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

2.7.3 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 6
表目次 8
略語一覧 13
2.7.3.1 背景及び概観 14
2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの背景 14
2.7.3.1.2 有効性を評価した試験の概観 14
2.7.3.1.3 有効性を評価した試験のデザイン及び方法 16
2.7.3.1.3.1 試験デザイン 16
2.7.3.1.3.1.1 4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法） 16
2.7.3.1.3.1.2 4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法） 17
2.7.3.1.3.2 試験対象集団 18
2.7.3.1.3.3 対照薬 20
2.7.3.1.3.4 治療における Basal インスリン 20
2.7.3.1.3.5 無作為割り付け及び盲検化 20
2.7.3.1.3.6 試験期間 21
2.7.3.1.3.7 投与方法及び医療機器 21
2.7.3.1.3.8 インスリンの用量調節方法 21
2.7.3.1.3.9 有効性評価項目及びエンドポイント 24
2.7.3.1.3.9.1 血糖コントロールに関する評価項目 24
2.7.3.1.3.9.2 空腹時脂質プロファイル 27
2.7.3.1.3.9.3 インスリン投与量 27
2.7.3.1.3.10 試験計画及び実施中における欠測データの予防 27
2.7.3.1.3.11 統計解析手法 28
2.7.3.1.3.11.1 統計解析アプローチの要約 28
2.7.3.1.3.11.2 Estimand ならびに 4131 試験及び 4101 試験の観察期間 28
2.7.3.1.3.11.3 解析対象集団 28
2.7.3.1.3.11.4 プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに対する事前に規定された解析 29
2.7.3.1.3.11.5 多重性の取り扱い 31
2.7.3.1.3.11.6 部分集団における有効性の評価 31

2.7.3.1.3.11.7　日本人集団と全集団間の一貫性の検討 32
2.7.3.1.3.12　インスリンポンプを使用して投与した検証的臨床試験（3854 試験）のデザイン及び方法の概観 33
2.7.3.1.3.12.1　試験対象集団 34
2.7.3.1.3.12.2　試験デザインと方法 34
2.7.3.1.3.12.3　統計解析手法 34
2.7.3.1.3.13　検証的臨床試験（参考資料：3852 試験及び 3853 試験）のデザイン及び方法の概観 35
2.7.3.1.3.13.1　3852 試験（1 型糖尿病患者を対象とした 26+26 週間の Basal-Bolus 療法） 35
2.7.3.1.3.13.2　3853 試験（2 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法） 37
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 39
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.3.3.1　試験対象集団 40
2.7.3.3.1.1　被験者の内訳 40
2.7.3.3.1.1.1　4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法） 40
2.7.3.3.1.1.2　4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法） 41
2.7.3.3.1.2　ベースラインの被験者背景及び疾患の特性 42
2.7.3.3.1.2.1　4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法） 42
2.7.3.3.1.2.2　4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法） 46
2.7.3.3.2　全試験を通しての有効性の結果の概観 48
2.7.3.3.2.1　検証的臨床試験（4131 試験及び 4101 試験） 48
2.7.3.3.2.1.1　プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイント – 階層的検定 48
2.7.3.3.2.1.2　HbA1c の推移 53
2.7.3.3.2.1.3　目標 HbA1c を達成した被験者 57
2.7.3.3.2.1.4　標準食事負荷試験における食後血糖値 61
2.7.3.3.2.1.5　血糖自己測定値プロファイル 68
2.7.3.3.2.1.6　持続血糖測定（サブグループ）（4101 試験） 77
2.7.3.3.2.1.7　1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG） 77
2.7.3.3.2.1.8　空腹時血糖値 80
2.7.3.3.2.2　1 型糖尿病患者におけるインスリンポンプを使用した有効性の結果（3854 試験） 82
2.7.3.3.2.2.1　被験者の内訳 82

2.7.3.3.2.2.2 インスリンポンプの種類 83
2.7.3.3.2.2.3 プライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイント－階層的検定 83
2.7.3.3.2.2.4 HbA1c の推移 85
2.7.3.3.2.2.5 標準食事負荷試験における食後血糖値 86
2.7.3.3.2.2.6 1,5-AG 88
2.7.3.3.2.2.7 持続血糖測定中に間質グルコース濃度が低値（間質グルコース濃度 70 mg/dL 以下）を示した時間 90
2.7.3.3.2.2.8 インスリン投与量 91
2.7.3.3.2.3 成人 1 型糖尿病患者における長期有効性の結果（3852 試験） 93
2.7.3.3.2.3.1 被験者の内訳 93
2.7.3.3.2.3.2 有効性の結果 94
2.7.3.3.2.3.3 インスリン投与量 95
2.7.3.3.2.4 成人 2 型糖尿病患者における有効性の結果（3853 試験） 96
2.7.3.3.2.4.1 被験者の内訳 96
2.7.3.3.2.4.2 有効性の結果 96
2.7.3.3.2.4.3 インスリン投与量 98
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較（4131 試験及び 4101 試験） 98
2.7.3.3.3.1 部分集団における有効性の結果の比較の概観 98
2.7.3.3.3.2 被験者背景の要因に基づく部分集団（4131 試験） 99
2.7.3.3.3.3 疾患の要因に基づく部分集団（4131 試験） 101
2.7.3.3.3.4 治療方法に関連した要因に基づく部分集団（4131 試験） 105
2.7.3.3.3.5 日本人集団と全集団における結果の比較 107
2.7.3.3.3.5.1 日本人集団と全集団間の一貫性の検討（4131 試験） 108
2.7.3.3.3.5.2 日本人集団と全集団間の一貫性の検討（4101 試験） 123
2.7.3.3.3.6 年齢グループ別の有効性の結果（4101 試験） 128
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 129
2.7.3.4.1 Faster aspart の投与量の根拠 129
2.7.3.4.2 インスリン投与量の評価 129
2.7.3.4.2.1 その他の Bolus インスリン製剤からの切り替え時の初期投与量 129
2.7.3.4.2.1.1 4131 試験（成人 1 型糖尿病患者） 129
2.7.3.4.2.1.2 4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者） 132
2.7.3.4.2.2 インスリン投与量 134
2.7.3.4.2.2.1 4131 試験（成人 1 型糖尿病患者） 134
2.7.3.4.2.2.2 4101 試験（小児及び青年期 1 型糖尿病患者） 138

2.7.3.4.2.2.3　用量反応 142
2.7.3.4.2.2.4　インスリン投与量と血糖コントロールの推移（4131 試験） 142
2.7.3.4.3　食後投与 143
2.7.3.4.3.1　4131 試験（成人 1 型糖尿病患者） 143
2.7.3.4.3.1.1　食事に要した時間及び食事から Bolus インスリン投与までの時間 143
2.7.3.4.3.1.2　Faster aspart（食後投与）とノボラピッド®注の比較 144
2.7.3.4.3.1.3　Faster aspart（食後投与）と faster aspart（食前投与）の比較 145
2.7.3.4.3.2　4101 試験（小児及び青年期 1 型糖尿病患者） 147
2.7.3.4.4　まとめ 147
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 149
2.7.3.5.1　曝露期間 149
2.7.3.5.2　インスリン抗体の産生 149
2.7.3.6　付録 155
参考文献 164

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1　Faster aspart の日本での承認申請のための臨床データパッケージに含める臨床試験の概要 16
図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略（4131 試験） 17
図 2.7.3.1-3　試験デザインの概略（4101 試験） 18
図 2.7.3.1-4　検証的統計解析に関する階層的検定手順（4131 試験及び 4101 試験） 30
図 2.7.3.1-5　試験デザインの概略（3854 試験） 33
図 2.7.3.1-6　検証的統計解析に関する階層的検定手順（3854 試験） 35
図 2.7.3.1-7　試験デザインの概略（3852 試験） 36
図 2.7.3.1-8　検証的統計解析に関する階層的検定手順（3852 試験：26 週） 37
図 2.7.3.1-9　試験デザインの概略（3853 試験） 38
図 2.7.3.1-10　検証的統計解析に関する階層的検定手順（3853 試験） 38
図 2.7.3.3-1　HbA1c の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験） 54
図 2.7.3.3-2　HbA1c の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験） 56
図 2.7.3.3-3　ベースライン（上）及び 26 週（in-trial 観察期間）（下）の食後血糖値（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験） 63
図 2.7.3.3-4　ベースライン（上）及び 26 週（in-trial 観察期間）（下）の食後血糖増加量（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験） 66
図 2.7.3.3-5　ベースライン（上）及び 26 週（in-trial 観察期間）（下）の 9 点血糖自己測定値プロファイルの平均の推移－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験） 70
図 2.7.3.3-6　ベースライン（上）及び 26 週（in-trial 観察期間）（下）の 8 点血糖自己測定値プロファイルの平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験） 74
図 2.7.3.3-7　1,5-AG の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験） 78
図 2.7.3.3-8　1,5-AG の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験） 79
図 2.7.3.3-9　空腹時血糖値の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験） 81
図 2.7.3.3-10　空腹時血糖値の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験） 82

図 2.7.3.3-11　HbA1c の平均（実測値）の経時推移及び 16 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）.....85
図 2.7.3.3-12　ベースライン（上）及び 16 週（in-trial 観察期間）（下）の食後血糖値（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団（3854 試験）.....87
図 2.7.3.3-13　1,5-AG の平均（実測値）の経時推移及び 16 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）.....89
図 2.7.3.3-14　HbA1c の平均（実測値）の経時推移－最大の解析対象集団（3852 試験）.....94
図 2.7.3.3-15　HbA1c の平均（実測値）の経時推移－最大の解析対象集団（3853 試験）.....97
図 2.7.3.3-16　HbA1c の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－日本人集団（左）及び全集団（右）（4131 試験）.....114
図 2.7.3.3-17　ベースライン（左）及び 26 週（in-trial 観察期間）（右）の食後血糖増加量（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団－日本人集団（4131 試験）.....117
図 2.7.3.3-18　ベースライン（左）及び 26 週（in-trial 観察期間）（右）の食後血糖増加量（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）.....118
図 2.7.3.3-19　1,5-AG の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－日本人集団（左）及び全集団（右）（4131 試験）.....121
図 2.7.3.3-20　HbA1c の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均、全集団のみ）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－日本人集団（左）及び全集団（右）（4101 試験）.....126
図 2.7.3.4-1　無作為割り付け前後における 1 日 Bolus インスリン投与量（単位）－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....130
図 2.7.3.4-2　無作為割り付け前後における 1 日 Bolus インスリン投与量（単位/kg）－安全性解析対象集団－全集団（4101 試験）.....132
図 2.7.3.4-3　平均 1 日 Bolus インスリン投与量（単位、実投与量）の投与週ごとの推移－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....134
図 2.7.3.4-4　平均 1 日 Bolus インスリン投与量（単位/kg、実投与量）の投与週ごとの推移－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4101 試験）.....139
図 2.7.3.6-1　平均 1 日 Bolus インスリン投与量（単位/kg、実投与量）の投与週ごとの推移（インスリンの用量調節方法別）－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....162

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1　主な選択／除外基準（4131 試験）.....19
表 2.7.3.1-2　主な選択／除外基準（4101 試験）.....19
表 2.7.3.1-3　治験薬の早期投与中止基準（4131 試験及び 4101 試験）.....20
表 2.7.3.1-4　Faster aspart 及びノボラピッド®注の投与量調節アルゴリズム（4131 試験）.....22
表 2.7.3.1-5　朝食前及び昼食前の faster aspart 及びノボラピッド®注の投与量調節アルゴリズム（4101 試験）.....24
表 2.7.3.1-6　夕食前の faster aspart 及びノボラピッド®注の投与量調節アルゴリズム（4101 試験）.....24
表 2.7.3.1-7　7 点血糖自己測定値プロファイルと追加の 9 点血糖自己測定値プロファイル（4131 試験）.....26
表 2.7.3.1-8　8 点血糖自己測定値プロファイル（4101 試験）.....26
表 2.7.3.1-9　有効性の評価を実施した部分集団（4131 試験及び 4101 試験）.....32
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳－要約－全集団（4131 試験）.....41
表 2.7.3.3-2　被験者の内訳－要約－全集団（4101 試験）.....42
表 2.7.3.3-3　無作為割り付けされた被験者の被験者背景及びベースライン特性－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）.....44
表 2.7.3.3-4　無作為割り付けされた被験者の被験者背景及びベースライン特性－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）.....47
表 2.7.3.3-5　無作為割り付け後 26 週の検証的統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）.....50
表 2.7.3.3-6　無作為割り付け後 26 週の検証的統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4101 試験）.....52
表 2.7.3.3-7　無作為割り付け後 26 週の HbA1c の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）.....55
表 2.7.3.3-8　無作為割り付け後 26 週の HbA1c の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）.....57
表 2.7.3.3-9　HbA1c の目標を達成した被験者の割合の要約－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）.....58
表 2.7.3.3-10　無作為割り付け後 26 週に HbA1c の目標を達成した被験者の割合の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）.....59
表 2.7.3.3-11　HbA1c の目標を達成した被験者の割合の要約－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）.....60

表 2.7.3.3-12　無作為割り付け後 26 週に HbA1c の目標を達成した被験者の割合の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）.....61
表 2.7.3.3-13　無作為割り付け後 26 週の食後血糖値（標準食事負荷試験）の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）.....65
表 2.7.3.3-14　無作為割り付け後 26 週の食後血糖増加量（標準食事負荷試験）の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）.....68
表 2.7.3.3-15　無作為割り付け後 26 週に食後血糖値の目標を達成した被験者の割合の要約－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）.....72
表 2.7.3.3-16　8-8 点血糖自己測定値プロファイルに基づく無作為割り付け後 26 週における食後 1 時間の血糖値及び血糖増加量の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）.....76
表 2.7.3.3-17　無作為割り付け後 26 週の 1,5-AG の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）.....78
表 2.7.3.3-18　無作為割り付け後 26 週の 1,5-AG の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）.....80
表 2.7.3.3-19　インスリンポンプの要約－最大の解析対象集団（3854 試験）.....83
表 2.7.3.3-20　無作為割り付け後 16 週の検証的統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）.....84
表 2.7.3.3-21　無作為割り付け後 16 週の HbA1c の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）.....86
表 2.7.3.3-22　無作為割り付け後 16 週における食後 1 時間の血糖増加量（標準食事負荷試験）の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）.....88
表 2.7.3.3-23　無作為割り付け後 16 週の 1,5-AG の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）.....90
表 2.7.3.3-24　無作為割り付け後 16 週における間質グルコース濃度が低値を示した時間の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）.....91
表 2.7.3.3-25　0 週及び 16 週における 1 日 Bolus インスリン、Basal インスリン及び 1 日総インスリン投与量（実投与量）の要約－on-treatment 観察期間（3854 試験）.....92
表 2.7.3.3-26　主な有効性の結果（3852 試験：投与後 52 週）.....95
表 2.7.3.3-27　1 日インスリン投与量の中央値〔3852 試験：投与後 26 週及び 52 週〕.....96
表 2.7.3.3-28　主な有効性の結果（3853 試験）.....97
表 2.7.3.3-29　投与後 26 週における 1 日インスリン投与量の中央値（3853 試験）.....98

表 2.7.3.3-30　ベースライン及び無作為割り付け後 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの被験者背景の要因別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）.....100
表 2.7.3.3-31　ベースライン及び無作為割り付け後 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの疾患の要因別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）.....102
表 2.7.3.3-32　ベースライン及び無作為割り付け後 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの治療方法に関連した要因別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）.....106
表 2.7.3.3-33　被験者の内訳－全集団及び日本人集団（4131 試験）.....109
表 2.7.3.3-34　被験者背景及びベースライン特性の要約－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）.....110
表 2.7.3.3-35　被験者背景及びベースラインの糖尿病特性の記述統計量－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）.....111
表 2.7.3.3-36　ベースラインの Bolus インスリン調節方法の要約－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）.....112
表 2.7.3.3-37　1 週の 1 日インスリン投与量（単位/kg）の記述統計量－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）.....112
表 2.7.3.3-38　無作為割り付け後 26 週における HbA1c の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）.....115
表 2.7.3.3-39　無作為割り付け後 26 週における食後 1 時間の血糖増加量（標準食事負荷試験）の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）.....119
表 2.7.3.3-40　無作為割り付け後 26 週における 1,5-AG の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）.....122
表 2.7.3.3-41　被験者の内訳－全集団及び日本人集団（4101 試験）.....124
表 2.7.3.3-42　ベースライン及び無作為割り付け後 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4101 試験）.....127
表 2.7.3.4-1　投与週別の重大な又は血糖値確定低血糖－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....131
表 2.7.3.4-2　投与週別の重大な又は血糖値確定低血糖－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4101 試験）.....133
表 2.7.3.4-3　投与群間における投与量比及び 1 日総インスリン投与量（単位/kg）の Basal/Bolus 比の要約－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....135

表 2.7.3.4-4　26 週（last on-treatment value）の 1 日総インスリン投与量（単位、実投与量）の分布－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....136
表 2.7.3.4-5　1 週及び 26 週（last on-treatment value）の 1 日 Bolus、Basal 及び 1 日総インスリン投与量（実投与量）（単位及び単位/kg）の記述統計量－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）.....137
表 2.7.3.4-6　26 週（last on-treatment value）の 1 日総インスリン投与量（単位、実投与量）の分布－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－日本人集団（4131 試験）.....138
表 2.7.3.4-7　投与群間における投与量比及び 1 日総インスリン投与量（単位/kg）の Basal/Bolus 比の要約－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4101 試験）.....139
表 2.7.3.4-8　26 週（last on-treatment value）の 1 日総インスリン投与量（単位/kg、実投与量）の分布－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4101 試験）.....140
表 2.7.3.4-9　1 週及び 26 週（last on-treatment value）の 1 日 Bolus、Basal 及び 1 日総インスリン投与量（実投与量）（単位及び単位/kg）の記述統計量－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団及び日本人集団（4101 試験）.....141
表 2.7.3. 4-10　26 週（last on-treatment value）の 1 日総インスリン投与量（単位/kg、実投与量）の分布－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－日本人集団（4101 試験）.....142
表 2.7.3.4-11　投与週別の食事に要した時間の平均－on-treatment 観察期間－全集団（4131 試験）...144
表 2.7.3.4-12　Faster aspart（食後投与）群における投与週別の Bolus インスリン投与までの時間－on-treatment 観察期間－全集団（4131 試験）.....144
表 2.7.3.4-13　血糖コントロールに関するエンドポイント－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）.....146
表 2.7.3.4-14　血糖コントロールに関するエンドポイント－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4101 試験）.....147
表 2.7.3.5-1　HbA1c と抗体の間の Spearman の相関係数（4131 試験）.....151
表 2.7.3.5-2　インスリン投与量と抗体の間の Spearman の相関係数（4131 試験）.....152
表 2.7.3.5-3　HbA1c と抗体の間の Spearman の相関係数（4101 試験）.....153
表 2.7.3.5-4　インスリン投与量と抗体の間の Spearman の相関係数（4101 試験）.....154
表 2.7.3.6-1　ベースライン及び 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの年齢別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）.....156
表 2.7.3.6-2　ベースライン及び 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの BMI 別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）.....157
表 2.7.3.6-3　ベースライン及び 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの糖尿病罹病期間別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）.....158

表 2.7.3.6-4　1 日 Bolus インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....159
表 2.7.3.6-5　1 日 Bolus インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....159
表 2.7.3.6-6　Basal インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....160
表 2.7.3.6-7　Basal インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....160
表 2.7.3.6-8　1 日総インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....161
表 2.7.3.6-9　1 日総インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）.....161
表 2.7.3.6-10　1 日総インスリン投与量の Basal/Bolus 比（単位/kg、実投与量）の要約－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－日本人集団及び全集団（4131 試験）.....162
表 2.7.3.6-11　1 日総インスリン投与量の Basal/Bolus 比（単位/kg、実投与量）の要約－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－日本人集団及び全集団（4101 試験）.....163

略語一覧

ADA	:	American Diabetes Association（米国糖尿病学会）
AE	:	adverse event（有害事象）
AG	:	anhydroglucitol（アンヒドログルシトール）
ALT	:	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	:	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BG	:	blood glucose〔血糖（値）〕
BMI	:	body mass index〔体容量指数：体重(kg)／身長$(m)^2$〕
CGM	:	continuous glucose monitoring（持続血糖測定）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CSII	:	continuous subcutaneous insulin infusion（持続皮下インスリン注入）
CTR	:	clinical trial report（総括報告書）
EOT	:	end of text
ETD	:	estimated mean treatment difference（投与群間差の推定値）
FPG	:	fasting plasma glucose（空腹時血糖値）
FU	:	follow-up（事後調査）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin（糖化ヘモグロビン）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IG	:	interstitial glucose（間質グルコース）
NDA	:	new drug application〔新薬（承認）申請〕
NGSP	:	National Glycohaemoglobin Standardization Program
NPH	:	Neutral Protamine Hagedorn
PD	:	Pharmacodynamic（薬力学的作用）
PG	:	plasma glucose（血漿中グルコース）
PPG	:	postprandial glucose（食後血糖値）
s.c.	:	subcutaneous（皮下）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
T1DM	:	type 1 diabetes mellitus（1 型糖尿病）
T2DM	:	type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病）

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

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

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの背景

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®注は日本では 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ノボラピッド®注と比較して大きくなる。また、L-アルギニン塩酸塩は faster aspart 製剤の安定剤として追加されている。各添加剤の安全性プロファイルはよく知られている。両添加剤は日本薬局方に収載されており、各添加剤の一日最大使用量は、日本で承認されている一日最大使用量を超えていない[1]。Faster aspart は、現在利用可能な治療法と比較して、食事時のより生理的なインスリン分泌パターンを模倣することを目指して開発された。Faster aspart は、インスリン アスパルトが血中により速く吸収されることで、ノボラピッド®注とは異なる薬物動態及び薬力学的作用プロファイルを示し、血糖降下作用の発現がより速くなり、食後血糖値の上昇を効果的に抑制し、食後血糖コントロールを改善する。Faster aspart は、インスリン作用の発現が速いことから、食直前又は食事開始後に投与可能という柔軟な投与方法を提供でき、臨床上のベネフィットも有する製剤である。Faster aspart の安全性プロファイルは、ノボラピッド®注と同様であることが示されている。これらのことから、faster aspart は新規のインスリン製剤と位置づけられると考える。

2.7.3.1.2 有効性を評価した試験の概観

Faster aspart の日本での承認申請のための臨床データパッケージに含める臨床試験の概要を図 2.7.3.1-1 に示す。

Faster aspart の日本での承認申請のための臨床データパッケージには、日本人被験者を組み入れた 2 つの検証的臨床試験（4131 試験及び 4101 試験）を含めた。Faster aspart の有効性は、主にこれら 2 つの検証的臨床試験を用いて提示する。これらの臨床試験の概要は 2.7.3.1.3 項に要約した。

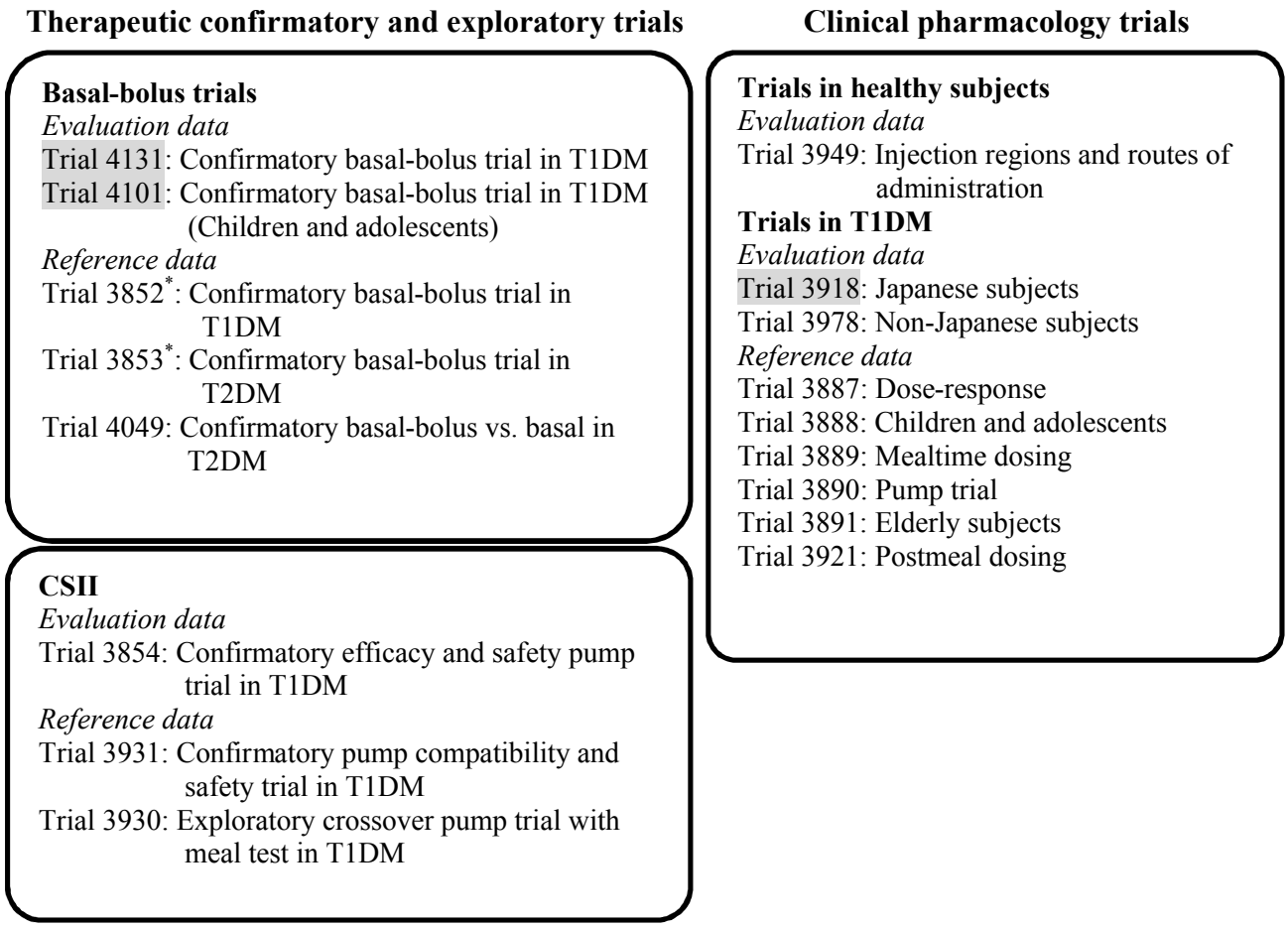
成人 1 型糖尿病患者を対象とした 4131 試験ならびに小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 4101 試験の目的は、Basal-Bolus 療法における faster aspart（食前投与）の効果を検証し、安全性をノボラピッド®注と比較することであった。さらに、これらの試験には faster aspart の食後投与が効果的な血糖コントロールを提供でき、治療の選択肢として許容可能であることを検証するために、faster aspart（食後投与）群を含めた。

さらに、インスリンポンプを使用した持続皮下インスリン注入療法（CSII 療法）における faster aspart の効果を検証するためのインスリンポンプを使用した海外の 1 つの検証的臨床試験（3854 試験）の結果を本臨床概要に含めた（2.7.3.1.3.12 項）。成人 1 型糖尿病患者を対象とした 3854 試験の目的は、インスリンポンプを使用して投与した faster aspart の効果を検証し、安全性をノボラピッド®注と比較することであった。

日本人被験者を対象として、26 週を超える期間で faster aspart の効果を評価したデータは得られていない。また、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした faster aspart の使用経験も得られていない。そのため、完了した海外の Basal-Bolus 療法の 2 つの検証的臨床試験〔3852 試験（52 週）：1 型糖尿病患者を対象とした長期有効性及び安全性を検討した試験（2.7.3.1.3.13.1 項）、3853 試験：2 型糖尿病患者を対象とした試験（2.7.3.1.3.13.2 項）〕も、4131 試験及び 4101 試験での有効性の評価を補足するデータとして本臨床概要に含めた。

本臨床概要に含めた各臨床試験の総括報告書を Module 5 に示す。本臨床概要中では、Module 5 に含める各総括報告書を Trial 4131（M 5.3.5.1）のように表記する。

2.7.3.1.3.2 項～2.7.3.1.3.11 項に、4131 試験及び 4101 試験の試験デザインの詳細を示す。



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

図 2.7.3.1-1　Faster aspart の日本での承認申請のための臨床データパッケージに含める臨床試験の概要

2.7.3.1.3　有効性を評価した試験のデザイン及び方法

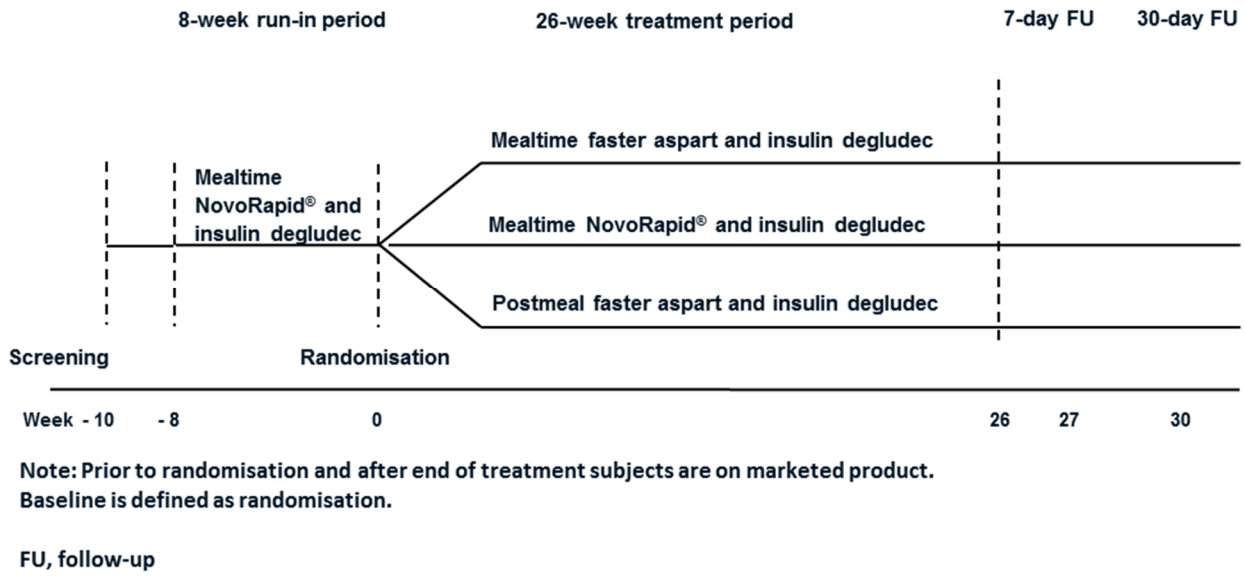
2.7.3.1.3.1　試験デザイン

2.7.3.1.3.1.1　4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

本試験は、成人 1 型糖尿病患者を対象として、Basal-Bolus 療法におけるインスリン デグルデク併用下での faster aspart とノボラピッド®注の有効性及び安全性を比較する、26 週間、多施設、国際共同、部分的二重盲検、無作為割り付け、実薬対照、treat-to-target、3 群並行群間、検証的臨床試験であった。本試験には、2 つの二重盲検の投与群〔faster aspart 及びノボラピッド®注を食前投与する群：それぞれ、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群とする〕と 1 つの非盲検の投与群〔faster aspart を食後

投与する群：faster aspart（食後投与）群とする〕を含めた。食前投与は、食事開始の 0～2 分前に投与することと定義し、食後投与は、食事終了時（食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）に投与することと定義した。

本試験の試験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示す。



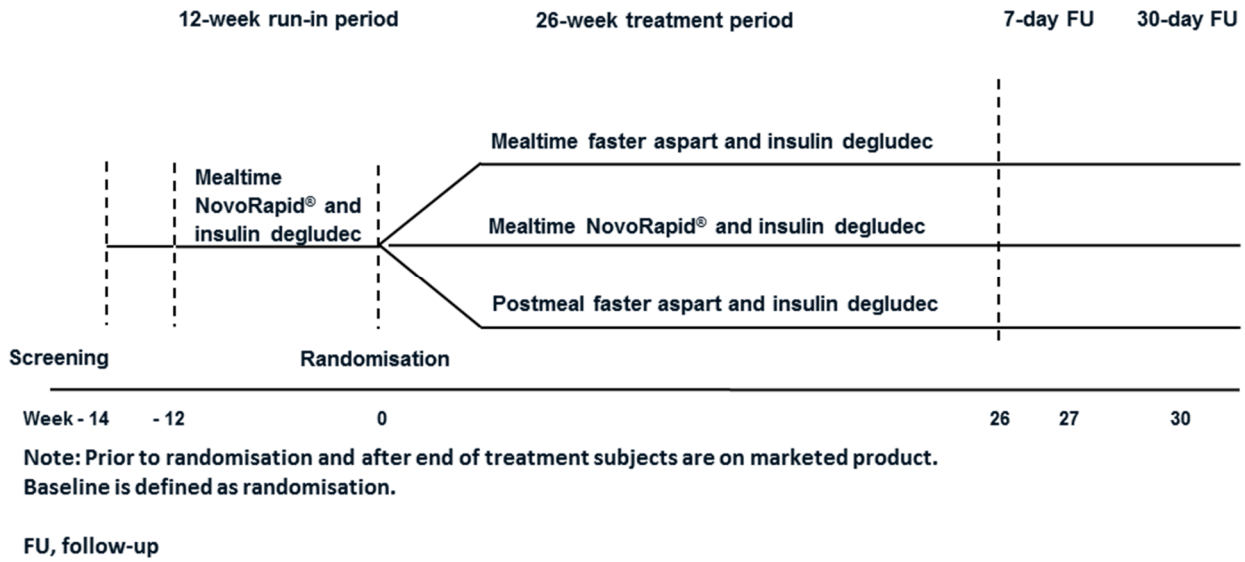
Mealtime：食前投与

図 2.7.3.1-2　　試験デザインの概略（4131 試験）

2.7.3.1.3.1.2　4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

本試験は、小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象として、Basal-Bolus 療法におけるインスリン デグルデク併用下での faster aspart とノボラピッド®注の有効性及び安全性を比較する、26 週間、多施設、国際共同、部分的二重盲検、無作為割り付け、実薬対照、treat-to-target、3 群並行群間、検証的臨床試験であった。本試験には、2 つの二重盲検の投与群〔faster aspart 及びノボラピッド®注を食前投与する群：それぞれ、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群とする〕と 1 つの非盲検の投与群〔faster aspart を食後投与する群：faster aspart（食後投与）群とする〕を含めた。食前投与は、食事開始の 0～2 分前に投与することと定義し、食後投与は、食事開始後 20 分に投与することと定義した。

本試験の試験デザインの概略を図 2.7.3.1-3 に示す。



Mealtime：食前投与

図 2.7.3.1-3　　試験デザインの概略（4101 試験）

2.7.3.1.3.2　試験対象集団

有効性評価の対象とした 4131 試験及び 4101 試験では、ベースラインの被験者背景、合併症、病型ならびに糖尿病の罹病期間及び重症度について目標とする患者集団を組み入れられるよう選択／除外基準を設定した。4131 試験及び 4101 試験の主な選択／除外基準を表 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.1-2 に示す。

被験者は、無作為割り付け前 1 週（4131 試験）又は 2 週（4101 試験）に測定した HbA1c に基づき、「HbA1c 9.5%（80 mmol/mol）以下」という無作為割り付け基準を満たす必要があった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）Section 9.3.3 及び Trial 4101（M 5.3.5.1）Section 9.3.4〕。この HbA1c の無作為割り付け基準を設定することで、被験者を試験へ組み入れる際に、インスリン デグルデグを用いた治療へ効果的に切り替えられたこと（かつ、HbA1c が、切り替え前後で同範囲となる）を保証した。インスリン デグルデクによって安定した Basal インスリンの補充がなされたことを保証するためのものであり、切り替え後に血糖コントロールが目標値に到達するよう Bolus インスリンの投与量を最適化した際の治療間（faster aspart 又はノボラピッド®注）の効果を評価することが可能になると考えられた。

治験薬の早期投与中止基準の一覧を表 2.7.3.1-3 に示す。治験薬の投与は中止するが、試験への参加は継続することに被験者が同意した場合、治験薬の早期投与中止の手順に従うこととした。被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することが可能であった。また、安全性上の懸念から、又は試験手順を遵守しない場合には、治験責任医師の判断により被験者の試験への参加を中止させることが可能であった。

すべての選択／除外基準は、各試験の総括報告書〔Trial 4131（M 5.3.5.1）及び Trial 4101（M 5.3.5.1）〕に示す。

表 2.7.3.1-1　　主な選択／除外基準（4131 試験）

主な選択基準
• 性別不問、年齢：同意取得時点で 18 歳以上（日本及び台湾の場合：20 歳以上）の被験者 • スクリーニングの 12 ヵ月以上前に 1 型糖尿病と診断された被験者（臨床的判断に基づいて診断されている、及び／又は各国のガイドラインに従って臨床検査により確認されている） • スクリーニングの 12 ヵ月以上前から Basal-Bolus 療法を実施している被験者 • スクリーニングの 4 ヵ月以上前から Basal インスリンアナログを投与している被験者 • 中央測定機関で測定した HbA1c が 7.0%～9.5%（53～80 mmol/mol）の被験者 • 体容量指数（BMI）：35.0 kg/m^2 以下の被験者
主な除外基準
• 過去 180 日以内に、心筋梗塞、脳卒中又は入院を要する不安定狭心症及び／又は一過性脳虚血発作を発症した被験者 • ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association : NYHA）分類クラス IV に該当する被験者 • スクリーニング前 180 日以内に入院を要する糖尿病性ケトアシドーシスを発症した被験者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に選択基準に示された糖尿病治療薬以外の糖尿病治療薬又は肥満治療薬の投与を受けた被験者 • 被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があると判断された状態の被験者（治験責任医師の判断による）

表 2.7.3.1-2　　主な選択／除外基準（4101 試験）

主な選択基準
• 性別不問、年齢：同意取得時点で 1 歳以上 18 歳未満、無作為割り付け時点で 18 歳未満 • 1 型糖尿病と診断された被験者（臨床的判断に基づいて診断し、各国のガイドラインに従って臨床検査により確認されている） • スクリーニング来院前に少なくとも 90 日以上前から Basal インスリンアナログ又は NPH インスリンを用いた Basal-Bolus 療法を毎日受けている被験者 • スクリーニング来院前のインスリンの 1 日総投与量が 2.0 単位/kg 以下の被験者 • スクリーニング来院時に中央測定機関で測定した HbA1c が 9.5%（80 mmol/mol）以下の被験者 • 試験期間を通して少なくとも 1 日 3 回の食事時 Bolus インスリン注射を行うことが可能であり、その意思がある被験者（被験者及び法定代理人を併せて評価する） • 血糖自己測定値プロファイルの実施をはじめ、治験実施計画書を遵守することが可能であり、その意思がある被験者（被験者及び法定代理人を併せて評価する）
主な除外基準
• スクリーニング来院前 90 日以内に入院を要する糖尿病性ケトアシドーシスを 2 回以上発症した被験者 • スクリーニング来院前 90 日間に選択基準に示された糖尿病治療薬以外の糖尿病治療薬又は肥満治療薬の投与を受けた被験者 • 被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にする可能性があると判断された疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）（被験者及び法定代理人を 1 人として評価する）

表 2.7.3.1-3　　治験薬の早期投与中止基準（4131 試験及び 4101 試験）

• 本試験に登録されたが、選択基準を満たさない、及び／又は除外基準に抵触した、及び／又は無作為割り付け基準を満たさない • 妊娠 • 妊娠する意志がある • 本試験中の他の臨床試験への参加〔治験の参加は、同意説明文書に署名した場合と定義する（非介入研究は臨床試験には含めない）〕

2.7.3.1.3.3　対照薬

4131 試験及び 4101 試験の試験対象集団をインスリン治療が必要な 1 型糖尿病患者としたため、いずれの試験も実薬対照試験とした。Faster aspart の効果及び安全性を現在市販されているインスリン アスパルト製剤と比較するため、いずれの試験においても対照薬としてノボラピッド®注を選択した。ノボラピッド®注は、糖尿病治療の食事時インスリンとして最も広く使用されており、その有効性及び安全性プロファイルは十分に確立されている。さらに、ノボラピッド®注を対照薬として用いることで、ノボラピッド®注と比較した faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用の特性を、臨床上でどのように適用できるかについての解釈が可能となると考えられた。

2.7.3.1.3.4　治療における Basal インスリン

4131 試験及び 4101 試験では、被験者は Basal-Bolus 療法下で faster aspart 又はノボラピッド®注の投与を受けた。いずれの試験においても、有効性及び安全性プロファイルが十分に評価されているインスリン デグルデク 1 日 1 回投与を Basal インスリンとして選択した。インスリン デグルデクは平坦かつ安定した血糖降下作用を示すことから、Bolus インスリンの特性を評価する際に最適なインスリンと考えられた。

2.7.3.1.3.5　無作為割り付け及び盲検化

HbA1c が 9.5%（80 mmol/mol）以下（4131 試験及び 4101 試験）で、治験治験実施計画書を遵守することが可能であり、かつその意思があると治験責任医師が判断した被験者（4101 試験のみ）を、1:1:1 の割り付け比率で faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群又はノボラピッド®注群（いずれもインスリン デグルデク併用下）のいずれかに無作為に割り付けた。いずれの試験も部分的二重盲検で実施され、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群は盲検とした。また、食事に関連した血糖変動に対する食後投与の影響を検討するために、いずれの試験も faster aspart を食後に投与する群を含めた。Bolus インスリン投与のタイミングを盲検化するために必要なダブルダミー法では、Bolus インスリンの注射回数を 2 倍にする（1 日 3 回の投与が 1 日 6 回となる）必要があるので、食後投与群を非盲検とした。さらに、ダブルダミー法では、実薬のインスリンとプラセボを取り違えるリスクを増加させ、結果として、インスリン療法が不十分になるか（プラセボの 2 回注射）、又は低血糖発現

のリスクを増加させるか（実薬のインスリンの 2 回注射）のいずれか、あるいは投与のタイミング（食前又は食後）の混同を招く可能性があると考えられた。

4101 試験では、無作為割り付け時の被験者の年齢に基づき年齢グループ（1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満）別に被験者を層別し、無作為割り付けを行った。

2.7.3.1.3.6　試験期間

4131 試験及び 4101 試験では、それぞれ 8 週間及び 12 週間の run-in 期間を設け、その期間に treat-to-target 法を用いて Basal インスリンの投与量を最適化した。その概要を 2.7.3.1.3.8 項に示す。さらに、run-in 期間において糖尿病に対する教育及び試験手順に関する指導を行った。

いずれの試験においても投与期間は 26 週間であり、被験者が安定した血糖コントロールに到達するのに十分な期間であると考えられた。

2.7.3.1.3.7　投与方法及び医療機器

4131 試験では、被験者に対し 100 単位/mL の faster aspart 及びノボラピッド®注を 3 mL PDS290 ペン型注入器として提供し、被験者は治験薬を腹部に皮下投与した。4101 試験では、被験者に対し 100 単位/mL の faster aspart 及びノボラピッド®注を 3 mL カートリッジとして提供し、被験者はノボペンエコー®を用いて皮下投与した。また、いずれの試験でも、皮下注射用の Basal インスリン（100 単位/mL）を 3 mL PDS290 ペン型注入器として被験者に提供し、被験者は大腿又は上腕に Basal インスリンを投与した。注射部位反応がどちらのインスリンによるものかが判別可能となるよう、Basal インスリン（大腿又は上腕）と Bolus インスリン（腹部）を異なる注射部位に投与することとした。

2.7.3.1.3.8　インスリンの用量調節方法

4131 試験における run-in 期間及び投与期間中の Basal インスリンの用量調節

8 週間の run-in 期間において、治験責任医師は Basal インスリンの投与量を週 1 回調節した。インスリン デグルデクの投与は 1 日 1 回、1 日のうちいつでも投与可能とするが、毎日同じ時間に投与することを推奨した。治験実施計画書に規定した朝食前血糖値（血糖自己測定）が目標値（71～90 mg/dL）となるよう、treat-to-target 法を用いて Basal インスリンの投与量を最適化した。無作為割り付け後、Basal インスリン投与量の調節は必要に応じて行うこととした。

4131 試験における run-in 期間及び投与期間中の Bolus インスリンの用量調節

8 週間の run-in 期間開始時に、被験者はそれまで使用していた Bolus インスリンからノボラピッド®注の食前投与に切り替え、本試験の開始前と同一の Bolus インスリンの投与量調節方法を継続した。安全性の理由により必要とされる場合を除いて、run-in 期間中はノボラピッド®注の投与量の調節を実施し

なかった。Run-in 期間中に、被験者はカーボカウントに関する指導を受けた。無作為割り付け時に、被験者は faster aspart（食前投与又は食後投与）あるいはノボラピッド®注に無作為割り付けされ、1 日 3 回、各食事（朝食、昼食及び夕食）時にそれぞれを Bolus インスリンとして投与した。必要に応じ、追加の Bolus インスリン投与を可とした。Run-in 期間終了後、無作為割り付け以降、すべての被験者は同じ Bolus インスリン（faster aspart 又はノボラピッド®注）の投与を継続した。

被験者は、Bolus インスリンを以下の通り投与した。

- 食前投与は、食事開始の 0～2 分前に投与することと定義する。
- 食後投与は、食事終了時（食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）に投与することと定義する。

Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム又はフレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）を用いて、faster aspart 又はノボラピッド®注の投与量を調節した。食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法について、run-in 期間中に適切な指導を受けたと治験責任医師が判断した被験者は、無作為割り付け後も当該方法を継続した。この方法を用いて、インスリン：カーボ（I：Carb）比及びインスリン効果値（glucose sensitivity）に従い、Bolus インスリンの用量調節を 1 日に数回実施した。Bolus インスリン投与量は、食事で摂取される炭水化物をカバーする Bolus インスリン量、及び必要に応じて補正された投与量（補正インスリン：血糖自己測定値と目標値間の差に基づき追加又は減量された投与量）から構成される。カーボカウントについて十分に習熟できなかった被験者は、投与期間中、事前に規定した Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム（表 2.7.3.1-4）を用いて Bolus インスリンの投与量を週 2 回調節した。なお、Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを使用していた被験者は、投与期間中に同一の Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを用いて Bolus インスリン投与量を調節した。Bolus インスリンの用量は、食前又は就寝時血糖値（血糖自己測定）が目標値 71～108 mg/dL となるよう treat-to-target 法を用いて調節した。

表 2.7.3.1-4　　Faster aspart 及びノボラピッド®注の投与量調節アルゴリズム（4131 試験）

Preprandial or bedtime plasma glucose mg/dL	**Dose adjustment (U)**
<71	-1
71−108	0
>108	+1

SMBG: self-measured blood glucose

Titration was done twice weekly based on SMBG values measured the previous last 3 days (-1 unit if ≥1 SMBGs below target; no change if 0−1 SMBG above target or no SMBGs below target; +1 unit if ≥2 SMBGs above target or no SMBGs below target).

