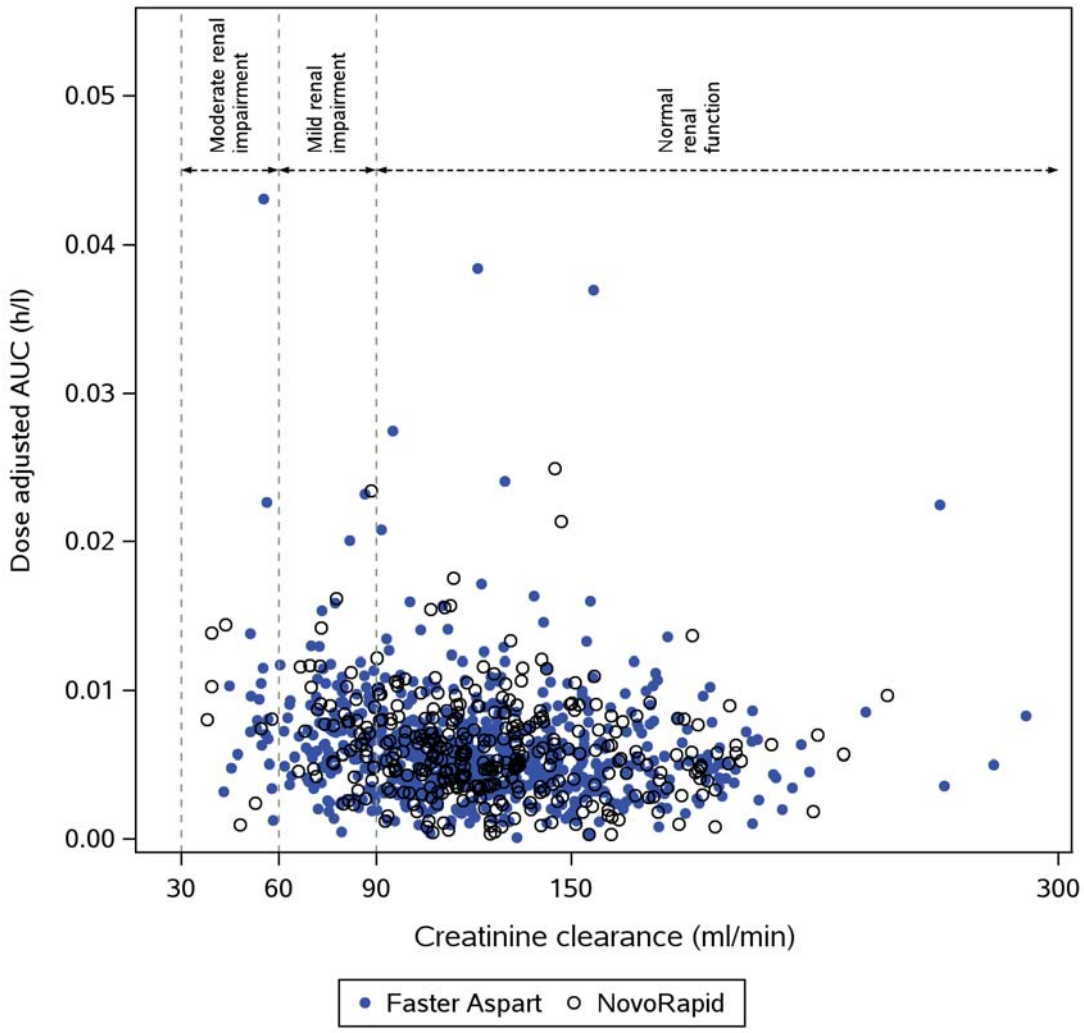



図 2.7.2.3-28　成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 又はノボラピッド®注投与後のクレアチニンクリアランスに対するインスリン アスパルト総曝露量（モデル予測値）、用量で補正済み：3852 試験

表 2.7.2.3-41　成人 1 型糖尿病患者におけるクレアチニンクリアランスに対する総 $AUC_{IAsp}$（モデル予測値）：3852 試験

| | Number of subjects | Estimated slope | [95% CI] | P-value |
|---|---|---|---|---|
| Faster aspart | 682 | -0.31 | [-0.46;-0.16] | <0.001 |
| NovoRapid® | 348 | -0.40 | [-0.63;-0.18] | <0.001 |
| **Faster aspart vs NovoRapid®** | | | | **0.772** |

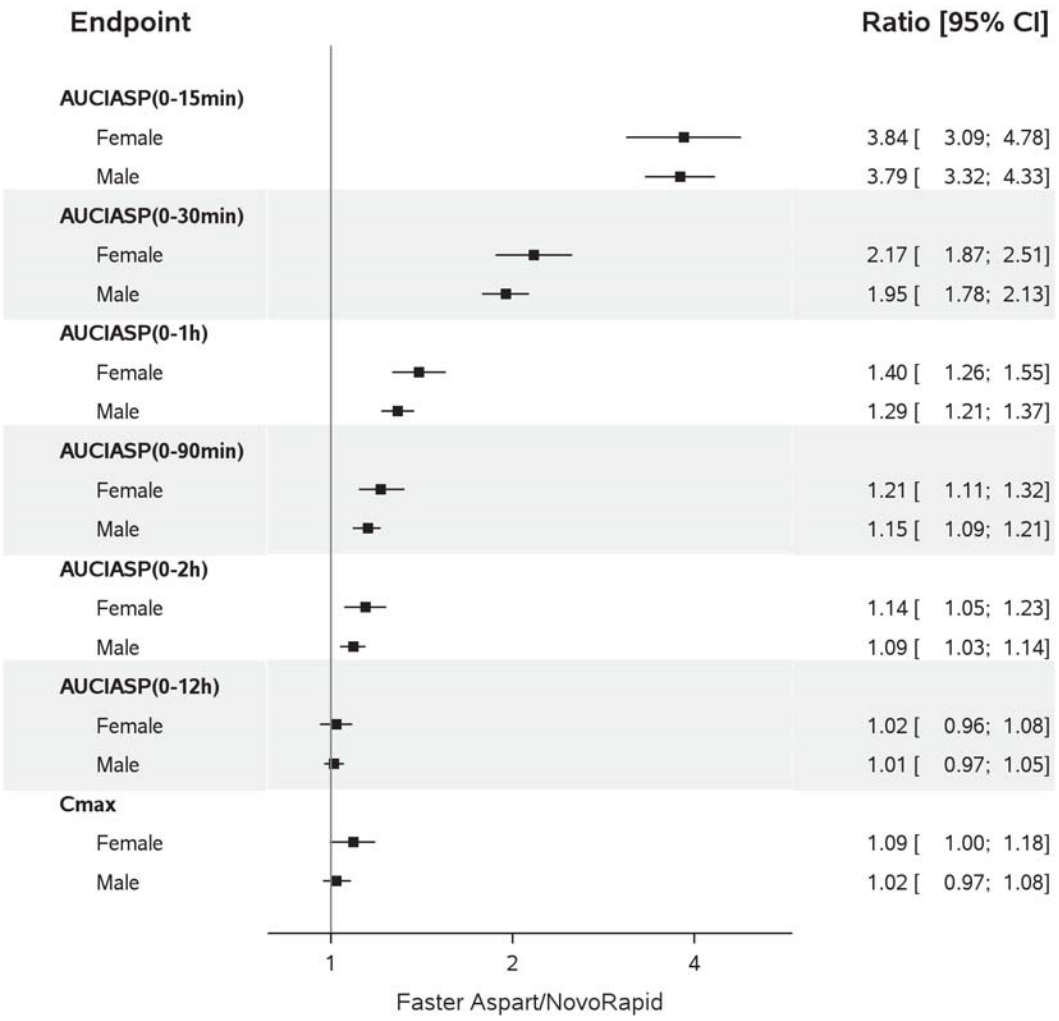
### 2.7.2.3.7.1.4　性別

**製剤間の違い**

3887（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）、3888（成人のみ）、3889、3891（若年成人のみ）、3921 及び 3978 試験の、白人 1 型糖尿病患者併合データにおける共変量解析では、体重 kg あたりで投与した場合、男女ともに投与後最初の 2 時間における初期のインスリン アスパルト曝露量がノボラピッド®注と比較して faster aspart でより大きかった（図 2.7.2.3-29）。

臨床薬理試験間を通じ、男女のいずれにおいても総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び最高曝露量（$C_{max,IAsp}$）に faster aspart とノボラピッド®注で差はみられなかった（図 2.7.2.3-29）。このことは 3852 試験によっても裏付けられ、同試験では faster aspart とノボラピッド®注の総曝露量の比の推定値（95%信頼区間）は、女性では 1.01（95%信頼区間：0.88; 1.16）及び男性では 0.98（95%信頼区間：0.88; 1.09）であった（付録 2.7.2.5.4、Table 4）。

結論として男女ともに、初期の曝露量は faster aspart がノボラピッド®注よりも大きく、また総曝露量及び最高曝露量は faster aspart とノボラピッド®注で概ね同程度であった。




**Note**: For $C_{max,IAsp}$ in female subjects, the lower limit of the 95% CI was below 1.00 and the p-value was 0.062.

図 2.7.2.3-29　白人成人 1 型糖尿病患者におけるインスリン アスパルト曝露量の製剤間の比の推定値（男女別）及び 95%信頼区間、体重で補正済み：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析

### 男女別の違い

Faster aspart 及びノボラピッド®注とも、初期の曝露量及び最高曝露量に男女間では差がみられなかった一方、いずれも総曝露量は男性と比較して女性で大きかった（表 2.7.2.3-42）。この結果は 3852 試験により裏付けられ、総曝露量の比の推定値（女性／男性）は faster aspart で 1.29（95%信頼区間：1.16; 1.44）及びノボラピッド®注で 1.25（95%信頼区間：1.07; 1.47）であった（付録 2.7.2.5.4、Table 4）。

表 2.7.2.3-42　白人成人 1 型糖尿病患者における、インスリン アスパルト曝露量の男女間の比の推定値及び 95%信頼区間、体重で補正済み：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析

| Endpoint | | Number of profiles | | Sex differences ratio (95 % CI) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Female | Male | Female/Male | |
| $AUC_{IAsp,0\text{-}15\ min}$ | Faster aspart | 98 | 253 | 1.15 | [0.81;1.63] |
| | NovoRapid® | 85 | 259 | 1.14 | [0.80;1.61] |
| $AUC_{IAsp,0\text{-}30\ min}$ | Faster aspart | 98 | 253 | 1.12 | [0.86;1.47] |
| | NovoRapid® | 85 | 259 | 1.01 | [0.77;1.32] |
| $AUC_{IAsp,0\text{-}1\ hr}$ | Faster aspart | 98 | 253 | 1.12 | [0.91;1.38] |
| | NovoRapid® | 85 | 259 | 1.03 | [0.84;1.27] |
| $AUC_{IAsp,0\text{-}90\ min}$ | Faster aspart | 98 | 253 | 1.12 | [0.94;1.35] |
| | NovoRapid® | 85 | 259 | 1.06 | [0.88;1.27] |
| $AUC_{IAsp,0\text{-}2\ hr}$ | Faster aspart | 98 | 253 | 1.14 | [0.97;1.35] |
| | NovoRapid® | 85 | 259 | 1.09 | [0.92;1.28] |
| $AUC_{IAsp,0\text{-}12\ hr}$ | Faster aspart | 98 | 253 | 1.14 | [1.01;1.29] |
| | NovoRapid® | 85 | 259 | 1.13 | [1.00;1.28] |
| $C_{max,IAsp}$ | Faster aspart | 98 | 253 | 1.11 | [0.94;1.31] |
| | NovoRapid® | 85 | 259 | 1.04 | [0.88;1.23] |

### 2.7.2.3.7.1.5　抗インスリン アスパルト抗体

臨床薬理試験では、初回の治験薬投与前に、総インスリン アスパルト抗体を測定した。3852 試験の総インスリン アスパルト抗体は、インスリン アスパルト特異抗体と、ヒトインスリン交叉抗体それぞれを測定し、両測定結果の和として求めた。本臨床概要中で報告する 3852 試験の総インスリン アスパルト抗体は、投与後 26 週の値である。

#### 製剤間の違い

抗インスリン アスパルト抗体価によって薬物動態パラメータの変動が影響を受けるかどうかを検討するため、臨床薬理試験の併合データでの薬物動態の差に対する総インスリン アスパルト抗体の影響について線形混合モデルを用いて解析した（2.7.2.1.6.4.6 項）。このモデルにより、3852 試験の投与後 26 週における総インスリン アスパルト抗体価の 25、50 及び 75 パーセンタイル〔それぞれ、6.0、13.1 及び 24.6%B/T（付録 2.7.2.5.4、Table 14）〕に基づき、総インスリン アスパルト抗体の 3 つのレベルにおける各種薬物動態エンドポイントの製剤間の比を算出した。臨床薬理試験における総インスリン アスパルト抗体価の分布〔25、50 及び 75 パーセンタイルがそれぞれ、3.6、9.6 及び 20.4%B/T（付録 2.7.2.5.3、Table 1）〕は、3852 試験と同様であった。加えて、3852 試験では、標準食事負荷試験の食事開始後 1 時間及び 2 時間に採血した薬物動態評価用の 2 試料から総曝露量（$AUC_{IAsp,total}$）を推定し、線形モデルを用いて解析した（2.7.2.1.6.4.6 項）

3852 試験での総インスリン アスパルト抗体レベルは、faster aspart とノボラピッド®注で同程度であった。同じく検証的試験である 4131 及び 4101 試験における faster aspart 又はノボラピッド®注投与期間の抗インスリン アスパルト抗体産生については、Module 2.7.4 に示す。

臨床薬理試験での白人成人 1 型糖尿病患者では総インスリン アスパルト抗体のすべてのレベルにおいて、投与後最初の 1 時間の初期曝露量はノボラピッド®注よりも faster aspart で大きかった（図 2.7.2.3-30 及び表 2.7.2.3-43、ならびに付録 2.7.2.5.3、Figure 31）。総インスリン アスパルト抗体が増加するにつれて $AUC_{IAsp,0-30min}$ の製剤間の差が大きくなる傾向がみられたが、総インスリン アスパルト抗体レベルによる $AUC_{IAsp,0-1h}$ の製剤間の差は軽微であった。

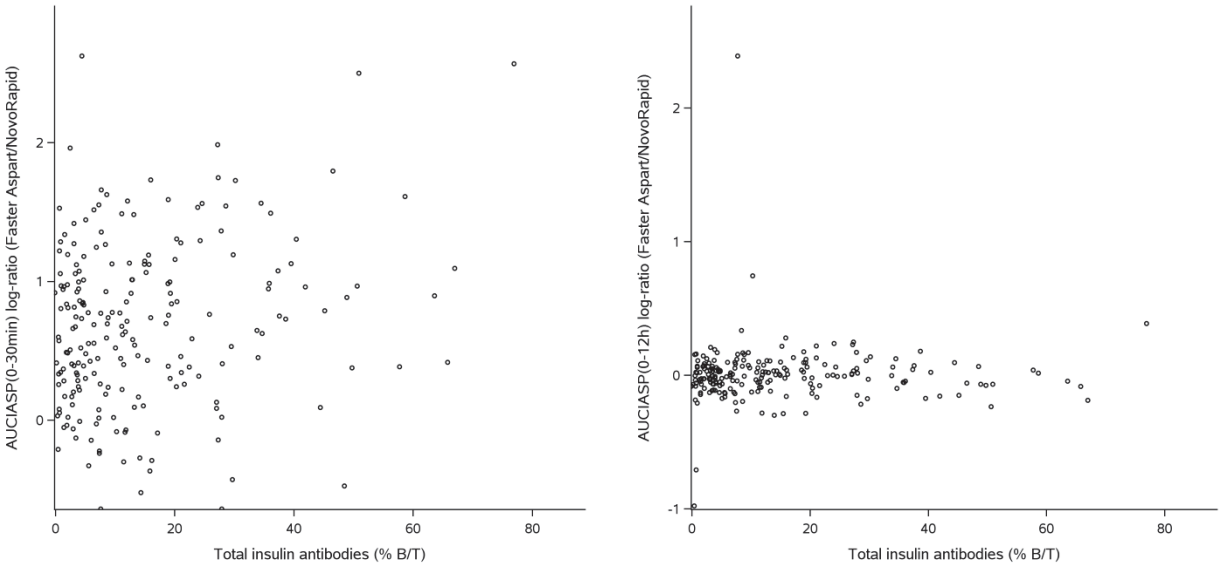



図 2.7.2.3-30　白人成人 1 型糖尿病患者における総インスリン アスパルト抗体に対する $AUC_{IAsp,0-30min}$（左）及び $AUC_{IAsp,0-12h}$（右）の患者ごとの製剤間の比（faster aspart／ノボラピッド®注）：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析

表 2.7.2.3-43　白人成人 1 型糖尿病患者の総インスリン アスパルト抗体価の各パーセンタイルにおけるインスリン 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：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析

| Endpoint | | Treatment ratio (95 % CI) Faster aspart/NovoRapid® | |
|---|---|---|---|
| $AUC_{IAsp,0\text{-}30\ min}$ | AB 25th percentile | 1.88 | [1.74;2.04] |
| | AB 50th percentile | 2.02 | [1.88;2.18] |
| | AB 75thpercentile | 2.21 | [2.01;2.41] |
| $AUC_{IAsp,0\text{-}1h}$ | AB 25th percentile | 1.26 | [1.19;1.34] |
| | AB 50th percentile | 1.33 | [1.26;1.40] |
| | AB 75th percentile | 1.41 | [1.32;1.50] |
| $AUC_{IAsp,0\text{-}12\ hr}$ | AB 25th percentile | 1.01 | [0.98;1.04] |
| | AB 50th percentile | 1.01 | [0.98;1.05] |
| | AB 75th percentile | 1.02 | [0.98;1.06] |
| $C_{max,IAsp}$ | AB 25th percentile | 1.02 | [0.97;1.07] |
| | AB 50th percentile | 1.04 | [1.00;1.09] |
| | AB 75th percentile | 1.07 | [1.01;1.13] |

**Number of profiles:** Faster aspart = 351, NovoRapid® = 344. **Note:** AB percentiles are based on the distribution in trial 3852.

