

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 6 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ①ルムジェブ注カート、②同注ミリオペン、③同注ミリオペンHD、④同注100単位/mL
〔一 般 名〕 インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 日本イーライリリー株式会社
〔申請年月日〕 平成 31 年 3 月 29 日

〔審 議 結 果〕

令和 2 年 2 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は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、再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

〔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。

審査報告書

令和2年2月7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ルムジェブ注カート、②同注ミリオペン、③同注ミリオペン HD、④同注 100 単位/mL
- [一 般 名] インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 平成 31 年 3 月 29 日
- [剤形・含量] ①1 カートリッジ（3 mL）中にインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を 300 単位含有する水性注射剤
- ②③1 キット（3 mL）中にインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を 300 単位含有する水性注射剤
- ④1 バイアル（10 mL）中にインスリン リスプロ（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]

①②③

通常、成人では1回2～20単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

④

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

[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 12 月 26 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ルムジェブ注カート、②同注ミリオペン、③同注ミリオペン HD、④同注 100 単位/mL
- [一 般 名] インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 平成 31 年 3 月 29 日
- [剤形・含量] ①1 カートリッジ（3 mL）中にインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を 300 単位含有する水性注射剤
- ②③1 キット（3 mL）中にインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を 300 単位含有する水性注射剤
- ④1 バイアル（10 mL）中にインスリン リスプロ（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]

①②③

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、投与時間を食事開始後とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

④

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、投与時間を食事開始後とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

[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	6
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
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...	7
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	23
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.....	53
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	53

[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 リスプロ（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、ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオープン、ヒューマログ注ミリオープン HD、ヒューマログ注 100 単位/mL 等が承認されている。

インスリン治療中においては、食事量・食欲が定まらない場合や、食事開始前に食事量の予測が困難な場合、食前の血糖値が低めでインスリン投与による低血糖が懸念される場合等では、Bolus インスリンの食後投与が適している状況も存在する。そのため、既承認の Bolus インスリン製剤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ヒューマログの処方を変更した製剤であり、添加剤であるトレプロスチニルナトリウム及びクエン酸ナトリウム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ヒューマログ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、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、本剤は、20 年 月に欧州、同年 月に米国で承認申請がなされているが、2019 年 12 月時点では、海外のいずれの国・地域においても承認されていない。

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、インスリン リスプロ（遺伝子組換え）であり、既承認製剤であるヒューマログ注カート（承認番号：21300AMY00276000）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 リスプロ（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、濃グリセリン、m-クレゾール、酸化亜鉛、クエン酸ナトリウム水和物、トレプロスチニルナトリウム、塩化マグネシウム、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 充てんしたバイアル製剤（ルムジェブ注 100 単位/mL）及びガラス製カートリッジに薬液を 3 mL 充てんしたカートリッジ製剤（ルムジェブ注カート）、並びに予め薬液を 3 mL 充てん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（ルムジェブ注ミリオープン及び同注ミリオープン HD）の 4 品目である。

2.2.2 製造方法

製剤は、薬液調整、初回ろ過、無菌ろ過・充てん、ペン型注入器との組立て（ルムジェブ注ミリオープン及び同注ミリオープン HD のみ）、包装・表示工程からなる。重要工程は、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[]及び[]の[]が行われた。一部の第Ⅰ相試験では、申請製剤と異なる処方製剤も用いられたが、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（インスリン リスプロ（遺伝子組換え）及び[]（[]-HPLC））、純度試験（[]-HPLC、[]）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、クエン酸（[]）、亜鉛（[]）、マグネシウム（[]）、m-クレゾール（[]-HPLC）、トレプロスチニル（[]-HPLC）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 ^{a)}	5±3℃	24 カ月 ^{b)}	クロロブチルゴム栓及びガラス製バイアル又は ■ゴム ^{c)} ディスク付きアルミニウムシール及びクロロ ブチル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	30℃/65%RH	6 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²		

a) ガラス製カートリッジ各 3 ロット（[]のディスクシール）とは別に、ガラス製カートリッジをペン型注入器に装着したキット製剤各 1 ロット（[]のディスクシール）についても検討されている。

b) []カ月まで安定性試験継続中

c) []のディスクシールが用いられ、それぞれブチルゴム又はクロロブチルゴム（製剤と接触する）と[]の[]構成される。各ディスクシールを用いたカートリッジについて、長期保存試験及び加速試験では各 3 ロット、光安定性試験では各 1 ロットを用いて検討された。

長期保存試験では、[]及び[]の増加傾向、[]の低下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、[]及び[]の低下傾向、[]、[]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、一次容器としてクロロブチルゴム栓及びガラス製バイアル、又は[]ゴムディスク（ブチルゴム又はクロロブチルゴム）付きアルミニウムシール及びクロロブチル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℃で保存するとき、24 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 が特定された。また、実験計画法、品質リスクアセスメント等による検討に基づき、CQA に影響を及ぼす工程パラメータ等の検討が行われ、CPP の特定及び管理戦略の設定がなされた。

- ・ CQA の特定

含量、確認試験（インスリン リスプロ（遺伝子組換え）、XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX、純度（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、無菌性、エンドトキシン、不溶性微粒子、pH、XXXXXX（XXXXXX）、性状（XXXXXXのみ）、採取容量（XXXXXXのみ）、XXXXXXXXXX（XXXXXX）及びXXXXXXのみ）

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤として、いずれの投与経路においても使用前例のないトレプロスチニルナトリウム及び皮下投与において使用前例のない塩化マグネシウムが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

塩化マグネシウムは、日本薬局方外医薬品規格適合品である。トレプロスチニルナトリウム及び塩化マグネシウムについて、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

トレプロスチニルナトリウムに関する毒性試験が実施されており、反復投与毒性試験として、ラット及びイヌを用いた3及び6カ月間反復皮下投与毒性試験、遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びラット骨髄を用いた小核試験、生殖発生毒性試験として、雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する試験、局所刺激性試験として、ラットを用いた経皮投与皮膚刺激性試験及びウシ摘出角膜を用いた眼刺激性試験の成績が提出された。局所刺激性試験において皮膚刺激性及び眼刺激性が認められたものの、トレプロスチニルを含む製剤を用いた皮下投与局所刺激性試験において局所刺激性は認められず、また、その他のいずれの試験においても、本剤の用法・用量での曝露量を大きく上回る曝露量において毒性変化は認められなかった。

機構は、以下のように考える。塩化マグネシウムについて、提出された資料から本剤の臨床使用において安全性上の問題はない。トレプロスチニルナトリウムについて、申請製剤に含まれるトレプロスチニルナトリウム量は、本薬 100 単位/mL に対してトレプロスチニルとして 1 µg/mL であり、健康成人を対象とした臨床薬理試験の結果から、トレプロスチニルの曝露量が定量下限値付近又は未満であることを踏まえると（「6.1.2 トレプロスチニルの薬物動態を検討した第 I 相試験」の項を参照）、本剤の用法・用量においてトレプロスチニルの全身性の薬理作用が生じる可能性は低いと考えられる。また、トレプロスチニルナトリウムは静脈内投与又は皮下投与の際に注射部位の局所反応を伴うことが知られており、本剤の臨床試験における注射部位反応に関連する事象の発現割合は、ヒューマログ群と比べて本剤群で高かった。しかしながら、認められた注射部位反応に関連する事象の重症度のほとんどは軽度又は中等度であり、大部分の事象は治験期間中に消失又は軽快していることを踏まえると、本剤に含まれ

るトレプロスチニルナトリウムが臨床上問題となる可能性は低いと考える。ただし、本剤投与による注入部位反応に関連する事象はトレプロスチニルナトリウムに起因する可能性が否定できないことから、トレプロスチニルナトリウムについて、一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

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、本薬に係る「非臨床薬理試験に関する資料」はヒューマログの初回承認時に評価済みであるとされ、本薬の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

本薬、トレプロスチニル及びクエン酸ナトリウムを含有する製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。血清中の総インスリン濃度（本薬及び内因性インスリン）の測定には、RIA 法が用いられ、定量下限は 20 pmol/L であった。その他、添加剤であるトレプロスチニルナトリウムの薬物動態を検討するための成績が提出された。以下、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD4.2.1.1.4、4.2.1.1.7）

雄性ブタに、本薬に加えてトレプロスチニル及び/若しくはクエン酸ナトリウムを含有する製剤、又はヒューマログをそれぞれ 0.2 単位/kg 単回皮下投与したときの血清中総インスリンの薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 雄性ブタに各製剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (min)	AUC _{0-inf} (nmol・min/L)	CL/F (mL/min/kg)	Early 50% t _{max} (min)	Late 50% t _{max} (min)
ヒューマログ	20	0.98±0.17	71.3±7.3	155±23 ^{a)}	10.3±1.1 ^{a)}	29.6±4.1	175±14
本薬 +■■■mg/mL クエン酸ナトリウム	19	1.30±0.24	55.5±7.8	144±20 ^{b)}	10.6±1.1 ^{b)}	16.5±4.9	130±12
本薬 +■■■μg/mL トレプロスチニル	19	1.25±0.28	74.2±7.6	152±24	10.6±1.1	24.1±3.8	146±12
本薬 +■■■μg/mL トレプロスチニル +■■■mg/mL クエン酸ナトリウム	19	1.60±0.46	42.1±6.6	160±32	10.8±1.2	15.9±3.9	99±13
ヒューマログ	18	0.53±0.05	92.5±9.0	102±14 ^{c)}	14.5±1.6 ^{c)}	29.7±3.7	169±16
本薬 +■■■μg/mL トレプロスチニル +■■■mg/mL クエン酸ナトリウム	17	1.09±0.24	54.7±6.7	153±24	10.2±1.1	12.9±1.9	129±11

平均値±標準誤差

C_{max}：最高血清中総インスリン濃度、t_{max}：最高血清中総インスリン濃度到達時間、

AUC_{0-inf}：投与後 0～無限大時間までの血清中総インスリン濃度－時間曲線下面積、

CL/F：見かけのクリアランス、Early 50% t_{max}：C_{max}の半分の濃度に到達する時間、Late 50% t_{max}：C_{max}の半分の濃度に低下する時間

a) 19 例、b) 18 例、c) 15 例

4.2 分布

本薬の分布に関する試験は実施されていない。

4.3 代謝

本薬の代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

本薬の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トレプロスチニルナトリウム及びクエン酸ナトリウムの影響について

申請者は、以下のように説明している。トレプロスチニル及びクエン酸ナトリウムの存在下で本薬を皮下投与したときの本薬の吸収と、ヒューマログを皮下投与したときの本薬の吸収を比較した結果、トレプロスチニル及びクエン酸ナトリウムの存在下の本薬において、ヒューマログより速やかな本薬の吸収が認められた（表 2）。本剤の投与後初期の本薬の吸収を促進させる機序について、投与部位での血流量に対するトレプロスチニルの影響を検討した結果、溶媒群と比較して投与部位及びその近傍の血流量増加が認められ、投与部位から離れた部位では血流量の増加は認められなかった（CTD4.2.1.1.3）。したがって、トレプロスチニルによる局所血流の増加作用は、投与部位周囲に限局すると考えられた。クエン酸ナトリウムについて、ヒト皮膚微小血管内皮細胞を用いた本薬の血管透過性の検討では、クエン酸ナトリウム存在下では非存在下と比較して本薬の透過性が亢進し（CTD4.2.1.1.1）、ラットを用いた検討では、投与部位での血管透過性に対するクエン酸ナトリウムの影響を検討した結果、生理食塩水群と比較してクエン酸ナトリウム群で血管からの色素漏出量の増加が認められた（CTD4.2.1.1.2）。以上より、本剤に含まれるトレプロスチニルナトリウム及びクエン酸ナトリウムによる、投与部位での血流量の増加及び本薬の血管透過性の亢進が、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トレプロスチニルナトリウム及びクエン酸ナトリウムの影響について、得られた非臨床薬物動態試験及びヒト生体試料等を用いた試験成績を踏まえ、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

本薬、トレプロスチニル及びクエン酸ナトリウムを含む製剤について、ラットを用いた 14 日間皮下投与局所刺激性試験が実施された。本薬、トレプロスチニル及びクエン酸ナトリウムを含む製剤には皮下投与による局所刺激性はないと判断された。

表 3 局所刺激性試験の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	CTD
雄ラット (SD)	皮下	本薬、トレプロスチニル及びクエン酸ナトリウムを含有する製剤 ^{a)} を $\blacksquare$ 又は $\blacksquare$ mL/kg の容量（本薬及びトレプロスチニルとして、それぞれ $\blacksquare$ 単位/kg 及び $\blacksquare$ ng/kg 又は $\blacksquare$ 単位/kg 及び $\blacksquare$ ng/kg）で 1 日 1 回 14 日間皮下投与	なし	参考資料 4.2.3.6.1

a) 本薬 $\blacksquare$ 単位/mL、 $\blacksquare$ µg/mL トレプロスチニル、 $\blacksquare$ mg/mL クエン酸ナトリウム及び $\blacksquare$ mg/mL 塩化マグネシウムを含有する製剤

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、製剤の処方検討に関する一部の試験¹⁾を除き、申請製剤が用いられた。なお、以降においては、例えば、I8B-MC-ITRT試験をITRT試験と記載するように、試験番号の「I8B-MC-」等を省略して記載する。

血清中の本薬の測定には、RIA法又はELISA法が、血漿中のトレプロスチニルの測定にはLC-MS-MS法が用いられ、定量下限は、それぞれRIA法で34.44 pmol/L、ELISA法で8.61 pmol/L、LC-MS-MS法で0.0100 ng/mLであった。血清中抗インスリンリスプロ抗体の検出には、RBA法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、国内で実施された処方検討に関する試験（ITRK試験）、参考資料として、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（ITRT試験）、海外で実施された処方検討に関する8試験（ITCA試験、ITRA試験、ITRE試験、ITRG試験、ITRH試験、ITRJ試験、ITRP試験及びITRQ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。

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：ITRT試験＜2017年8月～11月＞参考資料）

外国人健康成人（目標被験者数28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（皮下又は静脈内）で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4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15単位を腹部、上腕部若しくは大腿部に単回皮下投与、又は本剤15単位を単回静脈内投与され、各期の休薬期間は7日間以上とされた。

無作為に割り付けられ本剤が投与された28例全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、上腕部皮下投与及び静脈内投与後の治験中止例1例（医師の判断）、静脈内投与後の治験中止例1例（医師の判断）並びに大腿部皮下投与及び静脈内投与後の治験中止例1例（被験者からの申し出）に加え、静脈内投与後のバイオアベイラビリティが1未満であった1例を除く、腹部皮下投与25例、上腕部皮下投与26例、大腿部皮下投与26例、静脈内投与27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15単位を腹部、上腕部若しくは大腿部に単回皮下投与、又は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-inf} の最小二乗幾何平均値の比とその90%信頼区間は、上腕部/腹部では1.05 [0.93, 1.19] 及び1.03 [0.99, 1.08]、大腿部/腹部では0.83 [0.74, 0.94] 及び1.00 [0.96, 1.04] であった。

¹⁾ I8B-FW-ITRA試験、H9D-MC-ITAO試験、F3Z-FW-ITCA試験、I8B-FW-ITRE試験、I8B-JE-ITRK試験、I8B-FW-ITRJ試験、I8B-FW-ITRF試験、I8B-FW-ITRG試験、I8B-FW-ITRH試験及びI8B-MC-ITRP試験では、申請製剤と添加剤の種類又は量が異なる製剤が用いられた。

表4 本剤 15 単位を単回皮下投与又は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			静脈内投与 (27 例)
	腹部 (25 例)	上腕部 (26 例)	大腿部 (26 例)	
$C_{\max}$ (pmol/L)	737 (44)	755 (34)	616 (36)	14800 (21)
$t_{\max}$ (h)	0.67 [0.25, 2.50]	0.67 [0.25, 2.00]	1.50 [0.17, 2.50]	0.04 [0.04, 0.04]
Early 50% $t_{\max}$ (min)	9.76 [5.76, 15.2]	9.11 [4.59, 15.4]	10.9 [3.88, 29.9] ^{c)}	—
Onset of appearance (min)	0.79 [0.08, 3.45]	0.48 [0.12, 3.42]	1.16 [0.14, 3.71]	—
$AUC_{0-10\text{ h}}$ (pmol·h/L)	1760 (20)	1800 (16)	1750 (19)	2770 (22)
$AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L)	1760 (20)	1800 (16)	1760 (19)	2770 (22)
$t_{1/2}$ (h)	0.70 (22)	0.77 (19)	0.84 (24)	0.73 (23)
CL/F (L/h) ^{a)}	51 (20)	50 (16)	51 (19)	32 (22)
V_z/F (L) ^{b)}	51.8 (30)	55.5 (25)	62.1 (35)	34.0 (30)
F	0.65 (18) ^{d)}	0.65 (14) ^{c)}	0.64 (19) ^{d)}	—

幾何平均値 (変動係数%)、 $t_{\max}$ 、Early 50% $t_{\max}$ 及び Onset of Appearance は中央値 [範囲]

$C_{\max}$: 最高血清中本薬濃度、 $t_{\max}$: 最高血清中本薬濃度到達時間、Early 50% $t_{\max}$: $C_{\max}$ の半分の濃度に到達する時間、

Onset of Appearance : 治験薬投与から血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間、

$AUC_{0-10\text{ h}}$: 投与後 0～10 時間までの血清中本薬濃度－時間曲線下面積、

$AUC_{0-\infty}$: 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、

$t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス、 V_z/F : 見かけの終末相における分布容積、F : バイオアベイラビリティ

a) 静脈内投与は CL : クリアランス、b) 静脈内投与は V_z : 終末相における分布容積、c) 25 例、d) 24 例

本剤 15 単位を腹部、上腕部、大腿部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 5 のとおりであった。

表5 本剤 15 単位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	腹部 (25 例)	上腕部 (26 例)	大腿部 (26 例)
$R_{\max}$ (mg/kg/min)	6.36 (45)	6.71 (39)	6.71 (37)
$tR_{\max}$ (min)	96.0 [30.0, 216]	123 [36.0, 228]	168 [30.0, 234]
T_{onset} (min)	22.8 [2.40, 30.0]	22.8 [2.40, 42.0]	19.8 [7.80, 45.0]
G_{tot} (0-30 min) (mg/kg)	51.1±45.5	46.4±30.8	43.3±32.1
G_{tot} (0-1 h) (mg/kg)	210±128	204±102	178±95.9
G_{tot} (mg/kg)	1630±738	1800±825	1840±668

平均値±標準偏差、 $R_{\max}$ は幾何平均値 (変動係数%)、 $tR_{\max}$ 及び T_{onset} は中央値 [範囲]

$R_{\max}$: 最大グルコース注入速度、 $tR_{\max}$: 最大グルコース注入速度到達時間、

T_{onset} : インスリン作用発現時間 (投与後、グルコース注入が最初に生じた時間)、

G_{tot} (0-30 min)、 G_{tot} (0-1 h) : 投与後 0～30 分又は 1 時間までの総グルコース注入量、 G_{tot} : 総グルコース注入量

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 36.0% (9/25 例) 及び 8.0% (2/25 例)、上腕部皮下投与時で 50.0% (13/26 例) 及び 15.4% (4/26 例)、大腿部皮下投与時で 34.6% (9/26 例) 及び 0% (0/26 例)、静脈内投与時で 25.0% (7/28 例) 及び 0% (0/28 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、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.1.2 トレプロスチニルの薬物動態を検討した第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.1 : ITRK 試験<2016 年 5 月～7 月>)

日本人健康成人 (目標被験者数、Part A : 8 例、Part B : 15 例) を対象に、Part A ではトレプロスチニルを単回皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討するために無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施され、Part B ではヒューマログにトレプロスチニル及びクエン酸ナトリウムを添加した製

剤（製剤 A）²⁾又はヒューマログ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に無作為化単盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、Part A ではプラセボ又はトレプロスチニル 1 µg を、Part B ではグルコースクランプ施行下で、製剤 A を 7.5、15 若しくは 30 単位（トレプロスチニルとしてそれぞれ■■■、■■■■又は■■■■ng を含む）、又はヒューマログ 15 単位を腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 3 日間以上とされた。

無作為に割り付けられた 24 例（Part A：8 例、Part B：16 例）のうち、治験薬が投与された被験者 23 例（Part A：8 例、Part B：15 例）が安全性解析対象集団、薬物動態解析及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。

トレプロスチニルを単回皮下投与したとき、血漿中トレプロスチニルが検出された各被験者における最大濃度は 0.0151～0.0421 ng/mL であり、投与後 2 時間においては、1 例を除いて定量下限未満であった（Part A）。また、製剤 A を単回皮下投与したとき、30 単位投与時のみ 2 例の被験者で投与後 15 分にならずに検出され（それぞれ 0.012、0.011 ng/mL）、7.5 単位及び 15 単位投与時では定量下限未満であった（Part B）。

製剤 A 又はヒューマログ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 6 のとおりであった（Part B）。

表 6 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（Part B）

パラメータ	製剤 A			ヒューマログ 15 単位 (6 例)
	7.5 単位 (13 例)	15 単位 (13 例)	30 単位 (13 例)	
C _{max} (pmol/L)	582 (42)	956 (41)	2170 (30)	863 (31)
t _{max} (h)	0.50 [0.42, 1.17]	0.75 [0.42, 1.50]	0.75 [0.58, 1.50]	0.75 [0.58, 1.17]
t _{1/2} (h)	0.53 (27)	0.60 (30)	0.75 (20)	0.74 (18)
Early 50% t _{max} (min)	10.4 [6.79, 15.0]	10.8 [8.08, 15.1]	11.6 [6.67, 17.4]	24.9 [22.1, 30.4]
Late 50% t _{max} (min)	109 [44.6, 207]	137 [70.2, 183]	132 [84.7, 200]	152 [86.3, 181]
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	174 (57)	273 (51)	585 (31)	99 (36)
AUC _{0-1 h} (pmol·h/L)	426 (43)	712 (44)	1570 (30)	473 (32)
AUC _{0-5 h} (pmol·h/L)	931 (14)	1940 (10)	4270 (11)	1830 (12)
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	939 (13)	1960 (10)	4330 (11)	1900 (10)
CL/F (L/h)	47.7 (13)	45.6 (10)	41.4 (11)	47.1 (10)
V _z /F (L)	36.7 (34)	39.7 (36)	44.6 (26)	50.4 (24)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max}、Early 50% t_{max} 及び Late 50% t_{max} は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血清中本薬濃度、t_{max}：最高血清中本薬濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、

Early 50% t_{max}：C_{max} の半分の濃度に到達する時間、Late 50% t_{max}：C_{max} の半分の濃度に低下するまでの時間、

AUC_{0-30 min}、AUC_{0-1 h}、AUC_{0-5 h}：投与後 0～30 分、1 時間又は 5 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、

CL/F：見かけのクリアランス、V_z/F：見かけの終末相における分布容積

製剤 A 又はヒューマログ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 7 のとおりであった。

²⁾ 本薬■■■単位/mL、1 µg/mL トレプロスチニル、■■■mg/mL クエン酸ナトリウムを含有する製剤。その他、添加剤として■■■mg/mL 濃グリセリン、■■■mg/mL m-クレゾール、■■■µg/mL 酸化亜鉛（亜鉛含量として）、■■■mmol/L リン酸水素二ナトリウム、■■■mg/mL 塩化マグネシウムを含む。

表 7 単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ (Part B)

パラメータ	製剤 A			ヒューマログ 15 単位 (5 例)
	7.5 単位 (13 例)	15 単位 (13 例)	30 単位 (13 例)	
R _{max} (mg/min)	314 (40)	504 (32)	569 (39)	443 (15)
tR _{max} (min)	108 [66.0, 180]	132 [66.0, 210]	168 [84.0, 204]	144 [120, 252]
Early 50% tR _{max} (min)	32.2 [26.8, 60.6]	30.8 [21.5, 53.0]	28.8 [22.0, 36.7]	47.2 [44.5, 56.4]
Late 50% tR _{max} (min)	184 [131, 271]	247 [180, 272]	279 [239, 293]	263 [261, 277]
T _{onset} (min)	18.0 [10.2, 40.8]	18.0 [7.80, 28.8]	15.0 [4.80, 25.2]	22.8 [15.0, 31.8]
G _{tot} (0-30 min) (mg)	1630±1330	2840±2330	4230±2310	988±379
G _{tot} (0-1 h) (mg)	8490±6120	13200±8040	17500±8980	7000±1790
G _{tot} (mg)	49700±18900	101000±35000	137000±50600	92400±15900

中央値 [範囲]、R_{max} は幾何平均値 (変動係数%)、G_{tot}(0-30 min)、G_{tot}(0-1 h) 及び G_{tot} は平均値 ± 標準偏差

R_{max} : 最大グルコース注入速度、tR_{max} : 最大グルコース注入速度到達時間、

Early 50% tR_{max} : 最大グルコース注入速度の 50% に到達する時間、

Late 50% tR_{max} : 最大グルコース注入速度の 50% に低下する時間、

T_{onset} : インスリン作用発現時間 (投与後、グルコース注入が最初に生じた時間)、

G_{tot} (0-30 min)、G_{tot} (0-1 h) : 投与後 0~30 分又は 1 時間までの総グルコース注入量、G_{tot} : 総グルコース注入量