4101 試験における run-in 期間及び投与期間中の Basal インスリンの用量調節

12 週間の run-in 期間において、治験責任医師は Basal インスリンの投与量を週 1 回調節した。インスリン デグルデクの投与は 1 日 1 回、1 日のうちいつでも投与可能とするが、毎日同じ時間に投与することを推奨した。治験実施計画書に規定した朝食前血糖値（血糖自己測定）が目標値（71～145 mg/dL）となるよう、treat-to-target 法を用いて Basal インスリンの投与量を最適化した。無作為割り付け後、Basal インスリン投与量の調節は必要に応じて行うこととした。

4101 試験における run-in 期間及び投与期間中の Bolus インスリンの用量調節

Run-in 期間開始時に、被験者はそれまで使用していた Bolus インスリンからノボラピッド®注の食前投与に切り替え、Basal インスリン：Bolus インスリンの比が 50:50～30:70 の間になるよう調節した。Run-in 期間開始時にそれまでのインスリン療法から本試験のインスリン療法に切り替える際、1 日総インスリン投与量を計算しノボラピッド®注の投与量を推定した。安全性の理由により必要とされる場合を除いて、run-in 期間中はノボラピッド®注の投与量を調節しなかった。すべての被験者はカーボカウントに関する教育を含む追加の糖尿病教育を受けた。無作為割り付け時に、被験者は faster aspart（食前投与又は食後投与）あるいはノボラピッド®注に無作為割り付けされ、1 日 3 回の各食事（朝食、昼食及び夕食）時にそれぞれを Bolus インスリンとして投与した。必要に応じて追加の Bolus インスリン投与を可とした。

被験者は、Bolus インスリンを以下の通り投与した。

- 食前投与は、食事開始の 0～2 分前に投与することと定義する。
- 食後投与は、食事開始後 20 分に投与することと定義する。

治験責任医師の判断に従い Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム又はフレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）を用いて、faster aspart 又はノボラピッド®注を調節した。試験期間を通して、被験者自身が最も熟知している方法を用いて調節した。治験責任医師が、投与量調節方法を変更した方が被験者にとってより良いと判断した場合、被験者が試験中に投与量調節方法を変更することを可とした。フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法の詳細は、上述（4131 試験の項）の記載を参照のこと。無作為割り付け後に Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを使用していた被験者は、投与期間中に事前に規定した Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを用いて Bolus インスリン投与量を週 1 回調節した（表 2.7.3.1-5 及び表 2.7.3.1-6）。投与期間中、Bolus インスリンの用量は、食前血糖値が目標値 71～145 mg/dL、就寝前血糖値が目標値 120～180 mg/dL となるよう treat-to-target 法を用いて調節した。4101 試験は、1 歳以上の小児も参加可能であったため、4131 試験（成人被験者のみを対象としている）よりも厳格でない目標値が設定された。

表 2.7.3.1-5　朝食前及び昼食前の faster aspart 及びノボラピッド®注の投与量調節アルゴリズム（4101 試験）

Current dose	**< 5U**	**≥ 5U**
Lowest pre-meal SMBG value measured on the three days prior to the site visit/phone contact mg/dL	**Dose adjustment (U)**	
≤70	-1	-2
71–145	0	0
≥146[a]	+1/2	+1

[a] It is at the Investigator's discretion to use a higher dose increment.

表 2.7.3.1-6　夕食前の faster aspart 及びノボラピッド®注の投与量調節アルゴリズム（4101 試験）

Current dose	**< 5U**	**≥ 5U**
Lowest bed-time SMBG value measured on the three days prior to the site visit/phone contact mg/dL	**Dose adjustment (U)**	
≤119	-1	-2
120–180	0	0
≥181[a]	+1/2	+1

[a] It is at the Investigator's discretion to use a higher dose increment.

2.7.3.1.3.9　有効性評価項目及びエンドポイント

2.7.3.1.3.9.1　血糖コントロールに関する評価項目

HbA1c

HbA1c は、糖尿病における血糖コントロールの総合的な指標として最も広く受け入れられていると考えられる。検証的臨床試験である 4131 試験及び 4101 試験での有効性のプライマリーエンドポイントは、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量とした。HbA1c 測定のための血液検体は、4131 試験では、スクリーニング来院、無作為割り付け来院 5 週前及び 1 週前、無作為割り付け来院ならびに 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週及び 26 週に、4101 試験では、スクリーニング来院、無作為割り付け来院前の 2 週前、無作為割り付け来院ならびに 12 週及び 26 週に採取した。

検体は各地域の中央測定機関（Quintiles Laboratories）で分析され、HbA1c の測定には NGSP 認証を受けた方法を使用した。すべての測定機関において、標準化された分析方法及び基準範囲が使用され、測定機関間での統一が図られた。

標準食事負荷試験中の食後血糖値の測定（4131 試験のすべての被験者及び 4101 試験のサブグループ）

4131 試験における標準食事負荷試験

4131 試験では管理された状況下で、無作為割り付け来院時と 26 週に食事摂取後 30 分、1、2、3 及び 4 時間の血糖値を測定する標準食事負荷試験を行った。被験者は、空腹状態の朝に炭水化物量の多い標準食（炭水化物約 78 g を含む）を可能な限り早くかつ 12 分間以内で摂取することとした。標準食事負荷試験の開始前に被験者の体重を測定し、標準食を摂取する 2 分前に採血を実施した。

ベースライン時の標準食事負荷試験では、時点 0 分（被験者が標準食の摂取を開始する時点）に Bolus インスリンとしてノボラピッド®注（0.1 単位/kg）を投与した。26 週では、食前投与又は食後投与のどちらに割り付けられたかにより、Bolus インスリン（0.1 単位/kg）を時点 0 分又は食事開始後 20 分に投与した。この Bolus インスリン投与量は、1 型糖尿病患者が同様の標準食を摂取したときの投与量として、臨床的に妥当なものと考えられた。

4101 試験における標準食事負荷試験及び持続血糖測定（CGM）（4101 試験のサブグループ）

4101 試験では、適格性ならびに CGM 及び標準食事負荷試験の実施経験に基づいて選定された治験実施医療機関において、標準食事負荷試験及び CGM を実施した。治験実施医療機関の選定は、治験実施国における CGM 機器の承認状況に基づいて行った（日本の治験実施医療機関は含まれなかった）。CGM 及び標準食事負荷試験のサブグループに必要な無作為割り付け被験者数は、世界全体で 150 例（各投与群約 50 例）であった。CGM 及び標準食事負荷試験のサブグループには、スクリーニング時に 8 歳以上で体重が 22.5 kg 以上の被験者のみが参加可能であった。

4101 試験では、異なる治療で達成された血糖コントロールの差を詳細に評価するために、連続する 11～13 日間に CGM 機器により血糖プロファイルを記録した（標準食事負荷試験を含む）。本試験では、CGM 及び標準食事負荷試験を 2 回実施した（無作為割り付け来院時及び 26 週）。無作為割り付け来院時及び 26 週で用いた CGM センサーは、標準食事負荷試験が完了する（食事開始後 4 時間）まで取り外さないこととした。CGM の方法の詳細は、Trial 4101（M 5.3.5.1）Appendix 16.1.1 に提示した。

本試験では、標準食事負荷試験中に、食事摂取後 30 分、1 及び 2 時間の血糖値を測定した。被験者は、空腹状態の朝に炭水化物量の多い標準食（体重 1 kg あたり炭水化物 1.5 g を含むが、合計炭水化物量は 80g を超えないようにする）をすべて可能な限り早くかつ 12 分間以内で摂取することとした。標準食事負荷試験の開始前に被験者の体重を測定し、標準食を摂取する 2 分前に採血を実施した。

ベースライン時の標準食事負荷試験では、Bolus インスリンの投与量は、治験責任医師が標準食の炭水化物量を被験者の現在のインスリン：カーボ（I：Carb）比で除して求めた。Bolus インスリンは標準食の摂取を開始する 0～2 分前に投与した。26 週では、被験者はベースライン時の標準食事負荷試験で摂取した標準食と同量の食事を摂取し、同量の Bolus インスリンを投与した。食前投与又は食後投与のどちらかに割り付けられたかにより、Bolus インスリンを時点 0 分又は食事開始後 20 分に投与した。

血糖自己測定値プロファイル

4131 試験では 7 点及び 9 点血糖自己測定値プロファイルを、4101 試験では 8 点血糖自己測定値プロファイルを、投与量調節及び有効性評価に用いた。被験者に対し、4131 試験では特定の来院（無作為割り付け来院、12 週及び 26 週）直前の連続する 3 日間に 7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルを、4101 試験では直前の連続する 2 日間に 8 点血糖自己測定値プロファイルを測定するよう指導した。詳細は表 2.7.3.1-7（7 点血糖自己測定値プロファイルは「X」、9 点血糖自己測定値プロファイルは「√」で示す）及び表 2.7.3.1-8 を参照のこと。

表 2.7.3.1-7　　7 点血糖自己測定値プロファイルと追加の 9 点血糖自己測定値プロファイル（4131 試験）

Time point	Day -3 7-point profile	Day -2 9-point profile	Day -1 7-point profile
Before breakfast	X	√	√ (X)[a]
60 minutes after the start of breakfast	X	√	X
Before lunch	X	√	X
60 minutes after the start of lunch	X	√	X
Before main evening meal	X	√	X
60 minutes after the start of main evening meal	X	√	X
At bedtime	X	√	X
At 4 am		√	

[a] The last SMBG in the 9-point profile and the first SMBG of the 7-point profile on day -1 are overlapping.

表 2.7.3.1-8　　8 点血糖自己測定値プロファイル（4101 試験）

Time point	Day -2	Day -1	Day of visit
Before breakfast	√	√[a]	√
60 minutes after the start of breakfast	√	√	
Before lunch	√	√	
60 minutes after the start of lunch	√	√	
Before main evening meal	√	√	
60 minutes after the start of evening meal	√	√	
At bedtime	√	√	

[a] The last SMBG value of the first 8-point profile and the first SMBG value of the last 8-point profile are overlapping.

1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）

1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）は、HbA1c と同様に糖尿病の管理と治療に用いられ、糖尿病患者の中期の血糖コントロールを観察するサロゲートバイオマーカーとして FDA により認められている[2,3]。1,5-AG の増加は血糖コントロールの改善を意味する。食後血糖値の増加を評価するために、血

液検体を採取して 1,5-AG 濃度を測定した。測定は中央測定機関で実施した。4131 試験では、無作為割り付け来院、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週及び 26 週に、4101 試験では、無作為割り付け来院、12 週及び 26 週に採血を行った。

空腹時血糖値

代謝コントロールを評価するために空腹時血糖値を測定した。被験者は、空腹時血糖値の測定のために空腹状態で来院した。4131 試験及び 4101 試験いずれにおいても、無作為割り付け来院、12 週及び 26 週に空腹時血糖値の測定を行った。

2.7.3.1.3.9.2　空腹時脂質プロファイル

代謝コントロールを評価するために空腹時脂質プロファイルを測定した。被験者は、空腹時脂質プロファイルの測定のために空腹状態で来院した。4131 試験及び 4101 試験いずれにおいても、無作為割り付け来院、12 週及び 26 週に空腹時脂質プロファイルの測定を行った。

2.7.3.1.3.9.3　インスリン投与量

インスリン投与量については 2.7.3.4 項を参照のこと。

2.7.3.1.3.10　試験計画及び実施中における欠測データの予防

非常に高い割合で欠測データが存在する場合、臨床試験におけるデータ解析の際に、バイアスをもたらす可能性がある。欠測データは、治療効果とその信頼区間の推定、及び対象となる患者集団に対する本試験の被験者数の妥当性の両方に影響する可能性がある。被験者が試験を継続することの重要性について、様々な手段を講じて対処した。被験者が試験に参加することの意義を理解するよう、同意書に署名する前に試験の手順について丁寧に説明した。

検証的臨床試験では、無作為割り付け後の投与期間の中止・脱落率を低下させるために、run-in 期間を設けた。

さらに、治験実施医療機関の協力のもと、速やかな対策を講じることができるよう、試験期間を通じて中止・脱落率及び中止・脱落理由を調査した。

最終的には、すべての観察項目の評価が実施され、データの収集が保証されるよう、治験責任医師が被験者に説明を行った。被験者が同意の撤回を考慮した場合、治験責任医師は、治験薬の投与を中止したとしても試験を継続することの重要性を説明することとしていた。試験期間を通じて、治験実施計画書からの逸脱及びその傾向を継続的に観察し、適切な対応を行うこととしていた（被験者及び治験実施医療機関のスタッフの教育等）。

2.7.3.1.3.11　統計解析手法

2.7.3.1.3.11.1 統計解析アプローチの要約

本項には、4131 試験及び 4101 試験ならびに本臨床概要における有効性の評価のために計画された統計解析のアプローチについて記載する。特に、プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイント（4131 試験のみ）の統計解析手法ならびに部分集団での有効性の評価方法について記載する。試験間を通じた統計解析は実施しなかった。

補足的セカンダリーエンドポイントの解析については、各試験の総括報告書（Module 5）を参照のこと。

2.7.3.1.3.11.2 Estimand ならびに 4131 試験及び 4101 試験の観察期間

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

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

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

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

4131 試験及び 4101 試験での観察期間

各試験では、2 つの estimand を検討するために、以下の 2 つの観察期間が定義された。

- In-trial 観察期間：無作為割り付け日から被験者の試験に関連する最後の施設とのコンタクトまでの期間。In-trial 観察期間は治験薬投与の中止後に収集されたデータを含む。
- On-treatment 観察期間：無作為割り付けされたノボラピッド®注／faster aspart の最初の投与日からノボラピッド®注／faster aspart の最終投与日の 7 日後までの期間。On-treatment 観察期間は治験薬投与の中止後 7 日までに収集されたデータを含む。

2.7.3.1.3.11.3 解析対象集団

盲検の解除及び無作為割り付けされた治療の開示前に、ICH-E9 ガイドライン[4]に従い、治験実施計画書及び統計解析計画書において、以下の解析対象集団を定義した。

- 最大の解析対象集団は、無作為割り付けされたすべての被験者を含めた。例外的な場合に無作為割り付けされた被験者を最大の解析対象集団から除外することとしていた。その場合、除外する理由を正当に示し文書化することとしていた。最大の解析対象集団の被験者は「as randomised」の評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者を含めた。安全性解析対象集団の被験者は「as treated」の評価に寄与した。

主要 estimand 及び 4131 試験における検証的セカンダリーエンドポイントに対する同様の estimand を評価する際には、最大の解析対象集団及び in-trial 観察期間を用いた。

副次的 estimand 及び 4131 試験における検証的セカンダリーエンドポイントに対する同様の estimand は、in-trial 観察期間を on-treatment 観察期間に置き換えて評価した。4131 試験及び 4101 試験では、大部分の被験者は治療下で試験を継続したため、in-trial 観察期間と on-treatment 観察期間の差はわずかであった。したがって、副次的 estimand 及び検証的セカンダリーエンドポイントに対する同様の estimand を評価した結果は、本臨床概要には提示しない。解析結果は、総括報告書（M 5.3.1.1）を参照のこと。

インスリン投与量は、安全性解析対象集団及び on-treatment 観察期間を用いた。

2.7.3.1.3.11.4 プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに対する事前に規定された解析

4131 試験及び 4101 試験の主要目的は、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量を指標とした血糖コントロールについて、ノボラピッド®注に対する faster aspart（食前投与）（いずれも、Basal-Bolus 療法におけるインスリン デグルデク併用下）の効果を、非劣性アプローチを用いて検証することであった。

非劣性は、プライマリーエンドポイントの平均の治療間差の 95%信頼区間の上限を非劣性マージンの 0.4%と比較した。0.4%以下の場合、非劣性が認められ、効果が検証されたと考えられることとしていた。プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントについて、優越性は、平均の治療間差〔faster aspart（食前投与）－ノボラピッド®注〕の両側 95%信頼区間の上限を 0%と比較することにより評価した。95%信頼区間の上限が 0%未満の場合、優越性が検証されたと考えられることとしていた。

階層的（順序を固定した）検定手順を検証的仮説に適用することで、全体の第一種の過誤確率は強い意味で制御された（図 2.7.3.1-4）。階層的検定手順は、主要 estimand のフレームワークの下で適用された。

段階的な階層的検定手順は、臨床的重要性及び faster aspart とノボラピッド®注の期待される治療間差を考慮した帰無仮説の優先順位に基づいていた。それまでのすべての帰無仮説が faster aspart が優れた方向で棄却された解析についてのみ、該当する帰無仮説の棄却が認められることとしていた。

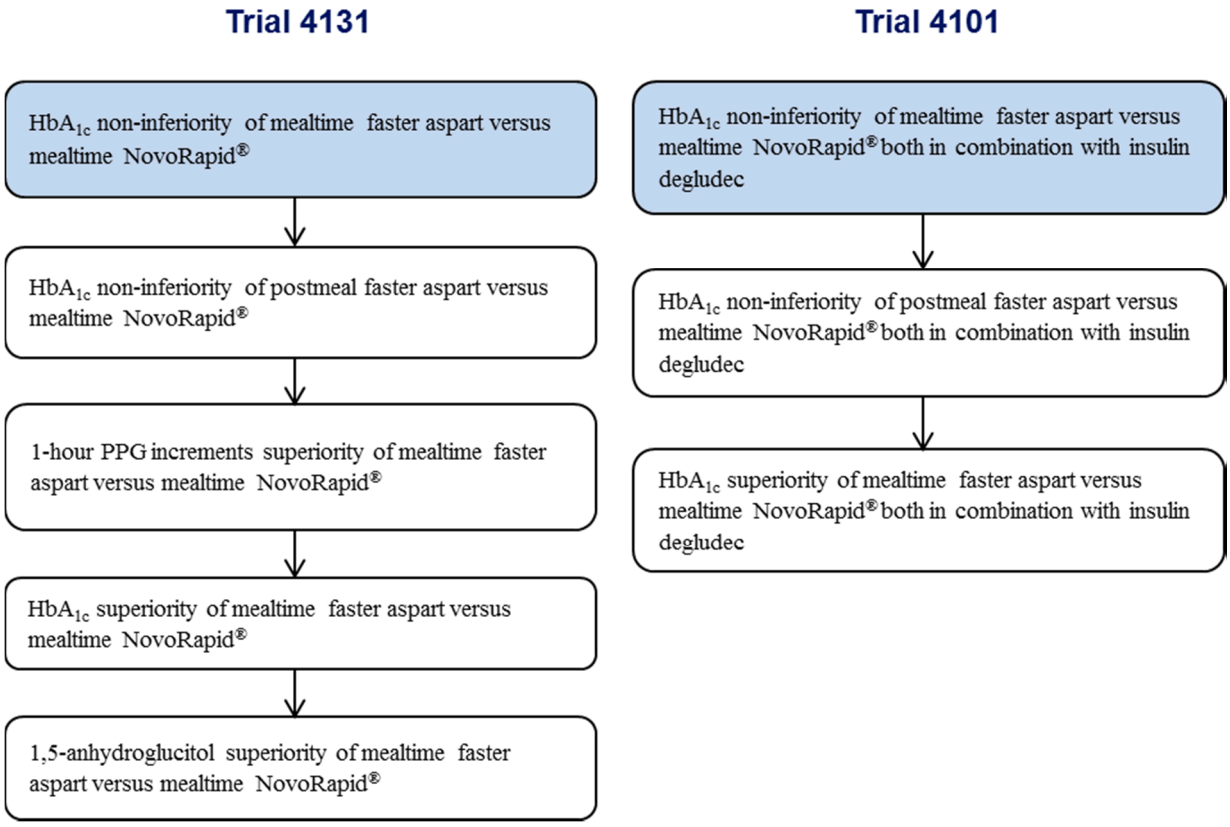


図 2.7.3.1-4　　検証的統計解析に関する階層的検定手順（4131 試験及び 4101 試験）

各エンドポイントに対する統計解析手法

特に明記しない限り、治療間差に対する p 値は両側検定で示した。

HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量

検証的臨床試験の主要解析は、予定来院時の HbA1c 値がない被験者について、無作為割り付けされた群から得られたデータから補完する多重補完法を用いた統計モデルを用いて実施された。間欠的な欠測値は Markov Chain Monte Carlo 法を用いて補完し、100 個の複写データセットを生成した。100 個の複写データセットのそれぞれに対して、治療別に、ベースライン後の各来院の HbA1c の変化量を、ベースラインの変数を固定効果、ベースラインの HbA1c 値及び当該来院より前の来院の値を共変量とした分散分析モデルを用いて逐次的に補完した。完全データセットそれぞれについて、ベースラインから 26 週までの変化量を、治療及びベースラインの変数を固定効果及びベースラインの HbA1c 値を共

変量として含めた分散分析モデルを用いて解析した。Rubin の式を用い、100 個のデータセットにおける推定値を統合し、治療間差の 95%信頼区間を算出した。

固定効果としてモデルに含めたベースラインの変数は以下の通り。

- 4131 試験：地域及び無作為割り付け時の Bolus インスリン調節方法
- 4101 試験：地域及び無作為割り付け時の層

食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量（4131 試験における検証的セカンダリーエンドポイント）

食後 1 時間の血糖増加量のベースラインからの変化量は、治療及びベースラインの変数を固定効果、ベースラインの食後 1 時間の血糖増加量を共変量として含めた共分散分析モデルを用いて評価した。

1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量（4131 試験における検証的セカンダリーエンドポイント）

1,5-AG のベースラインからの変化量は、共変量としてベースラインの 1,5-AG 値を含めることを除き、主要解析と同様のモデルを用いて解析した。

感度分析を含む、プライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントについての統計解析手法のさらなる詳細は、各試験の総括報告書（Module 5）を参照のこと。

2.7.3.1.3.11.5 多重性の取り扱い

2.7.3.1.3.11.4 項に記載したとおり、いずれの試験でも階層的検定手順を用いることで多重性を制御した。いずれの試験でも、補足的セカンダリーエンドポイントの解析について多重性の調整は実施しなかった。

2.7.3.1.3.11.6 部分集団における有効性の評価

本臨床概要には、特定の部分集団における治療効果を評価して提示する。4131 試験では、以下の表 2.7.3.1-9 に示す部分集団でのプライマリーエンドポイント（HbA1c のベースラインからの変化量）の評価を行った。4101 試験では、年齢グループ別の有効性の評価を行った。部分集団の評価は、記述統計量に基づき実施した。

表 2.7.3.1-9　　有効性の評価を実施した部分集団（4131 試験及び 4101 試験）

Subgroups and levels – trial 4131
• **Age** at baseline (years):≥18 − <65; ≥65 • **Sex**: female; male • **BMI** at baseline (kg/m^2):<25; ≥25 − <30; ≥30 • **HbA1c** at baseline (%):<8.0, ≥8.0 • **Duration of diabetes** at baseline (years): <15 ; ≥15 • **Renal impairment** at baseline based on estimated creatinine clearance (mL/min): Normal: ≥90; Mild: ≥60 − <90 ; Moderate: ≥30 − <60 ;Severe : <30 • **Hepatic impairment** at baseline based on baseline transaminases (ALT and AST) (hepatic function); either one or both exceeded the upper limit of normal range or not : No ; Yes • **Method of insulin dose adjustment**: Bolus dosing algorithm; Flexible dosing with carbohydrate counting
Subgroups – trial 4101
• **Age** at baseline (years): 1≤ age <6 years, 6≤ age <12 years and 12≤ age <18 years

2.7.3.1.3.11.7　日本人集団と全集団間の一貫性の検討

4131 試験及び 4101 試験は、2007 年 9 月に発出された「国際共同治験に関する基本的考え方（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」に従い、国際共同試験として実施した[5]。4131 試験及び 4101 試験の結果に基づき、有効性及び安全性の結果について日本人集団と全集団間の一貫性を検討した。4131 試験及び 4101 試験における日本人集団の有効性の結果は 2.7.3.3.3.5 項に示した。

日本人集団と全集団間の一貫性の評価は、4131 試験及び 4101 試験でのベースラインの被験者背景及び特性に関する一貫性の評価、ならびに効果に関する一貫性の評価からなる。

2 つの集団間の faster aspart の効果に関する一貫性の検討は、以下の評価に基づいて実施した。

- プライマリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量（4131 試験及び 4101 試験）
- 検証的セカンダリーエンドポイント：食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量（標準食事負荷試験）及び 1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量（4131 試験）
- インスリン投与量（4131 試験及び 4101 試験）

4131 試験においてプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントに関する治療効果の評価は、日本人集団及び全集団における faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群及び faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群の治療間差の推定値に基づいている。日本人集団の統計解析は地域「日本」から参加した被験者だけを対象としており、事前に規定された解析モデルにおける因子として地域は含めなかった。特に、多重補完法を用いる解析（プライマリーエンドポイント

及び 1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量）では、予定来院時に測定値のない被験者は日本から参加した被験者のみから得られた情報で測定値の補完を行った。インスリン投与量の評価は記述統計量に基づいて実施した。

4101 試験では、治療効果の評価は記述統計量に基づいてのみ実施した。無作為割り付けされた 3 歳未満の日本人被験者は非常に少なかった。一方で、本試験で適用した多重補完モデルでは投与群別に値を補完し、この補完は年齢グループの層により調整した。このことを考慮し、日本人集団における統計解析を行わないこととした。

2.7.3.1.3.12　インスリンポンプを使用して投与した検証的臨床試験（3854 試験）のデザイン及び方法の概観

3854 試験は、成人 1 型糖尿病患者を対象として、インスリンポンプを使用して投与した faster aspart とノボラピッド®注の効果及び安全性を比較する、4 週間の run-in 期間及び 16 週間の投与期間を設けた、二重盲検、無作為割り付け、多施設、国際共同、実薬対照、treat-to-target、並行群間、検証的臨床試験であった。

被験者は、試験期間を通じて被験者自身が使用している市販のインスリンポンプを使用した。

本試験の試験デザインの概略を図 2.7.3.1-5 に示す。

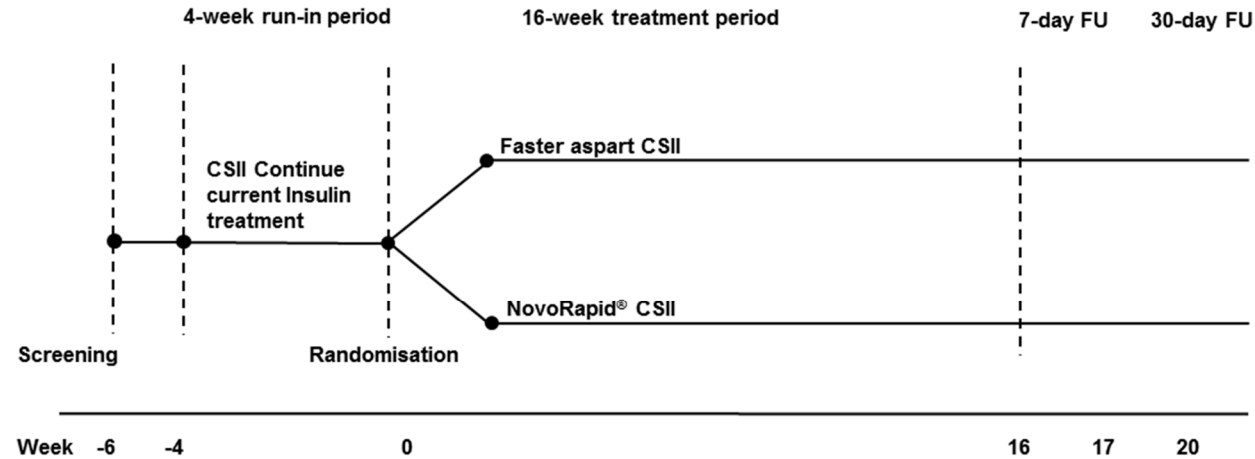


図 2.7.3.1-5　　試験デザインの概略（3854 試験）

2.7.3.1.3.12.1 試験対象集団

本試験には、年齢が 18 歳以上の男女で、1 型糖尿病罹病期間が 12 ヵ月以上（臨床診断に基づく）、スクリーニング前少なくとも 6 ヵ月間、超速効型インスリンアナログを用いた Basal-Bolus 療法を同一の Medtronic pump〔Minimed 530G（551/751）、Paradigm Veo（554/754）、Paradigm Revel（523/723）又は Paradigm（522/722）〕を使用して実施しており、試験を通して同一のインスリンポンプを継続して使用する意思がある被験者が参加した。

2.7.3.1.3.12.2 試験デザインと方法

本試験は、2 週間以内のスクリーニング期間、試験手順に関する被験者のトレーニング、糖尿病教育及びベースラインデータの収集を行う 4 週間の run-in 期間、16 週間の二重盲検下の投与期間、ならびに 7 日間及び 30 日間の事後調査期間から構成された。Run-in 期間の開始時では、被験者は試験前のこれまでのインスリン治療を継続した。無作為割り付け時に、現行のインスリンポンプのインスリン注入パラメータを維持し、二重盲検下で試験前のインスリン治療から faster aspart 又はノボラピッド®注に同単位で切り替えた。本試験の無作為割り付けは、被験者自身の持続血糖測定（CGM）使用の有無で層別化した〔詳細は Trial 3854（M 5.3.5.1）Section 9 を参照のこと〕。食前投与とは、食事開始 0～2 分前に Bolus インスリン注入することと定義した。治験薬によるインスリン治療に切り替えた後、インスリンポンプのインスリン注入パラメータの調節が必要かどうかを確認した。Bolus インスリンは、普段の習慣及び治験責任医師の指示に従い、Bolus Wizard®を用いてカーボカウントに基づき調整した。無作為割り付け時に、個々の目標血糖値に基づきインスリンポンプに目標範囲の上限値と下限値を設定し、基礎レートの確認又は調整後、Bolus Wizard®の設定を治験責任医師により評価した。無作為割り付け以降の投与期間では、治験責任医師は、頻回測定した血糖自己測定値のプロファイル及び安全性に基づき、treat-to-target 法により、空腹時血糖値及び食前血糖値が目標値 71～108 mg/dL に到達するよう努めた。

2.7.3.1.3.12.3 統計解析手法

3854 試験の主要目的は、成人 1 型糖尿病患者を対象として、インスリンポンプを使用して投与した faster aspart の血糖コントロールに対する効果を、非劣性アプローチを用いてノボラピッド®注と比較することで検証することであった。段階的な階層的（順序を固定した）検定手順を検証的仮説に適用した（図 2.7.3.1-6）。本試験では、4131 試験及び 4101 試験で定義した estimand（2.7.3.1.3.11.2 項）に相当する 2 つの estimand を定義し、検証的セカンダリーエンドポイントに対しても、2 つの estimand を同様に定義した。階層的検定手順は、主要 estimand に適用された。4131 試験及び 4101 試験で定義した観察期間と解析対象集団を用いた（2.7.3.1.3.11.2 項及び 2.7.3.1.3.11.3 項）。

プライマリーエンドポイントの HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量は、4131 試験及び 4101 試験と同様の方法を用い、治療、地域、層（被験者自身の CGM 使用の有無）及び以前に使用していたインスリンを固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含めたモデルを用いて解析した（2.7.3.1.3.11.1 項）。

食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量は、適切な多重補完モデルを用いて評価した〔Trial 3854（M 5.3.5.1）Section 9.7〕。1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量及び間質グルコース濃度が低値を示した時間のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量は、共変量として対応するベースライン値を含めたことを除き、主要解析と同様のモデルを用いて解析した。

3854 試験における統計解析手法の詳細は Trial 3854（M 5.3.5.1）Section 9.7 を参照のこと。

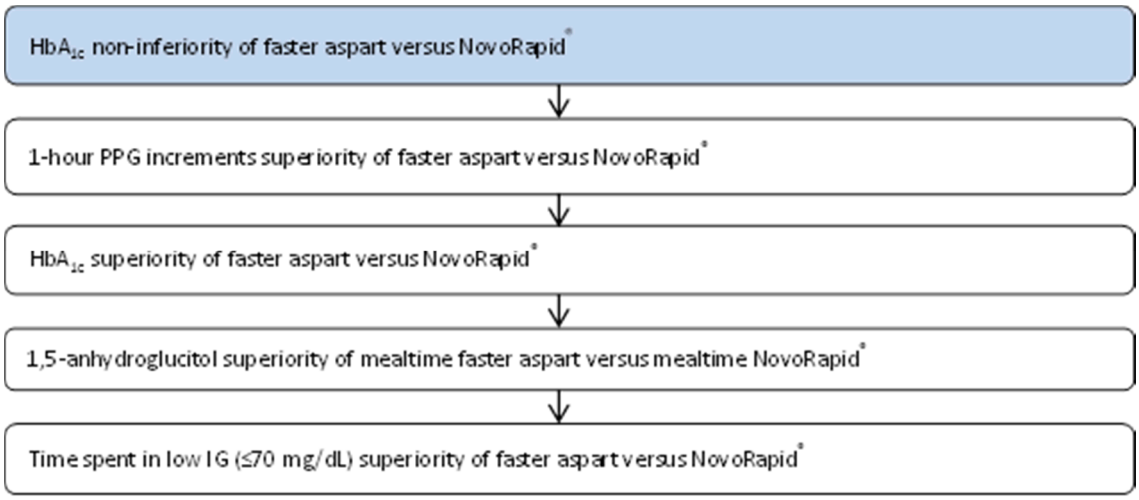


図 2.7.3.1-6　　検証的統計解析に関する階層的検定手順（3854 試験）

2.7.3.1.3.13　検証的臨床試験（参考資料：3852 試験及び 3853 試験）のデザイン及び方法の概観

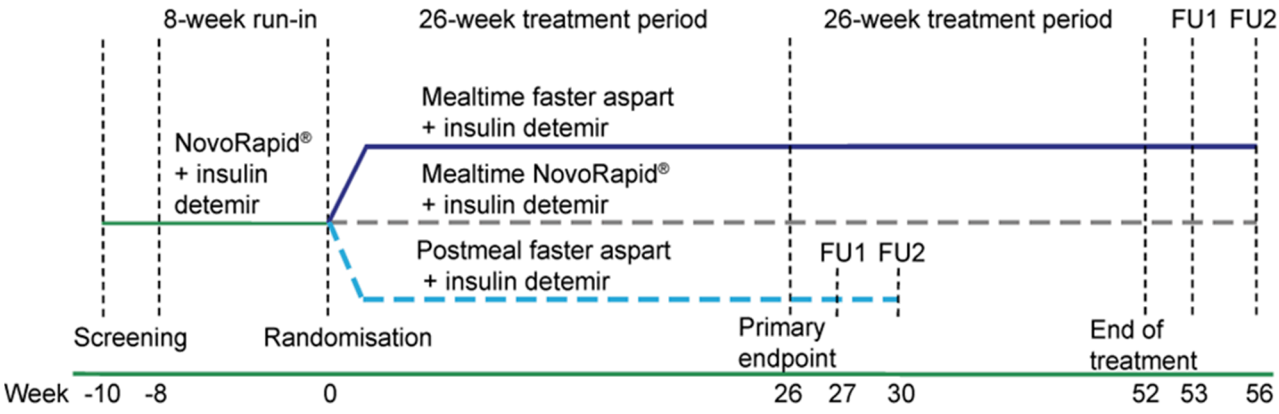
日本人被験者では、faster aspart の長期（26 週を超える期間）の有効性及び安全性を評価していない。また、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした faster aspart の使用経験も得られていない。そのため、日本人被験者における faster aspart の長期有効性及び安全性ならびに日本人 2 型糖尿病患者への使用経験を補足するために、3852 試験及び 3853 試験の有効性のデータを本臨床概要に含めた。3852 試験及び 3853 試験の安全性のデータは、Module 2.7.4.5.13 及び 2.7.4.5.14 に含めた。

2.7.3.1.3.13.1　3852 試験（1 型糖尿病患者を対象とした 26+26 週間の Basal-Bolus 療法）

3852 試験は、試験前 12 ヵ月以上 Basal-Bolus 療法を実施している 1 型糖尿病患者 1143 例を対象とした、26＋26 週間の無作為割り付け（1：1：1）、実薬対照、並行群間、Basal-Bolus 療法の試験であった。

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-7 に示す。本試験では、食事の 0～2 分前に投与した faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注（食前投与）の有効性及び安全性を二重盲検下で比較した。また、本試験では非盲検下の faster aspart（食後投与）群（食事開始後 20 分に投与）とノボラピッド®注（食前投与）群の比較も実施した。3 つの投与群いずれにおいても、Bolus インスリンの投与はインスリン デテミル 1 日 1 回又は 2 回投与併用下で実施した。スクリーニング後に、被験者は Basal インスリンをインスリン デテミルに、Bolus インスリンをノボラピッド®注に同単位で切り替えた。8 週間の run-in 期間では、Basal インスリン投与量を treat-to-target 法を用いて最適化した。検証的な主要目的及び副次的目的は、最初の 26 週の投与期間の結果に基づき検証した。二重盲検下の faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群に割り付けられた被験者は、安全性情報のさらなる収集を目的として、追加で 26 週間投与を継続した。本試験の試験デザイン、試験方法及び対象集団に関する詳細は Module 2.7.6 及び Module 5 を参照のこと。

本試験の主要目的は、HbA1c を指標とした血糖コントロールについて faster aspart（食前投与）の有効性を検証することである。本試験の階層的検定手順を図 2.7.3.1-8 に示す。投与後 26 週及び 52 週の統計解析手法は、各期間の総括報告書（Module 5）に示す。



FU1: Follow-up 7 days after end of treatment for collection of treatment-emergent adverse events and new diabetes treatment. FU2: Follow-up 30 days after end of treatment for recording information on cardiovascular events requiring medical assistance and deaths.
Mealtime：食前投与

図 2.7.3.1-7　　試験デザインの概略（3852 試験）

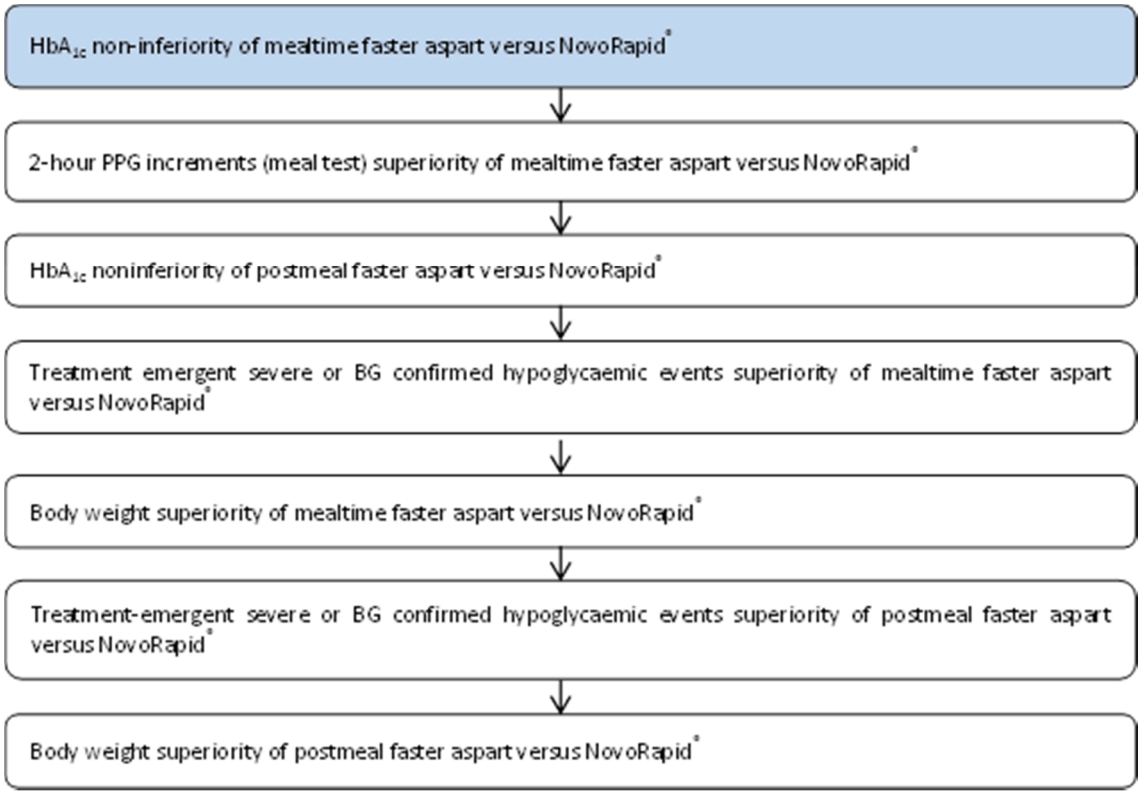
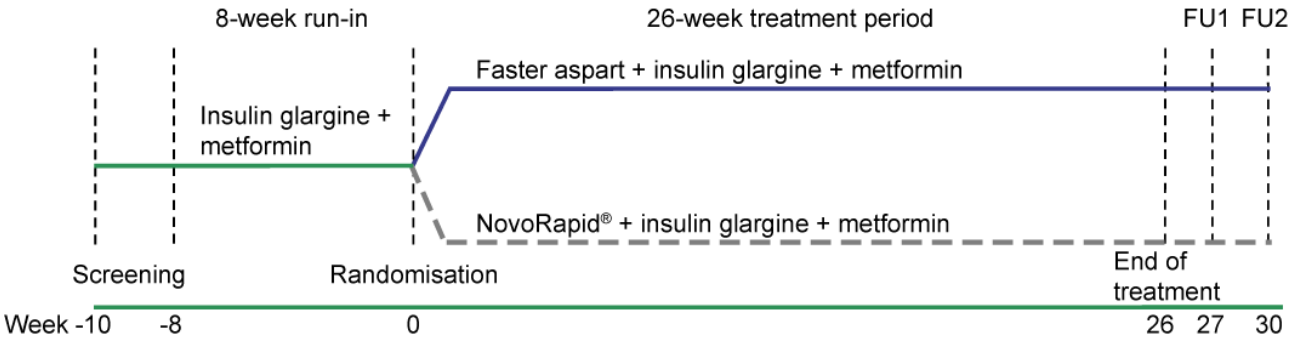


図 2.7.3.1-8　　検証的統計解析に関する階層的検定手順（3852 試験：26 週）

2.7.3.1.3.13.2　3853 試験（2 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

3853 試験は、試験前 6 ヵ月以上 Basal インスリンと経口糖尿病薬による併用療法を実施している 2 型糖尿病患者 689 例を対象とした、26 週間の無作為割り付け（1：1）、二重盲検、並行群間、実薬対照、Basal-Bolus 療法の試験であった。試験デザインの概略を図 2.7.3.1-9 に示す。本試験では、メトホルミンを併用した、インスリン グラルギン 1 日 1 回投与併用下における Basal-Bolus 療法として、食事の 0～2 分前に投与した faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注（食前投与）の有効性及び安全性を比較した。8 週間の run-in 期間の開始時にメトホルミンを除くすべての経口糖尿病薬の使用を中止した。Run-in 期間では、Basal インスリンの投与量を treat-to-target 法を用いて最適化した。本試験の試験デザイン、試験方法及び対象集団に関する詳細は Module 2.7.6 及び Module 5 を参照のこと。

本試験の主要目的は、HbA1c を指標とした血糖コントロールについて faster aspart の有効性を検証することである。本試験の階層的検定手順を図 2.7.3.1-10 に示す。本試験の統計解析手法は、総括報告書（Module 5）に示す。



FU1: Follow-up 7 days after end of treatment for collection of treatment-emergent adverse events and new diabetes treatment. FU2: Follow-up 30 days after end of treatment for recording information on cardiovascular events requiring medical assistance and deaths.

