

審査報告書

令和元年7月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①フィアスプ注 フレックスタッチ、②同注 ペンフィル、③同注 100 単位/mL
[一般名] インスリン アスパルト（遺伝子組換え）
[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成30年9月28日
[剤形・含量] ①1 筒（3 mL）中にインスリン アスパルト（遺伝子組換え）を 300 単位含有する水性注射剤
②1 カートリッジ（3 mL）中にインスリン アスパルト（遺伝子組換え）を 300 単位含有する水性注射剤
③1 バイアル（10 mL）中にインスリン アスパルト（遺伝子組換え）を 1000 単位含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（5）新剤形医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のインスリン療法が適応となる糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法及び用量]

①②

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日0.5～1.5単位/kgである。

③

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日0.5～1.5単位/kgである。

必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。また、必要に応じ静脈内注射を行う。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年6月19日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①フィアスブ注フレックスタッチ、②同注ペンフィル、③同注 100 単位/mL
- [一般名] インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
- [申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日
- [剤形・含量] ①1 筒 (3 mL) 中にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 300 単位含有する水性注射剤
- ②1 カートリッジ (3 mL) 中にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 300 単位含有する水性注射剤
- ③1 バイアル (10 mL) 中にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 1000 単位含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

[申請時の用法・用量]

①②

本剤は、毎食直前又は直後に持続型インスリン製剤と併用して皮下注射する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は 1 回 2~20 単位を投与する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4~100 単位である。

小児では、投与量は患者の状態により個別に決定し、適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 0.5~1.5 単位/kg である。

但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

③

本剤は超速効型インスリンアナログ製剤である。毎食直前又は直後に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。

通常、成人では、初期は 1 回 2~20 単位を投与する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4~100 単位である。

小児では、投与量は患者の状態により個別に決定し、適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 0.5~1.5 単位/kg である。

但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

本剤はポータブルインスリン輸液ポンプを用いて投与することができる。また、必要に応じ静脈内注射を行う。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	20
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	52
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	52

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリン アスパルト（遺伝子組換え）を有効成分とし、本邦では同一有効成分のインスリン製剤として、ノボラピッド注 フレックスペン、ノボラピッド注 ペンフィル、ノボラピッド注 100 単位/mL、ノボラピッド注 イノレット、ノボラピッド注 フレックスタッチ等が承認されている。

インスリン治療中に Bolus インスリンを食事予定前に投与したものの、実際に食事を開始する時間が遅延した場合や、予定食事量を摂取できなかった場合には、低血糖を引き起こす可能性がある。そのため、既承認の Bolus インスリンは食前投与で良好な血糖コントロールが得られるにもかかわらず、敢えて食事を開始してから注射を行うこともある状況であり、医療現場では食事開始後であっても投与可能な Bolus インスリン製剤が求められている。

本剤は、血糖降下作用がより速く発現するようにノボラピッドの処方を変更した製剤であり、添加剤であるニコチン酸アミドにより本薬の皮下投与後初期の吸収が速くなり、インスリン作用の発現がノボラピッドより速くなると考えられている。これにより、食事開始後でも投与可能な Bolus インスリン製剤として、低血糖発現のリスクを高めることなく、食後血糖や全般的な血糖コントロールを改善することができることを期待し、開発が行われた。

今般、申請者は、臨床試験成績等によりインスリン療法が適応となる糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、2019 年 6 月現在、本剤は、欧米を含む 43 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、日本薬局方 インスリン アスパルト（遺伝子組換え）であり、既承認のノボラピッド注 フレックスペン（承認番号：22000AMX02124000）等に用いられている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL あたりインスリン アスパルト（遺伝子組換え）100 単位を含有する注射剤であり、添加剤としてリン酸水素二ナトリウム二水和物、m-クレゾール、フェノール、濃グリセリン、L-アルギニン塩酸塩、酢酸亜鉛、ニコチン酸アミド、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が含まれる。

製剤は、ガラス製バイアルに薬液を 10 mL 充填したバイアル製剤（フィアスプ注 100 単位/mL）及びガラス製カートリッジに薬液を 3 mL 充填したカートリッジ製剤（フィアスプ注ペンフィル）、並びに予め薬液を 3 mL 充填したガラス製カートリッジが専用のペン型注入器に装着されたコンビネーション製品（フィアスプ注フレックスタッチ）の 3 品目である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤化（添加剤の溶解・原薬の溶解・薬液調製・無菌ろ過）、充てん、検査、ペン型注入器への組込み（フィアスプ注フレックスタッチのみ）、包装・表示、試験及び保管工程からなる。重要工程は、製剤化、充てん及び検査工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、主に処方（含量）及び製造スケールの変更が行われた。一部の第 I 相試験では、申請製剤と含量が異なる製剤（製剤 R）も用いられたが、第 III 相試験を含むその他の臨床試験では申請製剤のみが用いられた。製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、pH、確認試験（HPLC）、純度試験（HPLC、HPLC）、亜鉛含量（）、フェノール及び m-クレゾールの確認試験及び含量（HPLC）、ニコチン酸アミドの確認試験及び含量（HPLC）、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、注入量精度（フィアスプ注フレックスタッチのみ）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 1 のとおりである。

表 1 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3°C	30 カ月	 ゴム ^{b)} 栓及びガラス製バイアル又は ゴム ^{b)} ディスク付属キャップ及び ゴム製 プランジャー付きのガラス製カートリッジ
加速試験	3	25±2°C	6 カ月	
光安定性試験	1 ^{a)}	総照度 143 万 lux・h 及び 近紫外放射エネルギー 585 W・h/m ²		

a)パイロットスケール

b) ゴム（製剤と接触する）とイソブレンゴムの 2 層から構成される

長期保存試験では、*Substance A、*Substance B 及び関連不純物の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、の低下傾向、*Substance A の増加、*Substance B、関連不純物及び *Substance C の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、バイアル又はカートリッジのみで保存した場合は光に不安定であったが、バイアル又はカートリッジを紙箱に入れた場合、及びカートリッジを専用ペン型注入器に組み込んだ場合は曝光から保護された。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてゴム栓（ゴム）及びガラス製バイアル、又はゴムディスク（ゴム）付属キャップ及びゴム製プランジャー付きのガラス製カートリッジを用い、紙箱又は専用ペン型注入器による遮光下、2~8°Cで保存するとき、30 カ月とされた。

2.3 QbD

製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の CQA の特定等により、品質の管理戦略が構築された。

・ CQA の特定

、採取容量、注入量精度（フィアスプ注フレックスタッチのみ）、*Substance A、*Substance B、関連不純物、*Substance C、、無菌、エンドトキシン、pH、等張性、防腐剤（フェノール及び m-クレゾール）、、性状、工程由来粒子、目的物質由来粒子

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は、ノボラピッドの初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤をブタに単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の本薬の測定にはLOCI法が用いられ、定量下限は5 pmol/Lであった。その他、本剤の投与後初期の吸収促進に関する機序を検討するための薬物動態試験の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収 (CTD4.2.2.2-1)

雌性ブタに本剤又はノボラピッドをそれぞれ1.0 nmol/kg皮下投与したときの血漿中の本薬の薬物動態パラメータは、表2のとおりであった。

表2 雌性ブタに本剤又はノボラピッドを1.0 nmol/kg皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (pmol/L)	t _{max} (min)	AUC _{0-inf} (pmol·min/L)	AUC _{0-15 min} (pmol·min/L)	AUC _{0-60 min} (pmol·min/L)	AUC _{0-15 min} /AUC _{0-60 min} (%)
本剤	987±527	12 [3, 60]	46200±11998	8477±4495	29980±10270	27±7
ノボラピッド	968±594	30 [12, 60]	51607±13172	4682±3096	30308±12855	15±6

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、各群8例 (1例あたりに各製剤が2回ずつ皮下投与された)

C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-inf}: 投与後0~無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-60 min}: 投与後0~15分又は60分までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-15 min}/AUC_{0-60 min}: AUC_{0-60 min}に対するAUC_{0-15 min}の比

4.2 分布

分布に関する試験は実施されていない。

4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の吸収に対するニコチン酸アミドの影響について

申請者は、以下のように説明している。本剤を皮下投与したときの投与後初期における本薬の曝露量について、ノボラピッドを皮下投与したときと比較した結果、ノボラピッド及び本剤の血漿中本薬のAUC_{0-15 min} (平均値、以下同様) は4682及び8477 pmol·min/L、AUC_{0-15 min}/AUC_{0-60 min}の比は15及び27%であり、ノボラピッドと比較して本剤ではより投与後初期の本薬の曝露量が高かった (表2)。本剤の投与後初期における本薬の吸収を促進させる機序について検討した結果、ヒト皮膚微小血管内皮細胞単層膜を用いた本薬の透過性の検討では、XXXXXXXXXXを含有する処方において、ニコチン酸アミド存在下では非存在下と比較して、内皮細胞透過速度が増加し、試験開始後0~15分と0~60分の各累積透過量

の比も増加する傾向が認められたことから（表 6）、ニコチン酸アミドが本薬のモノマーへの解離を促進し、内皮を介して透過速度を速めるものと推測された。また、投与部位での血液灌流量に対するニコチン酸アミドの影響について検討した結果、ブタの皮下動脈を収縮処理した上でニコチン酸アミドを添加したところ、皮下動脈の血管を弛緩させる作用が認められ（CTD4.2.2.7-2）、さらにブタにニコチン酸アミドを投与したところ、生理食塩水投与時と比較して皮膚血液灌流量の増加が認められた（CTD4.2.2.7-3 及び 4.2.2.7-4）。したがって、本剤に含有するニコチン酸アミドの影響によって、皮下投与後における本薬のモノマーへの解離の促進、及び投与部位における血管弛緩作用及び血流の増加が、本薬の吸収の促進に寄与している可能性があると考えられる。

機構は、本薬の吸収に対するニコチン酸アミドの影響について、得られた非臨床薬物動態試験及びヒト生体試料を用いた試験の成績を踏まえ、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、新たに局所刺激性試験の成績が提出された。

5.1 局所刺激性試験

ラットを用いた単回及び 28 日間反復皮下投与局所刺激性試験、ウサギを用いた単回筋肉内、静脈内及び動脈内投与局所刺激性試験並びにミニブタを用いた単回皮下投与局所刺激性試験が実施された。本剤群で認められた投与部位の変化はいずれも生理食塩液又はノボラピッド群で認められた変化と同様であった（表 3）。

表 3 局所刺激性試験成績の概要

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	生理食塩液、ノボラピッド又は本剤 0.17 mL を単回又は 1 日 1 回 28 日間反復投与後及び休薬 2 週間後の投与部位局所反応を評価	発赤、線維化、筋繊維変性・再生、壊死、炎症出血 回復性：あり	4.2.3.6-1
雌ウサギ (NZW)	筋肉内	生理食塩液又は本剤 0.1 mL を単回投与 4 日後の投与部位局所反応を評価	筋繊維壊死・再生、炎症	4.2.3.6-2
	静脈内		壊死、炎症	
	動脈内		壊死、炎症、出血	
雌ミニブタ (Göttingen)	皮下	生理食塩液、ノボラピッド又は本剤の申請製剤と異なる処方 ^{a)} の製剤 0.1 mL を単回投与 2 及び 5 日後の投与部位局所反応を評価	炎症、出血	4.2.3.6-3 参考資料

a) 製剤中の本薬濃度は申請製剤と同じ (100 単位/mL) であるが、含まれる添加剤の種類及び濃度が異なる製剤

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性学的観点から本剤の臨床使用時における新たな懸念は認められないと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験で使用された製剤は、3930 試験及び 3978 試験では申請製剤と \blacksquare 含量が異なる製剤（製剤 R）も用いられたが、いずれの試験も申請製剤が用いられた。なお、以降においては、例えば NN1218-3949 試験を 3949 試験と記載するように、試験番号「NN1218-」を省略して記載する。

血清中の本薬の遊離体濃度の測定には、ELISA法が用いられ、定量下限は10 pmol/Lであった。血清中抗インスリンアスパルト抗体の検出には、RIA法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、海外で実施された投与部位別及び投与経路別の薬物動態を検討

した第I相試験（3949試験）の成績が提出された。

6.1.1 投与部位別及び投与経路別の薬物動態を検討した第I相試験（CTD5.3.1.1-1:3949 試験<2014年3月～6月>）

外国人健康成人（目標被験者数 20 例）を対象に、本剤を異なる投与部位（腹部、上腕部又は大腿部）及び異なる投与経路（皮下、筋肉又は静脈内）に投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 5 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、本剤 0.2 単位/kg を腹部、上腕部若しくは大腿部に単回皮下投与、大腿部に単回筋肉内投与又は本剤 0.02 単位/kg を単回静脈内投与とされ、各期の休薬期間は 3～12 日間とされた。

無作為に割り付けられた 22 例のうち、治験薬が投与された 21 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、FAS のうち、大腿部の皮下投与後の治験中止例 1 例（被験者からの申し出）、腹部及び上腕部の皮下投与並びに静脈内投与後の治験中止例 1 例（被験者からの申し出）を除く、皮下投与 20 例、筋肉内投与 19 例、静脈内投与では治験中止例 1 例（被験者からの申し出）を除く 20 例¹⁾が薬物動態²⁾及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。

本剤 0.2 単位/kg を腹部、上腕部、大腿部に単回皮下投与、大腿部に単回筋肉内投与又は本剤 0.02 単位/kg を単回静脈内投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

皮下投与について、それぞれの投与部位での C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比とその 95%信頼区間は、上腕部/腹部で 0.92 [0.74, 1.14] 及び 0.92 [0.84, 1.01]、大腿部/腹部で 0.70 [0.56, 0.87] 及び 0.93 [0.85, 1.01]、大腿部/上腕部で 0.76 [0.61, 0.95] 及び 1.00 [0.92, 1.09] であった。

絶対的バイオアベイラビリティについて、静脈内投与時に対するの腹部、上腕部、大腿部への皮下投与及び大腿部への筋肉内投与時の用量で補正した AUC_{0-inf} の幾何平均値の比とその 95%信頼区間は、それぞれ 0.83 [0.74, 0.93]、0.77 [0.68, 0.87]、0.77 [0.68, 0.87] 及び 0.58 [0.51, 0.65] であった。

表 4 本剤 0.2 単位/kg を単回皮下投与若しくは筋肉内投与又は本剤 0.02 単位/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	皮下投与			筋肉内投与	静脈内投与 (18 例)
	腹部 (20 例)	上腕部 (20 例)	大腿部 (20 例)	大腿部 (19 例)	
Onset of appearance (min)	2.79 [1.25, 5.03]	2.30 [1.12, 5.27]	3.44 [1.80, 5.92]	2.63 [1.13, 5.33]	—
Time to 50% C_{max} (min)	25.00 [12.00, 35.00]	18.00 [8.00, 30.00]	20.00 [12.00, 40.00]	14.00 [10.00, 35.00]	—
t_{max} (min)	55.00 [30.00, 100.00]	50.00 [30.00, 100.00]	57.50 [20.00, 210.00]	45.00 [25.00, 90.00]	—
AUC_{0-8h} (pmol·h/L)	—	—	—	—	128.66±41.67
AUC_{0-12h} (pmol·h/L)	1042.17±282.67	950.40±235.40	957.93±212.24	733.52±241.05	—
AUC_{0-inf} (pmol·h/L)	1043.95±282.85	955.88±237.09	963.20±213.97	735.86±244.84	128.66±41.67
C_0 (pmol/L)	—	—	—	—	2451.42±1025.35
C_{max} (pmol/L)	439.77±208.50	404.62±200.00	310.89±173.90	299.85±130.09	—
$t_{1/2}$ (min)	60.38±17.96	77.00±28.02	81.40±17.68	68.68±19.47	9.28±2.38 ^{a)}
CL (L/h/kg)	—	—	—	—	1.13±0.74

平均値±標準偏差、Onset of appearance、Time to 50% C_{max} 及び t_{max} は中央値 [範囲]、—：未算出

Onset of appearance：治験薬投与後の血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間

Time to 50% C_{max} ：最高血清中本薬濃度の 50% の濃度に到達する時間、 t_{max} ：最高血清中本薬濃度に到達する時間

AUC_{0-8h} 及び AUC_{0-12h} ：投与後 0～8 時間又は 12 時間までの血清中本薬濃度－時間曲線下面積

AUC_{0-inf} ：投与後 0～無限大時間までの血清中本薬濃度－時間曲線下面積

C_0 ：投与直後の本薬濃度、 C_{max} ：最高血清中本薬濃度、 $t_{1/2}$ ：血清中本薬の終末相半減期、CL：クリアランス

a) 20 例

1) $t_{1/2}$ については 20 例を対象に解析が行われた。

2) 静脈内投与に関して、 $t_{1/2}$ 以外の薬物動態パラメータについては、データ取得不十分 2 例を除く 18 例が解析対象とされた。

本剤 0.2 単位/kg を腹部、上腕部、大腿部に単回皮下投与、大腿部に単回筋肉内投与又は本剤 0.02 単位/kg を単回静脈内投与したときの薬力学的作用パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 本剤 0.2 単位/kg を単回皮下投与若しくは筋肉内投与又は本剤 0.02 単位/kg を単回静脈内投与したときの薬力学的作用パラメータ

パラメータ	皮下投与			筋肉内投与	静脈内投与 (20 例)
	腹部 (20 例)	上腕部 (20 例)	大腿部 (20 例)	大腿部 (19 例)	
tGIR _{max} (min)	141.00 [79.00, 304.00]	169.00 [68.00, 360.00]	169.00 [79.00, 293.00]	158.00 [68.00, 304.00]	23.00 [7.00, 30.00]
AUC _{GIR,0-8h} (mg/kg)	—	—	—	—	445.55±176.12
AUC _{GIR,0-12h} (mg/kg)	2507.70±639.00	2389.52±659.26	2418.68±641.53	2142.51±819.40	—
GIR _{max} (mg/kg/min)	9.37±3.20	8.07±2.86	7.93±2.60	7.67±3.45	4.49±2.02

平均値±標準偏差、tGIR_{max}は中央値 [範囲]、—：未算出

tGIR_{max}：最大グルコース注入速度に到達する時間

AUC_{GIR,0-8h}、AUC_{GIR,0-12h}：投与後 0～8 時間又は 12 時間までのグルコース注入速度-時間曲線下面積

GIR_{max}：最大グルコース注入速度

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、腹部皮下投与時で 15.0% (3/20 例) 及び 15.0% (3/20 例)、上腕部皮下投与時で 5.0% (1/20 例) 及び 5.0% (1/20 例)、大腿部皮下投与時で 10.0% (2/20 例) 及び 10.0% (2/20 例)、大腿部筋肉内投与時で 5.3% (1/19 例) 及び 5.3% (1/19 例)、静脈内投与時で 5.0% (1/20 例) 及び 5.0% (1/20 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図について、臨床問題となるような変動は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験 (3918 試験) 及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験 (3978 試験)、参考資料として海外臨床薬理試験 6 試験 (3887、3888、3889、3890、3891 及び 3921 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 (CTD5.3.2.3-1)

ヒト皮膚微小血管内皮細胞単層膜を用いて、 \blacksquare (\blacksquare mmol/L) 又はニコチン酸アミド (230 mmol/L) を含有する処方における本薬 (0.6 mmol/L) の透過性を検討した結果、表 6 のとおりであった。

表 6 本薬のヒト皮膚微小血管内皮細胞の透過性

処方		Papp (cm/s)	Flux (pmol/cm ² /min)	各累積透過量の比 (%)
\blacksquare 含有	ニコチン酸アミド非含有	$4.1 \times 10^{-6} \pm 1.3 \times 10^{-8}$	—	24.7±1.0
	ニコチン酸アミド含有	$5.2 \times 10^{-6} \pm 2.7 \times 10^{-7}$	—	33.2±5.0
\blacksquare 非含有	ニコチン酸アミド非含有	$9.5 \times 10^{-6} \pm 1.1 \times 10^{-6}$	—	36.8±3.8
	ニコチン酸アミド含有	$9.1 \times 10^{-6} \pm 5.3 \times 10^{-7}$	—	33.6±1.3
\blacksquare 含有	ニコチン酸アミド非含有	—	100.7±14.8	26.7±4.0
	ニコチン酸アミド含有	—	111.3±11.3	29.1±6.0
\blacksquare 非含有	ニコチン酸アミド非含有	—	207.0±36.1	25.2±3.9
	ニコチン酸アミド含有	—	188.2±14.6	24.7±1.5

平均値±標準偏差、—：未実施

Papp：見かけの透過速度、Flux：単層細胞の表面積あたりの本薬の累積量

各累積透過量の比：試験開始後 0～15 分と 0～60 分の各累積透過量の比

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 日本人 1 型糖尿病患者を対象とした試験 (CTD5.3.4.2-1 : 3918 試験 < 2013 年 8 月 ~ 2014 年 1 月 >)

日本人1型糖尿病患者（目標被験者数40例）を対象に、本剤又はノボラピッドをそれぞれ単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、Basal-Bolus療法を実施中の成人1型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた（①スクリーニング時の12カ月以上前からインスリン頻回注射法又はCSII療法による治療を実施しており、インスリン投与量の合計が1.2単位/kg/日未満及びBolusインスリン投与量が0.7単位/kg/日未満、②HbA1cが9.0%以下、③血中Cペプチドが0.3nmol/L以下、④BMIが18.5以上28.0kg/m²以下）。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、本剤又はノボラピッドを0.2単位/kg、腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は3～12日間とされた。

無作為に割り付けられた50例のうち、治験薬が投与された被験者43例が安全性解析対象集団及びFASとされた。FASのうち、本剤は43例、ノボラピッドは42例に投与され、薬物動態に関するデータ取得が不十分であった2例（本剤及びノボラピッド1例、本剤1例）を除く41例がそれぞれ薬物動態の解析対象集団とされた。また、本剤では43例、ノボラピッドでは治験中止例1例（グルコースクランプの導入期の血中グルコースのコントロール不良）を除く42例が薬力学的作用の解析対象集団とされた。

本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときの血清中本薬濃度の推移は図1、薬物動態パラメータは表7のとおりであった。

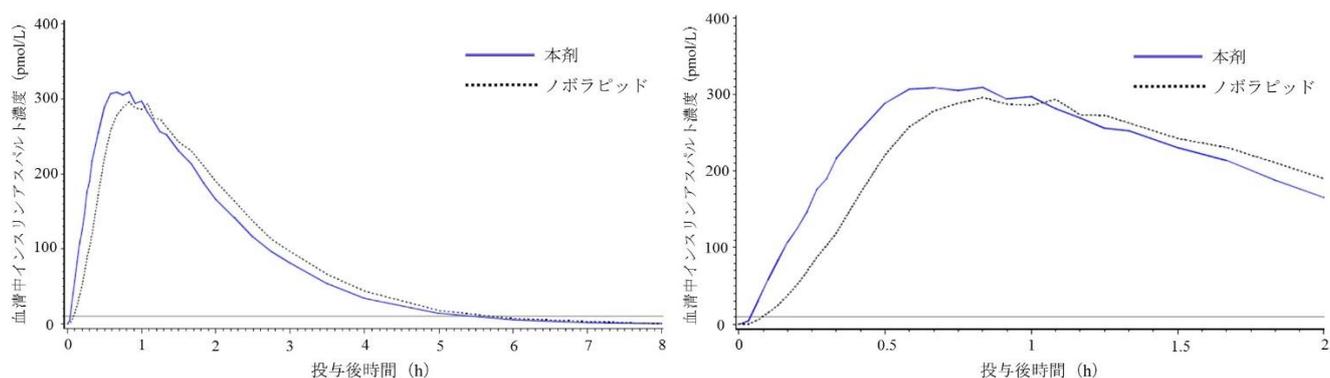


図1 血清中本薬濃度の推移（投与後0～8時間までの推移（左図）、投与後0～2時間までの推移（右図））（平均値）

表7 本剤又はノボラピッド0.2単位/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 (41例)	ノボラピッド (41例)
Onset of appearance (min)	2.75 [1.08, 5.87]	6.48 [2.20, 16.12]
Time to 50% C _{max} (min)	18.00 [10.00, 35.00]	30.00 [16.00, 55.00]
t _{max} (min)	50.00 [20.00, 90.00]	65.00 [35.00, 135.00]
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	18.56±10.77	6.91±5.82
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	76.49±43.71	43.64±33.35
AUC _{0-60 min} (pmol·h/L)	227.86±115.32	182.07±113.76
AUC _{0-90 min} (pmol·h/L)	358.31±160.71	317.04±169.74
AUC _{0-120 min} (pmol·h/L)	458.34±187.81	426.69±204.71
AUC _{0-12 h} (pmol·h/L)	683.61±227.48	694.43±249.08
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	684.02±227.50	694.79±249.09
C _{max} (pmol/L)	354.49±164.41	342.14±189.06
t _{1/2} (min)	52.00±17.14	46.89±16.61

平均値±標準偏差、Onset of appearance、Time to 50% C_{max}及びt_{max}は中央値 [範囲]

Onset of appearance：治験薬投与後の血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間

Time to 50% C_{max}：最高血清中本薬濃度の50%の濃度に到達する時間、t_{max}：最高血清中本薬濃度に到達する時間

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-60 min}、AUC_{0-90 min}、AUC_{0-120 min}及びAUC_{0-12 h}：投与後0～15分、30分、60分、90分、120分又は12時間までの血清中本薬濃度－時間曲線下面積

AUC_{0-inf}：投与後0～無限大時間までの血清中本薬濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中本薬濃度

t_{1/2}：血清中本薬の終末相半減期

本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときのグルコース注入速度の推移は図2のとおりであり、薬力学的作用パラメータは表8のとおりであった。

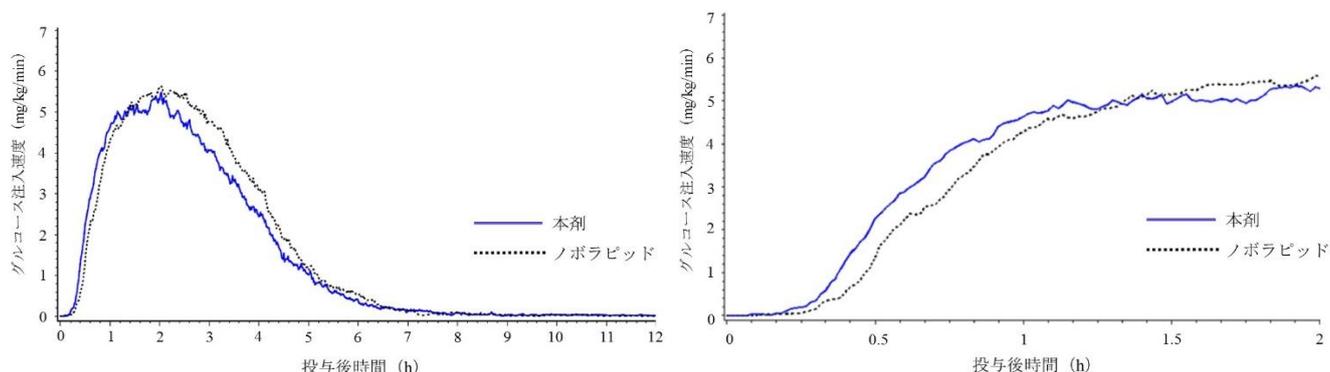


図2 グルコース注入速度の推移（投与後0～12時間までの推移（左図）、投与後0～2時間までの推移（右図））（平均値）

表8 本剤又はノボラピッド0.2単位/kgを単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ

パラメータ	本剤 (43例)	ノボラピッド (42例)
Onset of action (min)	20.00 [4.00, 33.00]	25.50 [5.00, 50.00]
Time to 50% GIR _{max} (min)	37.00 [26.00, 65.00]	46.00 [25.00, 92.00]
tGIR _{max} (min)	119.00 [66.00, 192.00]	131.50 [65.00, 248.00]
AUC _{GIR,0-30 min} (mg/kg)	15.45±11.88	7.37±10.64
AUC _{GIR,0-60 min} (mg/kg)	123.29±38.42	95.37±43.78
AUC _{GIR,0-90 min} (mg/kg)	270.68±77.18	238.86±96.00
AUC _{GIR,0-120 min} (mg/kg)	424.50±121.44	400.00±155.23
AUC _{GIR,0-12 h} (mg/kg)	1068.18±320.78	1153.11±395.20
GIR _{max} (mg/kg/min)	5.53±1.45	5.90±2.08