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、Part A では、プラセボ投与時で 0% (0/8 例) 及び 0% (0/8 例)、トレプロスチニル投与時で 62.5% (5/8 例 : 注射部位紅斑 5 例) 及び 62.5% (5/8 例)、Part B では製剤 A 投与時の 7.5 単位で 53.8% (7/13 例 : 注射部位紅斑 7 例) 及び 53.8% (7/13 例)、15 単位で 53.8% (7/13 例 : 注射部位紅斑 5 例、注射部位静脈炎、注射部位紅斑/注射部位静脈炎、各 1 例) 及び 46.2% (6/13 例)、30 単位で 15.4% (2/13 例 : 注射部位紅斑、注射部位静脈炎、各 1 例) 及び 7.7% (1/13 例)、ヒューマログ投与時で 50.0% (3/6 例 : 注射部位紅斑 3 例) 及び 50.0% (3/6 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、臨床上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試験 (ITRZ 試験)、参考資料として外国人 1 型糖尿病患者を対象とした 4 試験 (ITRR 試験、ITRV 試験、ITRF 試験及び ITSC 試験)、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 3 試験 (ITAQ 試験、ITRU 試験及び ITRW 試験)、健康成人を対象とした 3 試験 (ITAO 試験、ITRL 試験及び ITSH 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。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 (CTD4.2.1.1.1)

トランスウェルのフィルター上で単層培養したヒト皮膚微小血管内皮細胞の頂端側に FITC 標識した本薬がクエン酸ナトリウム (4.41~10.29 mg/mL) 存在下又は非存在下で添加され、FITC 標識した本薬の頂端側から側底側への移行量が蛍光定量法により測定された。その結果、クエン酸ナトリウムの濃度依存的に FITC 標識した本薬の血管透過性を亢進させた。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした国内試験 (CTD5.3.4.2.1 : ITRZ 試験<2018 年 2 月~7 月>)

日本人 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 28 例) を対象に、本剤又はヒューマログ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、18 歳以上の 1 型糖尿病患者で、①～③の基準を満たすものとされた（①スクリーニング前 3 カ月以上、インスリンによる治療を受け、インスリン投与量の合計は 1.5 単位/kg/day 以下、②スクリーニング時の HbA1c が 9.0%未満、③BMI が 18.5～30.0 kg/m²）。

用法・用量は、グルコスクランプ施行下で、本剤又はヒューマログを 15 単位、腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 3～28 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 31 例全例が安全性解析対象集団とされた。本剤 15 単位投与後の治験中止例 1 例（被験者からの申し出）を除き、本剤では 31 例、ヒューマログでは 30 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。

本剤又はヒューマログ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 8 のとおりであった。

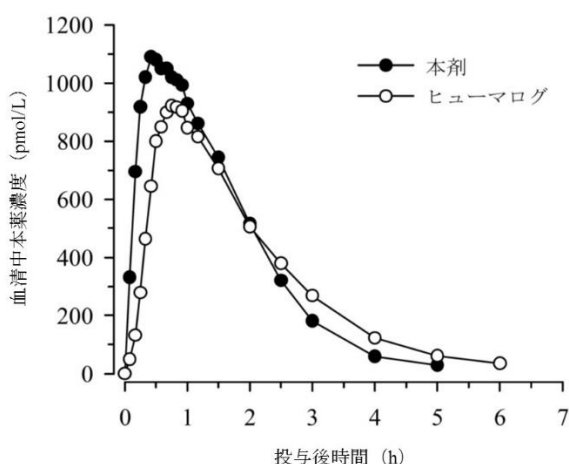


図 1 血清中本薬濃度の推移（投与後 0～7 時間までの推移）（平均値）

表 8 本剤又はヒューマログ 15 単位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 (31 例)	ヒューマログ (30 例)
C _{max} (pmol/L)	1090 (54)	920 (53)
t _{max} (h)	0.83 [0.25, 2.00]	0.92 [0.50, 2.50]
t _{1/2} (h)	0.59 (31)	0.82 (33)
Early 50% t _{max} (min)	9.67 [3.83, 29.1]	21.3 [15.9, 44.5] ^{a)}
Late 50% t _{max} (min)	125 [25.5, 201]	147 [54.9, 247]
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	102 (71)	21.3 (80)
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	321 (67)	131 (76)
AUC _{0-1 h} (pmol·h/L)	774 (64)	522 (59)
AUC _{0-10 h} (pmol·h/L)	1930 (59)	1980 (20)
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	1930 (59)	1980 (20)
Duration (min)	360 [90.0, 540]	480 [240, 600]

幾何平均値（変動係数%）、t_{max}、Early 50% t_{max}、Late 50% t_{max} 及び Duration は中央値 [範囲]

C_{max}：最高血清中本薬濃度、t_{max}：最高血清中本薬濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、

Early 50% t_{max}：C_{max} の半分の濃度に到達する時間、Late 50% t_{max}：C_{max} の半分の濃度に低下する時間、

AUC_{0-15min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-1 h}、AUC_{0-10 h}：投与後 0～15 分、30 分、1 時間又は 10 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、

Duration：治験薬投与から消失相において血清中本薬濃度が定量下限値まで低下するまでの時間

a) 29 例

本剤又はヒューマログ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 9 のとおりであった。

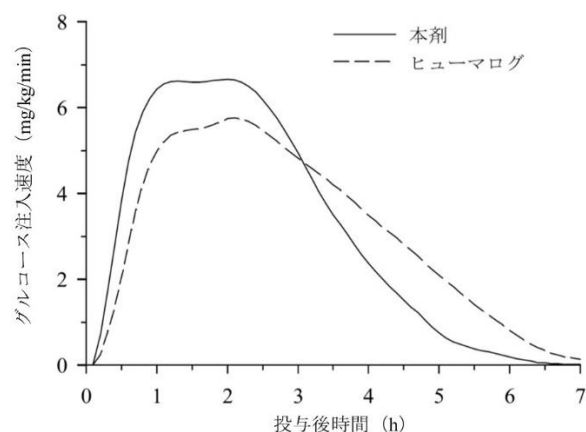


図2 グルコース注入速度の推移（投与後0～7時間までの推移）（平均値）

表9 本剤又はヒューマログ 15 単位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 (31 例)	ヒューマログ (30 例)
$R_{\max}$ (mg/kg/min)	6.85 (37)	5.87 (39)
$tR_{\max}$ (min)	102 [42.0, 186]	129 [54.0, 222]
Early 50% $tR_{\max}$ (min)	28.4 [21.9, 47.7]	36.9 [27.9, 98.1]
Late 50% $tR_{\max}$ (min)	214 [64.8, 302]	265 [150, 335]
T_{onset} (min)	16.2 [10.2, 28.8]	22.2 [9.00, 46.2]
G_{tot} (0-30min) (mg/kg)	42.7±21.7	19.2±13.1
G_{tot} (0-1 h) (mg/kg)	207±88.5	133±66.7
G_{tot} (0-2 h) (mg/kg)	603±236	461±193
G_{tot} (mg/kg)	1300±474	1320±450
Duration of Action (min)	298 [81.0, 499]	358 [194, 572]

中央値 [範囲]、 G_{tot} (0-30min)、 G_{tot} (0-1 h)、 G_{tot} (0-2 h) 及び G_{tot} は平均値±標準偏差、 $R_{\max}$ は幾何平均値（変動係数%）

$R_{\max}$ ：最大グルコース注入速度、 $tR_{\max}$ ：最大グルコース注入速度到達時間、

Early 50% $tR_{\max}$ ：最大グルコース注入速度の 50%に到達する時間、Late 50% $tR_{\max}$ ：最大グルコース注入速度の 50%に低下する時間、

T_{onset} ：インスリン作用発現時間（投与後、グルコース注入が最初に生じた時間）、

G_{tot} (0-30 min)、 G_{tot} (0-1 h)、 G_{tot} (0-2 h)：投与後 0～30 分、1 時間又は 2 時間までの総グルコース注入量、 G_{tot} ：総グルコース注入量、

Duration of Action：インスリンの作用持続時間

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 22.6%（7/31 例）及び 3.2%（1/31 例）、ヒューマログ投与時で 26.7%（8/30 例）及び 0%（0/30 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、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした海外試験（CTD5.3.4.2.2：ITRU 試験＜2017 年 10 月～12 月＞参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 34 例）を対象に、本剤又はヒューマログ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、18～70 歳の 2 型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた（①スクリーニング前 3 カ月以上、Bolus インスリンによる治療を受け、インスリン投与量の合計は 1.2 単位/kg/day 未満、②空腹時 C ペプチドが 1.0 nmol/L 以下、③スクリーニング時の HbA1c が 9.0%未満、④BMI が 18.5～35.0 kg/m²）。

用法・用量は、グルコースクランプ施行下で、本剤又はヒューマログを 15 単位、腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 3 日間以上とされた。

無作為に割り付けられ治験薬が投与された被験者 38 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態の解析対象集団とされた。また、本剤では、本剤投与時の目標血中グルコース値の設定を誤った 1 例を除く 37 例、ヒューマログでは 38 例全例が薬力学的作用の解析対象集団とされた。

本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 本剤又はヒューマログ 15 単位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 (38 例)	ヒューマログ (38 例)
$C_{\max}$ (pmol/L)	442 (35)	370 (38)
$t_{\max}$ (h)	2.00 [0.25, 3.00]	1.09 [0.58, 2.50]
Early 50% $t_{\max}$ (min)	15.2 [7.87, 43.6]	28.9 [13.6, 52.0]
Late 50% $t_{\max}$ (min)	207 [106, 272]	217 [90.3, 418]
Onset of Appearance (min)	1.09 [0.34, 18.1] ^{a)}	7.22 [0.80, 28.4] ^{a)}
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	24.5 (51) ^{b)}	3.85 (134) ^{b)}
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	86.5 (60)	29.5 (125)
AUC _{0-1 h} (pmol·h/L)	248 (48)	170 (51)
AUC _{0-10 h} (pmol·h/L)	1380 (22)	1280 (24)
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	1390 (22)	1320 (24)
Duration (min)	540 [300, 600] ^{c)}	570 [420, 600] ^{d)}

幾何平均値 (変動係数%)、 $t_{\max}$ 、Early 50% $t_{\max}$ 、Late 50% $t_{\max}$ 、Onset of Appearance 及び Duration は中央値 [範囲]

$C_{\max}$: 最高血清中本薬濃度、 $t_{\max}$: 最高血清中本薬濃度到達時間、

Early 50% $t_{\max}$: $C_{\max}$ の半分の濃度に到達する時間、Late 50% $t_{\max}$: $C_{\max}$ の半分の濃度に低下する時間、

Onset of Appearance : 治験薬投与から血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間、

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-1 h}、AUC_{0-10 h} : 投与後 0~15 分、30 分、1 時間又は 10 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

Duration : 治験薬投与から消失相において血清中本薬濃度が定量下限値まで低下するまでの時間

a) 33 例、b) 37 例、c) 18 例、d) 31 例

本剤又はヒューマログ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 11 のとおりであった。

表 11 本剤又はヒューマログ 15 単位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 (37 例)	ヒューマログ (38 例)
$R_{\max}$ (mg/kg/min)	3.66 (54)	2.82 (59)
$tR_{\max}$ (min)	168 [66.0, 228]	144 [54.0, 324] ^{a)}
Early 50% $tR_{\max}$ (min)	46.3 [23.3, 135]	52.7 [33.6, 124] ^{a)}
Late 50% $tR_{\max}$ (min)	246 [88.4, 366]	252 [86.5, 559] ^{a)}
T_{onset} (min)	28.8 [18.0, 60.0]	38.4 [19.8, 85.2]
G_{tot} (0-30min) (mg/kg)	12.0±13.1	2.72±5.56
G_{tot} (0-1 h) (mg/kg)	73.3±52.8	41.3±44.1
G_{tot} (0-2 h) (mg/kg)	241±155	192±167
G_{tot} (mg/kg)	856±440	778±482
Duration of Action (min)	332 [156, 582]	406 [164, 580]

中央値 [範囲]、 G_{tot} (0-30min)、 G_{tot} (0-1 h)、 G_{tot} (0-2 h) 及び G_{tot} は平均値±標準偏差、 $R_{\max}$ は幾何平均値 (変動係数%)

$R_{\max}$: 最大グルコース注入速度、 $tR_{\max}$: 最大グルコース注入速度到達時間、

Early 50% $tR_{\max}$: 最大グルコース注入速度の 50%に到達する時間、Late 50% $tR_{\max}$: 最大グルコース注入速度の 50%に低下する時間、

T_{onset} : インスリン作用が発現する時間 (投与後、グルコース注入が最初に生じた時間) 、

G_{tot} (0-30 min)、 G_{tot} (0-1 h)、 G_{tot} (0-2 h) : 投与後 0~30 分、1 時間又は 2 時間までの総グルコース注入量、 G_{tot} : 総グルコース注入量、

Duration of Action : インスリンの作用持続時間

a) 37 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 15.8% (6/38 例) 及び 2.6% (1/38 例)、ヒューマログ投与時で 15.8% (6/38 例) 及び 0% (0/38 例) であった。重篤な有害事象は、第 2 期のヒューマログ投与後 13 日後に 1 例 (冠動脈狭窄) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例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、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.3 1 型糖尿病患者における本剤の食事開始時又は食後投与時の薬物動態及び薬力学的作用を検討した試験（CTD5.3.4.2.3：ITRV 試験＜2017 年 11 月～2018 年 4 月＞参考資料）

外国人 1 型糖尿病患者（目標被験者数 30 例）を対象に、本剤又はヒューマログをそれぞれ食事開始時又は食事開始後 20 分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 4 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 18～70 歳の 1 型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた（①スクリーニング前に 3 カ月以上、Basal インスリン及び Bolus インスリンによる治療を受け、インスリン投与量の合計は 1.5 単位/kg/day 以下、②空腹時の C ペプチドが 0.30 nmol/L 以下、③スクリーニング時点の HbA1c が 9.0%以下、④BMI が 18.5～35.0 kg/m²）。

用法・用量は、本剤又はヒューマログを、被験者毎に事前に規定した投与量³⁾を食事開始時又は食事開始 20 分後に腹部に単回皮下投与とされ、休薬期間は 21 時間以上とされた。

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とされた。そのうち、ヒューマログの食事開始時投与後の治験中止例 1 例（有害事象）を除く 35 例が本剤及びヒューマログの食事開始後 20 分の薬物動態の解析対象集団とされ、ヒューマログの食事開始時投与後の治験中止例 1 例（有害事象）、本剤の食事開始時投与後に本薬の吸収相のプロファイルが認められなかった 1 例及びヒューマログの食事開始時投与後に本薬の十分な曝露が得られず高血糖を発現したと考えられる 1 例を除く 33 例が本剤及びヒューマログの食事開始時投与の薬物動態の解析対象集団とされた。また、ヒューマログの食事開始時投与後の治験中止例 1 例（有害事象）を除く、35 例が本剤及びヒューマログの食事開始時及び食事開始 20 分後のそれぞれの薬力学的作用の解析対象集団とされた。

本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 12 とおりであった。

表 12 本剤又はヒューマログ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		ヒューマログ	
	食事開始時 (33 例)	食事開始後 20 分 (35 例)	食事開始時 (33 例)	食事開始後 20 分 (35 例)
C _{max} (pmol/L)	490 (48)	471 (56)	458 (49)	441 (56)
t _{max} (h)	0.83 [0.33, 2.50]	0.75 [0.25, 1.17]	0.92 [0.50, 2.50]	0.92 [0.50, 2.00]
Early 50% t _{max} (min)	13.9 [4.41, 31.9]	13.6 [5.50, 33.2] ^{a)}	26.9 [15.9, 51.6]	25.5 [12.2, 35.9]
Late 50% t _{max} (min)	133 [51.8, 211]	142 [65.9, 181] ^{b)}	129 [71.7, 224]	139 [57.8, 216] ^{b)}
Onset of Appearance (min)	0.62 [0.06, 3.21]	0.87 [0.19, 5.61]	2.65 [0.35, 19.0]	3.80 [0.79, 17.5] ^{b)}
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	29.1 (71)	30.3 (59)	7.56 (86)	6.1 (143) ^{b)}
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	113 (55)	115 (56)	46.0 (75)	51.0 (76)
AUC _{0-1 h} (pmol·h/L)	317 (47)	311 (56)	231 (49)	240 (55)
AUC _{0-7 h} (pmol·h/L)	957 (55)	940 (67)	966 (56)	955 (59)
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	960 (55)	948 (67)	981 (57)	972 (59)
Duration (min)	360 [240, 430] ^{c)}	360 [180, 424] ^{c)}	390 [240, 420] ^{d)}	360 [240, 420] ^{e)}

幾何平均値（変動係数%）、t_{max}、Early 50% t_{max}、Late 50% t_{max}、Onset of Appearance 及び Duration は中央値 [範囲]

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

Early 50% t_{max}：C_{max} の半分の濃度に到達する時間、Late 50% t_{max}：C_{max} の半分の濃度に低下する時間、

Onset of Appearance：治験薬投与から血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間、

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-1 h}、AUC_{0-7 h}：投与後 0～15 分、30 分、1 時間又は 7 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、

Duration：治験薬投与から消失相において血清中本薬濃度が定量下限値まで低下するまでの時間

a) 33 例、b) 34 例、c) 28 例、d) 18 例、e) 15 例

本剤又はヒューマログ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 13 のとおりであった。

³⁾ 事前に Basal インスリンを IGl^{ar}、Bolus インスリンをヒューマログに切り替えた。本剤又はヒューマログの投与量は、事前に切り替えたヒューマログの投与量で食事負荷を実施し、食事負荷後 5 時間までの血中グルコース濃度の目標範囲（70～240 mg/dL）を基準に、医師の判断に基づき設定された。

表 13 本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ（混合食負荷試験）

パラメータ	本剤		ヒューマログ	
	食事開始時 (35 例)	食事開始後 20 分 (35 例)	食事開始時 (35 例)	食事開始後 20 分 (35 例)
$\Delta BG_{\max}$ (mg/dL)	79.2 $\pm$ 50.7	104 $\pm$ 42.7	89.6 $\pm$ 42.5	115 $\pm$ 47.2
ΔBG_{1h} (mg/dL)	29.6 $\pm$ 45.1	79.3 $\pm$ 38.0	56.7 $\pm$ 36.7	89.1 $\pm$ 44.7
ΔBG_{2h} (mg/dL)	32.9 $\pm$ 55.7 ^{a)}	59.1 $\pm$ 56.6	52.9 $\pm$ 53.0	65.2 $\pm$ 64.4
BG $\Delta AUC_{0-30 \text{ min}}$ (mg $\cdot$ h/dL)	3.35 $\pm$ 7.00	10.0 $\pm$ 5.83	6.56 $\pm$ 6.06	9.20 $\pm$ 6.39
BG ΔAUC_{0-1h} (mg $\cdot$ h/dL)	16.8 $\pm$ 25.2	47.0 $\pm$ 18.4	30.9 $\pm$ 19.8	47.7 $\pm$ 21.3
BG ΔAUC_{0-2h} (mg $\cdot$ h/dL)	50.8 $\pm$ 71.6 ^{a)}	115 $\pm$ 59.1	85.9 $\pm$ 59.8	125 $\pm$ 73.6
BG ΔAUC_{0-5h} (mg $\cdot$ h/dL)	207 $\pm$ 189 ^{b)}	264 $\pm$ 205 ^{c)}	227 $\pm$ 163 ^{d)}	327 $\pm$ 212 ^{c)}

平均値 $\pm$ 標準偏差

$\Delta BG_{\max}$ ：ベースラインで補正した血中グルコース濃度の最大値、

ΔBG_{1h} 、 ΔBG_{2h} ：食事開始後 1 時間又は 2 時間のベースラインで補正した血中グルコース濃度、

BG $\Delta AUC_{0-30 \text{ min}}$ 、BG ΔAUC_{0-1h} 、BG ΔAUC_{0-2h} 、BG ΔAUC_{0-5h} ：食事開始時～30 分、1 時間、2 時間又は 5 時間までのベースラインで補正した血中グルコース濃度－時間曲線下面積

a) 34 例、b) 30 例、c) 29 例、d) 32 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤の食事開始時投与時で 2.9%（1/35 例）及び 0%（0/35 例）、本剤の食事開始後 20 分投与時で 14.3%（5/35 例）及び 8.6%（3/35 例）、ヒューマログの食事開始時投与時で 8.3%（3/36 例）及び 8.3%（3/36 例）、ヒューマログの食事開始後 20 分投与時で 0%（0/35 例）及び 0%（0/35 例）であった。治験中止に至った有害事象は、ヒューマログの食事開始時投与後に 1 例（高血糖）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。

6.2.2.4 2 型糖尿病患者における本剤の食事開始時又は食後投与時の薬物動態及び薬力学的作用を検討した試験（CTD5.3.4.2.4：ITRW 試験＜2017 年 11 月～2018 年 3 月＞参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 30 例）を対象に、本剤又はヒューマログをそれぞれ食事開始時又は食事開始後 20 分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 4 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 18～70 歳の 2 型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた（①スクリーニング前 3 カ月以上、Basal インスリン及び Bolus インスリンによる治療を受け、インスリン投与量の合計は 1.2 単位/kg/day 以下、②空腹時 C ペプチドが 1.0 nmol/L 以下、③スクリーニング時の HbA1c が 9.0%以下、④BMI が 18.5～40.0 kg/m²）。

用法・用量は、本剤又はヒューマログを、被験者毎に事前に規定した投与量³⁾を食事開始時又は食事開始 20 分後に腹部に単回皮下投与とされ、休薬期間は 21 時間以上とされた。

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とされた。本剤の食事開始後 20 分投与後の治験中止例 1 例（被験者からの申し出）を除く、35 例がそれぞれの薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。

本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 14 とおりであった。

表 14 本剤又はヒューマログ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		ヒューマログ	
	食事開始時 (35 例)	食事開始後 20 分 (35 例)	食事開始時 (35 例)	食事開始後 20 分 (35 例)
C_{max} (pmol/L)	480 (62)	499 (65)	432 (65)	420 (70)
t_{max} (h)	1.17 [0.42, 2.50]	0.92 [0.25, 2.50]	0.92 [0.50, 3.00]	1.00 [0.50, 2.50]
Early 50% t_{max} (min)	17.6 [8.95, 37.8]	13.6 [7.77, 56.7]	28.0 [13.6, 59.9]	31.9 [17.0, 48.1]
Late 50% t_{max} (min)	171 [85.5, 252]	176 [94.6, 276]	183 [97.8, 293]	202 [106, 345] ^{a)}
Onset of Appearance (min)	1.03 [0.17, 7.04] ^{b)}	0.86 [0.20, 12.6] ^{a)}	3.41 [0.58, 28.4] ^{c)}	4.32 [0.84, 32.4] ^{d)}
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	23.1 (79)	24.3 (123)	6.75 (146) ^{e)}	4.42 (151) ^{f)}
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	101 (65)	112 (80)	35.7 (176)	26.8 (182) ^{a)}
AUC _{0-1 h} (pmol·h/L)	300 (64)	327 (71)	205 (93)	175 (94)
AUC _{0-last} (pmol·h/L)	1300 (62)	1330 (66)	1240 (67)	1220 (71)
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	1320 (61)	1350 (65)	1320 (67)	1290 (72)
Duration (min)	420 [240, 424] ^{g)}	360 [300, 420] ^{h)}	420 [360, 420] ⁱ⁾	420 [360, 420] ^{j)}

幾何平均値 (変動係数%)、 t_{max} 、Early 50% t_{max} 及び Late 50% t_{max} 、Onset of Appearance 及び Duration は中央値 [範囲]

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

Early 50% t_{max} : C_{max} の半分の濃度に到達する時間、Late 50% t_{max} : C_{max} の半分の濃度に低下する時間、

Onset of Appearance : 治験薬投与から血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間、

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-1 h} : 投与後 0～15 分、30 分又は 1 時間までの血清中本薬濃度－時間曲線下面積、

AUC_{0-last} : 投与後 0～最終定量可能時点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、

Duration : 治験薬投与から消失相において血清中本薬濃度が定量下限値まで低下するまでの時間

a) 34 例、b) 32 例、c) 29 例、d) 33 例、e) 31 例、f) 30 例、g) 18 例、h) 12 例、i) 7 例、j) 4 例

本剤又はヒューマログ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 15 のとおりであった。

表 15 本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ (混合食負荷試験)