図 2.7.3.1-9　　試験デザインの概略（3853 試験）

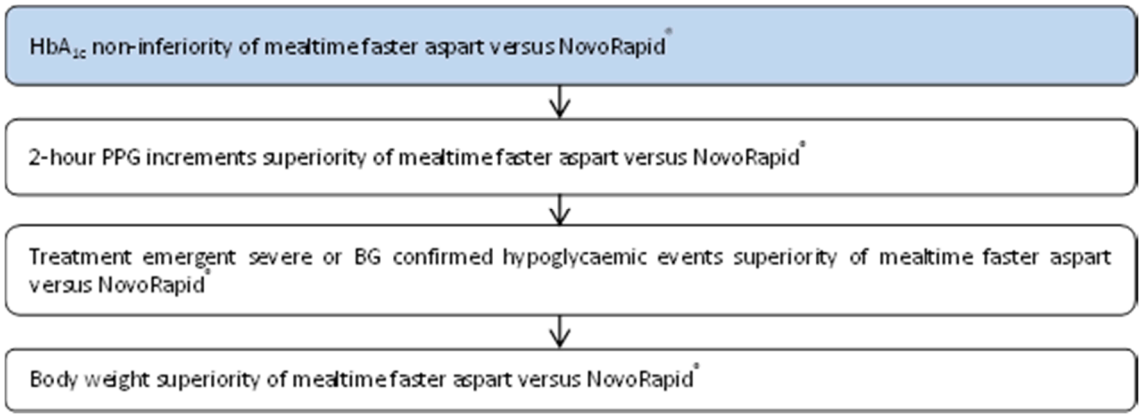


図 2.7.3.1-10　　検証的統計解析に関する階層的検定手順（3853 試験）

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

個々の試験の試験概要は Module 2.7.6 に提示した。個々の総括報告書は Module 5 に提示した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本臨床概要では、主に、日本人被験者を組み入れた 2 つの検証的臨床試験（4131 試験及び 4101 試験）を用いて faster aspart の有効性を示した。これらの試験の試験対象集団については 2.7.3.3.1 項で示し、有効性の結果は 2.7.3.3.2.1 項に示す。

さらに、完了した海外での 3 つの検証的臨床試験の結果を示した：インスリンポンプを用いて投与を行ったときの faster aspart の効果を示した臨床試験〔3854 試験：1 型糖尿病患者を対象としてインスリンポンプを使用した試験（2.7.3.3.2.2 項）〕及び Basal-Bolus 療法を行った 2 つの試験〔3852 試験：1 型糖尿病患者を対象とした長期有効性及び安全性（2.7.3.3.2.3 項）及び 3853 試験：2 型糖尿病患者での使用経験（2.7.3.3.2.4 項）〕。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1 4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

4131 試験での被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。1108 例が run-in 期間に組み入れられ、そのうち 83 例が run-in 期間中に試験を中止した。Run-in 期間中に中止した主な理由は、被験者からの申し出であった。計 1025 例の被験者を 3 つの投与群に割り付け比率 1:1:1 で割り付け〔faster aspart（食前投与）群 342 例、faster aspart（食後投与）群 341 例及びノボラピッド®注群 342 例〕、無作為割り付けされたすべての被験者が治験薬の投与を受けた。無作為割り付けされたすべての被験者は、最大の解析対象集団に含められ、有効性の評価に用いられた。無作為割り付けされた被験者のうち 1007 例（98.2%）が試験を完了し、計 999 例（97.5%）が 26 週間の投与期間を完了した。治験薬投与を早期に中止した被験者の数は少なく、in-trial 観察期間と on-treatment 観察期間の差はわずかであった。26 例が無作為割り付けされた治療を早期に中止し、18 例が無作為割り付け以降に試験を中止した。無作為割り付けされた治療を早期に中止した主な理由は被験者の判断によるものであり、試験を中止・脱落した主な理由は被験者からの申し出であった。

表 2.7.3.3-1　　被験者の内訳－要約－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
Screened				1362
Screening failures				254
Run-in failures				83
Randomised	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Exposed*	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Prematurely discontinued randomised treatment	7 (2.0)	9 (2.6)	10 (2.9)	26 (2.5)
Adverse event	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Hypoglycaemic episode	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0
Included in the trial in violation of incl., excl. and/or randomisation criteria	0	0	0	0
Intention of becoming pregnant	0	0	0	0
Participation in another clinical trial anytime during the trial	0	0	0	0
Other protocol violations	0	0	0	0
Pregnancy	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)
Decision of subject	5 (1.5)	3 (0.9)	6 (1.8)	14 (1.4)
Other	1 (0.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	7 (0.7)
Withdrawn from trial	4 (1.2)	7 (2.1)	7 (2.0)	18 (1.8)
Adverse event	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Lost to follow-up	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
Withdrawal by subject	4 (1.2)	6 (1.8)	4 (1.2)	14 (1.4)
Other	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Completed treatment period	335 (98.0)	332 (97.4)	332 (97.1)	999 (97.5)
Completed trial period	338 (98.8)	334 (97.9)	335 (98.0)	1007 (98.2)

%: Percentage of randomised subjects, *: Includes subjects 'as treated', N: Number of subjects
Treatment period: The period from visit 10 (Week 0) to visit 36 (Week 26) without premature discontinuation of randomised treatment.
Trial period: The period from visit 10 (Week 0) to visit 38 (Week 30).

2.7.3.3.1.1.2　4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

4101 試験での被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。834 例が run-in 期間に組み入れられ、そのうち 57 例が run-in 期間中に試験を中止した。Run-in 期間中に中止した主な理由は、無作為割り付け基準に抵触したためであった。計 777 例の被験者を 3 つの投与群に割り付け比率 1:1:1 で割り付け〔faster aspart（食前投与）群 260 例、faster aspart（食後投与）群 259 例及びノボラピッド®注群 258 例〕、無作為割り付けされたすべての被験者が治験薬の投与を受けた。無作為割り付けされた 777 例のすべての被験者は、最大の解析対象集団に含められ、有効性の評価に用いられた。無作為割り付けされた被験者のうち 760 例（97.8%）が試験を完了し、計 756 例（97.3%）が 26 週間の投与期間を完了した。治験薬投与を早期に中止した被験者の数は少なく、in-trial 観察期間と on-treatment 観察期間の差はわずかであった。21 例が無作為割り付けされた治療を早期に中止し、17 例が無作為割り付け以降に試験を中止した。試験を中止・脱落した主な理由は被験者の親又は法定代理人からの申し出であった。

表 2.7.3.3-2　　被験者の内訳－要約－全集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
Screened				933
Screening failures				99
Run-in failures				57
Randomised	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
Exposed*	261	258	258	777
Prematurely discontinued randomised treatment	6 (2.3)	9 (3.5)	6 (2.3)	21 (2.7)
Adverse event	0	0	0	0
Hypoglycaemic episode	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0
Included in the trial in violation of criteria	0	0	0	0
Intention of becoming pregnant	0	0	0	0
Participation in another clinical trial throughout the trial	0	0	0	0
Other protocol violations	0	0	0	0
Decision of subject	0	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (0.8)
Decision of parent/guardian	3 (1.2)	2 (0.8)	0	5 (0.6)
Pregnancy	0	0	0	0
Other	3 (1.2)	4 (1.5)	3 (1.2)	10 (1.3)
Withdrawn from trial	4 (1.5)	8 (3.1)	5 (1.9)	17 (2.2)
Adverse event	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (0.6)
Withdrawal by parent/guardian	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)	9 (1.2)
Other	0	3 (1.2)	0	3 (0.4)
Completed treatment period	254 (97.7)	250 (96.5)	252 (97.7)	756 (97.3)
Completed trial period	256 (98.5)	251 (96.9)	253 (98.1)	760 (97.8)

%: Percentage of randomised subjects, *: Includes subjects 'as treated', N: Number of subjects
Treatment period: The period from visit 14 (Week 0) to visit 40 (Week 26) without premature discontinuation of randomised treatment.
Trial period: The period from visit 14 (Week 0) to visit 42 (Week 30).

2.7.3.3.1.2　　ベースラインの被験者背景及び疾患の特性

2.7.3.3.1.2.1　　4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

無作為割り付けされた被験者のベースライン特性の概要を表 2.7.3.3-3 に示す。本試験の対象集団は、男性（53.6%）及び女性（46.4%）の成人 1 型糖尿病患者であり、平均年齢は 41.1 歳、平均 BMI は 25.1 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 16.7 年、平均 HbA1c は 7.42%及び平均空腹時血糖値は 123.15 mg/dL であった。被験者の大部分が白人（60.8%）又はアジア人（37.5%）であった。1025 例のうち、428 例はベースラインにおいてインスリンの用量調節にカーボカウントを用いており、カーボカウントを用

いていた被験者の割合は 3 つの投与群で同様であった。被験者背景及びベースライン特性は 3 つの投与群で同様であった。

表 2.7.3.3-3 無作為割り付けされた被験者の被験者背景及びベースライン特性－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)	Total
Number of subjects	342	341	342	1025
Age (years)				
N	342	341	342	1025
Mean (SD)	41.48 (14.42)	41.02 (14.59)	40.77 (14.22)	41.09 (14.40)
Min ; Max	18.0 ; 79.0	18.0 ; 79.0	18.0 ; 75.0	18.0 ; 79.0
Age group				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
18 - 64 years	322 (94.2)	319 (93.5)	323 (94.4)	964 (94.0)
65 - 84 years	20 (5.8)	22 (6.5)	19 (5.6)	61 (6.0)
Sex				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Female	158 (46.2)	155 (45.5)	163 (47.7)	476 (46.4)
Male	184 (53.8)	186 (54.5)	179 (52.3)	549 (53.6)
Race				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
White	219 (64.0)	206 (60.4)	198 (57.9)	623 (60.8)
Asian	116 (33.9)	131 (38.4)	137 (40.1)	384 (37.5)
Black or African American	6 (1.8)	4 (1.2)	6 (1.8)	16 (1.6)
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.2)
Ethnicity				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Hispanic or Latino	13 (3.8)	8 (2.3)	12 (3.5)	33 (3.2)
Not Hispanic or Latino	329 (96.2)	333 (97.7)	330 (96.5)	992 (96.8)
Body weight (kg)				
N	342	341	342	1025
Mean (SD)	72.59 (16.56)	71.90 (16.89)	71.79 (17.04)	72.09 (16.82)
Min ; Max	39.8 ; 123.3	35.4 ; 124.4	36.4 ; 116.1	35.4 ; 124.4
BMI (kg/m^2)				
N	342	341	342	1025
Mean (SD)	25.06 (4.11)	25.08 (4.38)	25.06 (4.38)	25.07 (4.29)
Min ; Max	16.2 ; 37.5	14.4 ; 35.9	15.6 ; 37.9	14.4 ; 37.9

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)	Total
BMI category				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
<25 kg/m^2	190 (55.6)	185 (54.3)	194 (56.7)	569 (55.5)
25-29.9 kg/m^2	105 (30.7)	104 (30.5)	99 (28.9)	308 (30.0)
30-34.9kg/m^2	45 (13.2)	47 (13.8)	45 (13.2)	137 (13.4)
=>35 kg/m^2	2 (0.6)	5 (1.5)	4 (1.2)	11 (1.1)
Duration of diabetes (years)				
N	342	341	342	1025
Mean (SD)	17.58 (12.45)	15.76 (10.58)	16.74 (11.00)	16.69 (11.39)
Min ; Max	1.3 ; 65.6	1.4 ; 57.3	1.2 ; 66.0	1.2 ; 66.0
HbA1c (%)				
N	342	341	342	1025
Mean (SD)	7.46 (0.68)	7.40 (0.60)	7.41 (0.79)	7.42 (0.70)
Min ; Max	5.2 ; 9.5	6.0 ; 9.5	5.2 ; 15.1	5.2 ; 15.1
HbA1c (mmol/mol)				
N	342	341	342	1025
Mean (SD)	57.99 (7.45)	57.43 (6.60)	57.53 (8.69)	57.65 (7.62)
Min ; Max	33.3 ; 80.3	42.1 ; 80.3	33.3 ; 141.5	33.3 ; 141.5
FPG (mg/dL)				
N	341	338	338	1017
Mean (SD)	122.87 (38.68)	124.38 (44.17)	122.20 (45.02)	123.15 (42.67)
Min ; Max	39.6 ; 295.5	39.6 ; 315.4	36.0 ; 317.2	36.0 ; 317.2
Bolus adjusting method[a]				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Bolus insulin algorithm (sliding scale)	200 (58.5)	191 (56.0)	206 (60.2)	597 (58.2)
Carbohydrate counting (flexible) bolus	142 (41.5)	150 (44.0)	136 (39.8)	428 (41.8)

BMI: Body mass index (kg/m^2), FPG: Fasting plasma glucose, N: Number of subjects, SD: Standard deviation, a:Bolus adjusting method for subjects is shown prior to randomisation. After randomisation, bolus adjusting method could be changed based on investigator decision.%:Percentage of subjects. Baseline is at randomisation (Visit 10 - Week 0)

2.7.3.3.1.2.2　4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

無作為割り付けされた被験者のベースライン特性の概要を表 2.7.3.3-4 に示す。本試験の対象集団は、男性（53.9%）及び女性（46.1%）の 1 型糖尿病患者であり、平均年齢は 11.7 歳、平均糖尿病罹病期間は 4.4 年、平均 HbA1c は 7.56%及び平均空腹時血糖値は 140.66 mg/dL であった。被験者の大部分が白人（81.3%）又はアジア人（16.2%）であった。3 つの投与群の被験者背景及びベースライン特性は概して同様であった。777 例のうち、464 例はベースラインにおいてインスリンの用量調節にカーボカウントを用いており、カーボカウントを用いていた被験者の割合は 3 つの投与群で同様であった〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.38〕。

表 2.7.3.3-4　無作為割り付けされた被験者の被験者背景及びベースライン特性－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
Number of subjects	260	259	258	777
Age (yrs)				
N	260	259	258	777
Mean (SD)	11.72 (3.74)	11.62 (3.65)	11.70 (3.44)	11.68 (3.61)
Median	12.00	12.00	12.00	12.00
Min ; Max	2.0 ; 17.0	2.0 ; 17.0	4.0 ; 17.0	2.0 ; 17.0
Age group				
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
1 - <6 years	16 (6.2)	16 (6.2)	14 (5.4)	46 (5.9)
6 - <12 years	100 (38.5)	100 (38.6)	101 (39.1)	301 (38.7)
12 - <18 years	144 (55.4)	143 (55.2)	143 (55.4)	430 (55.3)
BMI group				
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
<25 kg/m^2	238 (91.5)	234 (90.3)	233 (90.3)	705 (90.7)
25-29.9 kg/m^2	17 (6.5)	23 (8.9)	22 (8.5)	62 (8.0)
30-34.9 kg/m^2	5 (1.9)	2 (0.8)	3 (1.2)	10 (1.3)
Sex				
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
Female	126 (48.5)	122 (47.1)	110 (42.6)	358 (46.1)
Male	134 (51.5)	137 (52.9)	148 (57.4)	419 (53.9)
Ethnicity				
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
Hispanic or Latino	16 (6.2)	17 (6.6)	12 (4.7)	45 (5.8)
Not Hispanic or Latino	244 (93.8)	242 (93.4)	246 (95.3)	732 (94.2)
Race				
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
White	206 (79.2)	217 (83.8)	209 (81.0)	632 (81.3)
Asian	46 (17.7)	37 (14.3)	43 (16.7)	126 (16.2)
Black or African American	6 (2.3)	4 (1.5)	5 (1.9)	15 (1.9)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)
Other	2 (0.8)	0	0	2 (0.3)
Height (m)				
N	260	259	258	777
Mean (SD)	1.50 (0.21)	1.50 (0.21)	1.50 (0.19)	1.50 (0.20)
Median	1.54	1.52	1.54	1.54
Min ; Max	0.9 ; 1.9	0.9 ; 1.9	1.0 ; 1.9	0.9 ; 1.9
BMI (kg/m^2)				
N	260	259	258	777
Mean (SD)	19.69 (3.75)	19.66 (4.02)	19.64 (3.78)	19.66 (3.85)
Median	18.89	18.52	18.91	18.81
Min ; Max	11.8 ; 32.7	12.9 ; 33.5	12.9 ; 31.6	11.8 ; 33.5
Body weight (kg)				
N	260	259	258	777
Mean (SD)	46.74 (18.17)	46.43 (18.96)	46.28 (17.18)	46.48 (18.10)
Median	45.75	44.70	44.95	45.30
Min ; Max	12.3 ; 96.8	12.3 ; 103.4	15.0 ; 91.5	12.3 ; 103.4
Duration of diabetes (yrs)				
N	260	259	258	777
Mean (SD)	4.45 (3.50)	4.38 (3.15)	4.31 (3.14)	4.38 (3.26)
Median	3.29	3.78	3.44	3.45
Min ; Max	0.5 ; 15.0	0.5 ; 15.3	0.5 ; 16.3	0.5 ; 16.3

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
HbA1c (%)				
N	260	259	258	777
Mean (SD)	7.57 (0.80)	7.58 (0.84)	7.53 (0.83)	7.56 (0.82)
Median	7.55	7.60	7.45	7.50
Min ; Max	4.9 ; 10.0	5.6 ; 9.6	5.3 ; 10.6	4.9 ; 10.6
HbA1c (mmol/mol)				
N	260	259	258	777
Mean (SD)	59.26 (8.69)	59.38 (9.13)	58.76 (9.07)	59.13 (8.96)
Median	59.02	59.57	57.93	58.48
Min ; Max	30.1 ; 85.8	37.7 ; 81.4	34.4 ; 92.4	30.1 ; 92.4
FPG (mg/dL)				
N	186	198	180	564
Mean (SD)	136.67 (64.22)	144.61 (60.31)	140.43 (62.67)	140.66 (62.35)
Median	124.52	135.96	134.52	132.99
Min ; Max	34.1 ; 384.0	35.0 ; 344.0	18.9 ; 337.0	18.9 ; 384.0

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index (kg/m^2), FPG: Fasting plasma glucose, N: Number of subjects, SD: Standard deviation, yrs: Years
Baseline is at randomisation (Visit 14 - Week 0).

2.7.3.3.2 全試験を通しての有効性の結果の概観

2.7.3.3.2.1 検証的臨床試験（4131 試験及び 4101 試験）

4131 試験及び 4101 試験では、2 つの estimand を定義した（2.7.3.1.3.11.2 項）。

主要 estimand 及び 4131 試験における検証的セカンダリーエンドポイントに対する同様の estimand を評価する際には、in-trial 観察期間を用いたが、副次的 estimand 及び検証的セカンダリーエンドポイントに対する同様の estimand は、in-trial 観察期間を on-treatment 観察期間に置き換えて評価した。4131 試験及び 4101 試験では、大部分の被験者は治療下で試験を継続したため、in-trial 観察期間と on-treatment 観察期間の差はわずかであった。したがって、副次的 estimand 及び検証的セカンダリーエンドポイントに対する同様の estimand を評価した結果は、本臨床概要には提示しない。記述統計量における 26 週の結果は、特に明記しない限り in-trial 観察期間の結果である。

2.7.3.3.2.1.1 プライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイント – 階層的検定

2.7.3.1.3.11.4 項に記載したとおり、4131 試験及び 4101 試験では第一種の過誤確率を制御するために階層的検定手順を用いて検証的仮説を検定した。階層的検定手順は、主要 estimand のフレームワークの下で適用された。階層的検定の結果を表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 に示す。検定手順に含まれるエンドポイントを含め、各エンドポイントの結果は該当する各項に示す。主要 estimand 及び副次的 estimand の感度分析の結果は各試験の総括報告書（Module 5）に示す。

4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証された。HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証されなかったため、階層的検定手順を終了した（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5　　無作為割り付け後 26 週の検証的統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）

Endpoint	Estimate [95% CI]	Conclusion
PRIMARY		
1) Change from baseline in HbA1c (%)		
Treatment difference at week 26		
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-0.02 [-0.11; 0.07]	Non-inferiority confirmed with 1-sided p-value <0.001
CONFIRMATORY SECONDARY		
2) Change from baseline in HbA1c (%)		
Treatment difference at week 26		
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	0.10 [0.004; 0.19]	Non-inferiority confirmed with 1-sided p-value <0.001
3) Change from baseline in 1-hour PPG increment (mg/dL) (meal test)		
Treatment difference at week 26		
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-16.24 [-24.42; -8.05]	Superiority confirmed with 1-sided p-value <0.001
4) Change from baseline in HbA1c (%)		
Treatment difference at week 26		
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-0.02 [-0.11; 0.07]	Superiority not confirmed with 1-sided p-value 0.316
5) Change from baseline in 1,5-anhydroglucitol (ug/mL)		
Treatment difference at week 26		
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	0.02 [-0.31; 0.34]	Testing procedure stopped

CI: Confidence interval, PPG: Postprandial glucose
p-values are from the 1-sided test for non-inferiority and superiority respectively evaluated at the 2.5% level.

4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注（いずれもインスリン デグルデク併用下）に対する非劣性が検証された。HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注（いずれもインスリン デグルデク併用下）に対する非劣性が検証された。HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注（いずれもインスリン デグルデク併用下）に対する優越性が検証された（表 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-6　　無作為割り付け後 26 週の検証的統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4101 試験）

Endpoint	Estimate [95% CI]	Conclusion
PRIMARY		
1) Change from baseline in HbA1c (%)		
Treatment difference at week 26		
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-0.17 [-0.30; -0.03]	Non-inferiority confirmed with 1-sided p-value <0.001
CONFIRMATORY SECONDARY		
2) Change from baseline in HbA1c (%)		
Treatment difference at week 26		
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	0.13 [-0.01; 0.26]	Non-inferiority confirmed with 1-sided p-value <0.001
3) Change from baseline in HbA1c (%)		
Treatment difference at week 26		
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-0.17 [-0.30; -0.03]	Superiority confirmed with 1-sided p-value 0.007

CI: Confidence interval
*p-values are from the 1-sided test for non-inferiority and superiority respectively evaluated at the 2.5% level.

2.7.3.3.2.1.2　HbA1c の推移

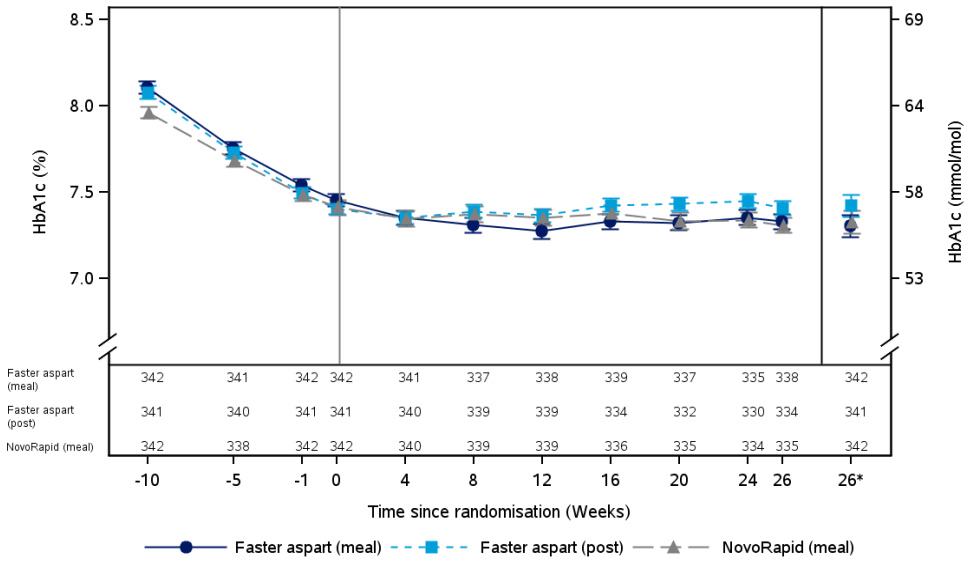
4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

Run-in 期間では、すべての被験者はインスリン デグルデク及びノボラピッド®注の投与を受けた。3 つの投与群すべての HbA1c の平均（実測値）は run-in 期間中に同程度低下し、その後のベースラインから 26 週までほぼ一定のレベルで推移した（図 2.7.3.3-1）。26 週の HbA1c の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で 7.33%、faster aspart（食後投与）群で 7.41%及びノボラピッド®注群で 7.31%であった。HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で-0.12%、faster aspart（食後投与）群で-0.002%及びノボラピッド®注群で -0.10 %であった（表 2.7.3.3-7）。

無作為割り付け後 26 週における変化量の投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は-0.02%（95%信頼区間：-0.11; 0.07）であり、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された（主要 estimand に対する階層的検定手順のステップ 1）。Faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性は検証できなかった（ステップ 4）。

主要 estimand に対する階層的検定手順のステップ 2 として、faster aspart（食後投与）とノボラピッド®注の HbA1c のベースラインからの変化量を評価した。HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。無作為割り付け後 26 週における変化量の投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は 0.10%（95%信頼区間：0.004; 0.19）であった。

On-treatment 観察期間を用いて副次的 estimand を評価した結果は、in-trial 観察期間を用いて主要 estimand を評価した結果と同様であった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.60〕。



26*: Estimated mean values and the corresponding error bars at week 26 from the statistical model, Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.
Visits prior to baseline (Visit 10 - Week 0) are included.
The conversion formula from HbA1c % to mmol/mol is <src> * 10.93 - 23.5.

図 2.7.3.3-1　HbA1c の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

表 2.7.3.3-7　無作為割り付け後 26 週の HbA1c の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value*
HbA1c (%)					
At week 26					
Faster aspart (meal)	342	342	7.31		
Faster aspart (post)	341	341	7.42		
NovoRapid (meal)	342	342	7.33		
Change from baseline at week 26					
Faster aspart (meal)	342	342	-0.12		
Faster aspart (post)	341	341	-0.002		
NovoRapid (meal)	342	342	-0.10		
Treatment difference at week 26					
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)			-0.02	[-0.11; 0.07]	0.633
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)			0.10	[0.004; 0.19]	0.042

CI: Confidence interval, N: Number of subjects
*p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Change from baseline in HbA1c is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming treatment according to randomisation. The model includes treatment, region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline HbA1c as a covariate. Multiple imputation is used to sequentially impute missing values of change from baseline in HbA1c to week 4, 8, 12, 16, 20, 24, and 26 for each treatment group separately with region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline HbA1c and earlier changes from baseline in HbA1c as covariates. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules.

4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

Run-in 期間では、すべての被験者はインスリン デグルデク及びノボラピッド®注の投与を受けた。無作為割り付け前 14 週間で、HbA1c の平均（実測値）は faster aspart（食前投与）群では 7.76%から 7.57%、faster aspart（食後投与）群では 7.71%から 7.58%、ノボラピッド®注群では 7.67%から 7.53%に変化した〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.88〕。ベースラインから 26 週において、HbA1c の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群ではベースラインと比較してほぼ一定のレベルで推移したが、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群ではやや上昇した（図 2.7.3.3-2）。26 週の HbA1c の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で 7.63%、faster aspart（食後投与）群で 7.93%及びノボラピッド®注群で 7.77%であった〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.88〕。

HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で 0.06%、faster aspart（食後投与）群で 0.35%及びノボラピッド®注群で 0.22%であった。無作為割り付け後 26 週における変化量の投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は-0.17%（95%信頼区間：-0.30; -0.03）であり、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証され（主要

estimand に対する階層的検定手順のステップ 1）、優越性の基準に従うと faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性も検証された（ステップ 3）（表 2.7.3.3-8）。

主要 estimand に対する階層的検定手順のステップ 2 として、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量における faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性を設定していた。無作為割り付け後 26 週における変化量の投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は 0.13%（95%信頼区間：-0.01; 0.26）であり、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された（表 2.7.3.3-8）。

On-treatment 観察期間を用いて副次的 estimand を評価した結果は、in-trial 観察期間を用いて主要 estimand を評価した結果と同様であった〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.110〕。

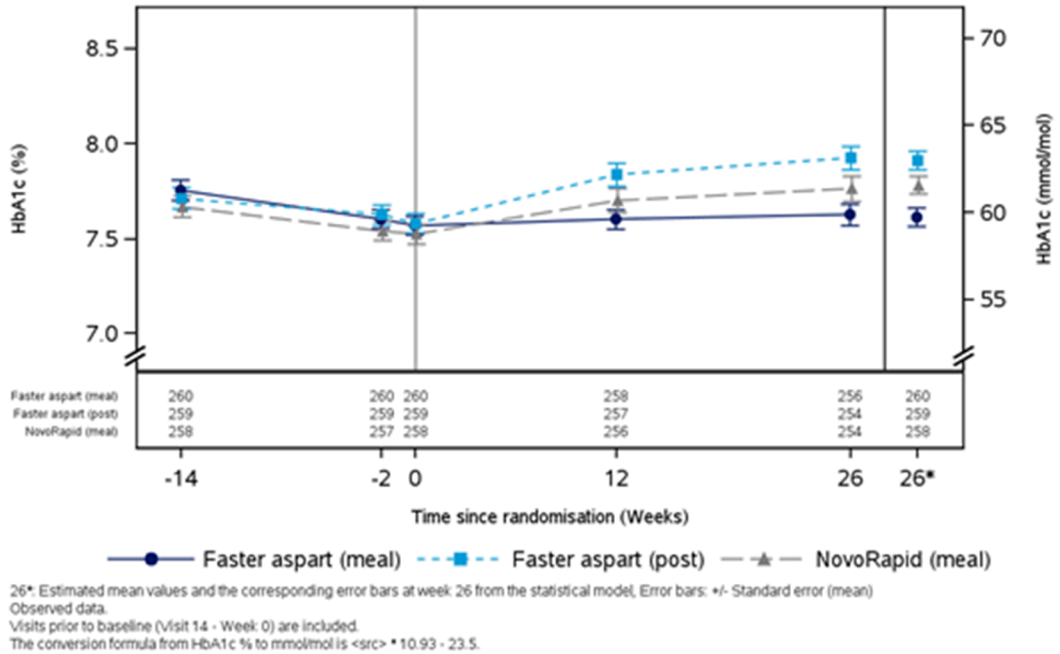


図 2.7.3.3-2　HbA1c の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）

表 2.7.3.3-8　無作為割り付け後 26 週の HbA1c の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）

	FAS	N	Estimate	95% CI	p-value*
HbA1c (%)					
At week 26					
Faster aspart (meal)	260	260	7.62		
Faster aspart (post)	259	259	7.91		
NovoRapid (meal)	258	258	7.78		
Change from baseline at week 26					
Faster aspart (meal)	260	260	0.06		
Faster aspart (post)	259	259	0.35		
NovoRapid (meal)	258	258	0.22		
Treatment difference at week 26					
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)			-0.17	[-0.30; -0.03]	0.014
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)			0.13	[-0.01; 0.26]	0.061

CI: Confidence interval, N: Number of subjects, FAS: Full analysis set
*p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Change from baseline in HbA1c is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming treatment according to randomisation. The model includes treatment, region and strata (age group) as factors, and baseline HbA1c as a covariate. Multiple imputation is used to sequentially impute missing values of change from baseline in HbA1c to week 12 and 26 for each treatment group separately with region and strata (age group) as factors, and baseline HbA1c and earlier changes from baseline in HbA1c as covariates. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules.

2.7.3.3.2.1.3　目標 HbA1c を達成した被験者

4131 試験では、HbA1c が 7.0%未満、重大な低血糖を発現することなく HbA1c が 7.0%未満及び重大な低血糖を発現することなく最小限の体重増加（3.0%未満）で HbA1c が 7.0%未満を達成した被験者の割合を、4101 試験では、HbA1c が 7.5%未満、重大な低血糖を発現することなく HbA1c が 7.5%未満を達成した被験者の割合を評価した。

4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

いずれの投与群でも、HbA1c が 7.0%未満を達成した被験者の割合は無作為割り付け後 26 週で増加した（表 2.7.3.3-9）。HbA1c が 7.0%未満、重大な低血糖を発現することなく HbA1c が 7.0%未満及び重大な低血糖を発現することなく最小限の体重増加（3.0%未満）で HbA1c が 7.0%未満を達成した被験者の割合は 3 つの投与群を通じて同様であった。

無作為割り付け後 26 週では、いずれの HbA1c の目標についても、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注間及び faster aspart（食後投与）とノボラピッド®注間で統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-10）。

表 2.7.3.3-9　HbA1c の目標を達成した被験者の割合の要約－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)
Number of subjects	342	341	342
HbA1c <7.0%			
Visit 10 (Week 0)			
N	341 (100.0)	341 (100.0)	341 (100.0)
Yes	80 (23.5)	88 (25.8)	89 (26.1)
No	261 (76.5)	253 (74.2)	252 (73.9)
Visit 36 (Week 26)			
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)
Yes	98 (28.7)	96 (28.2)	112 (32.7)
No	244 (71.3)	245 (71.8)	230 (67.3)
HbA1c <7.0% without severe hypoglycaemic episodes			
Visit 36 (Week 26)			
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)
Yes	88 (25.7)	90 (26.4)	104 (30.4)
No	254 (74.3)	251 (73.6)	238 (69.6)
HbA1c <7.0% without severe hypo and with minimal weight gain			
Visit 36 (Week 26)			
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)
Yes	56 (16.4)	61 (17.9)	66 (19.3)
No	286 (83.6)	280 (82.1)	276 (80.7)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. Without severe hypoglycaemic episodes: Without treatment emergent severe hypoglycaemic episodes. Minimal weight gain: less than 3% increase in weight from baseline to 26 weeks after randomisation. Subjects without an HbA1c measurement at week 26 are considered not to have achieved HbA1c target at visit 36 (Week 26).

表 2.7.3.3-10　無作為割り付け後 26 週に HbA1c の目標を達成した被験者の割合の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Estimate	95% CI	p-value*
HbA1c <7.0%			
Treatment odds ratio			
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	0.88	[0.60; 1.29]	0.515
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	0.80	[0.55; 1.17]	0.249
HbA1c <7.0% without severe hypoglycaemic episodes			
Treatment odds ratio			
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	0.83	[0.56; 1.22]	0.339
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	0.82	[0.56; 1.20]	0.305
HbA1c <7.0% without severe hypo and with minimal weight gain			
Treatment odds ratio			
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	0.87	[0.56; 1.34]	0.524
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	0.95	[0.62; 1.45]	0.808

CI: Confidence interval,*p-values are from the 2-sided test for treatment ratio evaluated at the 5% level.Without severe hypoglycaemic episodes: Without treatment emergent severe hypoglycaemic episodes.Subjects achieving HbA1c target is analysed using a logistic regression model with treatment, region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline HbA1c as a covariate. Subjects without an HbA1c measurement at week 26 are considered not to have achieved HbA1c target. Also subjects without an HbA1c measurement at week 26 and/or without a body weight measurement at week 26 are considered not to have achieved HbA1c target and minimal weight gain.Minimal weight gain: less than 3% increase in weight from baseline to 26 weeks after randomisation.

4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

いずれの投与群でも、HbA1c が 7.5%未満を達成した被験者の割合は無作為割り付け後 26 週と比較してベースラインで高かった（表 2.7.3.3-11）。

無作為割り付け後 26 週では、いずれの目標についても、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注間及び faster aspart（食後投与）とノボラピッド®注間で統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-11　HbA1c の目標を達成した被験者の割合の要約－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)
Number of subjects	260	259	258
HbA1c <7.5%			
Visit 14 (Week 0)			
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)
Yes	116 (44.6)	113 (43.6)	129 (50.0)
No	144 (55.4)	146 (56.4)	129 (50.0)
Visit 40 (Week 26)			
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)
Yes	110 (42.3)	82 (31.7)	102 (39.5)
No	150 (57.7)	177 (68.3)	156 (60.5)
HbA1c <7.5% without severe hypoglycaemic episodes			
Visit 40 (Week 26)			
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)
Yes	109 (41.9)	80 (30.9)	99 (38.4)
No	151 (58.1)	179 (69.1)	159 (61.6)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects
Without severe hypoglycaemic episodes: Without treatment emergent severe hypoglycaemic episodes.

表 2.7.3.3-12　無作為割り付け後 26 週に HbA1c の目標を達成した被験者の割合の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）

	Estimate	95% CI	p-value*
HbA1c <7.5%			
Treatment odds ratio			
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	1.33	[0.87; 2.01]	0.184
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	0.66	[0.43; 1.02]	0.061
HbA1c <7.5% without severe hypoglycaemic episodes			
Treatment odds ratio			
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	1.37	[0.91; 2.08]	0.132
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	0.68	[0.44; 1.04]	0.074

CI: Confidence interval, N: Number of subjects *p-values are from the 2-sided test for treatment ratio evaluated at the 5% level. Without severe hypoglycaemic episodes: Without treatment emergent severe hypoglycaemic episodes. Subjects achieving HbA1c target is analysed using a logistic regression model with treatment, region and strata (age group) as factors, and baseline HbA1c as a covariate. Subjects without an HbA1c measurement at week 26 are considered not to have achieved HbA1c target.