臨床薬理試験間を通じて総インスリン アスパルト抗体価の順にデータを並べた時、3 つの四分位（パーセンタイル）のいずれにおいても、faster aspart とノボラピッド®注で総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）に差はみられなかった。Faster aspart とノボラピッド®注の最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）は、総インスリン アスパルト抗体の 25 及び 50 パーセンタイルでは同様だったが、75 パーセンタイルでは faster aspart がより大きかった（表 2.7.2.3-43、ならびに付録 2.7.2.5.3、Figure 30）。

3852 試験では、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ヒトインスリン交叉抗体それぞれの 25、50 及び 75 パーセンタイルにおいて、faster aspart とノボラピッド®注の総曝露量は同程度であった（表 2.7.2.3-44）。

表 2.7.2.3-44　成人 1 型糖尿病患者の総インスリン アスパルト抗体、インスリン アスパルト特異抗体及びヒトインスリン交叉抗体それぞれの各パーセンタイルにおけるインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,total}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3852 試験

| Endpoint $AUC_{IAsp,\ total}$ | Total insulin AB Treatment ratio (95 % CI) Faster aspart/NovoRapid® | | Specific insulin aspart AB Treatment ratio (95 % CI) Faster aspart/NovoRapid® | | Cross reacting AB Treatment ratio (95 % CI) Faster aspart/NovoRapid® | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AB 25th percentile | 0.98 | [0.82;1.17] | 1.07 | [0.91;1.26] | 0.97 | [0.81;1.16] |
| AB 50th percentile | 1.05 | [0.89;1.23] | 1.09 | [0.93;1.28] | 1.04 | [0.88;1.23] |
| AB 75th percentile | 1.13 | [0.95;1.35] | 1.13 | [0.96;1.34] | 1.12 | [0.94;1.34] |

**Number of subjects:** Faster aspart = 682, NovoRapid® = 348. Abbreviations: **AB**: antibody.

結論として、総インスリン アスパルト抗体レベルに関わらず、初期の曝露量はノボラピッド®注より faster aspart で大きかった。また総インスリン アスパルト抗体レベルを通じて、総曝露量は faster aspart とノボラピッド®注で概ね同程度であった。

**抗体価の違い**

白人被験者を対象とした臨床薬理試験（0.2 単位/kg、3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験）では、faster aspart 及びノボラピッド®注ともに、総インスリン アスパルト抗体価のレベルが増加するにつれて用量で補正した総曝露量に減少傾向がみられた（図 2.7.2.3-31）。

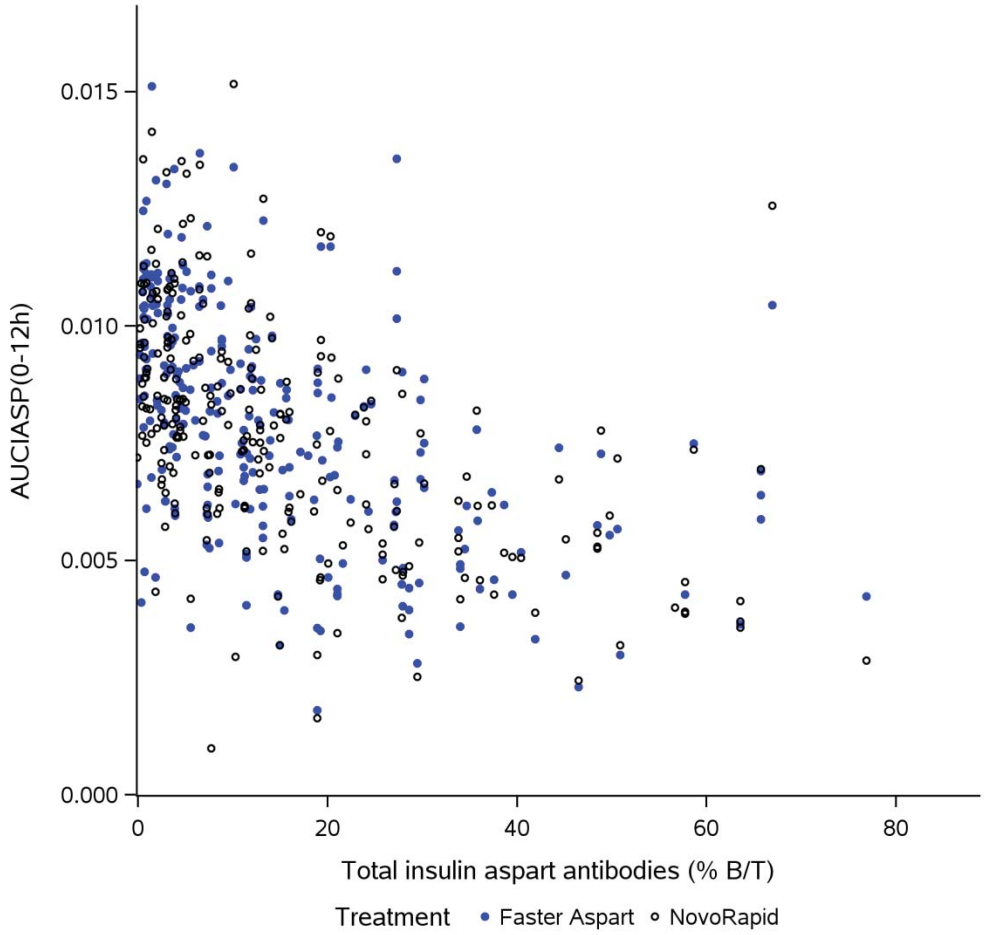



図 2.7.2.3-31　白人成人 1 型糖尿病患者の総インスリン アスパルト抗体価に対する、faster aspart 又はノボラピッド®注 投与後のインスリン アスパルト総曝露量のモデル予測値、用量で補正済み：3887、3888、3889、3891、3921 及び 3978 試験の併合解析

臨床薬理試験でみられた、抗インスリン アスパルト抗体価のレベル増加に伴って総曝露量が減少する傾向は、3852 試験においても認められ（図 2.7.2.3-32）、またその傾向は faster aspart 及びノボラピッド®注で同程度であった（付録 2.7.2.5.4、Table 4、5 及び 6）。

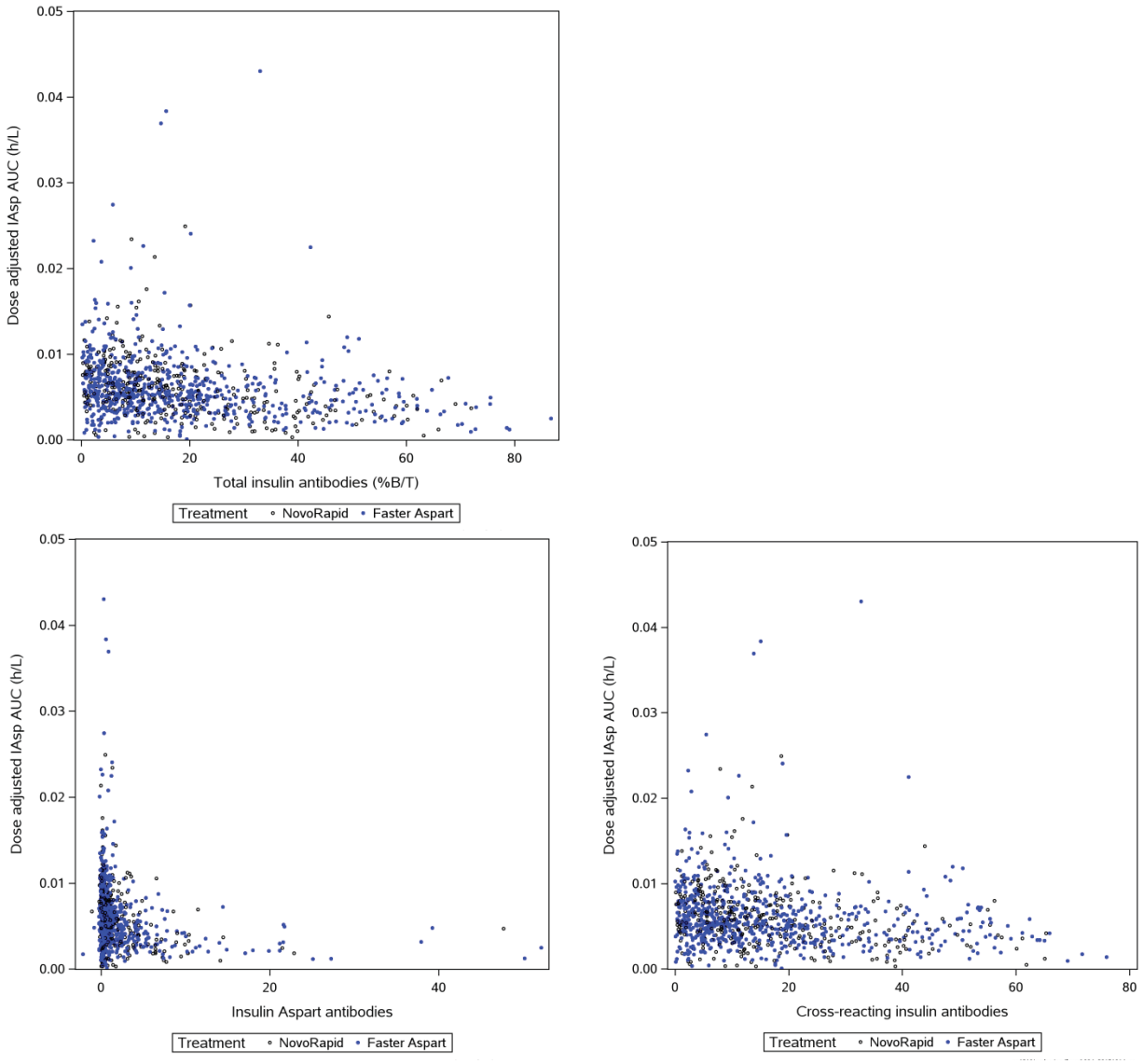



図 2.7.2.3-32　成人 1 型糖尿病患者における総インスリン アスパルト抗体価（上段）、インスリン アスパルト特異抗体価（下段左）及びヒトインスリン交叉抗体価（下段右）に対する、インスリン アスパルト総曝露量のモデル予測値、用量で補正済み：3852 試験

**総インスリン アスパルト濃度と遊離インスリン アスパルト濃度**

遊離インスリン アスパルト濃度が総インスリン アスパルト濃度よりも抗インスリン抗体レベルによる影響を受けづらいことは、文献でもよく知られており[11]、以下に示すデータからも確認された。結果として、遊離インスリン アスパルト濃度は生物学的に作用可能な状態のインスリン アスパルトの測定値としてより正確であり、インスリン アスパルトによる血糖降下作用の予測因子としてより優れていると考えられる。インスリン製剤で治療されている 1 型糖尿病患者の中でも、抗インスリン抗体のレベルには個人差があり、その個人差が薬物動態や薬力学的作用（特に薬物動態）の解釈を困難にする場合があるためである。

3891 及び 3978 試験の両臨床薬理試験では、白人成人 1 型糖尿病患者を対象に、総インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線及び遊離インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線、ならびに総インスリン アスパルト抗体も測定した。これにより、同じ被験者内での総インスリン アスパルト濃度プロファイルと遊離インスリン アスパルト濃度プロファイルの比較、ならびに総インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線及び遊離インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線それぞれから算出した総曝露量に対する総インスリン アスパルト抗体の影響の比較を可能にした。Faster aspart 及びノボラピッド®注の単回投与（0.2 単位/kg）を受けた 18～64 歳の成人患者 73 例のデータに基づく薬物動態解析の結果を、以下に示す。

3891 及び 3978 試験（併合データ）における総インスリン アスパルト濃度及び遊離インスリン アスパルト濃度の経時的推移を、患者ごと（図 2.7.2.3-33）及び平均（図 2.7.2.3-34）で示す。遊離インスリン アスパルト濃度と比較して、総インスリン アスパルト濃度は被験者間変動がより大きく、総インスリン アスパルトの値が全体的により高いことが示された。

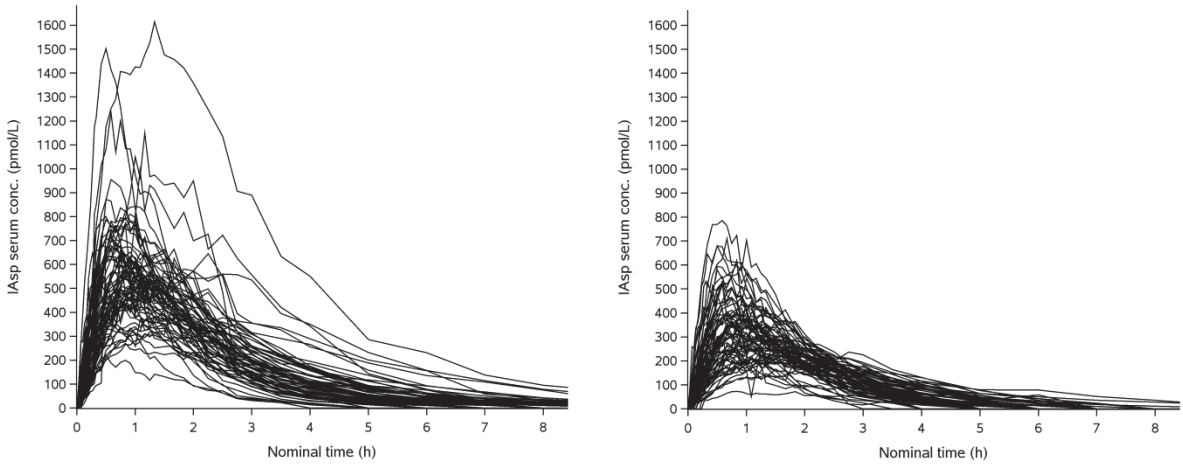



図 2.7.2.3-33　白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart（0.2 単位/kg）投与後の患者ごとの総インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（左）及び遊離インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（右）：3891 及び 3978 試験の併合解析

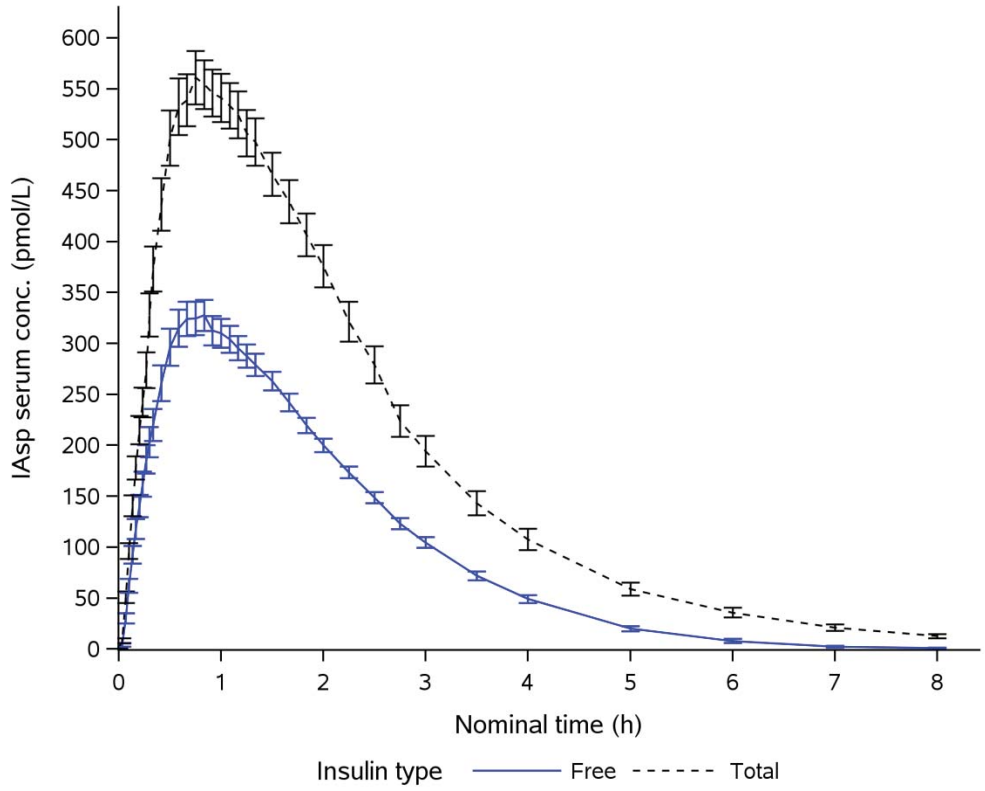



図 2.7.2.3-34　白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart（0.2 単位/kg）投与後の平均総インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線及び平均遊離インスリン アスパルト濃度－時間推移曲線（0～8 時間）：3891 及び 3978 試験の併合解析