パラメータ	本剤		ヒューマログ	
	食事開始時 (35 例)	食事開始後 20 分 (35 例)	食事開始時 (35 例)	食事開始後 20 分 (35 例)
ΔBG_{max} (mg/dL)	54.8±30.5	69.2±27.6	67.3±33.3	79.6±29.0
ΔBG_{1h} (mg/dL)	39.1±29.6	54.9±26.4	45.0±34.4	59.2±27.8
ΔBG_{2h} (mg/dL)	34.0±38.4	37.3±35.6	36.1±38.6 ^{a)}	54.5±43.0
BG $\Delta AUC_{0-30 min}$ (mg·h/dL)	5.06±5.62	6.90±5.51	6.27±6.87	6.03±5.04
BG $\Delta AUC_{0-1 h}$ (mg·h/dL)	22.3±17.7	31.2±15.5	27.2±20.0	30.7±14.4
BG $\Delta AUC_{0-2 h}$ (mg·h/dL)	57.6±48.4	77.3±42.1	68.7±52.7	90.2±48.6
BG $\Delta AUC_{0-5 h}$ (mg·h/dL)	107±148 ^{b)}	112±139	138±151 ^{b)}	152±151 ^{a)}

平均値±標準偏差

ΔBG_{max} : ベースラインで補正した血中グルコース濃度の最大値、

ΔBG_{1h} 、 ΔBG_{2h} : 食事開始後 1 時間又は 2 時間のベースラインで補正した血中グルコース濃度、

BG $\Delta AUC_{0-30 min}$ 、BG $\Delta AUC_{0-1 h}$ 、BG $\Delta AUC_{0-2 h}$ 、BG $\Delta AUC_{0-5 h}$: 食事開始時～30 分、1 時間、2 時間又は 5 時間までのベースラインで補正した血中グルコース濃度－時間曲線下面積

a) 33 例、b) 34 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤の食事開始時投与時で 8.6% (3/35 例) 及び 8.6% (3/35 例)、本剤の食事開始後 20 分投与時で 8.3% (3/36 例) 及び 5.6% (2/36 例)、ヒューマログの食事開始時投与時で 2.9% (1/35 例) 及び 2.9% (1/35 例)、ヒューマログの食事開始後 20 分投与時で 0% (0/35 例) 及び 0% (0/35 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。

6.2.2.5 高齢及び非高齢 1 型糖尿病患者を対象とした試験 (CTD5.3.3.3.1 : ITRR 試験<2017 年 5 月～11 月>参考資料)

外国人非高齢者 (18～45 歳) 及び高齢者 (65 歳以上) の 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 68 例) を対象に、本剤又はヒューマログ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、18～45 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スクリーニング前に 3 カ月以上、インスリンによる治療を受け、インスリン投与量の合計は 1.5 単位/kg/day 以下、②空腹時 C ペプチドが 0.30 nmol/L 以下、③スクリーニング時の HbA1c が 9.0%未満、④BMI が 18.5～30.0 kg/m²）。

用法・用量は、グルコスクランプ施行下で、本剤又はヒューマログを 15 単位、腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 3～15 日間とされた。

無作為に割り付けられた 80 例（非高齢者 41 例、高齢者 39 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された被験者 79 例（非高齢者 41 例、高齢者 38 例）が安全性解析対象集団とされた。本剤では、高齢者の治験中止例 1 例（低血圧）を除く 37 例、非高齢者の治験中止例 1 例（試験手順/予想されるリスクへの懸念）を除く 40 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。ヒューマログでは、高齢者の治験中止例 1 例（低血圧）を除く 37 例が薬物動態の解析対象集団とされ、血糖値がベースラインから 5 mg/dL 以上低下したが一定期間グルコース注入が開始されなかった 1 例及び有害事象のためグルコスクランプ施行が完了しなかった 2 例を除く 35 例が薬力学的作用の解析対象集団とされ、非高齢者の治験中止例 2 例（被験者からの申し出及び重度低血糖）を除く 39 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。

本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 本剤又はヒューマログ 15 単位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		ヒューマログ	
	非高齢者 (40 例)	高齢者 (37 例)	非高齢者 (39 例)	高齢者 (37 例)
C _{max} (pmol/L)	568 (39)	617 (45)	536 (41)	578 (45)
t _{max} (h)	0.83 [0.17, 3.00]	0.92 [0.17, 2.50]	0.92 [0.17, 2.50]	0.92 [0.42, 2.50]
Early 50% t _{max} (min)	13.6 [7.07, 54.7] ^{a)}	13.3 [6.47, 41.2] ^{b)}	26.9 [9.08, 65.5] ^{c)}	26.4 [14.3, 59.7]
Late 50% t _{max} (min)	138 [18.2, 343]	162 [48.1, 226]	151 [20.5, 301] ^{d)}	158 [47.4, 231]
Onset of Appearance (min)	0.73 [0.11, 6.33]	0.78 [0.09, 7.58]	6.49 [4.64, 17.5] ^{c)}	5.56 [0.35, 38.7]
AUC _{0-15 min} (pmol·h/L)	36.4 (82)	37.8 (93)	5.03 (263) ^{c)}	5.41 (158) ^{b)}
AUC _{0-30 min} (pmol·h/L)	135 (60)	140 (63)	51.1 (96)	58.4 (73) ^{b)}
AUC _{0-1 h} (pmol·h/L)	363 (49)	389 (49)	257 (52)	276 (72)
AUC _{0-10 h} (pmol·h/L)	1210 (24)	1430 (26)	1170 (30)	1400 (29)
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	1210 (24)	1430 (26)	1180 (30)	1400 (28)
Duration (min)	360 [240, 480] ^{c)}	420 [240, 540]	420 [300, 600] ^{d)}	480 [240, 600] ^{e)}

幾何平均値（変動係数%）、t_{max}、Early 50% t_{max}、Late 50% t_{max}、Onset of Appearance 及び Duration は中央値 [範囲]

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

Early 50% t_{max}：C_{max} の半分の濃度に到達する時間、Late 50% t_{max}：C_{max} の半分の濃度に低下する時間、

Onset of Appearance：治験薬投与から血清中本薬濃度が最初に検出可能となるまでの時間、

AUC_{0-15 min}、AUC_{0-30 min}、AUC_{0-1 h}、AUC_{0-10 h}：投与後 0～15 分、30 分、1 時間又は 10 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、

Duration：治験薬投与から消失相において血清中本薬濃度が定量下限値まで低下するまでの時間

a) 39 例、b) 36 例、c) 38 例、d) 37 例、e) 33 例

本剤又はヒューマログ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 17 のとおりであった。

表 17 本剤又はヒューマログ 15 単位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		ヒューマログ	
	非高齢者 (40 例)	高齢者 (37 例)	非高齢者 (39 例)	高齢者 (35 例)
$R_{\max}$ (mg/kg/min)	7.18 (43)	6.24 (51)	6.23 (40)	5.43 (53)
$tR_{\max}$ (min)	120 [54.0, 198]	132 [30.0, 210]	120 [54.0, 228]	150 [54.0, 276]
Early 50% $tR_{\max}$ (min)	33.3 [16.6, 63.2]	30.2 [11.6, 101]	46.6 [14.4, 85.2]	44.7 [28.2, 83.2]
Late 50% $tR_{\max}$ (min)	204 [108, 344]	228 [89.5, 303]	231 [134, 334]	259 [170, 468]
T_{onset} (min)	21.6 [3.00, 36.0]	19.2 [4.20, 36.0]	31.2 [3.00, 72.0]	31.2 [1.80, 78.0]
G_{tot} (0-30 min) (mg/kg)	40.8±23.3	42.6±29.7	14.7±19.1	13.3±17.8
G_{tot} (0-1 h) (mg/kg)	201±89.5	188±108	108±64.8	110±81.2
G_{tot} (0-2 h) (mg/kg)	591±243	523±299	449±191	408±252
G_{tot} (mg/kg)	1230±392	1230±522	1200±363	1180±481
Duration of Action (min)	284 [143, 588]	319 [208, 414]	323 [180, 587]	346 [218, 547]

中央値 [範囲]、 G_{tot} (0-30 min)、 G_{tot} (0-1 h)、 G_{tot} (0-2 h) 及び G_{tot} は平均値±標準偏差、 $R_{\max}$ は幾何平均値 (変動係数%)

$R_{\max}$: 最大グルコース注入速度、 $tR_{\max}$: 最大グルコース注入速度到達時間、

Early 50% $tR_{\max}$: 最大グルコース注入速度の 50% に到達する時間、Late 50% $tR_{\max}$: 最大グルコース注入速度の 50% に低下する時間、

T_{onset} : インスリン作用発現時間 (投与後、グルコース注入が最初に生じた時間)、

G_{tot} (0-30 min)、 G_{tot} (0-1 h)、 G_{tot} (0-2 h) : 投与後 0~30 分、1 時間又は 2 時間までの総グルコース注入量、 G_{tot} : 総グルコース注入量、

Duration of Action : インスリンの作用持続時間

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 15.0% (6/40 例) 及び 10.0% (4/40 例)、高齢者における本剤投与時で 18.9% (7/37 例) 及び 8.1% (3/37 例)、非高齢者におけるヒューマログ投与時で 15.4% (6/39 例) 及び 10.3% (4/39 例)、高齢者におけるヒューマログ投与時で 31.6% (12/38 例) 及び 18.4% (7/38 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、非高齢者における本剤投与時に 1 例 (重症低血糖) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、治験中止に至った有害事象は、非高齢者における本剤投与後に 1 例 (低血糖)、高齢者におけるヒューマログ投与時に 1 例 (低血圧) 認められ、ヒューマログ投与時の 1 例 (低血圧) は副作用と判断された。

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。

6.2.2.6 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 (CTD5.3.4.2.5:ITSC 試験<2017 年 2 月~6 月>参考資料)

外国人 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 20 例) を対象に、インスリンポンプを利用し、本剤又はヒューマログをそれぞれ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 4 期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、CSII 療法を実施中の 18~70 歳の 1 型糖尿病患者で、①~④の基準を満たすものとされた (①CSII 療法を実施しており、インスリン投与量の合計は 1.5 単位/kg/day 以下、②空腹時 C ペプチドが 0.3 nmol/L 以下、③ベースライン時の HbA1c が 9.0%未満、④BMI が 18.5~33.0 kg/m²)。

用法・用量は、インスリンポンプを用いて、Bolus インスリンとして本剤若しくはヒューマログを 1.5 単位/分若しくは 15 単位/分で皮下投与、又は用量の 50% を 1.5 単位/分若しくは 15 単位/分で皮下投与し、残りの用量を 3 時間かけて皮下投与 (初回負荷投与を伴う持続皮下投与) された。また、各被験者の Basal インスリンとしての注入速度は試験開始前の設定のまま維持され、必要に応じて調節することとされた。各期の休薬期間は最長 7 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 24 例全例が安全性解析対象集団とされた。投与初日及び投与 3 日目の本剤及びヒューマログ 1.5 単位/分の皮下投与では 24 例が薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされ、15 単位/分の皮下投与では食事負荷実施前に必要な血中グルコース濃度の範

囲に達しなかった被験者及び食事負荷後に Basal インスリンの用量が治験実施計画書の規定通りに調整されなかった被験者を除く 12 例が、初回負荷投与を伴う持続皮下投与では、治験中止例 1 例（治験実施計画書からの逸脱）及びヒューマログの薬力学データ欠損の 1 例を除く 22 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。

本剤又はヒューマログを 1.5 単位/分で皮下投与したときの投与初日及び投与 3 日目の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。投与初日及び投与 3 日目いずれにおいても、ヒューマログと比較して本剤で本薬の速やかな吸収が認められ、この結果は、15 単位/分で皮下投与、又は初回負荷投与を伴う持続皮下投与（用量の 50%を 1.5 単位/分若しくは 15 単位/分で皮下投与し、残りの用量を 3 時間かけて皮下投与）でも同様の結果であった。

表 18 本剤又はヒューマログを 1.5 単位/分で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		ヒューマログ	
	Day 1 (24 例)	Day 3 (24 例)	Day 1 (24 例)	Day 3 (24 例)
$C_{\max}$ (pmol/L)	451 (40)	513 (61)	457 (47)	491 (57)
$t_{\max}$ (h)	0.92 [0.25, 2.00]	0.63 [0.33, 1.50]	0.83 [0.33, 3.00]	0.63 [0.33, 2.00]
Early 50% $t_{\max}$ (min)	16.0 [5.85, 31.4]	11.7 [5.74, 21.9]	23.9 [5.66, 35.4]	17.3 [6.61, 26.6]
Late 50% $t_{\max}$ (min)	142 [61.6, 239]	117 [55.1, 230]	160 [33.9, 264]	128 [68.3, 239]
$AUC_{0-15 \text{ min}}$ (pmol·h/L)	31.1 (51)	41.2 (50)	19.7 (46)	27.3 (48)
$AUC_{0-30 \text{ min}}$ (pmol·h/L)	104 (45)	146 (57)	71.8 (52)	108 (56)
$AUC_{0-1 \text{ h}}$ (pmol·h/L)	299 (42)	365 (57)	255 (45)	319 (56)
$AUC_{0-5 \text{ h}}$ (pmol·h/L)	1040 (42)	1050 (47)	1040 (43)	1040 (48)
$AUC_{0-\text{inf}}$ (pmol·h/L)	1190 (44)	1190 (45)	1200 (45)	1160 (51)
CFBL $AUC_{0-5 \text{ h}}$ (pmol·h/L)	742 (50)	759 (56) ^{a)}	759 (48)	772 (54)
CFBL $AUC_{0-\text{inf}}$ (pmol·h/L)	772 (50)	778 (56) ^{a)}	788 (49)	791 (54)

幾何平均値（変動係数%）、 $t_{\max}$ 、Early 50% $t_{\max}$ 及び Late 50% $t_{\max}$ は中央値 [範囲]

$C_{\max}$: 最高血清中本薬濃度、 $t_{\max}$: 最高血清中本薬濃度到達時間、Early 50% $t_{\max}$: $C_{\max}$ の半分の濃度に到達する時間、

Late 50% $t_{\max}$: $C_{\max}$ の半分の濃度に低下する時間、

$AUC_{0-15 \text{ min}}$ 、 $AUC_{0-30 \text{ min}}$ 、 $AUC_{0-1 \text{ h}}$ 、 $AUC_{0-5 \text{ h}}$: 投与後 0～15 分、30 分、1 時間又は 5 時間までの血清中本薬濃度－時間曲線下面積、 $AUC_{0-\text{inf}}$: 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、

CFBL $AUC_{0-5 \text{ h}}$: 投与後 0～5 時間までのベースライン補正した血清中本薬濃度－時間曲線下面積、

CFBL $AUC_{0-\text{inf}}$: 投与後 0～無限大時間までのベースライン補正した血清中本薬濃度－時間曲線下面積

a) 23 例

本剤又はヒューマログを 1.5 単位/分で皮下投与したときの投与初日及び投与 3 日目の薬力学的作用パラメータは表 19 のとおりであった。投与初日及び投与 3 日目いずれにおいても、ヒューマログと比較して本剤で速くインスリン作用が認められ、この結果は、15 単位/分で皮下投与、又は初回負荷投与を伴う持続皮下投与（用量の 50%を 1.5 単位/分で皮下投与し、残りの用量を 3 時間かけて皮下投与）でも同様の結果が得られた。なお、15 単位/分での初期負荷を伴う持続皮下投与では混合食負荷試験は実施されなかった。

表 19 本剤又はヒューマログを 1.5 単位/分で皮下投与したときの薬力学的作用パラメータ（混合食負荷試験）

パラメータ	本剤		ヒューマログ	
	Day 1 (24 例)	Day 3 (24 例)	Day 1 (24 例)	Day 3 (24 例)
$\Delta BG_{\max}$ (mg/dL)	45.2±36.5	69.0±46.1	57.0±39.0	76.1±34.6
ΔBG_{1h} (mg/dL)	13.2±32.0	19.3±44.9	29.9±40.9	38.5±33.1
ΔBG_{2h} (mg/dL)	1.86±41.1	27.8±58.7	12.0±48.4	34.6±39.5
BG $\Delta AUC_{0-30\text{ min}}$ (mg·h/dL)	2.59±7.04	3.70±7.01	44.1±7.12	6.49±5.32
BG ΔAUC_{0-1h} (mg·h/dL)	11.4±20.3	13.6±24.5	20.9±23.2	26.0±17.6
BG ΔAUC_{0-2h} (mg·h/dL)	18.2±51.4	35.8±75.6	40.7±66.2	60.9±47.7
BG ΔAUC_{0-5h} (mg·h/dL)	16.8±182	140±223	38.9±186	175±152

平均値±標準偏差、LOCF

$\Delta BG_{\max}$ ：ベースラインで補正した血中グルコースの最大値、

ΔBG_{1h} 、 ΔBG_{2h} ：食事開始後 1 時間又は 2 時間のベースラインで補正した血中グルコース濃度、

BG $\Delta AUC_{0-30\text{ min}}$ 、BG ΔAUC_{0-1h} 、BG ΔAUC_{0-2h} 、BG ΔAUC_{0-5h} ：食事開始時～30 分、1 時間、2 時間又は 5 時間までのベースラインで補正した血中グルコースの濃度－時間曲線下面積

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 79.2% (19/24 例) 及び 70.8% (17/24 例)、ヒューマログ投与時で 75.0% (18/24 例) 及び 70.8% (17/24 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.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、ヒューマログと同一の有効成分を含有し、添加剤として、局所血管拡張作用を目的としたトレプロスチニル及び血管透過性の亢進を目的としたクエン酸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、ヒューマログ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。日本人 1 型糖尿病患者を対象とした ITRZ 試験において、本剤を皮下投与したときの薬物動態をヒューマログと比較した結果（表 8 及び図 1）、Early 50% $t_{\max}$ における本剤とヒューマログの平均値の差（本剤－ヒューマログ）[95%信頼区間] は、-12.9 [-15.5, -10.3] 分であり、ヒューマログと比較して本剤で投与後初期の本薬の曝露が早く確認された。また、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は本剤とヒューマログ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（ $AUC_{0-15\text{ min}}$ ～ AUC_{0-1h} ）はヒューマログと比較して本剤で高く、ヒューマログに対する本剤の $AUC_{0-15\text{ min}}$ 及び $AUC_{0-30\text{ min}}$ の最小二乗幾何平均値の比（本剤/ヒューマログ）[95%信頼区間] は、それぞれ 4.69 [3.50, 6.29] 及び 2.39 [1.89, 3.02] 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（表 9 及び図 2）、 T_{onset} 及び Early 50% $tR_{\max}$ における本剤とヒューマログの平均値の差（本剤－ヒューマログ）[95%信頼区間] は、それぞれ -6.16 [-9.54, -2.79] 分及び -10.52 [-13.92, -7.11] 分であり、ヒューマログと比較して本剤で投与後初期により速やかに血糖降下作用が現れた。また、血糖降下作用について、 $R_{\max}$ 及び G_{tot} は本剤とヒューマログ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（ $G_{\text{tot (0-30 min)}}$ ～ $G_{\text{tot (0-2 h)}}$ ）はヒューマログと比較して本剤で大きく、ヒューマログに対する本剤の $G_{\text{tot (0-30 min)}}$ 及び $G_{\text{tot (0-1h)}}$ の最小二乗幾何平均値の比（本剤/ヒューマログ）[95%信頼区間] は、2.14 [1.66, 2.86] 及び 1.55 [1.33, 1.81] 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とした ITRV 試験、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした ITRW 試験において検討したところ、いずれもの試験も投与タイミングに関わらず、ヒューマログと比較して本剤で投与後初期の本薬の吸収は速

かった（表 12 及び表 14）。また、血糖降下作用について、BG Δ AUC₀₋₅ の最小二乗幾何平均値の比（本剤/ヒューマログの食事開始時投与）は、本剤食事開始時投与の 1 型及び 2 型糖尿病患者でそれぞれ 0.68 [0.32, 1.10] 及び 0.74 [0.39, 1.19]、食事開始後 20 分投与の 1 型及び 2 型糖尿病患者でそれぞれ 0.98 [0.59, 1.54] 及び 0.85 [0.58, 1.21] であり、ヒューマログ食事開始時投与と比べて、本剤食事開始時投与では血糖降下作用が大きい傾向が認められ、本剤食事開始後 20 分投与では大きな違いはなかった。

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する。

6.R.2 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について

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とした ITRZ 試験及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とした ITRR 試験における本剤単回皮下投与時の国内外の薬物動態を比較したところ、外国人 1 型糖尿病と比較して日本人 1 型糖尿病患者で本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC）は高値を示し、Early 50% t_{max} 及び Late 50% t_{max} は、日本人 1 型糖尿病患者でわずかに速くなる傾向がみられた（表 8 及び表 16）。当該薬物動態の差異の原因として、投与部位の皮下脂肪が薄いほどインスリンの吸収が速くなり、インスリンの曝露が増加することが報告されており（Diabetologia 1994; 37: 377-80）、ITRZ 試験の日本人 1 型糖尿病患者の体格（体重、BMI 等）は、ITRR 試験の外国人 1 型糖尿病患者と比べて小さかったことを踏まえると、日本人及び外国人における本剤の薬物動態の違いは、民族間における体格の特徴の違いが影響した可能性が考えられる。一方で、ヒューマログ投与時と比べて本剤投与時における Early 50% t_{max} が早くなる傾向は両集団で認められていることを踏まえると、ヒューマログと比べて本薬の速やかな吸収を示すという本剤の薬物動態プロファイルは両集団で類似していると考えられる。また、薬力学的作用について、ITRZ 試験及び ITRR 試験におけるグルコース注入速度の時間に関するパラメータ（tR_{max} 等）を比較したところ、日本人及び外国人 1 型糖尿病患者で類似していた（表 9 及び表 17）。以上より、日本人及び外国人 1 型糖尿病患者で本剤投与時の本薬の曝露量に違いが認められたが、民族間の体格の違いによるものであること、及び薬力学的作用については類似していると考えられることから、民族間で認められた薬物動態の違いは临床上問題となる違いではないと考える。

また、外国人 1 型糖尿病患者を対象とした ITRR 試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした ITRU 試験における本剤単回皮下投与時の薬物動態を比較したところ、1 型及び 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、本剤投与時ではヒューマログ投与時と比べて本薬の吸収が速くなる傾向が認められた（表 10 及び表 16）。薬力学的作用についても、ITRR 試験及び ITRU 試験におけるグルコース注入速度の時間に関するパラメータ（tR_{max} 等）は、1 型及び 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、本剤投与時ではヒューマログ投与時と比べてインスリン作用が早期に発現する傾向であった（表 11 及び表 17）。日本人 2 型糖尿病患者における本剤投与時の薬物動態及び薬力学的作用は評価しておらず、外国人 2 型糖尿病患者との直接的な比較はできないが、1 型糖尿病における日本人及び外国人並びに外国人 2 型糖尿病における結果から、いずれの試験でもヒューマログ投与時と比較して本剤投与時の本薬の速やかな吸収が認められ、インスリン作用が早期に発現していた。以上を踏まえると、日本人 2 型糖尿病患者においても外国人 2 型糖尿病患者と同様の薬物動態及び薬力学的プロファイルを示すものと考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤の薬物動態について、日本人及び外国人 1 型糖尿病患者で薬物動態に違いが認められているが、ヒューマログ投与時と比べた本剤投与初期の本薬の薬物動態プロファイルは国内外で類似していたこと、並びに薬力学的作用は国内外で類似していたことを考慮すると、日本人と外国人で認められた薬物動態の違いは臨床上問題となる差ではないとする申請者の説明は理解できる。また、2 型糖尿病患者における国内外の薬物動態及び薬力学的作用の類似性については、臨床試験成績に基づく比較検討は行われていないが、ヒューマログ投与時と比べた本剤投与初期の本薬の薬物動態及び薬力学的プロファイルは、外国人における検討から 1 型及び 2 型糖尿病に関わらず同様の傾向である。以上を踏まえると、2 型糖尿病においても国内外で同様の薬物動態及び薬力学的プロファイルを示すとする申請者の説明を了承するが、薬物動態の違い等が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、引き続き「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項で検討する。

7. 臨床的有效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 20 に示す試験が提出された。

表 20 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	割付け例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	ITRM	III	Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者	1222	IGlar 又は IDeg 併用下で、本剤若しくはヒューマログを 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	ITRN	III	Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者	673	IGla 又は IDeg 併用下で、本剤又はヒューマログを 1 日 3 回食前に皮下投与	有効性 安全性
	海外	ITSI	III	CSII 療法を実施中の 1 型糖尿病患者	49	インスリンポンプを使用して本剤又はヒューマログを皮下投与	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 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同治験（CTD5.3.5.1.1、5.3.5.1.1.1 : ITRM 試験<2017 年 7 月～2019 年■月>）

Basal-Bolus 療法を実施中の日本人を含む 1 型糖尿病患者⁴⁾（目標被験者数 1199 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ヒューマログ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 18 歳以上の 1 型糖尿病患者で、①～③の基準を満たすものとされ、血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 超の患者は除外された（①スクリーニング時の 1 年以上前からインスリンによる治療を継続し、90 日以上超速効型インスリン製剤を含む頻回注射法による治療及び 30 日以上 IGlar、IDet、IDeg 又は NPH インスリンのいずれかの投与を受けていて、インスリン投与量の合計は 1.5 単位/kg 以下、②スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 9.5%以下、③BMI が 35.0 kg/m² 以下）。