2.7.3.3.2.1.4　標準食事負荷試験における食後血糖値

食後血糖のコントロールは全般的な血糖コントロールに寄与する重要な因子であることが認識されている。4131 試験では、すべての被験者を対象として標準食事負荷試験に基づく食後血糖値を評価した。4131 試験では、食後血糖値に関するエンドポイントを食事摂取後 30 分、1、2、3 及び 4 時間の血糖値に基づき算出し、食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量を検証的セカンダリーエンドポイントとして設定した。本項には、4131 試験における食後血糖値に関するエンドポイントの結果を示す。

4101 試験では、サブグループ〔faster aspart（食前投与）群 43 例、faster aspart（食後投与）群 48 例及びノボラピッド®注群 44 例〕を対象としてベースライン及び投与終了時に標準食事負荷試験による食後血糖値の評価を行った。標準食事負荷試験を行った日本人被験者はいなかった。結果の詳細は Trial 4101（M 5.3.5.1）Section 11.3.6 を参照のこと。

食後血糖値：4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

4131 試験におけるベースライン及び無作為割り付け後 26 週の標準食事負荷試験における食後血糖値の平均プロファイルを図 2.7.3.3-3 に示す。

標準食事負荷試験で用いた Bolus インスリン投与量（0.1 単位/kg）は、投与後 26 週における朝食時の Bolus インスリン投与量（実投与量）の中央値と同程度であった。3 つの投与群いずれにおいても投与後 26 週（投与終了時）における朝食時の Bolus インスリン投与量の中央値は、ほぼ 0.10 単位/kg であった。

3 つの投与群いずれにおいても、食後血糖値の平均（実測値）は、食後 1 時間（60 分）まで増加し、食後 2 時間（120 分）から 4 時間（240 分）で減少した（図 2.7.3.3-3）。ベースラインでは、食後血糖値の平均（実測値）のプロファイルは投与群を通じて同様であったが、無作為割り付け後 26 週では、食後 30 分及び 1 時間の血糖値の平均（実測値）はノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で低く、faster aspart（食後投与）群で高かった。

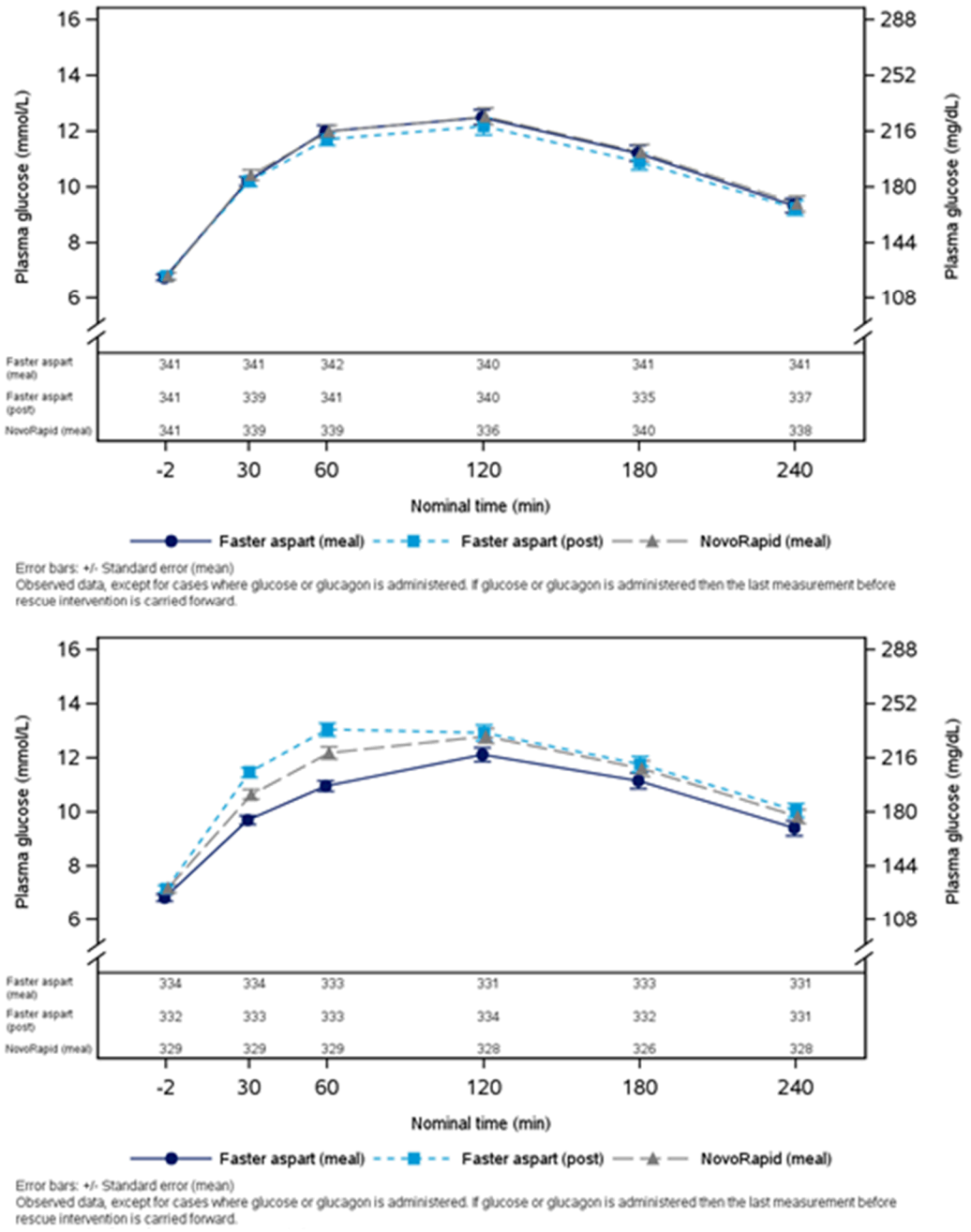


図 2.7.3.3-3　　ベースライン（上）及び 26 週（in-trial 観察期間）（下）の食後血糖値（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

ベースラインから無作為割り付け後 26 週で、食後 1 時間（60 分）の血糖値の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群では 216.25 mg/dL から 197.59 mg/dL に減少したが、faster aspart（食後投与）

群では 211.08 mg/dL から 235.21 mg/dL に増加した。また、ノボラピッド®注群では変化はなかった（216.06 mg/dL から 219.73 mg/dL となった）〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.88〕。

食後 1 時間の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群では-17.41 mg/dL、faster aspart（食後投与）群では+22.26 mg/dL 及びノボラピッド®注群では+4.89 mg/dL であった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.92〕。食後 1 時間の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間の比較では、統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった〔投与群間差の推定値： -22.30 mg/dL（95%信頼区間：-32.55; -12.05）〕。食後 1 時間の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間の差は統計的に有意であり、ノボラピッド®注群で良好な結果であった〔投与群間差の推定値：17.37 mg/dL（95%信頼区間：7.11; 27.62）〕（表 2.7.3.3-13）。

食後 30 分の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群では-8.91 mg/dL、faster aspart（食後投与）群では+22.02 mg/dL 及びノボラピッド®注群では+5.79 mg/dL であった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.92〕。食後 30 分の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間の比較では、統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった〔投与群間差の推定値： -14.70 mg/dL（95%信頼区間：-22.98; -6.42）〕。食後 30 分の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間の差は統計的に有意であり、ノボラピッド®注群で良好な結果であった〔投与群間差の推定値：16.23 mg/dL（95%信頼区間：7.94; 24.53）〕（表 2.7.3.3-13）。

食後 2 時間（120 分）、3 時間（180 分）及び 4 時間（240 分）の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群間ならびに faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-13）。

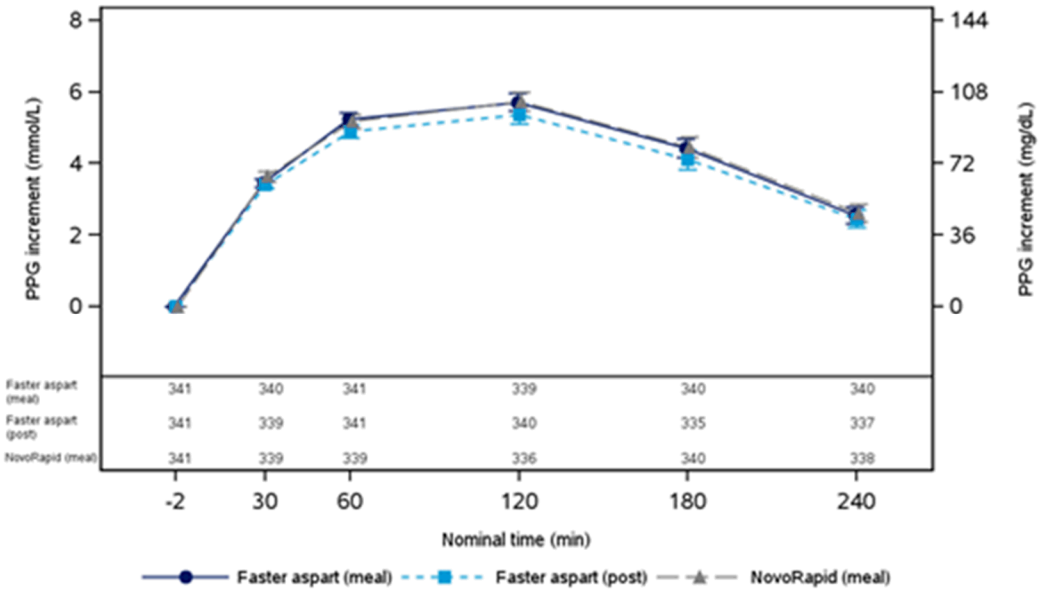
表 2.7.3.3-13　無作為割り付け後 26 週の食後血糖値（標準食事負荷試験）の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Estimate	95% CI	p-value*
PPG at 30 min (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-14.70	[-22.98; -6.42]	0.001
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	16.23	[7.94; 24.53]	<0.001
PPG at 1 hour (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-22.30	[-32.55; -12.05]	<0.001
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	17.37	[7.11; 27.62]	0.001
PPG at 2 hours (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-12.07	[-24.61; 0.46]	0.059
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	5.18	[-7.32; 17.67]	0.417
PPG at 3 hours (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-9.54	[-21.97; 2.89]	0.132
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	5.47	[-7.00; 17.94]	0.389
PPG at 4 hours (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-8.45	[-19.64; 2.74]	0.139
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	5.10	[-6.10; 16.31]	0.372

CI: Confidence interval, PPG: Postprandial glucose
*p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Observed data, except for cases where glucose or glucagon is administered. If glucose or glucagon is administered then the last measurement before rescue intervention is carried forward. Change from baseline in postprandial glucose (meal test) is analysed using an analysis of variance model. The model includes treatment, region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline postprandial glucose as a covariate.

標準食事負荷試験における食後血糖増加量：4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

ベースライン及び無作為割り付け後 26 週の標準食事負荷試験における食後血糖増加量の平均プロファイルを図 2.7.3.3-4 に示す。ベースラインでは、食後血糖増加量の平均（実測値）は投与群を通じて同様であった。無作為割り付け後 26 週では、食後 30 分及び 1 時間（60 分）の血糖増加量の平均（実測値）は faster aspart（食前投与）群で最も小さく、faster aspart（食後投与）群で最も大きかった。食後 2 時間（120 分）、3 時間（180 分）及び 4 時間（240 分）では投与群を通じて同様であった（図 2.7.3.3-4）。



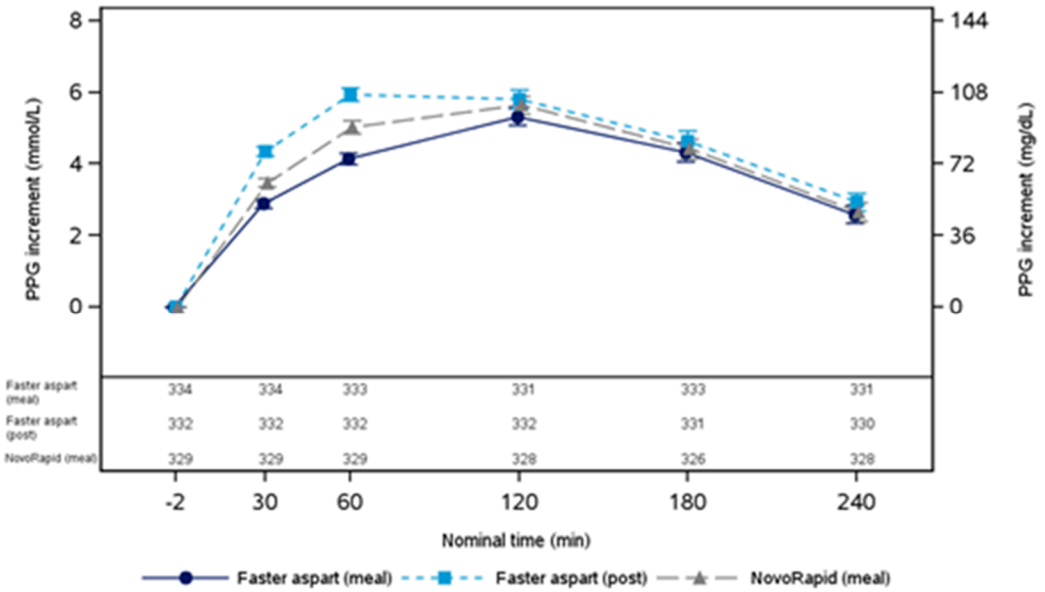


図 2.7.3.3-4　ベースライン（上）及び 26 週（in-trial 観察期間）（下）の食後血糖増加量（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

ベースラインから無作為割り付け後 26 週で、食後 1 時間（60 分）の血糖増加量の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群では 94.16 mg/dL から 74.57 mg/dL に減少したが、faster aspart（食後投与）群では 88.38 mg/dL から 107.05 mg/dL に増加した。また、ノボラピッド®注群では変化はなかった（93.21 mg/dL から 90.52 mg/dL となった）〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.117〕。

食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群では-18.34 mg/dL、faster aspart（食後投与）群では+16.16 mg/dL 及びノボラピッド®注群では-2.10 mg/dL であった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.121〕。

食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間の比較では、統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった〔投与群間差の推定値： -16.24 mg/dL（95%信頼区間：-24.42; -8.05）〕。食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間の差は統計的に有意であり、ノボラピッド®注群で良好な結果であった〔投与群間差の推定値：18.26 mg/dL（95%信頼区間：10.08; 26.45）〕（表 2.7.3.3-14）。

食後 30 分の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群では-10.27 mg/dL、faster aspart（食後投与）群では+15.76 mg/dL 及びノボラピッド®注群では-0.94 mg/dL であった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.121〕。食後 30 分の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間の比較では、統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった〔投与群間差の推定値： -9.33 mg/dL（95%信頼区間：-14.99; -3.67）〕。食後 30 分の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間の差は統計的に有意であり、ノボラピッド®注群で良好な結果であった〔投与群間差の推定値：16.71 mg/dL（95%信頼区間：11.03; 22.38）〕。食後 2 時間、3 時間及び 4 時間（120 分、180 分及び 240 分）の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群間ならびに faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-14）。

表 2.7.3.3-14　無作為割り付け後 26 週の食後血糖増加量（標準食事負荷試験）の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Estimate	95% CI	p-value*
PPG inc. at 30 min (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-9.33	[-14.99; -3.67]	0.001
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	16.71	[11.03; 22.38]	<0.001
PPG inc. at 1 hour (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-16.24	[-24.42; -8.05]	<0.001
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	18.26	[10.08; 26.45]	<0.001
PPG inc. at 2 hours (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-6.38	[-17.60; 4.84]	0.265
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	4.99	[-6.21; 16.18]	0.382
PPG inc. at 3 hours (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-2.95	[-14.70; 8.79]	0.622
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	6.08	[-5.70; 17.86]	0.311
PPG inc. at 4 hours (mg/dL)			
Treatment difference at week 26			
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)	-2.59	[-13.28; 8.10]	0.634
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)	5.58	[-5.12; 16.29]	0.306

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

2.7.3.3.2.1.5　血糖自己測定値プロファイル

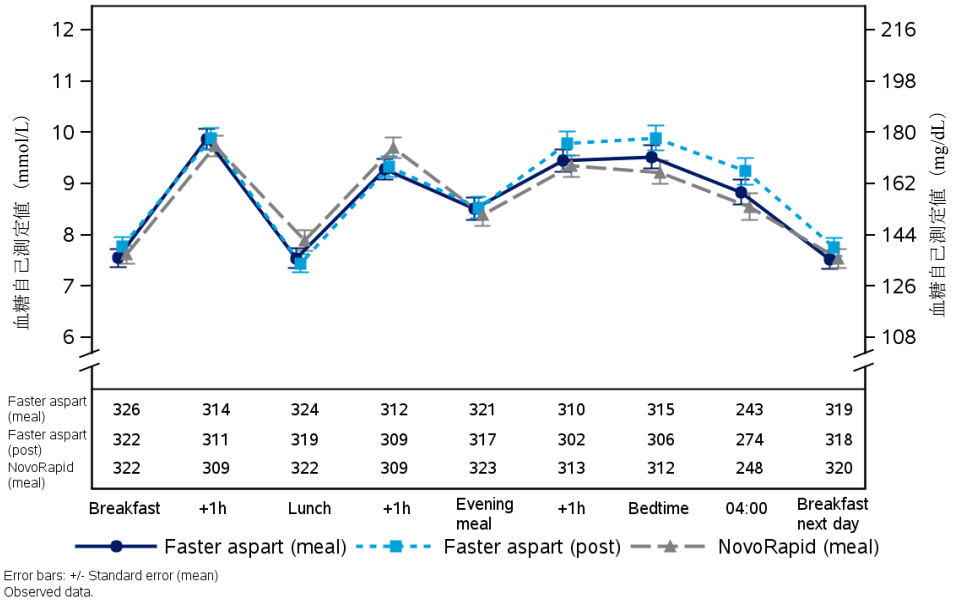
4131 試験及び 4101 試験では、血糖自己測定値プロファイルの評価を行った。4131 試験では、ベースライン、12 週及び 26 週の来院直前の連続する 3 日間に 7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルを、4101 試験では、ベースライン及び 26 週の来院直前の連続する 2 日間に 8-8 点血糖自己測定値プロファイルを測定した（詳細は 2.7.3.1.3.9.1 項を参照）。血糖自己測定値プロファイルより算出される補足的セカンダリーエンドポイントのうち、本臨床概要には、臨床上最も関連があると考えられる、食後血糖値、食後血糖増加量、血糖自己測定値プロファイルの平均及び食後血糖値の目標を達成した被験者の割合を提示する。すべての血糖自己測定値プロファイルより算出されるエンドポイントの結果は各試験の総括報告書〔Trial 4131（M 5.3.5.1）及び Trial 4101（M 5.3.5.1）〕参照のこと。

4131 試験及び 4101 試験では、血糖自己測定値プロファイルに基づく食後血糖値及び食後血糖増加量は、主たる食事（朝食、昼食及び夕食）後 1 時間（60 分）の各血糖値より算出した。食後血糖増加量は、食後 60 分の血糖値と食前血糖値の差である。「3 食すべての食事時」（すなわち、3 回の主たる食

事を通じた食事時）の食後 1 時間の血糖増加量の平均は、対応する 3 食すべての食後血糖増加量の平均として算出した。4131 試験では、血糖自己測定値プロファイルの平均は、連続する 3 日間に測定した血糖自己測定値の 2 日前（Day -2）のデータからプロットしたが（詳細は表 2.7.3.1-7 を参照）、エンドポイントの算出には 3 日間に測定した血糖自己測定値すべてを用いた（2.7.3.1.3.9.1 項）。4101 試験では、血糖自己測定値プロファイルの平均は、連続する 2 日間に測定した血糖自己測定値の 1 日前（Day -1）のデータからプロットしたが（詳細は表 2.7.3.1-8 を参照）、エンドポイントの算出には 2 日間に測定した血糖自己測定値すべてを用いた（2.7.3.1.3.9.1 項）。

4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

ベースライン及び無作為割り付け後 26 週の 9 点血糖自己測定値プロファイルの平均を図 2.7.3.3-5 に示す。ベースラインでのプロファイルは 3 つの投与群を通じて同様であったが、無作為割り付け後 26 週では、各食後 1 時間の血糖値は faster aspart（食後投与）群で最も高かった。



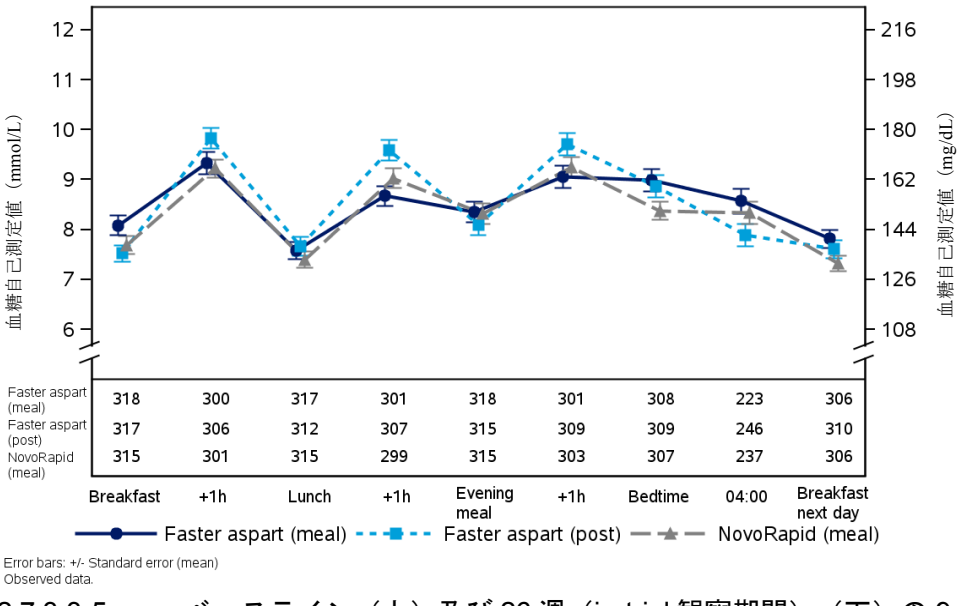


図 2.7.3.3-5　　ベースライン（上）及び 26 週（in-trial 観察期間）（下）の 9 点血糖自己測定値プロファイルの平均の推移－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

<u>食後血糖値及び血糖増加量（3 食すべての食事時、朝食、昼食及び夕食時）</u>

26 週での食後 1 時間の血糖値の平均（実測値）は、各食事時（朝食、昼食及び夕食時）ならびに 3 食すべての食事時においても faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群で同様であったが、faster aspart（食後投与）群ではやや高い値であった。3 食すべての食後 1 時間の血糖値のベースラインから 26 週の変化量の平均は、faster aspart（食前投与）群では-12.01 mg/dL、faster aspart（食後投与）群では-0.36 mg/dL、ノボラピッド®注群では-4.98 mg/dL であった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table

14.2.211〕。食後 1 時間の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、各食事時（朝食、昼食及び夕食時）ならびに 3 食すべての食事時いずれにおいても faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.213〕。Faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間の比較では、3 食すべての食事時で統計的な有意差がみられたが〔投与群間差の推定値：6.21 mg/dL（95%信頼区間：1.01; 11.40）〕、各食事時では統計的な有意差はみられなかった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.213〕。

26 週での食後 1 時間の血糖増加量の平均は、各食事時（朝食、昼食及び夕食時）ならびに 3 食すべての食事時においても faster aspart（食前投与）群で最も小さく、faster aspart（食後投与）群で最も大きかった。3 食すべての食事時の食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから 26 週の変化量の平均は、faster aspart（食前投与）群では-13.32 mg/dL、faster aspart（食後投与）群では+1.33 mg/dL、ノボラピッド®注群では-0.56 mg/dL であった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.241〕。食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、朝食時及び 3 食すべての食事時では faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ〔それぞれの投与群間差の推定値：-10.43 mg/dL（95%信頼区間：-17.85; -3.02）及び-8.58 mg/dL（95%信頼区間：-13.35; -3.81）〕、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。その他の食事時での比較では、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間ならびに faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.243〕。

7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルの平均値

無作為割り付け後 26 週の 7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルの平均値について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間ならびに faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.189〕。

血糖自己測定値に基づく食後血糖値の目標を達成した被験者の割合

無作為割り付け後 26 週で、食後血糖値（1 時間）の目標（140 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合は、faster aspart（食前投与）群（27.8%）ではノボラピッド®注群（21.6%）より高く、faster aspart（食後前投与）群（19.9%）とノボラピッド®注群では同程度であった。食後血糖値（1 時間）の目標（140 mg/dL 以下）を達成した被験者の大部分は投与期間中に重大な低血糖を発現しなかった。重大な低血糖を発現することなく HbA1c が 7.0%未満及び最小限の体重増加（3.0%未満）を達成し、食後血糖値（1 時間）の目標（140 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合は低かった（表 2.7.3.3-15）。

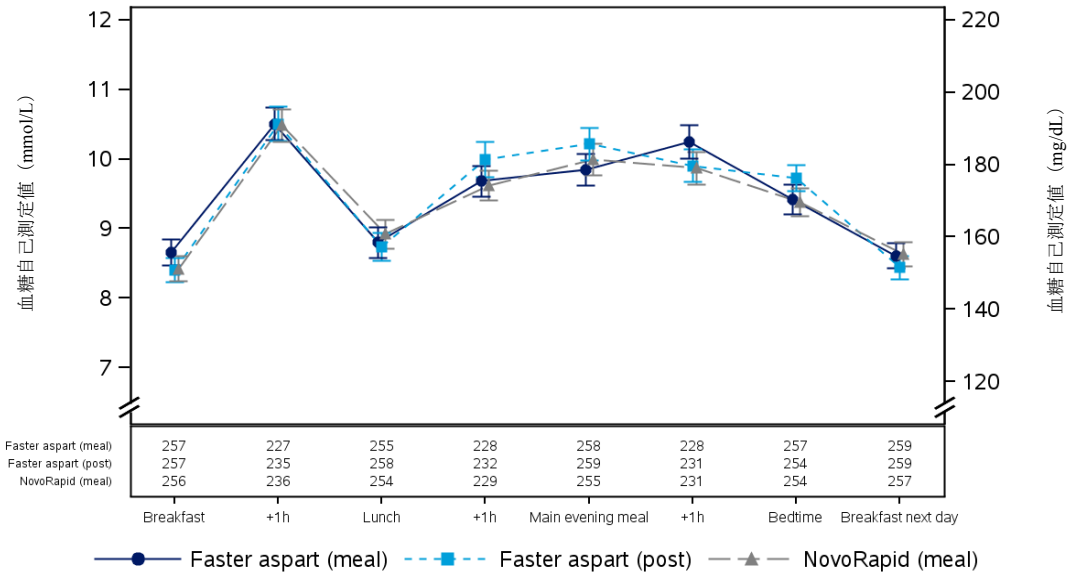
表 2.7.3.3-15　無作為割り付け後 26 週に食後血糖値の目標を達成した被験者の割合の要約－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)
Number of subjects	342	341	342
PPG <=140 mg/dL (SMBG)			
Visit 10 (Week 0)			
N	324 (100.0)	325 (100.0)	328 (100.0)
Yes	74 (22.8)	73 (22.5)	73 (22.3)
No	250 (77.2)	252 (77.5)	255 (77.7)
Visit 36 (Week 26)			
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)
Yes	95 (27.8)	68 (19.9)	74 (21.6)
No	247 (72.2)	273 (80.1)	268 (78.4)
PPG <=140 mg/dL (SMBG) without severe hypoglycaemic episodes			
Visit 36 (Week 26)			
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)
Yes	84 (24.6)	64 (18.8)	70 (20.5)
No	258 (75.4)	277 (81.2)	272 (79.5)
PPG <=140 mg/dL and HbA1c <7.0% without severe hypo and with minimal weight gain			
Visit 36 (Week 26)			
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)
Yes	26 (7.6)	16 (4.7)	28 (8.2)
No	316 (92.4)	325 (95.3)	314 (91.8)

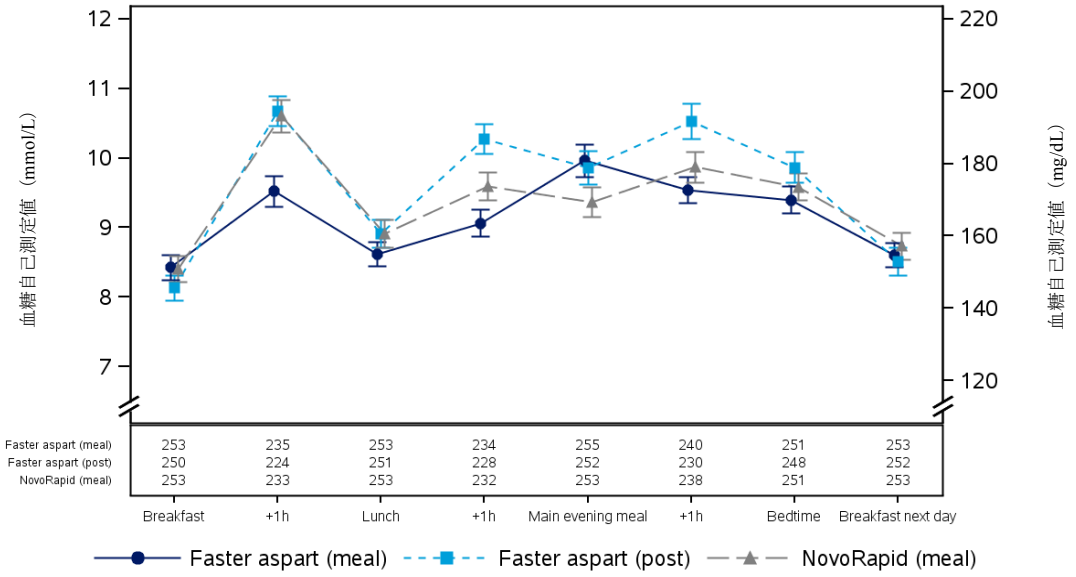
%: Percentage of subjects, N: Number of subjects, PPG: Postprandial glucose, SMBG: Self-measured blood glucose
Without severe hypoglycaemic episodes: Without treatment emergent severe hypoglycaemic episodes.
Minimal weight gain: less than 3% increase in weight from baseline to 26 weeks after randomisation.
Subjects without a postprandial glucose measurement at week 26 are considered not to have achieved postprandial glucose target at visit 36 (Week 26).

4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

ベースライン及び無作為割り付け後 26 週の 8 点血糖自己測定値プロファイルの平均を図 2.7.3.3-6 に示す。ベースラインでのプロファイルは 3 つの投与群を通じて同様であったが、無作為割り付け後 26 週では、朝食時、昼食時及び夕食時それぞれの食後 1 時間の血糖値の平均（実測値）はノボラピッド® 注群と比較して faster aspart（食前投与）群で低かった。Faster aspart（食後投与）群では、昼食時及び夕食時の食後 1 時間の血糖値の平均（実測値）はノボラピッド®注群と比較して高かった。



Error bars: +/- Standard error (mean)
The output is based on the mean of two 8-point profiles for each Subject.
Observed data.



Error bars: +/- Standard error (mean)
The output is based on the mean of two 8-point profiles for each Subject.
Observed data.

図 2.7.3.3-6　　ベースライン（上）及び 26 週（in-trial 観察期間）（下）の 8 点血糖自己測定値プロファイルの平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）

<u>食後血糖値及び血糖増加量（3 食すべての食事時、朝食、昼食及び夕食時）</u>

ベースラインでは、食後 1 時間の血糖値の平均（実測値）は、各食事時（朝食、昼食及び夕食時）及び 3 食すべての食事時においてもすべての投与群を通じて同様であった。26 週での食後 1 時間の血

糖値の平均（実測値）は、各食事時（朝食、昼食及び夕食時）及び3食すべての食事時においてもノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で低かったが、faster aspart（食後投与）群ではやや高い値であった〔Trial 4101（M.5.3.5.1）EOT Table 14.2.291〕。

ベースラインから26週で、3食すべての食後1時間の血糖値の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群（-16.34 mg/dL）及びノボラピッド®注群（-3.98 mg/dL）では減少したが、faster aspart（食後投与）群（6.48 mg/dL）では増加した〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.296〕。

食後1時間の血糖値のベースラインから無作為割り付け後26週の変化量について、朝食及び昼食時ならびに3食すべての食事時では、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群で統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であったが、夕食時では統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-16）。

食後1時間の血糖値のベースラインから無作為割り付け後26週の変化量について、昼食及び夕食時ならびに3食すべての食事時では faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群で統計的な有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であったが、朝食時では統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-16）。

ベースラインでは、食後1時間の血糖増加量の平均（実測値）は、各食事時（朝食、昼食及び夕食時）及び3食すべての食事時においても、投与群を通じて同様であった。26週での食後1時間の血糖増加量の平均（実測値）は、各食事時（朝食、昼食及び夕食時）及び3食すべての食事時においてもノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で小さかったが、faster aspart（食後投与）群では大きかった〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.347〕。

ベースラインから26週で、3食すべての食後1時間の血糖増加量の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群（-16.24 mg/dL）では減少したが、faster aspart（食後投与）群（10.47 mg/dL）及びノボラピッド®注群（3.88 mg/dL）では増加した〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.352〕。

食後1時間の血糖値増加量のベースラインから無作為割り付け後26週の変化量について、朝食及び夕食時ならびに3食すべての食事時では、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群で統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であったが、昼食時では統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-16）。

食後1時間の血糖値増加量のベースラインから無作為割り付け後26週の変化量について、3食すべての食事時では、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群で統計的な有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であったが、各食事時では統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-16）。

表 2.7.3.3-16 8-8 点血糖自己測定値プロファイルに基づく無作為割り付け後 26 週における食後 1 時間の血糖値及び血糖増加量の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)-NovoRapid (meal)			**Faster aspart (post)-NovoRapid (meal)**		
Treatment difference at week 26	Estimate	95% CI	p-value*	Estimate	95% CI	p-value*
PPG breakfast (SMBG) (mg/dL)	-18.27	[-28.39;-8.16]	<0.001	3.79	[-6.37; 13.95]	0.465
PPG lunch (SMBG) (mg/dL)	-10.54	[-20.73;-0.34]	0.043	13.77	[3.54; 24.01]	0.008
PPG main evening meal (SMBG) (mg/dL)	-7.91	[-18.57; 2.76]	0.146	13.64	[2.86; 24.43]	0.013
PPG all meals (SMBG) (mg/dL)	-12.69	[-20.58;-4.80]	0.002	12.12	[4.13; 20.12]	0.003
PPG increment breakfast (SMBG) (mg/dL)	-18.03	[-29.46; -6.59]	0.002	6.78	[-4.66; 18.22]	0.245
PPG increment lunch (SMBG) (mg/dL)	-6.81	[-18.40; 4.79]	0.250	9.05	[-2.54; 20.65]	0.126
PPG increment main evening meal(SMBG)(mg/dL)	-16.26	[-28.27; -4.25]	0.008	6.08	[-6.06; 18.21]	0.326
PPG increment all meals (SMBG) (mg/dL)	-16.79	[-24.27; -9.30]	<0.001	7.84	[0.29; 15.38]	0.042

CI: Confidence interval, PPG: Postprandial glucose, SMBG: Self-measured blood glucose
*p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.
Change from baseline in postprandial glucose (SMBG) is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming treatment according to randomisation. The model includes treatment, region and strata (age group) as factors, and baseline postprandial glucose as a covariate. Multiple imputation is used to sequentially impute missing values of change from baseline in postprandial glucose to week 12 and 26 for each treatment group separately with region and strata (age group) as factors, and baseline postprandial glucose and earlier changes from baseline in postprandial glucose as covariates. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules.
The conversion factor from PG mmol/L to mg/dL is 18.02.

2.7.3.3.2.1.6　持続血糖測定（サブグループ）（4101 試験）

4101 試験では、サブグループ〔faster aspart（食前投与）群 43 例、faster aspart（食後投与）群 48 例及びノボラピッド®注群 44 例〕を対象としてベースライン及び投与終了時に持続血糖測定による評価を行った。持続血糖測定による評価を行った日本人被験者はいなかった。結果の詳細は Trial 4101（M 5.3.5.1）Section 11.3.6 を参照のこと。

2.7.3.3.2.1.7　1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）

4131 試験では検証的セカンダリーエンドポイントとして、4101 試験では有効性の補足的セカンダリーエンドポイントとして、1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量を評価した。1,5-AG は、糖尿病患者の中期の血糖コントロールを観察するサロゲートバイオマーカーとして FDA により認められている [2]。1,5-AG の増加は血糖コントロールの改善を意味する（詳細は 2.7.3.1.3.9.1 項）。

4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

Faster aspart（食前投与）群では、1,5-AG の平均（実測値）はベースラインから 26 週で増加した（4.72 µg/mL から 4.92 µg/mL）。そのプロファイルは 8 週で大きく増加した後、一定で推移した。Faster apsart（食後投与）群では、1,5-AG の平均（実測値）は試験期間を通じて一定で推移し、ベースラインから 26 週では 4.59 µg/mL から 4.47 µg/mL に変化した。ノボラピッド®注群では、ベースラインから 26 週で増加した（4.71 µg/mL から 4.96 µg/mL）。そのプロファイルには 16 週まで変動がみられたが、その後は一定で推移した〔図 2.7.3.3-7 及び Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.158〕。階層的検定手順のステップ 5 として、1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量における faster aspart（食前投与）群のノボラピッド®注に対する優越性を設定していたが、ステップ 4 で階層的検定手順を終了したため、優越性の検定は行わなかった（表 2.7.3.3-5）。1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった。1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量は、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食後投与）群で統計的に有意に小さかった〔投与群間差の推定値：-0.35 µg/mL（95%信頼区間：-0.68; -0.03）〕（表 2.7.3.3-17）。

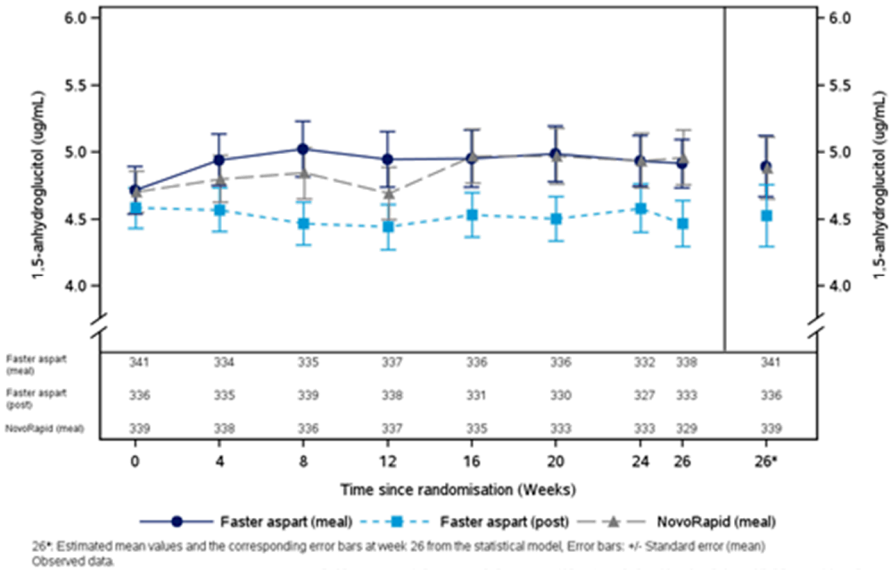


図 2.7.3.3-7　1,5-AG の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

表 2.7.3.3-17　無作為割り付け後 26 週の 1,5-AG の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value*
1,5-anhydroglucitol (ug/mL)					
At week 26					
Faster aspart (meal)	342	341	4.90		
Faster aspart (post)	341	336	4.53		
NovoRapid (meal)	342	339	4.88		
Change from baseline at week 26					
Faster aspart (meal)	342	341	0.23		
Faster aspart (post)	341	336	-0.14		
NovoRapid (meal)	342	339	0.21		
Treatment difference at week 26					
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)			0.02	[-0.31; 0.34]	0.924
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)			-0.35	[-0.68; -0.03]	0.035

CI: Confidence interval, N: Number of subjects. *p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Change from baseline in 1,5-anhydroglucitol is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming treatment according to randomisation. The model includes treatment, region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline 1,5-anhydroglucitol as a covariate. Multiple imputation is used to sequentially impute missing values of change from baseline in 1,5-anhydroglucitol to week 4, 8, 12, 16, 20, 24, and 26 for each treatment group separately with region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline 1,5-anhydroglucitol and earlier changes from baseline in 1,5-anhydroglucitol as covariates. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules.

4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

1,5-AG の平均（実測値）は、ベースラインから 26 週を通じ、faster aspart（食前投与）群では一定であったが（4.95 µg/mL から 4.92 µg/mL）、faster aspart（食後投与）群（5.07 µg/mL から 4.20 µg/mL）及びノボラピッド®注群（5.13 µg/mL から 4.51 µg/mL）では低下した〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.195 及び図 2.7.3.3-8〕。

1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で-0.07 µg/mL、faster aspart（食後投与）群で-0.89 µg/mL 及びノボラピッド®注群で-0.60 µg/mL であった（表 2.7.3.3-18）。

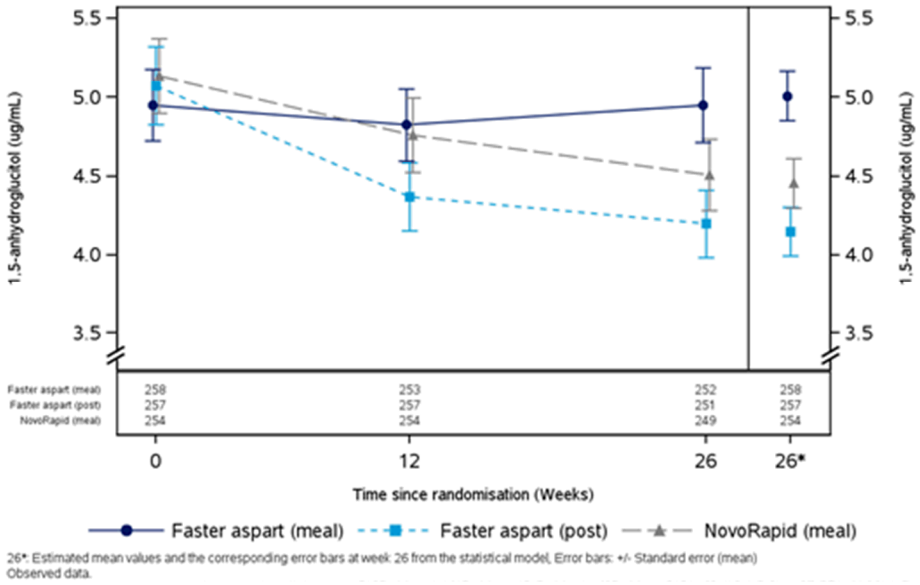


図 2.7.3.3-8　1,5-AG の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）

1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であったが、ベースラインからの低下がみられた faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間では統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-18　無作為割り付け後 26 週の 1,5-AG の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value*
1,5-anhydroglucitol (ug/mL)					
At week 26					
Faster aspart (meal)	260	258	4.98		
Faster aspart (post)	259	257	4.16		
NovoRapid (meal)	258	254	4.46		
Change from baseline at week 26					
Faster aspart (meal)	260	258	-0.07		
Faster aspart (post)	259	257	-0.89		
NovoRapid (meal)	258	254	-0.60		
Treatment difference at week 26					
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)			0.52	[0.09; 0.95]	0.018
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)			-0.29	[-0.73; 0.14]	0.183

CI: Confidence interval, N: Number of subjects *p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Change from baseline in 1,5-anhydroglucitol is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming treatment according to randomisation. The model includes treatment, region and strata (age group) as factors, and baseline 1,5-anhydroglucitol as a covariate. Multiple imputation is used to sequentially impute missing values of change from baseline in 1,5-anhydroglucitol to week 12 and 26 for each treatment group separately with region and strata (age group) as factors, and baseline 1,5-anhydroglucitol and earlier changes from baseline in 1,5-anhydroglucitol as covariates. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules.