平均値±標準偏差、Onset of action、Time to 50% GIR_{max}及びtGIR_{max}は中央値 [範囲]

Onset of action：治験薬投与後の血漿中グルコース濃度がベースラインより5 mg/dL以上低下するまでの時間

Time to 50% GIR_{max}：最大グルコース注入速度の50%に到達する時間、tGIR_{max}：最大グルコース注入速度に到達する時間

AUC_{GIR,0-30 min}、AUC_{GIR,0-60 min}、AUC_{GIR,0-90 min}、AUC_{GIR,0-120 min}及びAUC_{GIR,0-12 h}：投与後0～30分、60分、90分、120分又は12時間までのグルコース注入速度-時間曲線下面積

GIR_{max}：最大グルコース注入速度

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時で2.3% (1/43例) 及び0% (0/43例)、ノボラピッド投与時で4.8% (2/42例) 及び0% (0/42例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、臨床検査値及び12誘導心電図について、临床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.2 外国人1型糖尿病患者を対象とした試験 (CTD5.3.4.2-2 : 3978試験<2012年6月～9月>)

外国人1型糖尿病患者 (目標被験者数48例) を対象に、本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、Basal-Bolus療法を実施中の成人1型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた (①スクリーニング時の12カ月以上前からインスリン頻回注射法又はCSII療法による治療を実施しており、インスリン投与量の合計が1.2単位/kg/日未満及びBolusインスリン投与量が0.7単位/kg/日未満、②HbA1cが8.5%以下、③血中Cペプチドが0.3 nmol/L以下、④BMIが18.0以上28.0 kg/m²以下)。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、本剤 (申請製剤)、申請製剤と \blacksquare 含量が異なる製剤 (製剤R) 又はノボラピッドを0.2単位/kg、腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は3～12日間とされた。

無作為に割り付けられ治験薬が投与された被験者 52 例全例が安全性解析対象集団及びFAS とされた。FAS のうち、治験中止例 1 例（被験者からの申し出）を除いた 51 例が薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。本項においては、申請製剤である本剤及びノボラピッドにおける薬物動態、薬力学的作用及び安全性について記載する。

本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 本剤又はノボラピッド 0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 (51 例)	ノボラピッド (51 例)
Onset of appearance (min)	3.18 [0.66, 9.22]	8.15 [2.97, 19.28]
Time to 50% C _{max} (min)	20.00 [8.00, 35.00]	30.00 [16.00, 45.00]
t _{max} (min)	55.00 [16.00, 165.00]	65.00 [30.00, 120.00]
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	17.63±12.43	4.67±4.74
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	70.83±41.80	37.51±29.24
AUC _{0-60 min} (pmol·h/L)	219.55±101.97	174.72±90.40
AUC _{0-120 min} (pmol·h/L)	472.90±163.48	454.40±161.90
AUC _{0-12 h} (pmol·h/L)	782.98±187.30	814.49±201.63
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	784.72±188.44	815.27±201.48
C _{max} (pmol/L)	341.65±125.48	347.37±125.55
t _{1/2} (min)	55.72±23.85	53.19±18.38

平均値±標準偏差、Onset of appearance、Time to 50% C_{max}及び t_{max} は中央値 [範囲]

Onset of appearance: 治験薬投与後の血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間

Time to 50% C_{max}: 最高血清中本薬濃度の 50% の濃度に到達する時間、t_{max}: 最高血清中本薬濃度に到達する時間

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-60 min}、AUC_{0-90 min}、AUC_{0-120 min} 及び AUC_{0-12 h}: 投与後 0～15 分、30 分、60 分、90 分、120 分又は 12 時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-inf}: 投与後 0～無限大時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血清中本薬濃度

t_{1/2}: 血清中本薬の終末相半減期

本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 本剤又はノボラピッド 0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ

パラメータ	本剤 (51 例)	ノボラピッド (51 例)
Onset of action (min)	12.00 [2.00, 35.00]	14.00 [2.00, 40.00]
Time to 50% GIR _{max} (min)	34.00 [0.00, 129.00]	45.00 [0.00, 83.00]
tGIR _{max} (min)	113.00 [34.00, 214.00]	124.00 [57.00, 237.00]
AUC _{GIR,0-30 min} (mg/kg)	56.12±35.07	37.91±31.80
AUC _{GIR,0-60 min} (mg/kg)	206.60±98.78	155.45±68.45
AUC _{GIR,0-90 min} (mg/kg)	402.80±185.17	340.52±144.93
AUC _{GIR,0-120 min} (mg/kg)	613.89±268.51	551.68±227.07
AUC _{GIR,0-12 h} (mg/kg)	1427.99±390.42	1471.69±447.18
GIR _{max} (mg/kg/min)	7.66±2.58	7.54±2.56

平均値±標準偏差、Onset of action、Time to 50% GIR_{max}及び tGIR_{max} は中央値 [範囲]

Onset of action: 治験薬投与後の血漿中グルコース濃度がベースラインより 5 mg/dL 以上低下するまでの時間

Time to 50% GIR_{max}: 最大グルコース注入速度の 50% に到達する時間、tGIR_{max}: 最大グルコース注入速度に到達する時間

AUC_{GIR,0-30 min}、AUC_{GIR,0-60 min}、AUC_{GIR,0-90 min}、AUC_{GIR,0-120 min} 及び AUC_{GIR,0-12 h}: 投与後 0～30 分、60 分、90 分、120 分又は 12 時間までのグルコース注入速度-時間曲線下面積

GIR_{max}: 最大グルコース注入速度

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時で 9.8% (5/51 例) 及び 5.9% (3/51 例)、ノボラピッド投与時で 7.8% (4/51 例) 及び 7.8% (4/51 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇がノボラピッド最終投与後に 1 例認められたが、運動による影響と判断された。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.4 1 型糖尿病患者における本剤食直前投与時の薬物動態を検討した試験（CTD5.3.4.2-4：3889 試験<2013年8月～11月>参考資料）

外国人1型糖尿病患者（目標被験者数34例）を対象に、本剤又はノボラピッドを食直前に単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、Basal-Bolus療法を実施中の成人1型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた（①スクリーニング時の12カ月以上前からインスリン頻回注射法又はCSII療法による治療を実施しており、インスリン投与量の合計が1.2単位/kg/日未満及びBolusインスリン投与量が0.3単位/kg/日以上0.7単位/kg/日未満、②HbA1cが8.5%以下、③血中Cペプチドが0.3nmol/L以下、④BMIが18.5以上28.0kg/m²以下）。

用法・用量は、本剤又はノボラピッドを0.2単位/kg、食直前（食事開始の0～2分前）に、腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は3～12日間とされた。

無作為に割り付けられ治験薬が投与された被験者36例全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。FASのうち、本剤では治験中止例1例（被験者からの申し出）を除く35例、ノボラピッドでは36例全例が薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。

本剤又はノボラピッドを食直前に単回皮下投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表11のとおりであった。

表11 本剤又はノボラピッド0.2単位/kgを食直前に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 (35例)	ノボラピッド (36例)
Onset of appearance (min)	3.82 [0.40, 16.08]	7.29 [1.73, 38.13]
Time to 50% C _{max} (min)	20.00 [6.00, 70.00]	32.50 [20.00, 70.00]
t _{max} (min)	65.00 [35.00, 150.00]	65.00 [35.00, 150.00]
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	12.61±10.21	4.30±3.43
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	52.36±29.68	30.19±19.81
AUC _{0-60 min} (pmol·h/L)	164.75±70.64	139.36±68.85
AUC _{0-90 min} (pmol·h/L)	275.71±100.92	255.86±106.14
AUC _{0-120 min} (pmol·h/L)	364.26±117.64	350.42±128.04
AUC _{0-12h} (pmol·h/L)	578.92±165.44	584.79±171.19
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	579.55±165.59	586.45±171.26
C _{max} (pmol/L)	271.99±82.19	287.06±97.95
t _{1/2} (min)	53.72±20.37	56.54±29.70

平均値±標準偏差、Onset of appearance、Time to 50% C_{max}及びt_{max}は中央値 [範囲]

Onset of appearance：治験薬投与後の血清中本薬濃度が定量下限値に最初に達するまでの時間

Time to 50% C_{max}：50% C_{max}到達時間、t_{max}：最高血清中本薬濃度到達時間

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-60 min}、AUC_{0-90 min}、AUC_{0-120 min}及びAUC_{0-12 h}：投与後0～15分、30分、60分、90分、120分又は12時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-inf}：投与後0～無限大時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中本薬濃度

t_{1/2}：血清中本薬の終末相半減期

本剤又はノボラピッドを食直前に単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータは、表12のとおりであった。

表 12 本剤又はノボラピッド 0.2 単位/kg を食直前に単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ

パラメータ	本剤 (35 例)	ノボラピッド (36 例)
PG _{60 min} (mg/dL)	181.61±34.40	188.10±40.47
PG _{120 min} (mg/dL)	181.96±56.94	181.54±64.24
ΔPG _{av,0-60 min} (mg/dL)	46.71±21.61	49.83±21.80
ΔPG _{av,0-120 min} (mg/dL)	64.39±30.72	67.88±34.67
ΔPG _{max} (mg/dL)	127.21±51.88	131.04±47.45

平均値±標準偏差

PG_{60 min} : 食事負荷試験開始後 60 分の血漿中グルコース濃度

PG_{120 min} : 食事負荷試験開始後 120 分の血漿中グルコース濃度

ΔPG_{av,0-60 min} : 投与開始前から投与後 60 分までの血漿中グルコース濃度の変化量

ΔPG_{av,0-120 min} : 投与開始前から投与後 120 分までの血漿中グルコース濃度の変化量

ΔPG_{max} : 投与開始前から投与後 6 時間までの血漿中グルコース濃度の最大変化量

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時で 17.1% (6/35 例) 及び 0% (0/35 例)、ノボラピッド投与時で 16.7% (6/36 例) 及び 0% (0/36 例) あった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤投与時に 1 例 (瞳孔不同) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.5 1 型糖尿病患者における本剤食後投与時の薬物動態を検討した試験 (CTD5.3.4.2-5 : 3921 試験 <2014 年 5 月～7 月>参考資料)

外国人 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 32 例) を対象に、本剤を食事開始後 20 分又はノボラピッドを食直前に単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験試験が実施された。

主な選択基準は、Basal-Bolus 療法を実施中の成人 1 型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた (①スクリーニング時の 12 カ月以上前からインスリン頻回注射法又は CSII 療法による治療を実施しており、インスリン投与量の合計が 1.2 単位/kg/日未満及び Bolus インスリン投与量が 0.3 単位/kg/日以上 0.7 単位/kg/日未満、②HbA1c が 8.5% 以下、③血中 C ペプチドが 0.3 nmol/L 以下、④BMI が 18.5 以上 28.0 kg/m² 以下)。

用法・用量は、本剤 0.2 単位/kg を食事開始後 20 分又はノボラピッド 0.2 単位/kg を食直前 (食事開始の 0～2 分前) に、腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 3～12 日間とされた。

無作為に割り付けられ治験薬が投与された被験者 33 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS のうち、本剤では、再測定で一貫性が認められなかった 1 例を除く 32 例、ノボラピッドでは治験中止例 1 例 (治験実施計画書からの逸脱) を除く 32 例が薬物動態の解析対象集団とされた。また、本剤では選択基準を満たさなかった 1 例を除く 32 例、ノボラピッドでは治験中止例 1 例 (治験実施計画書からの逸脱) 及び選択基準を満たさなかった 1 例を除く 31 例が薬力学的作用の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 (食事開始後 20 分) 又はノボラピッド (食直前) を単回皮下投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13 本剤（食事開始後 20 分）又はノボラピッド（食前）0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 (32 例)	ノボラピッド (32 例)
Onset of appearance (min)	4.08 [1.25, 14.38]	9.68 [3.68, 30.17]
Time to 50% C _{max} (min)	22.50 [16.00, 40.00]	30.00 [16.00, 110.00]
t _{max} (min)	50.00 [35.00, 110.00]	65.00 [35.00, 120.00]
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	10.45±6.95	3.54±3.31
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	50.14±30.42	27.92±21.79
AUC _{0-60 min} (pmol·h/L)	172.63±89.01	134.72±78.96
AUC _{0-90 min} (pmol·h/L)	286.65±132.23	246.15±120.95
AUC _{0-120 min} (pmol·h/L)	372.91±158.42	338.96±147.36
AUC _{0-12h} (pmol·h/L)	603.00±218.32	581.64±203.91
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	603.61±218.38	583.46±202.84
C _{max} (pmol/L)	280.62±131.00	266.95±124.30
t _{1/2} (min)	52.66±17.23	58.95±31.87

平均値±標準偏差、Onset of appearance、Time to 50% C_{max} 及び t_{max} は中央値 [範囲]

Onset of appearance：治験薬投与後の血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間

Time to 50% C_{max}：最高血清中本薬濃度の 50% の濃度に到達する時間、t_{max}：最高血清中本薬濃度に到達する時間

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-60 min}、AUC_{0-90 min}、AUC_{0-120 min} 及び AUC_{0-12h}：投与後 0～15 分、30 分、60 分、90 分、120 分又は 12 時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-inf}：投与後 0～無限大時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中本薬濃度

t_{1/2}：血清中本薬の終末相半減期

本剤（食事開始後 20 分）又はノボラピッド（食直前）を単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14 本剤（食事開始後 20 分）又はノボラピッド（食直前）0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ

パラメータ	本剤 (32 例)	ノボラピッド (31 例)
PG _{60 min} (mg/dL)	251.17±33.54	209.71±36.58
PG _{120 min} (mg/dL)	234.66±63.33	196.19±59.40
ΔPG _{av,0-60 min} (mg/dL)	84.56±18.75	64.88±22.45
ΔPG _{av,0-120 min} (mg/dL)	113.56±31.56	84.25±32.23
ΔPG _{max} (mg/dL)	170.78±45.00	138.03±44.26

平均値±標準偏差

PG_{60 min}：食事負荷試験開始後 60 分の血漿中グルコース濃度

PG_{120 min}：食事負荷試験開始後 120 分の血漿中グルコース濃度

ΔPG_{av,0-60 min}：投与開始前から投与後 60 分までの血漿中グルコース濃度の変化量

ΔPG_{av,0-120 min}：投与開始前から投与後 120 分までの血漿中グルコース濃度の変化量

ΔPG_{max}：投与開始前から投与後 6 時間までの血漿中グルコース濃度の最大変化量

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時で 24.2% (8/33 例) 及び 0% (0/33 例)、ノボラピッド投与時で 15.6% (5/32 例) 及び 0% (0/32 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図について、臨床問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.6 小児及び成人 1 型糖尿病患者を対象とした試験 (CTD5.3.3.3-1：3888 試験<2014 年 1 月～7 月>参考資料)

外国人の 6 歳以上の 1 型糖尿病患者（目標被験者数 39 例）を対象に、本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、Basal-Bolus 療法を実施中の 6 歳以上 64 歳以下の 1 型糖尿病患者で、①～③の基準を満たすものとされた (①スクリーニング時の 12 カ月以上前からインスリン頻回注射法又は CSII 療法による治療を実施しており、インスリン投与量の合計が 1.2 単位/kg/日未満及び Bolus インスリン投与量

が 0.3 単位/kg/日以上 0.7 単位/kg/日未満、②スクリーニング時の HbA1c が 10.0%以下、③BMI が 18 歳未満では 3~97 BMI パーセントイル、18 歳以上では 28.0 kg/m²以下)。

用法・用量は、本剤又はノボラピッド 0.2 単位/kg を食直前 (食事開始の 0~2 分前) に、腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 3~22 日間とされた。

無作為に割り付けられた 41 例のうち、治験薬が投与された被験者 40 例 (6~11 歳 12 例、12~17 歳 13 例、18 歳以上 15 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS のうち、本剤では、40 例全例、ノボラピッドでは、成人の治験中止例 2 例 (ノボラピッド投与期の採血が困難、同意撤回) を除く 38 例が薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。

本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 15 のとおりであった。

表 15 本剤又はノボラピッド 0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤			ノボラピッド		
	6~11 歳 (12 例)	12~17 歳 (13 例)	18 歳以上 (15 例)	6~11 歳 (12 例)	12~17 歳 (13 例)	18 歳以上 (13 例)
Onset of appearance (min)	5.48 [1.98, 10.50]	5.82 [2.10, 8.97]	4.42 [1.42, 11.07]	9.41 [2.60, 20.67]	10.67 [6.38, 18.02]	11.95 [6.22, 20.57]
Time to 50% C _{max} (min)	23.50 [8.00, 35.00]	25.00 [14.00, 35.00]	25.00 [16.00, 35.00]	32.50 [16.00, 60.00]	30.00 [25.00, 45.00]	39.00 [25.00, 55.00]
t _{max} (min)	40.00 [18.00, 90.00]	45.00 [35.00, 80.00]	55.00 [35.00, 119.00]	60.00 [25.00, 75.00]	65.00 [40.00, 87.00]	70.00 [45.00, 120.00]
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	9.86±10.59	8.65±5.68	9.69±7.29	4.78±5.22	2.10±1.19	2.04±2.24
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	45.90±28.13	44.61±24.06	47.57±29.57	33.09±26.72	22.53±9.23	20.19±17.18
AUC _{0-60 min} (pmol·h/L)	146.57±46.04	163.38±66.88	169.31±77.65	127.72±62.57	128.03±44.27	117.78±60.20
AUC _{0-90 min} (pmol·h/L)	231.90±54.65	274.59±92.82	286.33±104.92	217.57±73.83	246.76±78.79	234.59±84.69
AUC _{0-120 min} (pmol·h/L)	291.66±65.42	358.12±102.84	382.17±115.17	284.07±81.71	340.99±106.23	336.58±94.11
AUC _{0-12h} (pmol·h/L)	405.58±85.35	531.86±97.74	679.99±109.73	423.18±96.24	530.09±132.53	690.21±96.99
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	405.76±85.24	532.43±97.51	681.56±109.65	426.86±98.45	531.04±133.10	693.55±96.88
C _{max} (pmol/L)	251.81±61.59	279.36±93.59	284.20±95.17	272.33±94.06	267.82±82.94	278.55±76.56
t _{1/2} (min)	49.77±15.89	53.45±21.64	65.73±21.95	69.55±71.00	49.40±23.30	77.43±26.82

平均値±標準偏差、Onset of appearance、Time to 50% C_{max}及び t_{max} は中央値 [範囲]

年齢グループは、同意取得時点の年齢が 6 歳以上 12 歳未満を小児、12 歳以上 18 歳未満を青少年、18 歳以上を成人とした。

Onset of appearance: 治験薬投与後の血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間

Time to 50% C_{max}: 最高血清中本薬濃度の 50%の濃度に到達する時間、t_{max}: 最高血清中本薬濃度に到達する時間

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-60 min}、AUC_{0-90 min}、AUC_{0-120 min} 及び AUC_{0-12h}: 投与後 0~15 分、30 分、60 分、90 分、120 分又は 12 時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-inf}: 投与後 0~無限大時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血清中本薬濃度

t_{1/2}: 血清中本薬の終末相半減期

本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 本剤又はノボラピッド 0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ

パラメータ	本剤			ノボラピッド		
	6~11 歳 (12 例)	12~17 歳 (12 例)	18 歳以上 (15 例)	6~11 歳 (12 例)	12~17 歳 (13 例)	18 歳以上 (13 例)
PG _{60 min} (mg/dL)	192.23±62.39	220.35±40.69	194.84±53.86	230.33±56.67	229.95±52.20	213.92±50.33
PG _{120 min} (mg/dL)	169.93±72.55	197.19±55.26	160.55±86.28	199.56±77.62	194.94±68.97	165.96±60.16
ΔPG _{av,0-60 min} (mg/dL)	47.04±35.38	60.85±22.41	46.57±30.89	64.39±22.36	68.55±22.34	59.38±26.73
ΔPG _{av,0-120 min} (mg/dL)	47.15±51.64	67.15±26.15	40.58±47.58	69.17±45.93	74.10±36.71	63.85±40.10
ΔPG _{max} (mg/dL)	105.08±54.49	128.21±42.22	90.93±42.86	129.83±41.38	141.24±32.86	113.38±37.19

平均値±標準偏差

PG_{60 min}: 食事負荷試験開始後 60 分の血漿中グルコース濃度

PG_{120 min}: 食事負荷試験開始後 120 分の血漿中グルコース濃度

ΔPG_{av,0-60 min}: 投与開始前から投与後 60 分までの血漿中グルコース濃度の変化量

ΔPG_{av,0-120 min}: 投与開始前から投与後 120 分までの血漿中グルコース濃度の変化量

ΔPG_{max}: 投与開始前から投与後 6 時間までの血漿中グルコース濃度の最大変化量

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、6～11歳の集団では本剤投与時で16.7% (2/12例) 及び0% (0/12例)、12～17歳の集団では本剤投与時で15.4% (2/13例) 及び7.7% (1/13例)、18歳以上の集団では本剤投与時で20.0% (3/15例) 及び0% (0/15例)、6～11歳の集団におけるノボラピッド投与時で8.3% (1/12例) 及び0% (0/12例)、12～17歳の集団におけるノボラピッド投与時で15.4% (2/13例) 及び15.4% (2/13例)、18歳以上の集団におけるノボラピッド投与時で15.4% (2/13例) 及び0% (0/13例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び臨床検査値について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.7 非高齢者及び高齢者の1型糖尿病患者を対象とした試験 (CTD5.3.3.3-2 : 3891 試験<2013年11月～2014年8月>参考資料)

外国人非高齢者 (18～35歳) 及び高齢者 (65歳以上) の1型糖尿病患者 (目標被験者数44例) を対象に、本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、Basal-Bolus療法を実施中の18～35歳又は65歳以上の1型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた (①スクリーニング時の12カ月以上前からインスリン頻回注射法又はCSII療法による治療を実施しており、インスリン投与量の合計が1.2単位/kg/日未満及びBolusインスリン投与量が0.7単位/kg/日未満、②HbA1cが9.5%以下、③血中Cペプチドが0.3nmol/L以下、④BMIが18.5以上28.0kg/m²以下)。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、本剤又はノボラピッドを0.2単位/kg、腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は3～12日間とされた。

無作為に割り付けられ治験薬の投与を受けた67例³⁾ (非高齢者37例、高齢者30例) が安全性解析対象集団及びFASとされた。FASのうち、本剤では、高齢者の治験中止例1例 (被験者の申し出) を除く66例、ノボラピッドでは、非高齢者の治験中止例1例 (被験者からの申し出) を除く66例が薬物動態の解析対象集団とされた。また、クランプで得られたデータの質が結果を解釈するために十分ではなかった23例の被験者のデータを除いた44例 (非高齢者22例、高齢者22例) のうち、本剤では、高齢者の治験中止例1例 (被験者からの申し出) を除く43例、ノボラピッドでは、非高齢者の治験中止例1例 (被験者からの申し出) を除く43例が薬力学的作用の解析対象集団とされた。

本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表17のとおりであった。

³⁾ 40例が試験を終了した時点で、技術的問題から、23例のグルコースクランプで得られたデータの質が結果を解釈するために十分でなかったことが判明したため、当該データを補完するために、追加で23例が組み入れられた。

表 17 本剤又はノボラピッド 0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤		ノボラピッド	
	非高齢者 (37 例)	高齢者 (29 例)	非高齢者 (36 例)	高齢者 (30 例)
Onset of appearance (min)	3.08 [0.63, 6.85]	2.07 [0.40, 5.53]	4.27 [0.70, 23.38]	4.67 [1.73, 11.68]
Time to 50% C _{max} (min)	18.00 [8.00, 30.00]	16.00 [8.00, 40.00]	25.00 [4.00, 50.00]	30.00 [14.00, 50.00]
t _{max} (min)	50.00 [25.00, 110.00]	55.00 [18.00, 135.00]	60.00 [12.00, 150.00]	60.00 [35.00, 135.00]
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	21.46±17.17	28.62±17.26	11.01±10.65	10.54±7.96
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	81.43±54.10	98.67±51.38	53.68±39.01	56.72±34.40
AUC _{0-60 min} (pmol·h/L)	236.14±124.24	281.57±111.18	198.02±109.20	223.47±112.17
AUC _{0-90 min} (pmol·h/L)	373.36±172.51	448.96±149.88	339.05±158.53	392.94±171.62
AUC _{0-120 min} (pmol·h/L)	481.94±198.22	584.66±174.12	454.11±191.78	533.20±208.67
AUC _{0-12h} (pmol·h/L)	757.56±229.02	955.37±249.05	735.78±245.03	935.44±279.81
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	759.06±229.47	958.57±256.38	736.03±245.03	937.38±282.05
C _{max} (pmol/L)	356.86±166.37	430.39±151.61	348.76±152.54	405.37±182.35
t _{1/2} (min)	55.82±25.57	54.29±26.30	48.07±15.41	56.27±23.46

平均値±標準偏差、Onset of appearance、Time to 50% C_{max} 及び t_{max} は中央値 [範囲]

年齢グループは、同意取得時点の年齢が 18 歳以上 35 歳以下を若年成人、65 歳以上を高齢者とした。

Onset of appearance：治験薬投与後の血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間

Time to 50% C_{max}：最高血清中本薬濃度の 50% の濃度に到達する時間、t_{max}：最高血清中本薬濃度に到達する時間

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-60 min}、AUC_{0-90 min}、AUC_{0-120 min} 及び AUC_{0-12h}：投与後 0～15 分、30 分、60 分、90 分、120 分又は 12 時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-inf}：投与後 0～無限大時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中本薬濃度

t_{1/2}：血清中本薬の終末相半減期

本剤又はノボラピッドを単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 本剤又はノボラピッド 0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ

パラメータ	本剤		ノボラピッド	
	非高齢者 (22 例)	高齢者 (21 例)	非高齢者 (21 例)	高齢者 (22 例)
Onset of action (min)	18.00 [6.00, 28.00]	17.00 [6.00, 31.00]	23.00 [8.00, 56.00]	27.50 [8.00, 55.00]
Time to 50% GIR _{max} (min)	31.00 [17.00, 58.00]	31.00 [13.00, 49.00]	37.00 [21.00, 63.00]	36.50 [26.00, 59.00]
tGIR _{max} (min)	113.00 [57.00, 203.00]	129.00 [45.00, 203.00]	122.00 [45.00, 214.00]	146.50 [57.00, 257.00]
AUC _{GIR,0-30 min} (mg/kg)	42.92±25.30	44.57±35.00	20.78±22.64	21.38±24.96
AUC _{GIR,0-60 min} (mg/kg)	195.94±71.44	163.68±73.12	138.83±65.47	126.19±69.02
AUC _{GIR,0-90 min} (mg/kg)	380.50±134.28	312.80±138.18	313.30±128.39	261.17±132.27
AUC _{GIR,0-120 min} (mg/kg)	572.53±191.18	481.91±218.60	500.44±184.79	414.56±216.72
AUC _{GIR,0-12h} (mg/kg)	1277.03±348.10	1228.64±562.84	1277.37±382.59	1132.21±537.45
GIR _{max} (mg/kg/mL)	6.86±2.15	6.14±2.78	6.80±2.20	5.57±2.82