本試験は、スクリーニング期（1 週間）、導入期（8 週間）、主要投与期（26 週間）、維持期（26 週間、ただし、日本人以外の本剤食後投与群を除く）、後観察期（4 週間）から構成された。

⁴⁾ 日本、米国、ポーランド、ルーマニア、スペイン、ギリシャ、ドイツ、アルゼンチン、台湾、インド、オーストラリア、ロシア、ニュージーランド、オーストリア、イタリア、メキシコ、スロバキア、スウェーデン及びプエルトリコ

用法は、導入期では、**Bolus** インスリンとしてヒューマログを 1 日 3 回食前に、**Basal** インスリンとして **IGlar** (100 単位/mL) を 1 日 1 回若しくは 2 回又は **IDeg** を 1 日 1 回、それぞれ 8 週間、腹部、大腿部、上腕部又は臀部のいずれかに皮下投与とされた。主要投与期及び維持期では、**Bolus** インスリンとして盲検下で本剤若しくはヒューマログを 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、**Basal** インスリンとして **IGlar** (100 単位/mL) を 1 日 1 回若しくは 2 回又は **IDeg** を 1 日 1 回、それぞれ 52 週間、腹部、大腿部、上腕部又は臀部のいずれかに皮下投与とされた。ただし、本剤食後投与群に割り付けられた被験者のうち、日本人以外の被験者は、主要投与期（26 週間）までとされた。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（本剤又はヒューマログ）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ヒューマログを投与することとされ、安全性上の理由により必要とされる場合を除いて、**Bolus** インスリン投与量、インスリン/カーボ比及びインスリン効果値を変更しないこととされた。主要投与期では、導入期終了時のヒューマログの投与量と同量の本剤又はヒューマログを投与することとされたが、食後低血糖のリスクを低減するために患者の血糖コントロールの状況等を踏まえ、必要に応じて導入期の投与量から 10～20%減量することも考慮することとされた。主要投与期の 0～12 週では、目標血糖値⁵⁾に到達するよう、表 21 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投与量が調節され、投与量調節の方法は変更しないこととされた。カーボカウントの場合は、少なくとも週 1 回、患者の血糖ニーズ及び **SMBG** 値に基づきインスリン/カーボ比及びインスリン効果値を評価し、必要に応じて調節された。主要投与期の 12～26 週では、目標血糖値⁵⁾に基づく血糖コントロールを維持するため又は安全性上の理由がある場合に投与量を調節することとされ、維持期では、血糖コントロールを維持するため又は更に最適化するために必要に応じて調節することとされた。

Basal インスリン（**IGlar** 又は **IDeg**）の投与量について、導入期開始時に **IGlar** 又は **IDeg** を使用していない被験者は、使用していた **Basal** インスリン製剤と同量（ただし、**IGlar** (300 単位/mL) 1 日 1 回又は **NPH** インスリン 1 日 2 回投与の被験者は、1 日あたりの **Basal** インスリン量の 80%）の **IGlar** 又は **IDeg** を投与することとされた。導入期では、目標空腹時血糖値に到達するよう、投与量調節の前の週における低血糖の発現状況を評価⁶⁾した上で、表 21 の投与量調節アルゴリズムに従って調節することとされた。主要投与期の 0～12 週では、**Bolus** インスリン量の最適化を図るため又は安全性上の理由により必要とされる場合は、投与量を調節できるとされた。主要投与期の 12～26 週では、血糖コントロールを維持するため又は安全性上の理由により必要とされる場合は、投与量を調節することとされ、維持期では、血糖コントロールを維持するため又は更に最適化するために必要に応じて調節することとされた。

⁵⁾ 目標血糖値（**SMBG** 値）について、空腹時、朝食前、昼食前及び夕食前は 80～110 mg/dL 未満（目標値：100 mg/dL）、就寝前は 90～130 mg/dL、食後 1～2 時間値は 140 mg/dL 未満とされた。

⁶⁾ 投与量調節の前の週における低血糖の発現に基づき、以下の①～③に従って判断することとされた。

① 2 回以上の夜間低血糖又は 1 回以上の重症低血糖が認められた場合、以前の投与量まで減量（割付け後、初めての投与量調節のため以前の投与量がない場合は、投与量を 10%減量）

② 1 回の夜間低血糖が認められた場合は、投与量は増量せず、臨床的に必要な場合は減量を考慮

③ 夜間低血糖が認められない場合は、表 21（**ITRM** 試験）又は表 29（**ITRN** 試験）の投与量調節アルゴリズムに従って投与量を調節

表 21 投与量調節アルゴリズム (ITRM 試験)

Basal インスリン ^{a)}		Bolus インスリン ^{b)}		
空腹時 SMBG 値 (mg/dL)	投与量の調節	食前の SMBG 値 (mg/dL)	就寝前の SMBG 値 (mg/dL)	投与量の調節
70 以下	以前の投与量まで減量 ^{c)}	80 未満	90 未満	10 単位以下：1 単位減量
71 以上 100 以下	変更なし			11～19 単位：2 単位減量
101 以上 139 以下	14 単位以下：1 単位増量 15 単位以上：2 単位増量	80 以上 130 以下	90 以上 130 以下	20 単位以上：3 単位減量
140 以上 179 以下	14 単位以下：2 単位増量 15 単位以上：3 単位増量	130 超	130 超	10 単位以下：1 単位増量
180 以上	14 単位以下：3 単位増量 15 単位以上：4 単位増量			11～19 単位：2 単位増量 20 単位以上：3 単位増量

a) Basal インスリンの投与量調節は週 1～2 回、投与量調節を行う前 3 日間の空腹時 SMBG 値の中央値に基づき行われた。ただし、IGlar (100 単位/mL) の 1 日 2 回投与の場合、朝の投与量調節には、夕食前の SMBG 値を考慮することとされた。

b) Bolus インスリンの投与量調節は週 1～2 回、投与量調節を行う前 3～7 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) の中央値に基づき調節された。なお、インスリン効果値は週 1 回評価し、必要に応じて調節された。

c) 割付け後、初めての投与量調節のため以前の投与量がない場合は、投与量を 10%減量。

無作為に割り付けされた 1222 例⁷⁾ (本剤食前投与群 451 例 (うち日本人 62 例)、本剤食後投与群 329 例 (うち日本人 46 例)、ヒューマログ群 442 例 (うち日本人 59 例)) 全例が安全性解析対象集団及び主要な有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、主要投与期では 37 例であり、その内訳は、本剤食前投与群 8 例 (被験者からの申し出 7 例 (うち日本人 1 例)、有害事象 1 例)、本剤食後投与群 11 例 (被験者からの申し出 9 例、有害事象 1 例、追跡不能 1 例)、ヒューマログ群 18 例 (被験者からの申し出 12 例、中止理由として誤って「完了」を選択 2 例、追跡不能 3 例、死亡 1 例) であった。維持期では 50 例であり、その内訳は、本剤食前投与群 25 例 (被験者からの申し出 14 例 (うち日本人 1 例)、有害事象 3 例、追跡不能 3 例、医師の判断 2 例、死亡 1 例、その他 2 例)、本剤食後投与群⁸⁾9 例 (被験者からの申し出 6 例 (うち日本人 1 例)、有害事象 1 例、死亡 1 例 (日本人)、追跡不能 1 例)、ヒューマログ群 16 例 (被験者からの申し出 7 例、追跡不能 2 例、治験実施計画書からの逸脱 2 例、有害事象 1 例、医師の判断 1 例、その他 3 例) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン (主要投与期開始時) から投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 22 のとおりであり、本剤食前投与群及び本剤食後投与群とヒューマログ群の群間差の 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%⁹⁾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ヒューマログ群に対する非劣性が示された。

表 22 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (ITRM 試験：無作為割付集団)

	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 ^{a)}	ヒューマログ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)b)}
全集団	本剤食前投与群	7.34±0.65 (450 例)	7.22±0.73 (428 例)	-0.13±0.03 (428 例)	-0.08 [-0.16, 0.00]
	本剤食後投与群	7.36±0.64 (322 例)	7.45±0.84 (309 例)	0.08±0.04 (309 例)	0.13 [0.04, 0.22]
	ヒューマログ群	7.33±0.67 (442 例)	7.30±0.79 (417 例)	-0.05±0.03 (417 例)	—
日本人部分集団	本剤食前投与群	7.52±0.65 (62 例)	7.41±0.65 (60 例)	-0.09±0.07 (60 例)	
	本剤食後投与群	7.51±0.60 (46 例)	7.54±0.54 (45 例)	0.02±0.08 (45 例)	
	ヒューマログ群	7.44±0.64 (59 例)	7.33±0.66 (59 例)	-0.13±0.08 (59 例)	

単位：%、平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、群間差は最小二乗平均値

a) ベースライン時の HbA1c を共変量、投与群、プールした国、Basal インスリンの種類、Bolus インスリンの用量調整法、来院及び投与群と来院の交互作用を固定効果とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定した繰返し測定値に関する混合効果モデル

b) 本剤食前投与群のヒューマログ群に対する非劣性が示された場合にのみ、本剤食後投与群のヒューマログ群に対する非劣性を検討することとされた

⁷⁾ 本剤食前投与群、本剤食事開始後群及びヒューマログ群に 4 : 3 : 4 の比率で割り付けられた。

⁸⁾ 継続期に移行するとされた日本人被験者及びその他の被験者の後観察期

⁹⁾ 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.) 等に基づき設定された。

ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであった。ベースライン（主要投与期開始時）から投与 52 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、全集団の本剤食前投与群で $0.13 \pm 0.04\%$ （410 例）、ヒューマログ群で $0.20 \pm 0.04\%$ （400 例）、日本人部分集団の本剤食前投与群で $-0.02 \pm 0.09\%$ （60 例）、本剤食後投与群で $-0.02 \pm 0.10\%$ （43 例）、ヒューマログ群で $-0.06 \pm 0.09\%$ （59 例）であった。

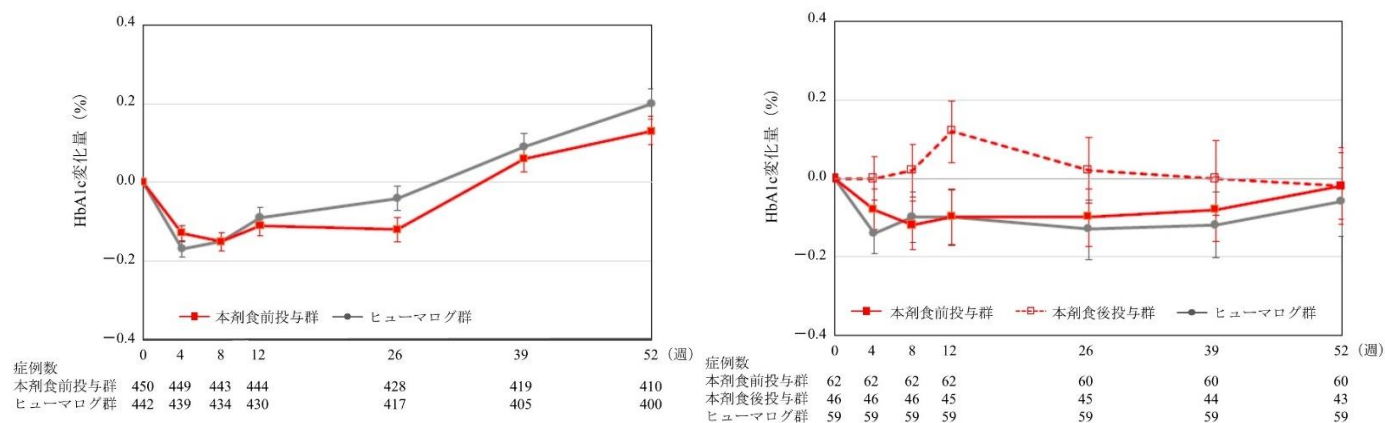


図3 ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移
（ITRM 試験：全集団（左図）及び日本人部分集団（右図）、無作為割付集団）（最小二乗平均値±標準誤差）

主な副次評価項目の結果は、表 23 のとおりであった。

表 23 主な副次評価項目の結果（ITRM 試験：無作為割付集団）

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	ヒューマログ群	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ヒューマログ群
食後 1 時間の血糖値 (混合食負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	203.7±72.0 (403 例)	205.3±71.7 (280 例)	196.1±74.9 (394 例)	229.2±67.1 (56 例)	201.9±68.4 (40 例)	212.0±73.8 (53 例)
	投与 26 週時の 変化量	-33.2±79.7 (403 例)	7.0±87.1 (280 例)	8.0±75.9 (394 例)	-40.4±71.9 (56 例)	16.3±79.5 (40 例)	8.2±72.5 (53 例)
食後 1 時間の 血糖値上昇幅 ^{a)} (混合食負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	77.3±59.9 (403 例)	76.3±54.7 (278 例)	71.5±63.2 (390 例)	102.1±59.6 (56 例)	76.0±53.8 (40 例)	81.5±67.7 (53 例)
	投与 26 週時の 変化量	-29.1±64.5 (403 例)	12.2±63.4 (278 例)	2.2±61.3 (390 例)	-41.6±58.4 (56 例)	23.8±61.8 (40 例)	10.0±56.3 (53 例)
食後 2 時間の血糖値 (混合食負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	238.7±92.7 (401 例)	236.8±94.9 (280 例)	227.1±97.9 (395 例)	292.8±106.0 (56 例)	255.6±99.2 (40 例)	274.8±109.2 (53 例)
	投与 26 週時の 変化量	-39.5±92.5 (401 例)	-15.0±99.7 (280 例)	6.9±96.3 (395 例)	-52.0±94.3 (56 例)	0.4±84.6 (40 例)	7.6±102.9 (53 例)
食後 2 時間の 血糖値上昇幅 ^{a)} (混合食負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	112.7±86.8 (401 例)	108.0±85.8 (278 例)	101.6±88.1 (391 例)	165.6±101.9 (56 例)	129.7±93.3 (40 例)	144.4±103.4 (53 例)
	投与 26 週時の 変化量	-35.6±87.2 (401 例)	-9.7±84.2 (278 例)	1.6±86.1 (391 例)	-53.2±92.9 (56 例)	7.9±82.5 (40 例)	9.4±92.4 (53 例)
空腹時血糖値 (混合食負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	126.2±42.5 (410 例)	129.4±45.3 (279 例)	125.8±41.0 (393 例)	127.1±29.7 (56 例)	125.9±42.5 (40 例)	130.4±49.8 (53 例)
	投与 26 週時の 変化量	-4.0±51.9 (410 例)	-5.6±59.2 (279 例)	4.4±51.2 (393 例)	1.3±41.3 (56 例)	-7.5±49.9 (40 例)	-1.8±55.2 (53 例)
HbA1c 7.0%未満を 達成した被験者の割合 (%)	投与 26 週時	37.4 (160/428 例)	25.6 (79/309 例)	33.6 (140/417 例)	20.0 (12/60 例)	13.3 (6/45 例)	27.1 (16/59 例)
	投与 52 週時	26.8 (110/410 例)	—	24.5 (98/400 例)	20.0 (12/60 例)	16.3 (7/43 例)	30.5 (18/59 例)
体重 (kg)	ベースライン	77.3±16.2 (451 例)	77.6±17.4 (326 例)	77.3±16.7 (442 例)	67.0±14.2 (62 例)	64.2±12.9 (46 例)	62.6±11.0 (59 例)
	投与 26 週時の 変化量	0.6±2.7 (431 例)	0.7±2.8 (311 例)	0.8±2.5 (419 例)	-0.1±2.3 (60 例)	0.0±1.7 (45 例)	0.6±1.6 (59 例)
	投与 52 週時の 変化量	0.8±3.3 (422 例)	—	0.9±3.3 (410 例)	0.3±2.7 (60 例)	0.6±2.6 (43 例)	0.7±1.7 (59 例)
Bolus インスリン 投与量 (単位/日)	ベースライン	30.3±17.3 (442 例)	32.9±20.0 (325 例)	31.4±18.5 (433 例)	30.3±15.1 (62 例)	31.4±15.6 (46 例)	27.3±11.5 (59 例)
	投与 26 週時	32.1±18.1 (400 例)	34.5±21.1 (285 例)	32.9±20.8 (379 例)	34.3±17.5 (60 例)	32.6±16.4 (45 例)	28.4±12.4 (59 例)
	投与 52 週時	32.5±18.1 (352 例)	—	33.2±20.7 (331 例)	33.1±17.6 (59 例)	32.0±14.9 (43 例)	28.0±12.5 (58 例)
Basal インスリン 投与量 (単位/日)	ベースライン	29.5±16.0 (434 例)	29.7±16.9 (319 例)	28.5±15.1 (421 例)	20.5±11.0 (61 例)	17.0±8.9 (46 例)	17.5±9.7 (58 例)
	投与 26 週時	30.0±15.7 (390 例)	30.8±18.3 (283 例)	28.5±16.3 (371 例)	21.0±11.5 (59 例)	17.4±9.2 (45 例)	17.2±9.3 (58 例)
	投与 52 週時	29.7±15.8 (353 例)	—	27.4±17.2 (322 例)	21.1±11.5 (58 例)	17.6±9.9 (43 例)	16.7±9.5 (58 例)
インスリン投与量 の合計 (単位/日)	ベースライン	59.8±27.7 (433 例)	62.9±30.0 (316 例)	60.0±28.8 (418 例)	50.8±23.4 (61 例)	48.4±20.9 (46 例)	44.4±16.3 (58 例)
	投与 26 週時	62.0±27.6 (388 例)	65.4±33.2 (278 例)	60.9±32.3 (367 例)	55.2±25.4 (59 例)	50.0±22.3 (45 例)	45.1±16.7 (58 例)
	投与 52 週時	62.2±28.6 (346 例)	—	60.5±32.8 (317 例)	54.0±25.3 (58 例)	49.6±21.9 (43 例)	44.3±17.7 (57 例)

平均値±標準偏差

a) 混合食負荷試験において、食事開始から 1 時間後の血糖値から空腹時血糖値を差し引いた値

安全性について、投与26週までにお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並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用は、それぞれ表24及び表25のとおりであった。

表 24 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
(ITRM 試験 (投与 26 週)、全集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤食前投与群 (451 例)		本剤食後投与群 (329 例)		ヒューマログ群 (442 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	58.5 (264)	8.0 (36)	55.0 (181)	5.8 (19)	56.8 (251)	6.1 (27)
上咽頭炎	14.2 (64)	0 (0)	14.6 (48)	0 (0)	14.3 (63)	0 (0)
上気道感染	4.7 (21)	0 (0)	4.9 (16)	0 (0)	5.4 (24)	0 (0)
低血糖	4.7 (21)	3.5 (16)	3.3 (11)	2.1 (7)	5.9 (26)	4.3 (19)
インフルエンザ	4.2 (19)	0 (0)	4.6 (15)	0 (0)	4.3 (19)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

表 25 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(ITRM 試験 (投与 26 週)、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 (62 例)		本剤食後投与群 (46 例)		ヒューマログ群 (59 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	69.4 (43)	9.7 (6)	67.4 (31)	8.7 (4)	52.5 (31)	3.4 (2)
上咽頭炎	25.8 (16)	0 (0)	21.7 (10)	0 (0)	16.9 (10)	0 (0)
インフルエンザ	8.1 (5)	0 (0)	10.9 (5)	0 (0)	10.2 (6)	0 (0)
B 型インフルエンザウイルス検査陽性	0 (0)	0 (0)	6.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

また、投与52週（後観察期を含む）までにおいて、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並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用は、それぞれ表26及び表27のとおりであった。

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
(ITRM 試験 (投与 52 週^{a)}、全集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤食前投与群 (451 例)		ヒューマログ群 (442 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	67.8 (306)	9.5 (43)	67.4 (298)	8.6 (38)
上咽頭炎	18.8 (85)	0 (0)	17.6 (78)	0 (0)
低血糖	6.4 (29)	4.4 (20)	8.8 (39)	6.1 (27)
上気道感染	5.5 (25)	0 (0)	6.8 (30)	0 (0)
インフルエンザ	5.3 (24)	0 (0)	5.4 (24)	0 (0)
気管支炎	3.5 (16)	0 (0)	4.1 (18)	0 (0)
背部痛	3.5 (16)	0 (0)	2.0 (9)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.1

a) 後観察期を含む

表 27 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(ITRM 試験 (投与 52 週^{a)}、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 (62 例)		本剤食後投与群 (46 例)		ヒューマログ群 (59 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	82.3 (51)	14.5 (9)	80.4 (37)	10.9 (5)	72.9 (43)	10.2 (6)
上咽頭炎	32.3 (20)	0 (0)	28.3 (13)	0 (0)	25.4 (15)	0 (0)
インフルエンザ	8.1 (5)	0 (0)	10.9 (5)	0 (0)	11.9 (7)	0 (0)
胃腸炎	4.8 (3)	0 (0)	8.7 (4)	0 (0)	3.4 (2)	0 (0)
低血糖	3.2 (2)	3.2 (2)	4.3 (2)	2.2 (1)	8.5 (5)	8.5 (5)
歯周炎	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.1 (3)	0 (0)
湿疹	1.6 (1)	0 (0)	6.5 (3)	0 (0)	3.4 (2)	0 (0)
子宮平滑筋腫 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.7 (2)	0 (0)
B 型インフルエンザウイルス検査陽性	0 (0)	0 (0)	6.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

a) 後観察期を含む

b) 女性特異的な事象のため、評価対象例数は、本剤食前投与群 29 例、本剤食後投与群 23 例、ヒューマログ群 30 例

死亡例は、投与 26 週までにおいて、本剤食前投与群の 1 例（結腸癌）及びヒューマログ群の 1 例（大動脈狭窄）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人では死亡例は認められなかった。投与 26～52 週（後観察期を含む、以下同様）において、本剤食後投与群の 1 例（死亡¹⁰⁾（日本人）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、投与 26 週までにおいて、本剤食前投与群 8.0% (36/451 例)、本剤食後投与群 7.3% (24/329 例)、ヒューマログ群 9.0% (40/442 例) であり、このうち本剤食前投与群 19 例（低血糖 19 例）、本剤食後投与群 14 例（低血糖 12 例、低血糖性意識消失、低血糖昏睡、各 1 例）及びヒューマログ群 23 例（低血糖 22 例、低血糖性意識消失 1 例）は副作用と判断された。日本人では、本剤食前投与群 4.8% (3/62 例)、本剤食後投与群 4.3% (2/46 例)、ヒューマログ群 6.8% (4/59 例) であり、このうち本剤食前投与群 2 例（低血糖 2 例）及びヒューマログ群 2 例（低血糖 2 例）は副作用と判断された。投与 26～52 週においては、本剤食前投与群 5.4% (24/443 例)、ヒューマログ群 8.4% (36/424 例) であり、このうち本剤食前投与群 6 例（低血糖 6 例）及びヒューマログ群 12 例（低血糖 12 例）は副作用と判断された。日本人では、本剤食後投与群 11.1% (5/45 例)、ヒューマログ群 8.5% (5/59 例) であり、このうち本剤食後投与群 1 例（低血糖）及びヒューマログ群 4 例（低血糖 4 例）は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、投与 26 週までにおいて、本剤食前投与群 1.3% (6/451 例)、本剤食後投与群 1.5% (5/329 例)、ヒューマログ群 1.1% (5/442 例) であり、このうち本剤食後投与群 2 例（低血糖、斑状出血、各 1 例）、ヒューマログ群 1 例（斑状皮疹）は副作用と判断された。日本人では、本剤食後投与群の 1 例（妊娠前の母体の曝露）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与 26～52 週においては、本剤食前投与群 1 例（妊娠前の母体の曝露）、本剤食後投与群 1 例（死亡（日本人））に認められたが、いずれも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（ITRM 試験：安全性解析対象集団）

事象名	全集団					
	投与 26 週			投与 52 週		
	本剤食前投与群 (451 例)	本剤食後投与群 (329 例)	ヒューマログ群 (442 例)	本剤食前投与群 (451 例)	ヒューマログ群 (442 例)	
血糖値確定低血糖 ^{a)}	99.6 (449)	98.8 (325)	99.6 (440)	99.6 (449)	99.6 (440)	
	91.9 [20613]	99.9 [16046]	99.4 [21688]	78.2 [33771]	84.9 [35634]	
重症低血糖 ^{b)}	5.5 (25)	4.6 (15)	5.7 (25)	7.3 (33)	8.6 (38)	
	0.16 [37]	0.14 [22]	0.18 [40]	0.12 [53]	0.16 [67]	
事象名	日本人部分集団					
	投与 26 週			投与 52 週		
	本剤食前投与群 (62 例)	本剤食後投与群 (46 例)	ヒューマログ群 (59 例)	本剤食前投与群 (62 例)	本剤食後投与群 (46 例)	ヒューマログ群 (59 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	100 (62)	100 (46)	100 (59)	100 (62)	100 (46)	100 (59)
	63.0 [1935]	104.2 [2373]	103.9 [3078]	49.5 [2998]	91.7 [4103]	86.6 [5087]
重症低血糖 ^{b)}	3.2 (2)	2.2 (1)	3.4 (2)	3.2 (2)	4.4 (2)	8.5 (5)
	0.07 [2]	0.04 [1]	0.07 [2]	0.03 [2]	0.04 [2]	0.15 [9]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

b) 回復処置に第三者の介助が必要な場合

抗インスリンリスプロ抗体について、投与 0～26 週及び投与 0～52 週（後観察期も含む）までに治験薬投与後に新たに抗インスリンリスプロ抗体が認められた、又はベースライン（導入期前）の抗体価から 57%以上の抗インスリンリスプロ抗体の増加が認められた被験者の割合は、本剤食前投与群で 33.8% (152/450 例) 及び 37.3% (168/450 例)、本剤食後投与群で 31.5% (103/327 例) 及び 39.1% (18/46 例、