2.7.3.3.2.1.8　空腹時血糖値

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

4131 試験（成人 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

3 つの投与群いずれにおいても、空腹血糖値の平均（実測値）はベースラインから 12 週で増加したのち、26 週で減少した。26 週ではベースラインよりやや高値となった（図 2.7.3.3-9）。空腹時血糖値の平均は、ベースラインから 26 週で faster aspart（食前投与）群では 122.87 mg/dL から 125.62 mg/dL に、faster aspart（食後投与）群では 124.38 mg/dL から 132.15 mg/dL に、ノボラピッド®注群では 122.20 mg/dL から 132.60 mg/dL に変化した〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.146〕。空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラ

ピッド®注群間で統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であったが〔投与群間差の推定値：-7.02 mg/dL（95%信頼区間：-14.0; -0.01）〕、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間では統計的な有意差はみられなかった〔投与群間差の推定値：-1.76 mg/dL（95%信頼区間：-8.81; 5.28）〕〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.150〕。

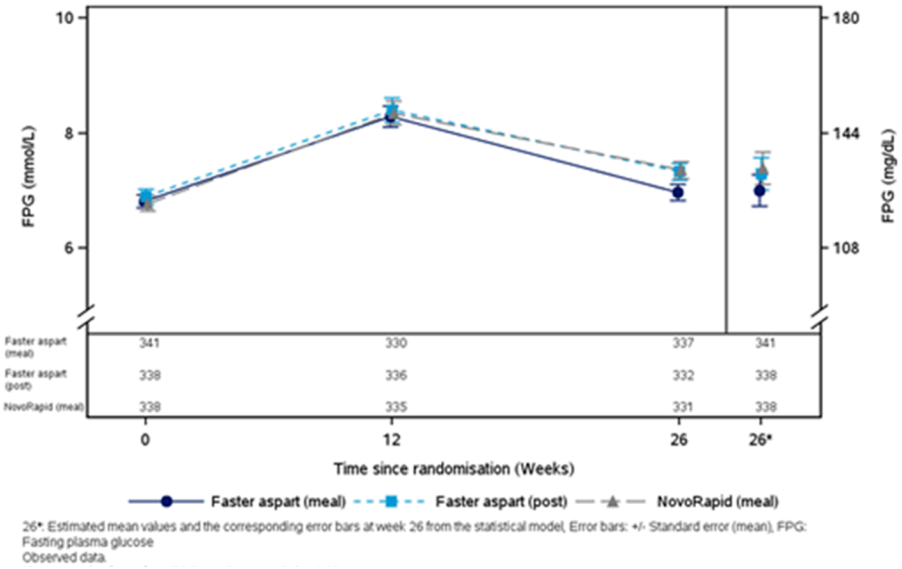


図 2.7.3.3-9　空腹時血糖値の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の Basal-Bolus 療法）

4101 試験では、空腹時血糖値測定のための採血は、自宅用採血キットを用いて実施した〔詳細は Trial 4101（M 5.3.5.1）Section 9.5.3 を参照のこと〕。ベースラインの空腹時血糖値の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群では 136.67 mg/dL、faster aspart（食後投与）群では 144.61 mg/dL、ノボラピッド®注群では 140.43 mg/dL であった。26 週の空腹時血糖値の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群では 139.35 mg/dL、faster aspart（食後投与）群では 138.47 mg/dL、ノボラピッド®注群では 136.57 mg/dL であった〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.172〕。

空腹時血糖値の平均は、いずれの投与群でもベースラインから 26 週で概ね安定していた（図 2.7.3.3-10）。空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間及び faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった〔それぞれの投与群間差の推定値：8.25 mg/dL（95%信頼区間：-6.86; 23.35）及び 4.48 mg/dL（95%信頼区間：-10.47; 19.43）〕〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.182〕。

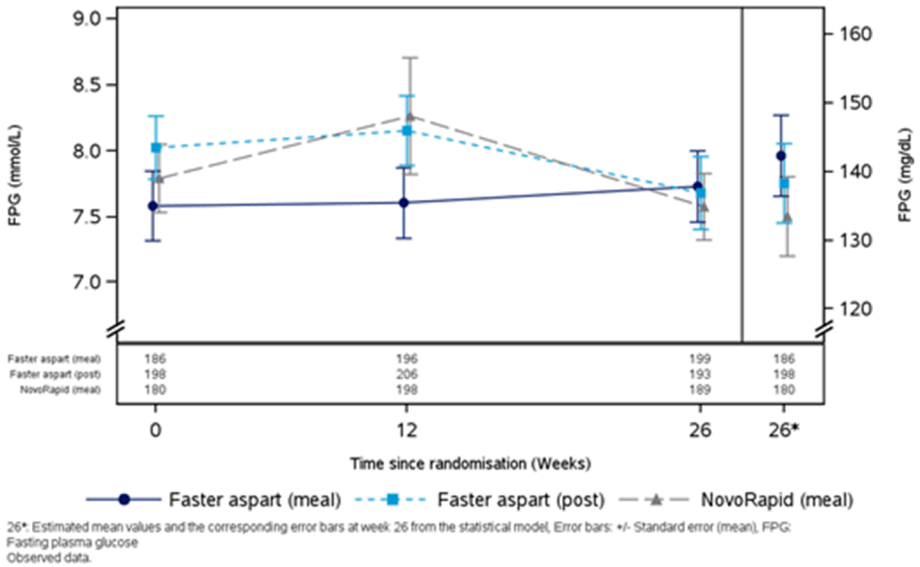


図 2.7.3.3-10　空腹時血糖値の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団（4101 試験）

2.7.3.3.2.2　1 型糖尿病患者におけるインスリンポンプを使用した有効性の結果（3854 試験）

1 型糖尿病患者におけるインスリンポンプを使用して投与した faster aspart の使用経験は、日本人被験者を組み入れていない検証的臨床試験（3854 試験）で得られている。インスリンポンプを使用して投与した faster aspart の効果を示すために、3854 試験における検証的な解析に基づく結果を本項に示す。3854 試験のさらなる結果は Trial 3854（M 5.3.5.1）Section 11 を参照のこと。

2.7.3.3.2.2.1　被験者の内訳

496 例の 1 型糖尿病患者（平均年齢が 43.5 歳、平均 HbA1c が 7.5%、平均空腹時血糖値が 135.1 mg/dL 及び平均 BMI は 26.3 kg/m^2）が run-in 期間に組み入れられ、472 例が 1:1 の割合で faster aspart 群（236 例）又はノボラピッド®注群（236 例）に無作為割り付けされた。無作為割り付けされたすべての被験者が治験薬の投与を受けた。被験者の大部分が試験を完了した。455 例が投与期間（無作為割り付けされた治療を早期に中止することなく 0 週から 16 週まで）を完了し、463 例が試験期間（0 週から 16 週まで）を完了した。17 例（3.6%）が無作為割り付けされた治療を早期に中止し、9 例（1.9%）が無作為割り付け以降に試験を中止した〔faster aspart 群で 3 例（1.3%）、ノボラピッド®注群で 6 例（2.5%）〕。被験者背景及びベースライン特性は 2 つの投与群で同様であった。

試験対象集団は 1 型糖尿病の男性（43.0%）及び女性（57.0%）であり、平均糖尿病罹病期間は 24.2 年であった。被験者の大部分は白人（88.8%）であり、最も多い居住国は米国（33.5%）であった。さらなる詳細は Trial 3854（M 5.3.5.1）Section 10.2 に提示した。

2.7.3.3.2.2.2　インスリンポンプの種類

スクリーニング時のインスリンポンプの種類及び最初に使用した注入セットの種類を表 2.7.3.3-19 に示す。最も使用されていたインスリンポンプは Paradigm Veo（被験者の約 50%）であった。注入セットについては、被験者の大部分が Quick-Set を使っていた。

表 2.7.3.3-19　　インスリンポンプの要約－最大の解析対象集団（3854 試験）

	Faster aspart N　(%)	NovoRapid N　(%)	Total N　(%)
Number of subjects	236	236	472
Type of insulin pump at screening			
Paradigm Veo	132 (55.9)	119 (50.4)	251 (53.2)
Minimed 530G	47 (19.9)	49 (20.8)	96 (20.3)
Paradigm	35 (14.8)	35 (14.8)	70 (14.8)
Paradigm Revel	22 (9.3)	33 (14.0)	55 (11.7)
Type of infusion set first dispensed			
Quick-Set	154 (65.3)	170 (72.0)	324 (68.6)
Silhouette	41 (17.4)	35 (14.8)	76 (16.1)
Mio	24 (10.2)	19 (8.1)	43 (9.1)
Sure-T (Easy-Set)	17 (7.2)	12 (5.1)	29 (6.1)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects

2.7.3.3.2.2.3　プライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイント－階層的検定

2.7.3.1.3.12.3 項に示したとおり、検証的仮説は第一種の過誤確率を制御するために階層的検定手順を用いて解析した。主要 estimand のフレームワークの下での検定手順の結果を表 2.7.3.3-20 に示す。検定手順に含まれるエンドポイントの結果を該当する各項に示す。さらなる結果の詳細は Trial 3854（M 5.3.5.1）Section 11 に示す。

表 2.7.3.3-20　無作為割り付け後 16 週の検証的統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）

Endpoint	Estimate [95% CI]	Conclusion
PRIMARY		
1) Change from baseline in HbA1c (%)		
Treatment difference at week 16		
Faster aspart - NovoRapid	0.09 [0.01; 0.17]	Non-inferiority confirmed with 1-sided p-value <0.001
CONFIRMATORY SECONDARY		
2) Change from baseline in 1-hour PPG increment (mg/dL) (meal test)		
Treatment difference at week 16		
Faster aspart - NovoRapid	-16.39 [-25.73; -7.06]	Superiority confirmed with 1-sided p-value <0.001
3) Change from baseline in HbA1c (%)		
Treatment difference at week 16		
Faster aspart - NovoRapid	0.09 [0.01; 0.17]	Superiority not confirmed with 1-sided p-value 0.989
4) Change from baseline in 1,5-anhydroglucitol (ug/mL)		
Treatment difference at week 16		
Faster aspart - NovoRapid	-0.10 [-0.36; 0.17]	Testing procedure stopped
5) Change from baseline in time spent in low IG (<=70 mg/dL) (min/day)		
Treatment difference at week 16		
Faster aspart - NovoRapid	-6.74 [-15.56; 2.09]	

CI: Confidence interval, IG: Interstitial glucose, PPG: Postprandial glucose
p-values are from the 1-sided test for non-inferiority and superiority respectively evaluated at the 2.5% level.

2.7.3.3.2.2.4　HbA1c の推移

プライマリーエンドポイントは HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量であり、主要解析では faster aspart とノボラピッド®注を比較した（階層的検定手順のステップ 1）。

HbA1c の平均（実測値）の推移を図 2.7.3.3-11 に示す。HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量の投与群間差（faster aspart 群－ノボラピッド®注群）の推定値は 0.09%（95%信頼区間：0.01; 0.17）であり（表 2.7.3.3-21）、faster aspart のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。この結果から、faster aspart のノボラピッド®注に対する優越性は検証されなかった（階層的検定手順のステップ 3）。

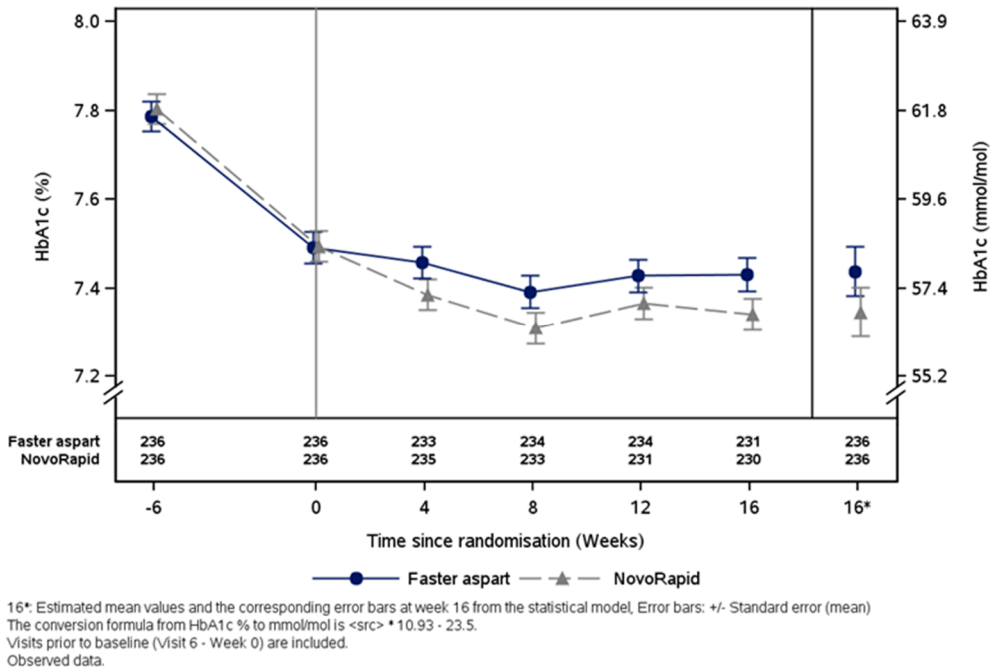


図 2.7.3.3-11　HbA1c の平均（実測値）の経時推移及び 16 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）

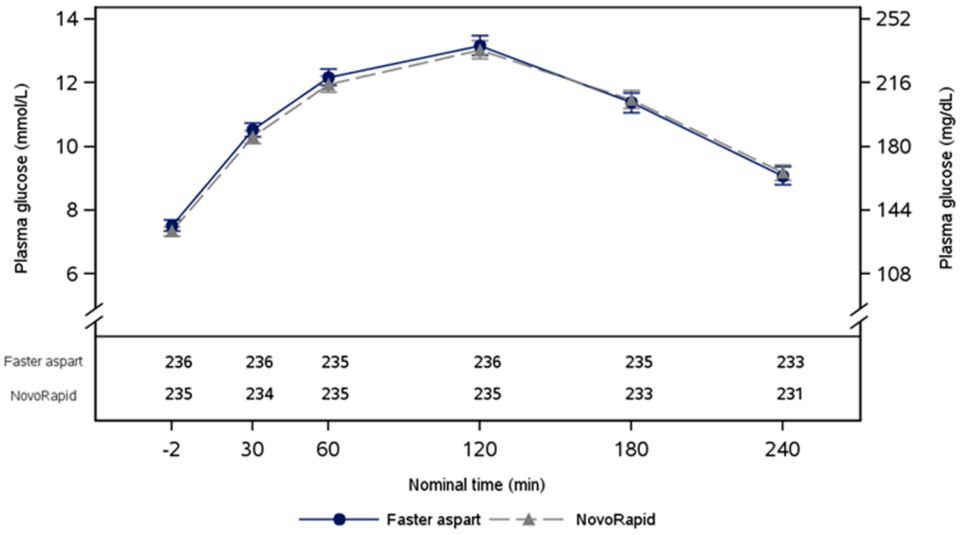
表 2.7.3.3-21　無作為割り付け後 16 週の HbA1c の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value
HbA1c (%)					
At week 16					
Faster aspart	236	236	7.44		
NovoRapid	236	236	7.35		
Change from baseline at week 16					
Faster aspart	236	236	-0.05		
NovoRapid	236	236	-0.15		
Treatment difference at week 16					
Faster aspart - NovoRapid			0.09	[0.01; 0.17]	0.022

CI: Confidence interval, N: Number of subjects
*p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Change from baseline in HbA1c is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming treatment according to randomisation. The model includes treatment, strata (use of own continuous glucose monitoring), previous insulin use, and region as factors, and baseline HbA1c as a covariate. Multiple imputation is used to sequentially impute missing values of change from baseline in HbA1c to week 4, 8, 12, and 16 for each treatment group separately with strata, previous insulin use, and region as factors, and baseline HbA1c and earlier changes from baseline in HbA1c as covariates. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules.

2.7.3.3.2.2.5　標準食事負荷試験における食後血糖値

ベースライン及び無作為割り付け後 16 週の標準食事負荷試験における食後血糖値の平均プロファイルを図 2.7.3.3-12 に示す。



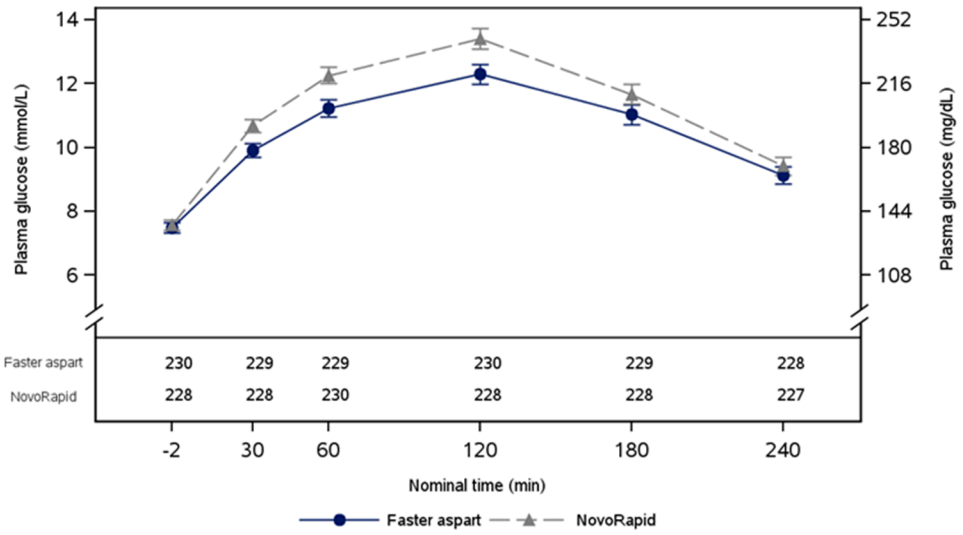


図 2.7.3.3-12　　ベースライン（上）及び 16 週（in-trial 観察期間）（下）の食後血糖値（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団（3854 試験）

3854 試験では、食後 1 時間の血糖増加量を検証的エンドポイントに含めた。ベースラインでは、食後 1 時間の血糖増加量の平均（実測値）は、faster aspart 群で 84.10 mg/dL 及びノボラピッド®注群で 83.31 mg/dL であった。16 週では、食後 1 時間の血糖増加量の平均（実測値）は faster aspart 群で 67.44 mg/dL 及びノボラピッド®注群で 84.66 mg/dL であった〔Trial 3854（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.101〕。食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量につい

て、faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ、faster aspart の優越性が検証された（階層的検定手順のステップ 2）（表 2.7.3.3-22）。

表 2.7.3.3-22　無作為割り付け後 16 週における食後 1 時間の血糖増加量（標準食事負荷試験）の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）

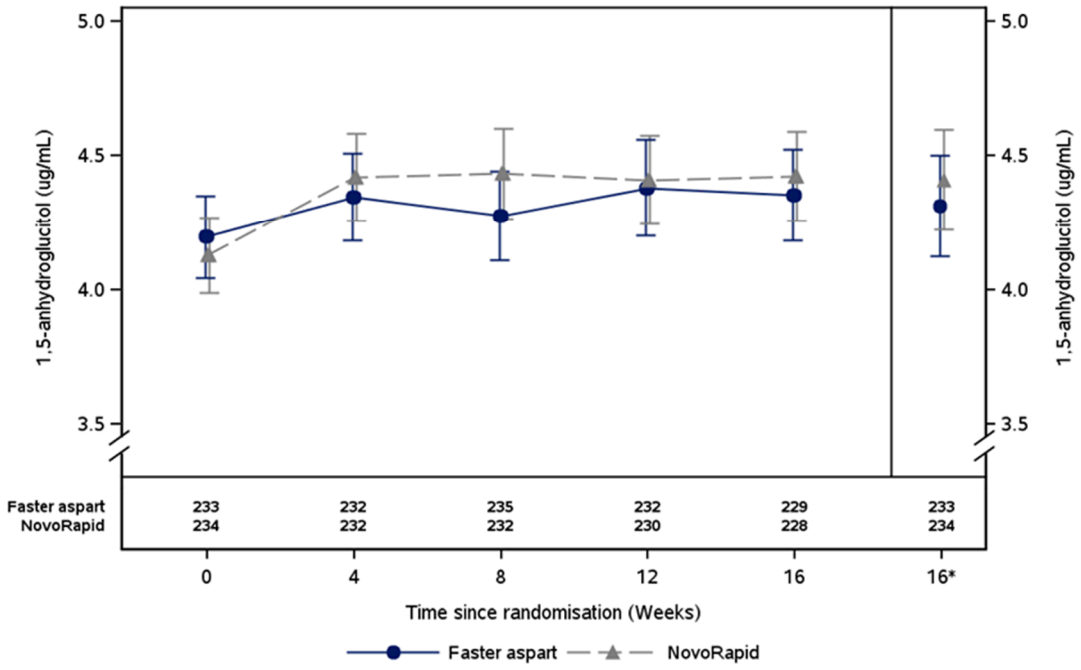
	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value
PPG inc. at 1 hour (mg/dL)					
At week 16					
Faster aspart	236	235	68.59		
NovoRapid	236	235	84.98		
Change from baseline at week 16					
Faster aspart	236	235	-15.12		
NovoRapid	236	235	1.28		
Treatment difference at week 16					
Faster aspart - NovoRapid			-16.39	[-25.73; -7.06]	0.001

CI: Confidence interval, N: Number of subjects, PPG: Postprandial glucose, inc: Increment
The conversion factor from PG mmol/L to mg/dL is 18.02. *p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Observed data, except for cases where glucose or glucagon is administered. If glucose or glucagon is administered then the last measurement before rescue intervention is carried forward.
Change from baseline in postprandial glucose increment (meal test) is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming subjects on Faster aspart switch to NovoRapid. The model includes treatment, strata (use of own continuous glucose monitoring), previous insulin use, and region as factors, and baseline postprandial glucose increment as a covariate. Multiple imputation is used to impute missing values of change from baseline in postprandial glucose increment to week 16 based on subjects in the NovoRapid arm who complete the trial period using strata, previous insulin use, and region as factors, and baseline postprandial glucose increment as a covariate. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules.

2.7.3.3.2.2.6　1,5-AG

1,5-AG の平均（実測値）の推移を図 2.7.3.3-13 に示す。ベースラインでは、1,5-AG の平均（実測値）は faster aspart 群で 4.20 µg/mL 及びノボラピッド®注群で 4.13 µg/mL であった。16 週では、1,5-AG の平均（実測値）は faster aspart 群で 4.35 µg/mL 及びノボラピッド®注群で 4.42 µg/mL であった（Trial 3854（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.142）。

1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量の推定値について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-23）。検定手順はステップ 3 で終了となったため、本エンドポイントについて検証的検定は行わなかった。



16*: Estimated mean values and the corresponding error bars at week 16 from the statistical model, Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.

図 2.7.3.3-13　1,5-AG の平均（実測値）の経時推移及び 16 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）

表 2.7.3.3-23　無作為割り付け後 16 週の 1,5-AG の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value
1,5-anhydroglucitol (µg/mL)					
At week 16					
Faster aspart	236	233	4.31		
NovoRapid	236	234	4.41		
Change from baseline at week 16					
Faster aspart	236	233	0.15		
NovoRapid	236	234	0.25		
Treatment difference at week 16					
Faster aspart - NovoRapid			-0.10	[-0.36; 0.17]	0.471

CI: Confidence interval, N: Number of subjects, *p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Change from baseline in 1,5-anhydroglucitol is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming treatment according to randomisation. The model includes treatment, strata (use of own continuous glucose monitoring), previous insulin use, and region as factors, and baseline 1,5-anhydroglucitol as a covariate. Multiple imputation is used to sequentially impute missing values of change from baseline in 1,5-anhydroglucitol to week 4, 8, 12, and 16 for each treatment group separately with strata, previous insulin use, and region as factors, and baseline 1,5-anhydroglucitol and earlier changes from baseline in 1,5-anhydroglucitol as covariates. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules.

2.7.3.3.2.2.7　持続血糖測定中に間質グルコース濃度が低値（間質グルコース濃度 70 mg/dL 以下）を示した時間

ベースラインでは、間質グルコース濃度が低値（間質グルコース濃度 70 mg/dL 以下）を示した時間の平均（実測値）は faster aspart 群で 85.42 分/日及びノボラピッド®注群で 79.88 分/日であった。16 週では、faster aspart 群で 78.43 分/日及びノボラピッド®注群で 83.77 分/日であった〔Trial 3854（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.463〕。優越性の検定の前にステップ 3 で検定手順が終了となったため、検証的検定は行わなかった。投与群間差の推定値を表 2.7.3.3-24 に示す。

表 2.7.3.3-24　無作為割り付け後 16 週における間質グルコース濃度が低値を示した時間の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（3854 試験）

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value
Time spent in low IG (<=70 mg/dL) (min/day)					
At week 16					
Faster aspart	236	236	77.43		
NovoRapid	236	236	84.17		
Change from baseline at week 16					
Faster aspart	236	236	-5.22		
NovoRapid	236	236	1.52		
Treatment difference at week 16					
Faster aspart - NovoRapid			-6.74	[-15.56; 2.09]	0.134

CI: Confidence interval, IG: Interstitial glucose, N: Number of subjects, *p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Change from baseline in time spent in low interstitial glucose is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming treatment according to randomisation. The model includes treatment, strata (use of own continuous glucose monitoring), previous insulin use, and region as factors, and baseline time as a covariate. Multiple imputation is used to sequentially impute missing values of change from baseline in time spent in low interstitial glucose to week 8 and 16 for each treatment group separately with strata, previous insulin use, and region as factors, and baseline time and earlier changes from baseline in time spent in low interstitial glucose as covariates. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules.

2.7.3.3.2.2.8　インスリン投与量

0 週及び 16 週（last on-treatment value）の 1 日 Bolus インスリン、Basal インスリン及び 1 日総インスリン投与量（単位及び単位/kg）の要約を表 2.7.3.3-25 に示す。無作為割り付けされた治療の実施中では、治験責任医師は必要に応じて基礎レートを検討し調整した。基礎レートを調整する目的は、空腹時や夜間においても血糖値を安定した範囲（71 mg/dL～108 mg/dL）で確実に維持するためであった。1 日 Basal インスリン投与量の平均は、faster aspart 群及びノボラピッド®注群のいずれにおいても 16 週にわたり安定していた。16 週（last on-treatment value）の 1 日総インスリン投与量の平均は、faster aspart 群で 49.72 単位（0.63 単位/kg）及びノボラピッド®注群で 49.12 単位（0.61 単位/kg）であった。1 日 Basal インスリン投与量は、1 日総インスリン投与量及び補正インスリンを含めた Bolus インスリン投与量から算出したことに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-25　0 週及び 16 週における 1 日 Bolus インスリン、Basal インスリン及び 1 日総インスリン投与量（実投与量）の要約－on-treatment 観察期間（3854 試験）

Visit (Week)	Treatment	Safety analysis set	Descriptive statistics N	Mean	SD	Median	Min	Max
Daily bolus dose (all meals) in U								
Visit 6 (Week 0)	Faster aspart	236	236	24.90	14.73	22.60	2.1	90.0
	NovoRapid	236	236	25.85	15.10	23.05	4.0	107.8
Last on-treatment value	Faster aspart	236	236	25.91	17.46	21.90	3.2	150.4
	NovoRapid	236	236	25.27	15.33	22.39	4.3	104.7
Daily basal dose in U								
Visit 6 (Week 0)	Faster aspart	236	236	23.31	12.18	19.78	5.7	77.5
	NovoRapid	236	236	23.91	11.70	21.84	4.1	83.9
Last on-treatment value	Faster aspart	236	236	23.82	12.82	19.86	5.7	92.7
	NovoRapid	236	236	23.87	11.38	22.08	7.6	76.5
Total daily insulin dose in U								
Visit 6 (Week 0)	Faster aspart	236	236	48.06	23.71	42.35	15.5	162.1
	NovoRapid	236	236	49.76	24.07	45.40	16.5	191.7
Last on-treatment value	Faster aspart	236	236	49.72	27.08	44.29	15.2	228.0
	NovoRapid	236	236	49.12	23.75	43.60	18.1	173.1
Daily bolus dose (all meals) in U/kg								
Visit 6 (Week 0)	Faster aspart	236	236	0.32	0.16	0.29	0.0	1.1
	NovoRapid	236	236	0.32	0.16	0.30	0.0	1.5
Last on-treatment value	Faster aspart	236	236	0.33	0.17	0.30	0.0	1.3
	NovoRapid	236	236	0.31	0.16	0.29	0.0	1.1
Daily basal dose in U/kg								
Visit 6 (Week 0)	Faster aspart	236	236	0.30	0.12	0.27	0.1	0.7
	NovoRapid	236	236	0.30	0.12	0.28	0.1	1.1
Last on-treatment value	Faster aspart	236	236	0.30	0.12	0.27	0.1	0.8
	NovoRapid	236	236	0.30	0.11	0.28	0.1	1.0
Total daily insulin dose in U/kg								
Visit 6 (Week 0)	Faster aspart	236	236	0.61	0.23	0.56	0.2	1.5
	NovoRapid	236	236	0.62	0.24	0.60	0.2	2.6
Last on-treatment value	Faster aspart	236	236	0.63	0.24	0.58	0.2	1.8
	NovoRapid	236	236	0.61	0.23	0.56	0.3	2.1

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, Last on-treatment value contains the last available measurement in the on-treatment period.

Bolus インスリン投与量

4 週の run-in 期間では、被験者は試験前のこれまでのインスリン治療を継続した。無作為割り付け時に、現行のインスリンポンプのインスリン注入パラメータを継続して使用し、試験前のインスリン治療から faster aspart 又はノボラピッド®注に同単位で切り替えた。無作為割り付けされた治療を行う際に、Bolus インスリンをカーボカウントに基づき調節した。無作為割り付けされた治療の実施中では、治験責任医師は、頻回測定した血糖自己測定値のプロファイル及び安全性に基づき、treat-to-target 法により、空腹時血糖値及び食前血糖値が目標値 71～108 mg/dL に到達するよう努めた。本試験では、最大インスリン投与量を設定しなかった。治験責任医師は、来院時及び電話コンタクト時に、インスリンポンプ使用者のためのインスリン投与量調節ガイドライン[6]に基づき、必要に応じて、インスリン／カーボ比、インスリン効果値（glucose sensitivity）、インスリン注入量及び効果時間の調整を行い、被験者への指

導も行った。1 日 Bolus インスリン投与量の平均及び中央値は、いずれの投与群でも 16 週を通じて一定であった〔Trial 3854（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.25 及び 14.2.26〕。

Basal インスリン投与量

無作為割り付けされた投与を実施した期間では、治験責任医師は基礎レートを確認し、必要に応じて調整を行った。基礎レートを調整する目的は、空腹時や夜間においても血糖値を安定した範囲（35 mg/dL 以内）で確実に維持するためであった。

1 日 Basal インスリン投与量の平均は、いずれの投与群でも 16 週を通じて一定であった〔Trial 3854（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.31 及び 14.2.32〕。1 日 Basal インスリン投与量は、1 日総インスリン投与量及び補正インスリンを含めた Bolus インスリン投与量から算出したことに留意する必要がある。

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

1 型糖尿病患者における faster aspart の長期有効性及び安全性の結果は、1 つの海外の検証的臨床試験（3852 試験）で示されている。Faster aspart の長期有効性の評価を補足するために、3852 試験の結果を本項に示す。2.7.3.1.3.13.1 項に示したとおり、52 週間投与の結果は、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群の結果であり、faster aspart（食後投与）群は 26 週より後では試験を継続しなかった。本試験での検証的な主要目的及び副次的目的は、3 つの投与群をすべて含めた最初の 26 週間の投与期間の結果に基づくことから、本項には 26 週の結果を示し、長期有効性の結果である faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群の 52 週間の投与期間の結果も本項に示す。

2.7.3.3.2.3.1　被験者の内訳

Basal インスリンの投与量を最適化するための 8 週の run-in 期間の後、1 型糖尿病患者（平均年齢：44.4 歳、HbA1c 7.6%、空腹時血糖値 146.3 mg/dL、BMI 26.7 kg/m^2）を、faster aspart（食前投与）群（381 例）、faster aspart（食後投与）群（382 例）又はノボラピッド®注（食前投与）群（380 例）に割り付け比率 1:1:1 で無作為に割り付けた（いずれもインスリン デテミルの 1 日 1 回又は 2 回投与併用下）。無作為割り付け後、被験者は Basal インスリンであるインスリン デテミルの併用下で、Bolus インスリンを主な食事の 0～2 分前（食前投与）、又は食事開始後 20 分（食後投与）に投与した。用量は、事前に規定された用量調節アルゴリズムに従って調節された。Faster aspart（食前投与）群 351 例（92.1%）、faster aspart（食後投与）群 355 例（92.9%）及びノボラピッド®注群 356 例（93.7%）が最初の 26 週の投与期間を完了した。被験者背景及びベースライン特性は 3 つの投与群で概ね同様であった。被験者の内訳に関する詳細は Trial 3852-26w（M 5.3.5.1）Section 10.1 を参照のこと。Faster aspart（食前投与）群又はノボラピッド®注群に無作為割り付けされた計 761 例のうち、675 例（88.7%）が

52 週の投与期間を完了した〔faster aspart（食前投与）群 337 例（88.5%）又はノボラピッド®注群 338 例（88.9%）〕。被験者の内訳のさらなる詳細は Trial 3852-52w（M 5.3.5.1）Section 10.1 を参照のこと。

2.7.3.3.2.3.2　有効性の結果

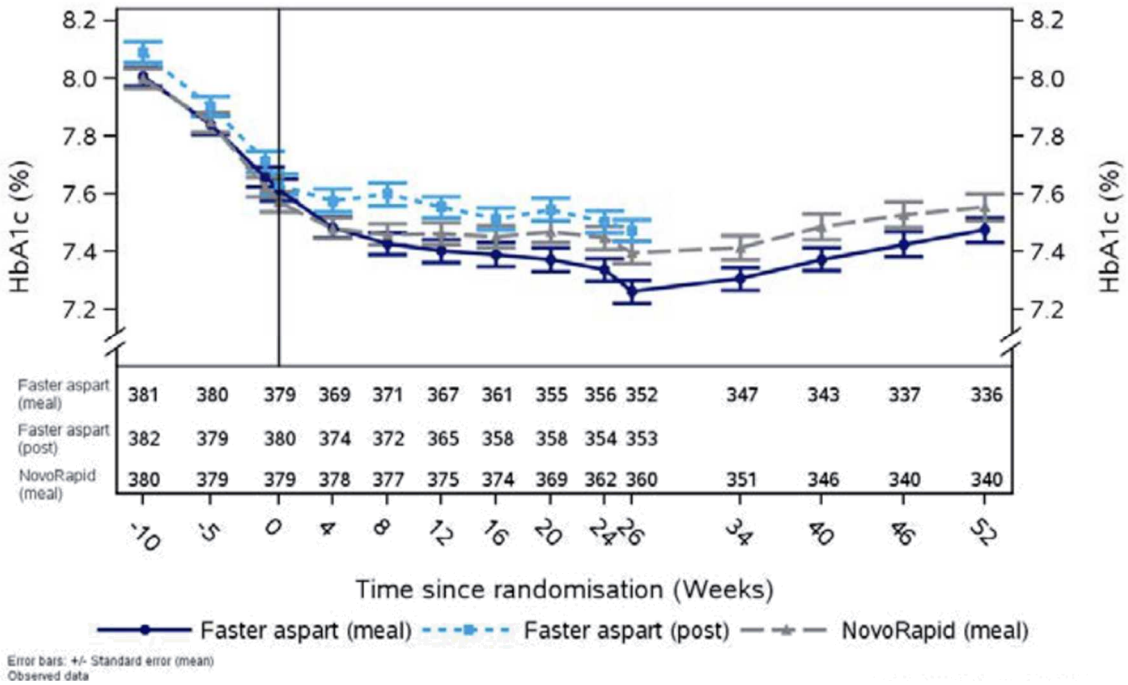
事前に規定した階層的検定手順

3852 試験の無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週に、事前に規定した階層的検定手順により、プライマリーエンドポイントである HbA1c のベースラインからの変化量について faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された（ステップ 1）。さらに、食後 2 時間の血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証された（ステップ 2）。続いて、HbA1c のベースラインからの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された（ステップ 3）。ベースラインから投与後 26 週までの治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数については、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性は検証されず（ステップ 4）、階層的検定手順を終了した。

26 週間の結果の詳細は、総括報告書〔Trial 3852-26w（M 5.3.5.1）〕を参照のこと。

HbA1c の推移

HbA1c の平均の経時推移を図 2.7.3.3-14 に示す。



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

図 2.7.3.3-14　　HbA1c の平均（実測値）の経時推移－最大の解析対象集団（3852 試験）

Basal インスリン投与量を最適化する run-in 期間では、すべての被験者はインスリン デテミル及びノボラピッド®注の投与を受けた。いずれの群でも、HbA1c の平均（実測値）は run-in 期間を通じて低下し、faster aspart（食前投与）群に割り付けられた被験者では 8.01%から 7.62%に、ノボラピッド®注群に割り付けられた被験者では 8.00%から 7.58%に低下した。最初の 26 週では、HbA1c の平均（実測値）はさらに低下し、faster aspart（食前投与）群では 7.26%、ノボラピッド®注群では 7.40%となったが、その後上昇し、投与後 52 週では faster aspart（食前投与）群では 7.48%、ノボラピッド®注群では 7.56%となった〔Trial 3852-52w（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.37 及び EOT Table 14.2.35〕。

投与後 52 週において、HbA1c のベースラインからの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で-0.08%、ノボラピッド®注群で 0.01%であった。投与後 52 週における投与群間差（faster aspart 群－ノボラピッド®注群）は統計的に有意であり（表 2.7.3.3-26）、faster aspart で良好な結果であった。

標準食事負荷試験における食後血糖値

3852 試験での標準食事負荷試験の詳細は、Trial 3852（M 5.3.5.1）Section 9.5 を参照のこと。投与後 52 週では、食後 1 時間の血糖増加量の減少は、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart 群で統計的に有意に大きかったが（表 2.7.3.3-26）、食後 2 時間の血糖増加量については faster aspart 群とノボラピッド®注群で統計的な有意差はみられなかった。

表 2.7.3.3-26　主な有効性の結果（3852 試験：投与後 52 週）

Endpoint	Unit	Estimated mean change		Estimated treatment difference, [95% CI]
		Faster aspart (meal)	NovoRapid®	Faster aspart (meal) – NovoRapid®
HbA1c	%-points	-0.08	0.01	-0.10% [-0.19; -0.003]
2-hour PPG increment (meal test)	mg/dL	-8.14	-0.54	-7.60 [-19.98; 4.78]
1-hour PPG increment (meal test)	mg/dL	-18.98	-2.50	-16.48 [-25.17; -7.80]
1,5-AG	µg/mL	0.50	0.15	0.35 [0.05; 0.65]

CI: confidence interval. HbA1c: glycosylated haemoglobin A1c. PPG: postprandial glucose. 1,5-AG: 1,5-anhydroglucitol.

2.7.3.3.2.3.3　インスリン投与量

Bolus インスリン投与量の中央値の推移は、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群で同様であった。Bolus インスリン投与量の中央値は、最初の 8 週間で緩やかに増加した後、最初の 26 週間の投与期間の終了まで同レベルで推移した〔Trial 3852（M 5.3.5.1）Section 11.2.8〕。投与後 52 週の投与量は 26 週と同程度であった（表 2.7.3.3-27）。

表 2.7.3.3-27　　1 日インスリン投与量の中央値〔3852 試験：投与後 26 週及び 52 週〕

	26-week	52-week
	Faster aspart (meal), N=386 / Faster aspart (post), N=377 / NovoRapid® (meal), N=380	Faster aspart (meal), N=386 / NovoRapid® (meal), N=380
Median daily bolus dose (U)	29.7/ 31.0 / 30.0	29.8 / 30.8
Median daily basal dose (U)	30.0 / 34.0 / 32.0	30.0 / 32.0
Median total daily dose (U)	61.3/ 66.3 / 65.8	61.3 / 68.5

End of trial contains last available measurement. Number of subjects in safety analysis set.

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

2 型糖尿病患者における faster aspart の Basal-Bolus 療法の使用経験は、日本人被験者が参加していない 1 つの検証的臨床試験（3853 試験）で得られている。2 型糖尿病患者における faster aspart の有効性を示すために、3853 試験の結果を本項に示す。

2.7.3.3.2.4.1　被験者の内訳

Basal インスリンの投与量を最適化するための 8 週の run-in 期間の後、2 型糖尿病患者（平均年齢：59.5 歳、HbA1c 7.9%、空腹時血糖値 122.2 mg/dL、BMI 31.2 kg/m^2）を faster aspart（食前投与）群（345 例）及びノボラピッド®注（食前投与）群（344 例）に 1:1 で無作為に割り付けた（いずれもインスリン グラルギン 1 日 1 回投与及びメトホルミンを併用）。被験者は二重盲検下で、Bolus インスリンを主な食事の 0～2 分前に皮下投与した。被験者は Bolus インスリンの投与を 4 単位で開始し、その後、食前血糖値が 71～108 mg/dL となるよう、treat-to-target 法を用いて投与量の調節を行った。Faster aspart 群 301 例（87.2%）及びノボラピッド®注群 305 例（88.7%）が試験を完了した。Faster aspart 群及びノボラピッド®注群の被験者背景及びベースライン特性は概ね同様であった。被験者の内訳に関する詳細は Trial 3853（M 5.3.5.1）Section 10.1 を参照のこと。

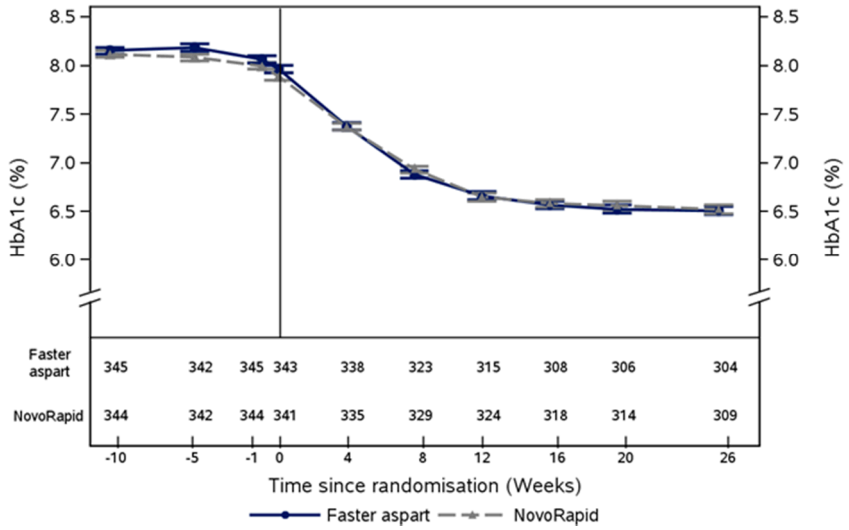
2.7.3.3.2.4.2　有効性の結果

事前に規定した階層的検定手順

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

HbA1c の推移

3853 試験では、faster aspart 又はノボラピッド®注を Bolus インスリンとして追加することにより、HbA1c の低下を指標とした血糖コントロールの著しい改善がみられた。Basal-Bolus 療法における、HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの変化量について、faster aspart のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された（図 2.7.3.3-15 及び表 2.7.3.3-28）。



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

図 2.7.3.3-15　　HbA1c の平均（実測値）の経時推移－最大の解析対象集団（3853 試験）

標準食事負荷試験における食後血糖値

3853 試験での標準食事負荷試験の詳細は Trial 3853（M 5.3.5.1）Section 9.5 を参照のこと。食後 2 時間の血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart のノボラピッド®注に対する優越性は検証されなかった。しかしながら、食後 1 時間の血糖増加量については、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart 群で統計的に有意な改善がみられた（表 2.7.3.3-28）。

表 2.7.3.3-28　　主な有効性の結果（3853 試験）

Endpoint	Unit	Estimated mean change		Estimated treatment difference, [95% CI]
		Faster aspart	NovoRapid®	Faster aspart – NovoRapid®
HbA_{1c}	%-points	-1.38	-1.36	-0.02 [-0.15; 0.10]
2-hour PPG increment (meal test)	mg/dL	-58.34	-51.77	-6.57 [-14.54; 1.41]
1-hour PPG increment (meal test)	mg/dL	-38.54	-27.92	-10.63 [-19.56; -1.69]

CI: confidence interval. HbA_{1c}: glycosylated haemoglobin A1c (primary endpoint). PPG: postprandial glucose.

