

審議結果報告書

令和 8 年 1 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] キーンズ配合注 フレックスタッチ
[一 般 名] インスリン イコデク（遺伝子組換え）／セマグルチド
（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 2 月 27 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 1 月 23 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、薬事審議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、再審査期間は残余期間（令和 14 年 6 月 23 日まで）、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8年1月9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] キーンズ配合注 フレックスタッチ
[一般名] インスリン イコデク（遺伝子組換え）／セマグルチド（遺伝子組換え）
[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年2月27日
[剤形・含量] 1筒（1 mL）中にインスリン イコデク（遺伝子組換え）700単位及びセマグルチド（遺伝子組換え）2.0 mgを含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
[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2型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、以下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。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、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

インスリン療法が適応となる2型糖尿病

[用法及び用量]

通常、成人には、40ドーズ（インスリン イコデク/セマグルチドとして40単位/0.114 mg）を開始用量として週1回皮下注射する。その後は患者の状態に応じて適宜増減するが、週350ドーズ（インスリン イコデク/セマグルチドとして350単位/1.0 mg）を超えないこと。なお、本剤の用量単位である10ドーズには、インスリン イコデク10単位及びセマグルチド0.029 mgが含まれる。

[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7年12月3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] キーンズ配合注 フレックスタッチ
[一 般 名] インスリン イコデク (遺伝子組換え) /セマグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年2月27日
[剤形・含量] 1筒 (1 mL) 中にインスリン イコデク (遺伝子組換え) 700 単位及びセマグルチド (遺伝子組換え) 2.0 mg を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2型糖尿病

[申請時の用法・用量]

通常、成人では、週1回40~180ドーズ (インスリン イコデク/セマグルチドとして40単位/0.114 mg ~180単位/0.514 mg) を皮下注射する。ただし、週1回40ドーズから開始し、患者の状態に応じて適宜増減するが、週350ドーズ (インスリン イコデク/セマグルチドとして350単位/1.0 mg) を超えないこと。なお、本剤の用量単位である10ドーズには、インスリン イコデク10単位及びセマグルチド0.029 mg が含まれる。

[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	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	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	8
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	11
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	43
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	43

[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、インスリンアナログであるインスリン イコデク（遺伝子組換え）（Iico）と GLP-1 アナログであるセマグルチド（遺伝子組換え）（Sema）が固定比率（Iico 10 単位/Sema 0.029 mg）で配合された週 1 回皮下投与の注射剤である。

本邦においては、各有効成分を含有する製剤が申請者により製造販売されており、Iico 製剤（販売名：アウイクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位他）は 2024 年 6 月に「インスリン療法が適応となる糖尿病」の効能・効果にて承認されている。また、Sema 製剤（注射剤）（販売名：オゼンピック皮下注 2 mg）は 2018 年 3 月に、Sema 製剤（錠剤）（販売名：リベルサス錠 3 mg 他）が 2020 年 6 月に、いずれも「2 型糖尿病」の効能・効果にて承認されている。その他に、Sema 製剤（注射剤）（販売名：ウゴービ皮下注 0.25 mg SD 他及びウゴービ皮下注 0.25 mg ペン 1.0MD 他）が肥満症に関する効能・効果にて承認されている。

2 型糖尿病に対する薬物治療の 1 つとして、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法が行われており、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬を固定比率で配合した 1 日 1 回投与の注射剤も本邦で承認されている（ゾルトファイ配合注フレックスタッチ及びソリクア配合注ソロスター）。

本剤は、Iico/Sema として 10 単位/0.029 mg～350 単位/1.0 mg までの範囲で 10 単位/0.029 mg 毎に個々の患者の状態に応じて用量調節が可能な週 1 回投与の注射剤である。既存の 1 日 1 回投与の Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合剤による治療や Basal インスリンと週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬の併用による治療等と比較して、本剤による治療では、注射回数が減少することから、治療の強化が必要とされる 2 型糖尿病患者における治療負担が軽減され、アドヒアランス及び治療継続率の向上による血糖マネジメントの改善が期待される。

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 2 型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。

海外において本剤は、2 型糖尿病に係る効能・効果で 2025 年 11 月に欧州で承認された。

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

2.1.1 インスリン イコデク（遺伝子組換え）

本剤の製造に使用する原薬は、既承認の Iico 製剤に用いられている原薬と、製造方法並びに規格及び試験方法の一部が異なる。

本剤の製造に使用する原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（既承認の Iico 製剤に用いられている原薬の製法を既承認製法、本剤に用いられている原薬の製法を製法 A 及び申請製法とする）。なお、第 III 相試験には製法 A 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 既承認製法と製法 A 及び申請製法：██████の██████方法の変更
- 製法 A から申請製法：一部の工程を行う製造所の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

既承認の Iico 製剤に用いられている原薬の規格及び試験方法から、純度試験（██████）の追加及び生物活性の規格値の変更が行われている。

2.1.2 セマグルチド（遺伝子組換え）

本剤の製造に使用する原薬は、既承認の Sema 製剤（注射剤）に用いられている原薬と、製造方法、規格及び試験方法の一部並びに有効期間が変更されている。製造方法については、酵母株が既承認の Sema 製剤（錠剤）と同じ延長セマグルチド前駆体を発現する酵母株に変更され、セマグルチド前駆体への開裂反応工程が導入されている。なお、第 III 相試験には変更前及び変更後の原薬を用いて製造された製剤が使用された。規格及び試験方法については、純度試験（宿主細胞由来タンパク質）の試験方法及び規格値並びに比活性の試験方法が変更されている。有効期間は、変更後の原薬の長期保存試験の結果に基づき、■ カ月とされた。変更前後の原薬について、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラス製カートリッジ（1 mL）中に Ico 700 単位及び Sema 2 mg を含有する注射剤である。製剤には、酢酸亜鉛、フェノール、m-クレゾール、濃グリセリン、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、予め薬液が充てんされた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である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤化（原薬の溶解・薬液調製）、充てん（無菌ろ過・充てん）、ペン型注入器への組込み、包装・表示・試験及び保管工程からなる。重要工程は、製剤化及び充てん工程とされている。

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

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、原薬及び添加剤の溶解・混合方法の変更、製造所及び製造スケールの変更である。

これらの製法変更時には、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。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（Ico 及び Sema）、性状、確認試験（Ico（■-UHPLC、■）及び Sema（■-UHPLC））、pH、純度試験（■-UHPLC、■-UHPLC）、亜鉛含量（■法）、フェノール及び m-クレゾールの確認試験及び含量（■-UHPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、注入量精度並びに定量法（■-UHPLC）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 1 のとおりである。

表1 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3°C	18 カ月 ^{b)}	積層ゴム ^o ディスク付属アルミニウム製キャップ及び ^o ゴム製プランジヤー付きのガラス製カートリッジ
加速試験	3	25±2°C	6 カ月	
加速試験	3	30±2°C	3 カ月	
光安定性試験	1 ^{a)}	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 製法 A で製造された Ilco 及び既承認製法で製造された Sema を用いて、申請製法で製造された製剤

b) ^o カ月まで安定性試験継続中。

c) ^o ゴム（薬液と接触する）と ^o ゴムの 2 層で構成される。

長期保存試験では、含量 (Ilco 及び Sema) の低下傾向、^o-UHPLC における親水性関連物質 (Ilco)、疎水性関連物質 (Ilco)、疎水性不純物 (Ilco)、親水性不純物 (Sema)、疎水性不純物 1 (Sema)、疎水性不純物 2 (Sema) 及び不純物の合計 (Sema) の増加傾向、^o-UHPLC における HMWP の増加傾向、並びに m-クレゾール及びフェノールの含量の低下傾向が認められたが、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、長期保存試験で認められた変化に加えて、^o-UHPLC における親水性不純物 (Ilco) の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、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、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安定であった。

以上より、有効期間は、一次容器として、^o ゴムを接液面とする積層ゴムディスク付属アルミニウム製キャップ及び^o ゴム製プランジヤー付きのガラス製カートリッジを用い、専用ペン型注入器による遮光下、2～8°Cで保存するとき、18 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

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、重要工程パラメータの特定及び管理戦略の設定がなされた。

- CQA の特定：

製剤の CQA：Ilco の持続性、Ilco のオリゴマー化、採取容量、注入量精度、性状、不溶性異物、不溶性微粒子、Ilco の含量、Sema の含量、HMWP、Ilco の不純物及び関連物質（親水性不純物、親水性関連物質、疎水性不純物、疎水性関連物質）、Sema の不純物（親水性不純物、疎水性不純物 1、疎水性不純物 2、不純物の合計）、浸出物、pH、等張性、無菌、防腐剤含量、エンドトキシンを含む発熱性物質

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は「アウイクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位他」及び「オゼンピック皮下注 2 mg」の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。Iico は長時間作用型のインスリンアナログであり、Sema は GLP-1 受容体に作用してインスリン分泌を促進させ、いずれも血糖降下作用を有することから、これらの薬剤を併用投与することにより、各単剤投与時に比較してより強い血糖降下作用が期待される。本申請にあたり、Iico 又は Sema の単独投与時と比較してこれらを併用投与した際に血糖降下作用が増強すること等を確認した非臨床試験は実施されていないものの、両剤の作用機序に加え、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用は 2 型糖尿病の治療方法の 1 つとして既に医療現場で用いられていることも考慮すると、Iico と Sema を配合剤としたことについて薬理的な観点からは大きな問題はないと考える。

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

Iico と Sema の混合液又は Iico 及び Sema を併用してブタに単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、ラットを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、Iico と Sema の混合液を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。なお、Iico 及び Sema の分布、代謝、排泄等に関する資料については、「アウイクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位他」及び「オゼンピック皮下注 2 mg」の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。ブタにおける血漿中 Iico 及び Sema の濃度測定には LOCI 法（定量下限 Iico : 200 pmol/L、Sema : 100、500 又は 1000 pmol/L）が、ラットにおける血漿中 Iico の濃度測定には LOCI 法（定量下限 : 300 pmol/L）が、ラットにおける血漿中 Sema の濃度測定には LC-MS/MS 法（定量下限 : 2.0 nmol/L）が用いられた。また、ラットにおける血中の抗 Iico 抗体及び抗 Sema 抗体の検出には、RIA 法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-3)

雌性ブタに Iico と Sema の混合液又は Iico 及び Sema を併用して同時に単回皮下投与¹⁾したときの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 雌性ブタに Iico と Sema の混合液又は Iico 及び Sema を併用して同時に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与方法	用量 (Iico [nmol/kg]/ Sema [nmol/kg])	例数	Iico				Sema			
			C _{max} (nmol/L)	AUC _{inf} (nmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{max} (nmol/L)	AUC _{inf} (nmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
Iico と Sema の 混合液	2.5/0.292 ^{a)}	8	12.7±2.27	1015±177	13±11	49.9±8.4	1.65±0.285	146±29.0	6±3	59.2±6.4
	7.5/0.875 ^{a)}	8	49.1±4.36	3703±232	9±2	48.6±3.2	6.49±0.706	526±23.2	6±2	64.7±4.1
Iico 及び Sema の併用	7.5 ^{c)} /0.875 ^{d)}	7	53.6±22.1	4517±1902	13±7	48.0±4.1	3.65±9.19	488±45.0	22±12	63.5±7.8