Faster aspart（0.2 単位/kg）投与後の総インスリン アスパルト濃度及び遊離インスリン アスパルト濃度双方に基づく総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）を、総インスリン アスパルト抗体に対してプロットした（図 2.7.2.3-35）。同様の結果は、ノボラピッド®注投与時においても認められた（掲載省略）。これらのデータから、総インスリン アスパルト濃度を用いて推定した総曝露量は総インスリン アスパルト抗体レベルによる影響を受ける一方、遊離インスリン アスパルト濃度を用いて推定した総曝露量への総インスリン アスパルト抗体レベルによる影響はより少ないことが明確に示された。したがって、本臨床概要を通し、遊離インスリン アスパルト濃度に基づいてインスリン アスパルト曝露量を評価することの適切性が支持された。

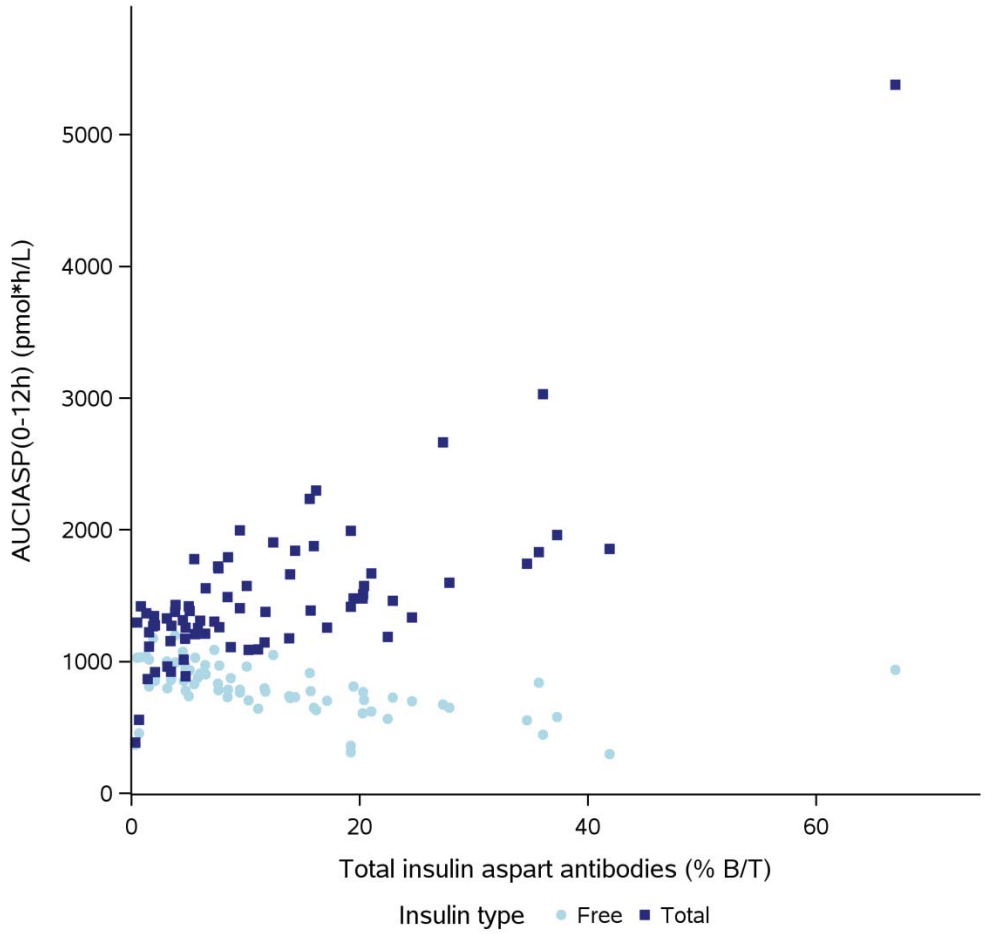



図 2.7.2.3-35　白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart（0.2 単位/kg）投与後の、総インスリン アスパルト抗体に対する遊離インスリン アスパルト（薄色）又は総インスリン アスパルト（濃色）の濃度－時間推移曲線に基づく $AUC_{IAsp,0-12h}$：3891 及び 3978 試験の併合解析

### 2.7.2.3.7.1.6　人種及び民族

**製剤間の違い**

人種及び民族を通じ、faster aspart とノボラピッド®注の総曝露量に有意な差はみられなかった（表 2.7.2.3-45）。なお黒人及びヒスパニック系の 1 型糖尿病患者は、症例数が限られているため結果の解釈に注意が必要である。

表 2.7.2.3-45　成人 1 型糖尿病患者における総曝露量（$AUC_{IAsp}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間、黒人、ヒスパニック系及び地域別：3852 試験

| Endpoint $AUC_{IAsp, total}$ | Number of subjects | | Treatment ratio (95 % CI) Faster aspart/NovoRapid® | |
|---|---|---|---|---|
| | Faster Aspart | NovoRapid® | | |
| Black | 13 | 8 | 0.73 | [0.43;1.26] |
| Hispanic | 52 | 16 | 0.74 | [0.53;1.05] |
| Non-Hispanic | 630 | 332 | 1.02 | [0.94;1.10] |
| North America | 393 | 203 | 1.03 | [0.93;1.14] |
| Europe | 289 | 145 | 0.97 | [0.86;1.10] |

人種／地域間の違い

Faster aspart とノボラピッド®注で、総曝露量は同程度であった。また faster aspart 及びノボラピッド®注のいずれも、黒人患者と白人患者の間での差はみられなかった。ヒスパニック系患者と非ヒスパニック系患者の間でも、faster aspart には差はなかった。しかしノボラピッド®注の総曝露量は、ヒスパニック系 16 例で非ヒスパニック系 332 例より大きかった（表 2.7.2.3-46）。

表 2.7.2.3-46　成人 1 型糖尿病患者における総曝露量（$AUC_{IAsp,total}$）の人種、民族及び地域間の比の推定値及び 95%信頼区間：3852 試験

| | Treatment Ratio [95% CI] | | |
|---|---|---|---|
| | Europe/North America | Black/White | Hispanic/non-Hispanic |
| Faster aspart | 0.99 [0.90; 1.09] | 0.76 [0.54; 1.06] | 1.06 [0.89; 1.27] |
| NovoRapid® | 1.06 [0.92; 1.21] | 1.05 [0.68; 1.62] | 1.45 [1.07; 1.97] |

**Number of subjects:** Faster aspart; Europe = 289, North America = 393, Black = 13, White =644, Hispanic = 52, Non-Hispanic = 630; NovoRapid®; Europe = 145, North America = 203, Black = 8, White =318, Hispanic = 16, Non-Hispanic = 332.

### 2.7.2.3.7.2　薬力学的作用特性に対する内因性要因の影響

#### 2.7.2.3.7.2.1　体容量指数（BMI）

製剤間の違い

3 つの BMI レベルのいずれにおいても、投与後最初の 2 時間における初期の血糖降下作用は faster aspart でノボラピッド®注より大きかった（図 2.7.2.3-36）。また、事前の予測では BMI の増加に伴ってインスリン抵抗性が高まると思われたものの、製剤間における初期の血糖降下作用の差は、BMI レベル間で同程度に留まった。これについては、製剤間における初期の曝露量の差が BMI の増加に伴って増大する（2.7.2.3.7.1.1 項）ことが影響している可能性が高いと考えられる。総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}12\ hours}$）及び最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）は、3 つの BMI レベルのいずれにおいても、faster aspart とノボラピッド®注で同程度であった。

結論として、すべての BMI レベルにおいて、faster aspart の初期の血糖降下作用はノボラピッド®注より大きかったが、総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は製剤間で同程度であった。

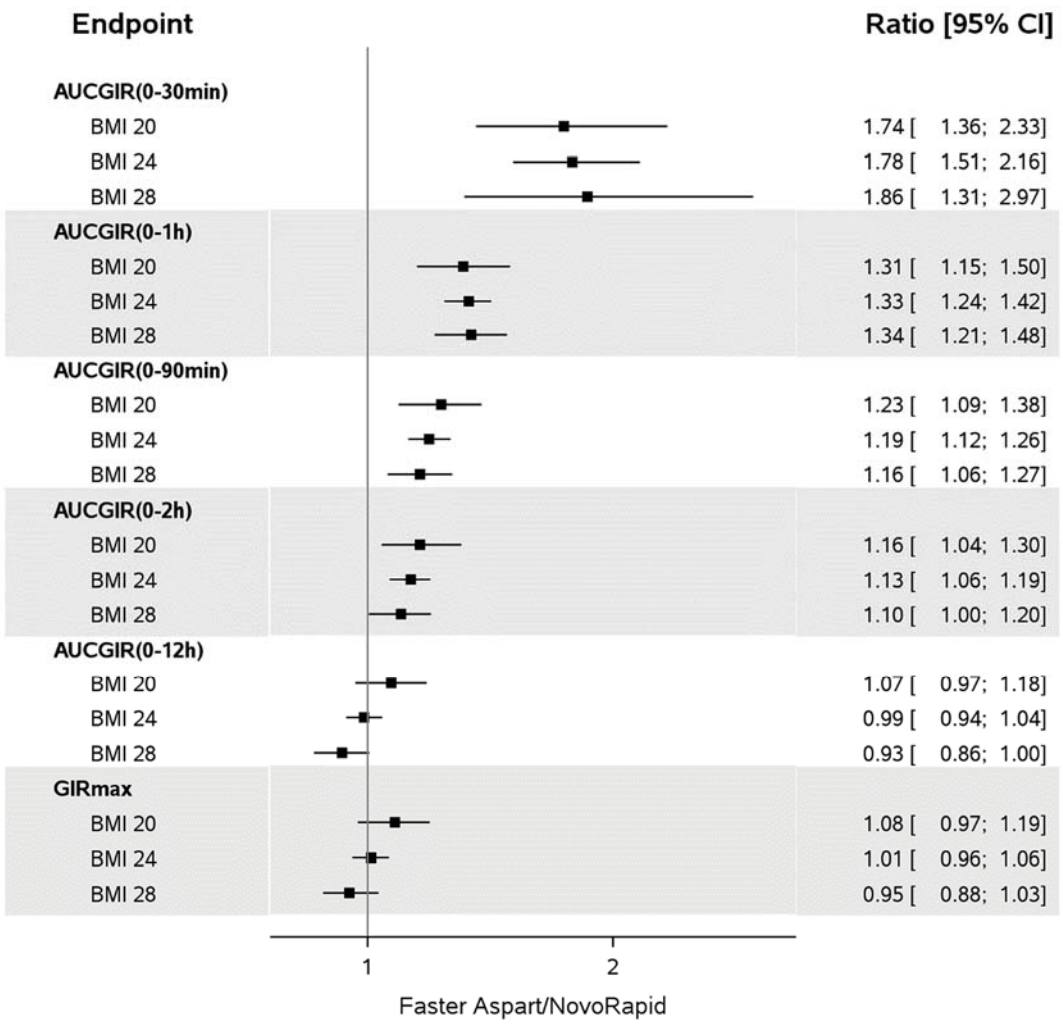



図 2.7.2.3-36　白人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間、BMI 別：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析

### BMI 間の違い

BMI の増加に伴ってインスリン抵抗性が高まることはよく知られているが、これと一致して faster aspart 及びノボラピッド®注とも、投与後初期の血糖降下作用、総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は予測どおり BMI の増加に伴って減少した（表 2.7.2.3-47）。

表 2.7.2.3-47　白人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の BMI 間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析

| | BMI ratio [95% CI] | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Endpoint** | Faster aspart | | NovoRapid® | |
| **$AUC_{GIR,0\text{-}30\ min}$** | | | | |
| BMI 20/BMI 24 | 1.24 | [1.10;1.38] | 1.28 | [1.03;1.53] |
| BMI 20/BMI 28 | 1.64 | [1.23;2.22] | 1.76 | [1.05;3.22] |
| BMI 24/BMI 28 | 1.32 | [1.11;1.61] | 1.38 | [1.03;2.11] |
| **$AUC_{GIR,0\text{-}1\ hour}$** | | | | |
| BMI 20/BMI 24 | 1.47 | [1.30;1.67] | 1.49 | [1.31;1.69] |
| BMI 20/BMI 28 | 2.04 | [1.61;2.58] | 2.09 | [1.65;2.64] |
| BMI 24/BMI 28 | 1.39 | [1.25;1.54] | 1.40 | [1.26;1.56] |
| **$AUC_{GIR,0\text{-}12\ hour}$** | | | | |
| BMI 20/BMI 24 | 1.14 | [1.04;1.25] | 1.05 | [0.96;1.16] |
| BMI 20/BMI 28 | 1.27 | [1.07;1.50] | 1.10 | [0.93;1.31] |
| BMI 24/BMI 28 | 1.11 | [1.03;1.21] | 1.05 | [0.97;1.13] |
| **$GIR_{max}$** | | | | |
| BMI 20/BMI 24 | 1.32 | [1.19;1.46] | 1.23 | [1.12;1.36] |
| BMI 20/BMI 28 | 1.67 | [1.39;2.00] | 1.48 | [1.23;1.77] |
| BMI 24/BMI 28 | 1.26 | [1.16;1.37] | 1.19 | [1.10;1.30] |

**Number of profiles:** Faster aspart = 253, NovoRapid® = 248.

### 2.7.2.3.7.2.2　年齢

#### 小児及び青年期

*製剤間の違い*

3888 試験では、小児における食事負荷試験中の血糖降下作用は、faster aspart がノボラピッド®注より大きかった（表 2.7.2.3-48 及び図 2.7.2.3-37）。青年期においては、faster aspart の初期のインスリン アスパルト曝露量がノボラピッド®注より大きな値を示したものの、食事負荷試験中の血糖降下作用については、faster aspart がより大きいことを示す結果は得られなかった。成人では、食事負荷試験中の血糖降下作用は faster aspart がノボラピッド®注よりも大きめであった。食事負荷試験中の薬力学的作用に関し、年齢グループと製剤の間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（$PG_{1h}$ で p=0.56、$\Delta PG_{av,0-1h}$ で p=0.15、$\Delta PG_{av,0-2h}$ で p=0.32）〔Trial 3888（M 5.3.3.3）EOT Table 14.2.52 及び 14.2.53〕。

表 2.7.2.3-48　白人小児、青年期及び成人における食事負荷試験の間の血漿中グルコースの製剤間の差（faster aspartーノボラピッド®注）の推定値及び 95%信頼区間：3888 試験

| | Children | | Adolescents | | Adults | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $PG_{1h}$ | -1.87 mmol/L | [-3.71;-0.04] | -0.64 mmol/L | [-2.26;0.97] | -1.10 mmol/L | [-2.64;0.44] |
| | -33.75 mg/dL | [-66.97; -0.72] | -11.55 mg/dL | [-40.79;17.51] | -19.86 mg/dL | [-47.65;7.94] |
| $PG_{2h}$ | -1.30 mmol/L | [-3.66;1.06] | -0.09 mmol/L | [-2.72;2.54] | -0.29 mmol/L | [-2.31;1.74] |
| | -23.47 mg/dL | [-66.06;19.13] | -1.62 mg/dL | [-49.1;45.85] | -5.23 mg/dL | [-41.70;31.41] |
| $\Delta PG_{av,0–1h}$ | -1.18 mmol/L | [-1.93;-0.43] | -0.27 mmol/L | [-0.95;0.40] | -0.31 mmol/L | [-1.48;0.86] |
| | -21.30 mg/dL | [-34.84;-7.76] | -4.87 mg/dL | [-17.15;7.22] | -5.6 mg/dL | [-26.71;15.52] |
| $\Delta PG_{av,0–2h}$ | -1.50 mmol/L | [-2.79;-0.20] | -0.20 mmol/L | [-1.55;1.15] | -0.57 mmol/L | [-1.83;0.69] |
| | -27.08 mg/dL | [-50.36;-3.61] | -3.61 mg/dL | [-27.98;20.76] | -10.29 mg/dL | [-33.03;12.45] |
| $\Delta PG_{max}$ | -1.56 mmol/L | [-3.06;-0.05] | -0.57 mmol/L | [-1.45;0.31] | -0.78 mmol/L | [-2.15;0.60] |
| | -28.16 mg/dL | [-55.23;-0.90] | -10.29 mg/dL | [-26.17;5.60] | -14.08 mg/dL | [-38.81;10.83] |

**Number of subjects**: Faster aspart; 12 children, 12 adolescents and 15 adults, NovoRapid®; 12 children, 13 adolescents and 13 adults.