2.7.3.3.2.4.3　インスリン投与量

3853 試験では、Bolus インスリンの使用経験のない 2 型糖尿病患者が、主な食事の前の Bolus インスリンの投与を 4 単位で開始した。投与開始時における各食事時の Bolus インスリン投与量の中央値は 4 単位であった。いずれの投与群においても、被験者の大部分（94%以上）が各食事時における Bolus インスリン投与量として 4 単位以上で投与を開始しており、投与量の分布は faster aspart 群及びノボラピッド®注群で同様であった。投与量の詳細は Trial 3853（M 5.3.5.1）Section 11.3.9 を参照のこと。投与後最初の 4 週間で重大な又は血糖値確定低血糖を発現した被験者の割合は、faster aspart 群（47.5%）及びノボラピッド®注群（41.3%）で同様であり、4 週以降の試験期間においても同様であった。Bolus インスリンの使用経験のない 2 型糖尿病患者では、4 単位から faster aspart の食前投与を開始することが可能であり、その後は投与量の調節を行うこととする。低血糖の詳細は Trial 3853（M 5.3.5.1）Section 12.6 を参照のこと。

1 日 Bolus インスリン投与量の中央値と 1 日総インスリン投与量の中央値は両群ともに投与期間を通じて増加した。投与後 26 週の 1 日総インスリン投与量の中央値は両群で同様であった（表 2.7.3.3-29）。

表 2.7.3.3-29　　投与後 26 週における 1 日インスリン投与量の中央値（3853 試験）

Insulin dose	**Faster aspart**	**NovoRapid®**
Median daily bolus dose (U)	43.0	45.5
Median daily basal dose (U)	48.0	42.0
Median total dose (U)	95.0	91.5

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較（4131 試験及び 4101 試験）

2.7.3.3.3.1　部分集団における有効性の結果の比較の概観

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

内因性要因として、被験者背景の要因（年齢及び性別）ならびに疾患の要因〔糖尿病罹病期間、ベースラインの HbA1c、ベースラインの BMI 及び併発疾患（ベースラインにおける腎機能障害又は肝機能障害）〕を検討した。外因性要因として、治療方法に関連した要因、特にインスリンの用量調節方法を検討した。詳細は 2.7.3.1.3.11.6 項を参照のこと。これらの検討では 4131 試験の faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注間及び faster aspart（食後投与）とノボラピッド®注間で比較した。いくつかの部分集団では被験者数が非常に少数であり、検討結果が臨床的に意味のある、あるいはその部分集

団の代表集団と考えるには困難な場合があることに留意する必要がある。また、4101 試験では、部分集団として年齢グループ別でのみ有効性の結果を検討した。

4131 試験では、安全性についても同一の内因性及び外因性要因に基づく部分集団での評価を行い、Module 2.7.4.2.4（低血糖）及び Module 2.7.4.5（有害事象）に示した。4101 試験における年齢グループ別の安全性の評価は Module 2.7.4.5 に示した。

4131 試験及び 4101 試験は国際共同臨床試験として実施した。「国際共同治験に関する基本的考え方（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」[5]に従い、試験ごとに日本人集団における結果が、全集団における結果と類似しているかどうかについて検討した。本項にはこの目的で、被験者背景、ベースラインの糖尿病特性、一部の有効性エンドポイント（プライマリーエンドポイント及び 4131 試験における検証的セカンダリーエンドポイント）の日本人集団における結果を示す。インスリン投与量の結果については 2.7.3.4.2 項を参照のこと。評価方法の詳細は 2.7.3.1.3.11.7 項を参照のこと。有害事象及び低血糖に関する結果については、Module 2.7.4 を参照のこと。

2.7.3.3.3.2　被験者背景の要因に基づく部分集団（4131 試験）

4131 試験では、被験者背景の要因として、年齢及び性別の部分集団での検討を実施した。ベースライン及び 26 週（last in-trial value）の HbA1c ならびに HbA1c のベースラインからの変化量の要約を、被験者背景の要因及び投与群別に表 2.7.3.3-30 に示した。

年齢

年齢別の部分集団での検討の結果では、すべての投与群において、HbA1c の低下量は若年の年齢グループと比較して高齢の年齢グループで大きかった。ノボラピッド®注に対する faster aspart（食前投与）及び faster aspart（食後投与）の効果は、いずれの年齢グループでも認められた。

性別

男女別の部分集団での検討の結果では、性別の HbA1c の変化量に対する明らかな影響はみられなかった。

表 2.7.3.3-30　ベースライン及び無作為割り付け後 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの被験者背景の要因別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）

Factor Level	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Last in-trial value N	Last in-trial value Mean (SD)	Change N	Change Mean (SD)
Age at baseline (years)						
18 - <65 years						
Faster aspart (meal)	322	7.45 (0.7)	322	7.35 (0.8)	322	-0.10 (0.6)
Faster aspart (post)	319	7.41 (0.6)	319	7.42 (0.7)	319	0.01 (0.6)
NovoRapid (meal)	323	7.41 (0.8)	322	7.33 (0.8)	322	-0.08 (0.7)
>= 65 years						
Faster aspart (meal)	20	7.49 (0.5)	20	7.10 (0.6)	20	-0.39 (0.4)
Faster aspart (post)	22	7.35 (0.6)	22	7.27 (0.8)	22	-0.08 (0.8)
NovoRapid (meal)	19	7.40 (0.5)	19	7.08 (0.5)	19	-0.32 (0.5)
Sex						
Female						
Faster aspart (meal)	158	7.47 (0.7)	158	7.36 (0.8)	158	-0.11 (0.7)
Faster aspart (post)	155	7.46 (0.7)	155	7.37 (0.7)	155	-0.09 (0.7)
NovoRapid (meal)	163	7.39 (0.9)	163	7.32 (0.8)	163	-0.07 (0.7)
Male						
Faster aspart (meal)	184	7.45 (0.7)	184	7.32 (0.8)	184	-0.13 (0.6)
Faster aspart (post)	186	7.36 (0.6)	186	7.44 (0.7)	186	0.08 (0.6)
NovoRapid (meal)	179	7.43 (0.7)	178	7.32 (0.8)	178	-0.11 (0.7)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last in-trial value contains the last available measurement in the in-trial period.

2.7.3.3.3.3　疾患の要因に基づく部分集団（4131 試験）

4131 試験では、疾患の要因として、糖尿病罹病期間、ベースラインの HbA1c、ベースラインの BMI ならびにベースラインの併発疾患（腎機能障害及び肝機能障害）の部分集団での検討を実施した。ベースライン及び 26 週（last in-trial value）の HbA1c ならびに HbA1c のベースラインからの変化量の要約を、疾患の要因及び投与群別に表 2.7.3.3-31 に示した。

ベースラインの糖尿病罹病期間

糖尿病罹病期間別の部分集団での検討の結果では、すべての投与群において HbA1c の低下量は糖尿病罹病期間が長いグループと比較して短いグループで大きかった。ノボラピッド®注に対する faster aspart（食前投与）及び faster aspart（食後投与）の効果は、いずれの糖尿病罹病期間グループでも認められた。

ベースラインの HbA1c

すべての投与群において、HbA1c の低下量はベースラインの HbA1c が低いグループと比較して高いグループで大きかった。いずれの HbA1c グループにおいても、HbA1c の変化量は faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注間で同様であったが、ノボラピッド®注と比較して faster aspart（食後投与）で小さかった。

ベースラインの BMI

ベースラインの BMI 別の部分集団での検討の結果では、BMI の HbA1c の変化量に投与群による明らかな影響はみられなかった。

ベースラインの腎機能障害

ベースラインの腎機能障害の程度別の部分集団での検討の結果では、腎機能障害の HbA1c の変化量に対する明らかな影響はみられなかった。中等度の腎機能障害を有する被験者数はわずかであり、重度の腎機能障害を有する被験者はいなかった。

ベースラインの肝機能障害

ベースラインの肝機能障害の程度別の部分集団での検討の結果では、肝機能障害の HbA1c の変化量に対する明らかな影響はみられなかった。

表 2.7.3.3-31　ベースライン及び無作為割り付け後 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの疾患の要因別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）

Factor Level	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Last in-trial value N	Last in-trial value Mean (SD)	Change N	Change Mean (SD)
Duration of diabetes at baseline (years)						
< 15						
Faster aspart (meal)	177	7.51 (0.7)	177	7.36 (0.8)	177	-0.16 (0.7)
Faster aspart (post)	190	7.42 (0.6)	190	7.40 (0.8)	190	-0.02 (0.7)
NovoRapid (meal)	175	7.44 (0.9)	174	7.31 (0.9)	174	-0.14 (0.8)
>= 15						
Faster aspart (meal)	165	7.39 (0.6)	165	7.31 (0.7)	165	-0.08 (0.6)
Faster aspart (post)	151	7.39 (0.6)	151	7.43 (0.7)	151	0.04 (0.6)
NovoRapid (meal)	167	7.38 (0.7)	167	7.33 (0.7)	167	-0.05 (0.5)
HbA1c at baseline (%)						
< 8.0 %						
Faster aspart (meal)	265	7.19 (0.5)	265	7.15 (0.7)	265	-0.05 (0.6)
Faster aspart (post)	280	7.21 (0.5)	280	7.28 (0.7)	280	0.07 (0.6)
NovoRapid (meal)	276	7.16 (0.5)	275	7.12 (0.7)	275	-0.03 (0.6)
>= 8.0 %						
Faster aspart (meal)	77	8.37 (0.4)	77	7.98 (0.7)	77	-0.38 (0.7)
Faster aspart (post)	61	8.30 (0.3)	61	7.99 (0.7)	61	-0.31 (0.7)
NovoRapid (meal)	66	8.49 (0.9)	66	8.13 (0.8)	66	-0.37 (0.8)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last in-trial value contains the last available measurement in the in-trial period.

HbA1c (%) at baseline and 26 weeks after randomisation - descriptive statistics by intrinsic/extrinsic factors - trial 4131 - in-trial - full analysis set

Factor Level	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Last in-trial value N	Last in-trial value Mean (SD)	Change N	Change Mean (SD)
BMI at baseline (kg/m^2)						
< 25 kg/m^2						
Faster aspart (meal)	190	7.44 (0.7)	190	7.31 (0.8)	190	-0.12 (0.7)
Faster aspart (post)	185	7.39 (0.6)	185	7.41 (0.7)	185	0.02 (0.6)
NovoRapid (meal)	194	7.41 (0.9)	193	7.29 (0.8)	193	-0.12 (0.7)
>= 25 - < 30 kg/m^2						
Faster aspart (meal)	105	7.51 (0.7)	105	7.36 (0.8)	105	-0.15 (0.6)
Faster aspart (post)	104	7.38 (0.6)	104	7.42 (0.9)	104	0.05 (0.7)
NovoRapid (meal)	99	7.34 (0.7)	99	7.30 (0.8)	99	-0.04 (0.6)
>= 30 kg/m^2						
Faster aspart (meal)	47	7.41 (0.6)	47	7.35 (0.7)	47	-0.06 (0.6)
Faster aspart (post)	52	7.50 (0.5)	52	7.37 (0.6)	52	-0.13 (0.5)
NovoRapid (meal)	49	7.58 (0.6)	49	7.45 (0.8)	49	-0.13 (0.5)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last in-trial value contains the last available measurement in the in-trial period.

HbA1c (%) at baseline and 26 weeks after randomisation - descriptive statistics by intrinsic/extrinsic factors - trial 4131 - in-trial - full analysis set

Factor Level	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Last in-trial value N	Last in-trial value Mean (SD)	Change N	Change Mean (SD)
Renal impairment at baseline						
Normal						
Faster aspart (meal)	272	7.47 (0.7)	272	7.38 (0.8)	272	-0.10 (0.7)
Faster aspart (post)	263	7.42 (0.6)	263	7.45 (0.8)	263	0.03 (0.6)
NovoRapid (meal)	277	7.43 (0.8)	276	7.34 (0.8)	276	-0.09 (0.7)
Mild						
Faster aspart (meal)	69	7.38 (0.6)	69	7.17 (0.8)	69	-0.22 (0.5)
Faster aspart (post)	68	7.33 (0.6)	68	7.30 (0.7)	68	-0.04 (0.5)
NovoRapid (meal)	58	7.30 (0.6)	58	7.20 (0.7)	58	-0.11 (0.5)
Moderate						
Faster aspart (meal)	1	7.90 (.)	1	7.40 (.)	1	-0.50 (.)
Faster aspart (post)	10	7.42 (0.5)	10	7.17 (0.9)	10	-0.25 (1.1)
NovoRapid (meal)	7	7.66 (0.5)	7	7.40 (0.5)	7	-0.26 (0.4)
Severe						
Faster aspart (meal)	0		0		0	
Faster aspart (post)	0		0		0	
NovoRapid (meal)	0		0		0	
Hepatic impairment at baseline						
Yes						
Faster aspart (meal)	24	7.46 (0.7)	24	7.48 (0.9)	24	0.02 (0.6)
Faster aspart (post)	21	7.51 (0.8)	21	7.37 (0.9)	21	-0.14 (0.8)
NovoRapid (meal)	24	7.40 (0.9)	24	7.30 (1.2)	24	-0.10 (0.7)
No						
Faster aspart (meal)	318	7.46 (0.7)	318	7.32 (0.8)	318	-0.13 (0.6)
Faster aspart (post)	320	7.40 (0.6)	320	7.41 (0.7)	320	0.01 (0.6)
NovoRapid (meal)	318	7.41 (0.8)	317	7.32 (0.8)	317	-0.09 (0.6)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation Last in-trial value contains the last available measurement in the in-trial period.

2.7.3.3.3.4　治療方法に関連した要因に基づく部分集団（4131 試験）

4131 試験では、治療方法に関連した要因として、以下の部分集団での検討を実施した。

- インスリンの用量調節方法：Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム又はフレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）

ベースライン及び 26 週（last in-trial value）の HbA1c ならびに HbA1c のベースラインからの変化量の要約を、治療方法に関連した要因及び投与群別に表 2.7.3.3-32 に要約した。インスリンの用量調節方法別の部分集団での検討の結果では、インスリンの用量調節方法の HbA1c の変化量に対する明らかな影響はみられなかった。ノボラピッド®注に対する faster aspart（食前投与）及び faster aspart（食後投与）の効果は、いずれのインスリンの用量調節方法グループでも認められた。

表 2.7.3.3-32　ベースライン及び無作為割り付け後 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの治療方法に関連した要因別）ーin-trial 観察期間ー最大の解析対象集団（4131 試験）

Factor Level	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Last in-trial value N	Last in-trial value Mean (SD)	Change N	Change Mean (SD)
Bolus adjusting method at baseline						
Bolus insulin algorithm (sliding scale)						
Faster aspart (meal)	200	7.42 (0.7)	200	7.31 (0.8)	200	-0.10 (0.7)
Faster aspart (post)	191	7.42 (0.6)	191	7.40 (0.8)	191	-0.01 (0.7)
NovoRapid (meal)	206	7.41 (0.9)	205	7.24 (0.8)	205	-0.17 (0.7)
Carbohydrate counting (flexible) bolus insulin therapy						
Faster aspart (meal)	142	7.51 (0.7)	142	7.37 (0.7)	142	-0.15 (0.6)
Faster aspart (post)	150	7.39 (0.6)	150	7.42 (0.7)	150	0.03 (0.6)
NovoRapid (meal)	136	7.42 (0.6)	136	7.43 (0.8)	136	0.01 (0.5)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last in-trial value contains the last available measurement in the in-trial period.

2.7.3.3.3.5　日本人集団と全集団における結果の比較

本項には、4131 試験での被験者背景、ベースラインの糖尿病特性ならびに HbA1c、食後 1 時間の血糖増加量（標準食事負荷試験）及び 1,5-AG の変化量の比較（2.7.3.3.3.5.1 項）、4101 試験での被験者背景、ベースラインの糖尿病特性及び HbA1c の変化量（2.7.3.3.3.5.2 項）の比較の結果を示す。また、インスリン投与量の比較の結果を 2.7.3.4.2.2 項に示す。

4131 試験における日本人及び全集団での比較結果の要約

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

4131 試験では、HbA1c、食後 1 時間の血糖増加量、1,5-AG 及びインスリン投与量の治療効果は、日本人集団と全集団間で概ね一貫していた。

HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群、faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値について、日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった。

食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量（標準食事負荷試験）については、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間では、日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった。いずれの集団でも、食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量（標準食事負荷試験）の投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値に統計的な有意差がみられ、26 週の食後 1 時間の血糖増加量はノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食後投与）群で大きかった。Faster aspart（食後投与）群の食後 1 時間の血糖増加量の変化量は、全集団と比較して日本人集団で大きかった。このことは、ベースライン時の標準食事負荷試験での食後 1 時間の血糖増加量に集団間で違いがみられたことによるものと考えられた。

1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群の投与群間差の推定値に日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった。いずれの集団においても、無作為割り付け後 26 週における 1,5-AG の推定値はノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食後投与）群で低かった。

いずれの集団においても、平均 Bolus インスリン投与量及び平均 1 日総インスリン投与量は 1 週から 26 週までに投与群を通じて増加した。

4101 試験における日本人及び全集団での比較結果の要約

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

4101 試験では、HbA1c 及びインスリン投与量の治療効果は、日本人集団と全集団間で概ね一貫していた。

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

いずれの集団においても、平均 Bolus インスリン投与量及び平均 1 日総インスリン投与量は 1 週から 26 週までに投与群を通じて増加した。

日本人集団に関するすべての図表は、Module 5.3.5.1 に含めた。

2.7.3.3.3.5.1　日本人集団と全集団間の一貫性の検討（4131 試験）

被験者の内訳

本試験では 1025 例（全集団）が無作為割り付けされ、そのうち 245 例が日本人であった。無作為割り付けされたすべての日本人被験者が治験薬の投与を受けた〔faster aspart（食前投与）群 73 例、faster aspart（食後投与）群 89 例、ノボラピッド®注群 83 例〕（表 2.7.3.3-33）。試験を完了した被験者及び投与期間を完了した被験者の割合はいずれの集団においても高かった。全集団及び日本人集団いずれにおいても、投与群を通じて、早期に治験薬の投与の中止に至った被験者及び試験を中止・脱落した被験者の割合に明らかな違いはなかった。治験薬の投与又は試験を中止・脱落した理由に、日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった（表 2.7.3.3-33）。

表 2.7.3.3-33　被験者の内訳－全集団及び日本人集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
Japanese Subgroup				
Screened				284
Screening failures				29
Run-in failures				10
Randomised	73 (100.0)	89 (100.0)	83 (100.0)	245 (100.0)
Exposed*	73 (100.0)	89 (100.0)	83 (100.0)	245 (100.0)
Prematurely discontinued randomised treatment	1 (1.4)	5 (5.6)	4 (4.8)	10 (4.1)
Adverse event	0	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Hypoglycaemic episode	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0
Pregnancy	0	1 (1.1)	2 (2.4)	3 (1.2)
Decision of subject	1 (1.4)	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (1.2)
Other	0	3 (3.4)	0	3 (1.2)
Withdrawn from trial	0	3 (3.4)	2 (2.4)	5 (2.0)
Adverse event	0	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Lost to follow-up	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	3 (3.4)	1 (1.2)	4 (1.6)
Other	0	0	0	0
Completed treatment period	72 (98.6)	84 (94.4)	79 (95.2)	235 (95.9)
Completed trial period	73 (100.0)	86 (96.6)	81 (97.6)	240 (98.0)
Entire Trial Population				
Screened				1362
Screening failures				254
Run-in failures				83
Randomised	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Exposed*	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Prematurely discontinued randomised treatment	7 (2.0)	9 (2.6)	10 (2.9)	26 (2.5)
Adverse event	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Hypoglycaemic episode	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0
Pregnancy	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)
Decision of subject	5 (1.5)	3 (0.9)	6 (1.8)	14 (1.4)
Other	1 (0.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	7 (0.7)
Withdrawn from trial	4 (1.2)	7 (2.1)	7 (2.0)	18 (1.8)
Adverse event	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Lost to follow-up	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
Withdrawal by subject	4 (1.2)	6 (1.8)	4 (1.2)	14 (1.4)
Other	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Completed treatment period	335 (98.0)	332 (97.4)	332 (97.1)	999 (97.5)
Completed trial period	338 (98.8)	334 (97.9)	335 (98.0)	1007 (98.2)

%: Percentage of randomised subjects, *: Includes subjects 'as treated', N: Number of subjects
Treatment period: The period from visit 10 (Week 0) to visit 36 (Week 26) without premature discontinuation of randomised treatment.
Trial period: The period from visit 10 (Week 0) to visit 38 (Week 30).

ベースラインの被験者背景及びベースラインの糖尿病特性

ベースラインの被験者背景及びベースラインの糖尿病特性を日本人集団と全集団間で比較した（表 2.7.3.3-34～表 2.7.3.3-37）。

日本人集団で BMI が低く、高年齢でありかつ糖尿病罹病期間が短いことを除き、被験者背景及びベースラインの糖尿病特性に日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった。

表 2.7.3.3-34　被験者背景及びベースライン特性の要約－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）

	Japanese subgroup N (%)	Entire trial Population N (%)
Number of subjects	245	1025
Age group		
N	245 (100.0)	1025 (100.0)
18 - 64 years	215 (87.8)	964 (94.0)
65 - 84 years	30 (12.2)	61 (6.0)
BMI group		
N	245 (100.0)	1025 (100.0)
<25 kg/m^2	179 (73.1)	569 (55.5)
25-29.9 kg/m^2	57 (23.3)	308 (30.0)
30-34.9kg/m^2	9 (3.7)	137 (13.4)
=>35 kg/m^2		11 (1.1)
Sex		
N	245 (100.0)	1025 (100.0)
Female	131 (53.5)	476 (46.4)
Male	114 (46.5)	549 (53.6)

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index (kg/m^2), N: Number of subjects
Baseline is at randomisation (Visit 10 - Week 0).

表 2.7.3.3-35　被験者背景及びベースラインの糖尿病特性の記述統計量－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）

	Japanese subgroup N	Entire trial Population N
Number of subjects	245	1025
Age (yrs)		
N	245	1025
Mean (SD)	47.93 (13.31)	41.09 (14.40)
Median	47.00	40.00
Min ; Max	20.0 ; 79.0	18.0 ; 79.0
BMI (kg/m^2)		
N	245	1025
Mean (SD)	23.38 (3.31)	25.07 (4.29)
Median	22.94	24.54
Min ; Max	17.0 ; 33.5	14.4 ; 37.9
Duration of diabetes (yrs)		
N	245	1025
Mean (SD)	13.96 (9.47)	16.69 (11.39)
Median	11.82	14.39
Min ; Max	1.2 ; 42.9	1.2 ; 66.0
HbA1c (%)		
N	245	1025
Mean (SD)	7.34 (0.61)	7.42 (0.70)
Median	7.30	7.40
Min ; Max	6.0 ; 9.5	5.2 ; 15.1
HbA1c (mmol/mol)		
N	245	1025
Mean (SD)	56.69 (6.71)	57.65 (7.62)
Median	56.29	57.38
Min ; Max	42.1 ; 80.3	33.3 ; 141.5
FPG (mg/dL)		
N	245	1017
Mean (SD)	127.10 (37.70)	123.15 (42.67)
Median	124.34	117.13
Min ; Max	39.6 ; 277.5	36.0 ; 317.2

BMI: Body mass index (kg/m^2), FPG: Fasting plasma glucose, N: Number of subjects, SD: Standard deviation, yrs: Years

表 2.7.3.3-36　ベースラインの Bolus インスリン調節方法の要約－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）

	Japanese subgroup N	(%)	Entire trial Population N	(%)
Number of subjects	245		1025	
Bolus adjusting method				
N	245	(100.0)	1025	(100.0)
Bolus insulin algorithm (sliding scale)	171	(69.8)	597	(58.2)
Carbohydrate counting (flexible) bolus insulin therapy	74	(30.2)	428	(41.8)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects
Baseline is at randomisation (Visit 10 - Week 0).

表 2.7.3.3-37　1 週の 1 日インスリン投与量（単位/kg）の記述統計量－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）

	N	Mean	SD
Bolus			
Japanese subgroup (U/kg)	237	0.389	0.143
Entire trial population (U/kg)	948	0.376	0.208
Basal			
Japanese subgroup (U/kg)	241	0.287	0.113
Entire trial population (U/kg)	996	0.356	0.169
Total			
Japanese subgroup (U/kg)	237	0.676	0.194
Entire trial population (U/kg)	945	0.729	0.308

Baseline: after randomisation visit (week 1) N: Number of subjects, SD: Standard deviation

被験者背景及びベースラインの糖尿病特性の比較では、全集団と比較して日本人集団で BMI が低く、高年齢でありかつ糖尿病罹病期間が短かった。効果（HbA1c）に対する年齢、BMI 及び糖尿病罹病期間による影響の評価を以下に示す。安全性（有害事象及び重篤な有害事象）に対する年齢、BMI 及び糖尿病罹病期間による影響を評価した結果は Module 2.7.4.5 を参照のこと。

ベースラインの年齢

日本人集団の faster aspart（食後投与）群において、HbA1c の低下量が年齢グループ間で同程度であったことを除き、日本人集団及び全集団において、3 つの投与群いずれにおいても HbA1c の低下量は若年の年齢グループよりも高齢の年齢グループで大きかった。日本人集団と全集団間のいずれにおいても、ノボラピッド®注に対する faster aspart（食前投与）及び faster aspart（食後投与）の効果は、いずれの年齢グループでも認められた（表 2.7.3.6-1）。

ベースラインの BMI

日本人集団及び全集団のいずれにおいても、BMI が中程度のグループ（BMI が 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）における faster aspart（食後投与）群を除き、いずれの BMI グループでも投与群を通じて HbA1c の変化量に明らかな違いはなかった。BMI が中程度のグループにおける faster aspart（食後投与）群での HbA1c の変化量は全集団と比較して日本人集団で大きかった。日本人集団では BMI が高いグループ（BMI が 30 kg/m^2 以上）の被験者数が非常に少なかったため、BMI が高いグループでの評価は困難であった（表 2.7.3.6-2）。

ベースラインの糖尿病罹病期間

日本人集団及び全集団において、3 つの投与群いずれにおいても HbA1c の低下量は糖尿病罹病期間が長いグループよりも罹病期間が短いグループにおいて大きかった。日本人集団と全集団間のいずれにおいても、ノボラピッド®注に対する faster aspart（食前投与）及び faster aspart（食後投与）の効果は、いずれの糖尿病罹病期間グループでも認められた（表 2.7.3.6-3）。

まとめ

日本人集団と全集団間でこれらの要因でわずかに差がみられたものの、年齢、BMI 及び糖尿病罹病期間の HbA1c に対する明らかな影響はみられなかった。

HbA1c の推移

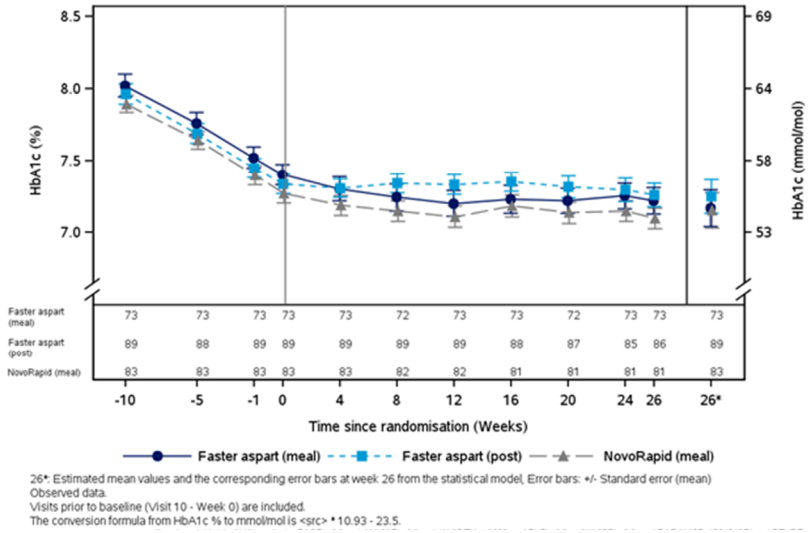
日本人集団及び全集団での HbA1c の平均の推移を図 2.7.3.3-16 に示す。

日本人集団及び全集団のいずれも、HbA1c の平均（実測値）はいずれの群でも run-in 期間を通じて低下し、低下の程度はすべての投与群で同程度であった。無作為割り付け後の HbA1c の推移は、日本人集団と全集団で同様であった〔図 2.7.3.3-16 及び Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.46（Japanese subgroup）及び Table 14.2.49〕。

HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群及び faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、日本人集団と全集団で同様であった（表 2.7.3.3-38）。

投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、日本人集団で 0.01%（95%信頼区間：-0.16; 0.19）及び全集団で-0.02%（95%信頼区間：-0.11; 0.07）であった。投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、日本人集団で 0.10%（95%信頼区間：-0.07; 0.27）、全集団で 0.10%（95%信頼区間：0.004; 0.19）であった。いずれの集団においても、投与群間差の推定値の 95%信頼区間の上限は 0.4%以下であった。

<Japanese subgroup>



<Entire trial population>

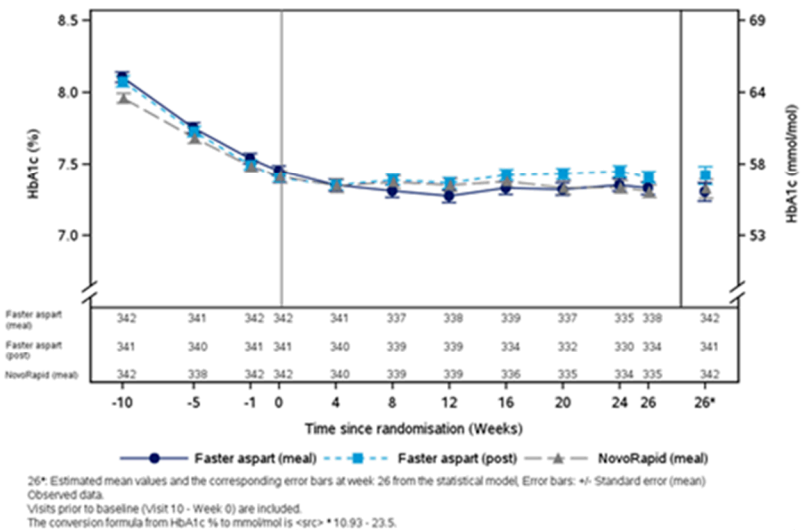


図 2.7.3.3-16　HbA1c の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－日本人集団（左）及び全集団（右）（4131 試験）

表 2.7.3.3-38 無作為割り付け後 26 週における HbA1c の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value*
HbA1c (%)					
Japanese subgroup					
At week 26					
Faster aspart (meal)	73	73	7.17		
Faster aspart (post)	89	89	7.25		
NovoRapid (meal)	83	83	7.15		
Change from baseline at week 26					
Faster aspart (meal)	73	73	-0.17		
Faster aspart (post)	89	89	-0.08		
NovoRapid (meal)	83	83	-0.18		
Treatment difference at week 26					
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)			0.01	[-0.16; 0.19]	0.876
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)			0.10	[-0.07; 0.27]	0.254
Entire trial population					
At week 26					
Faster aspart (meal)	342	342	7.31		
Faster aspart (post)	341	341	7.42		
NovoRapid (meal)	342	342	7.33		
Change from baseline at week 26					
Faster aspart (meal)	342	342	-0.12		
Faster aspart (post)	341	341	-0.002		
NovoRapid (meal)	342	342	-0.10		
Treatment difference at week 26					
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)			-0.02	[-0.11; 0.07]	0.633
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)			0.10	[0.004; 0.19]	0.042

CI: Confidence interval, N: Number of subjects, *p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Change from baseline in HbA1c is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming treatment according to randomisation. The model includes treatment, region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline HbA1c as a covariate. Multiple imputation is used to sequentially impute missing values of change from baseline in HbA1c to week 4, 8, 12, 16, 20, 24, and 26 for each treatment group separately with region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline HbA1c and earlier changes from baseline in HbA1c as covariates. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules. The statistical analysis for the Japanese subgroup only includes subjects from region Japan and region is not included as a factor in the model. In the multiple imputation, subjects without available measurement at scheduled visits have their value imputed from the available information from subjects in region Japan only.

標準食事負荷試験における食後血糖値

日本人集団及び全集団のベースライン及び 26 週での標準食事負荷試験における食後血糖値の平均増加量を図 2.7.3.3-17 及び図 2.7.3.3-18 に示す。

ベースラインでの血糖増加量の平均のプロファイル及び食後 1 時間の血糖増加量は、全集団では 3 つの投与群を通じて同様であった。日本人集団では、血糖増加量の平均のプロファイルは faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群で同様であった。ベースラインでの faster aspart（食後投与）群については、食後 1 時間及び 2 時間の血糖増加量は、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群よりも小さかった。26 週では、いずれの集団においても食後 1 時間の血糖増加量はノボラピッド®注群よりも faster aspart（食前投与）群で小さく、faster aspart（食後投与）群で大きかった（図 2.7.3.3-17 及び図 2.7.3.3-18）。

26 週での投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、それぞれ日本人集団で-16.91 mg/dL（95%信頼区間：-32.15; -1.68）、全集団で-16.24 mg/dL（95%信頼区間：-24.42; -8.05）であった。日本人集団及び全集団のいずれにおいても、投与群間で統計的な有意差があり、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった（表 2.7.3.3-39）。26 週での投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、それぞれ日本人集団で 40.16 mg/dL（95%信頼区間：25.46; 54.87）、全集団で 18.26 mg/dL（95%信頼区間：10.08; 26.45）であった。いずれの集団においても、投与群間で統計的な有意差があり、ノボラピッド®注群で良好な結果であった。Faster aspart（食後投与）群における食後 1 時間の血糖増加量の変化量は、全集団と比較して日本人集団で大きかった。ベースライン時にすべての被験者がノボラピッド®注を用いて標準食事負荷試験を受けていたが、日本人集団では、ベースライン時の標準食事負荷試験での食後 1 時間の血糖増加量は、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食後投与）群でやや小さかった。なお、全集団での食後 1 時間の血糖増加量ではこのような差はみられなかった。

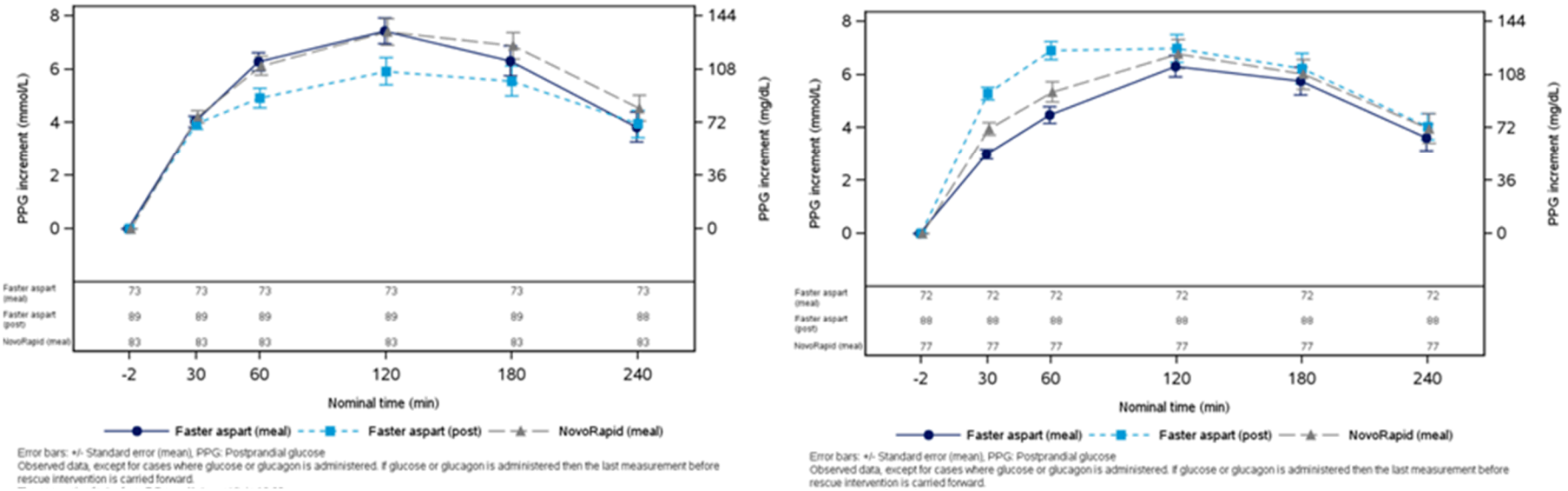


図 2.7.3.3-17　ベースライン（左）及び 26 週（in-trial 観察期間）（右）の食後血糖増加量（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団－日本人集団（4131 試験）

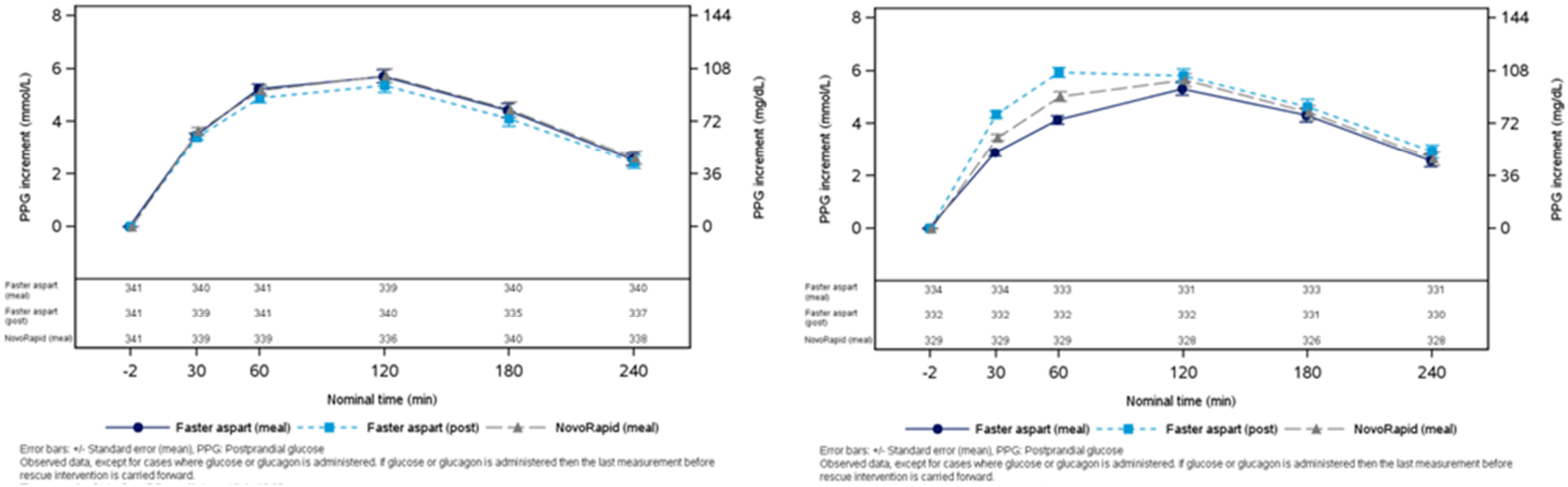


図 2.7.3.3-18　ベースライン（左）及び 26 週（in-trial 観察期間）（右）の食後血糖増加量（標準食事負荷試験）の平均（実測値）の推移－最大の解析対象集団－全集団（4131 試験）

表 2.7.3.3-39 無作為割り付け後 26 週における食後 1 時間の血糖増加量（標準食事負荷試験）の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value*
PPG inc. at 1 hour (mg/dL)					
Japanese subgroup					
At week 26					
Faster aspart (meal)	73	72	75.39		
Faster aspart (post)	89	88	132.47		
NovoRapid (meal)	83	77	92.30		
Change from baseline at week 26					
Faster aspart (meal)	73	72	-27.79		
Faster aspart (post)	89	88	29.29		
NovoRapid (meal)	83	77	-10.88		
Treatment difference at week 26					
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)			-16.91	[-32.15; -1.68]	0.030
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)			40.16	[25.46; 54.87]	<0.001
Entire trial population					
At week 26					
Faster aspart (meal)	342	332	73.69		
Faster aspart (post)	341	332	108.20		
NovoRapid (meal)	342	326	89.93		
Change from baseline at week 26					
Faster aspart (meal)	342	332	-18.34		
Faster aspart (post)	341	332	16.16		
NovoRapid (meal)	342	326	-2.10		
Treatment difference at week 26					
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)			-16.24	[-24.42; -8.05]	<0.001
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)			18.26	[10.08; 26.45]	<0.001

N: Number of subjects, PPG: Postprandial glucose, inc: Increment, *p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level.
Change from baseline in postprandial glucose increment (meal test) is analysed using an analysis of variance model. The model includes treatment, region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline postprandial glucose increment as a covariate. The statistical analysis for the Japanese subgroup only includes subjects from region Japan and region is not included as a factor in the model. The conversion factor from PG mmol/L to mg/dL is 18.02.