平均値±標準偏差

a) Iico/Sema の濃度は 4100 nmol/mL / 2 mg/mL

c) Iico の濃度は 4100 nmol/mL

d) Sema の濃度は 1.3 mg/mL

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-2)

雄雌ラットに 1 週目は Sema を 1 日 1 回反復皮下投与し、2 週目以降は Iico と Sema の混合液を 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

1) Iico は首の右側、Sema は首の左側に同時に皮下投与された。

表3 Sema を1週間反復皮下投与した後、Iico と Sema の混合液を13週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (Iico[nmol/kg/日]/ Sema[mg/kg/日])	性別	例数	測定日	Iico			Sema		
				C _{max} (nmol/L)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (nmol·h/L)	C _{max} (nmol/L)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (nmol·h/L)
1週目：0/0.005 2週目以降：10.5/0.005	雄	3例/時点	2週目	119	—	1510	6.98	—	69.2
			14週目	147	—	3170	7.69	—	140
	雌	3例/時点	2週目	87.9	—	1390	7.13	12.2	104
			14週目	137	24.9	2630	9.10	11.6	139
1週目：0/0.015 2週目以降：31.5/0.015	雄	3例/時点	2週目	185	—	3300	18.8	9.76	308
			14週目	682	—	7230	23.8	15.5	400
	雌	3例/時点	2週目	186	—	3230	24.3	8.86	359
			14週目	532	—	9330	30.4	10.7	436
1週目：0/0.03 2～7週目：63/0.03 8週目以降：39/0.019 ^{a)}	雄	3例/時点	2週目	3460	—	6020	44.0	—	711
			14週目	5060	—	21800	34.5	14.1	659
1週目：0/0.021 2～7週目：45/0.021 8週目以降：39/0.019 ^{a)}	雌	3例/時点	2週目	3540	30.5	5490	37.0	9.18	552
			14週目	4590	26.5	19200	33.8	11.2	669

平均値（各測定時点の平均値から算出）、—：算出せず

a) 雌雄ラットで血中グルコース低値及び死亡が認められたこと（「5.1 反復投与毒性試験」の項を参照）から、投与8週目（投与50日目）から減量された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績を踏まえると、本剤投与時の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。なお、非臨床薬物動態試験（CTD4.2.2.2-3）において、Iico 及び Sema を併用して同時に異なる部位に単回皮下投与したときと比較して、Iico と Sema の混合液を単回皮下投与したときに、血漿中 Sema の C_{max} が増加し t_{max} が短縮する傾向が認められていることについては、ヒトにおける評価も踏まえて、「6.R.1 本剤投与時と Iico 製剤又は Sema 製剤単独投与時の薬物動態の異同について」の項で引き続き検討する。

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、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。

5.1 反復投与毒性試験

ラットを用いた13週間反復皮下投与毒性試験が実施された（表4）。主な所見として、血中グルコース低値、体重増加量低値の他、十二指腸、褐色脂肪組織、坐骨神経、精巣及び乳腺（雄）の組織学的変化が認められた。乳腺の所見（乳腺萎縮）は、Iico 又は Sema の単独投与時には認められていないが、体重減少はげっ歯類の雄で乳腺萎縮を伴うことが知られている（Toxicol Pathol 2012; 40(6 Suppl): 7S-39S）ことから、申請者は、当該所見は体重増加量低値に関連したものと説明している。その他の所見は Iico 又は Sema での既知の所見であった。ラットを用いた13週間反復皮下投与毒性試験における無毒性量（Iico/Sema として31.5 nmol/kg/日/0.015 mg/kg/日）での C_{max} 及び C_{average}（Iico: 607 nmol/L 及び 389 nmol/L、Sema: 27.1 nmol/L 及び 17.4 nmol/L）は、本剤の臨床最大用量（Iico/Sema として週1回350単位（2100 nmol）/1.0 mg）投与時の C_{max} 及び C_{average}（Iico: 415 nmol/L 及び 309 nmol/L、Sema: 49 nmol/L 及び 33 nmol/L）の推定値²⁾と比較して、Iico でそれぞれ約1.5及び約1.3倍、Sema でそれぞれ約0.6及び約0.5倍であった。

2) PPKモデル（「6.2.1 PPK解析」の項を参照）を用いて日本人参加者において推定された C_{max} 及び C_{average} の個別値の中で最も高い値とした。

表 4 反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (Ilco [nmol/kg/日]/ Sema [mg/kg/日])	主な所見	無毒性量 (Ilco [nmol/kg/日]/ Sema [mg/kg/日])	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	皮下	1週 (1回/日) + 13週 (1回/日) + 休薬6週	1週目 0/0、0/0.005、0/0.015、 0/0.03 (雄)、 0/0.021 (雌) 2週目～14週目 0/0 ^{b)} 、10.5/0.005、 31.5/0.015、 63/0.03→39/0.019 ^{c)} (雄)、 45/0.021→39/0.019 ^{c)} (雌)	死亡又は安楽死例：45/0.021 (雌 1/12 例)、63/0.03 (雄 1/12 例) ≥10.5/0.005：体重増加量低値、十二 指腸プルンナー腺肥大 ^{d)} 、坐骨神経軸 索変性 ^{e)} ≥31.5/0.015：血中グルコース低値、 乳腺萎縮 (雄) 63/0.03→39/0.019 (雄)：褐色脂肪組 織萎縮、精巣精細管変性・萎縮 45/0.021→39/0.019 (雌)：褐色脂肪組 織萎縮、緩徐呼吸 ^{f)} 、平伏姿勢 ^{f)} 、異 常冷感 ^{f)} 回復性：あり (精巣精細管変性・萎縮 及び乳腺萎縮は除く)	31.5/0.015	4.2.3.2-2

a) 1週目は Sema が単独で投与され、2週目以降は Ilco と Sema の混合液が投与された。

b) 1.32 mg/mL フェノール、1.08 mg/mL m-クレゾール、19.5 mg/mL 濃グリセリン及び 1.17 mg/mL 塩化ナトリウムを含む水溶液 (pH 7.4)

c) 雌雄ラットで血中グルコース低値及び死亡が認められたことから、投与 8週目 (投与 50日目) から減量された。

d) 炎症及び細胞傷害を伴わなかったため毒性学的意義は低いと判断された。

e) Ilco/Sema として 31.5/0.015 mg/kg/日以下の群で認められた所見は軽微なことから毒性学的意義は低いと判断された。

f) 減量前に認められた。

5.2 局所刺激性試験

ミニブタを用いた局所刺激性試験が実施された (表 5)。本剤投与後の注射部位反応は対照 (溶媒又は生理食塩水) 群と同程度であり、申請者により本剤皮下投与時の局所忍容性は良好であると判断された。

表 5 局所刺激性試験の概略

試験系	投与経路	試験方法 ^{a)}	主な所見	添付資料 CTD
雌ミニブタ (Göttingen)	皮下	本剤 [Ilco/Sema として 4200 nmol/ 2.0 mg/mL]、溶媒 ^{b)} 又は生理食塩水 100 µL を反復投与 (28日間、1回/週、合計4回) し、肉眼観察及び病理組織学的検査を実施	皮下出血、混合性炎症細胞浸潤、皮下脂肪組織 限局性組織球浸潤、線維症、出血 本剤、本剤の溶媒及び生理食塩水で所見に明ら かな差はなし	4.2.3.6-1

a) 本剤群では、忍容性を高めるために Sema (0.2 mg/回) が本剤投与開始 14、10 及び 3 日前並びに投与開始 7 日目に投与された。

b) 5.65 mg/mL フェノール、1.08 mg/mL m-クレゾール、15 mg/mL 濃グリセリン及び 1.17 mg/mL 塩化ナトリウムを含む水溶液 (pH 7.4)

5.R 機構における審査の概略

機構は、Ilco と Sema の混合液投与による毒性試験で認められた所見は、概ね各単剤投与時に認められた既知の所見であったことを踏まえ、毒性学的観点から、本剤の臨床使用時において新たな懸念が認められる可能性は低いと判断した。

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

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験では、市販予定製剤と同一処方方の製剤が使用された。

ヒト血清中 Ilco 濃度測定には LOCI 法 (定量下限：200 又は 500 pmol/L) が用いられ、ヒト血漿中 Sema 濃度測定には LC-MS/MS 法 (定量下限：0.250 又は 0.729 nmol/L) が用いられた。ヒト血清中抗 Ilco 抗体及び抗 Sema 抗体の検出には、RIA 法が用いられた。

なお、以降においては、特記するものを除き、例えば NN1535-4359 試験を 4359 試験と記載するように、試験番号「NN1535-」を省略して記載する。

6.1.1 相対的 BA 試験 (CTD5.3.3.2-2 : 4359 試験<2019年1月~10月>参考資料、CTD5.3.3.2-1 : 4710 試験<2022年6月~2023年4月>参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者 (目標治験参加者数 : 30 例 (4359 試験) 又は 20 例 (4710 試験)) を対象に、本剤投与時と Ico 製剤又は Sema 製剤 (注射剤、販売名 : オゼンピック皮下注 2 mg、以下同様) 単独投与時の薬物動態、薬力学的相互作用及び安全性を比較検討するため、無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、4359 試験では本剤を Ico/Sema として 175 単位/0.5 mg、Ico 製剤を 175 単位、Sema 製剤を 0.5 mg、4710 試験では本剤を Ico/Sema として 40 単位/0.114 mg、Ico 製剤を 40 単位、Sema 製剤を 0.1072 mg、いずれも大腿部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 1~4 週間とされた。

無作為化され治験薬が投与された 31 例 (4359 試験) 又は 20 例 (4710 試験) が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤、Ico 製剤又は Sema 製剤をそれぞれ単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本剤、Ico 製剤又は Sema 製剤をそれぞれ単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

試験	投与製剤	用量	例数	Ico			Sema		
				C _{max} (nmol/L)	AUC _{inf} (nmol·h/L)	t _{max} (h)	C _{max} ^{b)}	AUC _{inf} ^{c)}	t _{max} (h)
4359	本剤	175 単位 /0.5 mg ^{a)}	30	106 (25.2)	21969 (13.6)	23.8 [12.0, 71.8]	15 (24.3)	2769 (16.6)	12.0 [6.0, 23.8]
	Ico 製剤	175 単位	28	96 (21.8)	21338 (9.7)	23.8 [18.0, 119.9]	—	—	—
	Sema 製剤	0.5 mg	28	—	—	—	8 (17.2)	2522 (10.8)	84.0 [42.0, 145.1]
4710	本剤	40 単位 /0.114 mg ^{a)}	19	28.7 (24.7)	6162 (16.9)	24.0 [12.0, 96.0]	34 (20.2)	6432 (15.0)	12.0 [6.0, 48.0]
	Ico 製剤	40 単位	20	28.1 (19.2)	5922 (12.7)	24.0 [12.0, 72.0]	—	—	—
	Sema 製剤	0.1072 mg	20	—	—	—	24 (23.3)	6570 (15.0)	66.0 [36.0, 96.0]