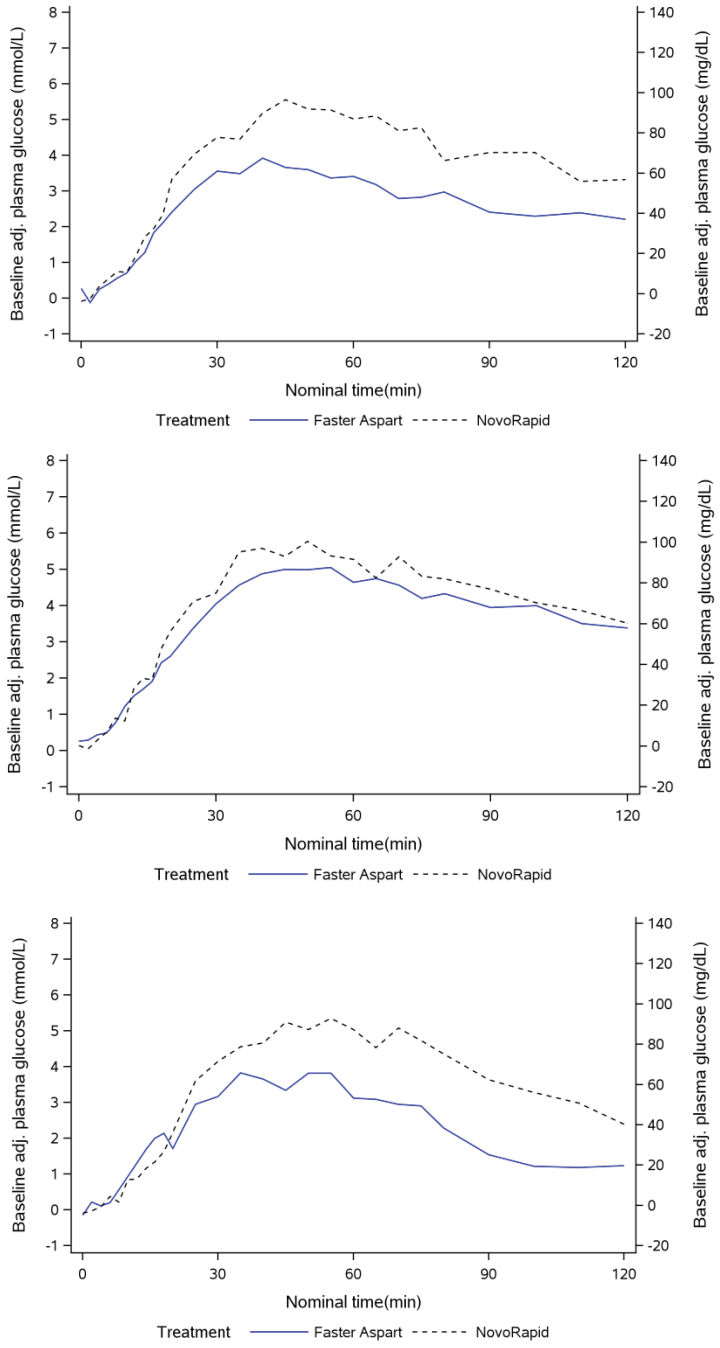



図 2.7.2.3-37　　白人小児（上）、青年期（中）及び成人（下）における平均血漿中グルコース濃度－時間推移曲線（0～2 時間）、ベースライン補正済み：3888 試験

*年齢グループ間の違い*

3888 試験の faster aspart では、食事負荷試験開始 1 時間及び 2 時間の平均食後血糖増加量及び平均血糖値は、小児と成人の間、ならびに青年期と成人の間とも同様であった。年齢グループと製剤の交互

作用の検定の結果、年齢グループによる薬力学的作用エンドポイントへの効果に、製剤間で有意な違いは認められなかった（$\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$ で p=0.32、$\Delta PG_{max}$ で p=0.47）〔Trial 3888（M 5.3.3.3）Table 11-11〕。

### 高齢者

#### *製剤間の違い*

高齢者において、faster aspart の作用の発現はノボラピッド®注より約 10 分速く〔Faster aspartーノボラピッド®注の差の推定値：-10.17（95%信頼区間：-15.29; -5.06）〕、50%$GIR_{max}$ 到達時間は faster aspart がノボラピッド®注より約 6 分速かった〔Faster aspartーノボラピッド®注の差の推定値：-5.58（95%信頼区間：-8.99; -2.17）〕〔Trial 3891（M 5.3.3.3）Table 11-14〕。また、初期の血糖降下作用はノボラピッド®注よりも faster aspart で大きかった（表 2.7.2.3-49）。高齢者においても、総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0-12h}$）及び最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）は、faster aspart とノボラピッド®注で同程度であった。

表 2.7.2.3-49　白人高齢者における faster aspart 及びノボラピッド®注皮下投与後の血糖降下作用（$AUC_{GIR}$ 及び $GIR_{max}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3891 試験

| Endpoint | Estimated mean | | Treatment ratio [95% CI] |
|---|---|---|---|
| | Faster aspart | NovoRapid® | Faster aspart/NovoRapid® |
| $AUC_{GIR,0\text{-}30\ min}$ (mg/kg) | 44.72 | 21.41 | 2.09 [1.37;4.66] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}1\ h}$ (mg/kg) | 149.10 | 105.33 | 1.42 [1.14;1.75] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}90\ min}$ (mg/kg) | 283.05 | 229.53 | 1.23 [1.03;1.47] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}2\ h}$ (mg/kg) | 433.08 | 362.00 | 1.20 [1.00;1.43] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}12\ h}$ (mg/kg) | 1136.68 | 1012.51 | 1.12 [0.94;1.35] |
| $GIR_{max}$ (mg/kg*min) | 5.55 | 4.91 | 1.13 [0.96;1.33] |

**Number of subjects**: Faster aspart = 21 elderly subjects, NovoRapid® = 22 elderly subjects.

結論として、高齢者の 1 型糖尿病患者では faster aspart による血糖降下作用の発現がノボラピッド®注より速く、初期の血糖降下作用もより大きかったが、総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は同程度であった。高齢者における、faster aspart の GIR プロファイルがノボラピッド®注と比較して左にシフトする程度は、成人 1 型糖尿病患者（2.7.2.3.4.1.6 項）と同様であった。

#### *年齢グループ間の違い*

Faster aspart の総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は、高齢者と若年成人で同程度であった（表 2.7.2.3-50）。ノボラピッド®注でも同様の所見であり、製剤と年齢グループの間に統計的に有意な交互作用はみられなかった（$AUC_{GIR,0\text{-}12h}$ で p=0.403、$GIR_{max}$ で p=0.430）〔Trial 3891（M 5.3.3.3）EOT Table 14.2.29〕。

表 2.7.2.3-50　白人高齢者及び若年成人における faster aspart 皮下投与後の $AUC_{GIR}$ 及び $GIR_{max}$ の年齢グループ間の比の推定値及び 95%信頼区間：3891 試験

| **Endpoint** | **Estimated mean** | | **Treatment ratio [95% CI]** |
|---|---|---|---|
| | Elderly | Younger adults | Geriatric/Younger adults |
| $AUC_{GIR,0\text{-}12\ h}$ (mg/kg) | 1136.68 | 1227.45 | 0.93 [0.73;1.17] |
| $GIR_{max}$ (mg/kg*min) | 5.55 | 6.53 | 0.85 [0.66;1.10] |

**Number of subjects**: Faster aspart = 21 elderly subjects, NovoRapid® = 22 elderly subjects.

### 2.7.2.3.7.2.3　性別

**製剤間の違い**

成人 1 型糖尿病患者では男性及び女性とも、faster aspart 投与後最初の 2 時間における初期の血糖降下作用はノボラピッド®注より大きく、製剤間の差は男女で同程度であった（図 2.7.2.3-38）。さらに、総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は、男女ともに faster aspart とノボラピッド®注で同程度であった。

結論として、男女ともに faster aspart 投与後初期の血糖降下作用はノボラピッド®注より大きく、総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は男女ともに faster aspart 及びノボラピッド®注で概ね同程度であった。

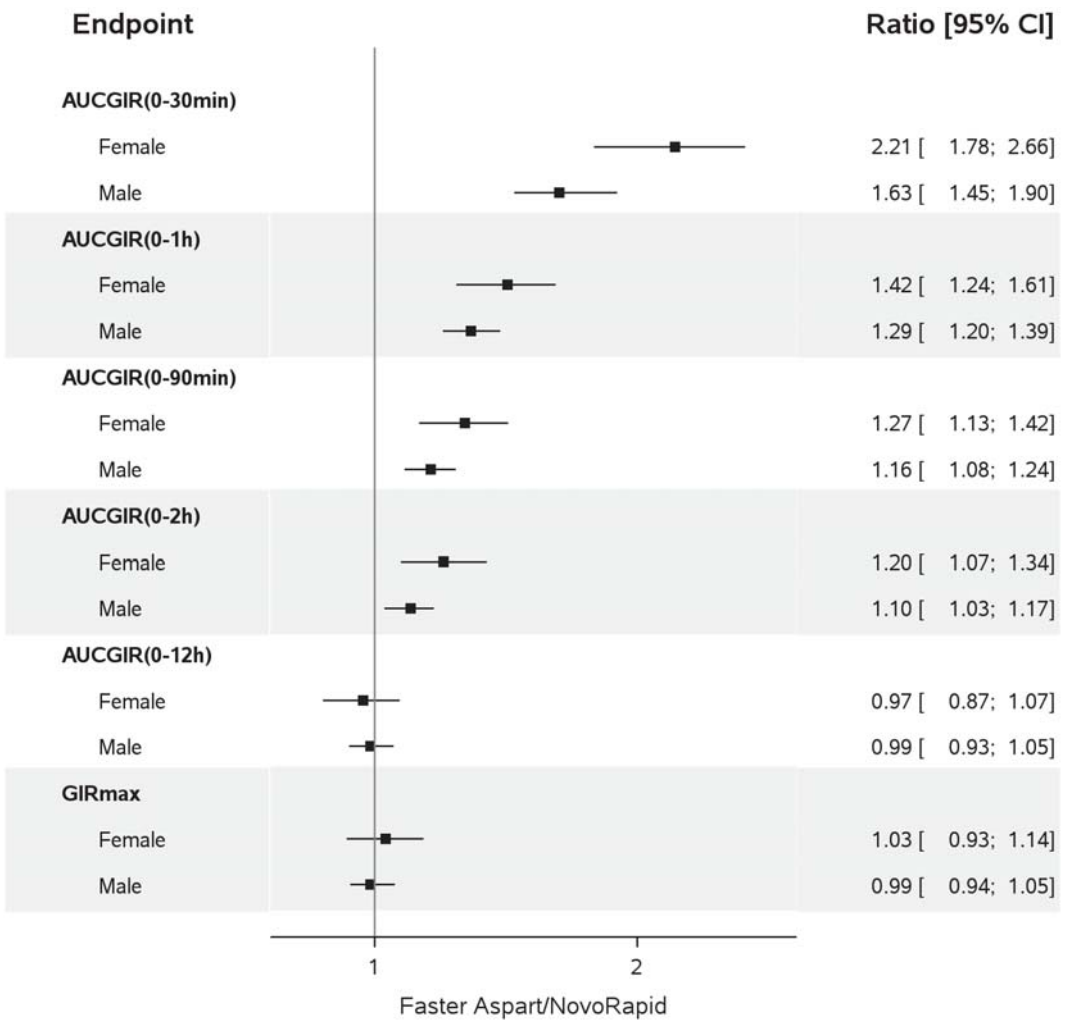



図 2.7.2.3-38　白人成人 1 型糖尿病患者における男女別の平均血糖降下作用の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析

### 性別間の違い

投与後初期の血糖降下作用、最大血糖降下作用及び総血糖降下作用は、faster aspart とノボラピッド® 注ともに男女間で概ね同程度であった（表 2.7.2.3-51）。

表 2.7.2.3-51　白人成人 1 型糖尿病患者における血糖降下作用の男女間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析

| Endpoint | | Number of profiles | | Sex ratio (95 % CI) |
|---|---|---|---|---|
| | | Female | Male | Female/Male |
| $AUC_{GIR,0\text{-}30\ min}$ | Faster aspart | 61 | 192 | 1.08 [0.95;1.18] |
| | NovoRapid® | 49 | 199 | 0.79 [0.65;1.01] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}1\ hr}$ | Faster aspart | 61 | 192 | 0.92 [0.76;1.12] |
| | NovoRapid® | 49 | 198 | 0.84 [0.69;1.02] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}90\ min}$ | Faster aspart | 61 | 192 | 0.89 [0.74;1.09] |
| | NovoRapid® | 49 | 199 | 0.82 [0.67;1.00] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}2\ hr}$ | Faster aspart | 61 | 192 | 0.89 [0.74;1.08] |
| | NovoRapid® | 49 | 199 | 0.81 [0.67;0.98] |
| $AUC_{GIR,0\text{-}12\ hr}$ | Faster aspart | 61 | 192 | 0.87 [0.76;0.99] |
| | NovoRapid® | 49 | 199 | 0.89 [0.78;1.02] |
| $GIR_{max}$ | Faster aspart | 61 | 192 | 0.88 [0.75;1.02] |
| | NovoRapid® | 49 | 199 | 0.85 [0.73;0.99] |

### 2.7.2.3.7.2.4　抗インスリン アスパルト抗体

#### 製剤間の違い

総インスリン アスパルト抗体価の順に並べた時、四分位のいずれにおいても、faster aspart 投与後最初の 1 時間における初期の血糖降下作用はノボラピッド®注より大きかった（表 2.7.2.3-52）。初期の血糖降下作用についての製剤間の比は、総インスリン アスパルト抗体価の四分位の 3 点において同程度であった。総血糖降下作用及び最大血糖降下作用はともに、総インスリン アスパルト抗体価の四分位すべてにおいて faster aspart とノボラピッド®注で同程度であった。

結論として、総インスリン アスパルト抗体価のレベルを通じて、faster aspart の初期の血糖降下作用はノボラピッド®注より大きく、総血糖降下作用は faster aspart とノボラピッド®注で概ね同程度であった。

表 2.7.2.3-52　白人成人 1 型糖尿病患者の総インスリン アスパルト抗体価の各パーセンタイルにおける血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）の製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析

| **Endpoint** | | **Treatment ratio (95 % CI) Faster aspart/NovoRapid®** | |
|---|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0-1h}$ | AB 25th percentile | 1.30 | [1.21;1.40] |
| | AB 50th percentile | 1.33 | [1.24;1.42] |
| | AB 75thpercentile | 1.36 | [1.25;1.47] |
| $AUC_{GIR,0-12h}$ | AB 25th percentile | 0.97 | [0.92;1.03] |
| | AB 50th percentile | 0.99 | [0.94;1.04] |
| | AB 75th percentile | 1.00 | [0.94;1.07] |
| $GIR_{max}$ | AB 25th percentile | 0.98 | [0.93;1.04] |
| | AB 50th percentile | 1.01 | [0.96;1.06] |
| | AB 75th percentile | 1.04 | [0.98;1.10] |

**Number of profiles:** Faster aspart = 253, NovoRapid® = 248. **Abbreviation**: AB= antibody

### 抗体価の違い

総インスリン アスパルト抗体価に対する faster aspart 及びノボラピッド®注の総血糖降下作用及び最大血糖降下作用を、図 2.7.2.3-39 及び付録 2.7.2.5.3、Figure 53 にそれぞれ示す。Faster aspart 及びノボラピッド®注の総血糖降下作用はいずれも、総インスリン アスパルト抗体価のレベルによる影響を受けたとは考えられなかった（表 2.7.2.3-53）。しかし総インスリン アスパルト抗体価が高くなると、抗体価 25 パーセンタイルの被験者と比較して $GIR_{max}$ が若干小さく、ノボラピッド®注では有意差も認められた。

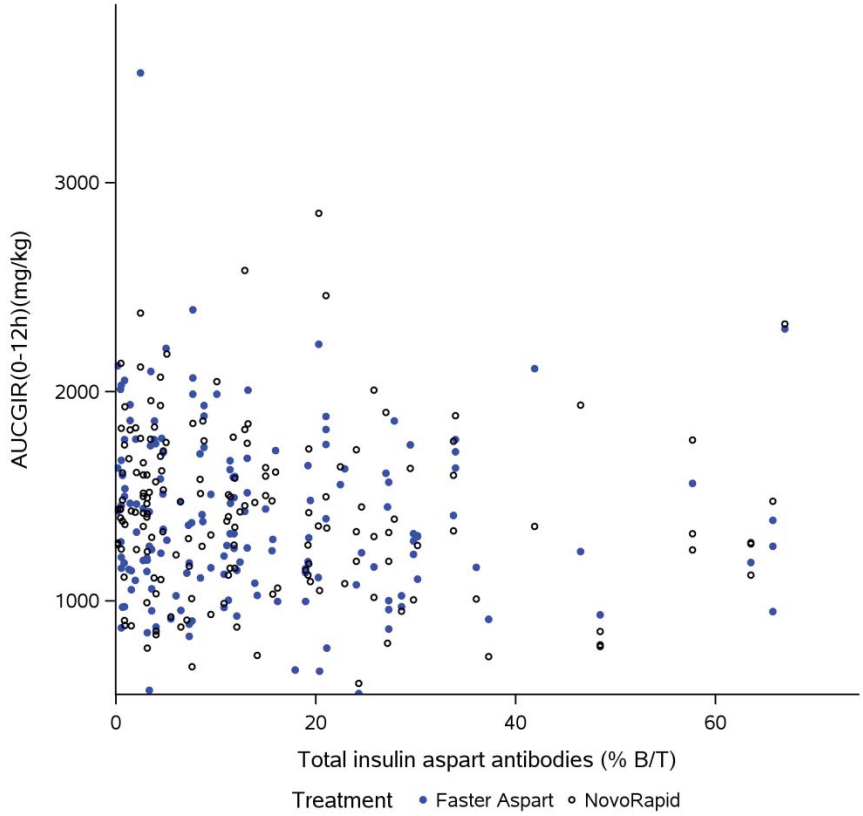



図 2.7.2.3-39　白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 又はノボラピッド®注（0.2 単位/kg）投与後の総インスリン アスパルト抗体価に対する総血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析