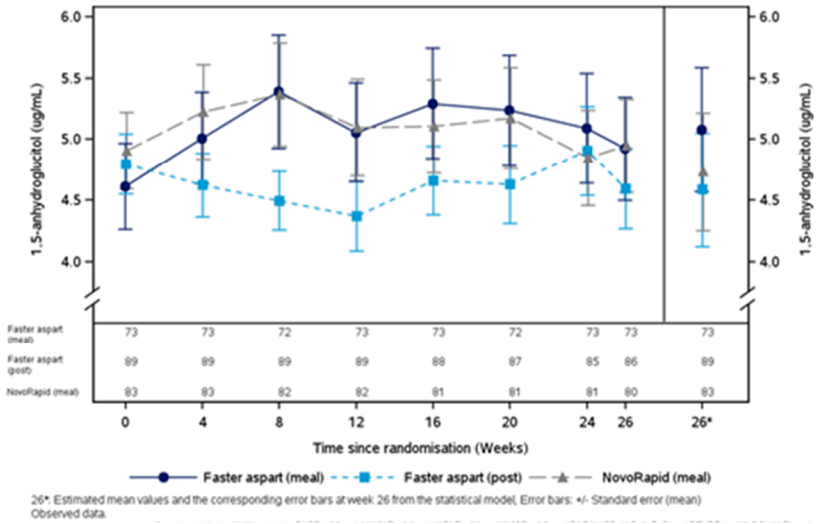
1,5-AG

日本人集団及び全集団の 1,5-AG の平均の推移を図 2.7.3.3-19 に示す。

1,5-AG の平均の推移は日本人集団と全集団で概ね同様であった〔図 2.7.3.3-19、Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.147（Japanese subgroup）及び Table 14.2.158〕。

1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、いずれの集団においても faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった〔日本人集団：0.34 µg/mL（95%信頼区間：-0.36; 1.05）、全集団：0.02 µg/mL（95%信頼区間：-0.31; 0.34）〕（表 2.7.3.3-40）。1,5-AG のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量は、全集団ではノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食後投与）群で統計的に有意に小さかったが〔投与群間差の推定値：-0.35 µg/mL（95%信頼区間：-0.68; -0.03）〕、日本人集団では統計的な有意差はみられなかった〔投与群間差の推定値：-0.15 µg/mL（95%信頼区間：-0.82; 0.52）〕。

<Japanese subgroup>



<Entire trial population>

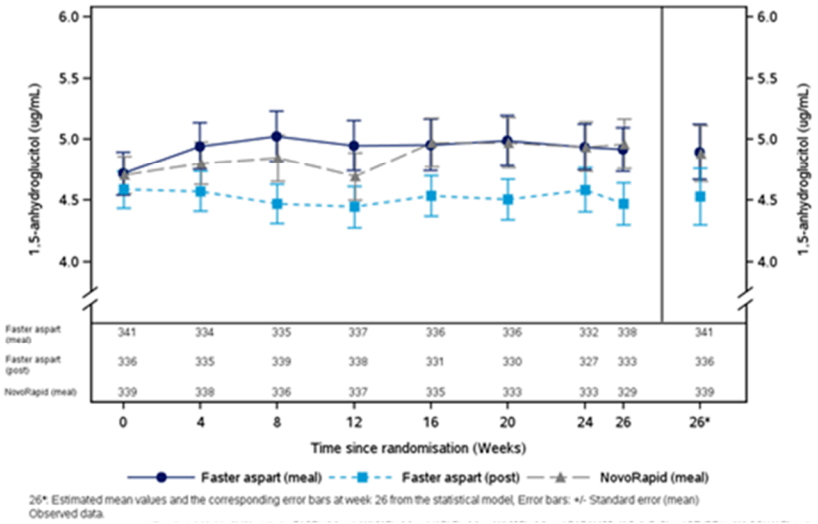


図 2.7.3.3-19　1,5-AG の平均（実測値）の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－日本人集団（左）及び全集団（右）（4131 試験）

表 2.7.3.3-40 無作為割り付け後 26 週における 1,5-AG の統計解析－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value*
1,5-anhydroglucitol (ug/mL)					
Japanese subgroup					
At week 26					
Faster aspart (meal)	73	73	5.08		
Faster aspart (post)	89	89	4.59		
NovoRapid (meal)	83	83	4.73		
Change from baseline at week 26					
Faster aspart (meal)	73	73	0.30		
Faster aspart (post)	89	89	-0.19		
NovoRapid (meal)	83	83	-0.05		
Treatment difference at week 26					
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)			0.34	[-0.36; 1.05]	0.338
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)			-0.15	[-0.82; 0.52]	0.670
Entire trial population					
At week 26					
Faster aspart (meal)	342	341	4.90		
Faster aspart (post)	341	336	4.53		
NovoRapid (meal)	342	339	4.88		
Change from baseline at week 26					
Faster aspart (meal)	342	341	0.23		
Faster aspart (post)	341	336	-0.14		
NovoRapid (meal)	342	339	0.21		
Treatment difference at week 26					
Faster aspart (meal) - NovoRapid (meal)			0.02	[-0.31; 0.34]	0.924
Faster aspart (post) - NovoRapid (meal)			-0.35	[-0.68; -0.03]	0.035

CI: Confidence interval, N: Number of subjects, *p-values are from the 2-sided test for treatment difference evaluated at the 5% level. Change from baseline in 1,5-anhydroglucitol is analysed using an analysis of variance model after multiple imputation assuming treatment according to randomisation. The model includes treatment, region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline 1,5-anhydroglucitol as a covariate. Multiple imputation is used to sequentially impute missing values of change from baseline in 1,5-anhydroglucitol to week 4, 8, 12, 16, 20, 24, and 26 for each treatment group separately with region and bolus adjusting method at randomisation as factors, and baseline 1,5-anhydroglucitol and earlier changes from baseline in 1,5-anhydroglucitol as covariates. Each imputed dataset is analysed separately and estimates are combined using Rubin's rules. The statistical analysis for the Japanese subgroup only includes subjects from region Japan and region is not included as a factor in the model. In the multiple imputation, subjects without available measurement at scheduled visits have their value imputed from the available information from subjects in region Japan only.

2.7.3.3.3.5.2　日本人集団と全集団間の一貫性の検討（4101 試験）

被験者の内訳

本試験では 777 例（全集団）が無作為割り付けされ、そのうち 66 例が日本人であり、すべての無作為割り付けされた被験者が治験薬の投与を受けた〔faster aspart（食前投与）群 24 例、faster aspart（食後投与）群 19 例、ノボラピッド®注群 23 例〕（表 2.7.3.3-41）。試験を完了した被験者及び投与期間を完了した被験者の割合はいずれの集団においても高かった。全集団及び日本人集団いずれにおいても、投与群を通じて、早期に治験薬の投与の中止に至った被験者及び試験を中止・脱落した被験者の割合に明らかな違いはなかった。治験薬の投与又は試験を中止・脱落した理由に、日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった（表 2.7.3.3-41）。

表 2.7.3.3-41　被験者の内訳－全集団及び日本人集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
Japanese Subgroup				
Screened				71
Screening failures				2
Run-in failures				3
Randomised	24 (100.0)	19 (100.0)	23 (100.0)	66 (100.0)
Exposed*	24	19	23	66
Prematurely discontinued randomised treatment	1 (4.2)	1 (5.3)	1 (4.3)	3 (4.5)
Adverse event	0	0	0	0
Hypoglycaemic episode	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0
Decision of subject	0	0	0	0
Decision of parent/guardian	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Other	1 (4.2)	1 (5.3)	1 (4.3)	3 (4.5)
Withdrawn from trial	0	1 (5.3)	1 (4.3)	2 (3.0)
Adverse event	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	1 (4.3)	1 (1.5)
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0	0
Other	0	1 (5.3)	0	1 (1.5)
Completed treatment period	23 (95.8)	18 (94.7)	22 (95.7)	63 (95.5)
Completed trial period	24 (100.0)	18 (94.7)	22 (95.7)	64 (97.0)
Entire Trial Population				
Screened				933
Screening failures				99
Run-in failures				57
Randomised	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
Exposed*	261	258	258	777
Prematurely discontinued randomised treatment	6 (2.3)	9 (3.5)	6 (2.3)	21 (2.7)
Adverse event	0	0	0	0
Hypoglycaemic episode	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0
Decision of subject	0	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (0.8)
Decision of parent/guardian	3 (1.2)	2 (0.8)	0	5 (0.6)
Pregnancy	0	0	0	0
Other	3 (1.2)	4 (1.5)	3 (1.2)	10 (1.3)
Withdrawn from trial	4 (1.5)	8 (3.1)	5 (1.9)	17 (2.2)
Adverse event	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (0.6)
Withdrawal by parent/guardian	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)	9 (1.2)
Other	0	3 (1.2)	0	3 (0.4)
Completed treatment period	254 (97.7)	250 (96.5)	252 (97.7)	756 (97.3)
Completed trial period	256 (98.5)	251 (96.9)	253 (98.1)	760 (97.8)

%: Percentage of randomised subjects, *: Includes subjects 'as treated', N: Number of subjects
Treatment period: The period from visit 14 (Week 0) to visit 40 (Week 26) without premature discontinuation of randomised treatment.
Trial period: The period from visit 14 (Week 0) to visit 42 (Week 30).

ベースラインの被験者背景及びベースラインの糖尿病特性

被験者背景及びベースラインの糖尿病特性に日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.1.7 及び 14.1.11（Japanese subgroup）ならびに Table 14.1.11 及び 14.11.16〕。

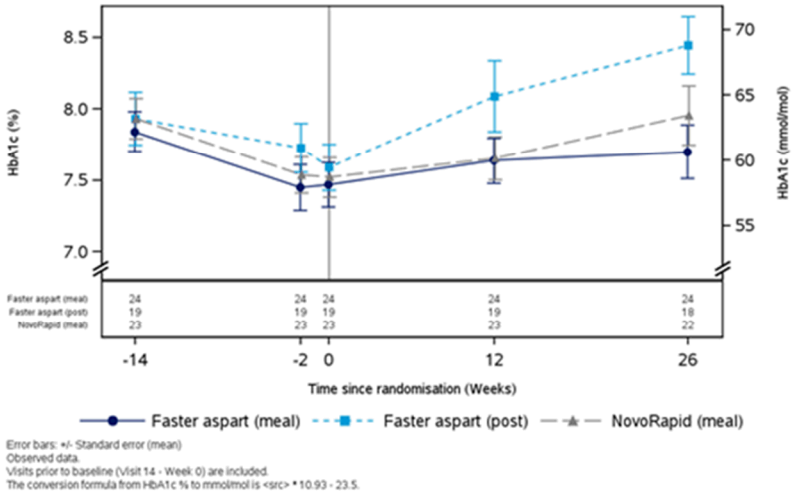
HbA1c の推移

日本人集団及び全集団における HbA1c の平均の推移を図 2.7.3.3-20 に示す。

HbA1c の推移は日本人集団と全集団で概ね同様の傾向であった（図 2.7.3.3-20 及び表 2.7.3.3-42）。

Faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群の HbA1c の平均及び変化量に、日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった（表 2.7.3.3-42）。Faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間の無作為割り付け後 26 週の HbA1c の平均及びベースラインからの変化量の差は、全集団と比較して日本人集団で大きかった。HbA1c は日本人集団でより大きく変化したが、このことは日本人集団の被験者数が少数であったことによるものとも考えられる。

<Japanese subgroup>



<Entire trial population>

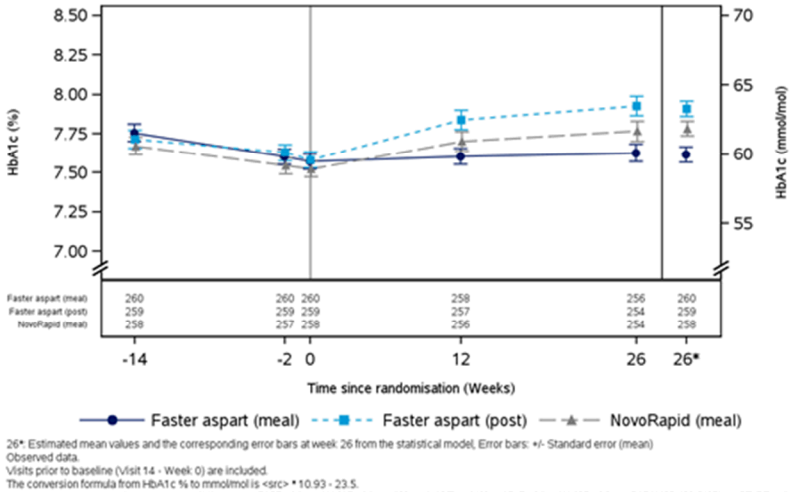


図 2.7.3.3-20　HbA1c の経時推移及び 26 週の推定値（最小二乗平均、全集団のみ）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－日本人集団（左）及び全集団（右）（4101 試験）

表 2.7.3.3-42　ベースライン及び無作為割り付け後 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団－全集団及び日本人集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Japanese Subgroup			
Number of subjects	24	19	23
HbA1c (%)			
Visit 14 (Week 0)			
N	24	19	23
Mean (SD)	7.47 (0.77)	7.59 (0.70)	7.52 (0.67)
Median	7.45	7.60	7.30
Min ; Max	6.2 ; 9.0	6.3 ; 8.7	6.4 ; 8.9
Last in-trial value			
N	24	18	22
Mean (SD)	7.70 (0.92)	8.44 (0.85)	7.95 (0.97)
Median	7.55	8.20	7.75
Min ; Max	6.1 ; 10.2	7.4 ; 10.4	6.8 ; 10.8
Change in HbA1c (%)- Last in-trial value			
N	24	19	23
Mean (SD)	0.23 (0.87)	0.74 (0.84)	0.39 (0.87)
Median	0.20	0.60	0.30
Min ; Max	-1.1 ; 1.9	-0.7 ; 2.6	-0.9 ; 2.6
Entire Trial Population			
Number of subjects	260	259	258
HbA1c (%)			
Visit 14 (Week 0)			
N	260	259	258
Mean (SD)	7.57 (0.80)	7.58 (0.84)	7.53 (0.83)
Median	7.55	7.60	7.45
Min ; Max	4.9 ; 10.0	5.6 ; 9.6	5.3 ; 10.6
Last in-trial value			
N	256	254	254
Mean (SD)	7.63 (0.89)	7.93 (0.97)	7.77 (1.05)
Median	7.60	7.80	7.60
Min ; Max	5.4 ; 12.9	5.0 ; 11.7	5.3 ; 11.9
Change in HbA1c (%) - Last in-trial value			
N	259	259	258
Mean (SD)	0.06 (0.80)	0.33 (0.83)	0.23 (0.82)
Median	0.00	0.30	0.20
Min ; Max	-2.4 ; 4.1	-2.5 ; 3.9	-3.0 ; 3.9

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last in-trial value contains the last available measurement in the in-trial period

2.7.3.3.3.6　年齢グループ別の有効性の結果（4101 試験）

年齢グループ別の有効性〔HbA1c、空腹時血糖値、1,5-AG、8-8 点血糖自己測定値プロファイル、インスリン投与量、インスリン／カーボ比及びインスリン効果値（glucose sensitivity）〕の結果の要約を総括報告書〔Trial 4101（M 5.3.5.1）Section 11〕に提示する。

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

年齢グループ別のすべての図表及び一覧は Module 5.3.5.1 に含めた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 Faster aspart の投与量の根拠

実地医療において、インスリン投与量は、血糖コントロール及び低血糖発現のリスクを考慮して、個々の必要量に基づき決定する。2 つの検証的臨床試験（4131 試験及び 4101 試験）では、treat-to-target の原則に従って投与量の調節を実施しており、事前に規定された血糖コントロール目標の達成を目指し、被験者ごとに faster aspart 及びノボラピッド®注の投与量を調節した。この方法を用いることで、faster aspart による治療への切り替えならびに投与量の調節の評価が可能となった。投与量に関する詳細を本項に示す。

2 型糖尿病患者でのインスリン治療開始時の投与量（3853 試験）については 2.7.3.3.2.4.3 項に、インスリンポンプを用いた投与量については 2.7.3.3.2.2.8 項に示す。

2.7.3.4.2 インスリン投与量の評価

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

4131 試験及び 4101 試験では、Basal-Bolus 療法実施中の 1 型糖尿病患者は、8 又は 12 週間の run-in 期間中（試験の開始前と同一の Bolus インスリンの投与量調節方法を継続）に、Bolus インスリンとしてノボラピッド®注を使用していたが、本期間は Basal インスリンの投与量調節の最適化に重点を置いていた。4131 試験では、無作為割り付け直後にノボラピッド®注を継続、又は faster aspart に同単位で切り替え、run-in 期間終了時と同投与量の Bolus インスリンを用いた。4101 試験では、ノボラピッド®注から無作為割り付けされた Bolus インスリンへの切り替えに特別な規定は設けなかった。フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）もしくは Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを用いて食前血糖値が目標に到達するよう treat-to-target 法を用いて Bolus インスリンの投与量を調節した（2.7.3.1.3.8 項参照）。

Bolus インスリンの投与量調節方法別〔Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム又はフレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）〕で検討したところ、4131 試験（成人 1 型糖尿病患者）及び 4101 試験（小児及び青年期 1 型糖尿病患者）いずれにおいても、投与群を通じて、投与後最初の 1 週間での重大な又は血糖確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に系統的な傾向はみられなかった〔Safety Appendix 3（M 5.3.5.1）Table 55, 56, 58 及び 59〕。

2.7.3.4.2.1.1 4131 試験（成人 1 型糖尿病患者）

無作為割り付け後の初回 Bolus インスリン投与量は、run-in 期間終了時の Bolus インスリン投与量とよく一致していた（図 2.7.3.4-1）。Bolus インスリンを同単位で切り替えたとき、最初の 4 週間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart

（食前投与）群で増加することはなかった（表 2.7.3.4-1）。切り替え後 1 週間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食後投与）群でやや多かったが、2 週以降ではノボラピッド®注群よりも少なくなった。投与群を通じて、切り替え後 1 週及びそれ以降の重大な又は血糖値確定低血糖の発現に明らかな違いはみられなかった（表 2.7.3.4-1）。投与後最初の 4 週間で、重大な低血糖を発現した被験者は少なく、faster aspart（食前投与）群で 6 例（7 件）、faster aspart（食後投与）群で 7 例（7 件）、ノボラピッド®注群で 7 例（9 件）であった〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.3.1.44〕。

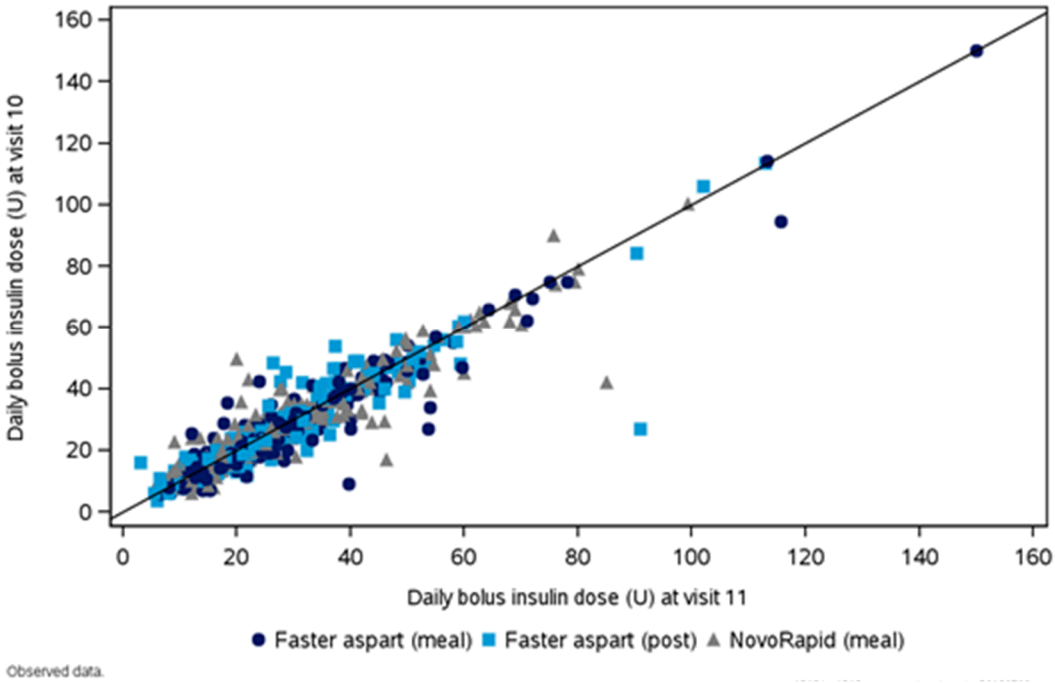


図 2.7.3.4-1　無作為割り付け前後における 1 日 Bolus インスリン投与量（単位）－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

表 2.7.3.4-1 投与週別の重大な又は血糖値確定低血糖－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	342			341			342		
Total treatment emergent time (yrs)	172.2			171.1			171.1		
Severe or BG confirmed	304	(88.9)	5839 3391	295	(86.5)	6707 3919	302	(88.3)	6820 3986
1st week	140	(40.9)	266 4058	155	(45.5)	320 4897	160	(46.8)	291 4440
2nd week	130	(38.0)	252 3845	147	(43.2)	292 4481	144	(42.1)	303 4623
3rd week	126	(36.8)	221 3372	129	(37.9)	253 3883	139	(40.6)	284 4333
4th week	140	(40.9)	253 3860	132	(38.8)	257 3944	138	(40.4)	281 4296
5 - 8 Weeks	224	(65.5)	861 3286	216	(63.5)	995 3828	229	(67.2)	1067 4102
9 - 12 Weeks	234	(68.6)	976 3754	223	(65.8)	1157 4459	218	(64.3)	1084 4183
13 - 16 Weeks	213	(62.8)	939 3613	207	(61.2)	979 3790	216	(63.9)	1018 3930
17 - 20 Weeks	216	(63.7)	811 3127	202	(60.3)	967 3774	210	(62.3)	936 3648
21 - 24 Weeks	211	(62.6)	739 2868	201	(60.2)	873 3423	207	(62.0)	931 3641
>= 25 Weeks	189	(56.3)	521 3234	178	(53.6)	614 3800	191	(57.5)	625 3946

%: Percentage of subjects at risk, BG: Blood glucose, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure for subjects at risk, yrs: Years
x-y weeks: Time intervals span the first day of week x (inclusive) to the last day of week y (inclusive). Week 1 is the first week of randomised treatment.
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 1 day after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Severe or BG confirmed: Severe according to the ADA classification and/or have a recorded PG <56 mg/dL.

2.7.3.4.2.1.2　4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者）

被験者は、来院 2 において、これまでに使用していた Basal インスリンアナログ又は NPH インスリンからインスリン デグルデクに切り替え、12 週間の run-in 期間において、治験責任医師は、朝食前血糖値が目標（71～145 mg/dL）に到達するよう、Basal インスリンの投与量を週 1 回調節した。Run-in 期間開始時（無作為割り付けの 11 週前）及び無作為割り付け時〔0 週、Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.59〕の Basal インスリン投与量の平均及び中央値は、3 つの投与群を通じて同様であった。3 つの投与群いずれにおいても、run-in 期間開始時と比較して 12 週の run-in 期間終了時の Basal インスリン投与量はやや増加した。

無作為割り付け後の初回 Bolus インスリン投与量は、run-in 期間終了時の Bolus インスリン投与量とよく一致していた（図 2.7.3.4-2）。Bolus インスリンを同単位で切り替えたとき、最初の 4 週間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で増加することはなかった（表 2.7.3.4-2）。投与群を通じて、切り替え後 1 週及びそれ以降の重大な又は血糖値確定低血糖の発現に明らかな違いはみられなかった（表 2.7.3.4-2）。投与後最初の 4 週間で、重大な低血糖を発現した被験者は少なく、faster aspart（食前投与）群で 1 例（1 件）、faster aspart（食後投与）群で 2 例（2 件）であり、ノボラピッド®注群では重大な低血糖の発現はなかった〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.3.1.64〕。

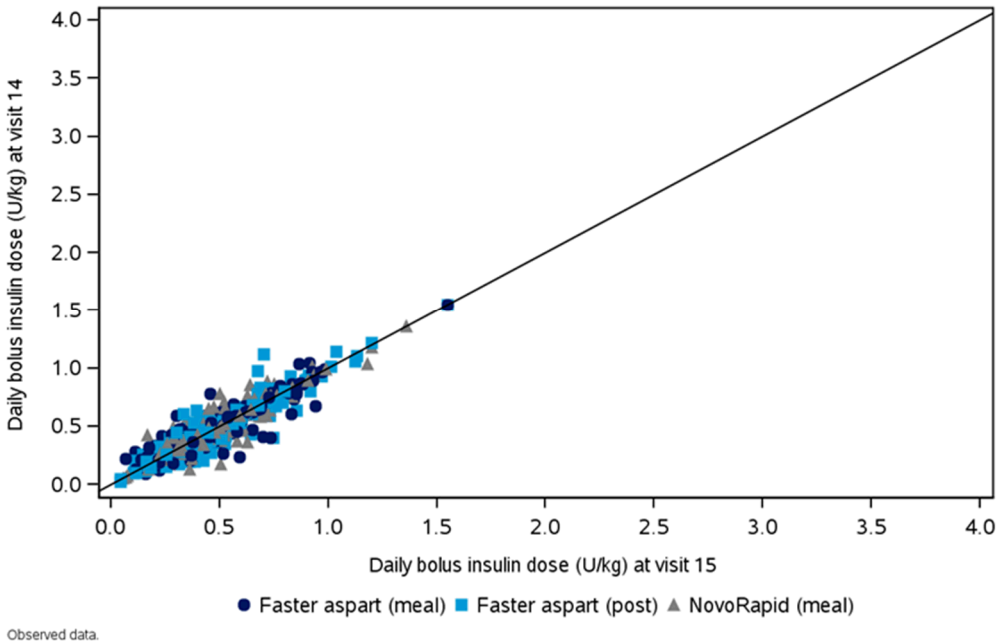


図 2.7.3.4-2　無作為割り付け前後における 1 日 Bolus インスリン投与量（単位/kg）－安全性解析対象集団－全集団（4101 試験）

表 2.7.3.4-2 投与週別の重大な又は血糖値確定低血糖－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	261			258			258		
Total treatment emergent time (yrs)	129.1			128.4			128.4		
Severe or BG confirmed	228	(87.4)	3583 2775	227	(88.0)	3594 2800	217	(84.1)	3276 2552
1st week	90	(34.5)	158 3159	82	(31.8)	122 2467	84	(32.6)	142 2872
2nd week	94	(36.0)	151 3032	87	(33.7)	174 3519	84	(32.6)	158 3195
3rd week	87	(33.6)	142 2861	72	(27.9)	145 2933	94	(36.6)	163 3309
4th week	93	(35.9)	150 3022	86	(33.3)	154 3123	88	(34.2)	150 3045
5 - 8 Weeks	159	(61.4)	556 2812	161	(62.6)	564 2863	153	(59.5)	500 2546
9 - 12 Weeks	149	(58.0)	520 2646	147	(57.2)	548 2791	140	(54.7)	500 2548
13 - 16 Weeks	150	(58.6)	534 2731	153	(59.8)	557 2863	139	(54.3)	478 2450
17 - 20 Weeks	141	(55.3)	514 2629	154	(60.9)	528 2727	137	(53.9)	452 2329
21 - 24 Weeks	143	(56.1)	527 2696	132	(52.6)	496 2578	124	(49.0)	442 2281
>= 25 Weeks	125	(49.0)	331 2976	116	(46.2)	306 2731	111	(44.0)	291 2628

%: Percentage of subjects at risk, BG: Blood glucose, E: Number of events, N: Number of subjects, PG: Plasma glucose, R: Event rate per 100 patient years of exposure for subjects at risk, yrs: Years
x-y weeks: Time intervals span the first day of week x (inclusive) to the last day of week y (inclusive). Week 1 is the first week of randomised treatment.
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 1 day after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Severe or BG confirmed: Severe according to the ISPAD 2014 classification and/or have a recorded PG <3.1 mmol/L (56 mg/dL).

2.7.3.4.2.2　インスリン投与量

4131 試験及び 4101 試験では、無作為割り付け期間中、フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）もしくは Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを用いて継続的に食前血糖値が目標に到達するよう treat-to-target 法を用いて Bolus インスリンの投与量を調節した（2.7.3.1.3.8 項参照）。

2.7.3.4.2.2.1　4131 試験（成人 1 型糖尿病患者）

全集団のインスリン投与量（4131 試験）

1 週及び 26 週（last on-treatment value）の 1 日 Bolus インスリン、Basal インスリン及び 1 日総インスリン投与量（単位及び単位/kg）の平均の要約を表 2.7.3.4-5 に示す。

3 つのすべての投与群で、1 日 Bolus インスリン投与量の平均は 26 週の投与期間を通じて増加した。26 週（last on-treatment value）では、1 日 Bolus インスリン投与量（単位及び単位/kg）の平均はノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群でやや少なかった〔図 2.7.3.4-3 及び Trial 4131（M 5.3.5.1） EOT Figure 14.2.26〕。

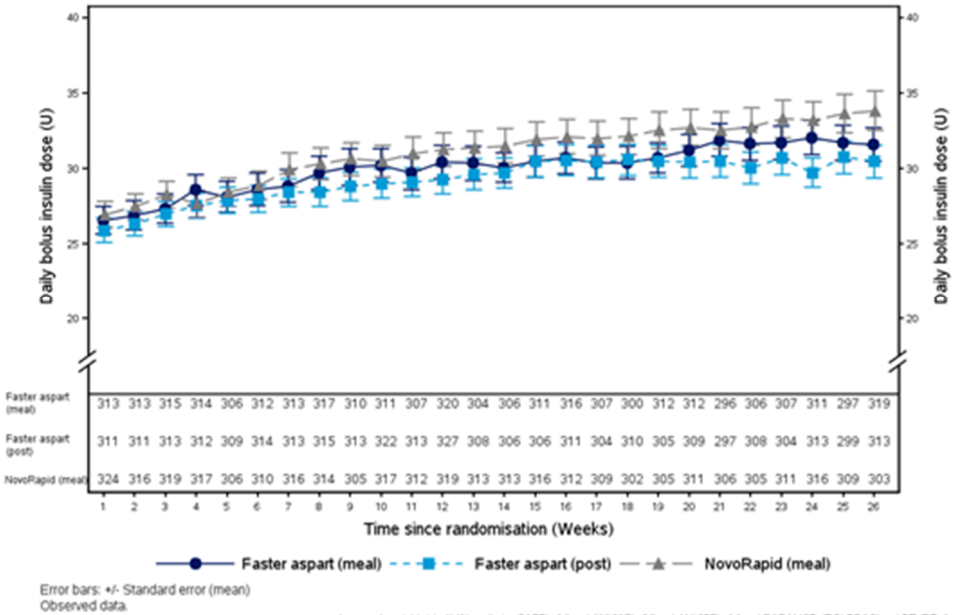


図 2.7.3.4-3　平均 1 日 Bolus インスリン投与量（単位、実投与量）の投与週ごとの推移－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

治験実施計画書で規定されたとおり、run-in 期間では Basal インスリンの投与量調節に重点を置いた。したがって、3 つの投与群いずれにおいても投与期間を通じて 1 日 Basal インスリン投与量の平均は一定であり、Basal インスリン投与量は、投与群を通じて同程度であった〔表 2.7.3.6-5 ならびに Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.34 及び 14.2.35〕。

結果として、投与期間を通じた 1 日総インスリン投与量の平均の推移は、1 日 Bolus インスリン投与量の推移と同様であった〔表 2.7.3.4-5 ならびに Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.38 及び 14.2.39〕。Basal/Bolus 比は、ベースラインと比較して投与後 26 週で Bolus インスリンの割合が高くなり、Basal インスリンの割合が低くなる傾向がみられた。3 つのすべての投与群を通じて、投与後 26 週では 1 日総インスリン投与量の 55～57%が Bolus インスリンとなった（表 2.7.3.4-3）。

表 2.7.3.4-3　投与群間における投与量比及び 1 日総インスリン投与量（単位/kg）の Basal/Bolus 比の要約－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

Treatment Ratio	Mean ratio (U)	Mean ration (U/kg)
Daily bolus insulin dose		
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	0.93	0.91
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	0.90	0.90
Daily basal insulin dose		
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	1.00	0.98
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	1.02	1.01
Total daily insulin dose		
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	0.97	0.94
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	0.95	0.95

	Faster aspart(meal) Basal(%)/Bolus(%)	Faster aspart(post) Basal(%)/Bolus(%)	NovoRapid(meal) Basal(%)/Bolus(%)
Visit 10 (Week 0)	49/51	50/50	48/52
Visit 36 (Week 26)	45/55	45/55	43/57

Observed data. Mean ratios are for the week 26 values.

全集団の大部分の被験者の 1 日総インスリン投与量は 100 単位〔市販の超速効型インスリン製剤の推奨 1 日維持投与量（持効型インスリン製剤の投与量を含む）の上限〕以下であった〔faster aspart（食前投与）群で 90.9%、faster aspart（食後投与）群で 92.9%及びノボラピッド®注群で 87.1%〕（表 2.7.3.4-4）。

表 2.7.3.4-4　26 週（last on-treatment value）の 1 日総インスリン投与量（単位、実投与量）の分布－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	342	341	342
Week 26 (last on-treatment value), N (%)			
N	341 (100.0)	336 (100.0)	340 (100.0)
0 <= - <= 10 U	0	0	0
10 < - <= 20 U	9 (2.6)	4 (1.2)	4 (1.2)
20 < - <= 30 U	31 (9.1)	36 (10.7)	43 (12.6)
30 < - <= 40 U	60 (17.6)	59 (17.6)	57 (16.8)
40 < - <= 50 U	71 (20.8)	67 (19.9)	68 (20.0)
50 < - <= 60 U	59 (17.3)	52 (15.5)	44 (12.9)
60 < - <= 70 U	33 (9.7)	33 (9.8)	25 (7.4)
70 < - <= 80 U	19 (5.6)	26 (7.7)	24 (7.1)
80 < - <= 90 U	15 (4.4)	15 (4.5)	16 (4.7)
90 < - <= 100 U	13 (3.8)	20 (6.0)	15 (4.4)
> 100 U	31 (9.1)	24 (7.1)	44 (12.9)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects

日本人集団と全集団間のインスリン投与量に関する一貫性の検討（4131 試験）

いずれの集団においても、1 日 Bolus インスリン投与量及び 1 日総インスリン投与量の平均は、投与群を通じて 1 週から 26 週（last on-treatment value）で増加した〔表 2.7.3.4-5、Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.25 及び 14.2.26（Japanese subgroup）、EOT Figure 14.2.25 及び 14.2.26 ならびに Safety Appendix 3（M 5.3.5.1）Figure 40, 41, 48 及び 49〕。3 つの投与群いずれにおいても、朝食、昼食及び夕食での Bolus インスリン投与量（単位及び単位/kg）の平均は、いずれの集団でも 26 週（last on-treatment value）で増加した〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.20 及び 14.2.21（Japanese subgroup）ならびに Table 14.2.20 及び 14.2.21〕。26 週（last on-treatment value）における 1 日 Bolus インスリン投与量は、日本人集団ではノボラピッド®注群よりも faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群でやや多かったが、全集団ではノボラピッド®注群よりも faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群で少なかった。Basal/Bolus 比の変化については、いずれの集団においても、ベースラインと比較して投与後 26 週で Bolus インスリンの割合が高くなり、Basal インスリンの割合が低くなる傾向がみられた（表 2.7.3.6-10）。いずれの投与群でも、全集団と比較して日本人集団で Bolus インスリンの割合が高くなった。

表 2.7.3.4-5　1 週及び 26 週（last on-treatment value）の 1 日 Bolus、Basal 及び 1 日総インスリン投与量（実投与量）（単位及び単位/kg）の記述統計量－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団及び日本人集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid®		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Bolus									
Baseline (Week 1)									
Japanese subgroup (U)	70	25.9	10.4	86	24.6	9.7	81	22.5	9.3
(U/kg)		0.405	0.159		0.395	0.139		0.368	0.133
Entire trial population (U)	313	26.6	15.9	311	25.9	14.3	324	27.0	15.4
(U/kg)		0.373	0.207		0.368	0.192		0.385	0.224
Week 26 (Last on-treatment value)									
Japanese subgroup (U)	73	30.7	14.5	88	30.3	14.2	82	26.9	13.2
(U/kg)		0.463	0.196		0.469	0.181		0.428	0.182
Entire trial population (U)	341	31.1	19.4	337	30.5	18.9	340	33.5	22.5
(U/kg)		0.426	0.252		0.428	0.279		0.469	0.331
Basal									
Baseline (Week 1)									
Japanese subgroup (U)	72	18.6	7.8	87	18.8	9.4	82	17.5	9.2
(U/kg)		0.286	0.102		0.296	0.121		0.278	0.114
Entire trial population (U)	335	25.6	14.7	329	27.2	16.1	332	26.1	15.1
(U/kg)		0.343	0.149		0.369	0.178		0.356	0.177
Week 26 (Last on-treatment value)									
Japanese subgroup (U)	73	18.4	8.3	88	18.5	9.5	82	17.2	9.1
(U/kg)		0.277	0.102		0.285	0.117		0.267	0.107
Entire trial population (U)	342	26.7	16.6	339	27.3	16.8	340	27.2	17.3
(U/kg)		0.349	0.161		0.364	0.177		0.363	0.193
Total									
Baseline (Week 1)									
Japanese subgroup (U)	70	44.4	14.9	86	43.3	16.0	81	40.2	15.6
(U/kg)		0.691	0.197		0.691	0.202		0.647	0.180
Entire trial population (U)	312	51.9	26.9	309	52.7	24.1	324	53.1	26.2
(U/kg)		0.715	0.301		0.732	0.280		0.741	0.338
Week 26 (Last on-treatment value)									
Japanese subgroup (U)	73	49.1	19.1	88	48.8	20.9	82	44.1	18.8
(U/kg)		0.740	0.226		0.754	0.246		0.694	0.216
Entire trial population (U)	341	57.7	31.4	336	57.8	30.2	340	60.4	34.0
(U/kg)		0.773	0.345		0.793	0.375		0.828	0.455

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last on-treatment value contains the last available measurement in the on-treatment period.

日本人集団の大部分の被験者の 1 日総インスリン投与量は 100 単位〔市販の超速効型インスリン製剤の推奨 1 日維持投与量（持効型インスリン製剤の投与量を含む）の上限〕以下であった〔faster aspart（食前投与）群で 98.6%、faster aspart（食後投与）群で 98.9%及びノボラピッド®注群で 98.8%〕（表 2.7.3.4-6）。

表 2.7.3.4-6　　26 週（last on-treatment value）の 1 日総インスリン投与量（単位、実投与量）の分布－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－日本人集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	73	89	83
Week 26 (last on-treatment value), N (%)			
N	73 (100.0)	88 (100.0)	82 (100.0)
0 <= - <= 10 U	0	0	0
10 < - <= 20 U	4 (5.5)	2 (2.3)	2 (2.4)
20 < - <= 30 U	7 (9.6)	13 (14.8)	20 (24.4)
30 < - <= 40 U	12 (16.4)	20 (22.7)	16 (19.5)
40 < - <= 50 U	19 (26.0)	21 (23.9)	20 (24.4)
50 < - <= 60 U	13 (17.8)	10 (11.4)	11 (13.4)
60 < - <= 70 U	10 (13.7)	7 (8.0)	6 (7.3)
70 < - <= 80 U	3 (4.1)	7 (8.0)	3 (3.7)
80 < - <= 90 U	2 (2.7)	5 (5.7)	2 (2.4)
90 < - <= 100 U	2 (2.7)	2 (2.3)	1 (1.2)
> 100 U	1 (1.4)	1 (1.1)	1 (1.2)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects

2.7.3.4.2.2.2　4101 試験（小児及び青年期 1 型糖尿病患者）

1 週及び 26 週（last on-treatment value）の 1 日 Bolus インスリン、Basal インスリン及び 1 日総インスリン投与量（単位及び単位/kg）の平均の要約を表 2.7.3.4-9 に示す。

1 日 Bolus インスリン投与量の平均は、3 つのすべての投与群で、ベースラインから投与後 26 週でやや増加した（図 2.7.3.4-4）。投与後 26 週の平均 Bolus インスリン投与量（単位及び単位/kg で算出）の投与群間の比〔faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド®注群及び faster aspart（食後投与）群／ノボラピッド®注群〕は、いずれもおよそ 1 であり、このことは、投与群を通じて Bolus インスリン投与量は同様であることを示している（表 2.7.3.4-7）。

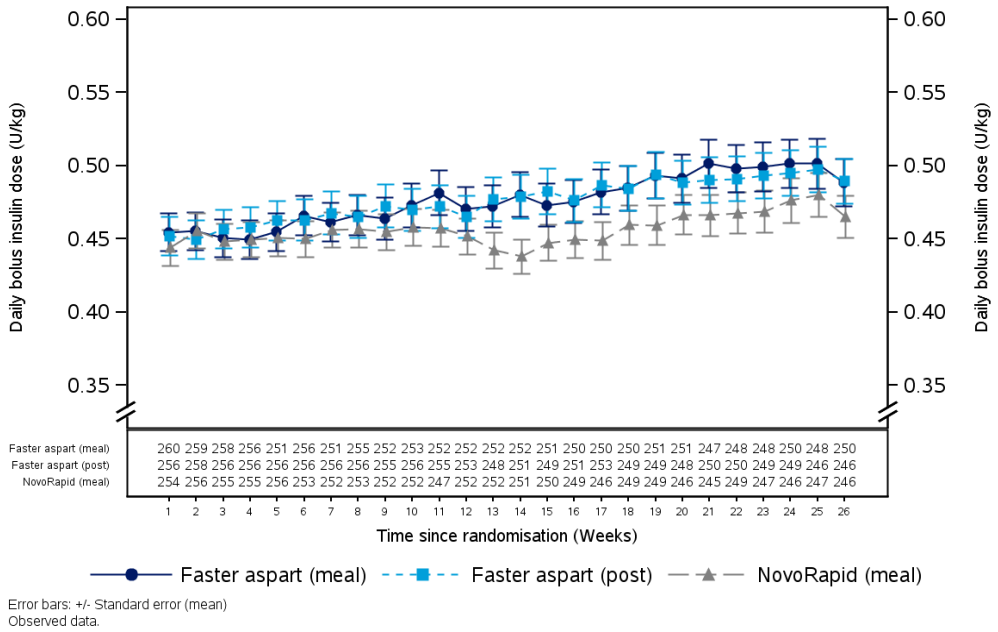


図 2.7.3.4-4　　平均 1 日 Bolus インスリン投与量（単位/kg、実投与量）の投与週ごとの推移－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4101 試験）

3 つの投与群を通じて、Basal/Bolus 比はベースラインから投与後 26 週で変化はなく、1 日総インスリン投与量に対する 1 日 Bolus インスリン投与量は 53～54%であった（表 2.7.3.4-7）。

表 2.7.3.4-7　　投与群間における投与量比及び 1 日総インスリン投与量（単位/kg）の Basal/Bolus 比の要約－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4101 試験）

Treatment ratio	Mean ratio (U)	Mean ratio (U/kg)
Daily bolus insulin dose		
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	1.06	1.05
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	1.06	1.05
Daily basal insulin dose		
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	1.04	1.06
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	1.04	1.04
Total daily insulin dose		
Faster aspart (meal) / NovoRapid (meal)	1.06	1.06
Faster aspart (post) / NovoRapid (meal)	1.06	1.05

	Faster aspart(meal) Basal(%)/Bolus(%)	Faster aspart(post) Basal(%)/Bolus(%)	NovoRapid(meal) Basal(%)/Bolus(%)
Visit 14 (Week 0)	47/53	47/53	46/54
Visit 40 (Week 26)	47/53	46/54	47/53

Observed data. Mean ratios are for the week 26 values.