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]、— : 該当せず

a) Ico/Sema としての用量

b) 単位は、4359 試験では nmol/L、4710 試験では nmol/L/mg (Sema の用量で補正)

c) 単位は、4359 試験では nmol·h/L、4710 試験で nmol·h/L/mg (Sema の用量で補正)

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、相対的 BA 試験 (4359 試験及び 4710 試験)、並びに国際共同第 III 相試験 (4591 試験及び 4592 試験) の成績を用いて実施された PPK 解析の結果が提出された。

6.2.1 PPK 解析 (CTD5.3.3.5-1)

2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験 4 試験 (相対的 BA 試験 : 4359 試験、4710 試験、国際共同第 III 相試験 : 4591 試験、4592 試験) より得られた血中 Ico 及び Sema 濃度データ [Ico : 1669 例 (性別 : 男性 1022 例、女性 647 例、人種/民族 : 日本人 171 例、外国人 1498 例) の 14027 点の血清中 Ico 濃度データ、Sema : 1367 例 (性別 : 男性 819 例、女性 548 例、人種/民族 : 日本人 163 例、外国人 1204 例) の

10246 点の血漿中 Sema 濃度データ]を用いて、PPK 解析が実施された(使用したソフトウェア:NONMEM (ver. 7.5.1))。

PPK 解析対象とされた治験参加者の各背景項目(平均値[範囲]、以下同様)について、Iico の測定対象とされた治験参加者では年齢が 60.3 [22, 87] 歳、体重が 85.1 [40.7, 155.3] kg、BMI が 30 [17.8, 42.1] kg/m² であり、Sema の測定対象とされた治験参加者では年齢が 59.5 [22, 87] 歳、体重が 86.4 [40.7, 155.3] kg、BMI が 30.3 [18.1, 42.1] kg/m² であった。

基本モデルとして、Iico では一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが構築され、Sema では一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。Iico 及び Sema の C_{average} に対する共変量³⁾の影響がフルモデル法により検討され、体重が Iico 及び Sema の薬物動態に影響を及ぼす変動要因として特定された。構築されたフルモデルにより、体重 83.5 kg の治験参加者に対する体重 60 kg 及び 116.5 kg の治験参加者の C_{average} は、それぞれ、Iico で 1.29 倍及び 0.78 倍、Sema で 1.33 倍及び 0.76 倍と推定された。

構築されたフルモデルを用いて、国際共同第 III 相試験(4591 試験及び 4592 試験)の治験参加者における治験薬投与期間終了時の薬物動態パラメータを推定した結果は表 7 のとおりであった。

表 7 国際共同第 III 相試験(4591 試験及び 4592 試験)の治験参加者における治験薬投与期間終了時の薬物動態パラメータ(推定値)

集団	例数	Iico			Sema		
		投与量 (単位)	C _{average} (nmol/L)	C _{max} (nmol/L)	投与量 (mg)	C _{average} (nmol/L)	C _{max} (nmol/L)
全体	978	160 [10, 360]	136 (59.7)	180 (59.8)	0.46 [0.03, 1.03]	15 (61.9)	21 (61.7)
日本人	110	140 [40, 350]	130 (47.8)	175 (48.1)	0.41 [0.11, 1]	14 (47.4)	20 (47.6)

幾何平均値(変動係数%)、投与量は中央値[範囲]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤投与時とIico製剤又はSema製剤単独投与時の薬物動態の異同について

相対的BA試験(4359試験及び4710試験)において、本剤投与時とIico製剤又はSema製剤単独投与時の薬物動態を検討したところ、本剤群とIico群の血清中Iicoの曝露量(C_{max}及びAUC_{inf})及び本剤群とSema群の血漿中SemaのAUC_{inf}は同程度であったものの、Sema群と比較して本剤群では血漿中SemaのC_{max}が増加しt_{max}が短縮する傾向が認められている(表6)。また、非臨床薬物動態試験(CTD4.2.2.2-3)においても同様に、Iico及びSemaを併用して同時に異なる部位に単回皮下投与したときと比較して、IicoとSemaの混合液を単回皮下投与したときに、血漿中SemaのC_{max}が増加しt_{max}が短縮する傾向が認められている(表2)。申請者は、当該傾向が認められた要因について、以下のように説明している。

皮下組織からの吸収経路は薬物の分子量に依存し、20 kDa 未満の分子は主に内皮細胞経由で急速に吸収される一方で、20 kDa より大きな分子は流れの遅いリンパ管経由で吸収されると考えられている(J Control Release 2020; 327: 117-28)。Iico 及び Sema はいずれも 20 kDa 未満であるが、タンパク結合率が 高く(99%超)、アルブミン(67 kDa)と結合することから[アウイクリ注フレックスタッチ総量 300 単

3) 以下に示す Iico 及び Sema の各 PK パラメータに対する各共変量が検討された。

- 見かけの全身クリアランス (CL/F) : 年齢 (18~64 歳、65~74 歳、75 歳以上)、体重、民族 (非ヒスパニック、ヒスパニック)、人種 (白人、黒人、中国人、日本人、その他のアジア人)、性別、腎機能障害の程度 (正常、軽度、中等度)、抗体価
- 見かけの分布容積 (V/F) : 体重
- 吸収速度定数 (Ka) : 投与製剤 (本剤、Iico 製剤、Sema 製剤)
- バイオアベイラビリティ (F) : 投与製剤 (本剤、Iico 製剤、Sema 製剤)、投与部位 (腹部、大腿部、上腕部)、Sema 原薬の製造方法 (変更前、変更後)、投与量

位他 審査報告書（令和 6 年 5 月 20 日付け）、オゼンピック皮下注 2 mg 審査報告書（平成 29 年 11 月 16 日付け）参照」、Ico 製剤又は Sema 製剤の単独投与時は、いずれも流れの遅いリンパ管経路で吸収されると考えられる。しかしながら、本剤投与時には、Icoの方がSemaよりもアルブミンに対する親和性が高い⁴⁾ことから、皮下組織においてアルブミンと結合するSemaに対してIcoによる競合的置換が生じて、Semaの一部がアルブミン非結合型となり、内皮細胞経路で急速に吸収されることで、Ico製剤又はSema製剤単独投与時と比較して血漿中SemaのC_{max}が増加しt_{max}が短縮したと考えられる。

機構は、以下のように考える。Sema製剤を単独投与したときと比較して、本剤を投与したときに血漿中SemaのC_{max}が増加しt_{max}が短縮した機序に関する申請者の説明は妥当と考える。なお、Ico製剤又はSema製剤単独投与時と比較したときの本剤の薬物動態の特徴を踏まえた本剤の用法・用量の適切性については、「7.R.4 用法・用量について」の項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 8 に示す国際共同第 III 相試験の成績が提出された。

表 8 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	4591	III	Basal インスリンで効果不十分な 2 型糖尿病患者	1288	本剤又は Ico 製剤を週 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	4592	III	GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者	681	本剤又は Sema 製剤 1.0 mg を週 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	4593	III	Basal インスリンで効果不十分な 2 型糖尿病患者	668	本剤を週 1 回皮下投与又は IGlax 製剤 (100 単位/mL) を 1 日 1 回及び IAsp 製剤を 1 日 2~4 回皮下投与	有効性 安全性

なお、以降においては、CGM により測定した皮下間質液中のグルコース濃度も血糖値と記載する。

7.1 Basal インスリンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-4 : 4591 試験<2022 年 6 月~2024 年 4 月>)

日本人を含む Basal インスリンによる治療で十分な血糖マネジメントが得られていない 2 型糖尿病患者⁵⁾ (目標治験参加者数 1290 例⁶⁾、各群 645 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、Ico 製剤を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、18 歳以上の 2 型糖尿病患者で、①~③の基準を満たすものとされた (①スクリーニング時の 90 日以上前から安定した用量の経口血糖降下薬⁷⁾を併用もしくは非併用下で Basal インスリン

4) アルブミンに対する解離定数 (Kd) は、Ico が 0.1 μmol/L、Sema が 1.0 μmol/L であった。

5) 日本、中国、台湾、韓国、イタリア、ポーランド、セルビア、ルーマニア、ブルガリア、クロアチア、ベルギー、フィンランド、ノルウェー、ポルトガル、米国、インド、南アフリカ、トルコ、メキシコ、オーストラリア

6) 主要評価項目 (ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量) について、Sema の 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (NN9535-3624/3625/4091/4092/4216/4339 試験) での中間事象の発現割合、及び IDeg/Lira の 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (NN9068-3912/3952/4166/4184 試験) での HbA1c 変化量の群間差を踏まえ、中間事象の発現割合を調整した群間差を -0.274%、標準偏差を 1.1% と仮定した場合、有意水準両側 5% の 2 標本 t 検定のもとで検出力 90% 以上を確保するために必要な症例数は 680 例 (各群 340 例) と算出された。さらに、副次評価項目 (ベースラインから投与 52 週までの体重変化量、レベル 2 又は 3 の低血糖の発現件数) で検出力 90% 以上を確保するために必要な症例数を 1290 例 (各群 645 例) と算出された。

7) メトホルミン、SU、グリニド、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン系薬剤及びこれらの経口血糖降下薬のみを含有する経口配合剤

製剤⁸⁾ 20～80 単位/日の投与を受けている⁹⁾、②スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下、③ BMI が 40.0 kg/m² 以下)。

本試験は、スクリーニング期間 (最長 2 週間)、治験薬投与期間 (52 週間) 及び後観察期間 (5 週間) から構成された。

用法・用量は、本剤又は Ico 製剤を週 1 回¹⁰⁾、大腿部、上腕部又は腹部に 52 週間皮下投与 (自己注射) とされた。本剤の初回投与量は Ico/Sema として 40 単位/0.114 mg とされた。Ico 製剤の初回投与量は、割り付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量をさらに 1.5 倍した量とされ、次週の投与量は割り付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量とされた¹¹⁾。その後は毎週、表 9 に示す投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節することとされた。なお、スクリーニング時に投与していた経口血糖降下薬は、SU、グリニド及び DPP-4 阻害薬を除き、試験期間を通して継続投与することとされ、SU、グリニド及び DPP-4 阻害薬は無作為割り付け時に投与を中止するとされた。

表 9 投与量調節アルゴリズム (4591 試験)