平均値±標準偏差、Onset of action、Time to 50% GIR_{max} 及び tGIR_{max} は中央値 [範囲]

年齢グループは、同意取得時点の年齢が 18 歳以上 35 歳以下を若年成人、65 歳以上を高齢者とした。

Onset of action：治験薬投与後の血漿中グルコース濃度がベースラインより 5 mg/dL 以上低下するまでの時間

Time to 50% GIR_{max}：最大グルコース注入速度の 50% に到達する時間、tGIR_{max}：最大グルコース注入速度に到達する時間

AUC_{GIR,0-30 min}、AUC_{GIR,0-60 min}、AUC_{GIR,0-90 min}、AUC_{GIR,0-120 min} 及び AUC_{GIR,0-12h}：投与後 0～30 分、60 分、90 分、120 分又は 12 時間までのグルコース注入速度-時間曲線下面積

GIR_{max}：最大グルコース注入速度

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、非高齢者における本剤投与時で 16.2% (6/37 例) 及び 8.1% (3/37 例)、高齢者における本剤投与時で 13.8% (4/29 例) 及び 10.3% (3/29 例)、非高齢者におけるノボラピッド投与時で 11.1% (4/36 例) 及び 8.3% (3/36 例)、高齢者におけるノボラピッド投与時で 13.3% (4/30 例) 及び 6.7% (2/30 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図について、臨床問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.8 1 型糖尿病患者を対象に CSII 療法における本剤の薬物動態を検討した試験 (CTD5.3.4.2-7:3890 試験<2013 年 11 月～2014 年 3 月>参考資料)

外国人1型糖尿病患者（目標被験者数46例）を対象に、インスリンポンプを使用して本剤又はノボラピッドを皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、Basal-Bolus療法を実施中の成人1型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた（①スクリーニング時の12カ月以上前からインスリン頻回注射法又はCSII療法による治療を実施しており、インスリン投与量の合計が1.2単位/kg/日未満及びBolusインスリン投与量が0.7単位/kg/日未満、②HbA1cが8.5%以下、③血中Cペプチドが0.3nmol/L以下、④BMIが18.5以上28.0kg/m²以下）。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、インスリンポンプを用いてBolusインスリンとして、本剤又はノボラピッドを0.15単位/kg、単回皮下投与とされた。また、Basalインスリンとして、Bolusインスリン投与の13時間前に本剤又はノボラピッドを0.08単位/kg、単回皮下投与した後、インスリンポンプを用いて本剤又はノボラピッドを0.02単位/kg/h、Bolusインスリン投与の14時間後まで持続皮下投与とされた。

無作為に割り付けられ治験薬が投与された被験者48例全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。FASのうち、本剤では、治験中止例1例（有害事象）及び薬物動態に関するデータ取得不十分であった3例（クランプ中断2例及び本薬の薬物動態プロファイルの異常1例）を除く44例、ノボラピッドでは、データ取得不十分2例（クランプ中断2例）を除く46例が薬物動態の解析対象集団とされた。また、本剤では、治験中止例1例（有害事象）及び薬物動態に関するデータ取得不十分であった3例（クランプ中断1例及び血中グルコースのコントロール不良2例）を除く44例、ノボラピッドでは、データ取得不十分2例（クランプ中断2例）を除く46例が薬力学的作用の解析対象集団とされた。

インスリンポンプを使用して本剤又はノボラピッドを皮下投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表19のとおりであった。

表19 インスリンポンプを使用して本剤又はノボラピッド0.15単位/kgを皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ ^{a)}	本剤 (44例)	ノボラピッド (46例)
Time to 50% C _{max} (min)	18.00 [10.00, 35.00]	35.00 [16.00, 55.00]
t _{max} (min)	60.00 [20.00, 110.00]	75.00 [35.00, 135.00]
AUC _{0-15min} (pmol·h/L)	12.49±7.46	1.82±3.39
AUC _{0-30min} (pmol·h/L)	57.73±29.82	24.77±19.06
AUC _{0-60min} (pmol·h/L)	178.36±81.87	123.61±65.11
AUC _{0-90min} (pmol·h/L)	296.26±117.80	234.81±100.92
AUC _{0-120min} (pmol·h/L)	387.55±139.57	335.18±124.68
AUC _{0-12h} (pmol·h/L)	648.90±219.34	656.79±181.09
C _{max} (pmol/L)	298.70±116.29	271.53±105.06

平均値±標準偏差、Time to 50% C_{max}及びt_{max}は中央値 [範囲]

Time to 50% C_{max} : 最高血清中本薬濃度の50%の濃度に到達する時間、t_{max} : 最高血清中本薬濃度に到達する時間

AUC_{0-15min}、AUC_{0-30min}、AUC_{0-60min}、AUC_{0-90min}、AUC_{0-120min}及びAUC_{0-12h} : 投与後0～15分、30分、60分、90分、120分又は12時間までの血清中本薬濃度-時間曲線下面積

C_{max} : 最高血清中本薬濃度

a) ベースライン値で補正した本薬濃度に基づいて算出した。

インスリンポンプを使用して本剤又はノボラピッドを皮下投与したときの薬力学的作用パラメータは、表20のとおりであった。

表 20 インスリンポンプを使用して本剤又はノボラピッド 0.15 単位/kg を皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ

パラメータ ^{a)}	本剤 (44 例)	ノボラピッド (46 例)
Time to 50% GIR _{max} (min)	41.00 [23.00, 80.00]	50.00 [31.00, 93.00] ^{b)}
tGIR _{max} (min)	105.00 [66.00, 171.00]	119.00 [66.00, 315.00] ^{b)}
AUC _{GIR,0-30 min} (mg/kg)	24.39±21.23	11.90±25.45
AUC _{GIR,0-60 min} (mg/kg)	164.49±64.59	110.27±76.02
AUC _{GIR,0-90 min} (mg/kg)	357.29±118.70	289.41±146.21 ^{b)}
AUC _{GIR,0-120 min} (mg/kg)	565.38±170.55	485.78±203.07 ^{b)}
AUC _{GIR,0-12h} (mg/kg)	1381.73±350.09	1340.46±365.21 ^{b)}
GIR _{max} (mg/kg/mL)	7.32±1.89	7.15±2.37 ^{b)}

平均値±標準偏差、Time to 50% GIR_{max} 及び tGIR_{max} は中央値 [範囲]

Time to 50% GIR_{max} : 最大グルコース注入速度の 50% に到達する時間、tGIR_{max} : 最大グルコース注入速度に到達する時間

AUC_{GIR,0-30 min}、AUC_{GIR,0-60 min}、AUC_{GIR,0-90 min}、AUC_{GIR,0-120 min} 及び AUC_{GIR,0-12h} : 投与後 0~30 分、60 分、90 分、120 分又は 12 時間までのグルコース注入速度-時間曲線下面積

GIR_{max} : 最大グルコース注入速度

a) ベースライン値で補正した GIR に基づいて算出した。b) 45 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時で 6.4% (3/47 例) 及び 0% (0/47 例)、ノボラピッド投与時で 10.4% (5/48 例) 及び 6.3% (3/48 例) であった。治験中止に至った有害事象は、ノボラピッド投与時に 1 例 (嘔吐) 認められ、副作用と判断された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特徴について

申請者は、以下のように説明している。本剤は、ノボラピッドと同一の有効成分を含有し、添加剤としてニコチン酸アミドを加えることにより、投与後初期の本薬の吸収を促進することで、ノボラピッドと比較して血糖降下作用がより速く発現することを期待して開発されたインスリン製剤である。実際に、本剤の薬物動態学的特徴を検討するために、3918 試験において日本人 1 型糖尿病患者を対象に本剤を皮下投与したときの薬物動態及び薬力学的作用をノボラピッドと比較した。その結果、投与後の血清中本薬濃度が定量下限値に最初に達するまでの時間 (Onset of appearance)、最高血清中本薬濃度の 50% に到達する時間 (Time to 50% C_{max}) 及び最高血清中本薬濃度到達時間 (t_{max}) における本剤とノボラピッドの平均値の差 (本剤-ノボラピッド) とその 95% 信頼区間は、それぞれ -4.08 [-4.99, -3.18]、-10.15 [-12.33, -7.98] 及び -15.37 [-24.13, -6.61] 分であり、ノボラピッドと比較して本剤で投与後初期の本薬の曝露が速く出現した (表 7 及び図 1)。また、血清中本薬濃度の曝露量について、C_{max} 及び AUC_{0-12h} は本剤とノボラピッドで大きな違いは認められなかったが、投与後初期の曝露量 (AUC_{0-15 min} ~ AUC_{0-120 min}) はノボラピッドと比較して本剤で高く、ノボラピッドに対する本剤の AUC_{0-15 min} 及び AUC_{0-30 min} の幾何平均値の比 (本剤/ノボラピッド) とその 95% 信頼区間は、それぞれ 3.26 [2.65, 4.02] 及び 1.94 [1.68, 2.25] であった。これらの薬物動態学的特徴は血糖降下作用にも影響を及ぼしており、投与後の血漿中グルコース濃度がベースラインより 5 mg/dL 以上低下するまでの時間 (Onset of action)、最大グルコース注入速度の 50% に到達する時間 (Time to 50% GIR_{max}) 及び最大グルコース注入速度到達時間 (tGIR_{max}) における本剤とノボラピッドの平均値の差 (本剤-ノボラピッド) とその 95% 信頼区間は、それぞれ -5.29 [-8.42, -2.16]、-9.97 [-12.78, -7.15] 及び -18.54 [-32.88, -4.20] 分であり、ノボラピッドと比較して本剤で投与後初期に速やかに血糖降下作用が現れた (表 8 及び図 2)。また、グルコース注入速度として得られる血糖降下作用について、最大グルコース注入速度 (GIR_{max}) 及

び $AUC_{GIR,0-12h}$ は本剤とノボラピッドで大きな違いは認められなかったが、投与後初期の血糖降下作用 ($AUC_{GIR,0-30min} \sim AUC_{GIR,0-120min}$) はノボラピッドと比較して本剤で高く、ノボラピッドに対する本剤の $AUC_{GIR,0-30min}$ の平均値の比 (本剤/ノボラピッド) 及び $AUC_{GIR,0-60min}$ の幾何平均値の比 (本剤/ノボラピッド) とその 95%信頼区間は、2.10 [1.32, 4.08] 及び 1.36 [1.20, 1.54] であった。

本剤の投与タイミングによる薬物動態及び薬力学的作用への影響について、外国人 1 型糖尿病患者を対象に本剤を食事開始後 20 分に投与したときの薬物動態等を検討した 3921 試験では、本剤を食直前 (食事開始の 0~2 分前) に投与した他の臨床薬理試験と同様にノボラピッドと比較して本剤で投与後初期の本薬の吸収は速かったが (表 13)、血糖降下作用はノボラピッドと比較して小さかった (表 14)。

本剤の CSII 療法に関して、外国人 1 型糖尿病患者を対象にインスリンポンプを用いた本剤の持続皮下注入下で、本剤を Bolus 投与したときの薬物動態を検討した 3890 試験では、最高血清中本薬濃度到達時間 (t_{max}) における本剤とノボラピッドの平均値の差 (本剤-ノボラピッド) とその 95%信頼区間は -25.68 [-34.31, -17.05] 分、 $AUC_{0-15min}$ における本剤とノボラピッドの平均値の比 (本剤/ノボラピッド) とその 95%信頼区間は 7.05 [3.73, 136.57] であり、単回皮下投与時と比較して本剤とノボラピッドの投与後初期の本薬の曝露の差が大きい傾向が認められ、薬力学的作用についても同様の傾向が認められた。これは、本剤の持続皮下注入下での Bolus 投与では、一定の Basal インスリンとして持続皮下注入されている本剤による皮下注入部位におけるニコチン酸アミドの影響によって、既に血管拡張作用や血流が増加している中で本剤の Bolus 投与を行うため、投与後初期の吸収がより速くなった可能性が考えられた。

機構は、本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特徴に関する申請者の説明を了承するが、本剤の投与タイミングが有効性及び安全性に与える影響や CSII 療法時の有効性及び安全性等については、「7.R.5 用法・用量について」の項等で引き続き検討したい。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 21 に示す試験が提出された。

表 21 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	4131	III	Basal-Bolus 療法を実施中の成人 1 型糖尿病患者	1025	IDeg 併用下で、本剤若しくはノボラピッドを 1 日 3 回食前、又は本剤を 1 日 3 回食後に皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	4101	III	Basal-Bolus 療法を実施中の小児 1 型糖尿病患者	777	IDeg 併用下で、本剤若しくはノボラピッドを 1 日 3 回食前、又は本剤を 1 日 3 回食後に皮下投与	有効性 安全性
	海外	3854	III	CSII 療法を実施中の成人 1 型糖尿病患者	472	インスリンポンプを使用して本剤又はノボラピッドを皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。なお、本項において HbA1c は国際標準値 (NGSP 値) で表記した。

7.1 国際共同第 III 相試験

7.1.1 成人 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同治験 (CTD5.3.5.1-1: 4131 試験<2016 年 5 月~2017 年 8 月>)

Basal-Bolus 療法を実施中の日本人を含む成人⁴⁾1 型糖尿病患者（目標被験者数 999 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ノボラピッドを対照とした無作為化部分的二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、Basal-Bolus 療法を実施中の成人 1 型糖尿病患者で、①～③の基準を満たすものとされ、eGFR が 60 mL/min/1.73 m²以下の患者は除外された（①スクリーニング時の 12 カ月以上前から Basal-Bolus 療法を実施しており、スクリーニング時の 4 カ月以上前から持効型インスリンを投与している、②スクリーニング時及び導入期間開始時の HbA1c が 7.0%以上 9.5%以下、かつ無作為割付け時の HbA1c が 9.5%以下、③BMI が 35.0 kg/m²以下）。

本試験は、スクリーニング期（約 2 週間）、導入期（8 週間）、主要投与期（26 週間）、後観察期（30 日間）から構成された。

用法は、導入期では、Bolus インスリンとしてノボラピッドを食前に腹部に、Basal インスリンとして IDeg を 1 日 1 回大腿又は上腕部のいずれかに、それぞれ 8 週間皮下投与とされ、主要投与期では、Bolus インスリンとして盲検下で本剤若しくはノボラピッドを 1 日 3 回食前（食事開始の 0～2 分前）、又は非盲検下で本剤を 1 日 3 回食後（食事終了時又は食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）に腹部に、Basal インスリンとして IDeg を 1 日 1 回大腿又は上腕部のいずれかに、それぞれ 26 週間皮下投与とされた。なお、必要に応じて追加の Bolus インスリン投与は可能とされた。

Bolus インスリン（本剤又はノボラピッド）の投与量について、導入期では、導入期開始時に使用していた Bolus インスリン製剤と同量のノボラピッド（食前投与）を投与することとされ、試験に組み入れられる前と同一の投与量調節法を継続し、安全性の理由により必要とされる場合を除いて、投与量の調節は実施しないこととされた。主要投与期では、本剤食前投与群及び本剤食後投与群に割り付けられた被験者は、導入期終了時のノボラピッド投与量と同量で本剤に切り替えられ、ノボラピッド群に割り付けられた被験者は導入期からのノボラピッドが継続された。表 22 の Bolus インスリン投与量調節アルゴリズム又はカーボカウントに基づき調節され、投与量調節の方法は変更しないこととされた。

Basal インスリン（IDeg）の投与量について、導入期開始時に HbA1c が 8.0%以上の場合、導入期開始時に用いていた Basal インスリンと同量、HbA1c が 8.0%未満又は Basal インスリンを 1 日 2 回投与していた場合は、治験責任（分担）医師が個別に設定した投与量で IDeg を投与することとされた。導入期では、表 22 の投与量調節アルゴリズムに基づき調節され、主要投与期では、投与量は治験責任（担当）医師の判断により必要に応じて調節することとされた。

表 22 投与量調節アルゴリズム（4131 試験）

Basal インスリン		Bolus インスリン	
朝食前 SMBG 値 ^{a)} (mg/dL)	投与量の調節	食前又は就寝前の SMBG 値 ^{b)} (mg/dL)	投与量の調節
56 未満	4 単位減量 ^{c)}	71 未満	1 単位減量
56 以上 70 以下	2 単位減量 ^{d)}	71 以上 108 以下	変更なし
71 以上 90 以下	変更なし	108 超	1 単位増量
91 以上 180 以下	2 単位増量		
181 以上 270 以下	4 単位増量		
270 超	6 単位増量		

a) Basal インスリンの投与量調節は週 1 回、投与量調節を行う前 3 日間の朝食前の SMBG 値に基づき行われた。増量の基準は 3 日間の朝食前の SMBG 値の平均値、減量の基準は朝食前の SMBG 値に基づき判断された。

b) Bolus インスリンの投与量調節は週 1 回、投与量調節を行う前 3 日間の次の食事における食前 SMBG 値（夕食前の投与量は就寝前 SMBG 値）の平均値に基づき調節された。ただし、いずれか 1 回の SMBG 値が 71 mg/dL 未満であった場合は、投与量を 1 単位減量することとされた。

c) 投与量 45 単位以上の場合、Basal インスリン投与量の 10%の減量が推奨された。

d) 投与量 45 単位以上の場合、Basal インスリン投与量の 5%の減量が推奨された。

4) 米国、カナダ、オーストリア、ブルガリア、ドイツ、インド、イスラエル、イタリア、ロシア、セルビア、台湾

無作為に割り付けられた被験者 1025 例（本剤食前投与群 342 例（うち日本人 73 例）、本剤食後投与群 341 例（うち日本人 89 例）、ノボラピッド群 342 例（うち日本人 83 例））全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 18 例であり、その内訳は、本剤食前投与群 4 例（被験者からの申し出 4 例）、本剤食後投与群 7 例（被験者からの申し出 6 例（うち日本人 3 例）、追跡不能 1 例）、ノボラピッド群 7 例（被験者からの申し出 4 例（うち日本人 1 例）、有害事象 1 例（日本人）、追跡不能 1 例、同意撤回 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン（主要投与期開始時）から投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 23 のとおりであり、本剤食前投与群及び本剤食後投与群とノボラピッド群の群間差の 95%信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性マージンの 0.4%⁵⁾を下回ったことから、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示された。

表 23 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (4131 試験：FAS)

	投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインからの変化量	ノボラピッド群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
全集団	本剤食前投与群	7.46±0.68 (342 例)	7.33±0.79 (338 例)	-0.12±0.64 (338 例)	-0.02 [-0.11, 0.07]
	本剤食後投与群	7.40±0.60 (341 例)	7.41±0.75 (334 例)	0.00±0.64 (334 例)	
	ノボラピッド群	7.41±0.79 (342 例)	7.31±0.81 (335 例)	-0.10±0.66 (335 例)	—
日本人部分集団	本剤食前投与群	7.41±0.61 (73 例)	7.22±0.78 (73 例)	-0.18±0.57 (73 例)	—
	本剤食後投与群	7.34±0.63 (89 例)	7.26±0.77 (86 例)	-0.08±0.65 (86 例)	
	ノボラピッド群	7.27±0.60 (83 例)	7.10±0.64 (81 例)	-0.17±0.48 (81 例)	

単位：%、平均値±標準偏差、群間差は最小二乗平均値

a) 割付群から得られたデータから補完する多重補完法により欠測値を補完。投与群、地域及び Bolus インスリン調節方法を固定効果及びベースラインの HbA1c 値を共変量とした分散分析により算出。

ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであった。

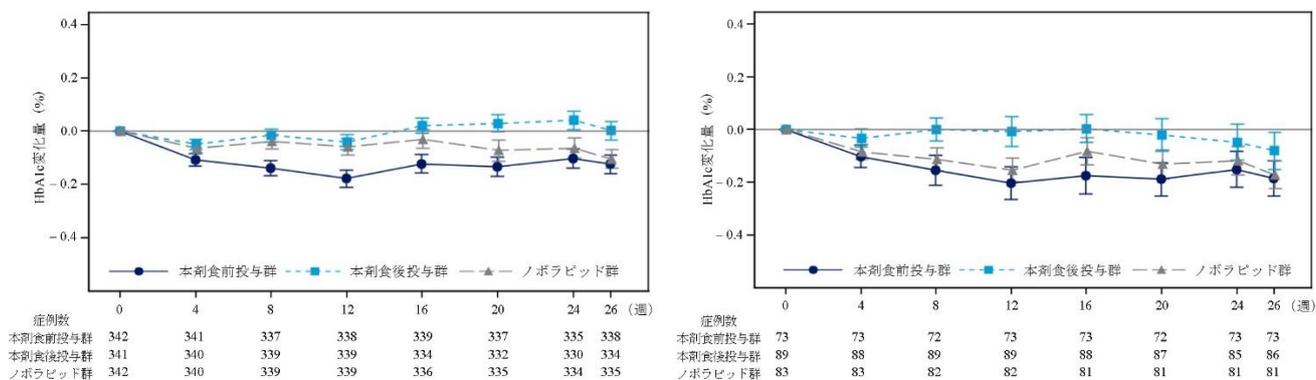


図 3 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の推移 (4131 試験：全集団 (左図)、日本人部分集団 (右図)、FAS) (平均値±標準誤差)

主な副次評価項目の結果は、表 24 のとおりであった。

⁵⁾ FDA ガイダンス (U.S.Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. 1 Feb 2008.) に基づき設定された。

表 24 主な副次評価項目の結果 (4131 試験、上 4 項目：FAS、下 4 項目：安全性解析対象集団)

評価項目		全集団			日本人部分集団		
		本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラピッド群	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラピッド群
食後 1 時間の 血糖値 (食事負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	216.25±74.66 (342 例)	211.08±75.29 (341 例)	216.06±77.02 (339 例)	243.25±61.93 (73 例)	214.40±70.52 (89 例)	236.52±75.83 (83 例)
	投与 26 週時の 変化量	-18.99±82.14 (333 例)	25.03±80.05 (333 例)	3.67±81.45 (326 例)	-34.26±57.85 (72 例)	45.99±66.86 (88 例)	-7.14±73.80 (77 例)
食後 1 時間の 血糖増加量 (食事負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	94.16±64.29 (341 例)	88.38±61.26 (341 例)	93.21±65.21 (339 例)	112.98±52.58 (73 例)	88.68±60.25 (89 例)	110.42±57.19 (83 例)
	投与 26 週時の 変化量	-20.30±72.86 (332 例)	18.75±63.67 (332 例)	-2.74±68.18 (326 例)	-32.64±55.62 (72 例)	36.47±54.33 (88 例)	-14.56±52.89 (77 例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	122.87±38.68 (341 例)	124.38±44.17 (338 例)	122.20±45.02 (338 例)	131.03±36.06 (73 例)	126.32±34.05 (89 例)	124.47±42.69 (83 例)
	投与 26 週時の 変化量	3.15±53.02 (336 例)	8.19±58.07 (329 例)	10.56±60.01 (327 例)	2.12±57.37 (73 例)	20.24±51.58 (87 例)	19.28±52.77 (80 例)
投与 26 週時に HbA1c 7.0%未滿を 達成した被験者 (%)		28.7 (98/342)	28.2 (96/341)	32.7 (112/342)	38.4 (28/73)	39.3 (35/89)	36.1 (30/83)
体重 (kg)	ベースライン	72.59±16.56 (342 例)	71.90±16.89 (341 例)	71.79±17.04 (342 例)	64.73±11.86 (73 例)	62.33±11.12 (89 例)	61.00±11.45 (83 例)
	投与 26 週時の 変化量	1.44±2.67 (337 例)	1.14±2.96 (335 例)	1.25±2.62 (333 例)	1.24±2.02 (73 例)	1.20±2.24 (87 例)	1.39±2.07 (79 例)
Bolus インスリン 投与量 (単位/日)	ベースライン	25.5±15.4 (339 例)	25.4±14.3 (336 例)	26.6±14.8 (335 例)	24.8±9.9 (72 例)	23.9±10.8 (89 例)	21.9±9.6 (82 例)
	投与 26 週時	31.6±19.7 (319 例)	30.5±18.9 (313 例)	33.9±22.6 (303 例)	31.3±14.5 (70 例)	29.9±13.9 (83 例)	27.5±13.4 (76 例)
Basal インスリン 投与量 (単位/日)	ベースライン	25.3±14.5 (342 例)	26.7±15.6 (339 例)	26.2±15.0 (339 例)	18.2±7.8 (73 例)	18.7±9.3 (89 例)	17.8±9.3 (82 例)
	投与 26 週時	26.6±16.5 (328 例)	27.1±17.0 (326 例)	26.6±15.9 (319 例)	18.6±8.3 (71 例)	18.5±9.7 (84 例)	17.2±9.2 (78 例)
インスリン投与量 の合計 (単位/日)	ベースライン	50.8±26.1 (339 例)	52.2±25.2 (335 例)	53.1±25.9 (335 例)	43.1±14.1 (72 例)	42.6±16.5 (89 例)	39.7±15.8 (82 例)
	投与 26 週時	58.3±31.8 (318 例)	57.1±29.1 (312 例)	60.4±33.4 (303 例)	49.7±19.2 (70 例)	48.2±20.7 (83 例)	44.7±19.3 (76 例)

平均値±標準偏差、割合% (該当例数/評価例数)

安全性について、全集団のいずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況、並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表25及び表26のとおりであった。

表 25 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4131 試験、全集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤食前投与群 (342 例)		本剤食後投与群 (341 例)		ノボラピッド群 (342 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	70.2 (240)	20.2 (69)	69.5 (237)	15.0 (51)	72.5 (248)	13.2 (45)
ウイルス性上気道感染	21.3 (73)	0 (0)	20.5 (70)	0 (0)	23.4 (80)	0 (0)
血中ブドウ糖減少	17.0 (58)	8.8 (30)	19.6 (67)	7.6 (26)	19.9 (68)	7.6 (26)
上気道感染	8.8 (30)	0 (0)	7.6 (26)	0 (0)	7.9 (27)	0 (0)
インフルエンザ	6.1 (21)	0 (0)	4.1 (14)	0 (0)	2.9 (10)	0 (0)
低血糖	6.1 (21)	3.8 (13)	1.8 (6)	1.2 (4)	3.5 (12)	2.3 (8)
悪心	3.5 (12)	0.3 (1)	0.9 (3)	0 (0)	2.6 (9)	0 (0)
胃腸炎	2.3 (8)	0 (0)	3.5 (12)	0 (0)	3.2 (11)	0 (0)
誤薬投与	2.3 (8)	1.8 (6)	3.2 (11)	2.1 (7)	1.8 (6)	1.2 (4)
糖尿病網膜症	2.0 (7)	0.3 (1)	3.5 (12)	1.2 (4)	2.0 (7)	0.9 (3)
頭痛	1.2 (4)	0 (0)	3.5 (12)	0 (0)	1.5 (5)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.0