全集団の大部分の被験者の 1 日総インスリン投与量は 0.5～1.5 単位/kg〔小児患者における市販のインスリン製剤の推奨 1 日維持投与量（持効型インスリン製剤の投与量を含む）〕の範囲内であった〔faster aspart（食前投与）群で 88.1%、faster aspart（食後投与）群で 86.4%及びノボラピッド®注群で 87.6%〕（表 2.7.3.4-8）。

表 2.7.3.4-8　26 週（last on-treatment value）の 1 日総インスリン投与量（単位/kg、実投与量）の分布－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	261	258	258
Week 26 (last on-treatment value), N (%)			
N	261 (100.0)	258 (100.0)	258 (100.0)
0.0 <= - < 0.5 U/kg	16 (6.1)	16 (6.2)	17 (6.6)
0.5 <= - <= 1.5 U/kg	230 (88.1)	223 (86.4)	226 (87.6)
> 1.5 U/kg	15 (5.7)	19 (7.4)	15 (5.8)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects

日本人集団と全集団間のインスリン投与量に関する一貫性の検討（4101 試験）

いずれの集団においても、1 日 Bolus インスリン投与量及び 1 日総インスリン投与量の平均は、投与群を通じて 1 週から 26 週（last on-treatment value）で増加した〔表 2.7.3.4-9、Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.31 及び 14.2.32（Japanese subgroup）、EOT Figure 14.2.46 及び 14.2.50 ならびに Safety Appendix 3（M 5.3.5.1）Figure 44, 45, 52 及び 53〕。Faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群における 1 日 Bolus インスリン投与量及び 1 日総インスリン投与量の平均は、全集団と比較して日本人集団で大きく増加した。3 つの投与群を通じて、朝食、昼食及び夕食での Bolus インスリン投与量（単位及び単位/kg）の平均は、いずれの集団でも 26 週（last on-treatment value）で増加した〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.26 及び 14.2.27（Japanese subgroup）ならびに Table 14.2.26 及び 14.2.30〕。26 週（last on-treatment value）における 1 日 Bolus インスリン投与量は、いずれの投与群でも、全集団と比較して日本人集団で多かった。

Basal/Bolus 比の変化については、日本人集団の faster aspart（食前投与）群を除き、いずれの集団でも投与群を通じて、ベースラインから投与後 26 週で変化はなかった。日本人集団の faster aspart（食前投与）群では、ベースラインと比較して投与後 26 週で Bolus インスリンの割合が高くなる傾向がみられた（表 2.7.3.6-11）。3 つの投与量を通じて、Bolus インスリンの割合は全集団と比較して日本人集団で高かった。

表 2.7.3.4-9　1 週及び 26 週（last on-treatment value）の 1 日 Bolus、Basal 及び 1 日総インスリン投与量（実投与量）（単位及び単位/kg）の記述統計量－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団及び日本人集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid®		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Bolus									
Baseline (Week 1)									
Japanese subgroup (U)	24	25.6	14.1	19	25.7	14.6	23	27.7	13.8
(U/kg)		0.558	0.231		0.598	0.209		0.600	0.193
Entire trial population (U)	260	20.9	12.3	256	20.9	14.0	254	20.3	11.9
(U/kg)		0.455	0.208		0.452	0.212		0.444	0.195
Week 26 (Last on-treatment value)									
Japanese subgroup (U)	24	34.8	19.6	19	32.5	21.4	23	29.6	15.3
(U/kg)		0.728	0.367		0.696	0.300		0.631	0.289
Entire trial population (U)	261	23.3	14.5	258	23.5	15.1	258	22.5	13.0
(U/kg)		0.483	0.256		0.491	0.241		0.468	0.224
Basal									
Baseline (Week 1)									
Japanese subgroup (U)	24	17.0	6.8	19	15.3	9.1	23	18.0	9.7
(U/kg)		0.389	0.112		0.344	0.122		0.399	0.146
Entire trial population (U)	261	19.4	11.5	257	19.1	12.5	255	18.5	11.8
(U/kg)		0.403	0.176		0.395	0.179		0.386	0.172
Week 26 (Last on-treatment value)									
Japanese subgroup (U)	24	18.1	7.2	19	16.4	10.2	23	18.9	9.6
(U/kg)		0.391	0.102		0.353	0.128		0.406	0.149
Entire trial population (U)	261	21.6	12.9	258	21.5	14.5	258	20.7	12.8
(U/kg)		0.433	0.228		0.425	0.196		0.409	0.176
Total									
Baseline (Week 1)									
Japanese subgroup (U)	24	42.6	18.3	19	41.0	21.6	23	45.7	21.3
(U/kg)		0.947	0.265		0.942	0.227		0.999	0.276
Entire trial population (U)	260	40.3	21.7	256	39.8	24.2	254	38.7	21.8
(U/kg)		0.857	0.325		0.844	0.331		0.828	0.316
Week 26 (Last on-treatment value)									
Japanese subgroup (U)	24	52.9	24.5	19	48.9	29.9	23	48.5	21.9
(U/kg)		1.119	0.404		1.049	0.353		1.037	0.374
Entire trial population (U)	261	44.8	24.4	258	45.0	26.9	258	43.2	23.6
(U/kg)		0.915	0.413		0.916	0.373		0.877	0.341

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last on-treatment value contains the last available measurement in the on-treatment period.

日本人集団の大部分の被験者の 1 日総インスリン投与量は 0.5～1.5 単位/kg〔小児患者における市販のインスリン製剤の推奨 1 日維持投与量（持効型インスリン製剤の投与量を含む）〕の範囲内であった〔faster aspart（食前投与）群で 87.5%、faster aspart（食後投与）群で 84.2%及びノボラピッド®注群で 91.3%〕（表 2.7.3.4-6）。

表 2.7.3. 4-10　26 週（last on-treatment value）の 1 日総インスリン投与量（単位/kg、実投与量）の分布－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－日本人集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	24	19	23
Week 26 (last ast on-treatment value), N (%)			
N	24 (100.0)	19 (100.0)	23 (100.0)
0.0 <= - < 0.5 U/kg	0	0	0
0.5 <= - <= 1.5 U/kg	21 (87.5)	16 (84.2)	21 (91.3)
> 1.5 U/kg	3 (12.5)	3 (15.8)	2 (8.7)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects

2.7.3.4.2.2.3　用量反応

用量－反応関係は、1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（3887 試験）で検討した。被験者の一部では用量－反応曲線の直線部分を超えており、より高用量の 0.4 単位/kg で予測されるインスリン作用のプラトーに近づいていたことを考慮すると、faster aspart の臨床用量範囲内での総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は用量の増加に比例して直線的に増加すると考えられた。ノボラピッド®注でも同様の用量－反応関係がみられた。詳細は Module 2.7.2 を参照のこと。検証的臨床試験（4131 試験及び 4101 試験）では、用量－反応関係の評価は実施しなかった。

2.7.3.4.2.2.4　インスリン投与量と血糖コントロールの推移（4131 試験）

26 週の試験期間中の Bolus インスリンの投与量調節によって、効果的な血糖コントロールが得られた。HbA1c のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）及び faster aspart（食後投与）のいずれにおいてもノボラピッド®注に対する非劣性が検証され、faster aspart（食前投与）及び faster aspart（食後投与）の有用性が示された。重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について統計的な有意差はなく、発現件数の投与群間の比は 1 に近かった（Module 2.7.4.2.4）。

Bolus インスリン投与量の平均の増加量は、フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）を用いた被験者よりも Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを用いた被験者で大きく、26 週（last on-treatment value）の Bolus インスリン投与量の平均にも反映されていた〔faster aspart（食前投与）群で 24.9 単位及び 35.4 単位、faster aspart（食後投与）群で 25.8 単位及び 34.0 単位及びノボラピッド®注群で 27.2 単位及び 37.7 単位〕（表 2.7.3.6-4 及び表 2.7.3.6-5 ならびに図 2.7.3.6-1）。いずれの投与量調節方法においても、26 週間を通して Basal インスリン投与量は安定していた。したがって、1 日総インスリン投与量の推移は Bolus インスリン投与量と同様の傾向であった（表 2.7.3.6-6～表 2.7.3.6-9）。Bolus インスリン投与量の増加の程度は異なるものの、26 週の平均 HbA1c の低下は、Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを用いた被験者とフレキシブルな Bolus インスリンの用量調

節法（カーボカウント）を用いた被験者で同様であった（2.7.3.3.3.4 項）。いずれの投与量調節方法においても、ノボラピッド®注群よりも faster aspart（食前投与）群及び faster aspart（食後投与）群において、血糖コントロールの改善によって重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数が増加することはなかった（Module 2.7.4.2.4.2.1）。

要約すると、Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム又はフレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）による投与量調節方法は、血糖コントロールを達成するのに効果的であり、いずれの投与量調節方法においても、重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数はノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群又は faster aspart（食後投与）群で増加することはなかった。

2.7.3.4.3　食後投与

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

本項では、4131 試験及び 4101 試験の結果に基づいて治療の選択肢としての faster aspart の食後投与について記載する。

2.7.3.4.3.1　4131 試験（成人 1 型糖尿病患者）

4131 試験では、faster aspart を食後投与した際の詳細な情報を得るために、食事に要した時間及び faster aspart を食後投与した際の投与時刻の情報を収集した。実際の食事に要した時間及び faster aspart を食後投与した際の投与時刻を評価するために、以下の情報を収集した。

- 来院 10（0 週、ベースライン）、来院 22（12 週）及び来院 36（26 週、試験終了時）直前の連続する 3 日間の食事に要した時間（全集団対象）
- 来院 22（12 週）及び来院 36（26 週、試験終了時）直前の連続する 3 日間の Bolus インスリンの投与時刻〔faster aspart（食後投与）群のすべての被験者対象〕

2.7.3.4.3.1.1　食事に要した時間及び食事から Bolus インスリン投与までの時間

投与群間を通じて、食事に要した時間は朝・昼・夕食間でわずかに異なっていた。朝食に要した時間は最も短く、試験期間を通じて約 15 分間であり、夕食に要した時間は最も長く、約 23 分間であった（表 2.7.3.4-11）。食事に要した時間の平均は投与群を通じて同様であり、日常生活での食事に要する時間を反映したものと考えることができる。Faster aspart（食後投与）群の大部分の被験者は、食事開始後 10～20 分に faster aspart を投与していた（表 2.7.3.4-12）。したがって、大部分の被験者が、食

事終了時（食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）と規定された範囲内で faster aspart の食後投与を行っていた。

表 2.7.3.4-11　投与週別の食事に要した時間の平均－on-treatment 観察期間－全集団（4131 試験）

	Mealtime faster aspart			Postmeal faster aspart			Mealtime NovoRapid		
	Breakfast (min)	Lunch (min)	Main evening meal (min)	Breakfast (min)	Lunch (min)	Main evening meal (min)	Breakfast (min)	Lunch (min)	Main evening meal (min)
Week 0	14.5	19.7	23.2	14.9	19.6	23.3	15.0	19.9	23.1
Week 12	14.5	19.5	23.6	14.4	17.9	21.3	14.4	19.5	22.8
Week 26	14.5	19.6	23.4	14.3	17.8	20.8	14.5	20.2	22.7

Values are the arithmetic mean values. Average of within-subject 3 days-average. Duration of main meals was collected on the 3 consecutive days just before visits in connection with 7-9-7 point profiles.

表 2.7.3.4-12　Faster aspart（食後投与）群における投与週別の Bolus インスリン投与までの時間－on-treatment 観察期間－全集団（4131 試験）

Time of injection	Breakfast		Lunch		Main evening meal	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Week 12						
0-10 min	41	18.8	31	14.4	17	7.9
10-20 min	167	76.6	173	80.5	180	84.1
Other	10	4.6	11	5.1	17	7.9
Week 26						
0-10 min	49	22.0	37	16.7	30	13.5
10-20 min	167	74.9	168	76.0	175	78.5
Other	7	3.1	16	7.2	18	8.1

%: Percentage of subjects; N: Number of subjects. Time of injection collected 1 day before the visit, 0-10 min: Less than 10 minutes from the start of the meal, 10-20 min: 10-20 minutes from the start of the meal, Other: Not within 0-20 minutes after the start of the meal

2.7.3.4.3.1.2　Faster aspart（食後投与）とノボラピッド®注の比較

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

食後 1 時間の血糖増加量（標準食事負荷試験）のベースラインからの変化量について、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群間の差は統計的に有意であった（2.7.3.3.2.1.1 項参照）。標準食

事負荷試験において、faster aspart（食後投与）群の被験者は標準食を可能な限り早く、かつ 12 分間以内に摂取を行った上で、食事開始後 20 分に治験薬を投与した。この厳格な時間設定は、食後投与を最も厳しい条件下で実施した場合を想定したものである。したがって、この設定では食後投与の利点は反映されにくい。一方、連続する 3 日間に測定された 7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルは、データのサンプリング期間が長く、被験者ごとに調節された投与量を投与した時の結果に基づいている。また、faster aspart の食後投与は、食事終了時（食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）の投与を可としていた。無作為割り付け後 26 週の平均 7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルについて、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった〔投与群間差の推定値：2.70 mg/dL（95%信頼区間：-1.59; 7.00）〕〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.189〕。各食事時（朝食、昼食、夕食）での食後 1 時間に測定された血糖値に基づき、食後 1 時間の血糖増加量を算出した。個々の食事での食後血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった〔Trial 4131 （M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.243〕。7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルに基づく食後血糖増加量の投与群間の差は、標準食事負荷試験でみられた投与群間の差と比較して明らかに小さかった（2.7.3.3.2.1.4 項及び 2.7.3.3.2.1.5 項参照）。

治験薬投与下で発現した低血糖の単位時間あたりの発現件数については、重大な又は血糖値確定低血糖、ならびに食事時間に関連した重大な又は血糖値確定低血糖いずれについても、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられず、投与群間の比は 1 に近かった（Module 2.7.4.2.4.2.1）。

2.7.3.4.3.1.3　Faster aspart（食後投与）と faster aspart（食前投与）の比較

HbA1c、食後 1 時間及び 2 時間の血糖増加量（標準食事負荷試験）及び 1,5-AG のベースラインから 26 週（last in-trial value）までの変化の概要を表 2.7.3.4-13 に示す。重大な又は血糖値確定低血糖を食前投与と食後投与で比較した結果は、Module 2.7.4.2.4.2.1 に示す。

表 2.7.3.4-13　血糖コントロールに関するエンドポイントーin-trial 観察期間ー最大の解析対象集団（4131 試験）

	Faster Aspart (mealtime)		Faster Aspart (postmeal)		NovoRapid® (mealtime)	
HbA1c (%)	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**
At baseline	342	7.46 (0.68)	341	7.40 (0.60)	342	7.41 (0.79)
Last in-trial value	342	7.33 (0.79)	341	7.41 (0.75)	341	7.32 (0.81)
Change from baseline	342	-0.12 (0.64)	341	0.005 (0.64)	341	-0.09 (0.65)
1-hour PPG increment (meal test) (mg/dL)						
At baseline	341	94.16 (64.29)	341	88.38 (61.26)	339	93.21 (65.21)
Last in-trial value	333	74.57 (53.22)	332	107.05 (62.95)	329	90.52 (56.61)
Change from baseline	332	-20.30 (72.86)	332	18.75 (63.67)	326	-2.74 (68.18)
2-hour PPG increment (meal test) (mg/dL)						
At baseline	339	102.93 (82.24)	340	96.91 (88.28)	336	103.16 (87.22)
Last in-trial value	331	95.69 (74.49)	332	104.51 (84.86)	328	101.67 (83.47)
Change from baseline	328	-8.51 (85.40)	331	7.55 (90.31)	323	-0.15 (92.72)
1,5-AG (ug/ml)						
At baseline	341	4.72 (3.28)	336	4.59 (2.75)	339	4.71 (2.86)
Last in-trial value	342	4.93 (3.30)	341	4.45 (3.10)	341	4.91 (3.62)
Change from baseline	341	0.22 (2.23)	336	-0.15 (2.10)	338	0.22 (2.25)

Faster aspart（食後投与）群の HbA1c、食後 1 時間及び 2 時間の血糖増加量及び 1,5-AG のベースラインからの変化量の結果は、faster aspart（食前投与）群と比較して良好なものではなかった。Faster aspart（食前投与）群と faster aspart（食後投与）群の差は、食後 1 時間の血糖増加量において最も顕著であった（図 2.7.3.3-4）。2.7.3.4.3.1.2 項で述べたとおり、標準食事負荷試験は 7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルよりも特別な条件下で実施されたものであり、7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルに基づく食後血糖増加量の差は明らかに小さかった。得られた結果は、同じ製剤を 20 分の差で投与した場合と比較した際に予測されるものであった。結果的に、faster aspart を食後投与した場合の HbA1c を指標とした全般的な血糖コントロールに大きな影響を及ぼすことはなかった。

2.7.3.4.3.2　4101 試験（小児及び青年期 1 型糖尿病患者）

概して、faster aspart の食後投与をノボラピッド®注又は faster aspart の食前投与と比較した場合、有効性及び安全性について小児被験者（4101 試験）と成人被験者（4131 試験）で予測されない違いはみられなかった（表 2.7.3.4-14）。

4101 試験では、HbA1c のベースラインからの変化量を指標としたノボラピッド®注に対する faster aspart の食後投与の非劣性が検証された（2.7.3.3.2.1.1 項）。8-8 点血糖自己測定値プロファイルの評価に基づくと、3 食すべての食後 1 時間の血糖増加量のベースラインからの変化量に faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であったが、各食事時では統計的な有意差はみられなかった（2.7.3.3.2.1.5 項）。

表 2.7.3.4-14　血糖コントロールに関するエンドポイントーin-trial 観察期間ー最大の解析対象集団（4101 試験）

	Faster Aspart (mealtime)		**Faster Aspart (postmeal)**		**NovoRapid® (mealtime)**	
HbA1c (%)	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**
At baseline	260	7.57 (0.80)	259	7.58 (0.84)	258	7.53 (0.83)
Last in-trial value	259	7.63 (0.91)	259	7.91 (0.97)	258	7.76 (1.04)
Change from baseline	259	0.06 (0.80)	259	0.33 (0.83)	258	0.23 (0.82)
1-hour PPG increment for “all meals” (8-8-point self-measured plasma glucose profile) (mg/dL)						
At baseline	210	21.64 (48.70)	219	18.14 (44.73)	213	17.40 (45.91)
Last in-trial value	226	6.03 (36.94)	224	28.80 (40.56)	229	20.52 (41.87)
Change from baseline	196	-16.60 (52.62)	197	10.01 (51.96)	202	2.48 (49.49)

治験薬投与下で発現した低血糖については、重大な又は血糖値確定低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群で同様であった（Module 2.7.4.2.4.2.2）。

2.7.3.4.4　まとめ

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

4131 試験及び 4101 試験の結果を考慮すると、faster aspart は Basal-Bolus 療法における Bolus インスリンとして有用であり、糖尿病患者にとって、新たな選択肢となるインスリン製剤になると考えられる。4131 試験及び 4101 試験では、faster aspart の食後投与をノボラピッド®注と比較することを事前に規定しており、その結果に基づくと、faster aspart は食後投与〔4131 試験では「食事終了時（食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）に投与する」、4101 試験では「食事開始後 20 分に投与する」〕が可能であり、全般的な効果に影響を与えることなく、かつ低血糖の発現リスクを高めることもなかった。したがって、faster aspart は食前又は食後のいずれの投与も選択することができる製剤である。

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

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

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 曝露期間

日本人 1 型糖尿病患者では 26 週まで、非日本人 1 型糖尿病患者では 52 週まで faster aspart の曝露を受けている。4131 試験（成人 1 型糖尿病患者）では、被験者の大部分が、少なくとも 24 週間、faster aspart（食前投与）（98%、342 例中 342 例）又は faster aspart（食後投与）（97%、341 例中 332 例）の投与を受けた〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.4〕。4101 試験（小児及び青年期の 1 型糖尿病患者）では、被験者の大部分が、少なくとも 24 週間 faster aspart（食前投与）（98%、261 例中 255 例）又は faster aspart（食後投与）（97%、258 例中 251 例）の投与を受けた〔Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.4〕。3852 試験（成人 1 型糖尿病患者）では、被験者の大部分が、少なくとも 49 週間 faster aspart（食前投与）（89%、386 例中 343 例）の投与を、又は少なくとも 25 週間 faster aspart（食後投与）（93%、377 例中 350 例）の投与を受けた〔Trial 3852-52w（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.3〕。3854 試験（インスリンポンプを使用した成人 1 型糖尿病患者）では、被験者の大部分が、少なくとも 12 週間、faster aspart（98%、236 例中 231 例）の投与を受けた〔Trial 3854（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.4〕。

ノボラピッド®注は 10 年以上にわたって世界各国で使用されており、その有効性及び安全性プロファイルは十分に確立されている。したがって、faster aspart の投与を受けた被験者数及び曝露期間は、長期有用性を評価するのに十分であると考えられた。

2.7.3.5.2 インスリン抗体の産生

インスリン抗体が産生されると、抗体による中和作用のため、薬剤の曝露量が減少し有効性が低下する可能性がある。さらに、血糖コントロールを維持するためにインスリン投与量を増量する必要が出てくる。新しいインスリン製剤又は既存のインスリン（有効成分）で新しい処方の製剤の曝露により、抗体産生が引き起こされることがある。Faster aspart の効果の持続及び長期安全性の評価の一部として、1 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の検証的臨床試験（4131 試験及び 4101 試験）において、インスリン アスパルトに対する特異抗体及びヒトインスリンに対する交叉抗体を測定した。抗体の結果は、%B/T 値で示され、この値は検体内の抗インスリン抗体量と比例している。抗体の測定方法に関する詳細は Module 2.7.1.1.3.2 を参照のこと。抗体評価の詳細は Module 2.7.4.3.2 を参照のこと。

4131 試験では、これまでにインスリン治療を受けていたことから、3 つの投与群のいずれにおいても、大部分の被験者がベースラインでインスリン抗体を有していた。ベースライン、投与後 12 週及び 26 週において、インスリン アスパルト特異抗体の平均、ヒトインスリンに対する交叉抗体の平均及び総インスリン アスパルト抗体（特異抗体及びヒトインスリン交叉抗体の合計）の平均に、3 つの投与群で違いはなかった。詳細は Module 2.7.4.3.2.2 を参照のこと。

4101 試験では、ベースライン、投与後 12 週及び 26 週において、インスリン アスパルト特異抗体の平均、ヒトインスリンに対する交叉抗体の平均及び総インスリン アスパルト抗体（特異抗体及びヒト

インスリン交叉抗体の合計）の平均に、3 つの投与群で違いはなかった。3 つの投与群を通じて、インスリン アスパルト特異抗体の平均は、ベースラインから 12 週でわずかに変化し、12 週から 26 週でやや減少した。詳細は Module 2.7.4.3.2.2 を参照のこと。

HbA1c〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.3.5.79, 14.3.5.84 及び 14.3.5.89, Trial 4101（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.3.5.77, 14.3.5.82 及び 14.3.5.87 ならびに Safety Appendix 4（M 5.3.5.1）Figure 65～70〕及び Bolus 及び 1 日総インスリン投与量〔Trial 4131（M 5.3.5.1）EOT Figures 14.3.5.80～14.3.5.83, 14.3.5.85～14.3.5.88 及び 14.3.5.90～14.3.5.93 ならびに Trial 4101（M 5.3.5.1） EOT Figures 14.3.5.78～14.3.5.81, 14.3.5.83～14.3.5.86 及び 14.3.5.88～14.3.5.91〕に対する抗体（インスリン アスパルト特異抗体、ヒトインスリンに対する交叉抗体及び総インスリン アスパルト抗体）の影響について、散布図を用いて検討した。散布図での評価に基づくと、抗体価が高くなることと HbA1c 高値又は増加に明らかな関連はみられなかった。また、抗体価が高くなることとインスリン投与量が多くなることにも関連はみられなかった。このことは、Spearman の相関係数が低値（範囲：-0.20～0.10）であることでも支持されており、HbA1c 又は投与量（Bolus インスリン投与量及び 1 日総インスリン投与量）に対するインスリン抗体の臨床的に意味のある影響はないことを示唆している（表 2.7.3.5-1～表 2.7.3.5-4）。

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

表 2.7.3.5-1 HbA1c と抗体の間の Spearman の相関係数（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)	Total
Anti-insulin aspart antibodies cross-reacting to human insulin (% B/T)				
HbA1c (%)				
N	333	331	331	995
r	0.06	0.03	-0.06	0.02
Change in HbA1c (%)				
N	333	331	331	995
r	0.06	-0.05	-0.02	0.00
Anti-insulin aspart specific antibodies (% B/T)				
HbA1c (%)				
N	332	330	331	993
r	0.01	-0.11	-0.11	-0.07
Change in HbA1c (%)				
N	332	330	331	993
r	0.02	-0.05	-0.18	-0.06
Total anti-insulin aspart antibodies (% B/T)				
HbA1c (%)				
N	332	330	331	993
r	0.05	0.01	-0.09	-0.01
Change in HbA1c (%)				
N	332	330	331	993
r	0.05	-0.05	-0.09	-0.02

N: Number of subjects
r: Spearman Correlation Coefficient.
Antibodies, HbA1c (%), change in HbA1c (%), are based on observed values 26 weeks after randomisation.
The analysis is based upon Spearman pairwise correlation coefficient between antibody and each parameter. Each treatment group is analysed separately.

表 2.7.3.5-2 インスリン投与量と抗体の間の Spearman の相関係数（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)	Total
Anti-insulin aspart antibodies cross-reacting to human insulin (% B/T)				
Daily bolus insulin dose (U/kg)				
N	317	312	302	931
r	-0.04	-0.01	0.06	0.00
Total daily insulin dose (U/kg)				
N	316	311	302	929
r	-0.02	0.03	0.08	0.03
Anti-insulin aspart specific antibodies (% B/T)				
Daily bolus insulin dose (U/kg)				
N	316	311	302	929
r	0.10	0.09	-0.05	0.05
Total daily insulin dose (U/kg)				
N	315	310	302	927
r	0.07	0.04	-0.06	0.02
Total anti-insulin aspart antibodies (% B/T)				
Daily bolus insulin dose (U/kg)				
N	316	311	302	929
r	0.01	0.03	0.04	0.02
Total daily insulin dose (U/kg)				
N	315	310	302	927
r	0.02	0.04	0.06	0.04

N: Number of subjects
r: Spearman Correlation Coefficient.
Antibodies, daily bolus insulin dose (U/kg) and total daily dose (U/kg) are based on observed values 26 weeks after randomisation.
The analysis is based upon Spearman pairwise correlation coefficient between antibody and each parameter. Each treatment group is analysed separately.

表 2.7.3.5-3 HbA1c と抗体の間の Spearman の相関係数（4101 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)	Total
Anti-insulin aspart antibodies cross-reacting to human insulin (% B/T)				
HbA1c (%)				
N	249	250	250	749
r	-0.10	-0.12	0.08	-0.04
Change in HbA1c (%)				
N	249	250	250	749
r	-0.03	-0.20	-0.04	-0.08
Anti-insulin aspart specific antibodies (% B/T)				
HbA1c (%)				
N	249	250	250	749
r	-0.03	-0.04	0.07	0.00
Change in HbA1c (%)				
N	249	250	250	749
r	-0.02	-0.10	0.04	-0.03
Total anti-insulin aspart antibodies (% B/T)				
HbA1c (%)				
N	248	250	250	748
r	-0.11	-0.12	0.09	-0.04
Change in HbA1c (%)				
N	248	250	250	748
r	-0.05	-0.18	-0.04	-0.08

N: Number of subjects
r: Spearman Correlation Coefficient.
Antibodies, HbA1c (%), change in HbA1c (%), daily bolus insulin dose (U/kg) and total daily dose (U/kg) are based on observed values 26 weeks after randomisation.
The analysis is based upon Spearman pairwise correlation coefficient between antibody and each parameter. Each treatmentgroup is analysed separately.

表 2.7.3.5-4 インスリン投与量と抗体の間の Spearman の相関係数（4101 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)	Total
Anti-insulin aspart antibodies cross-reacting to human insulin (% B/T)				
Daily bolus insulin dose (U/kg)				
N	244	244	244	732
r	-0.05	-0.04	0.09	-0.00
Total daily insulin dose (U/kg)				
N	244	244	244	732
r	-0.09	-0.12	0.07	-0.05
Anti-insulin aspart specific antibodies (% B/T)				
Daily bolus insulin dose (U/kg)				
N	244	244	244	732
r	0.01	0.05	0.03	0.03
Total daily insulin dose (U/kg)				
N	244	244	244	732
r	0.05	0.04	0.04	0.04
Total anti-insulin aspart antibodies (% B/T)				
Daily bolus insulin dose (U/kg)				
N	243	244	244	731
r	-0.03	-0.03	0.08	0.01
Total daily insulin dose (U/kg)				
N	243	244	244	731
r	-0.07	-0.10	0.06	-0.04

N: Number of subjects
r: Spearman Correlation Coefficient.
Antibodies, HbA1c (%), change in HbA1c (%), daily bolus insulin dose (U/kg) and total daily dose (U/kg) are based on observed values 26 weeks after randomisation.
The analysis is based upon Spearman pairwise correlation coefficient between antibody and each parameter. Each treatment group is analysed separately.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 ベースライン及び 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの年齢別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）

Factor Level	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Last in-trial value N	Last in-trial value Mean (SD)	Change N	Change Mean (SD)
Age at baseline (years)						
Japanese Subgroup						
18 - <65 years						
Faster aspart (meal)	69	7.43 (0.6)	69	7.27 (0.8)	69	-0.16 (0.6)
Faster aspart (post)	71	7.33 (0.7)	71	7.25 (0.8)	71	-0.08 (0.6)
NovoRapid (meal)	75	7.24 (0.6)	75	7.11 (0.7)	75	-0.13 (0.5)
>= 65 years						
Faster aspart (meal)	4	7.03 (0.3)	4	6.43 (0.6)	4	-0.60 (0.4)
Faster aspart (post)	18	7.37 (0.6)	18	7.29 (0.8)	18	-0.08 (0.9)
NovoRapid (meal)	8	7.53 (0.5)	8	7.11 (0.6)	8	-0.41 (0.6)
Entire Trial Population						
18 - <65 years						
Faster aspart (meal)	322	7.45 (0.7)	322	7.35 (0.8)	322	-0.10 (0.6)
Faster aspart (post)	319	7.41 (0.6)	319	7.42 (0.7)	319	0.01 (0.6)
NovoRapid (meal)	323	7.41 (0.8)	322	7.33 (0.8)	322	-0.08 (0.7)
>= 65 years						
Faster aspart (meal)	20	7.49 (0.5)	20	7.10 (0.6)	20	-0.39 (0.4)
Faster aspart (post)	22	7.35 (0.6)	22	7.27 (0.8)	22	-0.08 (0.8)
NovoRapid (meal)	19	7.40 (0.5)	19	7.08 (0.5)	19	-0.32 (0.5)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last in-trial value contains the last available measurement in the in-trial period.

表 2.7.3.6-2 ベースライン及び 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの BMI 別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）

Factor Level	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Last in-trial value N	Last in-trial value Mean (SD)	Change N	Change Mean (SD)
BMI at baseline (kg/m^2)						
Japanese Subgroup						
< 25 kg/m^2						
Faster aspart (meal)	52	7.37 (0.6)	52	7.22 (0.8)	52	-0.15 (0.6)
Faster aspart (post)	64	7.27 (0.6)	64	7.27 (0.7)	64	0.00 (0.6)
NovoRapid (meal)	63	7.24 (0.6)	63	7.10 (0.6)	63	-0.13 (0.5)
>= 25 - < 30 kg/m^2						
Faster aspart (meal)	18	7.49 (0.7)	18	7.23 (0.9)	18	-0.27 (0.6)
Faster aspart (post)	21	7.44 (0.7)	21	7.20 (0.9)	21	-0.24 (0.8)
NovoRapid (meal)	18	7.32 (0.7)	18	7.09 (0.7)	18	-0.23 (0.5)
>= 30 kg/m^2						
Faster aspart (meal)	3	7.47 (0.6)	3	7.17 (0.4)	3	-0.30 (0.3)
Faster aspart (post)	4	7.95 (1.0)	4	7.38 (0.6)	4	-0.58 (0.6)
NovoRapid (meal)	2	7.90 (0.6)	2	7.55 (0.1)	2	-0.35 (0.6)
Entire Trial Population						
< 25 kg/m^2						
Faster aspart (meal)	190	7.44 (0.7)	190	7.31 (0.8)	190	-0.12 (0.7)
Faster aspart (post)	185	7.39 (0.6)	185	7.41 (0.7)	185	0.02 (0.6)
NovoRapid (meal)	194	7.41 (0.9)	193	7.29 (0.8)	193	-0.12 (0.7)
>= 25 - < 30 kg/m^2						
Faster aspart (meal)	105	7.51 (0.7)	105	7.36 (0.8)	105	-0.15 (0.6)
Faster aspart (post)	104	7.38 (0.6)	104	7.42 (0.9)	104	0.05 (0.7)
NovoRapid (meal)	99	7.34 (0.7)	99	7.30 (0.8)	99	-0.04 (0.6)
>= 30 kg/m^2						
Faster aspart (meal)	47	7.41 (0.6)	47	7.35 (0.7)	47	-0.06 (0.6)
Faster aspart (post)	52	7.50 (0.5)	52	7.37 (0.6)	52	-0.13 (0.5)
NovoRapid (meal)	49	7.58 (0.6)	49	7.45 (0.8)	49	-0.13 (0.5)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last in-trial value contains the last available measurement in the in-trial period.

表 2.7.3.6-3 ベースライン及び 26 週（last in-trial value）の HbA1c（%）（ベースラインの糖尿病罹病期間別）－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団（4131 試験）

Factor Level	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Last in-trial value N	Last in-trial value Mean (SD)	Change N	Change Mean (SD)
Duration of diabetes at baseline (years)						
Japanese Subgroup						
< 15						
Faster aspart (meal)	46	7.50 (0.6)	46	7.28 (0.8)	46	-0.21 (0.6)
Faster aspart (post)	61	7.40 (0.7)	61	7.30 (0.8)	61	-0.10 (0.7)
NovoRapid (meal)	45	7.33 (0.6)	45	7.14 (0.7)	45	-0.19 (0.5)
>= 15						
Faster aspart (meal)	27	7.25 (0.6)	27	7.11 (0.7)	27	-0.14 (0.6)
Faster aspart (post)	28	7.20 (0.5)	28	7.16 (0.7)	28	-0.04 (0.6)
NovoRapid (meal)	38	7.20 (0.6)	38	7.08 (0.6)	38	-0.12 (0.5)
Entire Trial Population						
< 15						
Faster aspart (meal)	177	7.51 (0.7)	177	7.36 (0.8)	177	-0.16 (0.7)
Faster aspart (post)	190	7.42 (0.6)	190	7.40 (0.8)	190	-0.02 (0.7)
NovoRapid (meal)	175	7.44 (0.9)	174	7.31 (0.9)	174	-0.14 (0.8)
>= 15						
Faster aspart (meal)	165	7.39 (0.6)	165	7.31 (0.7)	165	-0.08 (0.6)
Faster aspart (post)	151	7.39 (0.6)	151	7.43 (0.7)	151	0.04 (0.6)
NovoRapid (meal)	167	7.38 (0.7)	167	7.33 (0.7)	167	-0.05 (0.5)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last in-trial value contains the last available measurement in the in-trial period.

表 2.7.3.6-4　1 日 Bolus インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	200	191	206
Daily bolus insulin dose (U)			
Visit 11 (Week 1)			
N	190	179	192
Mean (SD)	28.9 (16.8)	27.8 (14.1)	29.0 (15.6)
Median	24.8	23.7	25.0
Min ; Max	8.0 ; 150.0	6.0 ; 113.0	6.0 ; 99.3
Last on-treatment value			
N	200	190	204
Mean (SD)	35.4 (21.2)	34.0 (19.7)	37.7 (24.1)
Median	32.0	30.0	30.7
Min ; Max	6.7 ; 167.0	5.0 ; 142.0	6.3 ; 129.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last on-treatment value contains the last available measurement in the on-treatment period.

表 2.7.3.6-5　1 日 Bolus インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	142	150	136
Daily bolus insulin dose (U)			
Visit 11 (Week 1)			
N	123	132	132
Mean (SD)	23.0 (13.9)	23.4 (14.4)	24.0 (14.5)
Median	20.0	20.2	19.8
Min ; Max	6.7 ; 115.7	3.0 ; 102.0	7.0 ; 85.0
Last on-treatment value			
N	141	147	136
Mean (SD)	24.9 (14.5)	25.8 (16.7)	27.2 (18.1)
Median	21.0	21.7	21.3
Min ; Max	7.3 ; 98.0	5.5 ; 130.0	5.7 ; 133.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last on-treatment value contains the last available measurement in the on-treatment period.

表 2.7.3.6-6　Basal インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	200	191	206
Daily basal insulin dose (U)			
Visit 11 (Week 1)			
N	196	182	196
Mean (SD)	25.4 (14.5)	26.2 (16.3)	26.2 (14.5)
Median	22.0	21.8	22.5
Min ; Max	6.0 ; 94.0	6.0 ; 148.0	4.0 ; 80.0
Last on-treatment value			
N	200	190	204
Mean (SD)	26.4 (15.6)	26.1 (16.5)	27.8 (17.4)
Median	23.0	20.0	24.0
Min ; Max	6.0 ; 87.0	7.0 ; 142.0	5.0 ; 146.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last on-treatment value contains the last available measurement in the on-treatment period.

表 2.7.3.6-7　Basal インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	142	150	136
Daily basal insulin dose (U)			
Visit 11 (Week 1)			
N	139	147	136
Mean (SD)	25.9 (15.0)	28.4 (15.7)	25.8 (15.9)
Median	23.0	26.0	23.0
Min ; Max	5.0 ; 96.0	4.0 ; 106.0	6.0 ; 96.0
Last on-treatment value			
N	142	149	136
Mean (SD)	27.0 (17.8)	28.9 (17.1)	26.3 (17.2)
Median	23.0	26.0	22.0
Min ; Max	7.0 ; 120.0	2.0 ; 128.0	6.0 ; 122.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last on-treatment value contains the last available measurement in the on-treatment period.

表 2.7.3.6-8　1 日総インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	200	191	206
Total daily insulin dose (U)			
Visit 11 (Week 1)			
N	189	178	192
Mean (SD)	54.3 (27.4)	53.3 (23.0)	55.3 (25.3)
Median	48.0	48.0	49.0
Min ; Max	17.0 ; 232.0	17.7 ; 154.0	16.0 ; 137.0
Last on-treatment value			
N	200	190	204
Mean (SD)	61.8 (32.0)	60.1 (30.7)	64.9 (35.2)
Median	54.0	51.0	54.2
Min ; Max	16.0 ; 243.0	15.3 ; 233.0	14.5 ; 179.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last on-treatment value contains the last available measurement in the on-treatment period.

表 2.7.3.6-9　1 日総インスリン投与量（実投与量）（単位）の記述統計量－フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	142	150	136
Total daily insulin dose (U)			
Visit 11 (Week 1)			
N	123	131	132
Mean (SD)	48.3 (25.6)	52.0 (25.7)	49.8 (27.1)
Median	40.3	45.3	41.4
Min ; Max	18.0 ; 207.7	13.3 ; 164.0	18.0 ; 171.7
Last on-treatment value			
N	141	146	136
Mean (SD)	51.8 (29.5)	54.8 (29.3)	53.5 (30.9)
Median	44.7	48.0	45.2
Min ; Max	16.3 ; 216.0	10.7 ; 196.0	19.0 ; 202.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Last on-treatment value contains the last available measurement in the on-treatment period

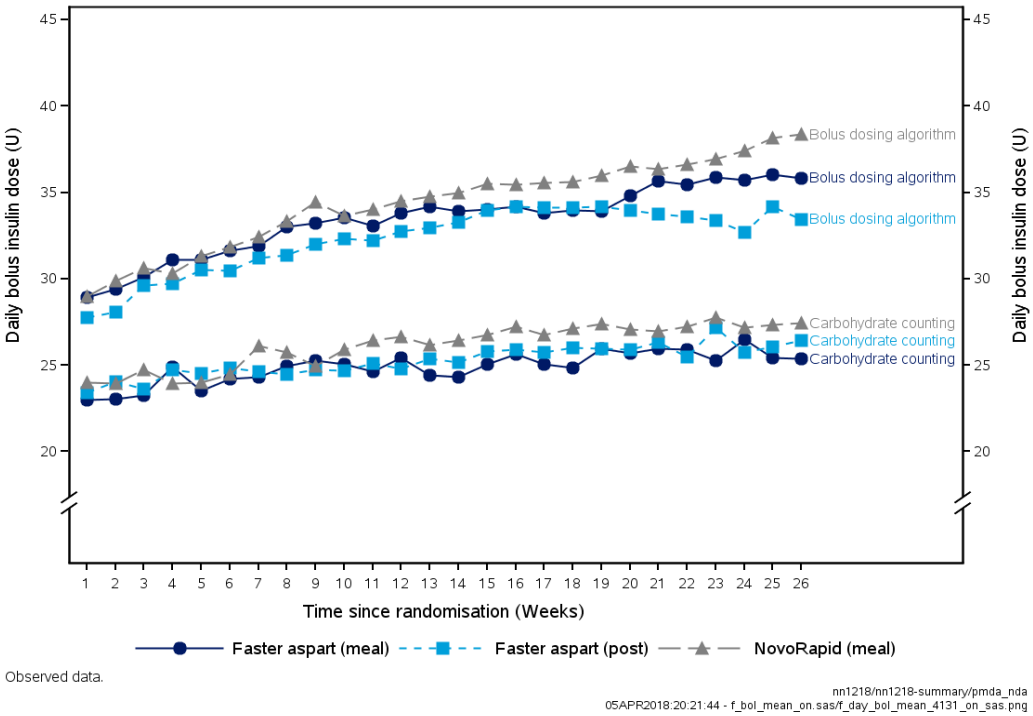


図 2.7.3.6-1　平均 1 日 Bolus インスリン投与量（単位/kg、実投与量）の投与週ごとの推移（インスリンの用量調節方法別）－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－全集団（4131 試験）

表 2.7.3.6-10　1 日総インスリン投与量の Basal/Bolus 比（単位/kg、実投与量）の要約－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－日本人集団及び全集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal) Basal (%) / Bolus (%)	Faster aspart (post) Basal (%) / Bolus (%)	NovoRapid (meal) Basal (%) / Bolus (%)
Japanese subgroup			
Visit 10 (Week 0)	42 / 58	44 / 56	44 / 56
Visit 36 (Week 26)	37 / 63	38 / 62	38 / 62
Entire trial population			
Visit 10 (Week 0)	49 / 51	50 / 50	48 / 52
Visit 36 (Week 26)	45 / 55	45 / 55	43 / 57

Observed data.

表 2.7.3.6-11　1 日総インスリン投与量の Basal/Bolus 比（単位/kg、実投与量）の要約－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団－日本人集団及び全集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal) Basal (%) / Bolus (%)	Faster aspart (post) Basal (%) / Bolus (%)	NovoRapid (meal) Basal (%) / Bolus (%)
Japanese subgroup			
Visit 14 (Week 0)	41 / 59	36 / 64	40 / 60
Visit 40 (Week 26)	35 / 65	34 / 66	40 / 60
Entire trial population			
Visit 14 (Week 0)	47 / 53	47 / 53	46 / 54
Visit 40 (Week 26)	47 / 53	46 / 54	47 / 53

Observed data.

参考文献

1 日本医薬品添加剤協会.医薬品添加物事典. 薬事日報社. 2016
2 Tomen America Inc. 1,5-anhydroglucitol (15AG) assay. 2003.
3 Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, Kawasaki T, Sekino N, Funato H et al. Clinical usefulness of serum 1,5-anhydroglucitol in monitoring glycaemic control. Lancet 1996; 347(9014):1514-1518.
4 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9, Current step 4 version. 5 Feb 1998.
5 国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
6 Joslin Diabetes Center. Management of Insulin Pump Therpy, Adult Provider Study Guidebook, current version.