朝食前 SMBG 値 (mg/dL) ^{a)}	本剤の投与量 ^{b)} 調節	Ico 製剤の投与量調節
80 未満	10 単位/0.029 mg 減量	20 単位減量
80 以上 130 以下	変更なし	変更なし
130 超	10 単位/0.029 mg 増量	20 単位増量

a) 投与量調節前の 2 日間及び投与量調節日の朝食前 SMBG 値に基づき行われた。3 日間の朝食前の SMBG 値のうち最も低い値が 80 mg/dL 未満であった場合は減量し、減量に該当しない場合は 3 日間の朝食前の SMBG 値の平均値に基づき変更なし又は増量が判断された。

b) Ico/Sema としての量

無作為に割り付けられた 1291 例 [本剤群 646 例 (うち日本人 63 例)、Ico 群 645 例 (うち日本人 61 例)] 全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。このうち 1288 例 [本剤群 644 例 (うち日本人 63 例) 及び Ico 群 644 例 (うち日本人 61 例)] が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 69 例であり、その内訳は、本剤群 35 例 (同意撤回 28 例、追跡不能 4 例、死亡 2 例、施設閉鎖 1 例)、Ico 群 34 例 (同意撤回 24 例、追跡不能 7 例、死亡 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から投与 52 週時までの HbA1c 変化量は表 10 のとおりであり、本剤の Ico 製剤に対する優越性が示された。

8) Neutral Protamine Hagedom (NPH) インスリン、IDeg、IDet、IGlar (100 単位/mL 又は 300 単位/mL)

9) スクリーニング前の 14 日間以内の Bolus インスリン治療及び妊娠糖尿病に対する Bolus インスリン治療は許容された。

10) 投与時刻はいつでも良いが、毎週同じ曜日に週 1 回投与するとされた。投与予定日に投与できなかった場合、投与予定日から 3 日以内であれば気付いた時点で投与、投与予定日から 3 日を経過していれば、その回は投与せず、次回の投与予定日に投与するとされた。また、投与する曜日を変更する必要がある場合は、投与予定日の前後 3 日以内であれば変更することが可能とされ、次の投与までの間隔は 4 日以上とされた。

11) 投与量は 10 の倍数になるよう四捨五入された。

表10 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量 (4591試験：FAS)

	投与群	ベースライン		投与52週時		群間差 ^{a)} (本剤群-IICO群)	p値 ^{a)b)}
		ベースライン	投与52週時	ベースライン からの変化量 ^{a)}	ベースライン からの変化量 ^{a)}		
全体集団	本剤群 (646例)	8.22±0.83 (646)	6.63±0.73 (598)	-1.55±0.03	-0.66 [-0.76, -0.57]	<0.0001	
	IICO群 (645例)	8.22±0.84 (645)	7.32±0.87 (605)	-0.89±0.03			
日本人 部分集団	本剤群 (63例)	8.22±0.73 (63)	6.31±0.59 (63)	-1.97±0.08	-0.95 [-1.17, -0.72]	-	
	IICO群 (61例)	8.39±0.71 (61)	7.29±0.69 (60)	-1.03±0.08			

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）、変化量は最小二乗平均±標準誤差、群間差は最小二乗平均 [95%信頼区間]

a) 投与群、地域及びベースライン HbA1c を説明変数とした共分散分析により算出された。52週時の欠測値は、ベースライン及び中間事象（①2週間を超える割付治療以外のインスリン治療又は糖尿病治療薬の追加投与の開始、②割付治療の中止）が発現していない最終時点のデータ並びに中間事象発現の有無が同じ他の試験参加者のデータを用いて多重補完法により補完された。

b) 有意水準両側5%

ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移は、図1のとおりであった。

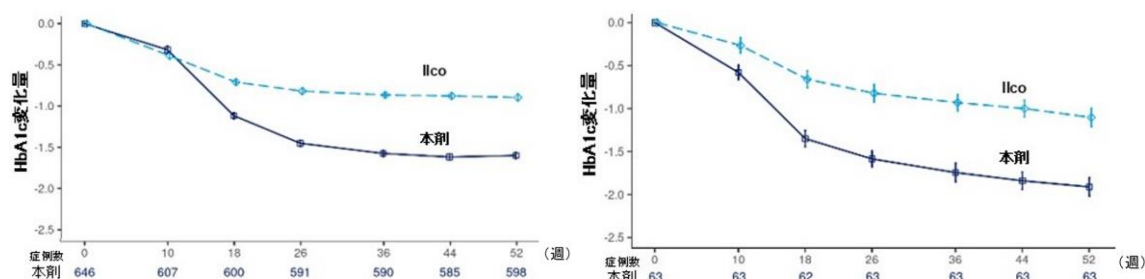


図1 投与52週時までのベースラインからのHbA1c変化量の推移
(4591試験：全体集団（左図）、日本人部分集団（右図）、FAS）（平均値±標準誤差）

投与52週時における主な副次評価項目等の結果は、表11のとおりであった。

表11 主な副次評価項目等の結果 (4591試験：FAS)

評価項目	全体集団		日本人部分集団		
	本剤群 (646例)	IICO群 (645例)	本剤群 (63例)	IICO群 (61例)	
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	156±51.0 (616)	154±53.1 (625)	142±33.1 (63)	142±39.3 (61)
	投与52週時の変化量	-34.2±54.2 (552)	-29.8±53.3 (572)	-27.1±41.8 (63)	-29.1±38.9 (59)
血糖値が70~180 mg/dL内の時間 (TIR) (%) ^{a)}	75.9±16.1 (481)	61.9±18.1 (488)	78.2±14.0 (63)	55.0±15.9 (55)	
血糖値が70 mg/dL未満の時間 (TBR) (%) ^{a)}	0.95±1.55 (481)	1.47±2.34 (488)	0.74±1.31 (63)	1.36±1.84 (55)	
血糖値が54 mg/dL未満の時間 (TBR) (%) ^{a)}	0.27±0.55 (481)	0.33±0.82 (488)	0.19±0.45 (63)	0.22±0.39 (55)	
血糖値が180 mg/dL超の時間 (TAR) (%) ^{a)}	23.2±16.3 (481)	36.7±18.7 (488)	21.0±14.4 (63)	43.7±16.7 (55)	
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%)	73.1 (437/598)	36.5 (221/605)	84.1 (53/63)	31.7 (19/60)	
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%)	49.5 (296/598)	17.5 (106/605)	66.7 (42/63)	10.0 (6/60)	
インスリン投与量 (単位/週) ^{b)}	170.6±83.3 (575)	366.5±225.5 (596)	156.0±75.6 (63)	325.5±184.1 (59)	
体重 (kg)	ベースライン	83.7±16.5 (646)	85.3±17.6 (645)	78.6±12.1 (63)	77.1±12.0 (61)
	投与52週時の変化量	-3.71±4.87 (606)	1.96±4.76 (610)	-2.81±3.43 (63)	2.31±3.02 (60)

平均値±標準偏差（評価例数）又は割合%（該当例数/評価例数）

a) 中国を除く参加国の試験参加者（本剤群：595例、IICO群：596例）における投与48週時から投与52週時までのCGMの結果に基づき算出された。

b) 投与50週時から投与52週時までの平均インスリン投与量

安全性について、全体集団及び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の発現割合はそれぞれ表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12 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
(4591 試験、全体集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (644 例)		Ico 群 (644 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	77.8 (501)	47.5 (306)	73.3 (472)	18.6 (120)
悪心	23.8 (153)	22.8 (147)	3.9 (25)	0.9 (6)
下痢	15.8 (102)	13.0 (84)	7.3 (47)	2.8 (18)
嘔吐	10.6 (68)	9.5 (61)	2.6 (17)	0.3 (2)
COVID-19	10.4 (67)	0.5 (3)	9.6 (62)	0.2 (1)
上気道感染	8.4 (54)	0 (0)	10.7 (69)	0 (0)
消化不良	6.8 (44)	5.9 (38)	1.6 (10)	0.3 (2)
糖尿病網膜症	6.4 (41)	2.0 (13)	5.4 (35)	0.6 (4)
便秘	6.1 (39)	4.7 (30)	1.2 (8)	0.6 (4)
上咽頭炎	5.9 (38)	0.2 (1)	7.9 (51)	0 (0)
浮動性めまい	5.9 (38)	3.0 (19)	3.0 (19)	1.6 (10)
食欲減退	5.9 (38)	5.4 (35)	0.2 (1)	0 (0)
頭痛	5.3 (34)	2.2 (14)	3.1 (20)	0.6 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

表 13 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
(4591 試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (63 例)		Ico 群 (61 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	77.8 (49)	41.3 (26)	85.2 (52)	29.5 (18)
悪心	15.9 (10)	12.7 (8)	3.3 (2)	1.6 (1)
下痢	12.7 (8)	7.9 (5)	8.2 (5)	3.3 (2)
COVID-19	12.7 (8)	0 (0)	13.1 (8)	0 (0)
上咽頭炎	9.5 (6)	0 (0)	18.0 (11)	0 (0)
嘔吐	9.5 (6)	7.9 (5)	1.6 (1)	0 (0)
糖尿病網膜症	9.5 (6)	1.6 (1)	9.8 (6)	3.3 (2)
発熱	7.9 (5)	0 (0)	6.6 (4)	0 (0)
便秘	6.3 (4)	6.3 (4)	3.3 (2)	1.6 (1)
胃食道逆流性疾患	6.3 (4)	0 (0)	3.3 (2)	1.6 (1)
腎嚢胞	6.3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	3.2 (2)	0 (0)	9.8 (6)	0 (0)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	6.6 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

死亡例は、本剤群 2 例 (心不全、心肺停止、各 1 例)、Ico 群 3 例 (死亡、心筋梗塞/肺炎、多臓器機能不全症候群/肺線維症、各 1 例) に認められたが、副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 59 例 (うち日本人 3 例)、Ico 群 69 例 (うち日本人 5 例) に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、表 14 のとおりであり、本剤群 7 例 [胃炎 2 例、胃腸炎、胃腸炎/糖尿病性胃不全麻痺、神経痛、失神、心不全/虚血性心筋症 (日本人)、各 1 例]、Ico 群 5 例 [低血糖 2 例、低血糖性意識消失/血中ブドウ糖減少、急性心不全 (日本人)、急性胆嚢炎、各 1 例] は副作用と判断された。

表 14 いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象 (4591 試験、全体集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (644 例)	IIco 群 (644 例)
すべての重篤な有害事象	9.2 (59)	10.7 (69)
胃腸炎	0.5 (3)	0.2 (1)
肋骨骨折	0.3 (2)	0.2 (1)
虚血性脳卒中	0.3 (2)	0.2 (1)
大腸ポリープ	0.3 (2)	0 (0)
胃炎	0.3 (2)	0 (0)
心不全	0.3 (2)	0.3 (2)
急性心筋梗塞	0.3 (2)	0.8 (5)
関節痛	0.3 (2)	0 (0)
肺炎	0 (0)	0.6 (4)
脳梗塞	0.2 (1)	0.3 (2)
低血糖性意識消失	0 (0)	0.3 (2)
腹痛	0 (0)	0.3 (2)
心筋梗塞	0.2 (1)	0.3 (2)
冠動脈疾患	0 (0)	0.6 (4)
冠動脈狭窄	0 (0)	0.5 (3)
心房細動	0 (0)	0.3 (2)
膵癌	0 (0)	0.3 (2)
末梢動脈閉塞性疾患	0.2 (1)	0.3 (2)
急性呼吸不全	0 (0)	0.3 (2)
急性胆嚢炎	0 (0)	0.3 (2)
胆石症	0 (0)	0.3 (2)
呼吸困難	0 (0)	0.5 (3)
低血糖	0 (0)	0.5 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