¹⁰⁾ 投与後約 8.5 カ月後に死亡が確認された症例。

日本人のみ)、ヒューマログ群で 32.0% (141/441 例) 及び 34.2% (151/441 例) であった。

臨床検査値及び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。

7.1.2 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同治験 (CTD5.3.5.1.2 : ITRN 試験<2017 年 7 月~2018 年 8 月>)

Basal-Bolus 療法を実施中の日本人を含む 2 型糖尿病患者¹¹⁾ (目標被験者数 670 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ヒューマログ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-Bolus 療法を実施中の 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、血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 超の患者は除外された (①90 日以上 Basal インスリン製剤及び Bolus インスリン製剤の 1 日 1 回以上の併用又は混合型インスリン製剤の 1 日 2 回以上の投与を受けている、②スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下、③BMI が 45.0 kg/m²以下)。

本試験は、スクリーニング期 (1 週間)、導入期 (8 週間)、主要投与期 (26 週間)、後観察期 (4 週間) から構成された。

用法は、導入期では、Bolus インスリンとしてヒューマログを 1 日 3 回食前に、Basal インスリンとして IGLar (100 単位/mL) を 1 日 1 回若しくは 2 回又は IDeg (100 単位/mL 又は 200 単位/mL) を 1 日 1 回、それぞれ 8 週間、腹部、大腿部、上腕部又は臀部のいずれかに皮下投与とされた。主要投与期では、Bolus インスリンとして本剤又はヒューマログを 1 日 3 回食前 (食事開始の 0~2 分前) に、Basal インスリンとして IGLar (100 単位/mL) を 1 日 1 回若しくは 2 回又は IDeg (100 単位/mL 又は 200 単位/mL) を 1 日 1 回、それぞれ 26 週間、腹部、大腿部、上腕部又は臀部のいずれかに皮下投与とされた。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 (本剤又はヒューマログ) 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ヒューマログを投与することとされた。ただし、導入期前に Bolus インスリン製剤 1 日 1 回若しくは 2 回又は混合型インスリン製剤による治療を実施していた被験者は、インスリン投与量の合計の約 40~60%が Bolus インスリン量となる投与量でヒューマログを投与することとされ、必要に応じて投与量を調節することとされた。主要投与期では、導入期終了時のヒューマログの投与量と同量の本剤又はヒューマログを投与することとされたが、食後低血糖のリスクを低減するために患者の血糖コントロールの状況等を踏まえ、必要に応じて導入期の投与量から 10~20%減量することも考慮することとされた。主要投与期の 0~12 週では、目標血糖値⁵⁾に到達するように、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投与量が調節され、投与量調節の方法は変更しないこととされた。カーボカウントの場合は、少なくとも週 1 回、患者の血糖ニーズ及び SMBG 値に基づきインスリン/カーボ比及びインスリン効果値を評価し、必要に応じて調節された。主要投与期の 12~26 週では、目標血糖値⁵⁾に基づく血糖コントロールを維持するため又は安全性上の理由がある場合に投与量を調節することとされた。

Basal インスリン (IGlar 又は IDeg) の投与量について、導入期開始時に IGLar 又は IDeg を使用していない被験者は、使用していた Basal インスリン製剤と同量の IGLar 又は IDeg を投与することとされた。ただし、IGlar (300 単位/mL) 1 日 1 回又は NPH インスリン 1 日 2 回投与の被験者は、1 日あたりの Basal インスリン量の 80%、導入期前に Bolus インスリン製剤 1 日 1 回若しくは 2 回又は混合型インスリン製

¹¹⁾ 日本、米国、アルゼンチン、メキシコ、ドイツ、チェコ、韓国、スペイン、ハンガリー、スロバキア、ロシア、プエルトリコ、インド、オーストリア、台湾及びイタリア

剤による治療を実施していた被験者は、インスリン投与量の合計の約 40～60%が Basal インスリン量となる投与量で IGlax または IDeg を投与することとされた。導入期では、目標空腹時血糖値に到達するように、投与量調節の前の週における低血糖の発現状況を評価⁹⁾した上で、表 29 の投与量調節アルゴリズムに従って調節することとされた。主要投与期の 0～12 週では、Bolus インスリン量の最適化を図るため又は安全性上の理由により必要とされる場合は、投与量を調節できるとされた。主要投与期の 12～26 週では、血糖コントロールを維持するため又は安全性上の理由により必要とされる場合は、投与量を調節することとされた。

表 29 投与量調節アルゴリズム (ITRN 試験)

Basal インスリン ^{a)}		Bolus インスリン ^{b)}			
空腹時 SMBG 値 (mg/dL)	投与量の調節	食前の SMBG 値 (mg/dL)	就寝前の SMBG 値 (mg/dL)	食後 1～2 時間の SMBG 値 (mg/dL)	投与量の調節
80 未満	以前の投与量まで減量 ^{c)}	80 未満	90 未満	—	10 単位以下：1 単位減量 11～19 単位：1～2 単位減量 20 単位以上：2～3 単位減量
80 以上 109 以下	変更なし				
110 以上 129 以下	1～2 単位増量				
130 以上 149 以下	2～4 単位増量	80 以上 110 未満	90 以上 130 以下	140 未満	変更なし
150 以上 179 以下	4～6 単位増量	110 以上	130 超	140 以上	10 単位以下：1 単位増量 11～19 単位：1～2 単位増量 20 単位以上：2～3 単位増量
180 以上	6～8 単位増量				

a) Basal インスリンの投与量調節は週 1～2 回、投与量調節を行う前 3 日間の空腹時 SMBG 値の中央値に基づき行われた。ただし、IGlar (100 単位/mL) の 1 日 2 回投与の場合、朝の投与量調節には、夕食前の SMBG 値を考慮することとされた。

b) Bolus インスリンの投与量調節は週 1～2 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) の中央値に基づき調節された。なお、インスリン効果値は週 1 回評価し、必要に応じて調節された。

c) 割付け後、初めての投与量調節のため以前の投与量がない場合は、投与量を 10%減量。

無作為割り付けされた 673 例 (本剤食前投与群 336 例 (うち日本人 47 例)、ヒューマログ群 337 例 (うち日本人 46 例)) 全例が安全性解析対象集団及び主要な有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 34 例であり、その内訳は、本剤食前投与群 16 例 (被験者からの申し出 8 例、追跡不能 3 例、死亡 2 例、その他 2 例、有害事象 1 例)、ヒューマログ群 18 例 (被験者からの申し出 10 例、追跡不能 6 例、有害事象 1 例、死亡 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン (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、本剤食前投与群とヒューマログ群の群間差の 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%を下回ったことから、本剤食前投与群のヒューマログ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 (ITRN 試験：無作為割り付け集団)

	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 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
全集団	本剤食前投与群	7.28±0.68 (334 例)	6.89±0.88 (316 例)	-0.38±0.04 (316 例)	0.06 [-0.05, 0.16]
	ヒューマログ群	7.31±0.73 (335 例)	6.91±0.80 (320 例)	-0.43±0.04 (320 例)	
日本人 部分集団	本剤食前投与群	7.50±0.55 (47 例)	7.31±0.82 (47 例)	-0.22±0.09 (47 例)	—
	ヒューマログ群	7.60±0.84 (46 例)	7.25±0.85 (46 例)	-0.35±0.09 (46 例)	

単位：%、平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、群間差は最小二乗平均値

a) ベースライン時の HbA1c を共変量、投与群、プールした国、Basal インスリンの種類、Bolus インスリンの用量調整法、来院及び投与群と来院の交互作用を固定効果とし、被験者内誤差の分散共分散構造に無構造を仮定した繰返し測定値に関する混合効果モデル

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 (ITRN 試験：無作為割付集団)

評価項目		全集団		日本人部分集団	
		本剤食前投与群	ヒューマログ群	本剤食前投与群	ヒューマログ群
食後 1 時間の血糖値 (混合食負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	200.1±58.4 (304 例)	200.5±55.5 (307 例)	224.2±51.8 (41 例)	232.0±52.9 (45 例)
	投与 26 週時の 変化量	-14.5±57.5 (304 例)	-7.0±56.4 (307 例)	-19.3±58.5 (41 例)	2.4±57.9 (45 例)
食後 1 時間の血糖値上昇幅 ^{a)} (混合食負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	76.6±46.0 (304 例)	77.1±42.8 (307 例)	99.4±42.0 (41 例)	108.9±42.8 (45 例)
	投与 26 週時の 変化量	-17.8±50.0 (304 例)	-6.4±42.7 (307 例)	-16.5±54.6 (41 例)	-11.7±57.6 (45 例)
食後 2 時間の血糖値 (混合食負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	222.4±71.9 (305 例)	222.5±65.2 (306 例)	265.5±70.4 (41 例)	263.8±62.2 (45 例)
	投与 26 週時の 変化量	-18.6±68.0 (305 例)	-4.6±63.9 (306 例)	-19.3±65.2 (41 例)	11.2±66.0 (45 例)
食後 2 時間の血糖値上昇幅 ^{a)} (混合食負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	99.3±64.2 (305 例)	99.6±56.3 (306 例)	140.6±67.2 (41 例)	140.7±56.6 (45 例)
	投与 26 週時の 変化量	-22.0±64.0 (305 例)	-4.7±53.1 (306 例)	-16.5±62.1 (41 例)	-2.9±66.4 (45 例)
空腹時血糖値 (混合食負荷試験) (mg/dL)	ベースライン	123.3±33.6 (307 例)	123.1±35.5 (312 例)	124.9±28.8 (41 例)	123.1±29.3 (45 例)
	投与 26 週時の 変化量	3.3±39.9 (307 例)	0.0±39.0 (312 例)	-2.7±34.5 (41 例)	14.1±33.4 (45 例)
HbA1c 7.0%未満を 達成した被験者の割合 (%)	投与 26 週時	58.2 (184/316 例)	52.5 (168/320 例)	31.9 (15/47 例)	30.4 (14/46 例)
体重 (kg)	ベースライン	89.8±20.5 (335 例)	90.0±20.1 (336 例)	73.3±13.0 (47 例)	73.1±14.6 (46 例)
	投与 26 週時の 変化量	1.4±3.2 (318 例)	1.7±3.2 (321 例)	0.7±1.9 (47 例)	1.1±2.1 (46 例)
Bolus インスリン 投与量 (単位/日)	ベースライン	42.2±30.5 (330 例)	39.6±28.1 (330 例)	26.0±14.4 (47 例)	25.3±11.3 (46 例)
	投与 26 週時	54.5±38.5 (305 例)	49.4±34.9 (304 例)	28.8±14.9 (46 例)	29.8±16.5 (46 例)
Basal インスリン 投与量 (単位/日)	ベースライン	49.4±30.5 (323 例)	46.4±26.7 (317 例)	20.6±10.4 (47 例)	23.8±10.9 (46 例)
	投与 26 週時	52.9±36.2 (297 例)	50.7±32.6 (287 例)	23.0±11.7 (47 例)	27.3±16.0 (46 例)
インスリン投与量 の合計 (単位/日)	ベースライン	91.4±53.1 (321 例)	86.6±48.9 (316 例)	46.7±21.3 (47 例)	48.8±19.3 (46 例)
	投与 26 週時	107.9±69.3 (295 例)	99.6±62.0 (284 例)	51.6±23.4 (46 例)	57.1±29.7 (46 例)

平均値±標準偏差

a) 混合食負荷試験において、食事開始から 1 時間後の血糖値から空腹時血糖値を差し引いた値

安全性について、投与 26 週（後観察期を含む）までの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並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用は、それぞれ表 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
(ITRN 試験 (投与 26 週^{a)})、全集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤食前投与群 (336 例)		ヒューマログ群 (337 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	61.3 (206)	4.5 (15)	57.9 (195)	3.3 (11)
上咽頭炎	12.5 (42)	0 (0)	10.7 (36)	0 (0)
上気道感染	7.4 (25)	0 (0)	5.9 (20)	0 (0)
インフルエンザ	4.2 (14)	0 (0)	4.5 (15)	0 (0)
下痢	3.9 (13)	0.3 (1)	2.7 (9)	0.3 (1)
関節痛	3.6 (12)	0 (0)	1.2 (4)	0 (0)
気管支炎	3.3 (11)	0 (0)	2.7 (9)	0 (0)
背部痛	1.8 (6)	0 (0)	3.3 (11)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

a) 後観察期を含む

表 33 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
(ITRN 試験 (投与 26 週^{a)}、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 (47 例)		ヒューマログ群 (46 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	66.0 (31)	8.5 (4)	54.3 (25)	4.3 (2)
上咽頭炎	17.0 (8)	0 (0)	15.2 (7)	0 (0)
インフルエンザ	6.4 (3)	0 (0)	10.9 (5)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	6.5 (3)	0 (0)
子宮平滑筋腫 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

a) 後観察期を含む

b) 女性特異的な事象のため、評価対象例数は、本剤食前投与群 8 例、ヒューマログ群 19 例

死亡例は、本剤食前投与群の 2 例 (末梢血管障害/急性腎障害/急性呼吸不全/肺炎/敗血症性ショック、急性心筋梗塞、各 1 例) 及びヒューマログ群の 1 例 (突然死) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人における死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤食前投与群 8.6% (29/336 例)、ヒューマログ群 9.5% (32/337 例) であり、このうち、本剤食前投与群 3 例 (低血糖 3 例) 及びヒューマログ群 4 例 (低血糖 3 例、血中カリウム減少 1 例) は副作用と判断された。日本人では、本剤食前投与群 4 例、ヒューマログ群 1 例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤食前投与群 1.8% (6/336 例)、ヒューマログ群 0.9% (3/337 例) であり、このうち本剤食前投与群の 1 例 (注射部位浮腫) は副作用と判断された。日本人では、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 34 のとおりであった。

表 34 低血糖の発現状況 (ITRN 試験：安全性解析対象集団)

事象名	全集団		日本人部分集団	
	本剤食前投与群 (336 例)	ヒューマログ群 (337 例)	本剤食前投与群 (47 例)	ヒューマログ群 (46 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	95.2 (320)	94.1 (317)	95.7 (45)	89.1 (41)
	36.1 [5923]	33.0 [5509]	34.4 [812]	26.0 [600]
重症低血糖 ^{b)}	0.9 (3)	1.8 (6)	0 (0)	0 (0)
	0.02 [4]	0.04 [7]	0 [0]	0 [0]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

b) 回復処置に第三者の介助が必要な場合

抗インスリンリスプロ抗体について、投与 0~26 週 (後観察期も含む) までに、治験薬投与後に新たに抗インスリンリスプロ抗体が認められた、又はベースライン (導入期前) の抗体価から 57%以上の抗インスリンリスプロ抗体の増加が認められた被験者の割合は、本剤食前投与群で 34.6% (116/335 例)、ヒューマログ群で 27.0% (91/337 例) であった。

臨床検査値及び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.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。従来の超速効型インスリン製剤は、食事に伴う血糖値の上昇を抑える目的で使用されているが、一般的に、これまでの超速効型インスリン製剤は、糖尿病を有さない人での食後の内因性インスリン分泌パターンを適切に模倣できるほど作用発現が速いわけではないと考えられており、より速やかな吸収と作用の発現を示す新規の Bolus インスリン製剤が必要とされている。また、食事量・食欲が定まらない場合や、食事開始前に食事量の予測が困難な場合、食前の血糖値

が低めでインスリン投与による低血糖が懸念される場合等では、Bolus インスリンの食後投与が適している状況も存在し、食事開始後に投与可能な Bolus インスリン製剤のニーズが存在する。

本剤は、ヒューマログと比較して投与後初期の本薬の吸収を速めることで血糖降下作用の速やかな発現が認められ、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ヒューマログ群に対する非劣性が示されており（表 22 及び表 30）、本剤食前投与群では、ヒューマログと比較して食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値についても良好な結果が認められた（表 23 及び表 31）。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ヒューマログ群と比べて臨床上問題となるような違いはなかった（表 24～28 及び表 32～34）。以上より、本剤を食事開始時（食事開始前の 0～2 分前）に投与した場合、ヒューマログと比較して良好な食後血糖コントロールが得られ、また、本剤は食事開始後の投与を必要とする患者のニーズを満たすことができる。したがって、本剤は Bolus インスリン製剤の新たな選択肢となることが期待される。

機構は、以下のように考える。インスリン療法が適応となる糖尿病患者ではインスリンによる治療が必要であり、インスリン作用の発現がより速く、食事開始後の投与も可能な Bolus インスリン製剤に対するニーズが存在するとする申請者の説明は理解できる。本剤の食事開始時及び食事開始後の投与に関する有効性及び安全性等については、以降で検討する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 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 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（ITRM 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ヒューマログ群に対する非劣性が示された（表 22）。副次評価項目とされたベースラインから投与 26 週時までの混合食負荷試験における食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値上昇幅の変化量は、本剤食前投与群ではいずれもヒューマログ群と比べて低く、本剤食後投与群ではヒューマログ群と比べて食後 1 時間の血糖値上昇幅の変化量は高い傾向であり、食後 2 時間の血糖値上昇幅の変化量は低い傾向であった（表 23）。

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。

ITRM 試験におけるベースラインの被験者背景は表 35 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、インスリン投与量、インスリン投与量の合計に対する Bolus インスリンの割合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について違いが認められた。

表 35 ベースラインの被験者背景 (ITRM 試験：無作為割付集団)

項目		日本人部分集団			全集団		
		本剤食前投与群 (62 例)	本剤食後投与群 (46 例)	ヒューマログ群 (59 例)	本剤食前投与群 (451 例)	本剤食後投与群 (329 例)	ヒューマログ群 (442 例)
年齢 (歳)		47.5±12.4	51.8±11.3	49.5±10.4	44.1±13.7	44.5±14.3	44.5±13.6
性別 ^{a)}	男性	53.2 (33)	50.0 (23)	49.2 (29)	55.4 (250)	55.3 (182)	57.9 (256)
	女性	46.8 (29)	50.0 (23)	50.8 (30)	44.6 (201)	44.7 (147)	42.1 (186)
BMI (kg/m ²)		24.5±3.7	23.9±3.8	23.5±3.0	26.6±4.2	26.7±4.6	26.4±4.3
糖尿病罹病期間 (年)		14.6±9.3	16.0±10.5	16.8±11.0	18.8±12.3	18.8±11.7	19.1±12.0
HbA1c (%)		7.52±0.64	7.51±0.60	7.44±0.64	7.34±0.65	7.36±0.64	7.33±0.67
空腹時血糖値 (mg/dL)		127.3±29.5 ^{b)}	127.3±42.5 ^{c)}	130.2±49.7 ^{d)}	126.3±42.0 ^{e)}	129.5±44.7 ^{f)}	126.2±41.6 ^{g)}
インスリン投与量 (上段：単位/日) (下段：単位/日/kg)	Basal	20.5±11.0 ^{b)}	17.0±8.9	17.5±9.7 ⁱ⁾	29.5±16.0 ^{j)}	29.7±16.9 ^{k)}	28.5±15.1 ^{l)}
		0.29±0.12 ^{b)}	0.26±0.12	0.27±0.12 ⁱ⁾	0.37±0.17 ^{j)}	0.38±0.17 ^{k)}	0.36±0.16 ^{l)}
	Bolus	30.3±15.1	31.4±15.6	27.3±11.5	30.3±17.3 ^{m)}	32.9±20.0 ⁿ⁾	31.4±18.5 ^{o)}
		0.45±0.20	0.49±0.23	0.44±0.17	0.39±0.21 ^{m)}	0.42±0.23 ⁿ⁾	0.40±0.20 ^{o)}
	合計	50.8±23.4 ^{b)}	48.4±20.9	44.4±16.3 ⁱ⁾	59.8±27.7 ^{p)}	62.9±30.0 ^{q)}	60.0±28.8 ^{r)}
		0.75±0.26 ^{b)}	0.75±0.29	0.70±0.20 ⁱ⁾	0.76±0.29 ^{p)}	0.80±0.30 ^{q)}	0.76±0.28 ^{r)}
Bolus インスリンの割合 (%)		59.9±11.9 ^{b)}	64.5±11.3	60.9±14.0 ⁱ⁾	50.6±13.4 ^{p)}	52.3±14.6 ^{q)}	51.7±13.8 ^{r)}
カーボカウントによる投与量調節 ^{a)}		17.7 (11)	19.6 (9)	13.6 (8)	44.6 (201)	45.0 (148)	46.4 (205)

平均値±標準偏差、a) 割合% (該当例数)

b) 59 例、c) 42 例、d) 55 例、e) 437 例、f) 313 例、g) 428 例、h) 61 例、i) 58 例、j) 434 例、k) 319 例、l) 421 例、m) 442 例、n) 325 例、o) 433 例、p) 433 例、q) 316 例、r) 418 例

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、日本人部分集団と全集団で同様の傾向が認められた (表 22)。また、ベースラインから投与 26 週時までの食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値上昇幅の変化量も日本人部分集団と全集団で同様の傾向が認められた (表 23)。なお、日本人部分集団における本剤食後投与群及びヒューマログ群の食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値上昇幅の変化量は、全集団と比較して高かったが、混合食負荷試験における Bolus インスリン投与量が、日本人部分集団で相対的に少なかった可能性が考えられた。

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、インスリン投与量の合計に対する Bolus インスリンの割合、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 36)。

表 36 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 (ITRM 試験：無作為割付集団)

項目		日本人部分集団			全集団		
		本剤食前投与群 (62 例)	本剤食後投与群 (46 例)	ヒューマログ群 (59 例)	本剤食前投与群 (451 例)	本剤食後投与群 (329 例)	ヒューマログ群 (442 例)
年齢	40 歳未満	-0.01±0.14 (16 例)	-0.08±0.24 (5 例)	-0.10±0.17 (10 例)	-0.11±0.06 (174 例)	0.12±0.07 (107 例)	0.03±0.06 (156 例)
	40 歳以上	-0.09±0.09 (44 例)	0.04±0.09 (40 例)	-0.14±0.08 (49 例)	-0.12±0.04 (254 例)	0.08±0.04 (202 例)	-0.08±0.04 (261 例)
BMI (kg/m ²)	25 未満	-0.12±0.09 (36 例)	0.02±0.10 (28 例)	-0.22±0.09 (43 例)	-0.15±0.05 (169 例)	0.10±0.06 (117 例)	-0.05±0.05 (164 例)
	25 以上	-0.01±0.13 (24 例)	0.06±0.15 (17 例)	0.11±0.15 (16 例)	-0.11±0.04 (259 例)	0.07±0.04 (192 例)	-0.05±0.04 (253 例)
糖尿病 罹病期間	17 年未満	-0.15±0.09 (35 例)	0.02±0.10 (31 例)	-0.05±0.10 (36 例)	-0.12±0.05 (221 例)	0.10±0.06 (152 例)	-0.04±0.05 (203 例)
	17 年以上	0.05±0.13 (25 例)	0.11±0.15 (14 例)	-0.23±0.12 (23 例)	-0.13±0.04 (207 例)	0.07±0.05 (157 例)	-0.06±0.04 (214 例)
Bolus インスリン の割合	52%未満	0.06±0.18 (12 例)	0.24±0.22 (8 例)	0.16±0.18 (16 例)	-0.10±0.05 (220 例)	0.14±0.05 (153 例)	0.05±0.05 (205 例)
	52%以上	-0.13±0.08 (48 例)	-0.03±0.09 (37 例)	-0.23±0.08 (43 例)	-0.14±0.04 (208 例)	0.04±0.05 (156 例)	-0.12±0.04 (212 例)
投与量 調節法	カーボカウント	-0.12±0.14 (11 例)	0.00±0.15 (9 例)	0.15±0.16 (8 例)	-0.07±0.05 (192 例)	0.11±0.06 (140 例)	-0.01±0.05 (194 例)
	投与量調節 アルゴリズム	-0.06±0.08 (49 例)	0.05±0.09 (36 例)	-0.15±0.08 (51 例)	-0.16±0.04 (236 例)	0.08±0.05 (169 例)	-0.07±0.04 (223 例)

単位：%、最小二乗平均値±標準誤差

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。

機構は、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（ITRM 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ヒューマログ群に対する非劣性が示されており、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。ただし、本剤食後投与群の結果は、ヒューマログ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、投与 26 週時の食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値上昇幅の変化量等について、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。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 型糖尿病の診断及び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、全集団における各部分集団間の比較検討から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小さくなく、日本人部分集団でも同様の傾向であったことを確認した。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、日本人部分集団におけ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.2.2 2 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 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（ITRN 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、本剤食前投与群のヒューマログ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 週時までの食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値上昇幅の変化量は、本剤食前投与群はヒューマログ群と比較して低い傾向であった（表 31）。