表 26 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4131 試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤食前投与群 (73 例)		本剤食後投与群 (89 例)		ノボラピッド群 (83 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	74.0 (54)	28.8 (21)	75.3 (67)	27.0 (24)	81.9 (68)	26.5 (22)
ウイルス性上気道感染	31.5 (23)	0 (0)	21.3 (19)	0 (0)	34.9 (29)	0 (0)
血中ブドウ糖減少	24.7 (18)	20.5 (15)	24.7 (22)	21.3 (19)	25.3 (21)	20.5 (17)
インフルエンザ	8.2 (6)	0 (0)	3.4 (3)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
糖尿病網膜症	5.5 (4)	1.4 (1)	5.6 (5)	3.4 (3)	7.2 (6)	3.6 (3)
悪心	4.1 (3)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)
便秘	4.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖	4.1 (3)	4.1 (3)	0 (0)	0 (0)	2.4 (2)	1.2 (1)
頭痛	1.4 (1)	0 (0)	3.4 (3)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)
上気道炎感染	0 (0)	0 (0)	5.6 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	3.4 (3)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
胃炎	0 (0)	0 (0)	3.4 (3)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)
背部痛	0 (0)	0 (0)	2.2 (2)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)
誤薬投与	0 (0)	0 (0)	3.4 (3)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤食前投与群 5.8% (20/342 例、うち日本人 5 例)、本剤食後投与群 5.0% (17/341 例、うち日本人 2 例)、ノボラピッド群 5.0% (17/342 例、うち日本人 5 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、表 27 のとおりであった。重篤な有害事象のうち、本剤食前投与群 12 例 (低血糖 8 例 (うち日本人 2 例)、低血糖性意識消失、低血糖性痙攣、各 2 例)、本剤食後投与群 7 例 (低血糖 2 例、低血糖性意識消失 2 例 (うち日本人 1 例)、低血糖/低血糖性意識消失、無自覚性低血糖、低血糖性痙攣、各 1 例)、ノボラピッド群 7 例 (低血糖 4 例 (日本人)、低血糖/誤薬投与、低血糖性意識消失、誤薬投与、各 1 例) は副作用と判断された。

表 27 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象 (4131 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤食前投与群 (342例)	本剤食後投与群 (341例)	ノボラピッド群 (342例)
すべての重篤な有害事象	5.8 (20)	5.0 (17)	5.0 (17)
低血糖	2.3 (8)	0.9 (3)	1.8 (6)
低血糖性意識消失	0.6 (2)	0.9 (3)	0.6 (2)
低血糖性痙攣	0.6 (2)	0.3 (1)	0 (0)
多発ニューロパチー	0 (0)	0.6 (2)	0 (0)
誤薬投与	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.0

投与中止に至った有害事象は、ノボラピッド群1例 (椎間板突出) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

低血糖の発現状況は、表28のとおりであった。

表 28 低血糖の発現状況 (4131 試験：安全性解析対象集団)

評価項目	全集団			日本人部分集団		
	本剤食前投与群 (342 例)	本剤食後投与群 (341 例)	ノボラピッド群 (342 例)	本剤食前投与群 (73 例)	本剤食後投与群 (89 例)	ノボラピッド群 (83 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	88.9 (304)	86.5 (295)	88.3 (302)	93.2 (68)	91.0 (81)	90.4 (75)
	3409 [5839]	3940 [6707]	4008 [6820]	3556 [1302]	3772 [1659]	3875 [1562]
重大な低血糖 ^{b)}	9.4 (32)	5.6 (19)	9.1 (31)	5.5 (4)	4.5 (4)	7.2 (6)
	27 [46]	17 [29]	28 [47]	11 [4]	9 [4]	15 [6]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無にかかわらず、血糖値が 56 mg/dL 未満と確認された低血糖」

b) 第三者による処置 (糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置) が必要な低血糖

抗インスリンアスパルト抗体価の推移について、いずれの群においてもベースラインと投与26週時で抗体価が大きく上昇する傾向はみられなかった。

臨床検査値について、脂質パラメータ（総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロール）は、いずれの投与群においてもベースラインから投与26週時まで大きな変化は認められず、投与群間に大きな差はなかった。

バイタルサイン、12誘導心電図及び眼底所見について、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

7.1.2 小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同治験（CTD5.3.5.1-2：4101 試験＜2016 年 5 月～2018 年 3 月＞）

Basal-Bolus 療法を実施中の日本人を含む 1 歳以上 18 歳未満⁶⁾の 1 型糖尿病患者（目標被験者数 833 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ノボラピッドを対照とした無作為化部分的二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、Basal-Bolus 療法を実施中の 1 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者で、①～③の基準を満たすものとされた（①スクリーニング時の過去 90 日以上前から持効型インスリン製剤又は NPH インスリン製剤を用いた Basal-Bolus 療法を実施、②スクリーニング前の 1 日インスリン投与量の合計が 2.0 単位/kg 以下、③スクリーニング時に HbA1c が 9.5% 以下かつ無作為割付け時の HbA1c が 9.5% 以下）。

本試験は、スクリーニング期（約 2 週間）、導入期（12 週間）、主要投与期（26 週間）、後観察期間（30 日間）から構成された。

用法は、導入期では、Bolus インスリンとしてノボラピッドを食前に腹部に、Basal インスリンとして IDeg を 1 日 1 回大腿又は上腕部のいずれかに、それぞれ 12 週間皮下投与とされ、主要投与期では、Bolus インスリンとして盲検下で本剤若しくはノボラピッドを 1 日 3 回食前（食事開始の 0～2 分前）、又は非盲検下で本剤を 1 日 3 回食後（食事開始後 20 分）に腹部に、Basal インスリンとして IDeg を 1 日 1 回大腿又は上腕部のいずれかに、それぞれ 26 週間皮下投与とされた。なお、必要に応じて追加の Bolus インスリン投与は可能とされた。

Bolus インスリン（本剤又はノボラピッド）の投与量について、導入期では、導入期開始時のインスリン投与量の合計から、Basal インスリンと Bolus インスリンの比が 50 : 50 から 30 : 70 になるようノボラピッドを投与することとされ、安全性の理由により必要とされる場合を除いて、投与量の調節は実施しないこととされた。主要投与期では、投与期間の Bolus インスリン（本剤又はノボラピッド）は、表 29 の投与量調節アルゴリズム又はカーボカウントに基づき調節され、治験責任（担当）医師が、投与量調節法を変更した方がより良いと判断した場合は、投与量調節法を変更することが可能とされた。

Basal インスリン (IDeg) の投与量について、導入期は、導入期開始時のインスリン投与量の合計から、Basal インスリンと Bolus インスリンの比が 50 : 50 から 30 : 70 になるよう IDeg を投与することとされ、表 29 の投与量調節アルゴリズムに従い調節された。主要投与期では、必要に応じて治験責任（担当）医師の判断により投与量が調整された。

⁶⁾ 米国、ブルガリア、チェコ、エストニア、フィンランド、ドイツ、インド、イスラエル、イタリア、ラトビア、リトアニア、ポーランド、ロシア、セルビア、トルコ、ウクライナ

表 29 投与量調節アルゴリズム (4101 試験)

Basal インスリン		朝食前又昼食前の Bolus インスリン		夕食前の Bolus インスリン	
朝食前 SMBG 値 ^{a)} (mg/dL)	投与量の調節 ^{b)}	食前 SMBG 値 ^{c)} (mg/dL)	投与量の調節 ^{d)}	就寝前 SMBG 値 ^{c)} (mg/dL)	投与量の調節 ^{d)}
70 以下	2 単位減量	70 以下	2 単位減量	119 以下	2 単位減量
71 以上 145 以下	変更なし	71 以上 145 以下	変更なし	120 以上 180 未満	変更なし
146 以上 180 以下	2 単位増量	146 以上	1 単位増量	180 以上	1 単位増量
181 以上 270 以下	4 単位増量				
270 超	6 単位増量				

- a) Basal インスリンは週 1 回、投与量調節を行う前 3 日間に測定した朝食前 SMBG の最低値に基づき、調整された。
 b) 投与量が 15 単位以下の場合は、規定された投与量の半量 (例: 2 単位の場合は 1 単位) を増量又は減量することとされた。
 c) Bolus インスリンの投与量調節は週 1 回、投与量調節を行う前 3 日間の次の食事における SMBG 値 (夕食前の投与量は就寝前 SMBG 値) の最低値に基づき判断された。
 d) 投与量が 5 単位未満の場合は、規定された投与量の半量 (例: 2 単位の場合は 1 単位) を増量又は減量することとされた。

無作為に割り付けられた被験者 777 例 (本剤食前投与群 260 例 (うち日本人 24 例)、本剤食後投与群 259 例 (うち日本人 19 例)、ノボラピッド群 258 例 (うち日本人 23 例)) 全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 17 例であり、その内訳は、本剤食前投与群 4 例 (被験者又は家族からの申し出 4 例)、本剤食後投与群 8 例 (被験者又は代諾者からの申し出 5 例、その他 3 例 (うち日本人 1 例))、ノボラピッド群 5 例 (被験者又は代諾者からの申し出 5 例 (うち日本人 1 例)) であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン (主要投与期開始時) から投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 30 のとおりであり、本剤食前投与群及び本剤食後投与群とノボラピッド群の群間差の 95%信頼区間の上限值が事前に設定した非劣性マージンの 0.4%⁵⁾以下であったことから、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示された。

表 30 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (4101 試験: FAS)

	投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースライン からの変化量	ノボラピッド群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
全集団	本剤食前投与群	7.57±0.80 (260 例)	7.63±0.89 (256 例)	0.05±0.80 (256 例)	-0.17 [-0.30, -0.03]
	本剤食後投与群	7.58±0.84 (259 例)	7.93±0.97 (254 例)	0.35±0.83 (254 例)	0.13 [-0.01, 0.26]
	ノボラピッド群	7.53±0.83 (258 例)	7.77±1.05 (254 例)	0.23±0.82 (254 例)	—
日本人 部分集団	本剤食前投与群	7.47±0.77 (24 例)	7.70±0.92 (24 例)	0.23±0.87 (24 例)	
	本剤食後投与群	7.59±0.70 (19 例)	8.44±0.85 (18 例)	0.78±0.84 (18 例)	
	ノボラピッド群	7.52±0.67 (23 例)	7.95±0.97 (22 例)	0.40±0.88 (22 例)	

単位: %、平均値±標準偏差、群間差は最小二乗平均値

a) 割付群から得られたデータから補完する多重補完法により欠測値を補完。投与群、地域及び無作為割付時の年齢層を固定効果及びベースラインの HbA1c 値を共変量とした分散分析により算出。

ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の推移は、図 4 のとおりであった。

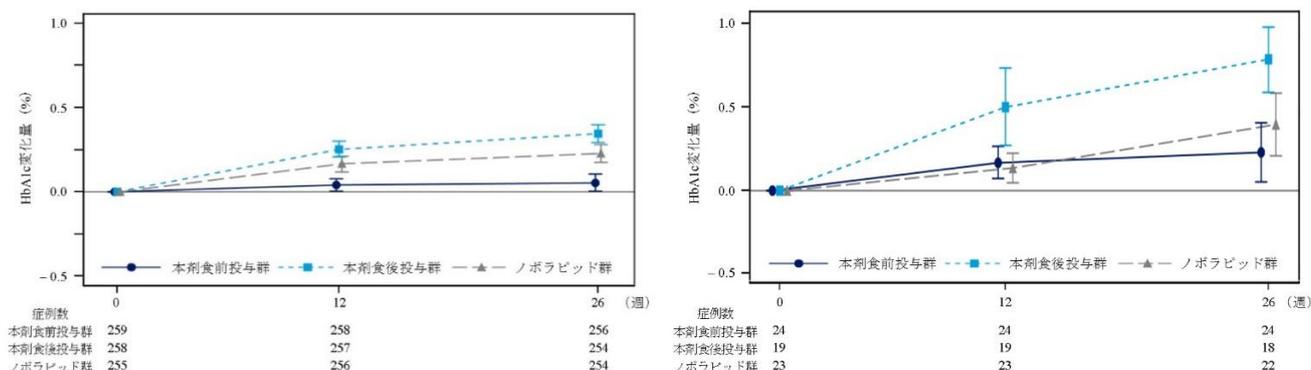


図 4 ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量の推移 (4101 試験: 全集団 (左図)、日本人部分集団 (右図)、FAS) (平均値±標準誤差)

主な副次評価項目の結果は、表 31 のとおりであった。

表 31 主な副次評価項目の結果 (4101 試験、上 4 項目：FAS、下 4 項目：安全性解析対象集団)

評価項目		全集団			日本人部分集団		
		本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラビッド群	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラビッド群
食後 1 時間の血糖値 (8 点血糖自己測定) (mg/dL)	ベースライン	183.70±47.60 (210 例)	182.30±50.29 (221 例)	180.79±45.45 (214 例)	177.55±45.80 (17 例)	190.47±47.02 (18 例)	174.97±40.75 (19 例)
	投与 26 週時 の変化量	-16.34±45.89 (193 例)	6.48±56.53 (194 例)	-3.98±49.62 (198 例)	-10.09±49.31 (16 例)	32.52±83.02 (15 例)	7.25±54.18 (17 例)
食後 1 時間の 血糖増加量 (8 点血糖自己測定) (mg/dL)	ベースライン	21.64±48.70 (210 例)	18.14±44.73 (219 例)	17.40±45.91 (213 例)	15.11±56.81 (17 例)	11.53±53.34 (18 例)	17.68±39.37 (19 例)
	投与 26 週時 の変化量	-16.24±52.30 (193 例)	10.47±52.23 (191 例)	3.88±48.82 (197 例)	-18.21±59.21 (16 例)	27.54±70.57 (15 例)	-2.40±31.31 (17 例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	136.67±64.22 (186 例)	144.61±60.31 (198 例)	140.43±62.67 (180 例)	125.53±56.05 (17 例)	154.11±89.26 (13 例)	156.81±56.44 (15 例)
	投与 26 週時 の変化量	8.43±86.42 (152 例)	-2.41±80.18 (157 例)	-2.41±72.84 (144 例)	-3.42±71.18 (12 例)	45.53±117.36 (9 例)	-43.08±96.66 (12 例)
投与 26 週時に HbA1c 7.5%未満を 達成した被験者 (%)		42.3 (110/260)	31.7 (82/259)	39.5 (102/258)	41.7 (10/24)	5.3 (1/19)	26.1 (6/23)
体重 (kg)	ベースライン	46.69±18.15 (261 例)	46.48±18.98 (258 例)	46.28±17.18 (258 例)	44.33±14.86 (24 例)	42.77±19.19 (19 例)	44.52±13.86 (23 例)
	投与 26 週時 の変化量	2.22±2.57 (255 例)	1.93±2.33 (253 例)	2.19±2.79 (253 例)	2.36±1.48 (23 例)	1.84±2.60 (18 例)	1.69±1.88 (22 例)
Bolus インスリン 投与量 (上段：単位/日) (下段：単位/kg/日)	ベースライン	20.9±12.3 (261 例)	21.1±14.5 (258 例)	20.5±12.4 (258 例)	26.4±13.5 (24 例)	26.7±15.5 (19 例)	26.5±13.3 (23 例)
		0.45±0.21 (261 例)	0.45±0.22 (258 例)	0.45±0.20 (258 例)	0.57±0.21 (24 例)	0.61±0.20 (19 例)	0.58±0.19 (23 例)
	投与 26 週時	23.5±14.6 (250 例)	23.4±15.1 (246 例)	22.1±12.8 (246 例)	35.0±20.0 (23 例)	31.4±21.4 (18 例)	29.2±15.5 (22 例)
		0.49±0.26 (250 例)	0.49±0.24 (246 例)	0.47±0.23 (246 例)	0.73±0.37 (23 例)	0.69±0.31 (18 例)	0.62±0.29 (22 例)
Basal インスリン 投与量 (上段：単位/日) (下段：単位/kg/日)	ベースライン	19.3±11.4 (261 例)	19.2±12.8 (258 例)	18.5±11.8 (258 例)	17.1±6.8 (24 例)	15.2±8.8 (19 例)	17.6±9.7 (23 例)
		0.40±0.17 (261 例)	0.40±0.182 (258 例)	0.38±0.17 (258 例)	0.39±0.11 (24 例)	0.34±0.12 (19 例)	0.39±0.14 (23 例)
	投与 26 週時	21.6±13.0 (254 例)	21.5±14.6 (249 例)	20.7±12.9 (250 例)	18.1±7.2 (24 例)	16.2±10.4 (18 例)	19.2±9.7 (22 例)
		0.43±0.23 (254 例)	0.42±0.20 (249 例)	0.41±0.18 (250 例)	0.39±0.10 (24 例)	0.36±0.13 (18 例)	0.41±0.15 (22 例)
インスリン投与量 の合計 (上段：単位/日) (下段：単位/kg/日)	ベースライン	40.2±21.4 (261 例)	40.2±25.0 (258 例)	39.0±22.4 (258 例)	43.5±18.3 (24 例)	41.9±22.7 (19 例)	44.1±20.9 (23 例)
		0.85±0.32 (261 例)	0.85±0.34 (258 例)	0.83±0.32 (258 例)	0.97±0.26 (24 例)	0.95±0.24 (19 例)	0.96±0.27 (23 例)
	投与 26 週時	45.0±24.7 (250 例)	44.8±27.2 (246 例)	42.5±23.2 (246 例)	53.2±25.0 (23 例)	47.6±30.2 (18 例)	48.4±22.4 (22 例)
		0.92±0.42 (250 例)	0.91±0.37 (246 例)	0.87±0.34 (246 例)	1.13±0.41 (23 例)	1.05±0.36 (18 例)	1.04±0.38 (22 例)

平均値±標準偏差、割合% (該当例数/評価例数)

安全性について、全集団のいずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況、並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表32及び表33のとおりであった。

表 32 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（4101 試験、全集団：安全性解析対象集団）

事象名	本剤食前投与群（261 例）		本剤食後投与群（258 例）		ノボラピッド群（258 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	73.9 (193)	5.0 (13)	77.1 (199)	6.6 (17)	78.7 (203)	7.4 (19)
ウイルス性上気道感染	23.0 (60)	0 (0)	20.5 (53)	0.4 (1)	18.6 (48)	0 (0)
上気道感染	8.4 (22)	0 (0)	12.4 (32)	0 (0)	10.1 (26)	0 (0)
発熱	8.4 (22)	0.4 (1)	6.2 (16)	0 (0)	7.0 (18)	0 (0)
インフルエンザ	7.7 (20)	0 (0)	5.8 (15)	0 (0)	5.4 (14)	0.4 (1)
頭痛	6.1 (16)	0 (0)	10.1 (26)	0 (0)	8.5 (22)	0 (0)
胃腸炎	5.0 (13)	0 (0)	6.2 (16)	0 (0)	8.5 (22)	0 (0)
咽頭炎	4.2 (11)	0 (0)	4.3 (11)	0 (0)	2.7 (7)	0 (0)
鼻炎	3.8 (10)	0 (0)	6.2 (16)	0 (0)	4.3 (11)	0 (0)
咳嗽	3.8 (10)	0 (0)	4.3 (11)	0.4 (1)	6.2 (16)	0 (0)
口腔咽頭痛	3.8 (10)	0 (0)	3.5 (9)	0 (0)	5.0 (13)	0 (0)
呼吸障害	3.8 (10)	0 (0)	2.7 (7)	0 (0)	1.6 (4)	0 (0)
気道感染	3.8 (10)	0 (0)	2.7 (7)	0 (0)	1.6 (4)	0 (0)
嘔吐	3.4 (9)	0 (0)	8.1 (21)	0 (0)	2.7 (7)	0 (0)
血中ブドウ糖減少	3.1 (8)	0.4 (1)	3.5 (9)	1.2 (3)	3.1 (8)	0 (0)
ウイルス感染	2.7 (7)	0 (0)	3.5 (9)	0 (0)	5.4 (14)	0 (0)
鼻咽頭炎	2.3 (6)	0 (0)	3.1 (8)	0 (0)	2.3 (6)	0 (0)
腹痛	1.9 (5)	0 (0)	4.7 (12)	0 (0)	3.5 (9)	0 (0)
悪心	1.5 (4)	0 (0)	3.5 (9)	0 (0)	1.2 (3)	0.4 (1)
低血糖	1.5 (4)	1.1 (3)	3.1 (8)	0.8 (2)	4.7 (12)	1.9 (5)
副鼻腔炎	1.5 (4)	0 (0)	3.1 (8)	0 (0)	2.7 (7)	0 (0)
下痢	1.1 (3)	0 (0)	3.5 (9)	0 (0)	2.7 (7)	0 (0)
上腹部痛	1.1 (3)	0 (0)	3.5 (9)	0 (0)	2.7 (7)	0 (0)
鼻閉	0.8 (2)	0 (0)	3.1 (8)	0 (0)	1.9 (5)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.20.0

表 33 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（4101 試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団）

事象名	本剤食前投与群（24 例）		本剤食後投与群（19 例）		ノボラピッド群（23 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	79.2 (19)	4.2 (1)	84.2 (16)	21.1 (4)	91.3 (21)	8.7 (2)
ウイルス性上気道感染	45.8 (11)	0 (0)	42.1 (8)	5.3 (1)	43.5 (10)	0 (0)
インフルエンザ	8.3 (2)	0 (0)	26.3 (5)	0 (0)	17.4 (4)	0 (0)
頭痛	8.3 (2)	0 (0)	10.5 (2)	0 (0)	21.7 (5)	0 (0)
中耳炎	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)
上気道の炎症	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
熱中症	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.0 (3)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)
発熱	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	10.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹痛	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.20.0

死亡例はノボラピッド群1例（溺死）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、本剤食前投与群1.9%（5/261例）、本剤食後投与群5.0%（13/258例、うち日本人3例）、ノボラピッド群3.5%（9/258例、うち日本人1例）であった。いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、表34のとおりであった。重篤な有害事象のうち、本剤食前投与群1例（偶発的過量投与/低血糖）、本剤食後投与群2例（偶発的過量投与/低血糖性意識消失、各2例、うち日本人1例）、ノボラピッド群1例（低血糖）は副作用と判断された。

表 34 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象 (4101 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤食前投与群 (261例)	本剤食後投与群 (258例)	ノボラピッド群 (258例)
すべての重篤な有害事象	1.9 (5)	5.0 (13)	3.5 (9)
虫垂炎	0.8 (2)	0 (0)	0 (0)
低血糖	0.4 (1)	0.8 (2)	0.4 (1)
偶発的過量投与	0.4 (1)	0.8 (2)	0 (0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0)	0.8 (2)	0.8 (2)
低血糖性意識消失	0 (0)	0.8 (2)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	1.2 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.0

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

低血糖の発現状況は、表35のとおりであった。

表 35 低血糖の発現状況 (4101 試験：安全性解析対象集団)

評価項目	全集団			日本人部分集団		
	本剤食前投与群 (261 例)	本剤食後投与群 (258 例)	ノボラピッド群 (258 例)	本剤食前投与群 (24 例)	本剤食後投与群 (19 例)	ノボラピッド群 (23 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	87.4 (228)	88.0 (227)	84.1 (217)	87.5 (21)	89.5 (17)	100 (23)
	2791 [3583]	2815 [3594]	2566 [3276]	2429 [284]	4910 [446]	3684 [413]
重大な低血糖 ^{b)}	1.1 (3)	3.1 (8)	1.6 (4)	0 (0)	10.5 (2)	4.3 (1)
	2 [3]	6 [8]	3 [4]	0 [0]	22 [2]	9 [1]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：100 人・年あたりの発現件数発現件数 [発現件数]

a) 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無にかかわらず、血糖値が 56 mg/dL 未満と確認された低血糖」

b) 低血糖が通常昏睡や発作となり非経口の治療 (グルカゴン又はグルコースの静脈内投与) が要求される重大な神経的糖欠乏症に関連する低血糖

抗インスリンアスパルト抗体価の推移について、いずれの群においてもベースラインと投与 26 週時で抗体価が大きく上昇する傾向はみられなかった。

臨床検査値について、脂質パラメータ (総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロール) は、いずれの投与群においてもベースラインから投与 26 週時まで大きな変化は認められず、投与群間に大きな差はなかった。

バイタルサインについて、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

7.2 海外第 III 相試験

7.2.1 成人 1 型糖尿病患者を対象とした CSII 療法試験 (CTD5.3.5.1-9 : 3854 試験<2016 年 7 月~2017 年 7 月>)

インスリンポンプを使用して Basal-Bolus 療法を実施中の外国人⁷⁾1 型糖尿病患者 (目標被験者数 450 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ノボラピッドを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、インスリンポンプを使用して超速効型インスリンを用いた Basal-Bolus 療法を実施中の成人 1 型糖尿病患者で、①~③の基準を満たすものとされ、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外された (①スクリーニング時の過去 6 カ月以上前から、超速効型インスリンを用いた Basal-Bolus 療法を本試験で規定されたインスリンポンプと同一のインスリンポンプを使用して実施している、②スクリーニング時の HbA1c が 7.0% 以上 9.0% 以下、③BMI が 35.0 kg/m² 以下)。

本試験は、スクリーニング期 (約 2 週間)、導入期 (4 週間)、主要投与期 (16 週間)、後観察期 (30 日間) から構成された。

⁷⁾ 米国、英国、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、オランダ、ロシア、スロベニア

用法は、導入期では、試験に組み入れられる前に実施していたインスリン療法を継続することとされ、主要投与期では、盲検下で本剤又はノボラピッドを、インスリンポンプを使用して 16 週間皮下投与とされ、Bolus インスリンとしての投与は食前（食事開始の 0～2 分前）とされた。

投与量について、導入期では、安全性の理由により必要とされる場合を除いて、投与量の調節は実施しないこととされた。主要投与期開始時の投与量は、導入期に投与していたインスリン製剤と同量とされ、注入速度等のインスリンポンプのパラメータはそのまま維持することとされた。主要投与期では、頻回測定した血糖自己測定値プロファイル及び安全性に基づき、空腹時血糖値及び食前血糖値 71～108 mg/dL を目標とした treat-to-target 法により、治験責任（担当）医師の判断で、Bolus インスリンとしての投与量、Basal インスリン注入速度及びその他のインスリンポンプのパラメータを必要に応じて調節することとされた。なお、Bolus インスリンとしての投与量は、カーボカウントに基づき調節することとされ、Basal インスリン注入速度は空腹時及び夜間の血糖値の変動が 35 mg/dL 以内の範囲となるように調節することとされた。

無作為に割り付けられた被験者 472 例（本剤群 236 例、ノボラピッド群 236 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 9 例であり、その内訳は、本剤群 3 例（被験者からの申し出 1 例、その他 2 例）、ノボラピッド群 6 例（被験者からの申し出 4 例、有害事象 1 例、追跡不能 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン（主要投与期開始時）から最終評価時（投与 16 週時）までの HbA1c 変化量は、表 36 のとおりであり、本剤群とノボラピッド群の群間差の 95% 信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性マージンの 0.4%⁵⁾ を下回ったことから、本剤群のノボラピッド群に対する非劣性が示された。

表 36 ベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 変化量（3854 試験：FAS）

投与群	ベースライン	投与 16 週時	ベースラインからの変化量	ノボラピッド群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
本剤群	7.49±0.55 (236 例)	7.43±0.57 (231 例)	-0.05±0.49 (231 例)	0.09 [0.01, 0.17]
ノボラピッド群	7.49±0.53 (236 例)	7.34±0.54 (230 例)	-0.15±0.44 (230 例)	—