投与中止に至った有害事象は、本剤群 32 例 (日本人 0 例)、IIco 群 12 例 (日本人 0 例) に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、表 15 のとおりであり、本剤群 29 例 (悪心 8 例、高血糖、下痢、各 3 例、発熱/心拍数増加、悪心/腹痛、食欲減退、悪心/嘔吐/下痢、2 型糖尿病、上腹部痛/頭痛、そう痒症、悪心/嘔吐、下痢/腹痛/多尿/悪心、悪心/便秘、悪心/疲労/嘔吐、発疹、消化不良、疲労/下痢/悪心、高血糖/頭痛/咳嗽、各 1 例)、IIco 群 6 例 (体重増加 2 例、高血圧切迫症、過敏症、薬物過敏症、嘔吐、各 1 例) は、副作用と判断された。

表 15 いずれかの投与群で2例以上に発現した投与中止に至った有害事象 (4591 試験、全体集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (644 例)	IIco 群 (644 例)
	有害事象	有害事象
すべての投与中止に至った有害事象	5.0 (32)	1.9 (12)
悪心	2.3 (15)	0 (0)
下痢	0.9 (6)	0.2 (1)
高血糖	0.6 (4)	0.2 (1)
嘔吐	0.5 (3)	0.2 (1)
疲労	0.5 (3)	0 (0)
腹痛	0.3 (2)	0 (0)
頭痛	0.3 (2)	0 (0)
体重増加	0 (0)	0.3 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

低血糖の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 16 低血糖の発現状況 (4591 試験：安全性解析対象集団)

評価項目	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (644 例)	Ico 群 (644 例)	本剤群 (63 例)	Ico 群 (61 例)
レベル 2 又は 3 の低血糖	7.1 (46)	20.8 (134)	3.2 (2)	16.4 (10)
	13.77 [91]	62.62 [424]	2.90 [2]	36.34 [24]
レベル 3 の低血糖	0.2 (1)	0.6 (4)	0 (0)	0 (0)
	0.15 [1]	0.74 [5]	0 [0]	0 [0]
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	1.4 (9)	5.9 (38)	3.2 (2)	1.6 (1)
	2.12 [14]	11.22 [76]	2.90 [2]	1.51 [1]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]

レベル 2 の低血糖：血糖値が 54 mg/dL 未満

レベル 3 の低血糖 (重大な低血糖)：第三者による処置 (糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置) が必要な低血糖

夜間低血糖：午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した低血糖

7.2 GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-4 : 4592 試験 <2022 年 4 月～2024 年 1 月>)

日本人を含む GLP-1 受容体作動薬による治療で十分な血糖マネジメントが得られていない 2 型糖尿病患者¹²⁾ (目標治験参加者数 680 例¹³⁾、各群 340 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、Sema 製剤 (週 1 回皮下投与) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、18 歳以上の 2 型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた (①インスリン治療歴がない¹⁴⁾、②スクリーニングの 90 日以上前から安定した用量の経口血糖降下薬¹⁵⁾ を併用もしくは非併用下で糖尿病治療のために安定した用量の GLP-1 受容体作動薬¹⁵⁾ の投与を受けている、③スクリーニング時の HbA1c が 7.0% 以上 10.0% 以下、④BMI が 40.0 kg/m² 以下)。

本試験は、スクリーニング期間 (最長 2 週間)、治験薬投与期間 (52 週間) 及び後観察期間 (5 週間) から構成された。

用法・用量は、本剤又は Sema 製剤を週 1 回¹⁶⁾、大腿部、上腕部又は腹部に 52 週間皮下投与 (自己注射) とされた。本剤の初回投与量は Ico/Sema として 40 単位/0.114 mg とされ、その後は毎週、表 17 の投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節することとされた。Sema 製剤の開始用量は 0.25 mg とされ、4 週間後に 0.5 mg に、さらに 4 週間後に 1.0 mg に増量された。なお、スクリーニング時に投与していた GLP-1 受容体作動薬は無作為割付け時に投与を中止された。また、スクリーニング時に投与されていた経口血糖降下薬は、SU、グリニド及び DPP-4 阻害薬を除き、試験期間を通して同じ用量で継続投与することとされ、SU、グリニド及び DPP-4 阻害薬は無作為割付け時に投与を中止することとされた。

12) 日本、ブラジル、カナダ、中国、フランス、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、スロバキア、スウェーデン、スイス、台湾、米国

13) 主要評価項目 (ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量) について、Sema の 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (NN9535-3624/3625/4091/4092/4216/4339 試験) での中間事象の発現割合、及び IDeg/Lira の 2 型糖尿病患者を対象とした試験 (NN9068-3697/3851/4148/4183 試験) での HbA1c 変化量の群間差を踏まえ、中間事象の発現割合を調整した群間差を -0.274%、標準偏差を 1.1% と仮定した場合、有意水準両側 5% の 2 標本 t 検定のもとで検出力 90% 以上を確保するために必要な症例数は 680 例 (各群 340 例) と算出された。

14) スクリーニング前の 14 日間以内のインスリン治療及び妊娠糖尿病に対するインスリン治療は許容された。

15) 1.0 mg を超える用量の Sema 週 1 回投与を除く。

16) 投与時刻はいつでも良いが、毎週同じ曜日に週 1 回投与するとされた。

本剤を投与予定日に投与できなかった場合、投与予定日から 3 日以内であれば気付いた時点で投与し、投与予定日から 3 日を経過していれば、その回は投与せず、次の投与予定日に投与するとされた。また、本剤の投与する曜日を変更する必要がある場合は、投与予定日の前後 3 日以内であれば変更することが可能とされ、次の投与までの間隔は 4 日以上とされた。

Sema 製剤を投与予定日に投与できなかった場合、投与予定日から 5 日以内であれば気付いた時点で投与し、投与予定日から 5 日を経過していれば、その回は投与せず、次の投与予定日に投与するとされた。また、Sema 製剤の投与する曜日を変更する必要がある場合は、前後の投与との間隔は 3 日以上とされた。

表 17 投与量調節アルゴリズム (4592 試験)

朝食前 SMBG 値 (mg/dL) ^{a)}	投与量 ^{b)} 調節
80 未満	10 単位/0.029 mg 減量
80 以上 130 以下	変更なし
130 超	10 単位/0.029 mg 増量

a) 投与量調節前の 2 日間及び投与量調節日の朝食前 SMBG に基づき行われた。3 日間の朝食前の SMBG 値のうち最も低い値が 80 mg/dL 未満であった場合は減量し、減量に該当しない場合は 3 日間の朝食前の SMBG 値の平均値に基づき変更なし又は増量が判断された。

b) Ilco/Sema としての量

無作為に割り付けられた 683 例 [本剤群 342 例 (うち日本人 47 例) 及び Sema 群 341 例 (うち日本人 53 例)] 全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。このうち 681 例 [本剤群 341 例 (うち日本人 47 例) 及び Sema 群 340 例 (うち日本人 53 例)] が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 21 例であり、その内訳は、本剤群 14 例 (同意撤回 10 例、追跡不能 2 例、死亡 2 例)、Sema 群 7 例 (同意撤回 6 例、追跡不能 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は表 18 のとおりであり、本剤の Sema 製剤に対する優越性が示された。

表 18 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量 (4592 試験 : FAS)

	投与群	ベースライン	投与 52 週時	ベースラインからの変化量 ^{a)}	群間差 ^{a)} (本剤群 - Sema 群)	p 値 ^{a)b)}
全体集団	本剤群 (342 例)	8.07 ± 0.76 (342)	6.65 ± 0.65 (325)	-1.35 ± 0.04	-0.44 [-0.56, -0.33]	<0.0001
	Sema 群 (341 例)	7.93 ± 0.73 (341)	7.07 ± 0.89 (335)	-0.90 ± 0.04		
日本人部分集団	本剤群 (47 例)	7.82 ± 0.62 (47)	6.64 ± 0.50 (46)	-1.12 ± 0.10	-0.26 [-0.54, 0.01]	-
	Sema 群 (53 例)	7.69 ± 0.60 (53)	6.87 ± 0.89 (53)	-0.86 ± 0.10		

単位 : %、平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、変化量は最小二乗平均 ± 標準誤差、群間差は最小二乗平均 [95% 信頼区間]

a) 投与群、地域及びベースライン HbA1c を説明変数とした共分散分析により算出された。52 週時の欠測値は、ベースライン及び中間事象 (① 2 週間を超える割付治療以外のインスリン治療又は糖尿病治療薬の追加投与の開始、② 割付治療の中止) が発現していない最終時点のデータ並びに中間事象発現の有無が同じ他の参加者のデータを用いて多重補完法により補完された。

b) 有意水準両側 5%

ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は、図 2 のとおりであった。

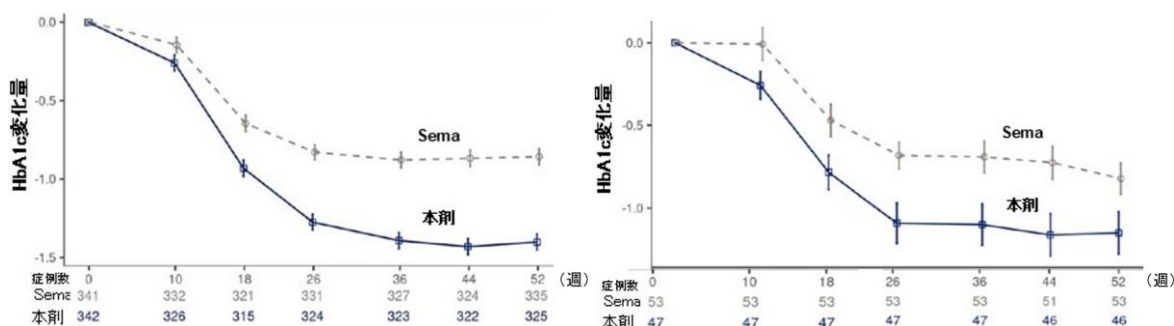


図 2 投与 52 週時までのベースラインからの HbA1c 変化量の推移 (4592 試験 : 全体集団 (左図)、日本人部分集団 (右図)、FAS) (平均値 ± 標準誤差)

投与 52 週時における主な副次評価項目等の結果は、表 19 のとおりであった。

表19 主な副次評価項目等の結果 (4592試験：FAS)

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群 (342例)	Sema群 (341例)	本剤群 (47例)	Sema群 (53例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	172.3±48.9 (334)	168.4±48.0 (335)	155.5±42.8 (47)	151.7±29.8 (52)
	投与52週時の変化量	-49.3±51.4 (313)	-25.4±52.0 (317)	-40.2±44.7 (46)	-18.3±25.6 (51)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%)		71.1 (231/325)	48.1 (161/335)	76.1 (35/46)	66.0 (35/53)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%)		46.5 (151/325)	29.0 (97/335)	41.3 (19/46)	43.4 (23/53)
体重 (kg)	ベースライン	87.58±18.20 (342)	90.82±17.74 (341)	78.47±15.38 (47)	80.14±14.05 (53)
	投与52週時の変化量	0.89±4.36 (325)	-3.77±4.60 (336)	1.30±3.03 (46)	-3.67±2.90 (53)