表 2.7.2.3-53　白人成人 1 型糖尿病患者の総インスリン アスパルト抗体価の各パーセンタイル間における血糖降下作用（$AUC_{GIR}$）の比の推定値及び 95%信頼区間：3887、3891 及び 3978 試験の併合解析

| **Endpoint** | | **Total anti-insulin aspart antibody AB ratio (95 % CI) 50th/25th percentile** | **Total anti-insulin aspart antibody AB ratio (95 % CI) 75th/25th percentile** |
|---|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0-12h}$ | Faster aspart | 0.99 [0.96;1.03] | 0.99 [0.92;1.06] |
| | NovoRapid® | 0.98 [0.95;1.01] | 0.96 [0.89;1.03] |
| $GIR_{max}$ | Faster aspart | 0.98 [0.94;1.02] | 0.96 [0.89;1.04] |
| | NovoRapid® | 0.96 [0.92;0.99] | 0.91 [0.84;0.98] |

**Number of profiles:** Faster aspart = 253, NovoRapid® = 248. Abbreviation: AB=antibody.

### 2.7.2.3.8　　薬物動態及び薬力学的作用の特性間の関係

白人成人 1 型糖尿病患者を対象とした 3887 試験では、治療域の範囲内（0.1、0.2 及び 0.4 単位/kg）における faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討した。すなわち、得られた薬物動態特性及び薬力学的作用の特性は、実際の治療の一端を反映したものと考えられる。

Faster aspart に追加されている添加物は、製剤の薬物動態特性をノボラピッド®注と比較して左にシフトさせ、血糖降下作用の発現をより速めた。検討した用量範囲の faster aspart では、予測されたとおり、1 型糖尿病患者の総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）と総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}12h}$）の間、ならびに $C_{max,IAsp}$ と $GIR_{max}$ の間に相関が認められた（図 2.7.2.3-40）。これは $AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$ 及び $AUC_{GIR,0\text{-}12h}$ 双方が、用量の増加に伴いほぼ比例的に増大していることからも裏付けられる。

Faster aspart の総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）と総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0\text{-}12h}$）の相関は、ノボラピッド®注と同程度であった（データ提示せず）。

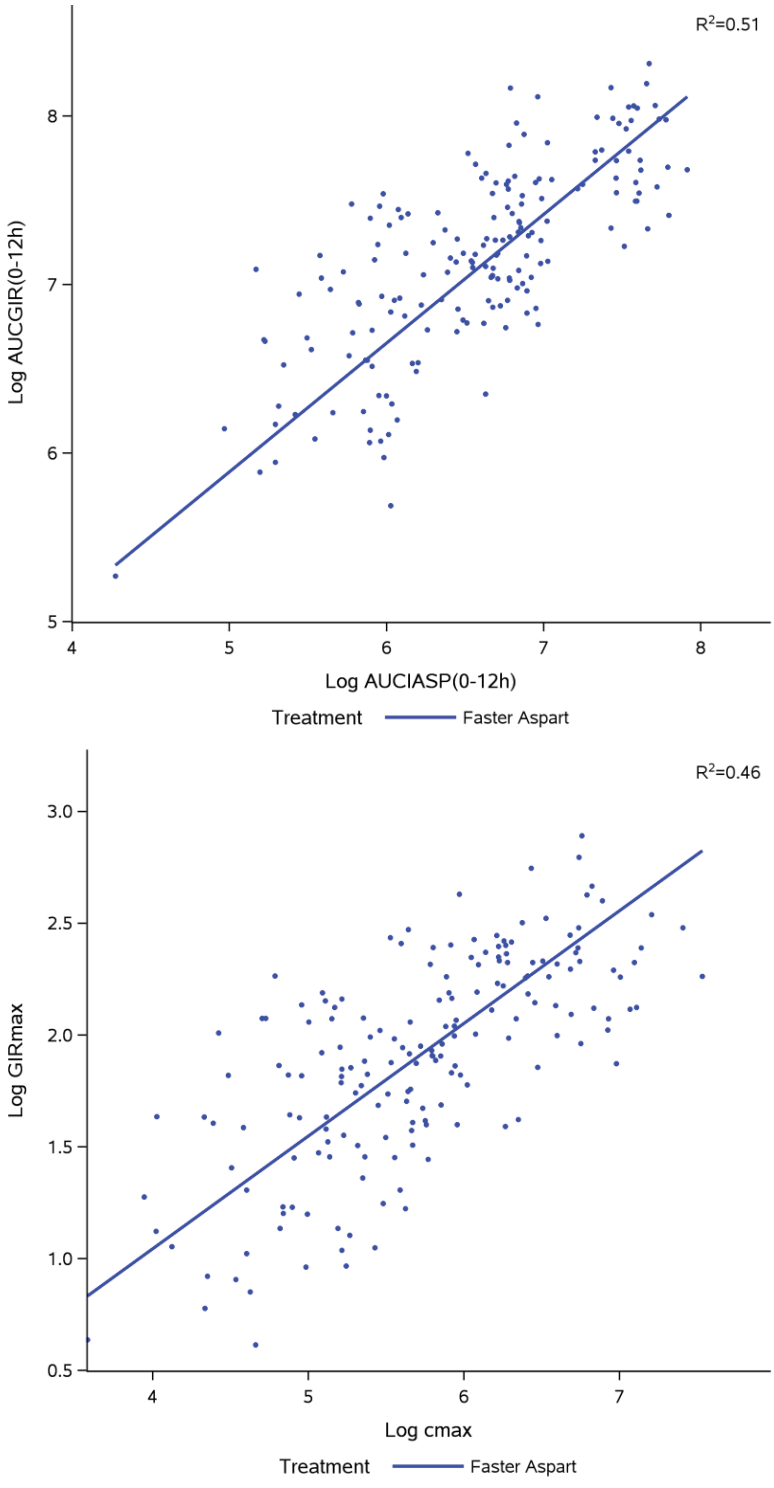



図 2.7.2.3-40　白人成人 1 型糖尿病患者における faster aspart 投与後のインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）に対する総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0-12h}$）（上）、及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）に対する最大血糖降下作用（$GIR_{max}$）（下）について推定された回帰直線（対数表示）：3887 試験

### 2.7.2.3.9　推奨用法・用量

Faster aspart は他のインスリン製剤と同様、個々の患者のインスリン需要と、投与量の漸増に対する血糖値の反応性に基づいて用量を判断すべきである。

投与法、開始用量及び用量調節アルゴリズムは検証的試験で検討し、Module 2.7.3 で議論した。

他の Bolus インスリンから faster aspart に切り替える場合、用量は 1 対 1 で切り替え可能である（Module 2.7.3）。

Faster aspart の総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は、治療域の範囲内では用量増加に比例して直線的に増大した。Faster aspart の 1 単位とノボラピッド®注の 1 単位の血糖降下作用は同程度である。

推奨用法・用量の詳細については、Module 2.7.3 を参照。

特別な集団（小児、青年期及び高齢被験者、腎機能障害の被験者ならびに異なる人種及び民族の被験者）において faster aspart の薬物動態特性及び薬力学的作用特性を検討した結果、その他の特別な注意喚起の必要性は示唆されなかった。したがって、faster aspart の用量は他のすべてのインスリン製剤と同様、個々の患者のインスリン需要に応じて調節すべきである。

## 2.7.2.4 特別な試験

### 2.7.2.4.1　　抗インスリン アスパルト抗体の産生

検証的試験における抗体の産生について、4131 試験（日本人を含む成人 1 型糖尿病患者）及び 4101 試験（日本人を含む小児及び青年期の 1 型糖尿病患者）において検討した。結果は Module 2.7.4 に示す。

## 参考文献

1 第十七改正日本薬局方（平成 28 年 3 月 7 日付、厚生労働省告示第 64 号）

2 World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects - Last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul. 2008.

3 European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. [EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005]. 2015.

4 Food and Drug Administration. General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products; draft guidance. Nov 1998.

5 European Medicines Agency. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population - ICH Topic E 11, January 2001. [CPMP/ICH/2711/99].

6 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. EMEA/CHMP/EWP/147013/2004 Corrigendum. 28 Jun 2006. London.

7 International Conference on Harmonisation. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (ICH Topic 11), July 2000. ICH Harmonised Tripartite Guideline. 20 Jul 2000.

8 International Conference on Harmonisation. ICH Topic E7, Studies in support of special populations: Geriatrics. 1 Mar 1994.

9 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Adequacy of guidance on the elderly regarding medicinal products for human use (EMEA/498920/2006). 2006.

10 International Conference on Harmonisation. ICH Topic E7, Studies in support of special populations: Geriatrics, Questions and Answers. 2010.

11 Chen JW, Frystyk J, Lauritzen T, Christiansen JS. Impact of insulin antibodies on insulin aspart pharmacokinetics and pharmacodynamics after 12-week treatment with multiple daily injections of biphasic insulin aspart 30 in patients with type 1 diabetes. Eur J Endocrinol 2005; 153(6):907-913.

12 Jain L, Parks MH, Sahajwalla C. Determination of time to onset and rate of action of insulin products: importance and new approaches. J Pharm Sci 2013; 102(1):271-279.

13 Heinemann L, Anderson JH, Jr. Measurement of insulin absorption and insulin action. Diabetes Technol Ther 2004; 6(5):698-718.

14 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function (CHMP/EWP/225/02). 23 Jun 2004.

15 U.S.Department of Health and Human Services FaDA. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function - Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. May 1998.

16 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 Diabetes Investig. 2018. 9(2):303-310.

17 Akkus O, Oguz A, Uzunlulu M, Kizilgul M. Evaluation of skin and subcutaneous adipose tissue thickness for optimal insulin injection. J Diabetes Metab 2012; 3(216).

18 Ludescher B, Rommel M, Willmer T, Fritsche A, Schick F, Machann J. Subcutaneous adipose tissue thickness in adults - correlation with BMI and recommendations for pen needle lengths for subcutaneous self-injection. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75(6):786-790.

19 Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. Diabetologia 1994; 37(4):377-380.

20 Vora JP, Burch A, Peters JR, Owens DR. Relationship between absorption of radiolabeled soluble insulin, subcutaneous blood flow, and anthropometry. Diabetes Care 1992; 15(11):1484-1493.

21 Food and Drug Administration. General clinical pharmacology considerations for pediatric studies for drugs and biological products. Dec 2014.

# 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

## 2.7.2.5. 付録
## 1. 臨床薬理試験における薬物動態エンドポイント及び薬力学的エンドポイントの記述統計量

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

# Table of Contents

**Page**

**Table of Contents** ..... **1**

**1 Pharmacokinetic Endpoints** ..... **4**

1.1 Faster aspart pharmacokinetic endpoints ..... 4

1.1.1 Onset and early exposure ..... 4

1.1.2 Total and maximum exposure, half-life and antibodies ..... 6

**2 Pharmacodynamic Endpoints** ..... **7**

2.1 Faster aspart pharmacodynamic endpoints ..... 7

2.1.1 Glucose infusion rate endpoints ..... 7

**List of Abbreviations**

| | |
|---|---|
| AUC | area under the insulin concentration-time curve |
| $AUC_{GIR}$ | area under the glucose infusion rate curve |
| $C_{max}$ | maximum concentration |
| F | female |
| GIR | glucose infusion rate |
| $GIR_{max}$ | maximum glucose infusion rate |
| i.m. | intramuscular |
| i.v. | intravenous |
| M | male |
| M 5.X.X.X | Module 5.X.X.X (e.g. Module 5.3.3.1) |
| N | number of subjects exposed to Faster aspart |
| NA | not applicable |
| s.c. | subcutaneous |
| SD | standard deviation |
| $t_{½}$ | terminal elimination half-life |
| T 50% early $C_{max}$ | time to 50% of maximum insulin concentration |
| T 50% late $C_{max}$ | time to last serum insulin concentration at 50% of maximum insulin concentration |
| T 50% $GIR_{max}$ | time to 50% of maximum glucose infusion rate |
| $t_{max}$ | time to maximum concentration |
| $tGIR_{max}$ | time to maximum glucose infusion rate |
| T1DM | type 1 diabetes mellitus |

# 1 Pharmacokinetic Endpoints

## 1.1 Fast-acting insulin aspart pharmacokinetic endpoints

### 1.1.1 Onset and early exposure

| Trial ID, Report location | Population | N (M/F) | Treatment and dose Treatment conditions | Onset of appearance$_{IAsp}$ Mean (SD) (min) | Time to 50%$C_{max, IAsp}$ Mean (SD) (min) | $T_{max, IAsp}$ Mean (SD) (min) | $AUC_{IAsp,0-15m}$ Mean (SD) (pmol·h/L) | $AUC_{IAsp,0-30m}$ Mean (SD) (pmol·h/L) | $AUC_{IAsp,0-1h}$ Mean (SD) (pmol·h/L) | $AUC_{IAsp,0-1½h}$ Mean (SD) (pmol·h/L) | $AUC_{IAsp,0-2h}$ Mean (SD) (pmol·h/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NN1218-3978 M 5.3.4.2** | T1DM, adults | 52 (43/9) | Faster aspart 0.2 U/kg | 3.58 (1.89) [A] | 20.67 (7.41) [A] | 62.96 (28.99) | 17.63 (12.43) | 70.83 (41.80) | 219.55 (101.97)[A] | 358.05 (141.58) | 472.90 (163.48) |
| **NN1218-3887 M 5.3.4.2** | T1DM, adults | 46 (35/11) | Faster aspart 0.1 U/kg<br>Faster aspart 0.2 U/kg<br>Faster aspart 0.4 U/kg | 5.31 (3.31)<br>4.11 (2.02)<br>3.22 (1.40) | 20.53 (8.83)<br>24.58 (7.99)<br>24.69 (7.34) | 57.78 (22.93)<br>67.31 (28.58)<br>72.22 (30.09) | 7.90 (4.99)<br>17.72 (26.05)<br>29.30 (23.86) | 31.42 (17.52)<br>66.09 (54.46)<br>130.42 (88.95) | 95.70 (47.53)<br>208.62(125.13)<br>439.52(232.07) | 155.02 (72.38)<br>345.16(175.39)<br>748.22(345.45) | 201.10 (88.21)<br>456.28(204.50)<br>1004.47(419.01) |
| **NN1218-3889 M 5.3.4.2** | T1DM adults/ | 36 (21/15) | Faster aspart 0.2 U/kg | 4.69 (3.21) | 23.46 (11.52) | 68.29 (26.32) | 12.61 (10.21) | 52.36 (29.68) | 164.75 (70.64) | 275.71 (100.92) | 364.26 (117.64) |
| **NN1218-3921 M 5.3.4.2** | T1DM adults/ | 33 (21/12) | Faster aspart 0.2 U/kg | 5.01 (2.77) | 23.63 (6.25) | 58.59 (19.97) | 10.45 (6.95) | 50.14 (30.42) | 172.63 (89.01) | 286.65 (132.23) | 372.91 (158.42) |
| **NN1218-3888 M 5.3.3.3** | T1DM, children, adolescents and adults | 40 (22/18)<br>12 (4/8)<br>13 (7/6)<br>15 (11/4) | Faster aspart 0.2 U/kg:<br>Children<br>Adolescents<br>Adults | <br>5.22 (2.47)<br>5.35 (2.18)<br>5.53 (2.94) | <br>23.25 (8.27)<br>24.77 (5.75)<br>26.27 (7.09) | <br>48.50 (23.99)<br>53.38 (15.95)<br>59.20 (24.06) | <br>9.86 (10.59)<br>8.65 (5.68)<br>9.69 (7.29) | <br>45.90 (28.13)<br>44.61 (24.06)<br>47.57 (29.57) | <br>146.57 (46.04)<br>163.38 (66.88)<br>169.31 (77.65) | <br>231.90 (54.65)<br>274.59 (92.82)<br>286.33 (104.92) | <br>291.66 (65.42)<br>358.12 (102.84)<br>382.17 (115.17) |
| **NN1218-3891 M 5.3.3.3** | T1DM Geriatric Younger adults | 67 (42/25)<br>30 (19/11)<br>37 (23/14) | Faster aspart 0.2 U/kg:<br>Geriatric<br>Younger | <br>2.38 (1.17)<br>3.14 (1.52) | <br>18.21 (7.69)<br>18.92 (6.18) | <br>57.34 (25.80)<br>54.22 (21.94) | <br>28.62 (17.26)<br>21.46 (17.17) | <br>98.67 (51.38)<br>81.43 (54.10) | <br>281.57 (111.18)<br>236.14 (124.24) | <br>448.96 (149.88)<br>373.36 (172.51) | <br>584.66 (174.12)<br>481.94 (198.22) |
| **NN1218-3918 M 5.3.4.2** | T1DM Japanese adults | 53 (24/19) | Faster aspart 0.2 U/kg | 2.98 (1.13) | 19.12 (5.74) | 53.41 (18.66) | 18.56 (10.77) | 76.49 (43.71) | 227.86 (115.32) | 358.31 (160.71) | 458.34 (187.81) |
| **NN1218-3890 M 5.3.4.2** | T1DM adults | 48 (32/16) | Faster aspart<br>Basal rate 0.02 U/kg for 27 hrs<br>Bolus rate 0.15 U/kg after 13 hrs | NA | 20.86 (7.30) | 56.93 (19.48) | 12.49 (7.46) | 57.73 (29.82) | 178.36 (81.87) | 296.26 (117.80) | 387.55 (139.57) |

| **Trial ID, Report location** | **Population** | **N (M/F)** | **Treatment and dose Treatment conditions** | **Onset of appearance$_{IAsp}$** Mean (SD) (min) | **Time to 50%C$_{max, IAsp}$** Mean (SD) (min) | **T$_{max, IAsp}$** Mean (SD) (min) | **AUC$_{IAsp,0-15m}$** Mean (SD) (pmol·h/L) | **AUC$_{IAsp,0-30m}$** Mean (SD) (pmol·h/L) | **AUC$_{IAsp,0-1h}$** Mean (SD) (pmol·h/L) | **AUC$_{IAsp,0-1½h}$** Mean (SD) (pmol·h/L) | **AUC$_{IAsp,0-2h}$** Mean (SD) (pmol·h/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NN1218-3949 M 5.3.1.1** | Healthy subjects, adults | 21 (21/0) | Faster aspart 0.2 U/kg:<br>s.c. (abdomen)<br>sc (deltoid)<br>s.c. (thigh)<br>i.m. (thigh)<br>i.v. | <br>3.07 (1.01)<br>2.64 (0.98)<br>3.33 (0.99)<br>2.90 (1.17)<br>NA | <br>22.75 (6.54)<br>18.55 (5.07)<br>20.75 (6.61)<br>16.26 (6.37)<br>NA | <br>58.50 (17.78)<br>56.25 (16.53)<br>69.25 (40.82)<br>51.32 (19.78)<br>NA | NA | NA | <br>265.05 (121.46)<br>261.58 (136.19)<br>192.39 (114.24)<br>198.94 (80.04)<br>NA | NA | <br>607.86 (259.02)<br>529.38 (213.89)<br>426.30 (174.07)<br>414.13 (141.90)<br>NA |