単位：%、平均値±標準偏差、群間差は最小二乗平均値

a) 割付群から得られたデータから補完する多重補完法により欠測値を補完。投与群、層（被験者自身の持続血糖測定を使用したか否か）、以前に使用したインスリン及び地域を因子及びベースラインの HbA1c 値を共変量とした分散分析により算出。

主な副次評価項目の解析結果は表 37 のとおりであった。

表 37 主な副次評価項目の解析結果（3854 試験、上 3 項目：FAS、下 4 項目：安全性解析対象集団）

評価項目	本剤投与群	ノボラピッド群
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	136.88±47.61 (231 例)
	投与 16 週時の変化量	133.31±41.70 (233 例)
食後 1 時間の血糖値 (食事負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	219.47±71.36 (235 例)
	投与 16 週時の変化量	215.55±68.58 (235 例)
食後 1 時間の血糖増加量 (食事負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	84.10±55.64 (235 例)
	投与 16 週時の変化量	83.31±54.02 (235 例)
体重 (kg)	ベースライン	76.86±15.20 (236 例)
	投与 16 週時の変化量	78.21±14.47 (236 例)
Bolus インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン	0.34±1.91 (231 例)
	投与 16 週時の変化量	0.82±2.17 (228 例)
Basal インスリン投与量 (単位/日)	ベースライン	24.90±14.73 (236 例)
	投与 16 週時	25.89±17.67 (229 例)
インスリン投与量の合計 (単位/日)	ベースライン	23.31±12.18 (236 例)
	投与 16 週時	23.94±12.94 (229 例)
インスリン投与量の合計 (単位/日)	ベースライン	23.91±11.70 (236 例)
	投与 16 週時	23.67±11.49 (225 例)
インスリン投与量の合計 (単位/日)	ベースライン	48.06±23.71 (236 例)
	投与 16 週時	49.76±24.07 (236 例)
インスリン投与量の合計 (単位/日)	ベースライン	49.84±27.38 (229 例)
	投与 16 週時	48.61±23.87 (226 例)

平均値±標準偏差

安全性について、いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表38のとおりであった。

表 38 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（3854 試験：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (236 例)		ノボラピッド群 (236 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	69.9 (165)	11.4 (27)	65.7 (155)	8.9 (21)
ウイルス性上気道感染	20.3 (48)	0 (0)	21.2 (50)	0 (0)
上気道感染	7.2 (17)	0 (0)	5.1 (12)	0 (0)
注射部位反応	6.8 (16)	3.8 (9)	3.0 (7)	2.1 (5)
胃腸炎	5.1 (12)	0 (0)	2.5 (6)	0 (0)
インフルエンザ	4.7 (11)	0 (0)	2.5 (6)	0 (0)
頭痛	4.7 (11)	0.4 (1)	2.5 (6)	0.4 (1)
嘔吐	3.8 (9)	0 (0)	1.3 (3)	0 (0)
鼻炎	3.0 (7)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
口腔咽頭痛	3.0 (7)	0 (0)	2.1 (5)	0 (0)
副鼻腔炎	2.5 (6)	0 (0)	3.0 (7)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.20.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群2.1% (5/236例)、ノボラピッド群3.4% (8/236例)に認められ、このうち本剤群2例（低血糖性意識消失、薬疹、各1例）、ノボラピッド群1例（低血糖性痙攣）は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群2例（薬疹、発疹、各1例）、ノボラピッド群1例（低血糖性痙攣）に認められ、いずれも副作用と判断された。

低血糖の発現状況は、

表39のとおりであった。

表 39 低血糖の発現状況（3854 試験：安全性解析対象集団）

	本剤群 (236 例)	ノボラピッド群 (236 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	97.9 (231)	96.6 (228)
	4507 [3279]	4529 [3247]
重大な低血糖 ^{b)}	4.7 (11)	2.1 (5)
	29 [21]	10 [7]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無にかかわらず、血糖値が56 mg/dL未満と確認された低血糖」

b) 第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖

臨床検査値について、脂質パラメータ（総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロール）は、いずれの投与群においてもベースラインから投与16週時まで大きな変化は認められず、投与群間に大きな差はなかった。

バイタルサイン及び12誘導心電図について、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。インスリン療法は、個々の患者の治療に対して、インスリン製剤の作用発現、作用持続時間及び最大血糖降下作用を考慮して、最も適したインスリン製剤を選択し適切に投与することにより、より高い治療効果を発揮する。インスリン治療中では、食事のタイミングが予測できない場合や、高齢者等で事前に食事量の予測が困難な場合等では、Bolus インスリンの食後投与が適している状況も存在し、Bolus インスリンの投与においては、各患者の生活習慣や生活嗜好によって、投与タイミングを考慮したり、食事内容に基づいて投与を行う必要がある。

本剤は、ノボラピッドと比較して投与後初期の本薬の吸収を速めることによる血糖降下作用の速やかな発現が認められ（「6.R.1 本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特徴について」の項を参照）、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のいずれもノボラピッド群に対する非劣性が示されている（表 23、表 30）。また、本剤食前投与群及び食後投与群の安全性プロファイルは低血糖の発現状況も含めてノボラピッド群と同様であった（表 45、表 48）。したがって、本剤は食事開始前の投与に加えて食後の投与も可能な Bolus インスリン製剤であり、投与タイミングがより柔軟になることで低血糖発現のリスクを高めることなく食後血糖値や全般的な血糖コントロールを改善することが期待できると考える。作用発現、作用持続時間及び最大血糖降下作用を考慮して、様々な種類の Bolus インスリン製剤から最適な製剤を選ぶことができる選択肢の存在は医療従事者及び患者にとって理想的であり、低血糖に対する懸念を増加させることなく利便性が向上し、多くの糖尿病患者のニーズにより近づくと考えられる。

機構は、市販後に想定される本剤とノボラピッドとの使い分けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤とノボラピッドでは薬物動態プロファイルが異なることから、ノボラピッドを本剤に置き換えることはできないと考えている。例えば、既存の治療で血糖コントロールが不良な患者や、投与タイミングの柔軟性が必要な患者では、本剤を選択することが想定される。一方、ノボラピッドで良好な血糖コントロールが得られている患者やノボラピッドによる治療に慣れている患者は継続してノボラピッドを選択すると考えられる。また、Bolus インスリン投与から食事摂取までにある程度の間隔がある場合等、食事開始の前 2 分以内にインスリンを投与することが難しい場合では、本剤と比較して投与後初期よりも時間が経過した後に血糖降下作用が得られるノボラピッドを選択する方が適していると考えられる。

機構は、以下のように考える。1 型糖尿病を含むインスリン依存状態の糖尿病患者ではインスリンによる治療が必要である。インスリン治療中では、患者の食事のタイミングが予測できない場合や、高齢者等で事前に食事量の予測が困難な場合等では、Bolus インスリンの食後の投与が適している状況も存在するため、食後の投与が可能な Bolus インスリン製剤を提供することに一定の意義はあり、各 Bolus インスリン製剤の作用発現、作用持続時間及び最大血糖降下作用を考慮して、患者の状態に応じて適切な Bolus インスリン製剤が選択されるとする申請者の説明は理解できる。本剤の食事開始前の投与及び食後の投与に関する有効性及び安全性等については、以降で議論する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 成人 1 型糖尿病患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。Basal-Bolus 療法を実施中の成人 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4131 試験）での全集団における有効性に関し、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示された（表 23）。副次評価項目とされたベースラインから投与 26 週時までの食事負荷試験における食後 1 時間の血糖増加量の変化量は、表 24 のとおりであり、本剤食後投与群では本剤食前投与群と比べて高かった。

日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。1 型糖尿病に関する外因的要因について、1 型糖尿病の病態は膵 β 細胞の破壊が特徴であり、生命維持のためにインスリン療法が必要となる点は、民族間で違いはない。また、インスリン治療において、Basal インスリン及び Bolus インス

リンのいずれも、個々の代謝コントロールの状況に応じて投与量が調節される点についても、民族間に違いはない。さらに、本薬の薬物動態及び薬力学的作用について、3918 試験（日本人 1 型糖尿病）及び 3978 試験（外国人 1 型糖尿病）の結果から、日本人と外国人で薬物動態及び薬力学的作用に大きな違いは認められなかった（3918 試験：表 7 及び表 8、3978 試験：表 9 及び表 10）。

4131 試験におけるベースラインの被験者背景は表 40 のとおりであり、日本人部分集団では全集団と比較して、年齢、BMI、糖尿病罹病期間、カーボカウントによる投与量調節を実施した被験者の割合及びインスリン投与量の合計に対する Bolus インスリンの割合について違いが認められた。

表 40 ベースラインの被験者背景（4131 試験：FAS）

項目	日本人部分集団			全集団			
	本剤食前投与群 (73 例)	本剤食後投与群 (89 例)	ノボラピッド群 (83 例)	本剤食前投与群 (342 例)	本剤食後投与群 (341 例)	ノボラピッド群 (342 例)	
年齢 (歳)	46.08±11.88	49.83±15.21	47.51±12.16	41.48±14.42	41.02±14.59	40.77±14.22	
性別 ^{a)}	男性	49.3 (36)	50.6 (45)	39.8 (33)	53.8 (184)	52.3 (179)	
	女性	50.7 (37)	49.4 (44)	60.2 (50)	46.2 (158)	47.7 (163)	
BMI (kg/m ²)	23.80±3.03	23.40±3.52	22.99±3.32	25.06±4.11	25.08±4.38	25.06±4.38	
糖尿病罹病期間 (年)	14.66±10.57	12.57±8.24	14.83±9.61	17.58±12.45	15.76±10.58	16.74±11.00	
HbA1c (%)	7.41±0.61	7.34±0.63	7.27±0.60	7.46±0.68	7.40±0.60	7.41±0.79	
空腹時血糖値 (mg/dL)	131.03±36.06	126.32±34.05	124.47±42.69	122.87±38.68	124.38±44.17	122.20±45.02	
インスリン投与量 (上段：単位/日) (下段：単位/日/kg)	Basal	18.2±7.8	18.7±9.3	17.8±9.3	25.3±14.5	26.7±15.6	26.2±15.0
		0.28±0.11	0.30±0.12	0.28±0.11	0.34±0.15	0.36±0.17	0.36±0.17
	Bolus	24.8±9.9	23.9±10.8	21.9±9.6	25.5±15.4	25.4±14.3	26.6±14.8
		0.39±0.16	0.38±0.16	0.36±0.13	0.36±0.20	0.36±0.19	0.38±0.21
合計	43.1±14.1	42.6±16.5	39.7±15.8	50.8±26.1	52.2±25.2	53.1±25.9	
	0.67±0.20	0.68±0.22	0.64±0.18	0.70±0.29	0.72±0.29	0.74±0.33	
Bolus インスリン の割合	60%以上 ^{a)}	47.9 (35)	39.3 (35)	37.3 (31)	24.6 (84)	23.7 (81)	
	60%未満 ^{a)}	50.7 (37)	60.7 (54)	61.4 (51)	74.6 (255)	74.3 (254)	
カーボカウントによる投与量調節 ^{a)}	28.8 (21)	31.5 (28)	30.1 (25)	41.5 (142)	44.0 (150)	39.8 (136)	

平均値±標準偏差（該当例数）

a) 割合%（該当例数/評価例数）

日本人部分集団における有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 23 のとおりであり、日本人部分集団では全集団と同様の傾向が認められた。また、ベースラインから投与 26 週時までの食事負荷試験における食後 1 時間の血糖増加量の変化量は表 24 のとおりであり、本剤食後投与群の食後 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部分集団で大きかったが、ベースラインの食事負荷試験における食後 1 時間の血糖増加量が日本人部分集団で小さい傾向であったことによるものと考えられた。

日本人部分集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いがみられた年齢、BMI、糖尿病罹病期間、カーボカウントによる投与量調節を実施した被験者の割合、インスリン投与量の合計に対する Bolus インスリンの割合について、各部分集団別に主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量を検討した結果、各部分集団間で大きな違いは認められなかった（表 41）。

表 41 被験者背景の違いによるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の比較 (4131 試験 : FAS)

項目		日本人部分集団			全集団		
		本剤食前投与群 (73 例)	本剤食後投与群 (89 例)	ノボラピッド群 (83 例)	本剤食前投与群 (342 例)	本剤食後投与群 (341 例)	ノボラピッド群 (342 例)
年齢	65 歳未満	-0.16±0.57 (69 例)	-0.08±0.58 (71 例)	-0.13±0.47 (75 例)	-0.10±0.65 (322 例)	0.01±0.63 (319 例)	-0.08±0.66 (322 例)
	65 歳以上	-0.60±0.38 (4 例)	-0.08±0.89 (18 例)	-0.41±0.56 (8 例)	-0.39±0.43 (20 例)	-0.08±0.81 (22 例)	-0.32±0.55 (19 例)
BMI (kg/m ²)	25 未満	-0.15±0.58 (52 例)	0.00±0.56 (64 例)	-0.13±0.47 (63 例)	-0.12±0.69 (190 例)	0.02±0.64 (185 例)	-0.12±0.71 (193 例)
	25 以上 30 未満	-0.27±0.57 (18 例)	-0.24±0.84 (21 例)	-0.23±0.53 (18 例)	-0.15±0.56 (105 例)	0.05±0.69 (104 例)	-0.04±0.60 (99 例)
	30 以上	-0.30±0.26 (3 例)	-0.58±0.61 (4 例)	-0.35±0.64 (2 例)	-0.06±0.62 (47 例)	-0.13±0.51 (52 例)	-0.13±0.52 (49 例)
糖尿病 罹病期間	15 年未満	-0.21±0.58 (46 例)	-0.10±0.66 (61 例)	-0.19±0.51 (45 例)	-0.16±0.69 (177 例)	-0.02±0.70 (190 例)	-0.14±0.79 (174 例)
	15 年以上	-0.14±0.55 (27 例)	-0.04±0.64 (28 例)	-0.12±0.46 (38 例)	-0.08±0.59 (165 例)	0.04±0.55 (151 例)	-0.05±0.47 (167 例)
Bolus インスリン の割合	60%以上	-0.21±0.46 (35 例)	-0.04±0.59 (35 例)	-0.13±0.45 (31 例)	-0.18±0.60 (84 例)	0.03±0.58 (69 例)	-0.15±0.79 (81 例)
	60%未満	-0.18±0.66 (37 例)	-0.11±0.69 (54 例)	-0.18±0.51 (51 例)	-0.10±0.66 (255 例)	0.00±0.65 (266 例)	-0.06±0.58 (253 例)
投与量 調節法	カーボ カウント	-0.10±0.72 (21 例)	-0.05±0.56 (28 例)	-0.11±0.52 (25 例)	-0.15±0.61 (142 例)	0.03±0.58 (150 例)	0.01±0.54 (136 例)
	投与量調節 アルゴリズム	-0.22±0.50 (52 例)	-0.09±0.69 (61 例)	-0.18±0.47 (58 例)	-0.10±0.67 (200 例)	-0.01±0.68 (191 例)	-0.17±0.71 (205 例)

単位 : %、平均値±標準偏差、LOCF

当該結果等から、これらの被験者背景の違いは本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼしていないと考えられ、日本人部分集団においても本剤の有効性は期待できると考える。

7.R.2.2 小児 1 型糖尿病患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。Basal-Bolus 療法を実施中の 1 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4101 試験) での全集団における有効性に関し、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示された (表 30)。副次評価項目とされたベースラインから投与 26 週時までの 8 点血糖自己測定における食後 1 時間の血糖増加量の変化量は表 31 のとおりであり、本剤食後投与群では本剤食前投与群と比べて高かった。

日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。外因的要因については、成人 1 型糖尿病と同様と考える。また、小児の薬物動態及び薬力学的作用について、日本人データは得られていないが、外国人の小児及び成人 1 型糖尿病患者を対象とした 3888 試験の結果から、本剤はノボラピッドと比較して投与後初期の本薬の曝露が速く出現し、血糖降下作用が大きい傾向が認められ、それらの傾向は各年齢区分 (6~11 歳、12~17 歳、18 歳以上) で大きな違いは認められなかったこと (表 15 及び表 16)、日本人及び外国人の成人 1 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用に大きな違いは認められなかったことから、小児についても国内外で大きな違いはないと考えられる。

4101 試験におけるベースラインの被験者背景は表 42 のとおりであり、日本人部分集団では全集団と比較して、カーボカウントによる投与量調節を実施した被験者及びインスリン投与量の合計に対する Bolus インスリンの割合に違いが認められたことを除き、日本人部分集団と全集団との間で大きな違いはみられなかった。

表 42 ベースラインの被験者背景 (4101 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団			全集団			
	本剤食前投与群 (24 例)	本剤食後投与群 (19 例)	ノボラピッド群 (23 例)	本剤食前投与群 (260 例)	本剤食後投与群 (259 例)	ノボラピッド群 (258 例)	
年齢 (歳)	全体	11.83±3.60	10.89±4.14	12.43±3.26	11.72±3.74	11.62±3.65	11.70±3.44
	1~5 歳 ^{a)}	0 (0)	10.5 (2)	0 (0)	6.2 (16)	6.2 (16)	5.4 (14)
	6~11 歳 ^{a)}	45.8 (11)	36.8 (7)	47.8 (11)	38.5 (100)	38.6 (100)	39.1 (101)
	12~17 歳 ^{a)}	54.2 (13)	52.6 (10)	52.2 (12)	55.4 (144)	55.2 (143)	55.4 (143)
性別	男性 ^{a)}	54.2 (13)	47.4 (9)	69.6 (16)	51.5 (134)	52.9 (137)	57.4 (148)
	女性 ^{a)}	45.8 (11)	52.6 (10)	30.4 (7)	48.5 (126)	47.1 (122)	42.6 (110)
身長 (m)	1.50±0.20	1.43±0.25	1.50±0.15	1.50±0.21	1.50±0.21	1.50±0.19	
体重 (kg)	44.33±14.86	42.77±19.19	44.52±13.86	46.74±18.17	46.43±18.96	46.28±17.18	
BMI (kg/m ²)	19.19±2.49	19.74±3.50	19.20±2.87	19.69±3.75	19.66±4.02	19.64±3.78	
糖尿病罹病期間 (年)	4.87±4.08	4.57±2.96	5.20±2.76	4.45±3.50	4.38±3.15	4.31±3.14	
HbA1c (%)	7.47±0.77	7.59±0.70	7.52±0.67	7.57±0.80	7.58±0.84	7.53±0.83	
空腹時血糖値 (mg/dL)	125.53±56.05 ^{b)}	154.11±89.26 ^{c)}	156.81±56.44 ^{d)}	136.67±64.22 ^{e)}	144.61±60.31 ^{f)}	140.43±62.67 ^{g)}	
インスリン投与量 (上段: 単位/日) (下段: 単位/kg/日)	Basal	17.1±6.8	15.2±8.8	17.6±9.7	19.3±11.4	19.2±12.8	18.5±11.8
		0.39±0.11	0.34±0.12	0.39±0.14	0.40±0.17	0.40±0.18	0.38±0.17
	Bolus	26.4±13.5	26.7±15.5	26.5±13.3	20.9±12.3	21.1±14.5	20.5±12.4
		0.57±0.21	0.61±0.20	0.58±0.19	0.45±0.21	0.45±0.22	0.45±0.20
合計	43.5±18.3	41.9±22.7	44.1±20.9	40.2±21.4	40.2±25.0	39.0±22.4	
	0.97±0.26	0.95±0.24	0.96±0.27	0.85±0.32	0.85±0.34	0.83±0.32	
Bolus インスリン の割合	60%以上 ^{a)}	50.0 (12)	68.4 (13)	43.5 (10)	28.8 (75)	32.0 (83)	26.0 (67)
	60%未満 ^{a)}	50.0 (12)	31.6 (6)	56.5 (13)	71.2 (185)	68.0 (176)	74.0 (191)
カーボカウントによる投与量調節 ^{a)}	16.7 (4)	26.3 (5)	30.4 (7)	58.1 (151)	60.6 (157)	60.5 (156)	

平均値±標準偏差 (該当例数)

a) 割合% (該当例数/評価例数)

b) 17 例、c) 13 例、d) 15 例、e) 186 例、f) 198 例、g) 180 例

日本人部分集団における有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 30 のとおりであり、本剤食前投与群及びノボラピッド群では全集団と日本人部分集団で明らかな違いはなかったが、本剤食後投与群では全集団と比べて変化量が高値の傾向であり、ベースラインから投与 26 週時までの 8 点血糖自己測定における食後 1 時間の血糖増加量の変化量についても、本剤食後投与群では全集団と比べて日本人部分集団で高値であったが (表 31)、日本人部分集団の本剤食後投与群の被験者において生活の乱れ、体重の急激な増加、食習慣の乱れ等以外に特別な理由や背景情報はみられず、いずれも日本人部分集団の例数が少なかったことが原因の一つとして考えられた。

日本人部分集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いがみられたカーボカウントによる投与量調節を実施した被験者の割合、インスリン投与量の合計に対する Bolus インスリンの割合について、各部分集団別に主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量を検討した結果、各部分集団間で大きな違いは認められなかった (表 43)。

表 43 被験者背景の違いによるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の比較 (4101 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団			全集団			
	本剤食前投与群 (24 例)	本剤食後投与群 (19 例)	ノボラピッド群 (23 例)	本剤食前投与群 (260 例)	本剤食後投与群 (259 例)	ノボラピッド群 (258 例)	
Bolus インスリン の割合	60%以上	0.18±0.68 (12 例)	0.67±0.78 (13 例)	0.44±1.08 (10 例)	0.04±0.89 (75 例)	0.34±0.73 (83 例)	0.03±0.76 (67 例)
	60%未満	0.27±1.05 (12 例)	0.88±1.01 (6 例)	0.35±0.70 (13 例)	0.07±0.77 (185 例)	0.32±0.87 (176 例)	0.30±0.83 (191 例)
投与量 調節法	カーボ カウント	-0.10±0.91 (4 例)	0.14±0.57 (5 例)	0.77±1.15 (7 例)	0.04±0.77 (150 例)	0.30±0.79 (157 例)	0.24±0.80 (156 例)
	投与量調節 アルゴリズム	0.30±0.87 (20 例)	0.95±0.83 (14 例)	0.22±0.69 (16 例)	0.09±0.84 (109 例)	0.38±0.88 (102 例)	0.23±0.86 (102 例)

単位: %、平均値±標準偏差、LOCF

当該結果等から、これらの被験者背景の違いは本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼしていないと考えられ、日本人部分集団においても本剤の有効性は期待できると考える。

また、年齢別での検討について、4101 試験における 3 つの年齢区分（1～5 歳、6～11 歳、12～17 歳）における被験者の割合は、投与群間で大きな違いはなかった（表 42）。各年齢区分別のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量及び食後 1 時間の血糖値の変化量は表 44 のとおりであり、年齢区分間で大きな違いは認められなかった。

表 44 年齢グループ別の有効性評価項目（4101 試験：FAS）

評価項目	年齢	評価時点	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラピッド群
HbA1c (%)	1～5 歳	ベースライン	7.33±0.58 (16 例)	7.51±0.77 (16 例)	7.39±1.19 (14 例)
		投与 26 週時の変化量	0.00±0.50 (16 例)	0.37±0.85 (15 例)	0.22±0.70 (14 例)
	6～11 歳	ベースライン	7.55±0.76 (100 例)	7.60±0.76 (100 例)	7.63±0.72 (101 例)
		投与 26 週時の変化量	0.03±0.68 (100 例)	0.16±0.63 (99 例)	0.05±0.50 (100 例)
	12～17 歳	ベースライン	7.61±0.84 (144 例)	7.58±0.89 (143 例)	7.46±0.86 (143 例)
		投与 26 週時の変化量	0.08±0.91 (140 例)	0.47±0.92 (140 例)	0.36±0.98 (140 例)
食後 1 時間の血糖値 (8 点血糖自己測定) (mg/dL)	1～5 歳	ベースライン	187.80±42.88 (16 例)	203.66±50.22 (16 例)	175.34±37.22 (14 例)
		投与 26 週時の変化量	-24.79±35.03 (16 例)	3.85±65.14 (16 例)	0.65±53.08 (13 例)
	6～11 歳	ベースライン	185.77±47.28 (82 例)	184.04±51.81 (87 例)	191.19±48.95 (84 例)
		投与 26 週時の変化量	-20.88±53.03 (78 例)	3.98±57.10 (75 例)	-3.56±59.43 (80 例)
	12～17 歳	ベースライン	181.61±48.75 (112 例)	178.12±48.76 (118 例)	173.92±42.54 (116 例)
		投与 26 週時の変化量	-11.39±40.94 (99 例)	8.72±55.19 (103 例)	-4.86±40.64 (105 例)

平均値±標準偏差

機構は、「7.R.2.1 成人 1 型糖尿病患者における有効性」及び「7.R.2.2 小児 1 型糖尿病患者における有効性」を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。

Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）において、いずれの試験においても主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示されている。したがって、両試験成績から、本剤について食前投与だけでなく食後投与も含めて一定の有効性は示されていると考える。ただし、両試験の本剤食後投与群の結果は、ノボラピッド群に対して劣る傾向が示唆されており、本剤の食後投与群と食前投与群を比較しても、投与 26 週時の HbA1c 変化量、食後 1 時間の血糖増加量の変化量等について高い傾向が示唆されている。以上の結果を踏まえ、本剤の推奨投与タイミングについては、引き続き「7.R.5 用法・用量について」の項で議論する。

日本人における有効性については、1 型糖尿病の診断、治療方法には本邦と国際共同試験に参加した他の国・地域で大きな違いはない。また、内因性及び外因性民族的要因の違いについて、特に小児 1 型糖尿病患者を対象とした 4101 試験では日本人部分集団の例数が限られているものの、日本人部分集団と全集団でのベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくないことを確認した。主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、各群間での結果の傾向は日本人部分集団と全集団で同様であること等を踏まえると、日本人患者に対する本剤の有効性が全集団と同様と判断することは可能と考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 成人 1 型糖尿病患者における安全性

申請者は、以下のように説明している。成人 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4131 試験）における有害事象の発現状況は、表 45 のとおりであった。重篤な有害事象の発現割合は低く、投与中止に至った有害事象はノボラピット群に 1 例（日本人）のみ認められた。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。心血管系事象は本剤食前投与群 4 例及び本剤食後投与群 1 例に認めら

れ、本剤食前投与群の1例（頸動脈硬化症）は副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。各集団における投与群間及び日本人部分集団と全集団との間で、有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