平均値±標準偏差 (評価例数) 又は割合% (該当例数/評価例数)

安全性について、全体集団及び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の発現割合はそれぞれ表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20 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 (4592 試験、全体集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (341 例)		Sema 群 (340 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	79.2 (270)	33.7 (115)	74.1 (252)	34.4 (117)
COVID-19	15.0 (51)	0 (0)	14.4 (49)	0 (0)
悪心	11.7 (40)	10.3 (35)	11.5 (39)	10.9 (37)
下痢	11.1 (38)	8.8 (30)	12.4 (42)	9.4 (32)
上咽頭炎	9.7 (33)	0 (0)	9.7 (33)	0 (0)
上気道感染	6.5 (22)	0.3 (1)	8.5 (29)	0 (0)
頭痛	5.9 (20)	2.3 (8)	1.8 (6)	0.3 (1)
糖尿病網膜症	5.6 (19)	1.8 (6)	2.9 (10)	0.6 (2)
嘔吐	5.3 (18)	4.4 (15)	6.5 (22)	5.6 (19)
便秘	3.2 (11)	2.9 (10)	5.0 (17)	4.1 (14)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

表 21 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 (4592 試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (47 例)		Sema 群 (53 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	91.5 (43)	19.1 (9)	79.2 (42)	39.6 (21)
上咽頭炎	19.1 (9)	0 (0)	22.6 (12)	0 (0)
COVID-19	17.0 (8)	0 (0)	20.8 (11)	0 (0)
コロナウイルス感染	6.4 (3)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
下痢	6.4 (3)	2.1 (1)	13.2 (7)	9.4 (5)
白内障	6.4 (3)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
便秘	4.3 (2)	4.3 (2)	13.2 (7)	9.4 (5)
背部痛	4.3 (2)	0 (0)	11.3 (6)	1.9 (1)
発疹	2.1 (1)	0 (0)	7.5 (4)	1.9 (1)
悪心	4.3 (2)	2.1 (1)	7.5 (4)	7.5 (4)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	5.7 (3)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	5.7 (3)	5.7 (3)
糖尿病性網膜浮腫	0 (0)	0 (0)	5.7 (3)	0 (0)
筋痙縮	2.1 (1)	0 (0)	5.7 (3)	0 (0)
関節痛	2.1 (1)	0 (0)	5.7 (3)	1.9 (1)
腹部不快感	4.3 (2)	2.1 (1)	5.7 (3)	1.9 (1)
グリコヘモグロビン増加	0 (0)	0 (0)	7.5 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

死亡に至った有害事象は、本剤群 2 例 (突然死、脳卒中、各 1 例) に認められたが、副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 38 例 (うち日本人 1 例)、Sema 群 21 例 (うち日本人 3 例) に認められた。各投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、本剤群で大腿骨頸部骨折 3 例 (うち日

本人 1 例)、急性心筋梗塞、肺炎、脳卒中、急性胆嚢炎、椎間板突出、各 2 例、Sema 群で腰部脊柱管狭窄症 2 例(うち日本人 1 例)であり、本剤群 2 例(嘔吐、前兆を伴わない片頭痛、各 1 例)、Sema 群 2 例(嘔吐/下痢/悪心、食欲減退、各 1 例)は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤群 8 例(日本人 0 例)(下痢、口腔粘膜紅斑、膝炎、異常体重増加、高血糖、腱損傷、結腸腺癌、脳卒中、各 1 例)、Sema 群 9 例(うち日本人 1 例)[高血糖 3 例、体重減少 2 例(うち日本人 1 例)、悪心/嘔吐/下痢/上腹部痛/脱水、頭頸部扁平上皮癌/甲状腺腫、下痢/無力症、高血糖/上気道感染、各 1 例]に認められ、このうち本剤群 5 例(下痢、口腔粘膜紅斑、膝炎、異常体重増加、高血糖、各 1 例)、Sema 群 8 例[高血糖 4 例、体重減少 2 例(うち日本人 1 例)、悪心/嘔吐/下痢/上腹部痛/脱水、下痢/無力症、各 1 例]は副作用と判断された。

低血糖の発現状況は、表 22 のとおりであった。

表 22 低血糖の発現状況(4592 試験:安全性解析対象集団)

評価項目	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (341 例)	Sema 群 (340 例)	本剤群 (47 例)	Sema 群 (53 例)
レベル 2 又は 3 の低血糖	3.5 (12)	3.8 (13)	2.1 (1)	0 (0)
	4.18 [15]	3.56 [13]	1.95 [1]	0 [0]
レベル 3 の低血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	0.6 (2)	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)
	1.11 [4]	0.55 [2]	0 [0]	0 [0]

上段:発現割合%(発現例数)、下段:発現件数/100人・年[発現件数]
低血糖の定義は表 16 と同じ。

7.3 Basal インスリンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験 (CTD5.3.5.1-4: 4593 試験<2021 年 11 月~2023 年 11 月>)

日本人を含む Basal インスリンによる治療で十分な血糖マネジメントが得られていない 2 型糖尿病患者¹⁷⁾(目標治験参加者数 680 例¹⁸⁾、各群 340 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IAsp を併用した IGlAr (100 単位/mL) (Basal-Bolus 療法) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、18 歳以上の 2 型糖尿病患者で、①~③の基準を満たすものとされた(①スクリーニング時の 90 日以上前から安定した用量の経口血糖降下薬¹⁷⁾を併用もしくは非併用下で Basal インスリン製剤⁸⁾20~80 単位/日の投与を受けている⁹⁾、②スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下、③ BMI が 40.0 kg/m² 以下)。

本試験は、スクリーニング期間(最長 2 週間)、治験薬投与期間(52 週間)及び後観察期間(5 週間)から構成された。

用法・用量は、本剤を週 1 回¹⁹⁾又は Bolus インスリンとして IAsp を食事に合わせて 1 日 2~4 回併用下で IGlAr (100 単位/mL) を 1 日 1 回、大腿部、上腕部又は腹部に 52 週間皮下投与(自己注射)とされ

17) 日本、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、イタリア、マレーシア、ポーランド、スロベニア、南アフリカ、タイ、トルコ、米国

18) 主要評価項目(ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量)について、Sema の 2 型糖尿病患者を対象とした試験(NN9535-3624/3625/4091/4092/4216/4339 試験)での中間事象の発現割合、及び 2 型糖尿病患者を対象とした IDeg/Lira と IGlAr/IAsp の非盲検試験(NN9068-4185 試験)での HbA1c 変化量の群間差を踏まえ、中間事象の発現割合を調整した群間差を 0.051% (対照群が優れる)、標準偏差を 1.1%と仮定した場合、非劣性マージン 0.3%として、検出力 84%を確保するために必要な症例数は 680 例(各群 340 例)と算出された。

19) 投与時刻はいつでも良いが、毎週同じ曜日に週 1 回投与するとされた。投与予定日に投与できなかった場合、投与予定日から 3 日以内であれば気付いた時点で投与、投与予定日から 3 日を経過していれば、その回は投与せず、次回の投与予定日に投与するとされた。また、投与する曜日を変更する必要がある場合は、投与予定日の前後 3 日以内であれば変更することが可能とされ、次の投与までの間隔は 4 日以上とされた。

た。本剤の初回投与量は、Ico/Semaとして40単位/0.114 mgとされた。IGlarの初回投与量は、割り付け前のBasalインスリン1日投与量に基づき、各国の添付文書に従った切替え用量とされ、IAspの開始用量は食事毎に4単位とされた。その後は、本剤及びIGlarは毎週、表23の投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節するとされ、IAspは無作為割付け後の8週間は安全性の理由により必要とされる場合を除いて投与量の調節は実施しないこととされ、その後は3~4日に1回、表24の投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節するとされた。なお、スクリーニング時に投与していた経口血糖糖尿病薬は、SU、グリニド及びDPP-4阻害薬を除き、試験期間を通して同じ用量で継続投与することとされ、SU、グリニド及びDPP-4阻害薬は無作為割付け時に投与を中止するとされた。

表23 本剤及びIGlar (100単位/mL)の投与量調節アルゴリズム (4593試験)

朝食前 SMBG 値 (mg/dL) ^{a)}	本剤の投与量 ^{b)} 調節	IGlar の投与量調節
80 未満	10 単位/0.029 mg 減量	3 単位減量
80 以上 130 以下	変更なし	変更なし
130 超	10 単位/0.029 mg 増量	3 単位増量

a) 投与量調節前の2日間及び投与量調節日の朝食前 SMBG 値に基づき行われた。3日間の朝食前の SMBG 値のうち最も低い値が 80 mg/dL 未満であった場合は減量し、減量に該当しない場合は3日間の朝食前の SMBG 値の平均値に基づき変更なし又は増量が判断された。

b) Ico/Sema としての量

表24 IAspの投与量調節アルゴリズム (4593試験)

食前又は就寝前 SMBG 値 ^{a)}	投与量調節
80 mg/dL 未満の値が1つ以上	1 単位減量
80 mg/dL 未満の値がなく、かつ 130 mg/dL 超の値が1つ以下	変更なし
80 mg/dL 未満の値がなく、かつ 130 mg/dL 超の値が2つ以上	1 単位増量

a) 投与量調節前の3日間に測定された SMBG 値を用い、朝食時の投与量は昼食前 SMBG 値、昼食時の投与量は夕食前 SMBG 値、夕食時の投与量は就寝前 SMBG 値に基づいて判断された。

無作為に割り付けられた679例〔本剤群340例(うち日本人38例)及びIGlar/IAsp群339例(うち日本人45例)〕全例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。このうち668例〔本剤群340例(うち日本人38例)及びIGlar/IAsp群328例(うち日本人45例)〕が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。治験中止例は54例であり、その内訳は、本剤群16例(同意撤回13例、追跡不能1例、死亡1例、施設の閉鎖1例)、IGlar/IAsp群38例(同意撤回28例、追跡不能6例、死亡2例、施設の閉鎖2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から投与52週時までのHbA1c変化量は表25のとおりであり、本剤群とIGlar/IAsp群の群間差の95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージン0.3%²⁰⁾を下回ったことから、本剤のIGlar/IAspに対する非劣性が示された。

20) EMA ガイドライン (European Medicines Agency. Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus 2023. Jan 2024.) 等に基づき設定された。

表 25 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量 (4593 試験 : FAS)

	投与群	ベースライン	投与 52 週時	ベースラインからの変化量 ^{a)}	群間差 ^{a)} (本剤群 - IGlar/IAsp 群)
全体集団	本剤群 (340 例)	8.30±0.81 (340)	6.79±0.92 (317)	-1.47±0.05	-0.06 [-0.22, 0.09] ^{b)}
	IGlar/IAsp 群 (339 例)	8.29±0.83 (339)	6.83±0.86 (297)	-1.40±0.06	
日本人 部分集団	本剤群 (38 例)	8.28±0.76 (38)	6.62±0.86 (38)	-1.70±0.12	-0.13 [-0.45, 0.19]
	IGlar/IAsp 群 (45 例)	8.38±0.73 (45)	6.74±0.56 (44)	-1.57±0.11	