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。2 型糖尿病に関する外因的要因について、2 型糖尿病の病態は膵細胞障害によるインスリン分泌低下やインスリン抵抗性により相対的なインスリンの作用不足を来す素因を含む複数の遺伝因子に、過食、運動不足、肥満、ストレス等の環境因子並びに加齢が加わり発症する。日本をはじめとする東アジア諸国の 2 型糖尿病患者では、欧米人と比較してインスリン抵抗性よりもインスリン分泌不足の寄与が大きいと考えられている（Diabetes Res Clin Pract 2004a; 66(Suppl 1): S37-S43、Metabolism 2004b; 53(7): 831-835 等）。2 型糖尿病の診断基準、治療法に国内外で大きな差はなく、インスリン感受性には民族差があるが ITRN 試験では Bolus インスリンの投与量は個々の患者によって調節されるため、インスリン感受性の民族差は本剤の有効性及び安全性の評価に問題となる影響を与えないと考える。

ITRN 試験におけるベースラインの被験者背景は表 37 のとおりであり、日本人部分集団では全集団と比較して、男女比、BMI、メトホルミン製剤の併用の有無、SGLT-2 阻害剤の併用の有無、インスリン投与量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 37 ベースラインの被験者背景 (ITRN 試験：無作為割付集団)

項目		日本人部分集団		全集団	
		本剤食前投与群 (47 例)	ヒューマログ群 (46 例)	本剤食前投与群 (336 例)	ヒューマログ群 (337 例)
年齢 (歳)		58.7±9.6	59.5±9.3	60.2±9.4	61.0±9.2
性別 ^{a)}	男性	83.0 (39)	58.7 (27)	54.8 (184)	51.9 (175)
	女性	17.0 (8)	41.3 (19)	45.2 (152)	48.1 (162)
BMI (kg/m ²)		26.2±3.6	27.8±5.1	32.1±5.7	32.4±5.8
糖尿病罹病期間 (年)		17.3±8.3	16.2±8.0	16.4±7.8	16.6±7.9
HbA1c (%)		7.50±0.55	7.60±0.84	7.27±0.68	7.31±0.72
空腹時血糖値 (mg/dL)		124.3±30.5 ^{b)}	123.1±29.3 ^{c)}	123.3±33.4 ^{d)}	123.4±36.9 ^{e)}
メトホルミン製剤 の併用	あり ^{a)}	51.1 (24)	45.7 (21)	72.6 (244)	68.5 (231)
	なし ^{a)}	48.9 (23)	54.3 (25)	27.4 (92)	31.5 (106)
SGLT-2 阻害剤の 併用	あり ^{a)}	29.8 (14)	28.3 (13)	19.3 (65)	16.0 (54)
	なし ^{a)}	70.2 (33)	71.7 (33)	80.7 (271)	84.0 (283)
インスリン投与量 (上段：単位/日) (下段：単位/日/kg)	Basal	20.6±10.4	23.8±10.9	49.4±30.5 ^{f)}	46.4±26.7 ^{g)}
		0.28±0.13	0.32±0.12	0.53±0.27 ^{f)}	0.51±0.25 ^{g)}
	Bolus	26.0±14.4	25.3±11.3	42.2±30.5 ^{h)}	39.6±28.1 ^{h)}
		0.36±0.20	0.35±0.14	0.46±0.28 ^{h)}	0.43±0.27 ^{h)}
	合計	46.7±21.3	48.8±19.3	91.4±53.1 ⁱ⁾	86.6±48.9 ^{j)}
Bolus インスリンの割合 (%)		55.2±13.59	51.4±11.49	45.6±14.76 ⁱ⁾	45.3±14.39 ^{j)}
カーボカウントによる投与量調節 ^{a)}		2.1 (1)	0 (0)	7.1 (24)	8.9 (30)

平均値±標準偏差、a) 割合% (該当例数)

b) 44 例、c) 45 例、d) 331 例、e) 333 例、f) 323 例、g) 317 例、h) 330 例、i) 321 例、j) 316 例

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、日本人部分集団と全集団で同様の傾向が認められた (表 30)。また、ベースラインから投与 26 週時までの食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値上昇幅も、日本人部分集団と全集団で同様の傾向が認められた (表 31)。

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男女比、BMI、メトホルミン製剤の併用の有無、SGLT-2 阻害剤の併用の有無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、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 38)。

表 38 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 (ITRN 試験：無作為割付集団)

項目		日本人部分集団		全集団	
		本剤食前投与群 (47 例)	ヒューマログ群 (46 例)	本剤食前投与群 (336 例)	ヒューマログ群 (337 例)
性別	男性	-0.19±0.11 (39 例)	-0.35±0.12 (27 例)	-0.36±0.06 (178 例)	-0.38±0.06 (166 例)
	女性	-0.47±0.20 (8 例)	-0.46±0.14 (19 例)	-0.40±0.06 (138 例)	-0.50±0.06 (154 例)
BMI (kg/m ²)	25 未満	-0.39±0.11 (21 例)	-0.22±0.14 (14 例)	-0.41±0.15 (38 例)	-0.37±0.15 (32 例)
	25 以上	-0.09±0.13 (26 例)	-0.41±0.12 (32 例)	-0.38±0.05 (278 例)	-0.45±0.04 (288 例)
メトホルミン製剤 の併用	あり	-0.33±0.13 (24 例)	-0.39±0.14 (21 例)	-0.35±0.05 (227 例)	-0.40±0.05 (215 例)
	なし	-0.17±0.13 (23 例)	-0.35±0.12 (25 例)	-0.43±0.07 (89 例)	-0.50±0.07 (105 例)
SGLT-2 阻害剤 の併用	あり	-0.13±0.14 (14 例)	-0.20±0.14 (13 例)	-0.25±0.08 (61 例)	-0.17±0.09 (51 例)
	なし	-0.29±0.11 (33 例)	-0.43±0.11 (33 例)	-0.41±0.05 (255 例)	-0.48±0.05 (269 例)
Bolus インスリン の割合	46%未満	-0.33±0.15 (13 例)	-0.21±0.13 (16 例)	-0.45±0.06 (154 例)	-0.46±0.06 (160 例)
	46%以上	-0.21±0.11 (34 例)	-0.46±0.12 (30 例)	-0.29±0.06 (160 例)	-0.39±0.06 (158 例)

単位：%、最小二乗平均値±標準誤差

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。

機構は、以下のように考える。Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ITRN 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、本剤食前投与群のヒューマログ群に対する非劣性が示されており、本剤の有効性は示されて

いると考える。なお、ITRN 試験では本剤食後投与の検討はなされていないが、本剤の推奨投与タイミングについては、ITRM 試験成績も含めて、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、2 型糖尿病の診断及び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、全集団における各部分集団間の比較検討から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く、日本人部分集団でも同様の傾向であったことを確認した。ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、両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 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。1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（ITRM 試験）における投与 26 週までの有害事象の発現状況は、表 39 のとおりであった。死亡例は、本剤食前投与群に 1 例（結腸癌）、ヒューマログ群に 1 例（大動脈狭窄）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。日本人部分集団では、死亡例は認められなかった。全集団において、注射部位反応に関連する事象を除き、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、本剤食前投与群及び本剤食後投与群の有害事象の発現割合は、全集団と比べてやや高かったが、副作用の発現割合に集団間で大きな差は認められず、報告された有害事象において、日本人に特異的な事象の発現は認められなかった。低血糖の発現状況について、日本人部分集団と全集団の間で大きな違いはなかった。

表 39 有害事象の発現状況（ITRM 試験（26 週）：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 (62 例)	本剤食後投与群 (46 例)	ヒューマログ群 (59 例)	本剤食前投与群 (451 例)	本剤食後投与群 (329 例)	ヒューマログ群 (442 例)
すべての有害事象	69.4 (43)	67.4 (31)	52.5 (31)	58.5 (264)	55.0 (181)	56.8 (251)
すべての副作用	9.7 (6)	8.7 (4)	3.4 (2)	8.0 (36)	5.8 (19)	6.1 (27)
重篤な有害事象	4.8 (3)	4.3 (2)	6.8 (4)	8.0 (36)	7.3 (24)	9.0 (40)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	1.3 (6)	1.5 (5)	1.1 (5)
治験中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.3 (1)	0.2 (1)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	100.0 (62)	100.0 (46)	100.0 (59)	99.6 (449)	98.8 (325)	99.6 (440)
	63.0 [1935]	104.2 [2373]	103.9 [3078]	91.9 [20613]	99.9 [16046]	99.4 [21688]
確定症候性低血糖 ^{b)}	98.4 (61)	95.7 (44)	89.8 (53)	91.8 (414)	89.1 (293)	91.4 (404)
	46.7 [1433]	70.5 [1606]	74.2 [2200]	57.2 [12818]	60.1 [9657]	60.2 [13137]
重症低血糖 ^{c)}	3.2 (2)	2.2 (1)	3.4 (2)	5.5 (25)	4.6 (15)	5.7 (25)
	0.07 [2]	0.04 [1]	0.07 [2]	0.16 [37]	0.14 [22]	0.18 [40]
注射部位反応に関連する事象 ^{d)}	3.2 (2)	4.3 (2)	1.7 (1)	2.9 (13)	2.4 (8)	0.2 (1)
全身性過敏症反応に関連する有害事象 ^{e)}	8.1 (5)	2.2 (1)	3.4 (2)	2.9 (13)	2.7 (9)	1.8 (8)

発現割合%（発現例数）、人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA/J ver.21.0

a) 低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

b) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

c) 回復処置に第三者の介助が必要な場合

d) 申請者が予め選択した基本語（PT）に基づき収集

e) SMQ のアナフィラキシー反応（狭域）、血管浮腫（狭域）、過敏症（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、インスリン投与量の合計に対する Bolus インスリンの割合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 40）。

表 40 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況（ITRM 試験（26 週）：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 (62 例)	本剤食後投与群 (46 例)	ヒューマログ群 (59 例)	本剤食前投与群 (451 例)	本剤食後投与群 (329 例)	ヒューマログ群 (442 例)
年齢	40 歳未満	68.8 (11/16)	80.0 (4/5)	30.0 (3/10)	53.3 (97/182)	52.5 (62/118)	48.5 (81/167)
	40 歳以上	69.6 (32/46)	65.9 (27/41)	57.1 (28/49)	62.1 (167/269)	56.4 (119/211)	61.8 (170/275)
BMI (kg/m ²)	25 未満	75.7 (28/37)	55.2 (16/29)	46.5 (20/43)	59.1 (104/176)	47.2 (60/127)	45.1 (79/175)
	25 以上 30 未満	57.1 (12/21)	84.6 (11/13)	73.3 (11/15)	52.5 (93/177)	54.3 (63/116)	66.7 (118/177)
	30 以上	75.0 (3/4)	100.0 (4/4)	0 (0/1)	68.4 (67/98)	67.4 (58/86)	60.0 (54/90)
糖尿病 罹病期間	17 年未満	64.9 (24/37)	64.5 (20/31)	55.6 (20/36)	52.4 (120/229)	54.2 (90/166)	48.6 (105/216)
	17 年以上	76.0 (19/25)	73.3 (11/15)	47.8 (11/23)	64.9 (144/222)	55.8 (91/163)	64.6 (146/226)
Bolus インス リンの割合	52%未満	84.6 (11/13)	62.5 (5/8)	75.0 (12/16)	57.8 (134/232)	55.0 (88/160)	59.4 (130/219)
	52%以上	65.3 (32/49)	68.4 (26/38)	44.2 (19/43)	59.4 (130/219)	55.0 (93/169)	54.3 (121/223)
投与量調節	カーボカウント	72.7 (8/11)	77.8 (7/9)	50.0 (4/8)	62.7 (126/201)	62.8 (93/148)	60.5 (124/205)
	投与量調節 アルゴリズム	68.6 (35/51)	64.9 (24/37)	52.9 (27/51)	55.2 (138/250)	48.6 (88/181)	53.6 (127/237)

発現割合%（発現例数/評価例数）、MedDRA/J ver.21.0

また、長期投与時の安全性について、ITRM 試験における投与期間別の有害事象の発現状況は、表 41 及び表 42 のとおりであった。投与 26～52 週（観察期を含む）に死亡例が本剤食後投与群 1 例（死亡¹⁰⁾（日本人））に認められたが、因果関係は否定された。本剤群及びヒューマログ群のいずれにおいても、長期投与により、初発の有害事象で発現例数が顕著に増加した事象はなく、新たな安全性の懸念は認められなかった。

表 41 投与期間別の有害事象の発現状況（ITRM 試験、全集団：安全性解析対象集団）

事象名	投与 26 週		投与 52 週 ^{a)}	
	本剤食前投与群 (451 例)	ヒューマログ群 (442 例)	本剤食前投与群 (451 例)	ヒューマログ群 (442 例)
すべての有害事象	58.5 (264)	56.8 (251)	67.8 (306)	67.4 (298)
すべての副作用	8.0 (36)	6.1 (27)	9.5 (43)	8.6 (38)
重篤な有害事象	8.0 (36)	9.0 (40)	12.0 (54)	15.4 (68)
投与中止に至った有害事象	1.3 (6)	1.1 (5)	1.6 (7)	1.1 (5)
治験中止に至った有害事象	0.2 (1)	0.2 (1)	1.1 (5)	0.5 (2)
血糖値確定低血糖 ^{b)}	99.6 (449)	99.6 (440)	99.6 (449)	99.6 (440)
	91.9 [20613]	99.4 [21688]	78.2 [33771]	84.9 [35634]
確定症候性低血糖 ^{c)}	91.8 (414)	91.4 (404)	92.9 (419)	93.0 (411)
	57.2 [12818]	60.2 [13137]	46.6 [20134]	49.9 [20952]
重症低血糖 ^{d)}	5.5 (25)	5.7 (25)	7.3 (33)	8.6 (38)
	0.16 [37]	0.18 [40]	0.12 [53]	0.16 [67]
注射部位反応に関連する事象 ^{e)}	2.9 (13)	0.2 (1)	3.3 (15)	0.9 (4)
全身性過敏症反応に関連する有害事象 ^{f)}	2.9 (13)	1.8 (8)	4.0 (18)	4.1 (18)

発現割合%（発現例数）、人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA/J ver.21.0

a) 後観察期を含む

b)～f) 表 39 の注釈 a)～e)と同様

表 42 投与期間別の有害事象の発現状況 (ITRM 試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	投与 26 週			投与 52 週 ^{a)}		
	本剤食前投与群 (62 例)	本剤食後投与群 (46 例)	ヒューマログ群 (59 例)	本剤食前投与群 (62 例)	本剤食後投与群 (46 例)	ヒューマログ群 (59 例)
すべての有害事象	69.4 (43)	67.4 (31)	52.5 (31)	82.3 (51)	80.4 (37)	72.9 (43)
すべての副作用	9.7 (6)	8.7 (4)	3.4 (2)	14.5 (9)	10.9 (5)	10.2 (6)
重篤な有害事象	4.8 (3)	4.3 (2)	6.8 (4)	4.8 (3)	13.0 (6)	13.6 (8)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)	4.3 (2)	0 (0)
治験中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	100.0 (62)	100.0 (46)	100.0 (59)	100.0 (62)	100.0 (46)	100.0 (59)
	63.0 [1935]	104.2 [2373]	103.9 [3078]	49.5 [2998]	91.7 [4103]	86.6 [5087]
確定症候性低血糖 ^{b)}	98.4 (61)	95.7 (44)	89.8 (53)	98.4 (61)	100.0 (46)	93.2 (55)
	46.7 [1433]	70.5 [1606]	74.2 [2200]	36.5 [2213]	61.3 [2743]	62.2 [3656]
重症低血糖 ^{c)}	3.2 (2)	2.2 (1)	3.4 (2)	3.2 (2)	4.4 (2)	8.5 (5)
	0.07 [2]	0.04 [1]	0.07 [2]	0.03 [2]	0.04 [2]	0.15 [9]
注射部位反応に関連する事象 ^{d)}	3.2 (2)	4.3 (2)	1.7 (1)	6.5 (4)	4.3 (2)	3.4 (2)
全身性過敏症反応に関連する有害事象 ^{e)}	8.1 (5)	2.2 (1)	3.4 (2)	11.3 (7)	6.5 (3)	8.5 (5)

発現割合% (発現例数)、人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA/J ver.21.0

a) 後観察期を含む

b)~f) 表 39 の注釈 a)~e)と同様

7.R.3.2 2 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。2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ITRN 試験) における有害事象の発現状況は、表 43 のとおりであった。死亡例は、本剤食前投与群に 2 例 (末梢血管障害/急性腎障害/急性呼吸不全/肺炎/敗血症性ショック、急性心筋梗塞、各 1 例)、ヒューマログ群に 1 例 (突然死) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。日本人部分集団では、死亡例は認められなかった。全集団において、注射部位反応に関連する事象を除き、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、本剤食前投与群及びヒューマログ群の副作用の発現割合は、全集団と比べてやや高かったが、日本人に特異的な有害事象の発現は認められず、重篤な有害事象の発現割合は全集団と同程度又は低かった。低血糖の発現状況について、日本人部分集団と全集団の間で大きな違いはなかった。

表 43 有害事象の発現状況 (ITRN 試験：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 (47 例)	ヒューマログ群 (46 例)	本剤食前投与群 (336 例)	ヒューマログ群 (337 例)
すべての有害事象	66.0 (31)	54.3 (25)	61.3 (206)	57.9 (195)
すべての副作用	8.5 (4)	4.3 (2)	4.5 (15)	3.3 (11)
重篤な有害事象	8.5 (4)	2.2 (1)	8.6 (29)	9.5 (32)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1.8 (6)	0.9 (3)
治験中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0.9 (3)	0.6 (2)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	95.7 (45)	89.1 (41)	95.2 (320)	94.1 (317)
	34.4 [812]	26.0 [600]	36.1 [5923]	33.0 [5509]
確定症候性低血糖 ^{b)}	55.3 (26)	47.8 (22)	68.2 (229)	61.4 (207)
	23.6 [376]	23.0 [166]	16.5 [2707]	13.3 [2220]
重症低血糖 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0.9 (3)	1.8 (6)
	0 [0]	0 [0]	0.02 [4]	0.04 [7]
注射部位反応に関連する事象 ^{d)}	4.3 (2)	0 (0)	2.7 (9)	0 (0)
全身性過敏症反応に関連する有害事象 ^{e)}	6.4 (3)	2.2 (1)	1.8 (6)	2.4 (8)

発現割合% (発現例数)、人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA/J ver.21.0

a)~e) 表 39 の注釈 a)~e)と同様

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男女比、BMI、メトホルミン製剤の併用の有無、SGLT-2 阻害剤の併用の有無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 44）。

表 44 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況（ITRN 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 (47 例)	ヒューマログ群 (46 例)	本剤食前投与群 (336 例)	ヒューマログ群 (337 例)
性別	男性	61.5 (24/39)	48.1 (13/27)	59.8 (110/184)	56.0 (98/175)
	女性	87.5 (7/8)	63.2 (12/19)	63.2 (96/152)	59.9 (97/162)
BMI (kg/m ²)	25 未満	42.9 (9/21)	50.0 (7/14)	55.0 (22/40)	48.5 (16/33)
	25 以上 30 未満	84.2 (16/19)	60.9 (14/23)	67.0 (59/88)	53.1 (51/96)
	30 以上 35 未満	83.3 (5/6)	40.0 (2/5)	59.0 (59/100)	52.7 (49/93)
	35 以上	100.0 (1/1)	50.0 (2/4)	61.1 (66/108)	68.7 (79/115)
メトホルミン製剤の併用	あり	66.7 (16/24)	61.9 (13/21)	60.7 (148/244)	58.4 (135/231)
	なし	65.2 (15/23)	48.0 (12/25)	63.0 (58/92)	56.6 (60/106)
SGLT-2 阻害剤の併用	あり	71.4 (10/14)	61.5 (8/13)	61.5 (40/65)	59.3 (32/54)
	なし	63.6 (21/33)	51.5 (17/33)	61.3 (166/271)	57.6 (163/283)
Bolus インスリンの割合	46%未満	38.5 (5/13)	37.5 (6/16)	56.0 (93/166)	57.7 (97/168)
	46%以上	76.5 (26/34)	63.3 (19/30)	66.1 (111/168)	58.1 (97/167)

発現割合%（発現例数/評価例数）、MedDRA/J ver.21.0

機構は、「7.R.3.1 1 型糖尿病患者における安全性」及び「7.R.3.2 2 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検討した結果、国際共同第 III 相試験（ITRM 試験及び ITRN 試験）において、注射部位反応の発現割合はヒューマログ群と比較して本剤群で高かったが、有害事象の発現状況は日本人部分集団と全集団との間で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、内因性及び外因性民族的要因の違いについて、全集団における各部分集団間の比較検討からベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の安全性の評価に及ぼす影響は小さくなく、日本人部分集団でも同様の傾向であったことを確認した。各国国際共同第 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ヒューマログ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。1 型糖尿病患者を対象とした ITRM 試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした ITRN 試験における投与 26 週までの低血糖の発現状況は表 45 のとおりであった。ITRN 試験では、日中の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は、ヒューマログ群と比べて本剤食前投与群で高かったが、その他の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、各試験の投与群間で大きな違いはなかった。低血糖の発現時刻について、ITRM 試験及び ITRN 試験のいずれにおいて夜間と比べて日中での発現が多かった。

表 45 低血糖の発現状況 (ITRM 試験及び ITRN 試験 (26 週間): 安全性解析対象集団)

事象名	ITRM 試験			ITRN 試験	
	本剤食前投与群 (451 例)	本剤食後投与群 (329 例)	ヒューマログ群 (442 例)	本剤食前投与群 (336 例)	ヒューマログ群 (337 例)
すべての低血糖 ^{a)}	99.8 (450)	98.8 (325)	99.6 (440)	95.2 (320)	94.1 (317)
	93.6 [20994]	101.5 [16290]	100.8 [21992]	36.5 [5987]	33.4 [5578]
重症低血糖 ^{b)}	5.5 (25)	4.6 (15)	5.7 (25)	0.9 (3)	1.8 (6)
	0.16 [37]	0.14 [22]	0.18 [40]	0.02 [4]	0.04 [7]
確定症候性低血糖 ^{c)}	91.8 (414)	89.1 (293)	91.4 (404)	68.2 (229)	61.4 (207)
	57.2 [12818]	60.1 [9657]	60.2 [13137]	16.5 [2707]	13.3 [2220]
血糖値確定低血糖 ^{d)}	99.6 (449)	98.8 (325)	99.6 (440)	95.2 (320)	94.1 (317)
	91.9 [20613]	99.9 [16046]	99.4 [21688]	36.1 [5923]	33.0 [5509]
推定症候性低血糖 ^{e)}	16.9 (76)	14.3 (47)	11.8 (52)	7.1 (24)	6.8 (23)
	1.6 [366]	1.5 [233]	1.3 [285]	0.4 [63]	0.4 [69]
血糖値確定重要低血糖 ^{f)}	88.3 (398)	90.6 (298)	90.5 (400)	74.7 (251)	78.3 (264)
	12.5 [2799]	14.1 [2269]	13.5 [2942]	7.7 [1257]	7.4 [1243]
日中の血糖値確定低血糖 ^{g)}	96.0 (433)	94.5 (311)	95.2 (421)	83.0 (279)	76.6 (258)
	63.3 [14198]	72.5 [11645]	70.1 [15293]	24.7 [4051]	19.8 [3312]
夜間の血糖値確定低血糖 ^{h)}	76.3 (344)	76.3 (251)	74.2 (328)	50.9 (171)	47.8 (161)
	13.6 [3048]	12.5 [1999]	14.2 [3091]	4.1 [676]	4.5 [748]

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

a) 低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が確認された低血糖及び血糖値が確認できない症候性低血糖 (重症低血糖を含む)

b) 回復処置に第三者の介助が必要な場合

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) 低血糖症状の有無に関わらず、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) 低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 54 mg/dL 未満の場合

g) 日中 (起床時～就寝まで) に発現した「血糖値確定低血糖」及び「重症低血糖」

h) 夜間 (就寝時～起床まで) に発現した「血糖値確定低血糖」及び「重症低血糖」

発現時期別の低血糖の発現状況について、ITRM 試験及び ITRN 試験における単位時間あたりの血糖値確定低血糖の発現件数は表 46 のとおりであり、特定の時期に発現件数が多くなる傾向は認められなかった。

表 46 発現時期別の血糖値確定低血糖の発現状況 (ITRM 試験及び ITRN 試験: 安全性解析対象集団)