表 45 4131 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	日本人部分集団			全集団			
	本剤食前投与群 (73例)	本剤食後投与群 (89例)	ノボラピッド群 (83例)	本剤食前投与群 (342例)	本剤食後投与群 (341例)	ノボラピッド群 (342例)	
すべての有害事象	74.0 (54)	75.3 (67)	81.9 (68)	70.2 (240)	69.5 (237)	72.5 (248)	
すべての副作用	28.8 (21)	27.0 (24)	26.5 (22)	20.2 (69)	15.0 (51)	13.2 (45)	
重篤な有害事象	6.8 (5)	2.2 (2)	6.0 (5)	5.8 (20)	5.0 (17)	5.0 (17)	
重症度	軽度	71.2 (52)	73.0 (65)	78.3 (65)	65.5 (224)	62.5 (213)	65.2 (223)
	中等度	6.8 (5)	5.6 (5)	7.2 (6)	20.5 (70)	17.9 (61)	17.3 (59)
	重度	1.4 (1)	2.2 (2)	3.6 (3)	3.8 (13)	3.8 (13)	4.4 (15)
すべての低血糖 ^{a)}	98.6 (72)	95.5 (85)	100 (83)	97.1 (332)	95.0 (324)	96.2 (329)	
	10676 [3909]	10535 [4633]	10644 [4291]	9201 [15760]	9740 [16579]	9708 [16520]	
重大な低血糖 ^{b)}	5.5 (4)	4.5 (4)	7.2 (6)	9.4 (32)	5.6 (19)	9.1 (31)	
	11 [4]	9 [4]	15 [6]	27 [46]	17 [29]	28 [47]	
血糖値確定低血糖 ^{c)}	93.2 (68)	91.0 (81)	90.4 (75)	88.9 (304)	86.5 (295)	88.3 (302)	
	3556 [1320]	3772 [1659]	3875 [1562]	3409 [5839]	3940 [6707]	4008 [6820]	
注射部位反応 ^{d)}	0 (0)	1.1 (1)	1.2 (1)	2.3 (8)	2.3 (8)	1.5 (5)	
アレルギー反応に関連する有害事象 ^{e)}	6.8 (5)	4.5 (4)	3.6 (3)	2.6 (9)	4.1 (14)	3.2 (11)	
心血管系事象 ^{f)}	2.7 (2)	0 (0)	0 (0)	1.2 (4)	0.3 (1)	0 (0)	

発現割合%（発現例数）、100人・年あたりの発現件数[発現件数]、MedDRA/J ver.20.0

a) 「重大な低血糖」、「確定症候性低血糖」、「無症候性低血糖」、「推定症候性低血糖」、「擬似低血糖」及びデータの不足等による分類不可の事象

b) 第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖

c) 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無にかかわらず、血糖値が56 mg/dL未満と確認された低血糖」

d) HTLの適用および滴下投与部位反応 NEC、注入部位反応、投与部位反応に該当する事象

e) SMQのアナフィラキシー反応（狭域）、血管浮腫（狭域）、重傷皮膚副作用（狭域）、アナフィラキシー/アナフィラキシー様シヨック状態（狭域）、過敏症（狭域）に該当する事象

f) SMQの虚血性心疾患（狭域）、中枢神経系血管障害（狭域）に該当する事象

日本人部分集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた年齢、BMI、糖尿病罹病期間及びカーボカウントによる投与量調節を実施した被験者の割合、インスリン投与量の合計に対するBolus インスリンの割合について、部分集団別の有害事象の発現状況を検討した結果、各部分集団間で大きな違いはなかった（表 46）。

表 46 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況（4131 試験：安全性解析対象集団）

項目		日本人部分集団			全集団		
		本剤食前投与群 (73例)	本剤食後投与群 (89例)	ノボラピッド群 (83例)	本剤食前投与群 (342例)	本剤食後投与群 (341例)	ノボラピッド群 (342例)
年齢	65歳未満	72.5 (50/69)	77.5 (55/71)	81.3 (61/75)	68.9 (222/322)	69.9 (223/319)	72.8 (235/323)
	65歳以上	100 (4/4)	66.7 (12/18)	87.5 (7/8)	90.0 (18/20)	63.6 (14/22)	68.4 (13/19)
BMI (kg/m ²)	25未満	71.2 (37/52)	68.8 (44/64)	82.5 (52/63)	64.7 (123/190)	66.5 (123/185)	69.6 (135/194)
	25以上30未満	77.8 (14/18)	95.2 (20/21)	77.8 (14/18)	77.1 (81/105)	72.1 (75/104)	73.7 (73/99)
	30以上	100 (3/3)	75.0 (3/4)	100 (2/2)	76.6 (36/47)	75.0 (39/52)	81.6 (40/49)
糖尿病 罹病期間	15年未満	67.4 (31/46)	77.0 (47/61)	80.0 (36/45)	68.4 (121/177)	67.9 (129/190)	68.0 (119/175)
	15年以上	85.2 (23/27)	71.4 (20/28)	84.2 (32/38)	72.1 (119/165)	71.5 (108/151)	77.2 (129/167)
投与量調節	カーボカウント	76.2 (16/21)	67.9 (19/28)	88.0 (22/25)	80.3 (114/142)	73.3 (110/150)	77.9 (106/136)
	投与量調節 アルゴリズム	73.1 (38/52)	78.7 (48/61)	79.3 (46/58)	63.0 (126/200)	66.5 (127/191)	68.9 (142/206)
Bolus インス リンの割合	60%以上	82.9 (29/35)	68.6 (24/35)	77.4 (24/31)	76.2 (64/84)	71.0 (49/69)	69.1 (56/81)
	60%未満	64.9 (24/37)	79.6 (43/54)	84.3 (43/51)	68.2 (174/255)	69.2 (184/266)	74.4 (189/254)

発現割合%（発現例数/評価例数）、MedDRA/J ver.20.0

また、長期投与時の安全性について、Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者を対象とした海外3852試験⁸⁾において、本剤食前投与群及びノボラピッド群では52週まで投与を継続することとされ、投与52週までの有害事象の発現状況は、表47のとおりであった。本剤食前投与群及びノボラピッド群のいずれにおいても、長期投与に関連する特有の有害事象は認められず、単位時間あたりの有害事象の発現件数は投与26週と投与52週で大きな違いはなかった。血糖値確定低血糖⁹⁾及び重大な低血糖¹⁰⁾の単位時間あたりの発現件数も、投与26週と投与52週で同程度であった。

表47 海外3852試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	投与26週		投与52週		
	本剤食前投与群 (386例)	ノボラピッド群 (380例)	本剤食前投与群 (386例)	ノボラピッド群 (380例)	
すべての有害事象	73.6 (284)	75.0 (285)	83.9 (324)	84.2 (320)	
	478.6 [892]	458.5 [866]	445.8 [1592]	411.0 [1487]	
すべての副作用	6.5 (25)	7.9 (30)	9.6 (37)	10.0 (38)	
	15.6 [29]	20.1 [38]	13.7 [49]	13.5 [49]	
重篤な有害事象	4.9 (19)	5.8 (22)	9.1 (35)	8.7 (33)	
	13.4 [25]	12.7 [24]	14.0 [50]	10.8 [39]	
投与中止に至った有害事象	1.3 (5)	0.5 (2)	1.3 (5)	1.1 (4)	
	2.7 [5]	1.1 [2]	1.4 [5]	3.8 [7]	
重症度	軽度	66.1 (255)	63.7 (242)	78.2 (302)	75.0 (285)
		363.3 [677]	337.8 [638]	342.8 [1224]	301.5 [1091]
	中等度	24.6 (95)	28.4 (108)	34.2 (132)	40.0 (152)
		100.9 [188]	108.5 [205]	89.3 [319]	99.5 [360]
	重度	6.0 (23)	5.3 (20)	9.6 (37)	8.2 (31)
		14.5 [27]	11.6 [22]	13.7 [49]	9.7 [35]
すべての低血糖 ^{a)}	97.4 (376)	99.5 (378)	97.7 (377)	99.5 (378)	
	12927 [24091]	12499 [23607]	11692 [41752]	11388 [41207]	
重大な低血糖 ^{b)}	6.7 (26)	8.4 (32)	9.6 (37)	12.1 (46)	
	25 [46]	27 [51]	18 [66]	23 [82]	
血糖値確定低血糖 ^{c)}	92.7 (358)	97.4 (370)	93.8 (362)	97.4 (370)	
	5899 [10993]	5865 [11078]	5329 [19028]	5319 [19247]	
注射部位反応 ^{d)}	1.8 (7)	0.8 (3)	2.1 (8)	1.3 (5)	
	4.8 [9]	1.6 [3]	4.2 [5]	1.4 [5]	
アレルギー反応に 関連する事象 ^{e)}	9.8 (38)	10.0 (38)	13.7 (53)	14.7 (56)	
	22.5 [42]	23.8 [45]	19.9 [71]	19.6 [71]	
心血管系事象 ^{f)}	0.3 (1)	0.3 (1)	0.5 (2)	0.5 (2)	
	1.1 [2]	0.5 [1]	0.8 [3]	0.6 [2]	

上段：発現割合 % (発現例数)、下段：100人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA/J ver.17.0

a)~e) 表45の注釈a)~e)と同様

f) 治験依頼者が設置した独立判定委員会により判定された事象

7.R.3.2 小児1型糖尿病患者における安全性

申請者は、以下のように説明している。小児1型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験(4101試験)における有害事象の発現状況は、表48のとおりであった。重篤な有害事象の発現割合は低く、投

⁸⁾ Basal-Bolus療法を実施中の外国人1型糖尿病患者(目標被験者数1095例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ノボラピッドを対照とした無作為化部分的二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、Basal-Bolus療法を実施中の成人1型糖尿病患者で、以下の①~③の基準を満たすものとされ、血清クレアチニン値が2.0 mg/dL以上の患者は除外された(①スクリーニング時までの12カ月以上前からBasal-Bolus療法を実施しており、スクリーニング時の4カ月以上前からIDet又はIGlarを投与している、②HbA1cが7.0%以上9.5%以下、③BMIが35.0 kg/m²以下)。

用法・用量は、主要投与期では、Bolusインスリンとして盲検下で本剤若しくはノボラピッドを1日3回食前(食事開始の0~2分前)、又は非盲検下で本剤を1日3回食後(食事開始後20分)に腹部に、BasalインスリンとしてIDetを1日1回又は2回大腿又は上腕部のいずれかに、それぞれ26週間皮下投与とされた。また、本剤食前投与群及びノボラピッド群は継続投与期(26週間)に移行することとされ、主要投与期と同様の用法・用量で投与された。

⁹⁾ 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無にかかわらず、血糖値が56 mg/dL未満と確認された低血糖」。なお、「重大な低血糖」は、3852試験及び4131試験では「第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置)が必要な低血糖」、4101試験では「低血糖が通常昏睡や発作となり非経口の治療(グルカゴン又はグルコースの静脈内投与)が要求される重大な神経的糖欠乏症に関連する低血糖」とされた。

¹⁰⁾ 第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置)が必要な低血糖

与中止に至った有害事象は認められなかった。また、有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、心血管系事象は認められなかった。全集団において、投与群間で有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。日本人部分集団において、本剤食後投与群の副作用及び重篤な有害事象の発現割合並びに血糖値確定低血糖¹⁰⁾の単位時間あたりの発現件数は、他の投与群及び全集団と比較して高い傾向にあったが、日本人部分集団の被験者数が少数であったため、結果の解釈には限界がある。日本人部分集団で認められた重篤な有害事象は、本剤食後投与群3例（偶発的過量投与/低血糖性意識消失、ネフローゼ症候群、インフルエンザ）、ノボラピッド群1例（胃腸炎/糖尿病性ケトアシドーシス）であり、本剤食後投与群の1例（偶発的過量投与/低血糖性意識消失）は副作用と判断されたが、回復が認められている。

表 48 4101 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	日本人部分集団			全集団			
	本剤食前投与群 (24 例)	本剤食後投与群 (19 例)	ノボラピッド群 (23 例)	本剤食前投与群 (261 例)	本剤食後投与群 (258 例)	ノボラピッド群 (258 例)	
すべての有害事象	79.2 (19)	84.2 (16)	91.3 (21)	73.9 (193)	77.1 (199)	78.7 (203)	
すべての副作用	4.2 (1)	21.1 (4)	8.7 (2)	5.0 (13)	6.6 (17)	7.4 (19)	
重篤な有害事象	0 (0)	15.8 (3)	4.3 (1)	1.9 (5)	5.0 (13)	3.5 (9)	
重症度	軽度	79.2 (19)	73.7 (14)	87.0 (20)	68.2 (178)	71.7 (185)	72.1 (186)
	中等度	12.5 (3)	26.3 (5)	17.4 (4)	19.9 (52)	22.5 (58)	19.8 (51)
	重度	0 (0)	5.3 (1)	4.3 (1)	1.1 (3)	2.7 (7)	1.2 (3)
すべての低血糖 ^{a)}	100 (24)	94.7 (18)	100 (23)	96.2 (251)	96.9 (250)	96.5 (249)	
	6835 [799]	11162 [1014]	9214 [1033]	7556 [9701]	7481 [9550]	6973 [8902]	
重大な低血糖 ^{b)}	0 (0)	10.5 (2)	4.3 (1)	1.1 (3)	3.1 (8)	1.6 (4)	
	0 [0]	22 [2]	9 [1]	2 [3]	6 [8]	3 [4]	
血糖値確定低血糖 ^{c)}	87.5 (21)	89.5 (17)	100 (23)	87.4 (228)	88.0 (227)	84.1 (217)	
	2429 [284]	4910 [446]	3684 [413]	2791 [3583]	2815 [3594]	2566 [3276]	
注射部位反応 ^{d)}	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	3.1 (8)	5.4 (14)	4.3 (11)	
アレルギー反応に関連する有害事象 ^{e)}	16.7 (4)	5.3 (1)	13.0 (3)	5.0 (13)	3.1 (8)	3.5 (9)	

発現割合%（発現例数）、100人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA/J ver.20.0

a)及びc)～e) 表 45 の注釈 a)及びc)～e)と同様

b) 低血糖が通常昏睡や発作となり非経口の治療（グルカゴン又はグルコースの静脈内投与）が要求される重大な神経的糖欠乏症に関連する低血糖

日本人部分集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められたカーボカウントによる投与量調節を実施した被験者の割合及びインスリン投与量の合計に対する Bolus インスリンの割合について、部分集団別の有害事象の発現状況を検討した結果、各部分集団間で大きな違いはなかった（表 49）。

表 49 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況（4101 試験：安全性解析対象集団）

項目		日本人部分集団			全集団		
		本剤食前投与群 (24 例)	本剤食後投与群 (19 例)	ノボラピッド群 (23 例)	本剤食前投与群 (261 例)	本剤食後投与群 (258 例)	ノボラピッド群 (258 例)
Bolus インスリン の割合	60%以上	75.0 (9/12)	76.9 (10/13)	100 (10/10)	69.3 (52/75)	74.7 (62/83)	73.1 (49/67)
	60%未満	83.3 (10/12)	100 (6/6)	84.6 (11/13)	75.8 (141/186)	78.3 (137/175)	80.6 (154/191)
投与量 調節法	カーボ カウント	100 (4/4)	100 (5/5)	100 (7/7)	81.6 (124/152)	83.3 (130/156)	82.7 (129/156)
	投与量調節 アルゴリズム	75.0 (15/20)	78.6 (11/14)	87.5 (14/16)	63.3 (69/109)	67.6 (69/102)	72.5 (74/102)

発現割合%（発現例数/評価例数）、MedDRA/J ver.20.0

また、年齢区分別（1～5 歳、6～11 歳、12～17 歳）の有害事象の発現状況は、表 50 のとおりであった。いずれの年齢区分においても、報告された有害事象の大部分は、器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であり、年齢区分間で有害事象の発現割合及び種類に大きな違いはみられなかった。器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」のうち、高頻度で認められた有害事象（PT）は、いずれの年齢グループにおいてもウイルス性上気道感染及び上気道感染であった。すべての

低血糖の発現割合は、年齢区分間及び各投与群間で顕著な違いはみられなかった。単位時間あたりの発現件数は、6～11歳の集団及び12～17歳の集団の投与群間で同程度であった。1～5歳の集団では、ノボラピッド群と比較して本剤食前投与群及び本剤食後投与群が多かったが、当該年齢区分に含まれる被験者数は少なかったため、結果の解釈には限界がある。

表 50 年齢区分別の有害事象の発現状況（4101 試験：安全性解析対象集団）

事象名	年齢	本剤食前投与群 (261 例)	本剤食後投与群 (258 例)	ノボラピッド群 (258 例)
すべての有害事象	1～5 歳	56.3 (9/16)	62.5 (10/16)	57.1 (8/14)
	6～11 歳	76.2 (77/101)	75.8 (75/99)	80.2 (81/101)
	12～17 歳	74.3 (107/144)	79.7 (114/143)	79.7 (114/143)
すべての副作用	1～5 歳	0 (0/16)	0 (0/16)	0 (0/14)
	6～11 歳	5.9 (6/101)	8.1 (8/99)	8.9 (9/101)
	12～17 歳	4.9 (7/144)	6.3 (9/143)	7.0 (10/143)
重篤な有害事象	1～5 歳	0 (0/16)	6.3 (1/16)	0 (0/14)
	6～11 歳	4.0 (4/101)	5.1 (5/99)	4.0 (4/101)
	12～17 歳	0.7 (1/144)	4.9 (7/143)	3.5 (5/143)
すべての低血糖 ^{a)}	1～5 歳	100 (16/16)	100 (16/16)	100 (14/14)
		8807 [706]	10123 [809]	6965 [487]
	6～11 歳	98.0 (99/101)	99.0 (98/99)	98.0 (99/101)
		8422 [4263]	8630 [4261]	8269 [4137]
	12～17 歳	94.4 (136/144)	95.1 (136/143)	95.1 (136/143)
		6783 [4732]	6374 [4480]	6056 [4278]
重大な低血糖 ^{b)}	1～5 歳	0 (0/16)	0 (0/16)	0 (0/14)
		0 [0]	0 [0]	0 [0]
	6～11 歳	2.0 (2/101)	4.0 (4/99)	3.0 (3/101)
		4 [2]	8 [4]	6 [3]
	12～17 歳	0.7 (1/144)	2.8 (4/143)	0.7 (1/143)
		1 [1]	6 [4]	1 [1]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	1～5 歳	93.8 (15/16)	93.8 (15/16)	85.7 (12/14)
		3031 [243]	3616 [289]	2331 [163]
	6～11 歳	87.1 (88/101)	93.9 (93/99)	82.2 (83/101)
		3042 [1540]	3018 [1490]	2942 [1472]
	12～17 歳	86.8 (125/144)	83.2 (119/143)	85.3 (122/143)
		2580 [1800]	2582 [1815]	2323 [1641]
注射部位反応 ^{d)}	1～5 歳	0 (0/16)	0 (0/16)	0 (0/14)
	6～11 歳	3.0 (3/101)	8.1 (8/99)	3.0 (3/101)
	12～17 歳	3.5 (5/144)	4.2 (6/143)	5.6 (8/143)
アレルギー反応に関連する事象 ^{e)}	1～5 歳	0 (0/16)	6.3 (1/16)	0 (0/14)
	6～11 歳	4.0 (4/101)	4.0 (4/99)	5.0 (5/101)
	12～17 歳	6.3 (9/144)	2.1 (3/143)	2.8 (4/143)

発現割合%（発現例数/評価例数）、100人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA/J ver.20.0

a)～e) 表 48 の注釈 a)～e) と同様

機構は、「7.R.3.1 成人 1 型糖尿病患者における安全性」及び「7.R.3.2 小児 1 型糖尿病患者における安全性」を踏まえ、以下のように考える。本剤投与時の安全性について、有害事象の発現状況等を中心に検討した結果、国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）において、日本人部分集団と全集団との間に臨床的に問題となるような安全性上の違いはないことを確認した。また、各第 III 相試験において発現している主な事象は、本剤と同一有効成分を含有し添加剤のみが異なるノボラピッドで既知の事象であり、後述する各事象に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能である。なお、本剤の安全性を評価する上で注目すべき以下の事象について、機構はさらに検討した。

7.R.3.3 低血糖

申請者は、以下のように説明している。成人 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4131 試験）及び小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4101 試験）における低血糖の発現

状況は表 51 のとおりであった。4131 試験及び 4101 試験において、各低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、投与群間で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象として報告された低血糖は、4131 試験では、本剤食前投与群で 8 例 8 件、本剤食後投与群で 3 例 6 件、ノボラピッド群で 6 例 6 件、4101 試験では、本剤食前投与群で 1 例 1 件、本剤食後投与群で 2 例 2 件、ノボラピッド群で 1 例 1 件認められ、4131 試験のノボラピッド群の 1 例 1 件及び 4101 試験の本剤食後投与群の 2 例 2 件を除き、副作用と判断された。低血糖の発現時刻について、4131 試験及び 4101 試験において大部分は日中（4131 試験では 6：00～24：00、4101 試験では 07：01～22：59）に発現し、投与群間で日中の血糖値確定低血糖¹⁰⁾の発現状況に大きな違いはなかった。夜間（4131 試験では 24：01～5：59、4101 試験では 23：00～7：00）に発現した血糖値確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数について、4101 試験の本剤食後投与群では他の群と比べて高い傾向にあったが、夜間の重大な低血糖の発現は少なかった。

表 51 低血糖の発現状況（4131 試験及び 4101 試験：安全性解析対象集団）

事象名	4131 試験			4101 試験		
	本剤食前投与群 (342 例)	本剤食後投与群 (341 例)	ノボラピッド群 (342 例)	本剤食前投与群 (261 例)	本剤食後投与群 (258 例)	ノボラピッド群 (258 例)
すべての低血糖 ^{a)}	97.1 (332) 9201 [15760]	95.0 (324) 9740 [16579]	96.2 (329) 9708 [16520]	96.2 (251) 7556 [9701]	96.9 (250) 7481 [9550]	96.5 (249) 6973 [8902]
重大な低血糖 ^{b)}	9.4 (32) 27 [46]	5.6 (19) 17 [29]	9.1 (31) 28 [47]	1.1 (3) 2 [3]	3.1 (8) 6 [8]	1.6 (4) 3 [4]
確定症候性低血糖 ^{c)}	90.1 (308) 5458 [9348]	84.8 (289) 6127 [10429]	84.2 (288) 5925 [10083]	80.5 (210) 4199 [5391]	82.6 (213) 4475 [5712]	80.2 (207) 4050 [5170]
無症候性低血糖 ^{d)}	78.4 (268) 3563 [6102]	76.0 (259) 3419 [5820]	77.2 (264) 3593 [6114]	82.4 (215) 3314 [4255]	82.9 (214) 2962 [3781]	81.8 (211) 2864 [3656]
推定症候性低血糖 ^{e)}	14.6 (50) 71 [121]	12.3 (42) 124 [211]	16.4 (56) 108 [184]	3.1 (8) 9 [12]	2.3 (6) 8 [10]	3.5 (9) 19 [24]
擬似低血糖 ^{f)}	2.9 (10) 9 [15]	4.4 (15) 31 [52]	3.2 (11) 14 [24]	7.3 (19) 27 [35]	3.5 (9) 29 [37]	5.0 (13) 37 [47]
血糖値確定低血糖 ^{g)}	88.9 (304) 3409 [5839]	86.5 (295) 3940 [6707]	88.3 (302) 4008 [6820]	87.4 (228) 2791 [3583]	88.0 (227) 2815 [3594]	84.1 (217) 2566 [3276]
日中の血糖値確定低血糖 ^{h)}	88.9 (304) 3074 [5265]	85.3 (291) 3584 [6100]	88.0 (301) 3624 [6167]	86.6 (226) 2482 [3187]	86.8 (224) 2442 [3117]	84.1 (217) 2321 [2963]
夜間の血糖値確定低血糖 ⁱ⁾	49.1 (168) 335 [574]	49.9 (170) 357 [607]	47.1 (161) 384 [653]	42.9 (112) 308 [396]	48.4 (125) 374 [477]	40.3 (104) 245 [313]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 「重大な低血糖」、「確定症候性低血糖」、「無症候性低血糖」、「推定症候性低血糖」、「擬似低血糖」及びデータの不足等による分類不可の事象

b) 4131 試験：第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖、4101 試験：低血糖が通常昏睡や発作となり非経口の治療（グルカゴン又はグルコースの静脈内投与）が要求される重大な神経的糖欠乏症に関連する低血糖

c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

d) 低血糖症状は認められないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

e) 低血糖症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合

f) 被験者により低血糖症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70 mg/dL 超の場合

g) 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満と確認された低血糖」

h) 日中（4131 試験では 6：00～24：00、4101 試験では 7：01～22：59）に発現した「血糖値確定低血糖」

i) 夜間（4131 試験では 24：01～5：59、4101 試験では 23：00～7：00）に発現した「血糖値確定低血糖」

発現時期別の低血糖の発現状況について、4131 試験及び 4101 試験における被験者あたりの血糖値確定低血糖の発現件数は、いずれの投与群においても投与期間を通して概ね一定に推移しており、特定の時期に発現件数が多くなる傾向はみられなかった（図 5）。

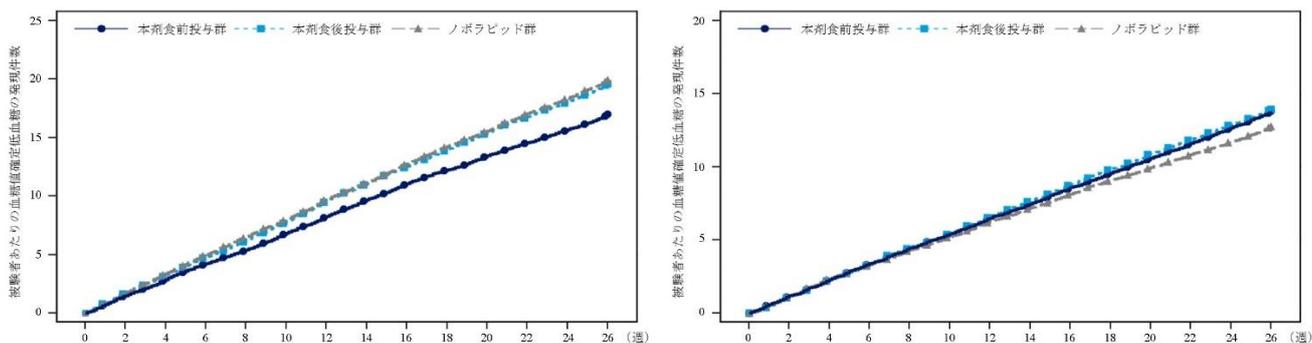


図5 血糖値確定低血糖の発現件数の推移（4131 試験（左図）、4101 試験（右図）、安全性解析対象集団）

食事に関連した低血糖について、4131 試験及び 4101 試験における食事開始後の経過時間別の発現状況は、表 52 のとおりであった。血糖値確定低血糖について、4131 試験及び 4101 試験のいずれの投与群においても、食事開始後 1 時間以内の単位時間あたりの発現件数は他の時間帯と比較して少ない傾向であった。また、食事開始後 1 時間以降の各時間帯（1～2 時間、2～3 時間、3～4 時間）における単位時間あたりの発現件数は、いずれの試験においても本剤食前投与群及び食後投与群でノボラピッド群と比べて明らかに多くなるような傾向は認められなかった。重大な低血糖について、4131 試験及び 4101 試験のいずれの時間帯においても発現件数は少なく、各投与群間で明らかな違いはみられなかった。