単位 : %、平均値±標準偏差 (評価例数)、変化量は最小二乗平均±標準誤差、群間差は最小二乗平均 [95%信頼区間]

a) 投与群、地域及びベースライン HbA1c を説明変数とした共分散分析により算出された。52 週時の欠測値は、ベースライン及び中間事象 (①2 週間を超える割付治療以外のインスリン治療又は糖尿病治療薬の追加投与の開始、②割付治療の中止) が発現していない最終時点のデータ並びに中間事象発現の有無が同じ他の参加者のデータを用いて多重補完法により補完された。

b) 非劣性マージン 0.3%

ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであった。

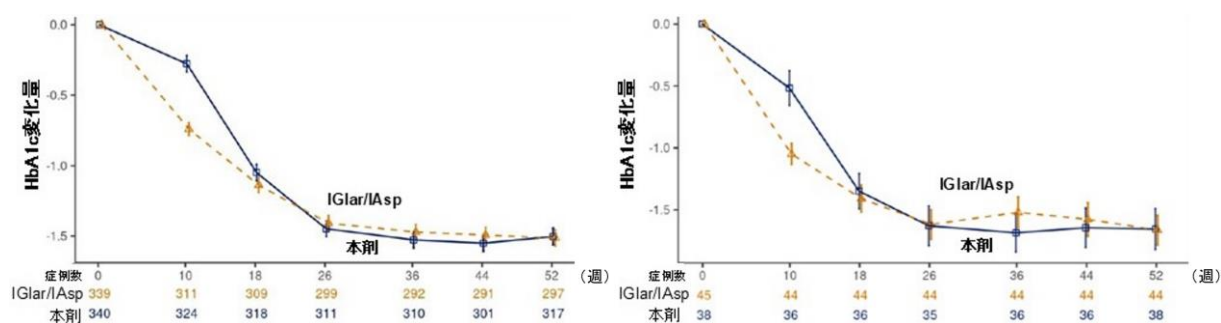


図 3 投与 52 週時までのベースラインからの HbA1c 変化量の推移
(4593 試験 : 全体集団 (左図)、日本人部分集団 (右図)、FAS) (平均値±標準誤差)

投与 52 週時における主な副次評価項目等の結果は、表 26 のとおりであった。

表26 主な副次評価項目等の結果 (4593試験 : FAS)

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群 (340例)	IGlar/IAsp群 (339例)	本剤群 (38例)	IGlar/IAsp群 (45例)
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	151.8±45.7 (334)	161.1±55.4 (326)	152.5±38.5 (38)	151.7±45.1 (45)
	投与52週時の変化量	-27.3±50.5 (298)	-39.1±64.3 (273)	-32.1±41.2 (36)	-22.7±52.9 (43)
血糖値が70~180 mg/dL内の時間 (TIR) (%) ^{a)}		68.93±20.87 (284)	66.32±17.99 (268)	67.87±14.78 (34)	59.70±15.67 (43)
血糖値が70 mg/dL未満の時間 (TBR) (%) ^{a)}		0.75±1.48 (284)	1.80±2.43 (268)	0.45±1.06 (34)	0.87±0.98 (43)
血糖値が54 mg/dL未満の時間 (TBR) (%) ^{a)}		0.20±0.45 (284)	0.48±0.85 (268)	0.12±0.26 (34)	0.24±0.32 (43)
血糖値が180 mg/dL超の時間 (TAR) (%) ^{a)}		30.3±21.2 (284)	31.9±19.0 (268)	31.7±15.1 (34)	39.4±16.1 (43)
HbA1c 7.0%未満達成割合 (%)		68.8 (218/317)	58.9 (175/297)	81.6 (31/38)	72.7 (32/44)
HbA1c 6.5%以下達成割合 (%)		45.1 (143/317)	40.7 (121/297)	52.6 (20/38)	40.9 (18/44)
インスリン投与量 (単位/週) ^{b) c)}		190.5±91.0 (306)	507.4±298.5 (285)	147.5±78.5 (36)	401.5±212.1 (43)
体重 (kg)	ベースライン	85.32±18.35 (340)	86.22±17.22 (339)	72.95±12.06 (38)	77.94±13.62 (45)
	投与52週時の変化量	-3.60±4.76 (323)	3.21±5.51 (301)	-2.51±4.34 (38)	3.95±6.71 (44)

平均値±標準偏差 (評価例数) 又は割合% (該当例数/評価例数)

a) 投与48週時から投与52週時までのCGMの結果に基づき算出された。

b) 投与50週時から投与52週時までの平均インスリン投与量

c) IGlar/IAsp群はIGlarとIAspの合計量

安全性について、全体集団及び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の発現割合はそれぞれ表 27 及び表 28 のとおりであった。

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
(4593 試験、全体集団 : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (340 例)		IGlar/IAsp 群 (328 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	77.6 (264)	40.9 (139)	67.7 (222)	13.1 (43)
悪心	21.8 (74)	20.3 (69)	2.4 (8)	0.6 (2)
下痢	12.6 (43)	7.9 (27)	5.5 (18)	1.2 (4)
COVID-19	10.6 (36)	0 (0)	8.5 (28)	0 (0)
嘔吐	10.0 (34)	8.5 (29)	2.7 (9)	1.2 (4)
上咽頭炎	9.7 (33)	0.3 (1)	11.0 (36)	0 (0)
糖尿病網膜症	7.1 (24)	1.5 (5)	5.5 (18)	1.2 (4)
背部痛	6.8 (23)	0 (0)	3.7 (12)	0 (0)
上気道感染	5.6 (19)	0 (0)	2.7 (9)	0 (0)
食欲減退	5.3 (18)	5.3 (18)	0.3 (1)	0.3 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

表 28 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
(4593 試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (38 例)		IGlar/IAsp 群 (45 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	86.8 (33)	44.7 (17)	77.8 (35)	44.4 (20)
COVID-19	13.2 (5)	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)
悪心	10.5 (4)	10.5 (4)	4.4 (2)	2.2 (1)
腹部不快感	7.9 (3)	7.9 (3)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	7.9 (3)	0 (0)	22.2 (10)	0 (0)
下痢	5.3 (2)	5.3 (2)	6.7 (3)	4.4 (2)
嘔吐	5.3 (2)	5.3 (2)	0 (0)	0 (0)
腹部膨満	5.3 (2)	5.3 (2)	2.2 (1)	2.2 (1)
糖尿病網膜症	5.3 (2)	2.6 (1)	11.1 (5)	8.9 (4)
発熱	5.3 (2)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
接触皮膚炎	5.3 (2)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
振戦	5.3 (2)	5.3 (2)	4.4 (2)	4.4 (2)
筋痙縮	5.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	5.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	2.6 (1)	2.6 (1)	6.7 (3)	0 (0)
倦怠感	2.6 (1)	2.6 (1)	11.1 (5)	8.9 (4)
湿疹	2.6 (1)	0 (0)	6.7 (3)	0 (0)
冷汗	0 (0)	0 (0)	6.7 (3)	6.7 (3)
体重増加	0 (0)	0 (0)	6.7 (3)	6.7 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

死亡に至った有害事象は、本剤群 1 例 (死亡)、IGlar/IAsp 群 2 例 (敗血症、突然死、各 1 例) に認められたが、副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 43 例 (うち日本人 4 例)、IGlar/IAsp 群 30 例 (うち日本人 7 例) に認められた。各投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、本剤群で腎結石症 3 例、脳卒中、冠動脈疾患、転倒、低血糖、糖尿病網膜症 (うち日本人 1 例)、急性腎障害、各 2 例、IGlar/IAsp 群で脳卒中、多発骨折 (うち日本人 1 例)、COVID-19 (うち日本人 1 例)、敗血症、各 2 例であり、本剤群 6 例 (低血糖/嘔吐、低血糖/下痢、急性膵炎、代謝性アシドーシス/急性腎障害、胸部不快感、血中乳酸増加、各 1 例)、IGlar/IAsp 群 3 例 (網膜上膜 (日本人)、感染性胆嚢炎、進行性高血圧、各 1 例) は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 15 例 (うち日本人 1 例) [悪心 3 例 (うち日本人 1 例)、高血糖 2 例、過敏症、嘔吐/悪心、下痢、嘔吐、急性膵炎、発疹/噴出性嘔吐/悪心/下痢/疲労/末梢性ニューロパチー、うつ病/易刺激性、嘔吐/悪心/下痢/腹部痛/鼓腸、倦怠感、胃炎、各 1 例]、IGlar/IAsp 群 8 例 (うち日本人 2 例) [下痢、脳卒中、認知障害、1 型糖尿病、脳梗塞 (日本人)、悪心/嘔吐/下痢、体重増加、異常感 (日本人)、各 1 例] に認められ、このうち本剤群 14 例 [悪心 3 例 (うち日本人 1 例)、高血糖 2 例、過敏症、嘔吐/悪心、下痢、嘔吐、急性膵炎、発疹/噴出性嘔吐/悪心/下痢/疲労、うつ病/易刺激性、嘔吐/悪心/下痢/腹部痛/鼓腸、胃炎、各 1 例]、IGlar/IAsp 群 3 例は副作用 [悪心/嘔吐/下痢、体重増加、異常感 (日本人)、各 1 例] は副作用と判断された。

低血糖の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29 低血糖の発現状況 (4593 試験：安全性解析対象集団)

評価項目	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (340 例)	IGlar/IAsp 群 (328 例)	本剤群 (38 例)	IGlar/IAsp 群 (45 例)
レベル 2 又は 3 の低血糖	10.0 (34)	58.5 (192)	5.3 (2)	60.0 (27)
	21.47 [75]	222.72 [745]	5.01 [2]	153.94 [74]
レベル 3 の低血糖	1.2 (4)	1.2 (4)	0 (0)	2.2 (1)
	1.15 [4]	1.49 [5]	0 [0]	2.08 [1]
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	3.5 (12)	18.6 (61)	2.6 (1)	15.6 (7)
	5.15 [18]	41.25 [138]	2.51 [1]	18.72 [9]

上段：発現割合（発現例数）、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]