発現時期	ITRM 試験			ITRN 試験	
	本剤食前投与群 (451 例)	本剤食後投与群 (329 例)	ヒューマログ群 (442 例)	本剤食前投与群 (336 例)	ヒューマログ群 (337 例)
0～4 週	94.0 (424)	95.1 (313)	93.2 (412)	71.4 (240)	70.3 (237)
	93.8 [3462]	102.8 [2765]	108.6 [3931]	36.5 [985]	34.6 [938]
4～8 週	92.6 (415)	94.7 (303)	93.2 (411)	71.3 (236)	71.3 (238)
	101.4 [3477]	109.7 [2700]	109.6 [3689]	38.9 [988]	36.9 [947]
8～12 週	92.6 (413)	94.6 (300)	92.6 (400)	74.1 (243)	69.4 (231)
	98.9 [3398]	112.3 [2727]	105.0 [3536]	38.6 [970]	33.0 [856]
12～26 週	97.3 (431)	98.1 (308)	98.8 (424)	89.5 (291)	87.8 (288)
	86.8 [10274]	92.7 [7852]	92.1 [10532]	34.4 [2980]	31.3 [2768]

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

血糖値確定低血糖: 低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

食事に関連した低血糖について、ITRM 試験及び ITRN 試験における食事開始後の経過時間別の発現状況は、表 47 のとおりであった。ITRM 試験の血糖値確定低血糖及び確定症候性低血糖について、本剤食前投与群の食事開始後 4 時間超の単位時間あたりの発現件数は、ヒューマログ群と比較して少ない傾向であったが、重症低血糖も含め、その他は投与群間で大きな違いは認められなかった。ITRN 試験の血糖値確定低血糖及び確定症候性低血糖について、4 時間以内の多くの時間帯で単位時間あたりの発現件数は、ヒューマログ群と比較して本剤食前投与群で多く、4 時間超では、群間で同程度又はヒューマログ群と比較して本剤食前投与群で低い傾向であった。

表 47 食事開始後の経過時間別の低血糖の発現状況 (ITRM 試験及び ITRN 試験 (26 週間): 安全性解析対象集団)

事象名	食事開始後の経過時間	ITRM 試験			ITRN 試験	
		本剤食前投与群 (451 例)	本剤食後投与群 (329 例)	ヒューマログ群 (442 例)	本剤食前投与群 (336 例)	ヒューマログ群 (337 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	0.5 時間以内	8.4 [1886]	9.3 [1485]	7.5 [1637]	6.5 [1062]	5.0 [836]
	1 時間以内	12.2 [2728]	12.0 [1931]	11.0 [2386]	9.1 [1487]	6.3 [1044]
	2 時間以内	26.0 [5836]	22.8 [3657]	23.6 [5137]	14.2 [2328]	8.6 [1442]
	4 時間以内	49.7 [11144]	50.1 [8048]	47.4 [10343]	22.0 [3602]	15.0 [2512]
	1～2 時間	13.9 [3108]	10.8 [1726]	12.6 [2751]	5.1 [841]	2.4 [398]
	2～4 時間	23.7 [5308]	27.4 [4391]	23.9 [5206]	7.8 [1274]	6.4 [1070]
	4 時間超	27.2 [6099]	34.8 [5594]	36.8 [8036]	6.9 [1125]	9.3 [1548]
確定症候性低血糖 ^{b)}	0.5 時間以内	5.5 [1242]	7.2 [1151]	5.1 [1109]	3.2 [523]	2.0 [341]
	1 時間以内	8.5 [1906]	9.1 [1463]	7.5 [1633]	4.8 [786]	2.8 [469]
	2 時間以内	19.1 [4286]	17.4 [2786]	16.6 [3618]	8.0 [1315]	4.4 [729]
	4 時間以内	37.3 [8373]	37.7 [6058]	34.0 [7420]	13.2 [2158]	8.4 [1404]
	1～2 時間	10.6 [2380]	8.2 [1323]	9.1 [1985]	3.2 [529]	1.6 [260]
	2～4 時間	18.2 [4087]	20.4 [3272]	17.4 [3802]	5.1 [843]	4.0 [675]
	4 時間超	19.8 [4442]	22.4 [3597]	26.2 [5712]	3.4 [549]	4.9 [816]
重症低血糖 ^{c)}	0.5 時間以内	0.01 [2]	0.01 [1]	0.00 [1]		
	1 時間以内	0.01 [3]	0.01 [1]	0.01 [2]		
	2 時間以内	0.04 [9]	0.02 [3]	0.02 [5]		
	4 時間以内	0.08 [19]	0.04 [6]	0.07 [16]		
	1～2 時間	0.03 [6]	0.01 [2]	0.01 [3]		
	2～4 時間	0.04 [10]	0.02 [3]	0.05 [11]		
	4 時間超	0.05 [11]	0.07 [11]	0.08 [18]		

人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a) 低血糖症状の有無が報告されており、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

b) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

c) 回復処置に第三者の介助が必要な場合

ITRM 試験及び ITRN 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 48 及び表 49 のとおりであった。18～64 歳及び 65 歳以上の集団では、投与群間で大きな違いは認められず、65 歳以上の集団で 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、ITRM 試験において、本剤食前投与群 6 例、本剤食後投与群 3 例、ヒューマログ群 5 例、ITRN 試験において、本剤食前投与群 9 例、ヒューマログ群 10 例のみであった。

表 48 ベースライン時の年齢別の低血糖の発現状況 (ITRM 試験 (26 週間): 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 (415 例)	本剤食後投与群 (302 例)	ヒューマログ群 (407 例)	本剤食前投与群 (36 例)	本剤食後投与群 (27 例)	ヒューマログ群 (35 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	99.5 (413)	99.0 (299)	99.5 (405)	100.0 (36)	96.3 (26)	100.0 (35)
	95.2 [19613]	102.5 [15113]	100.3 [20175]	54.6 [1000]	71.1 [933]	89.6 [1513]
確定症候性低血糖 ^{b)}	91.8 (381)	88.7 (268)	91.2 (371)	91.7 (33)	92.6 (25)	94.3 (33)
	59.3 [12213]	61.6 [9089]	61.5 [12367]	33.1 [605]	43.3 [568]	45.6 [770]
重症低血糖 ^{c)}	5.5 (23)	3.6 (11)	5.7 (23)	5.6 (2)	14.8 (4)	5.7 (2)
	0.17 [35]	0.10 [15]	0.18 [37]	0.11 [2]	0.53 [7]	0.18 [3]

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

a) 低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

b) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

c) 回復処置に第三者の介助が必要な場合

表 49 ベースライン時の年齢別の低血糖の発現状況 (ITRN 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 (212 例)	ヒューマログ群 (194 例)	本剤食前投与群 (124 例)	ヒューマログ群 (143 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	94.8 (201)	92.8 (180)	96.0 (119)	95.8 (137)
	37.5 [3890]	33.3 [3194]	33.7 [2033]	32.6 [2315]
確定症候性低血糖 ^{b)}	67.0 (142)	59.3 (115)	70.2 (87)	64.3 (92)
	16.5 [1707]	14.0 [1347]	16.6 [1000]	12.3 [873]

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

a)～b) 表 48 の注釈 a)～b)と同様

ITRM 試験及び ITRN 試験における腎機能別（ベースラインの $eGFR^{12)}$ ($mL/min/1.73 m^2$) 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 50 及び表 51 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、本剤群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 50 ベースライン時の腎機能別の低血糖の発現状況 (ITRM 試験 (26 週間)：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 (253 例)	本剤食後投与群 (185 例)	ヒューマログ群 (228 例)	本剤食前投与群 (177 例)	本剤食後投与群 (135 例)	ヒューマログ群 (194 例)	本剤食前投与群 (21 例)	本剤食後投与群 (9 例)	ヒューマログ群 (19 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	99.6 (252) 94.5 [11919]	99.5 (184) 97.3 [8873]	99.6 (227) 103.1 [11524]	99.4 (176) 88.3 [7766]	97.8 (132) 102.4 [6645]	99.5 (193) 94.7 [9163]	100.0 (21) 91.7 [928]	100.0 (9) 117.2 [528]	100.0 (19) 106.6 [963]
確定症候性低血糖 ^{b)}	90.9 (230) 58.6 [7399]	86.5 (160) 56.2 [5123]	89.9 (205) 60.4 [6753]	93.8 (166) 55.7 [4898]	92.6 (125) 64.8 [4205]	92.3 (179) 59.8 [5785]	85.7 (18) 51.5 [521]	88.9 (8) 73.0 [329]	100.0 (19) 66.2 [598]
重症低血糖 ^{c)}	5.1 (13) 0.14 [18]	3.8 (7) 0.11 [10]	3.9 (9) 0.19 [21]	6.2 (11) 0.19 [17]	5.9 (8) 0.18 [12]	5.7 (11) 0.13 [13]	4.8 (1) 0.20 [2]	0 (0) 0 [0]	26.3 (5) 0.66 [6]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a)~c) 表 48 の注釈 a)~c) と同様

表 51 ベースライン時の腎機能別の低血糖の発現状況 (ITRN 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 (115 例)	ヒューマログ群 (109 例)	本剤食前投与群 (164 例)	ヒューマログ群 (167 例)	本剤食前投与群 (57 例)	ヒューマログ群 (60 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	92.2 (106) 39.6 [2228]	93.6 (102) 36.0 [1955]	95.7 (157) 32.3 [2559]	95.2 (159) 29.5 [2443]	100 (57) 39.6 [1136]	91.7 (55) 37.0 [1090]
確定症候性低血糖 ^{b)}	63.5 (73) 16.9 [952]	55.0 (60) 13.7 [745]	68.9 (113) 15.1 [1196]	62.3 (104) 11.5 [948]	75.4 (43) 19.5 [559]	70.0 (42) 17.8 [525]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a)~b) 表 48 の注釈 a)~b) と同様

ITRM 試験及び ITRN 試験における BMI 別（ベースラインの BMI (kg/m^2) が 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上) の低血糖の発現状況は表 52 及び表 53 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 52 ベースライン時の BMI (kg/m^2) 別の低血糖の発現状況 (ITRM 試験 (26 週間)：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 (176 例)	本剤食後投与群 (127 例)	ヒューマログ群 (175 例)	本剤食前投与群 (177 例)	本剤食後投与群 (116 例)	ヒューマログ群 (177 例)	本剤食前投与群 (98 例)	本剤食後投与群 (86 例)	ヒューマログ群 (90 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	99.4 (175) 93.3 [8178]	100 (127) 116.3 [7122]	100 (175) 110.3 [9587]	99.4 (176) 93.4 [8256]	98.3 (114) 92.7 [5323]	98.9 (175) 95.5 [8327]	100 (98) 86.6 [4179]	97.7 (84) 85.8 [3601]	100 (90) 85.7 [3774]
確定症候性低血糖 ^{b)}	90.9 (160) 59.7 [5230]	90.6 (115) 68.0 [4161]	92.6 (162) 68.9 [5990]	92.1 (163) 57.0 [5037]	85.3 (99) 54.4 [3121]	91.5 (162) 55.1 [4805]	92.9 (91) 52.8 [2551]	91.9 (79) 56.6 [2375]	88.9 (80) 53.2 [2342]
重症低血糖 ^{c)}	7.4 (13) 0.22 [19]	3.1 (4) 0.07 [4]	4.6 (8) 0.10 [9]	5.1 (9) 0.11 [10]	5.2 (6) 0.17 [10]	6.2 (11) 0.16 [14]	3.1 (3) 0.17 [8]	5.8 (5) 0.19 [8]	6.7 (6) 0.39 [17]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a)~c) 表 48 の注釈 a)~c) と同様

12) スクリーニング時の血清クレアチニンを用いた式 ($eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 174 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times [1.212 (\text{黒人の場合}), 0.742 (\text{女性の場合})]$) を用いて算出された。

表 53 ベースライン時の BMI (kg/m²) 別の低血糖の発現状況 (ITRN 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 35 未満		35 以上	
	本剤食前投与群 (40 例)	ヒューマログ群 (33 例)	本剤食前投与群 (88 例)	ヒューマログ群 (96 例)	本剤食前投与群 (100 例)	ヒューマログ群 (93 例)	本剤食前投与群 (108 例)	ヒューマログ群 (115 例)
血糖値確定 低血糖 ^{a)}	90.0 (36) 49.3 [961]	100 (33) 54.4 [898]	95.5 (84) 41.7 [1730]	93.8 (90) 32.7 [1567]	95.0 (95) 35.2 [1773]	92.5 (86) 33.7 [1548]	97.2 (105) 27.7 [1459]	93.9 (108) 26.4 [1496]
確定症候性 低血糖 ^{b)}	65.0 (26) 20.4 [398]	66.7 (22) 18.9 [312]	68.2 (60) 17.4 [720]	60.4 (58) 13.6 [653]	67.0 (67) 17.4 [877]	60.2 (56) 13.5 [621]	70.4 (76) 13.5 [712]	61.7 (71) 11.2 [634]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a)~b) 表 48 の注釈 a)~b) と同様

ITRM 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 54 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。

表 54 Bolus インスリン投与量調節別の低血糖の発現状況 (ITRM 試験 (26 週間)：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 (201 例)	本剤食後投与群 (148 例)	ヒューマログ群 (205 例)	本剤食前投与群 (250 例)	本剤食後投与群 (181 例)	ヒューマログ群 (237 例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	99.0 (199) 90.8 [9146]	99.3 (147) 94.9 [6847]	100.0 (205) 96.7 [9794]	100.0 (250) 92.8 [11467]	98.3 (178) 104.0 [9199]	99.2 (235) 101.8 [11894]
確定症候性低血糖 ^{b)}	91.5 (184) 56.7 [5713]	91.2 (135) 63.5 [4581]	91.7 (188) 61.5 [6234]	92.0 (230) 57.5 [7105]	87.3 (158) 57.4 [5076]	91.1 (216) 59.1 [6903]
重症低血糖 ^{c)}	5.5 (11) 0.15 [15]	7.4 (11) 0.18 [13]	6.3 (13) 0.18 [18]	5.6 (14) 0.18 [22]	2.2 (4) 0.10 [9]	5.1 (12) 0.19 [22]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

a)~c) 表 48 の注釈 a)~c) と同様

以上より、ITRM 試験及び ITRN 試験成績から、本剤食前投与及び本剤食後投与とヒューマログ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が、本剤の作用発現はヒューマログと比較して速く、ITRN 試験において食事開始後 4 時間までの低血糖の発現状況はヒューマログ群と比べて本剤群で多い傾向が認められていることを踏まえると、添付文書において、本剤は速やかに作用するため、他の Bolus インスリンと比べて低血糖が早く起こる可能性がある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。ITRM 試験及び ITRN 試験成績から、本剤食前投与及び本剤食後投与とヒューマログ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ことを確認した。ただし、本剤の作用発現はヒューマログと比較して速く、ITRN 試験において食事開始後早期の低血糖の発現状況は、ヒューマログ群と比べて本剤食前投与群で多い傾向が認められている。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、これまで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を行った上で、本剤投与後の低血糖は他の Bolus インスリンと比べて早く起こる可能性がある旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える (「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。1 型糖尿病患者を対象とした ITRM 試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした ITRN 試験における、投与 26 週までの注射部位反応に関連する事象¹³⁾の発現割合は、いずれの試験においても、ヒューマログ群と比べて本剤群で高かったが、ITRM 試験及び ITRM 試験の全本

¹³⁾ 申請者が予め選択した基本語 (PT) に基づき収集

剤群の発現割合は2.7%と高くなかった（表39及び表43）。各群で2例以上に認められた事象（PT）は、ITRM試験で注射部位反応12例20件（本剤食前投与群7例14件、本剤食後投与群4例5件、ヒューマログ群1例1件）、注射部位疼痛8例12件（本剤食前投与群5例8件、本剤食後投与群3例4件）であり、ITRN試験で注射部位疼痛5例5件（本剤食前投与群5例5件）、注射部位紅斑2例2件（本剤食前投与群2例2件）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。ほとんどの事象は試験期間中に消失又は軽快した。投与中止に至った注射部位反応に関連する事象は、ITRN試験の本剤食前投与群の1例（注射部位浮腫、重症度は中等度）に認められたが、当該事象は投与初日に発現しており、投与106日目に投与中止に至った。また、ITRM試験における投与52週（後観察期を含む）までの注射部位反応に関連する事象の発現割合は、長期投与により発現が顕著に増えるような傾向は認められなかった（表41及び表42）。

機構は、以下のように考える。ITRM試験及びITRN試験成績から、本剤群でヒューマログ群と比べ注射部位反応に関連する事象の発現割合が高くなる傾向が認められており、その原因として本剤に含まれるトレプロスチニルが関連している可能性は否定できない（「2.R.1.2 安全性について」の項を参照）。しかしながら、当該試験で認められた注射部位反応に関連する事象の重症度は軽度又は中等度であり、ほとんどの事象は消失又は軽快したこと等を踏まえると、本剤投与時の注射部位反応に関連するリスクは、ヒューマログと同様の注意喚起を行うことで許容可能と考える。

7.R.3.5 全身性過敏症反応

申請者は、以下のように説明している。1型糖尿病患者を対象としたITRM試験及び2型糖尿病患者を対象としたITRN試験における、投与26週までの全身性過敏症反応に関連する事象¹⁴⁾は、いずれの試験においても投与群間で大きな違いはなかった（表39及び表43）。いずれかの群で2例以上に認められた事象（PT）は、ITRM試験で湿疹6例（本剤食前投与群1例、本剤食後投与群2例、ヒューマログ群3例）、発疹6例（本剤食前投与群2例、本剤食後投与群3例、ヒューマログ群1例）、皮膚炎3例（本剤食前投与群3例）、過敏症2例（本剤食前投与群2例）であり、ITRN試験で接触皮膚炎2例（本剤食前投与群2例）、過敏症2例（ヒューマログ群2例）、発疹2例（ヒューマログ群2例）であった。重篤な有害事象は、ITRM試験では認められず、ITRN試験の本剤食前投与群で4例（呼吸困難、急性呼吸不全、各2例）認められ、4例のうち3例（呼吸困難2例、急性呼吸不全1例）は消失又は軽快し、残り1例（急性呼吸不全）は肺炎に伴う急性呼吸不全、敗血症性ショック、急性腎障害、末梢血管障害により死亡したが、いずれも本剤との因果関係は否定され、全身性過敏症反応を示唆するものではないと判断した。副作用は、ITRM試験の本剤食前投与群で1例（注射部位発疹）、ヒューマログ投与群で1例（斑状皮疹）、ITRN試験の本剤食前投与群で1例（喘息）、ヒューマログ群で1例（呼吸困難）に認められた。ITRM試験の本剤食前投与群の1例（注射部位発疹、重症度は軽度）は本剤の投与変更なく2日後に回復し、その間も本剤の投与量変更は行われなかった。ITRN試験の本剤食前投与群の1例（喘息、重症度は中等度、日本人）も本剤の投与変更なく120日後に回復した。本剤食前投与群で認められたいずれの事象も複数臓器への全身性症状が惹起されたものではなく、重症度は軽度又は中等度で、本剤の投与を中止することなく回復していることから、全身性過敏症反応を示唆するものではないと判断

¹⁴⁾ MedDRAのアナフィラキシー反応（狭義）、血管浮腫（狭義）、過敏症（狭義）に該当する事象

した。また、ITRM 試験における投与 52 週（後観察期を含む）までの全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合は、長期投与により発現が顕著に増えるような傾向は認められなかった（表 41 及び表 42）。

以上より、ITRM 試験及び ITRN 試験で認められた全身性過敏症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、ヒューマログと比較して本剤による全身性過敏症反応に関するリスクの増加は示唆されなかった。

機構は、ITRN 試験及び ITRM 試験成績から、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で全身性過敏症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ことから、本剤投与時の全身性過敏症反応に関連するリスクは、ヒューマログ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

機構は、1 型糖尿病患者を対象とした ITRM 試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした ITRN 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考えることから（「7.R.3 安全性について」の項を参照）、本剤の効能・効果を申請どおり「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と考える。

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 ITRZ 試験において、本剤ではヒューマログと比較して本薬が速やかに吸収され、消失し、インスリン作用は早期に発現し、作用持続時間は短かった。また、外国人 1 型糖尿病患者を対象とした ITRR 試験及び外国人 2 型糖尿病患者を対象とした ITRU 試験においても同様の傾向であった（「6.R.2 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。

1 型糖尿病患者を対象とした ITRM 試験では、本剤食前投与群及び本剤食後投与群を設定し、2 型糖尿病患者を対象とした ITRN 試験では、本剤食前投与群を設定し、ヒューマログ群に対する本剤投与群の有効性及び安全性を検討した。本剤食前投与群は、いずれの試験でも食事開始の 0～2 分前以内に本剤を皮下投与した。また、ITRM 試験の本剤食後投与群は、食事開始後 20 分に本剤を皮下投与した。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、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ヒューマログ群に対する非劣性が示され（表 22 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、ITRM 試験及び ITRN 試験における投与 26 週時の血糖値上昇幅の推移は、図 4 のとおりであった。ベースラインから投与 26 週時までの食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値上昇幅の変化量について、ITRM 試験及び ITRN 試験の本剤食前投与群の結果は、ヒューマログ群と比べて低い傾向であったが、ITRM 試験の本剤食後投与群の結果は、本剤食前投与群と比べて高い傾向であり、食後 1 時間の血糖値上昇幅の変化量ではヒューマログ群と比べても高い傾向であった（表 23 及び表 31）。ITRM 試験における食後投与の規定は「食事開始後 20 分に投与」としたが、本剤の申請用法における食後投与は「食事開始後 20 分以内」と設定しているため、実臨床においては、ITRM 試験よりも食事開始に近いタイミングでも本剤が投与されることが想定されることから、実際には、ITRM 試験で得られた結果と比較して、より良好な血糖コントロールが期待できると考える。

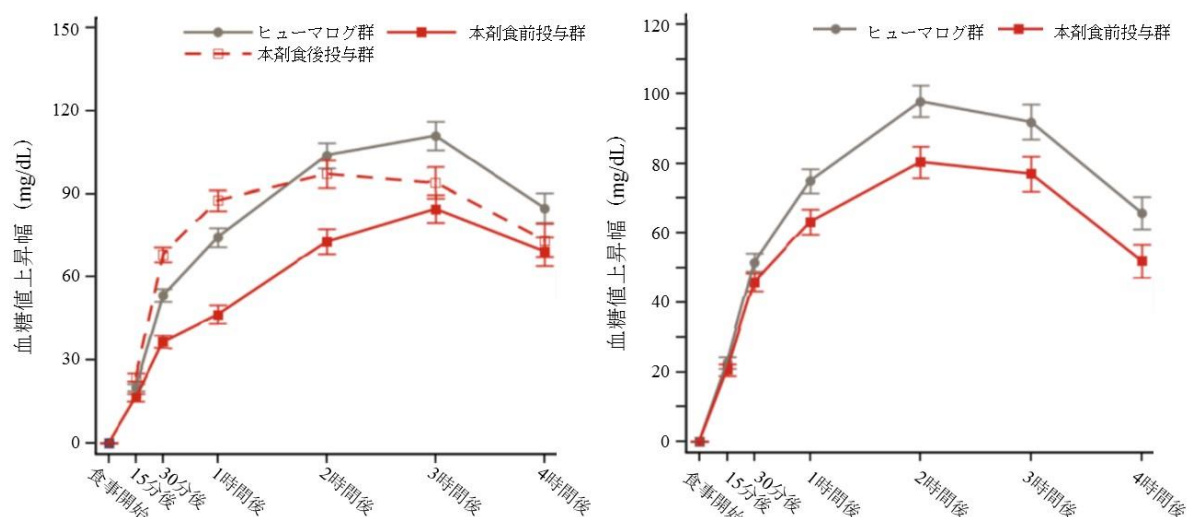


図4 投与26週時における血糖値上昇幅の推移（混合食負荷試験、左図：ITRM試験、右図：ITRN試験）
（最小二乗平均値±標準誤差）

なお、ITRN試験では本剤食後投与群を設定しなかったが、より厳密なインスリン投与のコントロールが必要とされる1型糖尿病患者を対象としたITRM試験で本剤食後投与の有効性及び安全性が確認されており、ITRM試験とITRN試験で本剤食前投与の有効性及び安全性の結果に明らかな違いは認められていないことを踏まえると、1型糖尿病患者を対象としたITRM試験における本剤食後投与の結果は、2型糖尿病患者についても適用できると考える。

以上より、ITRM試験及びITRN試験における血糖コントロールに対する結果及び低血糖の発現状況は本剤の食前及び食後投与とヒューマログ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、本剤の用法は食前投与を基本とし、必要な場合に食事開始後の投与が可能な用法を設定することは可能と考えた。本剤の食前投与の表現について、本剤の作用時間の特性及び実際の注射から食事開始までにかかる時間を考慮して、臨床試験では食前投与を「食事開始前0～2分以内」と規定した。本剤の作用発現がヒューマログより速いことを踏まえると、これまで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）で本剤が誤って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、当該リスクを回避するため、「食事開始時」の表現を用いた。また、用法・用量に関連する注意の項において、食事の開始時間と本剤の投与タイミングに関して注意喚起する。

機構は、以下のように考える。ITRM試験及びITRN試験成績から、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ヒューマログ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ヒューマログ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。また、2型糖尿病患者を対象としたITRN試験では本剤食後投与群は設定されていないが、1型糖尿病患者を対象としたITRM試験で本剤食後投与も含めて本剤の有効性及び安全性が確認されており、ITRM試験とITRN試験で本剤食前投与の有効性及び安全性の結果に明らかな違いは認められていないことを踏まえると、2型糖尿病においても本剤食後投与の有効性は期待できる。