A: Cross-reference: Appendix 5.3, Table 104

## 1.1.2 Total and maximum exposure, half-life and antibodies

| **Trial ID, Report location** | **Population** | **N (M/F)** | **Treatment and Dose Treatment conditions** | **$AUC_{IAsp,0-12\ h}$** Mean (SD) (pmol·h/L) | **$AUC_{IAsp,0-\infty}$** Mean (SD) (pmol·h/L) | **$C_{max,\ IAsp}$** Mean (SD) (pmol/L) | **$T_{½,IAsp}$** Mean (SD) (min) | **Total Antibodies** Mean (SD) %B/T |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NN1218-3978 M 5.3.4.2** | T1DM adults | 52 (43/9) | Faster aspart 0.2 U/kg | 782.98 (187.30) | 784.72 (188.44) | 341.65 (125.48) | 55.72 (23.85) | 12.9 (12.6) |
| **NN1218-3887 M 5.3.4.2** | T1DM adults | 46 (35/11) | Faster aspart 0.1 U/kg<br>Faster aspart 0.2 U/kg<br>Faster aspart 0.4 U/kg | 321.15(107.05)<br>763.48(219.03)<br>1715.12(516.73) | 323.54(107.59)<br>771.75(216.15)<br>1718.68(516.28) | 145.39 (63.83)<br>361.99 (224.73)<br>750.66 (327.36) | 65.84 (40.37)<br>61.50 (34.02)<br>58.48 (23.27) | 15.4 (17.0) |
| **NN1218-3889 M 5.3.4.2** | T1DM adults/ | 36 (21/15) | Faster aspart 0.2 U/kg | 578.92 (165.44) | 579.55 (165.59) | 271.99 (82.19) | 53.72 (20.37) | 17.8 (17.9) |
| **NN1218-3921 M 5.3.4.2** | T1DM adults/ | 33 (21/12) | Faster aspart 0.2 U/kg | 603.00 (218.32) | 603.61 (218.38) | 280.62 (131.00) | 52.66 (17.23) | 13.8 (14.23) |
| **NN1218-3888 M 5.3.3.3** | T1DM, children, adolescents and adults | 40 (22/18)<br>12 (4/8)<br>13 (7/6)<br>15 (11/4) | Faster aspart 0.2 U/kg:<br>Children<br>Adolescents<br>Adults | 405.58 (85.35)<br>531.86 (97.74)<br>679.99 (109.73) | 405.76 (85.24)<br>532.43 (97.51)<br>681.56 (109.65) | 251.81 (61.59)<br>279.36 (93.59)<br>284.20 (95.17) | 49.77 (15.89)<br>53.45 (21.64)<br>65.73 (21.95) | 33.2 (18.8)<br>23.7 (14.3)<br>18.7 (19.6) |
| **NN1218-3891 M 5.3.3.3** | T1DM adults and geriatrics | 67 (42/25)<br>30 (19/11)<br>37 (23/14) | Faster aspart 0.2 U/kg:<br>Geriatric<br>Younger | 955.37 (249.05)<br>757.56 (229.02) | 958.57 (256.38)<br>759.06 (229.47) | 430.39 (151.61)<br>356.86 (166.37) | 54.29 (26.30)<br>55.82 (25.57 | 8.3 (8.87)<br>12.9 (11.4) |
| **NN1218-3918 M 5.3.4.2** | T1DM Japanese adults | 53 (24/19) | Faster aspart 0.2 U/kg | 683.61 (227.48) | 684.02 (227.50) | 354.49 (164.41) | 52.00 (17.14) | 9.5 (10.0) |
| **NN1218-3890 M 5.3.4.2** | T1DM adults | 48 (32/16) | Faster aspart : Basal rate 0.02U/kg for 27 hrs; Bolus rate 0.15 U/kg after 13 hrs | 648.90 (219.34) | NA | 298.70 (116.29) | NA | 15.4 (17.5) |
| **NN1218-3949 M 5.3.1.1** | Healthy subjects/ administration | 21 (21/0) | Faster aspart 0.2 U/kg:<br>s.c. (abdomen)<br>sc (deltoid)<br>s.c. (thigh)<br>i.m. (thigh)<br>i.v. | 1042.17 (282.67)<br>950.40 (235.40)<br>957.93 (212.24)<br>733.52 (241.05)<br>NA | 1043.5 (282.85)<br>955.88 (237.09)<br>963.20 (213.97)<br>735.86 (244.84)<br>NA | 439.77 (208.50)<br>404.62 (200.00)<br>310.89 (173.90)<br>299.85 (130.09)<br>NA | 60.38 (17.96)<br>77.00 (28.02)<br>81.40 (17.68)<br>68.68 (19.47)<br>9.28 (2.38) | NA |

# 2 Pharmacodynamic Endpoints

## 2.1 Faster aspart pharmacodynamic endpoints

### 2.1.1 Glucose infusion rate endpoints

| **Trial ID, Report location** | **Population** | **N (M/F)** | **Treatment and Dose** | **Onset of action** Mean (SD) (min) | **t 50% $GIR_{max}$** Mean (SD) (min) | **$t_{GIRmax}$** Mean (SD) (min) | **$AUC_{GIR,0-30m}$** Mean (SD) (mg/kg) | **$AUC_{GIR,0-1h}$** Mean (SD) (mg/kg) | **$AUC_{GIR,0-1½h}$** Mean (SD) (mg/kg) | **$AUC_{GIR,0-2h}$** Mean (SD) (mg/kg) | **$AUC_{GIR,0-12\ h}$** Mean (SD) (mg/kg) | **$GIR_{max}$** Mean (SD) (mg/ [kg*min]) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **NN1218-3978 M 5.3.4.2** | T1DM adults | 52 (43/9) | Faster aspart 0.2 U/kg | 13.41 (7.50) | 38.31 (20.03)[B] | 124.49 (38.84) | 56.12 (35.07) | 206.60 (98.78) | 402.80 (185.17) | 613.89 (268.51) | 1427.99 (390.42) | 7.66 (2.58) |
| **NN1218-3887 M 5.3.4.2** | T1DM adults | 46 (35/11) | Faster aspart 0.1 U/kg | 19.78 (11.64) | 29.69 (9.64) | 91.31 (28.64) | 34.74 (32.66) | 135.17 (63.91) | 257.19 (123.19) | 381.12 (173.45) | 697.25 (272.33) | 4.53 (1.92) |
| | | | Faster aspart 0.2 U/kg | 16.92 (7.69) | 36.86 (13.76) | 124.27 (36.68) | 51.31 (32.02) | 188.41 (84.61) | 379.35 (162.71) | 587.62 (236.40) | 1406.30 (430.44) | 7.39 (2.52) |
| | | | Faster aspart 0.4 U/kg | 16.13 (5.84) | 35.44 (9.76) | 133.42 (35.51) | 65.22 (31.02) | 266.85 (89.54) | 532.70 (158.72) | 818.79 (232.57) | 2427.16 (664.69) | 10.15 (2.55) |
| **NN1218-3891 M 5.3.3.3** | T1DM adults and geriatrics | 67 (42/25) | Faster aspart 0.2 U/kg | | | | | | | | | |
| | | 30 (19/11) | Geriatric | 19.14 (7.34) | 32.43 (9.43) | 135.57 (44.71) | 44.57 (35.00) | 163.68 (73.12) | 312.80 (138.13) | 481.91 (218.60) | 1228.64 (562.84) | 6.14 (2.78) |
| | | 37 (23/14) | Younger | 17.62 (5.91) | 31.05 (8.93) | 113.86 (35.45) | 42.92 (25.30) | 195.94 (71.44) | 380.50 (134.28) | 572.53 (191.18) | 1277.03 (348.10) | 6.86 (2.15) |
| **NN1218-3918 M 5.3.4.2** | T1DM Japanese adults | 53 (24/19) | Faster aspart 0.2 U/kg | 20.19 (6.93) | 37.49 (7.57) | 119.42 (30.62) | 15.45 (11.88) | 123.29 (38.42) | 270.68 (77.18) | 424.50 (121.44) | 1068.18 (320.78) | 5.53 (1.45) |
| **NN1218-3890 M 5.3.4.2** | T1DM adults | 48 (32/16) | Faster aspart: basal rate 0.02U/kg for 27 hrs; bolus rate 0.15 U/kg after 13 hrs | NA | 41.34 (9.37) | 112.25 (24.12) | 24.39 (21.23) | 164.49 (64.59) | 357.29 (118.70) | 565.38 (170.55) | 1381.73 (350.09) | 7.32 (1.89) |

B: Cross-reference: Appendix 5.3, Table 105

# 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

## 2.7.2.5. 付録
## 2. 3852 試験における
## 薬物動態エンドポイントの統計手法

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

# Table of contents

**Page**

**Table of contents** ..... **1**

**List of in-text figures** ..... **3**

**List of in-text tables** ..... **4**

**List of abbreviations and definition of terms** ..... **5**

**1 Pharmacokinetic endpoints** ..... **6**

1.1 Prediction of insulin aspart AUC based on two insulin aspart concentration measurements ..... 6

1.2 Statistical analysis of predicted total AUC vs covariates ..... 17

**2 Literature references** ..... **19**

# List of in-text figures

**Page**

Figure 1–1 NN1218-3978: Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0-12h}$ from insulin aspart concentrations at 1h and 2h. The line corresponds to predicted=observed. .....7

Figure 1–2 NN1218-3978: Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0-12h}$ from insulin aspart concentration at 2h. The line corresponds to predicted=observed. .....8

Figure 1–3 NN1218-3889: Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0-12h}$ from $C_1$ and $C_2$. The line corresponds to predicted=observed. .....9

Figure 1–4 NN1218-3889: Observed vs. predicted(pred) $AUC_{IASP, 0-12h}$ from $C_2$. The line corresponds to predicted=observed. .....10

Figure 1–5 PK pool (dose 0.1 and 0.2 U/kg): Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0-12h}$ from $C_1$ and $C_2$. The line corresponds to predicted=observed. .....11

Figure 1–6 PK pool (dose 0.1 and 0.2 U/kg): Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0-12h}$ from insulin aspart concentration at 2h. The line corresponds to predicted=observed. .....13

Figure 1–7 Model predictions based on two different PK datasets (3978 and 3889 vs pk pool consisting of 6 PK datasets in adult T1DM patients, age 0-64 years, dose levels 0.1 and 0.2 U/kg). The line indicates identical predictions. .....14

Figure 1–8 Model predictions based on two different PK datasets (3978 and 3889 vs pk pool consisting of 6 PK datasets in adult T1DM patients, age 0-64 years, dose levels 0.1 and 0.2 U/kg). The line indicates identical predictions. .....14

Figure 1–9 PK pool (dose 0.1 and 0.2 U/kg): Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0-12h}$ from insulin aspart concentrations at 40min and 100min. The line corresponds to predicted=observed. .....16

Figure 1–10 PK pool (dose 0.1 and 0.2 U/kg): Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0-12h}$ from insulin aspart concentration at 100min. The line corresponds to predicted=observed. .....17

# List of in-text tables

**Page**

Table 1–1 NN1218-3978 Linear regression without intercept of $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ on insulin aspart concentrations at 1h ($C_1$) and 2h ($C_2$). ....6

Table 1–2 NN1218-3978 Linear regression without intercept of $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ on insulin aspart concentration at 2h ($C_2$). ....7

Table 1–3 PK pool (dose levels 0.1 and 0.2 U/kg): Linear regression without intercept of $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ on insulin aspart concentrations at 1h ($C_1$) and 2h ($C_2$) ....11

Table 1–4 PK pool (dose levels 0.1 and 0.2 U/kg): Linear regression without intercept of AUC(0-12h) on insulin aspart concentration at 2h ($C_2$). ....12

Table 1–5 PK pool (dose levels 0.1 and 0.2 U/kg): Linear regression without intercept of $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ on insulin aspart concentrations at 40 min ($C_1$) and 100 min ($C_2$) . ....15

Table 1–6 PK pool (dose levels 0.1 and 0.2 U/kg): Linear regression without intercept of $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ on insulin aspart concentration at 100 min ($C_2$) . ....15

# List of abbreviations and definition of terms

| | |
|---|---|
| AUC | area under the curve |
| BMI | body mass index |
| $CL_{CR}$ | creatinine clearance |
| Faster aspart | faster-acting insulin aspart |
| IAsp | insulin aspart |
| SE | standard error |

# 1 Pharmacokinetic endpoints based on trial 3852

Free insulin aspart concentrations were measured at 1 and 2 hours during a standardised meal test in T1DM patients receiving 0.1 U/kg faster aspart or NovoRapid®/NovoLog®. The two measurements ($C_1$ and $C_2$) were used to predict total AUC ($AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$) based on a linear model derived from clinical pharmacology trials 3978 and 3889. The predicted AUC was used as a PK endpoint.

## 1.1 Prediction of insulin aspart AUC based on two insulin aspart concentration measurements

**Prediction of AUC from 1h and 2h insulin aspart concentrations - trials 3978 and 3889**

Initially, the relation between $AUC_{IAsp,\ 0\text{-}12h}$ and the individual concentrations at 1 and 2 hours was estimated based on data from two trials (3978 and 3889):

101 insulin aspart PK profiles in 51 subjects with T1DM receiving faster aspart and NovoRapid®/NovoLog® in clinical pharmacology trial 3978 were used for estimating the relation between total AUC and the 1 and 2 hour measurements using multiple linear regression without intercept (the same estimated relation was used for faster aspart and NovoRapid). The resulting estimated relation was then used in clinical pharmacology trial 3889 also in subjects with T1DM patients to predict $AUC_{IASP,0\text{-}12h}$ as an external validation on 71 IAsp PK profiles in 36 subjects. All insulin doses were at 0.2 U/kg body weight.

The estimated relation between $AUC_{IASP,0\text{-}12h}$ and $C_1$ and $C_2$ is shown in Table 1–1 and the model fit is shown together with individual $AUC_{IASP,0\text{-}12h}$ parameters in Figure 1–1 showing that 64% of the variation in $AUC_{IASP,0\text{-}12h}$ is explained by $C_1$ and $C_2$. $C_2$ explaned the majority of variation alone and a model with $C_2$ as the only covariate was also tested on the same data. $C_2$ alone could explain 51% of the total variation (Table 1–2 and Figure 1–3).