表 52 食事開始後の経過時間別の低血糖の発現状況（4131 試験及び 4101 試験：安全性解析対象集団）

事象名	食事開始後の経過時間	4131 試験			4101 試験		
		本剤食前投与群 (342 例)	本剤食後投与群 (341 例)	ノボラピッド群 (342 例)	本剤食前投与群 (261 例)	本剤食後投与群 (258 例)	ノボラピッド群 (258 例)
血糖値確定 低血糖 ^{a)}	1 時間以内	149 [255]	156 [265]	128 [217]	93 [119]	52 [66]	82 [105]
	2 時間以内	324 [555]	416 [708]	367 [624]	558 [717]	396 [505]	471 [601]
	4 時間以内	908 [1555]	1256 [2137]	1125 [1914]	1384 [1777]	1396 [1782]	1307 [1668]
	1～2 時間	175 [300]	260 [443]	239 [407]	466 [598]	344 [439]	389 [496]
	2～3 時間	299 [512]	438 [745]	358 [609]	519 [666]	581 [742]	471 [601]
	3～4 時間	285 [488]	402 [684]	400 [681]	307 [394]	419 [535]	365 [466]
重大な 低血糖 ^{b)}	1 時間以内	5 [9]	1 [2]	4 [7]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
	2 時間以内	6 [11]	2 [3]	4 [7]	2 [2]	1 [1]	1 [1]
	4 時間以内	9 [16]	3 [5]	5 [8]	2 [3]	1 [1]	2 [2]
	1～2 時間	1 [2]	1 [1]	0 [0]	2 [2]	1 [1]	1 [1]
	2～3 時間	1 [2]	1 [1]	0 [0]	1 [1]	0 [0]	0 [0]
	3～4 時間	2 [3]	1 [1]	1 [1]	0 [0]	0 [0]	1 [1]

100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無にかかわらず、血糖値が 56 mg/dL 未満と確認された低血糖」

b) 4131 試験：第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖、4101 試験：低血糖が通常昏睡や発作となり非経口の治療（グルカゴン又はグルコースの静脈内投与）が要求される重大な神経的糖欠乏症に関連する低血糖

4131 試験における年齢別（18～64 歳、65 歳以上）の低血糖の発現状況は、表 53 のとおりであった。18～64 歳の集団では、投与群間で大きな違いは認められず、65 歳以上の集団では、すべての低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピッド群と比較して本剤食前投与群及び本剤食後投与群で多い傾向にあったが、65 歳以上の集団の被験者数は少なかったため、結果の解釈には限界がある。また、65 歳以上の集団で 18～64 歳の集団と比較して低血糖の発現状況が大きく上昇するような傾向はみられなかった。なお、75 歳以上の被験者は、本剤食前投与群 1 例、本剤食後投与群 2 例、ノボラピッド群 1 例のみであり、すべての低血糖の発現件数は、本剤食前投与群の 1 例で 49 件、本剤食後投与群の 1 例で 4 件、ノボラピッド群の 1 例で 50 件認められたが、重大な低血糖は認められなかった。

表 53 4131 試験における年齢別の低血糖の発現状況 (4131 試験：安全性解析対象集団)

事象名	18～64 歳			65 歳以上		
	本剤食前投与群 (322 例)	本剤食後投与群 (319 例)	ノボラピッド群 (323 例)	本剤食前投与群 (20 例)	本剤食後投与群 (22 例)	ノボラピッド群 (19 例)
すべての低血糖 ^{a)}	96.9 (312) 9090 [14675]	95.0 (303) 9765 [15579]	96.0 (310) 9789 [15722]	100 (20) 11030 [1085]	95.5 (21) 9370 [1000]	100 (19) 8344 [798]
重大な低血糖 ^{b)}	9.0 (29) 27 [43]	6.0 (19) 18 [29]	9.0 (29) 28 [45]	15.0 (3) 30 [3]	0 (0) 0 [0]	10.5 (2) 21 [2]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	88.5 (285) 3413 [5510]	86.2 (275) 3990 [6366]	87.9 (284) 4066 [6530]	95.0 (19) 3344 [329]	90.9 (20) 3195 [341]	94.7 (18) 3032 [290]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 「重大な低血糖」、「確定症候性低血糖」、「無症候性低血糖」、「推定症候性低血糖」、「擬似低血糖」及びデータの不足等による分類不可の事象

b) 第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖

c) 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満と確認された低血糖」

4131 試験における腎機能別（ベースラインのクレアチニンクリアランス¹⁾ (mL/min) が正常：90 以上、軽度：60 以上 90 未満、中等度：30 以上 60 未満) の低血糖の発現状況は表 54 のとおりであった。重度の腎機能障害を有する被験者はおらず、被験者の大部分は正常又は軽度の腎機能障害に該当する被験者であり、腎機能別の各集団で低血糖の発現状況について、中等度の集団の被験者が少なく評価に限界があるものの、いずれかの集団で低血糖の発現状況が大きく上昇するような傾向は認められなかった。

表 54 ベースライン時の腎機能別の低血糖の発現状況 (4131 試験：安全性解析対象集団)

事象名	正常			軽度			中等度		
	本剤食前投与群 (272 例)	本剤食後投与群 (263 例)	ノボラピッド群 (277 例)	本剤食前投与群 (69 例)	本剤食後投与群 (68 例)	ノボラピッド群 (58 例)	本剤食前投与群 (1 例)	本剤食後投与群 (10 例)	ノボラピッド群 (7 例)
すべての低血糖 ^{a)}	96.3 (262) 8863 [12072]	94.7 (249) 9785 [12866]	95.3 (264) 9496 [13118]	100 (69) 10547 [3645]	97.1 (66) 9081 [3100]	100 (58) 10686 [3046]	100 (1) 8536 [43]	90.0 (9) 13375 [613]	100 (7) 10103 [356]
重大な低血糖 ^{b)}	9.2 (25) 27 [37]	5.7 (15) 17 [23]	9.0 (25) 29 [40]	10.1 (7) 26 [9]	5.9 (4) 18 [6]	8.6 (5) 21 [6]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	14.3 (1) 28 [1]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	87.9 (239) 3340 [4550]	85.9 (226) 4108 [5402]	87.4 (242) 4008 [5536]	92.8 (64) 3692 [1276]	89.7 (61) 3181 [1086]	93.1 (54) 4035 [1150]	100 (1) 2581 [13]	80.0 (8) 4778 [219]	85.7 (6) 3803 [134]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a)～c) 表 53 の注釈 a)～c) と同様

4131 試験における BMI 別（ベースラインの BMI が 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上) の低血糖の発現状況は表 55 のとおりであり、いずれかの集団で低血糖の発現状況が大きく上昇するような傾向は認められなかった。

表 55 ベースライン時の BMI 別の低血糖の発現状況 (4131 試験：安全性解析対象集団)

事象名	25 未満			25 以上 30 未満			30 以上		
	本剤食前投与群 (190 例)	本剤食後投与群 (185 例)	ノボラピッド群 (194 例)	本剤食前投与群 (105 例)	本剤食後投与群 (104 例)	ノボラピッド群 (99 例)	本剤食前投与群 (47 例)	本剤食後投与群 (52 例)	ノボラピッド群 (49 例)
すべての低血糖 ^{a)}	96.8 (184) 9975 [9489]	98.4 (182) 9770 [9052]	96.4 (187) 10860 [10333]	99.0 (104) 8179 [4313]	92.3 (96) 9951 [5100]	94.9 (94) 8500 [4265]	93.6 (44) 8362 [1958]	88.5 (46) 9227 [2427]	98.0 (48) 7888 [1922]
重大な低血糖 ^{b)}	9.5 (18) 30 [29]	7.0 (13) 21 [19]	10.3 (20) 38 [36]	9.5 (10) 21 [11]	4.8 (5) 18 [9]	6.1 (6) 12 [6]	8.5 (4) 26 [6]	1.9 (1) 4 [1]	10.2 (5) 21 [5]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	89.5 (170) 3678 [3499]	90.3 (167) 3961 [3970]	90.7 (176) 4480 [4284]	89.5 (94) 3004 [1584]	84.6 (88) 3941 [2020]	80.8 (80) 3336 [1674]	85.1 (40) 3229 [756]	76.9 (40) 3867 [1017]	93.9 (46) 3538 [862]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a)～c) 表 53 の注釈 a)～c) と同様

4131 試験における Bolus インスリンの投与量調節別（カーボカウント、投与量調節アルゴリズム) の低血糖の発現状況は表 56 のとおりであり、カーボカウントを用いた集団と投与量調節アルゴリズムを用いた集団で大きな違いは認められなかった。

¹⁾ Cockcroft-Gault の式 [Ccr (mL/min) = (140 - 年齢) × 体重 / (72 × 血清クレアチニン) (女性の場合 : 0.85 × (140 - 年齢) × 体重 / (72 × 血清クレアチニン))] を用いて算出された。

表 56 Bolus インスリン投与量調節別の低血糖の発現状況 (4131 試験：安全性解析対象集団)

事象名	カーボカウント			投与量調節アルゴリズム		
	本剤食前投与群 (142 例)	本剤食後投与群 (150 例)	ノボラピッド群 (136 例)	本剤食前投与群 (200 例)	本剤食後投与群 (191 例)	ノボラピッド群 (206 例)
すべての低血糖 ^{a)}	99.3 (141) 9215 [6503]	96.7 (145) 9345 [7028]	97.8 (133) 10282 [6971]	95.5 (191) 9192 [9257]	93.7 (179) 10053 [9551]	95.1 (196) 9328 [9549]
重大な低血糖 ^{b)}	7.7 (11) 18 [13]	2.7 (4) 5 [4]	5.1 (7) 10 [7]	10.5 (21) 33 [33]	7.9 (15) 26 [25]	11.7 (24) 39 [40]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	92.3 (131) 3392 [2394]	89.3 (134) 3631 [2731]	92.6 (126) 4232 [2869]	86.5 (173) 3421 [3455]	84.3 (161) 4185 [3976]	85.4 (176) 3860 [3951]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a)~c) 表 53 の注釈 a)~c)と同様

以上より、国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）から、本剤食前投与及び食後投与とノボラピッドの低血糖の発現状況について、臨床的に問題となるような違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）成績から、本剤食前投与群及び本剤食後投与群とノボラピッド群の低血糖の発現状況について、臨床的に問題となるような違いは認められていない。ただし、4101 試験では夜間の血糖値確定低血糖の発現が他の投与群と比べて本剤食後投与群で多い傾向等が認められているため、臨床試験における低血糖の発現状況については、添付文書等を用いて、両試験の各群における投与タイミングに関する規定の詳細も含めて適切に情報提供する必要がある。また、本剤の臨床試験では食前投与は「食事開始 0~2 分前」として検討されているため、既承認の超速効型インスリン製剤と同様のタイミング（例：食事開始 15 分前）で投与された場合に低血糖の発現リスクが高まる恐れも考えられる。したがって、本剤の投与タイミングについては、添付文書等における適切な注意喚起が必要と考える（「7.R.5 用法・用量について」の項を参照）。

7.R.3.4 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。成人 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4131 試験）及び小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4101 試験）における、注射部位反応に関連する事象¹²⁾は、4131 試験の本剤食前投与群で 8 例 9 件、本剤食後投与群で 8 例 12 件、ノボラピッド群 5 例 10 件、4101 試験の本剤食前投与群で 8 例 11 件、本剤食後投与群で 14 例 31 件、ノボラピッド群で 11 例 17 件であった。4101 試験の本剤食後投与群では、本剤食前投与群及びノボラピッド群と比べて発現例数及び件数が多かったが、その原因として、注射部位出血の発現例数及び件数が本剤食後投与群で多く、注射部位出血 26 件のうち 25 件は同一施設の 5 例で報告され、そのうち 3 例 19 件が本剤食後投与群であったことが起因している可能性が考えられた。その他、いずれの試験においても注射部位に関連する事象の種類に投与群間で大きな違いはみられなかった。また、重篤な有害事象は認められず、重症度が中等度の事象は、4131 試験の本剤食後投与群で 1 例 1 件（注射部位過敏反応）及びノボラピッド群で 1 例 1 件（注射部位反応）認められたが、いずれも回復が確認されており、残りの事象の重症度は軽度であった。

注射部位反応に関連する事象としては特定されなかったが、専用の調査票でのみ報告された事象は、4131 試験の本剤食前投与群で 2 例 2 件（脂肪肥大症 2 件）、本剤食後投与群で 2 例 2 件（脂肪肥大症、挫傷、各 1 件）、4101 試験の本剤食前投与群で 4 例 5 件（脂肪肥大症 3 例 4 件、肥大 1 件）、本剤食後投与群で 4 例 4 件（脂肪肥大症、肥大、挫傷、血腫、各 1 件）、ノボラピッド群で 4 例 5 件（脂肪肥大

¹²⁾ MedDRA の HLT の投与部位反応、適用および滴下投与部位反応 NEC、注入部位反応、注射部位反応に該当する事象

症 2 例 2 件、肥大 1 例 1 件、脂肪肥大症/肥大 1 例各 1 件) 認められたが、投与中止に至った事象は認められなかった。

リポジストロフィーに関連する事象¹³⁾は、4131 試験の本剤食前投与群で 3 例 3 件 (脂肪肥大症 2 件、後天性リポジストロフィー 1 件)、本剤食後投与群で 3 例 3 件 (脂肪肥大症)、4101 試験の本剤食前投与群で 7 例 8 件 (脂肪肥大症)、本剤食後投与群で 4 例 5 件 (脂肪肥大症 3 例 3 件、後天性リポジストロフィー 1 例 2 件)、ノボラピッド群で 4 例 4 件 (脂肪肥大症) に認められ、4101 試験の本剤食前投与群 1 例 1 件 (脂肪肥大症、中等度) を除き、重症度は軽度であった。重篤な有害事象、投与中止に至った事象は認められなかった。

本剤の海外市販後データ¹⁴⁾について、重篤な注射部位反応に関連する事象¹³⁾及びリポジストロフィーに関連する事象¹⁴⁾の累積発現件数は、0.03 及び 0.0028 件/1000 人・年であった。

以上より、臨床試験で認められた注射部位反応に関連する事象及びリポジストロフィーに関連する有害事象はいずれも非重篤で、重症度はほとんどの事象で軽度であり、国際共同第 III 相試験 (4131 試験及び 4101 試験) 成績等から、本剤群とノボラピッド群との間で注射部位反応及びリポジストロフィーの発現状況に大きな違いは認められなかった。

機構は、国際共同第 III 相試験 (4131 試験及び 4101 試験) 等から、ノボラピッド投与時と本剤投与時で注射部位反応に関連する事象及びリポジストロフィーに関連する事象の発現リスクが高くなる傾向は認められないとする申請者の説明のとおり、本剤投与時のこれらのリスクは許容可能と考える。

7.R.3.5 アレルギー反応

申請者は、以下のように説明している。成人 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4131 試験) 及び小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4101 試験) における、アレルギー反応に関連する事象¹⁵⁾は、4131 試験の本剤食前投与群で 9 例 13 件、本剤食後投与群で 14 例 16 件、ノボラピッド群で 11 例 11 件、4101 試験の本剤食前投与群で 13 例 17 件、本剤食後投与群 8 例 8 件、ノボラピッド群 9 例 13 件であり、各試験の投与群間で大きな違いは認められなかった。高頻度で報告された事象 (PT) は、4131 試験では皮膚炎、4101 試験ではアレルギー性鼻炎及び発疹であった。重篤な有害事象は認められず、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重症度が中等度の事象は、4131 試験の本剤食後投与群で 2 例 2 件 (注射部位過敏反応、蕁麻疹、各 1 件)、ノボラピッド群で 2 例 2 件 (蕁麻疹、発疹、各 1 件)、4101 試験の本剤食前投与群で 2 例 2 件 (発疹、過敏症、各 1 件)、本剤食後投与群で 1 例 1 件 (感染性皮膚炎)、ノボラピッド群で 2 例 2 件 (皮膚炎、蕁麻疹、各 1 件) 認められたが、いずれも回復が確認されている。

本剤の海外市販後データ¹⁵⁾について、アレルギー反応に関連する事象¹⁶⁾の累積発現件数は、0.38 件/1000 人・年であった。

以上より、国際共同第 III 相試験 (4131 試験及び 4101 試験) で認められたアレルギー反応に関連する事象は、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められず、ノボラピッドと比較して本剤によるアレルギー反応に関するリスクの増加は示唆されなかった。

¹³⁾ MedDRA の HLT のリポジストロフィーに該当する事象

¹⁴⁾ 2019 年 4 月 30 日までに集積された海外市販後データ (累積曝露期間: 180,205 人・年)

¹⁵⁾ MedDRA の SMQ のアナフィラキシー反応 (狭域)、血管浮腫 (狭域)、アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (狭域)、重症皮膚副作用 (狭域)、過敏症 (狭域) に該当する事象

機構は、国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）等から、ノボラピッド投与時と比較して本剤投与時でアレルギー反応に関連する事象の発現リスクが高くなる傾向は認められていないとする申請者の説明のとおり、本剤投与時のアレルギー反応に関連するリスクについてノボラピッドと同様の注意喚起を行うことで許容可能と考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。Basal-Bolus 療法を実施中の成人及び小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤の食前投与群及び食後投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示され（表 23 及び表 30）、本剤の安全性プロファイルはノボラピッドと同様であった。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施していないが、本剤は Basal-Bolus 療法の Bolus インスリンとして使用される製剤であり、対象となる患者の多くは、1 型糖尿病又は 2 型糖尿病に関わらずインスリン分泌能が低下している。病態がより進行した 2 型糖尿病患者では、インスリン分泌障害の程度が大きく、その病態は 1 型糖尿病患者と類似していると考えられ、Basal-Bolus 療法が必要な患者において、インスリン投与量の調節方法や血糖コントロールの目標は、病型（1 型糖尿病と 2 型糖尿病）で違はない。したがって、Basal-Bolus 療法が適応となる日本人 2 型糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性は、4131 試験及び 4101 試験の結果から推察することが可能と考えた。なお、海外では、メトホルミン併用下で Basal インスリンによる治療を実施中の成人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（海外 3853 試験¹⁶⁾）を実施しており、本剤の有効性及び安全性の結果は、4131 試験及び 4101 試験の結果と明らかな違いは認められなかった。以上より、本剤の申請効能・効果を「インスリン療法が適応となる糖尿病」とした。

機構は、以下のように考える。Basal-Bolus 療法を実施中の成人及び小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）において、本剤の有効性が示されており（「7.R.2 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と判断できる（「7.R.3 安全性について」の項を参照）。また、本剤が Basal-Bolus 療法の Bolus インスリンとして使用される製剤であることを踏まえると、本剤の投与対象となる 2 型糖尿病患者では、本剤の投与対象となる 1 型糖尿病と病態は類似しているとする申請者の説明は理解でき、海外で実施された外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（3853 試

¹⁶⁾ メトホルミン併用下で Basal インスリンによる治療を実施中の外国人¹⁶⁾ 2 型糖尿病患者（目標被験者数 676 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ノボラピッドを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。主な選択基準は、Basal インスリンによる治療を実施中の 18 歳以上の 2 型糖尿病患者で、①～③の基準を満たすものとされた（①スクリーニング時の 6 カ月以上前から Basal インスリンによる治療を受け、スクリーニング時の 3 カ月以上前から NPH インスリン、IDet 又は IGlax を 1 日 1 回皮下投与している、②スクリーニング時の HbA1c が 7.0 以上 9.0%（メトホルミン以外の経口血糖降下薬も併用している場合）又は 7.0 以上 9.5% 以下かつ無作為割付け時の HbA1c が 7.0% 以上 9.5% 以下、③BMI が 40.0 kg/m² 以下）。用法・用量は、主要投与期では、Bolus インスリンとして盲検下で本剤又はノボラピッドを 1 日 3 回食前（食事開始の 0～2 分前）に腹部に、Basal インスリンとして IGlax を 1 日 1 回腹部以外に、それぞれ 26 週間皮下投与とされた。主要評価項目であるベースライン（主要投与開始時）から投与後 26 週までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、本剤食前投与群で -1.38±0.04、ノボラピッド群で -1.36±0.04、群間差（最小二乗平均値）とその 95% 信頼区間は -0.02 [-0.15, 0.10] であり、本剤食前投与群とノボラピッド群との群間差の 95% 信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性マージンの 0.4%⁹⁾を下回ったことから、本剤食前投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示された。安全性について、投与 26 週間の有害事象及び副作用の発現割合は、本剤食前投与群 51.0%（174/341 例）及び 7.0%（24/341 例）、ノボラピッド群 54.5%（186/341 例）及び 7.3%（25/341 例）であり、血糖値確定低血糖及び重大な低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤食前投与群 76.8%（262/341 例）及び 1787.8 件/100 人・年、3.2%（11/341 例）及び 16.9 件/100 人・年、ノボラピッド群 73.3%（250/341 例）及び 1659.1 件/100 人・年、3.8%（13/341 例）及び 10.5 件/100 人・年であった。

験) 成績でも、2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性及び安全性について特有の懸念は認められていない。さらに、本剤は、ノボラピッドと同一の有効成分を含有し添加剤のみが異なる製剤であり、ノボラピッドでは 2 型糖尿病患者を含めてこれまでの投与経験が蓄積されており、本剤でノボラピッドと比べて臨床的に問題となるような安全性上の懸念は現時点で認められていないこと等も考慮すると、これらの臨床試験成績等に基づき本剤の効能・効果をノボラピッドと同様に「インスリン療法が適応となる糖尿病」とすることに特段の問題はない。ただし、本剤を日本人 2 型糖尿病患者に投与した経験はないことから、製造販売後において日本人 2 型糖尿病患者における本剤の安全性について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 投与タイミングについて

申請者は、以下のように説明している。日本人 1 型糖尿病患者を対象に本剤の薬物動態及び薬力学的作用を検討した 3918 試験において、本剤とノボラピッドの血糖降下作用は同様であったが、本剤の血糖降下作用の発現はノボラピッドより速く、投与後初期の血糖降下作用が大きかった（「6.R.1 本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特徴について」の項を参照）。

国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）では、本剤食前投与群及び本剤食後投与群を設定した。本剤食前投与群は、いずれの試験でも食事開始の 2 分前以内に本剤を皮下投与した。また、本剤食後投与群は、成人患者を対象とした 4131 試験では、食事終了時又は食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分に本剤を皮下投与し、小児患者を対象とした 4101 試験では、食事開始後 20 分に皮下投与した。なお、4131 試験では、投与期間を通して食事に要した時間は、朝食が最も短く約 15 分間であり、夕食が最も長く、約 23 分間であった。

本剤の食前及び食後投与における有効性について、いずれの試験においても、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示され（表 23 及び表 30）、本剤の全般的な血糖コントロールに対する有効性を確認した。

食後血糖について、4131 試験及び 4101 試験における投与 26 週時の食後血糖値のプロファイルは、図 6 のとおりであった。

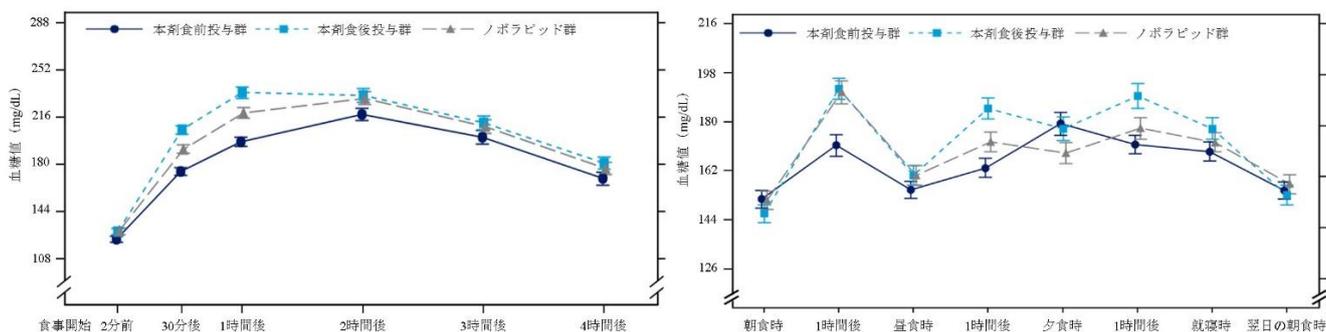


図 6 投与 26 週時における平均食後血糖値の推移（4131 試験：食事負荷試験（左図）、4101 試験：8 点血糖自己測定（右図））

4131 試験では、食事負荷試験におけるベースラインから投与 26 週時の食後 1 時間の血糖増加量の変化量の本剤食後投与群の結果は、ノボラピッド群及び本剤食前投与群と比べて良好なものではなく（表 24）、4101 試験における 8 点自己血糖測定に基づく結果についても同様の結果であった（表 31）。

なお、4131 試験の 9 点自己血糖測定値プロファイルに基づく血糖増加量の変化量においては、食事負荷試験で認められた差と比較してその違いは小さかった（ベースラインから投与 26 週時の食後 1 時間の血糖増加量の変化量（平均値）：本剤食前投与群で -13.32 ± 37.12 mg/dL（298 例）、本剤食後投与群で 1.33 ± 35.82 mg/dL（306 例）、ノボラピッド群で -0.56 ± 36.47 mg/dL（303 例））。その理由として、食事負荷試験では、食後投与を最も厳しい条件下で実施した場合を想定し、遅くとも 12 分以内で標準食の摂取を完了した上で、食後投与は食事開始後 20 分に実施したが、9 点自己血糖測定値プロファイルは、被験者毎に調節された投与量を食事終了時又は食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分に投与した結果に基づいているため、食事負荷試験では実臨床における食後投与の利点が反映されにくかったと考える。

Basal-Bolus 療法によるインスリン治療は複雑であり、個々の患者の疾患及びライフスタイルの多様性に適応するよう、個別の対応を継続的に行い、日々の生活習慣にあわせてインスリン投与量を調整する必要がある。また、生活サイクルに大きな変化がある際や、食事の摂取量が予測できない場合等に、インスリンを食事開始後に投与することもある状況である。4131 試験及び 4101 試験では、本剤食後投与群に割り付けられた被験者は、試験期間を通してすべての食事時に本剤を食後に投与するよう指導されたが、これは日常医療上では想定され難い状況であり、実際には最適と考えられる状況に合わせて食前投与と食後投与を組み合わせる柔軟に投与できることが期待される。したがって、4131 試験及び 4101 試験の本剤食後投与群ですべての食事時に食後投与を行うことは、全般的な血糖コントロールが悪くなる可能性のある厳格な状況での検討結果であったと考えられる。

以上より、4131 試験及び 4101 試験において、本剤の食前及び食後投与はノボラピッドと比較して全般的な血糖コントロールに影響を与えることはなく、低血糖の発現状況についても、本剤の食前及び食後投与とノボラピッドで臨床的に問題となるような違いは認められなかったこと（「7.R.3.3 低血糖」の項を参照）を踏まえると、本剤の用法及び用量に食前投与と並列して食後投与の用法を設定することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示されており、低血糖の発現状況も本剤食前投与群及び本剤食後投与群とノボラピッド群との間で臨床的に問題となるような違いは認められていない。一方、4131 試験及び 4101 試験において、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量はノボラピッド群と比較して本剤食後投与群で劣る傾向が示唆されており、本剤食後投与群と比較して本剤食前投与群でより良好な結果であった。また、食後血糖についても、4131 試験の食事負荷試験及び 4101 試験の 8 点血糖自己測定に基づく結果等から、食後 1 時間の血糖増加量の変化量等は、本剤食後投与群と比較して本剤食前投与群でより良好な結果が得られている。これらの結果に対し、申請者は、両試験の各群における投与タイミングに関する規定の詳細を踏まえて考察しており、当該考察について一定の理解は可能である。したがって、本剤の用法として、食事開始後の投与を選択できる設定とすることは可能と考えるが、4131 試験及び 4101 試験の結果は、本剤食後投与群に比べて本剤食前投与群で良好な血糖コントロールが得られていることから、本剤の用法としては、推奨する投与タイミングとして通常は食事の開始前の投与とするが、必要な場合は食時開始後の投与とすることも可能である旨の設定とすることが適切と考える。また、食事の開始時間と本剤の投与タイミングの具体的な記載について、4131 試験及び 4101 試験の本剤食前投与群では「食事開始の 0~2 分前」として検討されており、本剤の作用発現がノボラピッ