一方、ITRM 試験において、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量はヒューマログ群及び本剤食前投与群と比較して本剤食後投与群で劣る傾向が示唆され、食後血糖についても、ベースラインから投与 26 週時までの食後 1 時間及び食後 2 時間の食後血糖上昇幅の変化量等は、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。したがって、本剤の用法として、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し、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は適切である。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、本剤の食前投与のタイミングは、従来の超速効型インスリン製剤とは異なることがわかりやすいよう、本剤の用法において「食事開始時」と表記すること、また、用法・用量に関連する注意の項において、食事の開始時間と本剤の投与タイミングに関して注意喚起することは適切である。ただし、食事開始後の投与は、臨床試験での規定も考慮し、食事中であっても食事開始時点から 20 分以内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した上で、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

申請者は、以下のように説明している。本剤は、ヒューマログと同じ本薬 100 単位/mL を含む製剤であり、臨床薬理試験（ITRZ 試験及び ITRU 試験）で、本剤とヒューマログを同単位で投与した際にグルコースクランプ施行下での総グルコース注入量が同程度であったことから、本剤とヒューマログのインスリン作用は同程度と考える。ITRM 試験及び ITRN 試験の導入期では、導入期開始時に使用していた Bolus インスリン製剤と原則同量のヒューマログに切り替えられた。主要投与期では、本剤群に割り付けられた被験者は、導入期終了時のヒューマログの投与量と同量で本剤に切り替えられ、ヒューマログ群に割り付けられた被験者は導入期からのヒューマログの投与量が継続された。ITRM 試験及び ITRN 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 55 及び表 56 のとおりであり、いずれの本剤群においてもヒューマログ群と比較して Bolus インスリン投与量の推移の傾向は同様であった。ITRM 試験及び ITRN 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の単位時間あたりの発現件数は、いずれの本剤群においてもヒューマログ群と比較して大きな違いは認められなかった（表 46）。

また、Basal インスリンを含めたインスリン投与量の合計は、ITRM 試験及び ITRN 試験のいずれの本剤群においてもヒューマログ群と比較して大きな違いは認められなかった（表 23 及び表 31）。

表 55 切替え前後における Bolus インスリン投与量（単位/日）（ITRM 試験：無作為割付集団）

投与群	日本人部分集団			全集団		
	本剤食前投与群 (62 例)	本剤食後投与群 (46 例)	ヒューマログ群 (59 例)	本剤食前投与群 (451 例)	本剤食後投与群 (329 例)	ヒューマログ群 (442 例)
投与前 1 週時	32.9±25.5	31.3±14.9	28.0±12.5	30.8±18.1	32.5±18.8	31.3±18.8
ベースライン時	30.3±15.1	31.4±15.6	27.3±11.5	30.3±17.3	32.9±20.0	31.4±18.5
投与後 1 週時	31.3±15.3	31.0±14.9	27.9±12.6	31.2±18.3	32.5±18.7	31.4±19.0
投与後 2 週時	31.2±15.0	32.2±15.5	27.6±12.0	30.9±16.9	33.4±19.9	31.3±18.8
投与後 4 週時	31.5±15.9	32.4±15.2	28.3±12.1	31.4±16.5	33.7±20.6	32.3±19.4

単位/日、平均値±標準偏差

表 56 切替え前後における Bolus インスリン投与量（単位/日）（ITRN 試験：無作為割付集団）

投与群	日本人部分集団		全集団	
	本剤食前投与群 (47 例)	ヒューマログ群 (46 例)	本剤食前投与群 (336 例)	ヒューマログ群 (337 例)
投与前 1 週時	28.1±17.4	25.3±12.2	43.7±31.5	38.8±26.9
ベースライン時	26.0±14.4	25.3±11.3	42.2±30.5	39.6±28.1
投与後 1 週時	26.9±16.0	25.6±13.0	43.0±29.6	39.9±28.5
投与後 2 週時	27.9±18.8	26.1±12.9	45.9±32.9	41.6±29.5
投与後 4 週時	29.1±20.8	26.6±12.8	47.5±32.6	42.9±29.7

単位/日、平均値±標準偏差

以上の結果等から、本剤の用量は、ヒューマログと同様に、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。

機構は、以下のように考える。臨床薬理試験において、本剤とヒューマログを同単位で投与した際にグルコースクランプ施行下での総グルコース注入量は同程度であることが確認されている。また、ITRM 試験及び ITRN 試験の主要投与期において、ヒューマログと同量で本剤に切り替えた際の切替え前後の Bolus インスリン投与量の推移は本剤群とヒューマログ群で同程度であり、切替え後の低血糖の発現状況は、導入期からヒューマログを継続投与したヒューマログ群と比較して本剤群で多い傾向は認められていない。さらに、投与 26 週時のインスリン投与量の合計も本剤群とヒューマログ群で同程度であった。以上を踏まえると、本剤の用量はヒューマログと同様に設定することで差し支えない。

7.R.5.3 単独投与について

機構は、2 型糖尿病患者を対象とした ITRN 試験では Basal インスリン併用下で本剤の有効性及び安全性が検討されていることから、本剤の単独投与時の有効性及び安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明している。基礎インスリン分泌が保たれているような患者では、強化インスリン療法に準じて、毎食前に速効型又は超速効型インスリン製剤が単独で投与されることがある（糖尿病治療ガイド 2018-2019 日本糖尿病学会編）。ヒューマログでは、当該単独投与が承認されており、単独投与と Basal-Bolus 療法で有効性及び安全性に大きな違いは認められていない（ヒューマログの平成 28 年 11 月 2 日付け審査報告書）。本剤はヒューマログ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る。ITRM 試験及び ITRN 試験において、Basal インスリン製剤併用下で本剤とヒューマログの有効性及び安全性を比較した結果、本剤群はヒューマログ群に対して HbA1c のベースラインからの変化量について非劣性が示されており、本剤とヒューマログの安全性プロファイルに臨床使用において問題となるような違いは認められなかった。以上を踏まえると、本剤においてもヒューマログと同様、本剤の単独投与による安全性に大きな懸念なく、有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。本剤はヒューマログ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、これまでにヒューマログにおいて単独投与と Basal-Bolus 療法で有効性及び安全性に大きな違いは認められていない。Basal-Bolus 療法実施中の患者を対象とした Basal インスリン製剤併用下の ITRM 試験及び ITRN 試験において、本剤とヒューマログの有効性及び安全性は、臨床使用において問題となるような違いは認められていない。以上を踏まえると、本剤の用法・用量を Basal インスリンとの併用に限定する必要はない。

7.R.5.4 CSII 療法について

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、ヒューマログのバイアル製剤と同様にインスリンポンプを用いた CSII 療法も設定した。CSII 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした海外 ITSI 試験¹⁵⁾において、インスリンポンプにより本剤又はヒューマログを投与したときの適合性を評価した。その結果、主要評価項目である投与 6 週間のクロスオーバー期における注入セットの不具合¹⁶⁾の発現件数は、本剤投与時で 0.03 件/30 日 (4.1%、2/49 例 2 件)、ヒューマログ投与時で 0.05 件/30 日 (6.3%、3/48 例 3 件) であり、いずれも注射セットの不具合の理由は「インスリンポンプの注射遮断アラーム」であった。注入セットの早期交換は、本剤投与時に 1.13 件/30 日 (65.3%、32/49 例 77 件)、ヒューマログ投与時に 0.78 件/30 日 (52.1%、25/48 例 52 件) であり、そのうち「注射部位疼痛又は発赤」による注入セットの早期交換は、本剤投与時で 0.32 件/30 日 (24.5%、12/49 例 22 件)、ヒューマログ投与時で 0.02 件/30 日 (2.1%、1/48 例 1 件)、「注入セット注入遮断の疑い (原因不明の高血糖)」による注入セットの早期交換は、本剤投与時で 0.26 件/30 日 (30.6%、15/49 例 18 件)、ヒューマログ投与時で 0.14 件/30 日 (16.7%、8/48 例 9 件) と、いずれもヒューマログ投与時と比べて本剤投与時で高かったが、その他の理由による注入セットの早期交換の発現件数に大きな違いは認められなかった。

有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時で 46.9% (23/49 例) 及び 26.5% (13/49 例)、ヒューマログ投与時で 18.8% (9/48 例) 及び 12.5% (6/48 例) であり、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で高かった。多く認められた有害事象は注射部位反応に関連する事象で、当該事象の発現割合は、本剤投与時で 38.8% (19/49 例)、ヒューマログ投与時で 12.5% (6/48 例) であり、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で高かった。そのうち多く認められた事象 (PT) は、注射部位疼痛 (本剤投与時 18.4% (9/49 例 13 件)、ヒューマログ投与時 4.2% (2/48 例 3 件))、注射部位反応 (本剤投与時 18.4% (9/49 例 49 件)、ヒューマログ投与時 8.3% (4/48 例 5 件)) であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止に至った有害事象は認められず、いずれも治験薬の投与量の変更もなく治験期間中に消失した。また、死亡例は及び治験中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は本剤投与時に 1 例 (低血糖)、ヒューマログ投与時に 1 例 (低血糖) に認められ、いずれも副作用と判断された。

低血糖の発現状況について、ITSI 試験の試験デザインはクロスオーバー試験のため、各投与での投与 4~6 週間の発現状況を比較したところ、重症低血糖以外はヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で高かった (表 57)。投与 6 週間の重症低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤投与時で 0.18 件/人・年 (1/49 例 1 件)、ヒューマログ投与時で 0.18 件/人・年 (1/48 例 1 件) であり、1 型糖尿病患者にお

¹⁵⁾ CSII 療法を行っている外国人 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 48 例) を対象に、本剤の CSII における適合性及び安全性を検討するため、ヒューマログを対照とした無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、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 CSII 療法を実施中の 18 歳以上の 1 型糖尿病患者で、①~③の選択基準を満たすものとされ、血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超える患者は除外された (①スクリーニング時の 6 カ月以上前から CSII 療法を実施しており、30 日以上前から同じ超速効型インスリン製剤及び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用いて CSII 療法を実施して、インスリン投与量の合計は 1.2 単位/kg 以下、②スクリーニング時の HbA1c が 8.5%以下、③BMI が 35.0 kg/m²以下)。

本試験は、スクリーニング期 (1 週間)、導入期 (2 週間)、クロスオーバー期 (各期 6 週間)、後観察期 (4 週間) から構成され、クロスオーバー期の各期の間に休薬期間は設定されなかった。

用法・用量は、導入期では、スクリーニング時にヒューマログの投与を受けていない場合は、ヒューマログに切り替えることとされた。各クロスオーバー期では、盲検下で本剤又はヒューマログを、インスリンポンプを使用して 6 週間皮下投与とされ、Bolus インスリンとしての投与は通常 1.5 単位/min で食前 (食事開始の 0~2 分前) とされた。クロスオーバー期の各期の最初の 4 週間は、目標血糖値 (空腹時は 80~110 mg/dL 未満 (目標値: 100 mg/dL)、食後 1~2 時間時は 180 mg/dL 未満、就寝前は 90~130 mg/dL でかつ低血糖 (血糖値 70 mg/dL 以下) が認められない) に達するよう、インスリンポンプの設定を調整することとされ、その後 2 週間はインスリンポンプの設定が概ね安定するように調節することとされた。

¹⁶⁾ インスリンポンプの注入遮断アラーム又は原因不明の高血糖 (インスリンポンプによる補正ボーラス投与後 1 時間以内に低下しない 250 mg/dL を超える高血糖) のため早期交換となる注入セットの不具合

る CSII 療法での重症低血糖の単位時間あたりの発現件数は、インスリン頻回注射法と比べて大きな差異はなかった（ITRM 試験の投与 26 週までの重症低血糖の単位時間あたりの発現件数：本剤食前投与群 0.16 件/人・年、ヒューマログ群 0.18 件/人・年）。

表 57 投与 4～6 週までの低血糖の発現状況（ITSI 試験：安全性解析対象集団^{a)}）

事象名	本剤投与時（49 例）	ヒューマログ投与時（48 例）
すべての低血糖 ^{b)}	83.0 (39)	70.2 (33)
	88.9 [163]	64.0 [115]
重症低血糖 ^{c)}	0 (0)	2.1 (1)
	0 [0]	0.56 [1]
血糖値確定低血糖 ^{d)}	83.0 (39)	68.1 (32)
	76.3 [140]	56.2 [101]
確定症候性低血糖 ^{e)}	70.2 (33)	57.4 (27)
	60.5 [111]	46.2 [83]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：人・年あたりの発現件数 [発現件数]

- a) 無作為に割り付けられた被験者（49 例）のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者が対象とされた。
- b) 低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が確認された低血糖及び血糖値が確認できない症候性低血糖（重症低血糖を含む）
- c) 回復処置に第三者の介助が必要な場合
- d) 低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- e) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合

有効性について、ベースライン及び投与 4～6 週時の食後 1 時間の血糖値上昇幅は、本剤投与時で 13.87 ± 23.38 mg/dL (36 例) 及び 15.31 ± 20.56 mg/dL (32 例)、ヒューマログ投与時で 13.87 ± 23.38 mg/dL (36 例) 及び 21.26 ± 17.34 mg/dL (33 例) であり、投与 4～6 週時の 24 時間の血糖値が 71～140 mg/dL の範囲であった時間は、本剤投与時で 635.87 ± 179.98 min (46 例)、ヒューマログ投与時で 599.65 ± 219.78 (47 例) であった。また、ベースライン及び投与 6 週時のインスリン投与量について、Basal インスリン投与量、Bolus インスリン投与量及びインスリン投与量の合計いずれにおいても、本剤投与時とヒューマログ投与時で大きな違いは認められなかった。

以上より、インスリンポンプの適合性は本剤とヒューマログで大きな差はなく、本剤は、ヒューマログと同様のインスリンポンプの設定及びインスリン投与量を用いることで、血糖コントロールを失うことなく安全に切り替えることが可能であった。したがって、CSII 療法が適応となる日本人糖尿病患者においても本剤の CSII 療法による安全性が特に懸念されるわけではないと考えられ、本剤の用法・用量に CSII 療法を含めることは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。本剤はヒューマログ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、ヒューマログのバイアル製剤の用法・用量には CSII 療法も含まれている。本剤の CSII 療法に関する安全性を主に検討した海外 ITSI 試験において、注入セットの不具合の発現状況は、本剤投与時とヒューマログ投与時で大きな違いはなかった。注射部位反応に関連する事象及び低血糖の発現割合等は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で高い傾向が認められたが、注射部位反応に関連する事象はいずれも投与量の変更等の特段の処置なく回復しており、検討例数は限られているが、重症低血糖の発現件数は、各投与時で違いは認められなかった。さらに、ITSI 試験の各投与期が 6 週間と短いことから評価に限界はあるが、血糖値に関する有効性の評価項目及びインスリン投与量について、各投与時で大きな違いはなかった。以上を踏まえ、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も考慮すると、現時点で本剤の CSII 療法を敢えて制限するような状況ではないと考えることから、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 療法を含めることは可能である。ただし、上記の ITSI 試験の特に安全性に関する結果

について添付文書において情報提供するとともに、現時点では日本人患者における情報も含めて本剤の CSII 療法に関する情報は限られていることから、製造販売後には本剤の 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。低血糖は糖尿病患者のインスリン療法で最もよくみられる注意すべき事象であり、重症低血糖は、意識消失、痙攣発作、更には死亡等の重大な転帰につながる可能性があることから、本剤の投与に際して特に検討すべき懸念事項は重症低血糖であると考え、重症低血糖に対する追加の安全性監視活動として製造販売後データベース調査を実施する予定である。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、重症低血糖に着目して追加の安全性監視活動を実施する方針は適切と考えるが、本剤の CSII 療法の安全性を検討した海外 ITSI 試験において、低血糖の単位時間あたりの発現件数等はヒューマログ投与時と比べて本剤投与時で高い傾向が認められていることを踏まえると、当該調査において頻回注射法等の情報も含めて収集し、本剤の重症低血糖のリスクについて、投与方法別での検討も含めて確認できる計画とすることが適切と考える。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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。本品目は、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2年2月6日

申請品目

[販 売 名] ①ルムジェブ注カート、②同注ミリオペン、③同注ミリオペン HD、④同注 100 単位/mL

[一 般 名] インスリン リスプロ（遺伝子組換え）

[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 平成 31 年 3 月 29 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 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（ITRM 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ヒューマログ群に対する非劣性が示されており、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。また、Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（ITRN 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、本剤食前投与群のヒューマログ群に対する非劣性が示されており、本剤の有効性は示されている（なお、試験結果を踏まえた本剤の推奨投与タイミングについては、「1.4 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 型糖尿病及び 2 型糖尿病の診断及び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、全集団における各部分集団間の比較検討から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く、日本人部分集団でも同様の傾向であったことを確認した。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、日本人部分集団におけ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。

1.2 安全性について

1.2.1 低血糖について

機構は、以下のように考えた。ITRM 試験及び ITRN 試験成績から、本剤食前投与及び本剤食後投与とヒューマログ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、本剤の作用発現はヒューマログと比較して速く、ITRN 試験において食事開始後早期の低血糖の発現状況は、ヒューマログ群と比べて本剤食前投与群で多い傾向が認められている。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、これまで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を行った上で、本剤投与後の低血糖は他の Bolus インスリンと比べて早く起こる可能性がある旨を添付文書等において注意喚起することが適切と考えた。

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「1.4 用法・用量について」の項を参照）。

1.3 効能・効果について

機構は、1 型糖尿病患者を対象とした ITRM 試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした ITRN 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考えることから、本剤の効能・効果を「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。

1.4 用法・用量について

1.4.1 投与タイミングについて

機構は、以下のように考えた。1 型糖尿病患者を対象とした ITRM 試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした ITRN 試験成績から、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ヒューマログ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ヒューマログ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。また、ITRN 試験では本剤食後投与群は設定されていないが、ITRM 試験で本剤食後投与も含めて本剤の有効性及び安全性が確認されており、ITRM 試験と ITRN 試験で本剤食前投与の有効性及び安全性の結果に明らかな違いは認められていないことを踏まえると、2 型糖尿病においても本剤食後投与の有効性は期待できる。

一方、ITRM 試験において、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量はヒューマログ群及び本剤食前投与群と比較して本剤食後投与群で劣る傾向が示唆され、食後血糖についても、ベースラインから投与 26 週時までの食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖上昇幅の変化量等は、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。したがって、本剤の用法として、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し、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は適切である。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、本剤の食前投与のタイミングは、従来の超速効型インスリン製剤とは異なることがわかりやすいよう、本剤の用法において「食事開始時」と表記すること、また、用法・用量に関連する注意の項において、食事の開始時間と本剤の投与タイミングに関して注意喚起することは適切である。ただし、食事開始後の投与は、臨床試験での規定も考慮し、食事中であっても食事開始時点から 20 分以内に投与

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した上で、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。

1.4.2 用量について

機構は、以下のように考えた。臨床薬理試験において、本剤とヒューマログを同単位で投与した際にグルコースクランプ施行下での総グルコース注入量は同程度であった。また、ITRM 試験及び ITRN 試験の主要投与期において、ヒューマログと同量で本剤に切り替えた際の切替え前後の Bolus インスリン投与量の推移は本剤群とヒューマログ群で同程度であり、切替え後の低血糖の発現状況は、導入期からヒューマログを継続投与したヒューマログ群と比較して本剤群で多い傾向は認められていない。さらに、投与 26 週時のインスリン投与量の合計も本剤群とヒューマログ群で同程度であった。以上を踏まえると、本剤の用量はヒューマログと同様に設定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。

1.4.3 単独投与について

機構は、以下のように考えた。本剤はヒューマログ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、これまでにヒューマログにおいて単独投与と Basal-Bolus 療法で有効性及び安全性に大きな違いは認められていない。Basal-Bolus 療法実施中の患者を対象とした Basal インスリン製剤併用下の ITRM 試験及び ITRN 試験において、本剤とヒューマログの有効性及び安全性は、臨床使用において問題となるような違いは認められていない。以上を踏まえると、本剤の用法・用量を Basal インスリンとの併用に限定する必要はないと考えた。

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。

1.4.4 CSII 療法について

本剤はヒューマログ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、ヒューマログのバイアル製剤の用法・用量には CSII 療法も含まれている。本剤の CSII 療法に関する安全性を主に検討した海外 ITSI 試験において、注入セットの不具合の発現状況は、本剤投与時とヒューマログ投与時で大きな違いはなかった。注射部位反応に関連する事象及び低血糖の発現割合等は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で高い傾向が認められたが、注射部位反応に関連する事象はいずれも投与量の変更等の特段の処置なく回復しており、検討例数は限られているが、重症低血糖の発現件数は、各投与時で違いは認められなかった。さらに、ITSI 試験の各投与期が 6 週間と短いことから評価に限界はあるが、血糖値に関する有効性の評価項目及びインスリン投与量について、各投与時で大きな違いはなかった。

以上を踏まえ、機構は、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も考慮すると、現時点で本剤の CSII 療法を敢えて制限するような状況ではなく、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 療法を含めることは可能と考えた。ただし、上記の ITSI 試験の特に安全性に関する結果について添付文書において情報提供するとともに、現時点では日本人患者における情報も含めて本剤の CSII 療法に関する情報は限られていることから、製造販売後には本剤の 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、1.4.1～1.4.4 項での議論を踏まえ、用法・用量を以下のように整備し、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]

(ルムジェブ注カート、同注ミリオペン、同注ミリオペン HD の場合)

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

(ルムジェブ注 100 単位/mL の場合)

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 本剤は、ヒューマログ注と比べて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うえで、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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、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 58 に示す安全性検討事項を設定すること、表 59 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 58 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
・ 重症低血糖 ・ 全身性過敏症反応	・ 投与過誤	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 59 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
・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査（重症低血糖）	・市販直後調査による情報提供 ・投与タイミングに関する医療従事者向け資材の作成と提供 ・投与タイミングに関する患者向け資材の作成と提供

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
5	24～25	母胎の機能に関する試験	母体の機能に関する試験
27 32	表 23 表 31	注釈 a) 1 時間後の血糖値から	1 時間又は 2 時間後の血糖値から
29	6～8	本剤食前投与群 19 例（低血糖 19 例）、本剤食後投与群 14 例（低血糖 12 例、低血糖性意識消失、低血糖昏睡、各 1 例）及びヒューマログ群 23 例（低血糖 22 例、低血糖性意識消失 1 例）	本剤食前投与群 18 例（低血糖 18 例）、本剤食後投与群 10 例（低血糖 9 例、低血糖昏睡 1 例）及びヒューマログ群 19 例（低血糖 19 例）
29	11	本剤食前投与群 5.4%（24/443 例）、ヒューマログ群 8.4%（36/424 例）	本剤食前投与群 5.4%（23/427 例）、ヒューマログ群 8.5%（35/412 例）
33	表 33	いずれかの投与群で 3%以上に発現した	いずれかの投与群で 5%以上に発現した
33	表 33	上気道感染	上気道の炎症
37	7	血糖値上昇幅も、	血糖値上昇幅の変化量も、

3. 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

3.1 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。

3.2 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（CTD5.3.5.1.1.1、CTD5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（層別因子の誤登録）

4. 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]

①②③

通常、成人では1回2～20単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

④

通常、成人では1回2～20単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

(下線部変更)

[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 versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BG ΔAUC	Change from baseline glucose area under the concentration versus time curve	ベースラインで補正したグルコースの濃度－時間曲線下面積
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
Early 50%t _{Rmax}	Early half-maximal glucose infusion rate before time to maximum glucose infusion rate	最大グルコース注入速度の 50%に到達する時間
Early 50% t _{max}	Time to early half-maximal drug concentration	C _{max} の半分の濃度に到達する時間
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
FITC	Fluorescein isothiocyanate	フルオレセイン イソチオシアネート
GIR	Glucose infusion rate	グルコース注入速度
G _{tot}	Total amount of glucose infused	総グルコース注入量
HbA1c	Hemoglobin A1c	糖化ヘモグロビン A1c
■■■■■	■■■■■	■■■■■
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 デテムル（遺伝子組換え）
■■■■■	■■■■■	■■■■■
IGlar	－（該当なし）	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
LOCF	Last observation carried forward	－（該当なし）
LC-MS-MS 法	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
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 hagedorn insulin	中間型インスリン
PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RBA	Radioligand binding assay	放射性リガンド結合測定
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定
R _{max}	Maximum glucose infusion rate	最大グルコース注入速度
■■■■-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
■■■■■	■■■■■	■■■■■
SMBG	Self-measured blood glucose	血糖自己測定
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
t _{max}	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug	最高血中濃度到達時間

	administration	
T _{onset}	Time to onset of insulin action	インスリン作用発現時間
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
ヒューマログ	－（該当なし）	ヒューマログ注
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
本剤	－（該当なし）	ルムジェブ注
本薬	－（該当なし）	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
メトホルミン	－（該当なし）	メトホルミン塩酸塩