**Table 1–1 NN1218-3978 Linear regression without intercept of $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ on insulin aspart concentrations at 1h ($C_1$) and 2h ($C_2$).**

| Parameter | Estimate | SE | N |
|---|---|---|---|
| $C_1$ | 0.66 | 0.11 | 101 |
| $C_2$ | 2.67 | 0.16 | |

**Table 1–2 NN1218-3978 Linear regression without intercept of $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ on insulin aspart concentration at 2h ($C_2$).**

| Parameter | Estimate | SE | N |
|---|---|---|---|
| $C_2$ | 3.55 | 0.06 | 101 |

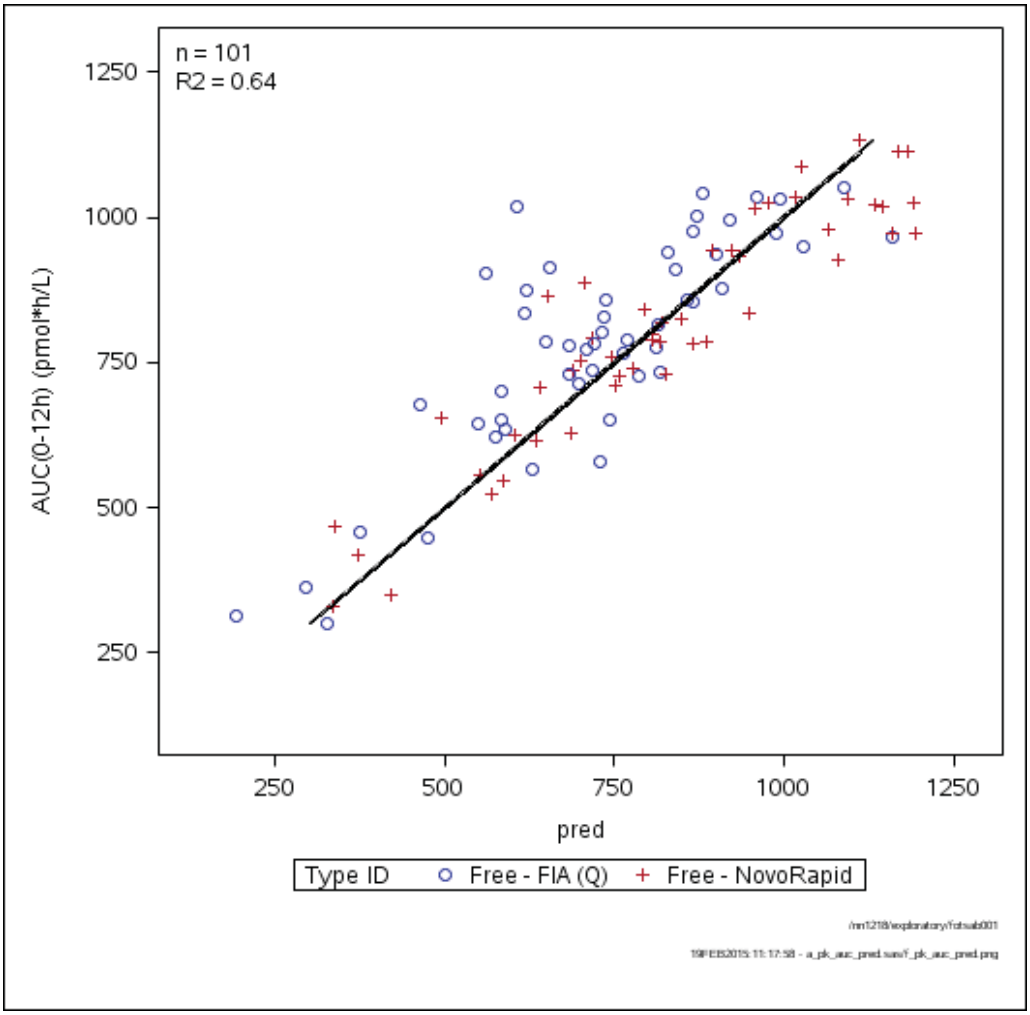



**Figure 1–1 NN1218-3978: Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ from insulin aspart concentrations at 1h and 2h. The line corresponds to predicted=observed.**

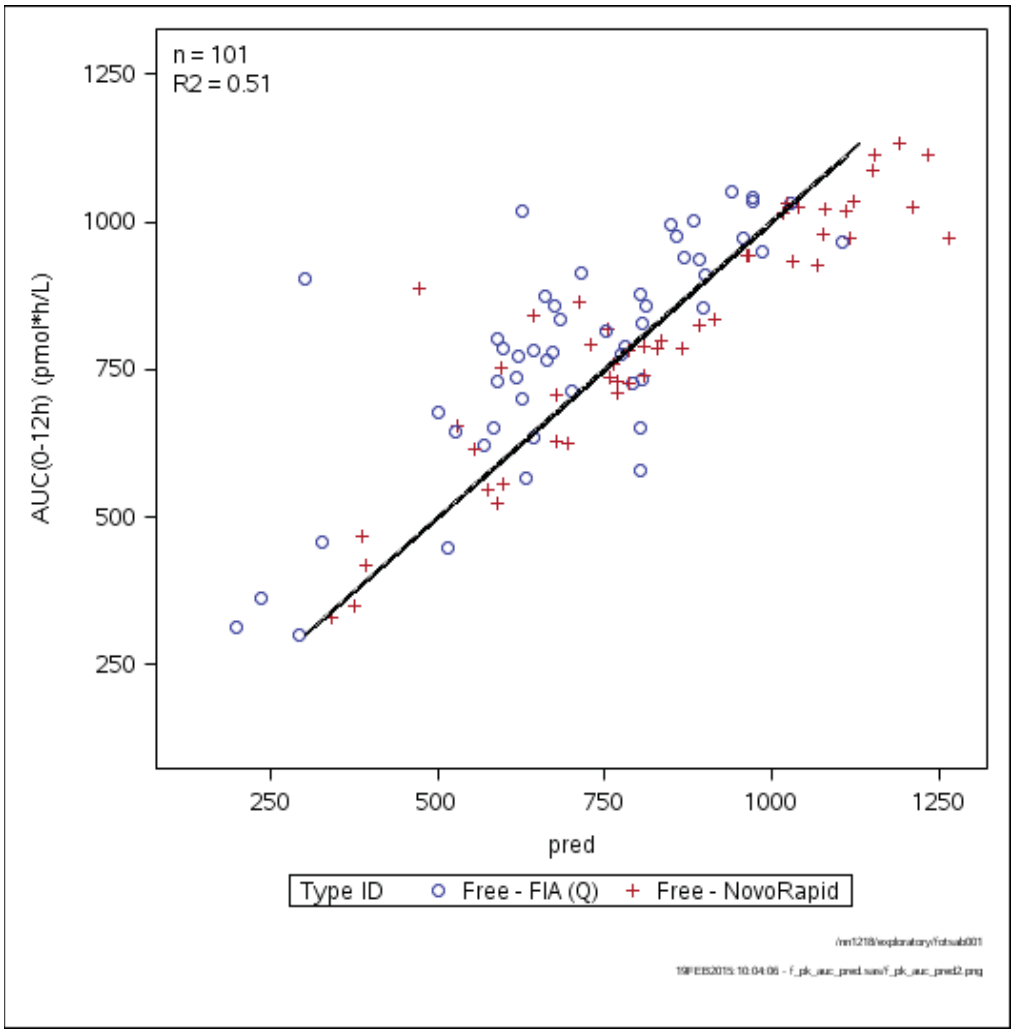



**Figure 1–2 NN1218-3978: Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0\text{-}12h}$ from insulin aspart concentration at 2h. The line corresponds to predicted=observed.**

The linear model prediction of $AUC_{IASP, 0\text{-}12h}$ from NN1218-3889 based on the model from NN1218-3978 with $C_1$ and $C_2$ as covariates is shown in Figure 1–3. Here 66% of the variation in $AUC_{IASP, 0\text{-}12h}$ was explained which is consistent with the NN1218-3978 results.

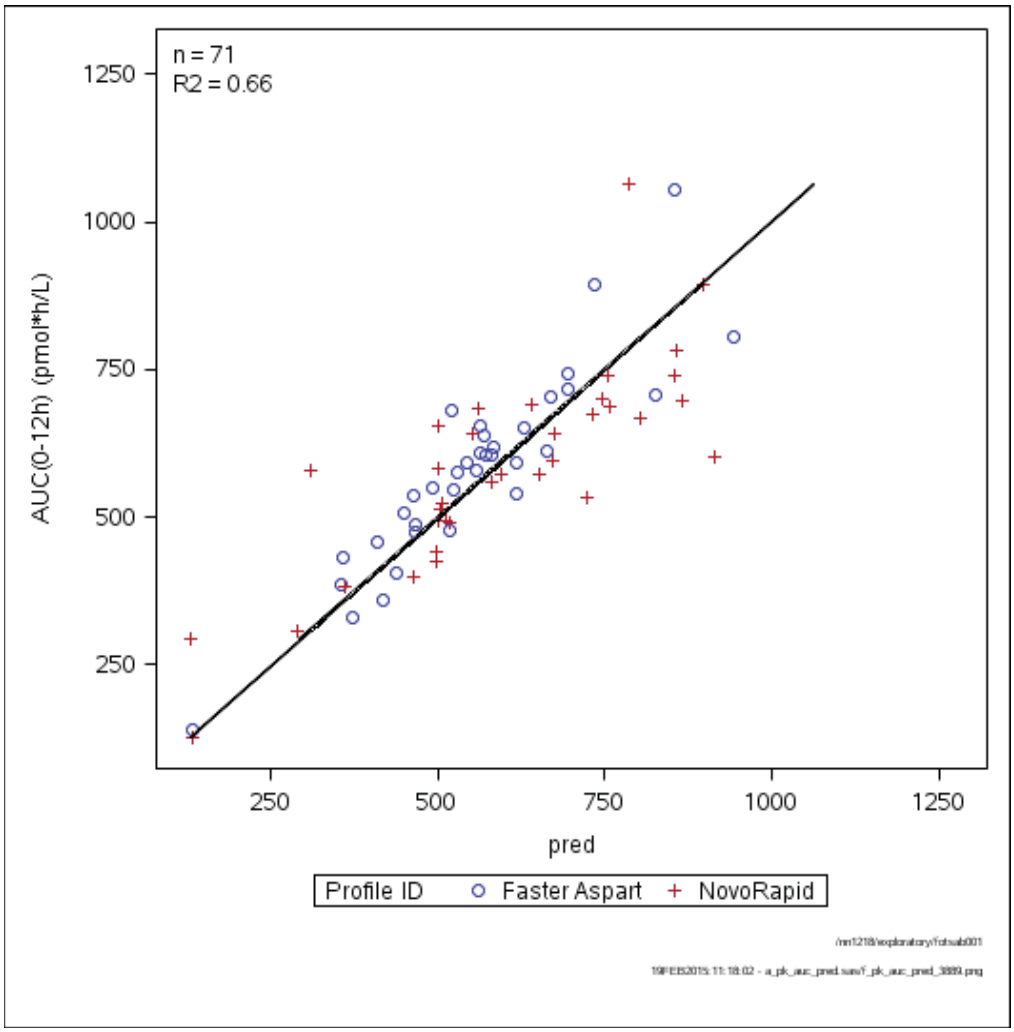



**Figure 1–3 NN1218-3889: Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0\text{-}12h}$ from $C_1$ and $C_2$. The line corresponds to predicted=observed.**

The linear model prediction of AUC(0-12h) from NN1218-3889 based on the model from NN1218-3978 with $C_2$ as covariate is shown in Figure 1–4. Here 48% of the variation in AUC(0-12h) was explained which is consistent with the nn1218-3978 results.

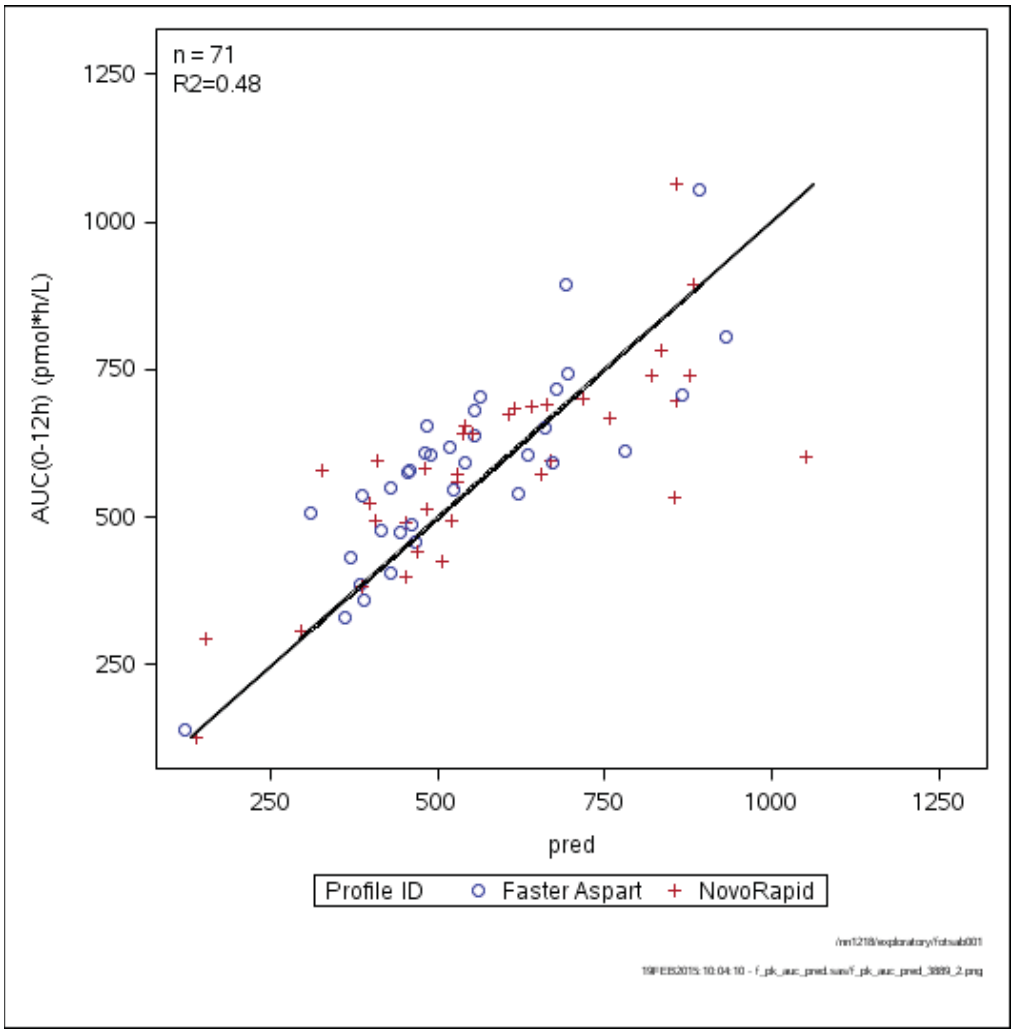



**Figure 1–4 NN1218-3889: Observed vs. predicted(pred) $AUC_{IASP, 0\text{-}12h}$ from $C_2$. The line corresponds to predicted=observed.**

**Prediction of AUC from 1h and 2h insulin aspart concentrations – PK pool**

The linear PK model was re-evaluated based on pooled datasets, consisting of data from six clinical pharmacology trials in white adult T1DM patients (age 18-64 years) receiving faster aspart and NovoRapid: trials 3887 (0.1 and 0.2 U/kg), 3888 (adults), 3889, 3891 (younger adults), 3921, 3978 (faster aspart and NovoRapid). A linear model without intercept was used based on the pooled PK dataset using $AUC_{IAsp, 0\text{-}12h}$ as response and insulin aspart concentrations at 1 and 2h as covariates (same relation was used for faster aspart and NovoRapid). This resulted in estimated regression coefficients given in Table 1–3 and the corresponding fit to observed data is illustrated in Figure 1–5 indicating that 80% of the variation in AUC was explained by $C_1$ and $C_2$ and 69% of the variation was explained by $C_2$ alone.

**Table 1–3 PK pool (dose levels 0.1 and 0.2 U/kg): Linear regression without intercept of $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ on insulin aspart concentrations at 1h ($C_1$) and 2h ($C_2$)**

| Parameter | Estimate | SE | N |
|---|---|---|---|
| $C_1$ | 0.75 | 0.04 | 601 |
| $C_2$ | 2.58 | 0.07 | |

N: Number of PK profiles, SE: Standard error

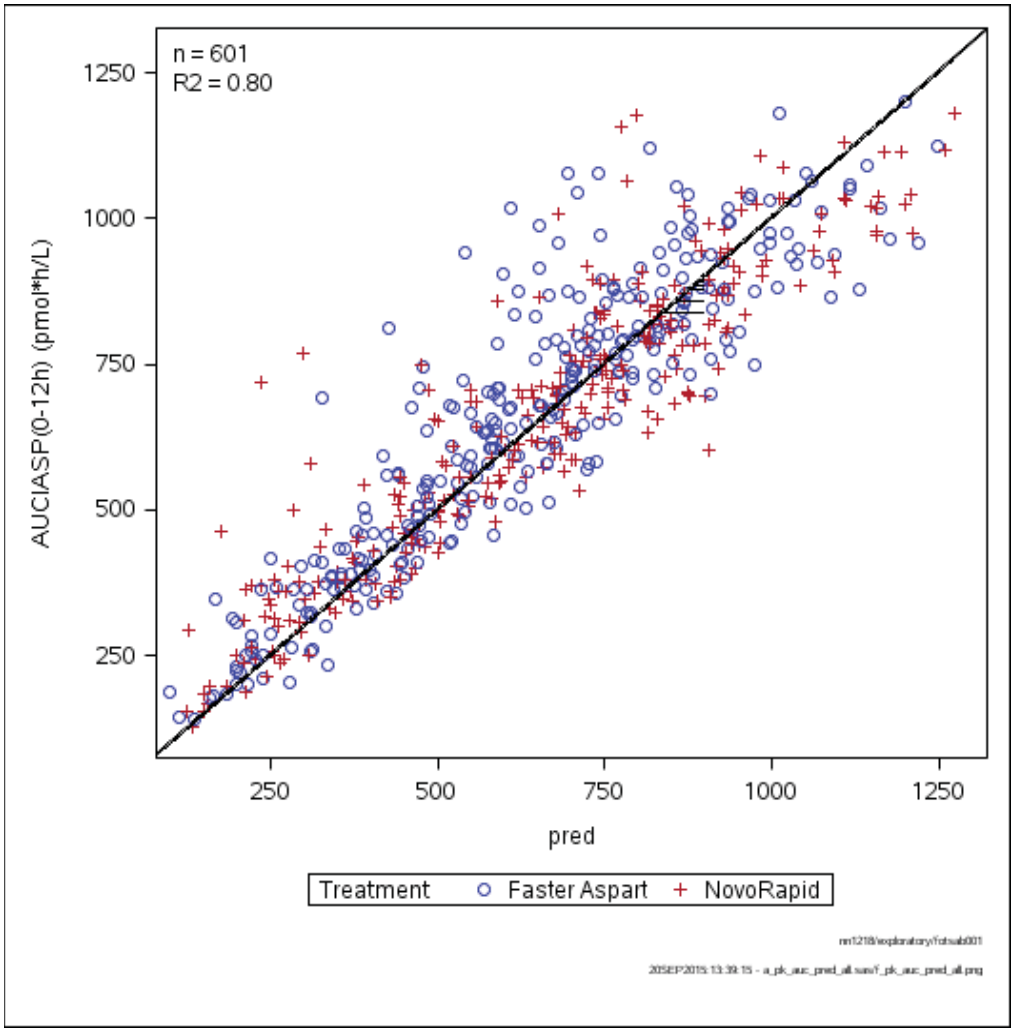



**Figure 1–5 PK pool (dose 0.1 and 0.2 U/kg): Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ from $C_1$ and $C_2$. The line corresponds to predicted=observed.**

For subjects with only 2 hour measurement available the estimated coefficient is given in Table 1–4 and corresponding model fit shown in Figure 1–6.