ドより速いことを踏まえると、既承認の超速効型インスリン製剤と同様のタイミング（例：食事開始 15 分前）で投与された場合に低血糖の発現リスクが高まる恐れも考えられる。したがって、本剤の食事の開始前の投与は、既承認の超速効型インスリン製剤とは異なり食事開始の 2 分以内に投与する必要があることがわかるように、また、食事開始後の投与は、臨床試験での規定を考慮し、食事中であっても食事開始時点から 20 分以内までに投与する必要があることがわかるように、用法・用量に関連する注意の項も含めて注意喚起することが適切と考える。さらに、患者の状態等に応じて最適な投与タイミングが選択されるよう、本剤の投与タイミングの違いによる臨床試験での血糖コントロール等の結果については、添付文書等において適切に情報提供する必要がある。

7.R.5.2 用量について

7.R.5.2.1 成人に対する用量について

申請者は、以下のように説明している。成人 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4131 試験）では、導入期では、導入期開始時に使用していた Bolus インスリン製剤と同量のノボラピッドに切り替えられ、安全性の理由により必要とされる場合を除いて、投与量の調節は実施しないこととされた。主要投与期では、本剤食前投与群及び本剤食後投与群に割り付けられた被験者は、導入期終了時のノボラピッドの投与量と同量で本剤に切り替えられ、ノボラピッド群に割り付けられた被験者は導入期からのノボラピッドの投与量が継続された。4131 試験での導入期から主要投与期への移行前後の各群における Bolus インスリン投与量は表 57 のとおりであり、いずれの本剤群においてもベースライン前後の Bolus インスリン投与量の違いは 2 単位程度であった。4131 試験の主要投与期において本剤に切り替えた後の低血糖の発現状況について、投与後 4 週間の血糖値確定低血糖¹⁷⁾の単位時間あたりの発現件数は、日本人部分集団の本剤食前投与群で 4092 件/100 人・年、本剤食後投与群で 3429 件/100 人・年、ノボラピッド群で 4212 件/100 人・年、全集団の本剤食前投与群で 3784 件/100 人・年、本剤食後投与群で 4302 件/100 人・年、ノボラピッド群で 4423 件/100 人・年であり、いずれの本剤群においてもノボラピッド群と比較して多い傾向は認められなかった。

また、Basal インスリンを含めたインスリン投与量の合計は、いずれの本剤群においてもノボラピッド群と比較して大きな違いは認められなかった（表 24）。

表 57 切替え前後における Bolus インスリン投与量（単位/日）（4131 試験：安全性解析対象集団）

投与群	日本人部分集団			全集団		
	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラピッド群	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラピッド群
投与前 1 週時	24.8±9.9 (68 例)	23.2±10.0 (87 例)	23.2±11.1 (81 例)	26.0±15.6 (315 例)	25.9±14.6 (310 例)	27.1±15.2 (316 例)
ベースライン時	24.8±9.9 (72 例)	23.9±10.8 (89 例)	21.9±9.6 (82 例)	25.5±15.4 (339 例)	25.4±14.3 (336 例)	26.6±14.8 (335 例)
投与後 1 週時	25.9±10.4 (70 例)	24.6±9.7 (86 例)	22.5±9.3 (81 例)	26.6±15.9 (313 例)	25.9±14.3 (311 例)	27.0±15.4 (324 例)
投与後 2 週時	25.3±10.4 (69 例)	24.4±9.3 (86 例)	22.8±10.2 (79 例)	26.9±16.8 (313 例)	26.4±14.5 (311 例)	27.5±15.6 (316 例)
投与後 3 週時	27.0±11.3 (69 例)	25.1±9.9 (86 例)	23.7±10.1 (82 例)	27.4±17.4 (315 例)	27.0±14.9 (313 例)	28.3±15.8 (319 例)
投与後 4 週時	26.9±11.1 (71 例)	25.6±10.2 (86 例)	23.8±10.5 (82 例)	28.6±18.1 (314 例)	27.6±14.8 (312 例)	27.7±15.5 (317 例)

単位/日、平均値±標準偏差

以上より、成人患者における本剤の用量は、ノボラピッドと同様に、1 回 2～20 単位とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、Basal インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4～100 単位と設定した。

7.R.5.2.2 小児に対する用量について

¹⁷⁾ 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56 mg/dL 未満と確認された低血糖」

申請者は、以下のように説明している。小児1型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験(4101試験)では、導入期では、導入期開始時のインスリン投与量の合計から、BasalインスリンとBolusインスリンの比が50:50から30:70になるようノボラピッドを投与することとされ、安全性の理由により必要とされる場合を除いて、投与量の調節は実施しないこととされた。主要投与期では、本剤食前投与群及び本剤食後投与群に割り付けられた被験者において、ノボラピッドから本剤への切替えに際して特別な規定は設けず、投与量調節アルゴリズム又はカーボカウントに基づき、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。4101試験での導入期から主要投与期への移行前後の各群における Bolus インスリン投与量は表58のとおりであり、いずれの本剤群においてもベースライン前後の Bolus インスリン投与量に大きな違いは認められなかった。4101試験におけるインスリン切替え後の低血糖の発現状況について、投与後4週間の血糖値確定低血糖¹⁹⁾の単位時間あたりの発現件数は、日本人部分集団の本剤食前投与群で2718件/100人・年、本剤食後投与群で5277件/100人・年、ノボラピッド群で4764件/100人・年、全集団の本剤食前投与群で3019件/100人・年、本剤食後投与群で3011件/100人・年、ノボラピッド群で3106件/100人・年であり、いずれの本剤群においてもノボラピッド群と比較して多い傾向は認められなかった。

表58 切替え前後における Bolus インスリン投与量(単位/kg/日)(4101試験:安全性解析対象集団)

投与群	日本人部分集団			全集団		
	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラピッド群	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラピッド群
投与前1週時	0.56±0.24 (24例)	0.61±0.23 (19例)	0.60±0.22 (23例)	0.47±0.21 (257例)	0.47±0.23 (254例)	0.47±0.20 (255例)
ベースライン時	0.57±0.21 (24例)	0.61±0.20 (19例)	0.58±0.19 (23例)	0.45±0.21 (261例)	0.45±0.22 (258例)	0.45±0.20 (258例)
投与後1週時	0.56±0.23 (24例)	0.60±0.21 (19例)	0.60±0.19 (23例)	0.45±0.21 (260例)	0.45±0.21 (256例)	0.44±0.20 (254例)
投与後2週時	0.59±0.23 (24例)	0.62±0.22 (19例)	0.62±0.21 (23例)	0.46±0.21 (259例)	0.45±0.21 (258例)	0.46±0.20 (256例)
投与後3週時	0.58±0.24 (23例)	0.61±0.21 (19例)	0.62±0.22 (23例)	0.45±0.21 (258例)	0.46±0.21 (256例)	0.45±0.20 (255例)
投与後4週時	0.60±0.25 (24例)	0.66±0.25 (18例)	0.61±0.20 (23例)	0.45±0.21 (256例)	0.46±0.22 (256例)	0.45±0.19 (255例)

単位/kg/日、平均値±標準偏差

維持用量について、ISPADのガイドライン¹⁸⁾において、小児における1日インスリン投与量の合計の目安は、部分寛解期では0.5単位/kg未満、部分寛解期以外の思春期前の患者では0.7~1.0単位/kg、思春期の患者は1.0~2.0単位/kgとされ、本邦の診療ガイドライン¹⁹⁾においては、小児・思春期1型糖尿病患者の1日インスリン投与量の合計の目安は0.5~1.5単位/kgとされる。4101試験において、投与26週時のBasalインスリンを含めたインスリン投与量の合計(中央値[範囲])は、日本人部分集団の本剤食前投与群で1.00 [0.64, 2.38] 単位/kg/日、本剤食後投与群で0.99 [0.56, 1.75] 単位/kg/日、ノボラピッド投与群で0.99 [0.64, 2.50] 単位/kg/日、全集団の本剤食前投与群で0.85 [0.22, 4.24] 単位/kg/日、本剤食後投与群で0.84 [0.07, 2.58] 単位/kg/日、ノボラピッド投与群で0.82 [0.11, 2.54] 単位/kg/日であった。日本人部分集団において、投与26週時のBasalインスリンを含めたインスリン投与量の合計が1.5単位/kg/日を超えた被験者は、本剤食後投与群で3/24例、本剤食後投与群で3/19例、ノボラピッド群で2/23例に認められたが、大部分の被験者のインスリン投与量の合計は0.5~1.5単位/kg/日の範囲内であった。

以上より、小児患者における本剤の用量について、Basalインスリンの投与量を含めた維持量は通常1日あたり0.5~1.5単位/kgと設定した。また、医療現場では、小児に対するインスリン投与量は、様々な要因(年齢、糖尿病罹病期間、思春期、体重、食事、身体活動及び血糖コントロール)を考慮し

¹⁸⁾ ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Compendium. -Insulin treatment in children and adolescents with diabetes (Pediatr Diabetes. 2018; 19 Suppl 27:115-35)

¹⁹⁾ 糖尿病診療ガイドライン2016. 日本糖尿病学会; 2016

て個々の患者の状態により個別に決定されるため、用法・用量に初期用量は設定せず、投与量は患者の状態により個別に決定する旨を記載した。

機構は、「7.R.5.2.1 成人に対する用量について」及び「7.R.5.2.2 小児に対する用量について」を踏まえ、本剤の用量について以下のように考える。

成人の用量について、4131 試験の主要投与期において、ノボラピッドと同量で本剤に切り替えた際の切替え前後の Bolus インスリン投与量は本剤群とノボラピッド群で同程度であり、切替え後の低血糖の発現状況は、導入期からノボラピッドを継続投与したノボラピッド群と比較して多い傾向は認められていない。また、投与 26 週時のインスリン投与量の合計も本剤群とノボラピッド群で同程度であった。以上を踏まえると、本剤の成人における用量はノボラピッドと同様に設定することで差し支えない。

小児の用量について、ISPAD や本邦のガイドラインの記載及び 4101 試験における投与 26 週時の Basal インスリンを含めたインスリン投与量の合計の結果を踏まえると、Basal インスリン製剤の投与量を含めた維持用量を 1 日あたり 0.5~1.5 単位/kg とすることに特段の問題はない。また、ISPAD や本邦のガイドラインでも初期用量は明記されておらず、患者の状態によって個別に決定されていること、他の Bolus インスリン製剤からの切替え時の投与量も、前治療の内容や個々の患者の状態によって大きく異なり、前治療で使用していたインスリン投与量に基づき調整するものであること等を踏まえると、既承認のインスリン製剤のうち小児の用法・用量が設定されているトレンシーバ注と同様に、用法・用量に初期用量を設定しないことに特段の問題はなく、投与量は患者の状態や前治療で使用していたインスリン投与量等に応じて個別に決定する旨を添付文書に記載することで差し支えない。

7.R.5.3 CSII 療法及び静脈内投与について

申請者は、以下のように説明している。本剤のバイアル製剤における用法・用量については、インスリンポンプを用いた CSII 療法及び静脈内投与も設定した。

インスリンポンプを用いた CSII 療法について、成人日本人 1 型糖尿病患者の 7% が CSII 療法を実施していると報告されており (Curr Diab Rep 2016; 16: 83)、CSII 療法を行っている患者数は増加している。

インスリンポンプを使用した Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした海外 3854 試験において、主要評価項目であるベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 変化量について、本剤群のノボラピッド群に対する非劣性が示された (表 36)。有害事象の発現割合は表 38 のとおりであり、低血糖の発現状況も含め (表 39)、本剤群とノボラピッド群で明らかな違いは認められなかった。注入部位反応の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤群 10.2% (24/236 例) 及び 60.5 件/100 人・年、ノボラピッド群 8.9% (21/236 例) 及び 44.6 件/100 人・年、注入セットの交換回数は、本剤群 2.55 回/週、ノボラピッド群 2.49 回/週、カテーテル閉塞による予定外の注入セットの単位時間あたりの交換回数は、本剤群で 165 回/100 人・年、ノボラピッド群で 156 回/100 人・年であり、いずれも群間で同程度であった。インスリンポンプを用いた CSII 療法の適応に国内外で大きな違いはなく、3854 試験では本邦で現在使用されているインスリンポンプ及び注入セットを用いた被験者も組み入れられていた。以上より、CSII 療法が適応となる日本人糖尿病患者においても CSII 療法による本剤の有効性が期待でき、安全性も同様に許容可能であると考えた。

また、静脈内投与について、ノボラピッドのバイアル製剤は用法・用量として静脈内投与も承認されており、本剤は、皮下投与した際にノボラピッドよりも血糖降下作用が速く発現する特長を有するが、

静脈内投与した場合の作用発現プロファイルはノボラピッドと変わらないと考えることから、本剤のバイアル製剤についてもノボラピッドと同様に医療機関において静脈内注射を行うことは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。本剤のインスリンポンプを用いた CSII 療法について、海外 3854 試験で得られた結果に加え、CSII 療法の適応に国内外で大きな違いはなく、4131 試験では 1 型糖尿病患者におけるインスリン頻回注射法での本剤の有効性及び安全性について国内外で大きな違いは認められていないこと、また、本剤は血糖コントロールをモニタリングしながら個々の患者の状態に応じて用量調節がなされる薬剤であること等を考慮すると、本剤の CSII 療法を敢えて制限するような状況ではない。また、静脈内投与に関する申請者の説明に大きな問題はない。以上より、本剤のバイアル製剤の用法・用量にインスリンポンプを用いた CSII 療法及び静脈内投与を含めることは可能である。ただし、日本人患者での情報は得られていないため、製造販売後には特に本剤の CSII 療法時の安全性等について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤は、ノボラピッド注と比較してインスリン作用の発現が速くなることにより、食直前又は食事開始後に投与することができる柔軟性がある一方、安全性の観点では、低血糖発現のリスクに影響を及ぼす可能性がある。したがって、本剤の投与に際して特に検討すべき懸念事項は「重大な低血糖」であると考え、本剤と本剤以外の Bolus インスリン製剤が投与された糖尿病患者における重大な低血糖の発現状況を比較検討することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する予定である。また、臨床試験では日本人 2 型糖尿病患者及び CSII 療法を実施している日本人糖尿病患者に対する本剤投与時の情報は得られていないため、当該データベース調査において、当該患者集団における重大な低血糖の発現状況についても検討する。なお、当該データベース調査における情報収集の手法等の詳細については検討中である。

機構は、申請者の製造販売後における調査の検討方針について特段の問題はないと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のインスリン療法が適応となる糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、Basal-Bolus 療法における Bolus イ

ンスリンとして使用する注射剤であり、インスリン療法が適応となる糖尿病における治療の選択肢の一つになり得ると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年7月17日

申請品目

[販売名] ①フィアスプ注 フレックスタッチ、②同注 ペンフィル、③同注 100 単位/mL
[一般名] インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置けについて

機構は、以下のように考えた。1 型糖尿病を含むインスリン依存状態の糖尿病患者ではインスリンによる治療が必要である。インスリン治療中では、患者の食事のタイミングが予測できない場合や、高齢者等で事前に食事量の予測が困難な場合等では、**Bolus** インスリンの食後の投与が適している状況も存在するため、食後の投与が可能な **Bolus** インスリン製剤を提供することに一定の意義はあり、各 **Bolus** インスリン製剤の作用発現、作用持続時間及び最大血糖降下作用を考慮して、患者の状態に応じて適切な **Bolus** インスリン製剤が選択されるとする申請者の説明は理解できる。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 有効性について

機構は、以下のように考えた。**Basal-Bolus** 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4131 試験及び 4101 試験) において、いずれの試験においても主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの **HbA1c** 変化量について、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示されている。したがって、両試験成績から、本剤について食前投与だけでなく食後投与も含めて一定の有効性は示されていると考えた (なお、両試験の本剤食後投与群の結果を踏まえた本剤の推奨投与タイミングについては、「1.5 用法・用量について」の項を参照)。

日本人における有効性については、1 型糖尿病の診断、治療方法には本邦と国際共同試験に参加した他の国・地域で大きな違いはない。また、内因性及び外因性民族的要因の違いについて、特に小児 1 型糖尿病患者を対象とした 4101 試験では日本人部分集団の例数が限られているものの、日本人部分集団と全集団でのベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の有効性評価に及ぼす影響は大きくないことを確認した。主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの **HbA1c** 変化量について、各群

間での結果の傾向は日本人部分集団と全集団で同様であること等を踏まえると、日本人患者に対する本剤の有効性が全集団と同様と判断することは可能と考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 安全性について

1.3.1 低血糖について

機構は、以下のように考えた。国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）成績から、本剤食前投与群及び本剤食後投与群とノボラピッド群の低血糖の発現状況について、臨床的に問題となるような違いは認められていない。ただし、4101 試験では夜間の血糖値確定低血糖の発現が他の投与群と比べて本剤食後投与群で多い傾向等が認められているため、臨床試験における低血糖の発現状況については、添付文書等を用いて、両試験の各群における投与タイミングに関する規定の詳細も含めて適切に情報提供する必要がある。また、本剤の臨床試験では食前投与は「食事開始 0～2 分前」として検討されているため、既承認の超速効型インスリン製剤と同様のタイミング（例：食事開始 15 分前）で投与された場合に低血糖の発現リスクが高まる恐れも考えられる。したがって、本剤の投与タイミングについては、添付文書等における適切な注意喚起が必要と考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（投与タイミングに関する主な注意喚起の内容については「1.5 用法・用量について」の項を参照）。

1.4 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。Basal-Bolus 療法を実施中の成人及び小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）において、本剤の有効性が示されており、安全性は許容可能と判断できる。また、本剤が Basal-Bolus 療法の Bolus インスリンとして使用される製剤であることを踏まえると、本剤の投与対象となる 2 型糖尿病患者では、本剤の投与対象となる 1 型糖尿病と病態は類似しているとする申請者の説明は理解でき、海外で実施された外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（3853 試験）成績でも、2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性及び安全性について特有の懸念は認められていない。さらに、本剤は、ノボラピッドと同一の有効成分を含有し、添加剤のみが異なる製剤であり、ノボラピッドでは 2 型糖尿病患者を含めてこれまでの投与経験が蓄積されており、本剤でノボラピッドと比べて臨床的に問題となるような安全性上の懸念は現時点で認められていないこと等も考慮すると、これらの臨床試験成績等に基づき本剤の効能・効果をノボラピッドと同様に「インスリン療法が適応となる糖尿病」とすることに特段の問題はない。ただし、本剤を日本人 2 型糖尿病患者に投与した経験はないことから、製造販売後において日本人 2 型糖尿病患者における本剤の安全性について引き続き情報収集する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については「1.6 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.5 用法・用量について

1.5.1 投与タイミングについて

機構は、以下のように考えた。国際共同第 III 相試験（4131 試験及び 4101 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド群に対する非劣性が示されており、低血糖の発現状況も本剤食前投与群及び本剤食後投与群とノボラピッド群との間で臨床的に問題となるような違いは認められていない。一方、4131 試験及び 4101 試験において、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量はノボラピッド群と比較して本剤食後投与群で劣る傾向が示唆されており、本剤食後投与群と比較して本剤食前投与群でより良好な結果であった。また、食後血糖についても、4131 試験の食事負荷試験及び 4101 試験の 8 点血糖自己測定に基づく結果等から、食後 1 時間の血糖増加量の変化量等は、本剤食後投与群と比較して本剤食前投与群でより良好な結果が得られている。これらの結果に対し、申請者は、両試験の各群における投与タイミングに関する規定の詳細を踏まえて考察しており、当該考察について一定の理解は可能である。したがって、本剤の用法として、食事開始後の投与を選択できる設定とすることは可能と考えるが、4131 試験及び 4101 試験の結果では、本剤食後投与群に比べて本剤食前投与群で本剤による良好な血糖コントロールが得られていることから、本剤の用法としては、本剤の推奨する投与タイミングとして通常は食事の開始前の投与とするが、必要な場合は食時開始後の投与とすることも可能である旨の設定とすることが適切と考えた。また、食事の開始時間と本剤の投与タイミングの具体的な記載について、4131 試験及び 4101 試験の本剤食前投与群では「食事開始の 0～2 分前」として検討されており、本剤の作用発現がノボラピッドより速いことを踏まえると、既承認の超速効型インスリン製剤と同様のタイミング（例：食事開始 15 分前）で投与された場合に低血糖の発現リスクが高まる恐れも考えられる。したがって、本剤の食事の開始前の投与は、既承認の超速効型インスリン製剤とは異なり食事開始の 2 分以内に投与する必要があることがわかるように、また、食事開始後の投与は、臨床試験での規定を考慮し、食事中であっても食事開始時点から 20 分以内までに投与する必要があることがわかるように、用法・用量に関連する注意の項も含めて注意喚起することが適切と考えた。さらに、患者の状態等に応じて最適な投与タイミングが選択されるよう、本剤の投与タイミングの違いによる臨床試験での血糖コントロール等の結果については、添付文書等において適切に情報提供する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5.2 用量について

機構は、以下のように考えた。成人の用量について、4131 試験の主要投与期において、ノボラピッドと同量で本剤に切り替えた際の切替え前後の Bolus インスリン投与量は本剤群とノボラピッド群で同程度であり、切替え後の低血糖の発現状況は、導入期からノボラピッドを継続投与したノボラピッド群と比較して多い傾向は認められていない。また、投与 26 週時のインスリン投与量の合計も本剤群とノボラピッド群で同程度であった。以上を踏まえると、本剤の成人における用量はノボラピッドと同様に設定することで差し支えない。

小児の用量について、ISPAD や本邦のガイドラインの記載及び 4101 試験における投与 26 週時の Basal インスリンを含めたインスリン投与量の合計の結果を踏まえると、Basal インスリン製剤の投与量を含めた維持用量を 1 日あたり 0.5～1.5 単位/kg とすることに特段の問題はない。また、ISPAD や本邦のガイドラインでも初期用量は明記されておらず、患者の状態によって個別に決定されていること、他の Bolus インスリン製剤からの切替え時の投与量も、前治療の内容や個々の患者の状態によって大きく異なり、前治療で使用していたインスリン投与量に基づき調整するものであること等を踏まえると、既承認のインスリン製剤のうち小児の用法・用量が設定されているトリーバ注と同様に、用法・用量に初

期用量を設定しないことに特段の問題はなく、投与量は患者の状態や前治療で使用していたインスリン投与量等に応じて個別に決定する旨を添付文書に記載することで差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5.3 CSII 療法及び静脈内投与について

機構は、以下のように考えた。本剤のインスリンポンプを用いた CSII 療法について、海外 3854 試験で得られた結果に加え、CSII 療法の適応に国内外で大きな違いはなく、4131 試験では 1 型糖尿病患者におけるインスリン頻回注射法での本剤の有効性及び安全性について国内外で大きな違いは認められていないこと、また、本剤は血糖コントロールをモニタリングしながら個々の患者の状態に応じて用量調節がなされる薬剤であること等を考慮すると、本剤の CSII 療法を敢えて制限するような状況ではない。また、静脈内投与に関する申請者の説明に大きな問題はない。以上より、本剤のバイアル製剤の用法・用量にインスリンポンプを用いた CSII 療法及び静脈内投与を含めることは可能である。ただし、日本人患者での情報は得られていないため、製造販売後には特に本剤の CSII 療法時の安全性等について引き続き情報収集する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、1.5.1～1.5.3 項での議論を踏まえ、用法・用量を以下のように変更し、用法・用量に関連する注意を以下のように記載するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

(フィアスプ注 フレックスタッチ、同注 ペンフィルの場合)

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4～100 単位である。

通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 0.5～1.5 単位/kg である。

(フィアスプ注 100 単位/mL の場合)

通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4～100 単位である。

通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 0.5～1.5 単位/kg である。

必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。また、必要に応じ静脈内注射を行う。

[用法・用量に関連する注意]

<製剤共通>

- ・ 本剤は、ノボラピッド注より作用発現が速いため、食事開始時（食事開始前の2分以内）に投与すること。また、食事開始後の投与の場合は、食事開始から20分以内に投与すること。なお、食事開始後の投与については、血糖コントロールや低血糖の発現に関する臨床試験成績を踏まえた上で、患者の状況に応じて判断すること。
- ・ 他の追加インスリン製剤から本剤へ切り替える場合、前治療で使用していた製剤と同じ単位数を目安として投与を開始し、本剤への切替え時及びその後の数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。
- ・ 小児では、インスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定すること。

<フィアスプ注 100 単位/mL>

- ・ 静脈内注射は、自己注射では行わず、医師等の管理下で行うこと。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 59 に示す安全性検討事項を設定すること、表 60 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 59 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 低血糖 ・ 全身性アレルギー反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与過誤 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 60 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 製造販売後データベース調査（低血糖） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 適切な投与タイミングに関する医療従事者向け資料の作成と提供 ・ 適切な投与タイミングに関する患者向け資料の作成と提供

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
26	表 29	夕食前の Bolus インスリン 就寝前 SMBG 値 (mg/dL) 120 以上 180 未満、 <u>180</u> 以上	夕食前の Bolus インスリン 就寝前 SMBG 値 (mg/dL) 120 以上 180 以下、 <u>181</u> 以上
45	脚注 14	累積曝露期間：180,205 人・年	累積曝露期間：354,995 人・年

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新剤形医薬品としての申請であることから、再審査期間は4年間、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬と判断する。

[効能・効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法・用量]

①②

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日0.5～1.5単位/kgである。

③

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日0.5～1.5単位/kgである。

必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。また、必要に応じ静脈内注射を行う。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the Concentration Time Curve	血中濃度－時間曲線下面積
*Substance A		－（該当なし）
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion	持続皮下インスリン注入
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GIR	glucose infusion rate	グルコース注入速度
HbA1c	Glycosylated haemoglobin	糖化ヘモグロビン A1c
*Substance C		
HLT	High Level Term	高位語
IDeg	－（該当なし）	インスリン デグルデク（遺伝子組換え）
IDet	－（該当なし）	インスリン デテミル（遺伝子組換え）
■HPLC	■ high performance liquid chromatography	■高速液体クロマトグラフィー
IGlar	－（該当なし）	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
ISPAD	international society for pediatric and adolescent diabetes	国際小児・思春期糖尿病学会
LOCI 法	Luminescent Oxygen Channelling Immunoassay	蛍光酸素チャネリング免疫測定法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NGSP 値	－（該当なし）	国際標準値
NPH インスリン	Neutral protamine hagedom insulin	中間型インスリン
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
RIA	Subtraction radioimmuno assay	放射免疫測定
■HPLC	■ high performance liquid chromatography	■高速液体クロマトグラフィー
SD	Sprague Dawley	スプラーグドーリー
■HPLC	■ high pressure liquid chromatography	■高速液体クロマトグラフィー
SMBG	self-measured blood glucose	血糖自己測定
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{max}	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half life	終末相半減期

機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ノボラピッド	－（該当なし）	ノボラピッド注
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
メトホルミン	－（該当なし）	メトホルミン塩酸塩
本剤	－（該当なし）	フィアスプ注
本薬	－（該当なし）	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）