**Table 1–4 PK pool (dose levels 0.1 and 0.2 U/kg): Linear regression without intercept of AUC(0-12h) on insulin aspart concentration at 2h ($C_2$).**

| Parameter | Estimate | SE | N |
|---|---|---|---|
| $C_2$ | 3.65 | 0.03 | 601 |

N: Number of PK profiles, SE: Standard error

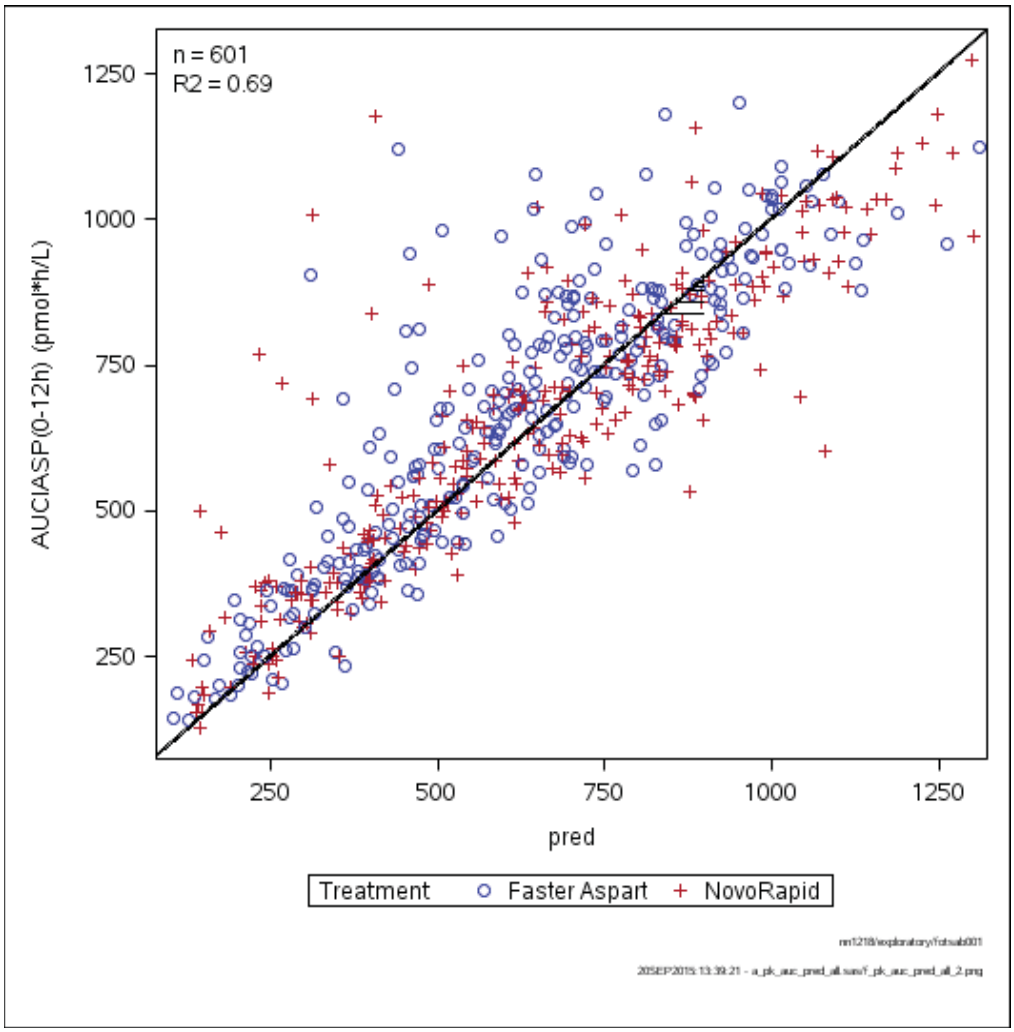



**Figure 1–6 PK pool (dose 0.1 and 0.2 U/kg): Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0\text{-}12h}$ from insulin aspart concentration at 2h. The line corresponds to predicted=observed.**

The model based on the six trials was compared to the model based on 3978 and 3889 by plotting predictions based on the two approaches against each other (see Figure 1–7 and Figure 1–8). The plots indicate that the difference in predictions are very minor.

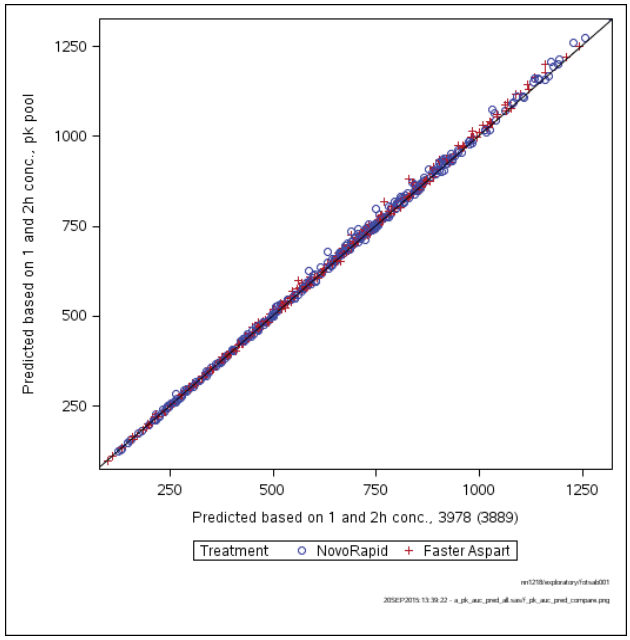



**Figure 1–7 Model predictions based on two different PK datasets (3978 and 3889 vs pk pool consisting of 6 PK datasets in adult T1DM patients, age 0-64 years, dose levels 0.1 and 0.2 U/kg). The line indicates identical predictions.**

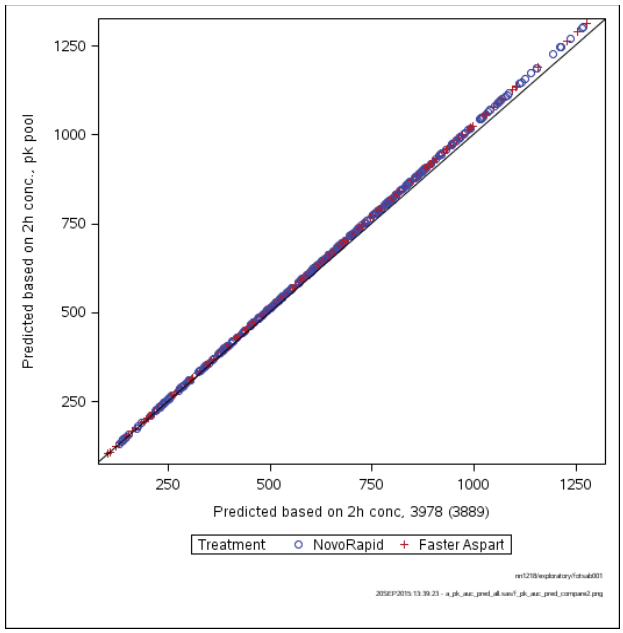



**Figure 1–8 Model predictions based on two different PK datasets (3978 and 3889 vs pk pool consisting of 6 PK datasets in adult T1DM patients, age 0-64 years, dose levels 0.1 and 0.2 U/kg). The line indicates identical predictions.**

**Post-meal dosing arm**

In the post-meal dosing arm of trial 3852, insulin dosing was done 20 min after start of the meal. The insulin aspart measurements were taken 1 and 2 hours after meal start corresponding to 40 and 100 min after dosing. For this arm a different estimate of the relation between $AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$ and the insulin aspart measurements 1 and 2 hours after meal start ($C_1$ and $C_2$) was obtained using the pooled PK dataset (dose levels 0.1 and 0.2 U/kg). For subjects (in 3852) with only 2h measurement of insulin aspart, a predictive model was estimated using the 2h values as only predictor. Estimates are shown in Table 1–5 and Table 1–6 model fit is illustrated in Figure 1–9 and Figure 1–10 indicating that approximately 70% of the variation in AUC was explained by $C_1$ and $C_2$ with the majority of variation explained by $C_2$ alone.

**Table 1–5 PK pool (dose levels 0.1 and 0.2 U/kg): Linear regression without intercept of $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ on insulin aspart concentrations at 40 min ($C_1$) and 100 min ($C_2$).**

| Parameter | Estimate | SE | N |
|---|---|---|---|
| $C_1$ | 0.38 | 0.04 | 600 |
| $C_2$ | 2.58 | 0.06 | |

**Table 1–6 PK pool (dose levels 0.1 and 0.2 U/kg): Linear regression without intercept of $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ on insulin aspart concentration at 100 min ($C_2$).**

| Parameter | Estimate | SE | N |
|---|---|---|---|
| $C_2$ | 3.00 | 0.02 | 600 |

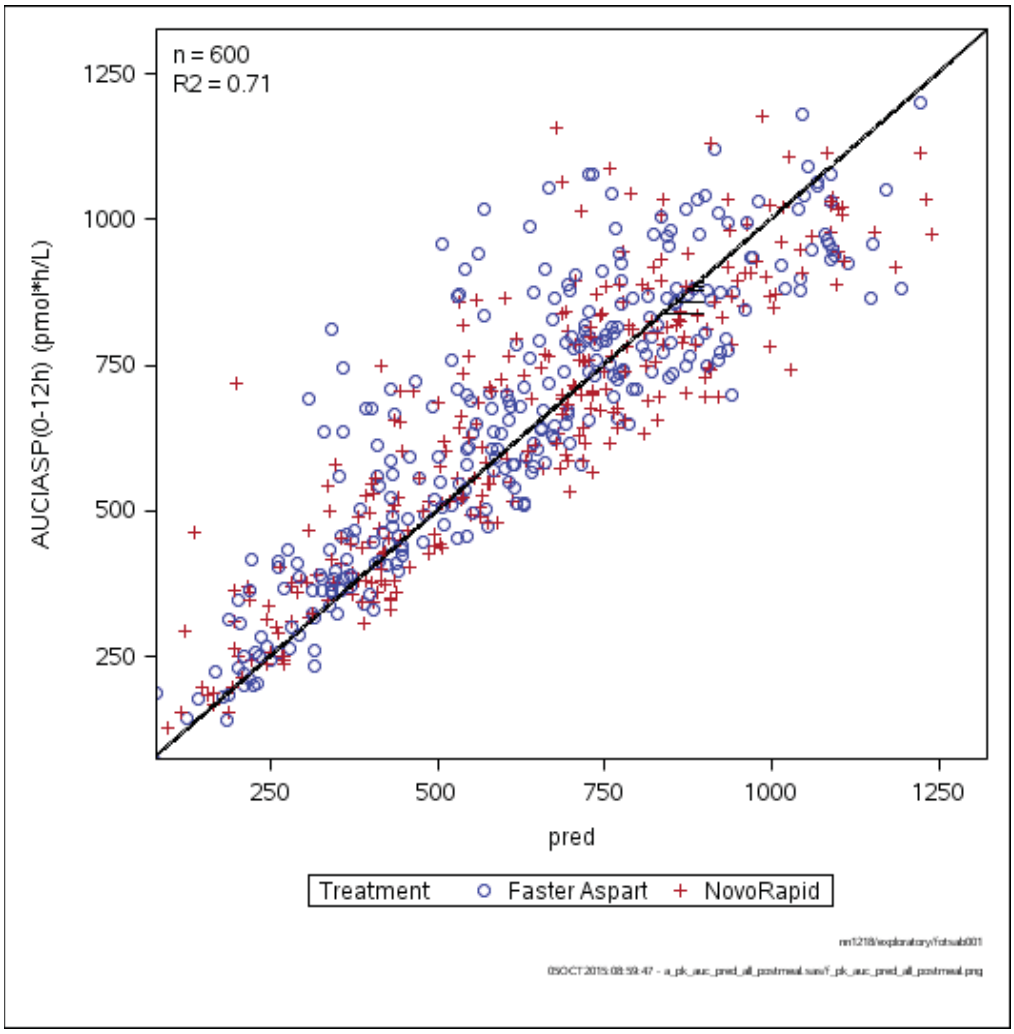



**Figure 1–9** **PK pool (dose 0.1 and 0.2 U/kg): Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP,\ 0\text{-}12h}$ from insulin aspart concentrations at 40min and 100min. The line corresponds to predicted=observed.**

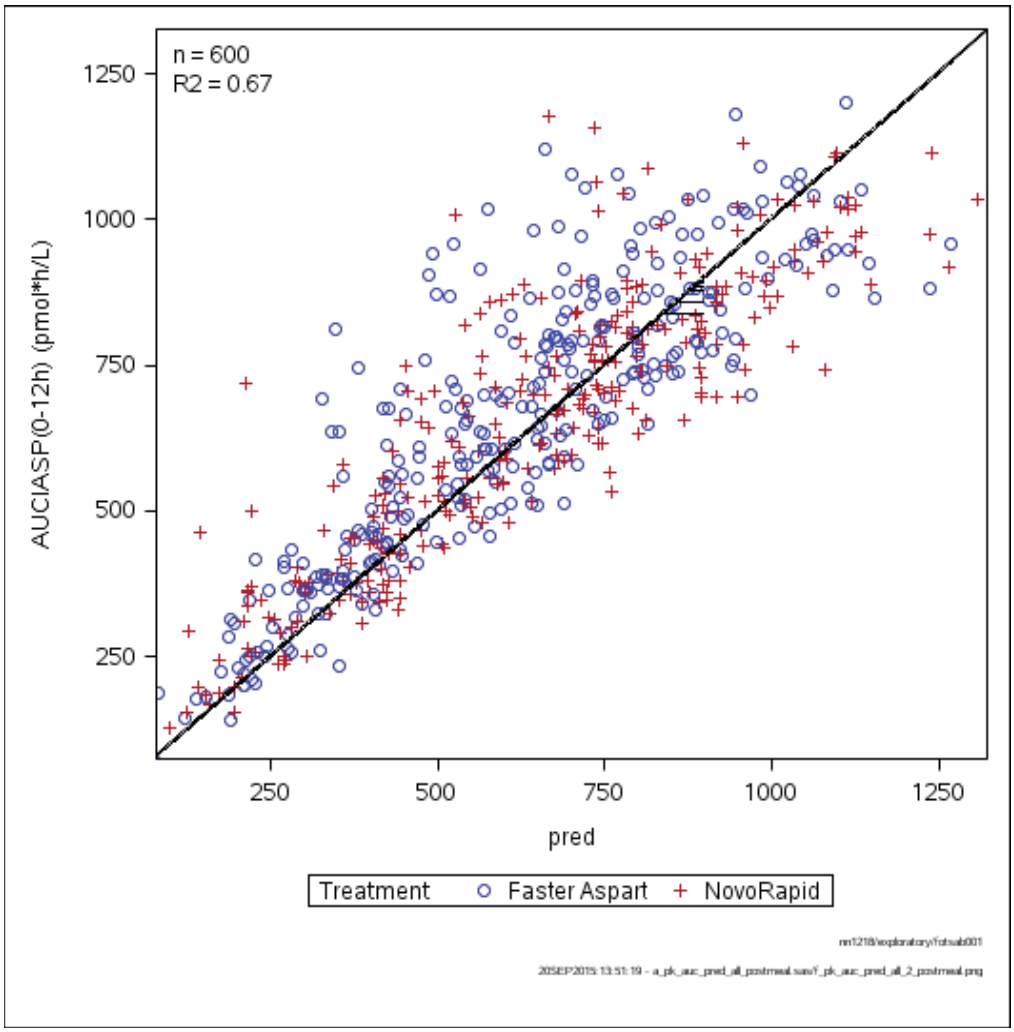



**Figure 1–10 PK pool (dose 0.1 and 0.2 U/kg): Observed vs. predicted (pred) $AUC_{IASP, 0-12h}$ from insulin aspart concentration at 100min. The line corresponds to predicted=observed.**

## 1.2 Statistical analysis of predicted total AUC vs covariates

Predicted AUC was log-transformed and used as an endpoint in a linear model with (log) bodyweight, (log) age, and log(1+antibody/median antibody) as covariates and sex, geographic region (North America/Europe), race, ethnicity, and renal function as factors with all effects allowed to depend on treatment, faster aspart or NovoRapid, i.e. meal time and post meal faster aspart were treated as identical treatments in this analysis. Renal function was categorised based on estimated creatinine clearance according to [1,2], where creatinine clearance (CLcr) was estimated

using Cockcroft-Gault equation ($CLcr_{men}$=(**140**-age)*bodyweight***1.23**/creatinine; $CLcr_{women}$=0.85*$CLcr_{men}$) and creatinine is creatinine serum concentration (μmol/L) at baseline.

# 2 Literature references

1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function (CHMP/EWP/225/02). 23 Jun 2004.

2 U.S.Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function - Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. May 1998.