低血糖の定義は表 16 と同じ。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出された資料並びに 7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討を踏まえると、Basal インスリン又は GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する本剤の臨床的に意義のある有効性は示され、日本人の患者においても本剤による有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 Basal インスリンで効果不十分な 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 インスリンによる治療で十分な血糖マネジメントが得られていない 2 型糖尿病患者を対象とした 2 つの国際共同第 III 相試験 (4591 試験及び 4593 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 52 週時までの HbA1c の変化量について、本剤の Ico 製剤に対する優越性及び IGlar/IAsp に対する非劣性が示された (表 10 及び表 25)。主な副次評価項目等 (表 11 及び表 26) について、いずれの試験も HbA1c に関する目標値 (7.0%未満及び 6.5%以下) を達成した治験参加者の割合は Ico 群又 IGlar/IAsp 群と比較して本剤群で高く、インスリン投与量は Ico 群又は IGlar/IAsp 群と比較して本剤群で低かった。ベースラインからの体重の変化量は Ico 群及び IGlar/IAsp 群では増加傾向が認められた一方で、本剤群では低下傾向が認められた。また、ベースラインからの空腹時血糖値の変化量は、4591 試験では本剤群と Ico 群で同程度であったものの、4593 試験では本剤群と比較して IGlar/IAsp 群でより低下傾向を示した。CGM に関する評価項目について、4591 試験では TIR (血糖値が 70~180 mg/dL 内の時間) の割合が Ico 群と比較して本剤群で高く、TAR (血糖値が 180 mg/dL 超の時間) の割合は Ico 群と比較して本剤群で低かった。4593 試験では TBR (血糖値が 54 mg/dL 未満の時間) の割合が IGlar/IAsp 群と比較して本剤群で低かった。その他の主な副次評価項目等については、本剤群と Ico 群又は IGlar/IAsp 群で大きな違いは認められなかった。また、ベースラインの患者背景別 (BMI、Basal インスリン投与量、HbA1c、経口糖尿病薬の併用の有無等) にベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量の部分集団解析を実施した結果、各部分集団間で大きな違いは認められなかった。

日本人部分集団における有効性について、以下のように検討した。2 型糖尿病患者に本剤を投与したときの血清中 Ico 及び血漿中 Sema の薬物動態について、国内外で大きな差異は認められていない (「6.2.1 PPK 解析」の項を参照)。4591 試験及び 4593 試験におけるベースラインの患者背景について、2 試験とも、Ico 製剤及び Sema 製剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (Ico 製剤：4477 試験、4478 試験及び 4480 試験、Sema 製剤：3623、3626 及び 3627 試験) [アウイクリ注フレックスタッチ総量 300 単位他 審査報告書 (令和 6 年 5 月 20 日付け)、オゼンピック皮下注 2 mg 審査報告書 (平成 29 年 11 月 16 日付け) 参照] と同様に、全体集団と比較して日本人部分集団では体重、BMI、eGFR 及

び女性の割合が低く、Basal インスリン投与量が少なかったが、その他については全体集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった。

主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量について、4591 試験及び 4593 試験ともに日本人部分集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向であった(表 10 及び図 1、並びに表 25 及び図 3)。日本人部分集団と全体集団で違いが認められたベースラインの患者背景別にベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の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。したがって、日本人部分集団と全体集団との間に認められたベースラインの患者背景の違いは、試験結果の評価に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられ、各試験の有効性の結果に日本人部分集団と全体集団との間で一貫した傾向が認められたものと判断した。

機構は、以下のように考える。Basal インスリンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした 2 つの国際共同第 III 相試験(4591 試験及び 4593 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 52 週時までの HbA1c の変化量について、本剤の Ico 製剤に対する優越性又は IGlAr/IAsp に対する非劣性が示されている。また、副次評価項目等である HbA1c に関する目標値(7.0%未満及び 6.5%以下)を達成した治験参加者の割合、インスリン投与量及び体重の変化量に関して、本剤群では Ico 群又 IGlAr/IAsp 群と比較して改善する傾向が認められた。

日本人部分集団における本剤の有効性について、各試験とも日本人部分集団と全体集団でのベースラインの患者背景の一部に違いがあったものの、本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくはなく、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量についても日本人部分集団で全体集団と一貫した成績が得られていると判断できる。

以上より、4591 試験及び 4593 試験の結果から Basal インスリンで効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性は示され、日本人 2 型糖尿病患者においても本剤の有効性は期待できると判断する。

7.R.1.2 GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 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。GLP-1 受容体作動薬による治療で十分な血糖マネジメントが得られていない 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験(4592 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 52 週時までの HbA1c の変化量について、本剤の Sema 製剤に対する優越性が示された(表 18)。主な副次評価項目等について、ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値の変化量は Sema 群と比較して本剤群で低下傾向が認められ、HbA1c に関する目標値(7.0%未満及び 6.5%以下)を達成した治験参加者の割合は Sema 群と比較して本剤群で高く、ベースラインからの体重の変化量は Sema 群と比較して本剤群で増加傾向が認められた(表 19)。本剤群で体重の軽微な増加が認められたことについては、Ico が投与されていること及び Sema の投与量が Sema 群と比較して少なかったことに起因するものと考えられた。また、ベースラインの患者背景別(BMI、HbA1c、経口糖尿病薬の併用の有無等)にベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量の部分集団解析を実施した結果、各部分集団間で大きな違いは認められなかった。

日本人部分集団における有効性について、以下のように検討した。4592 試験におけるベースラインの患者背景について、Ico 製剤及び Sema 製剤の 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験(Ico 製剤: 4477 試験、4478 試験及び 4480 試験、Sema 製剤: 3623、3626 及び 3627 試験) [アウイクリ注フレックスタッチ総量 300 単位他 審査報告書(令和 6 年 5 月 20 日付け)、オゼンピック皮下注 2 mg 審

査報告書（平成 29 年 11 月 16 日付け）参照]と同様に、全体集団と比較して日本人部分集団では体重、BMI、eGFR 及び女性の割合が低かったが、その他については全体集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった。

主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量について、4592 試験の日本人部分集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向であった（表 18 及び図 2）。日本人部分集団と全体集団で違いが認められたベースラインの患者背景別にベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の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。したがって、日本人部分集団と全体集団との間に認められたベースラインの患者背景の違いは、試験結果の評価に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられ、各試験の有効性の結果に日本人部分集団と全体集団との間で一貫した傾向が認められたものと判断した。

機構は、以下のように考える。GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4592 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 52 週時までの HbA1c の変化量について、本剤の Sema に対する優越性が示されている。また、副次評価項目等である空腹時血糖値及び HbA1c に関する目標値（7.0%未満及び 6.5%以下）を達成した治験参加者の割合に関して、本剤群では Sema 群と比較して改善する傾向が認められた。本剤群では Sema 群と比較してベースラインからの体重の変化量が増加する傾向が認められたものの、本剤群のベースラインから投与 52 週までの体重の平均変化量は 0.9kg 程度であり、臨床的に大きな問題にはならないと考える。また、Basal インスリンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした 4591 試験及び 4593 試験における Ico 群又は IGLar/IAsp 群と比較すると 4592 試験の本剤群では体重の変化量が小さかったことも踏まえると、本剤投与時の体重増加の程度は、既存のインスリン製剤投与時よりも軽度と判断できる。

日本人部分集団における本剤の有効性について、日本人部分集団と全体集団でのベースラインの患者背景の一部に違いがあったものの、本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくはなく、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量についても日本人部分集団で全体集団と一貫した成績が得られていると判断できる。

以上より、4592 試験の成績から GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性は示され、日本人 2 型糖尿病患者においても本剤の有効性は期待できると判断する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 Basal インスリンで効果不十分な 2 型糖尿病患者における安全性について

申請者は、以下のように説明している。Basal インスリンによる治療で十分な血糖マネジメントが得られていない 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4591 試験及び 4593 試験）における有害事象の発現状況は、表 30 のとおりであった。Ico 群又は IGLar/IAsp 群と比較して本剤群で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、これは本剤には Sema が含有されていることから、Sema による胃腸障害の発現割合が Ico 群又は IGLar/IAsp 群と比較して本剤群で高かったことに起因すると考えられる。低血糖の発現状況について、4591 試験及び 4593 試験ともに本剤群では Ico 群又は IGLar/IAsp 群と比較して低値であったが（表 16 及び表 29）、これは、本剤群ではインスリン投与量が Ico 群又は IGLar/IAsp 群より低かったことに起因すると考えられる。4593 試験では重篤な有害事象の発現割合が IGLar/IAsp 群と比較して本剤群で高かったが、認められた事象の大部分は治験薬との因果関係が否定

された。重篤な副作用は本剤群1.8% (6/340例：低血糖/嘔吐、低血糖/下痢、急性膵炎、代謝性アシドーシス/急性腎障害、胸部不快感、血中乳酸増加、各1例) に認められたものの、治験薬の中断又は投与中止を含む処置等により、いずれも転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、4591試験及び4593試験ともにIIco群又はIGlar/IAsp群と比較して本剤群で高く、投与中止に至った副作用は4591試験の本剤群で4.5% (29/644例)、4593試験の本剤群で4.1% (14/340例) に認められたものの、大部分はSemaに起因すると考えられる胃腸障害に関連する事象であった。4591試験の2型糖尿病1例及び4593試験の高血糖1例を除き、いずれの事象も投与中止を含む処置等により、転帰は軽快又は回復であった。死亡例は、4591試験の本剤群2例 (心不全、心肺停止²¹⁾、各1例)、IIco群3例 (死亡²²⁾、心筋梗塞/肺炎、多臓器機能不全症候群/肺線維症、各1例)、4593試験の本剤群1例 (死亡²³⁾)、IGlar/IAsp群2例 (敗血症、突然死²⁴⁾、各1例) に認められたが、副作用は認められなかった。

4591試験及び4593試験における日本人部分集団の結果について、日本人部分集団と全体集団で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。また、4591試験及び4593試験において日本人部分集団と全体集団で違いがみられたベースラインの患者背景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認められなかった。

21) 2型糖尿病、脂質異常症、高血圧、帯状疱疹後神経痛及び甲状腺機能亢進症の既往歴を有する7■歳男性患者。本剤投与開始7カ月後に心肺停止 (具体的な理由は不明) が報告された。

22) 2型糖尿病、高血圧及び白内障の既往歴を有する7■歳男性患者。IIco 製剤投与開始約1年後、IIco 製剤の最終投与日から数日後に死亡 (具体的な理由は不明) が報告された。特別な異常は認められなかった。

23) 2型糖尿病、高血圧、糖尿病性末梢神経障害、胃食道逆流症、高コレステロール血症、心房細動、慢性腎疾患、右耳の聴力低下、白内障、めまい、左腕の紫色の斑、季節性アレルギー、血小板減少症、左腹部の良性脂肪腫、心筋梗塞、末梢血管再生、膀胱癌、左耳の蝸牛移植及び帯状疱疹の既往歴を有する7■歳男性患者。本剤投与開始約7カ月後に死亡 (死因：冠動脈疾患、2型糖尿病、慢性腎疾患及び心房細動) が報告され、基礎疾患と関連する可能性が高いと判断された。

24) 2型糖尿病、高血圧、高脂血症、左脚打撲ブロック、上腕骨関節周囲炎及び肺門リンパ節腫大の既往歴を有する5■歳男性患者。IGlar/IAsp 投与開始約9カ月後に突然死 (具体的な理由は不明) が報告された。特別な異常や低血糖又は高血糖の事象は認められなかった。

表30 有害事象の発現状況 (4591試験及び4593試験：安全性解析対象集団)

項目	4591 試験				4593 試験			
	全体集団		日本人部分集団		全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (644 例)	IIco 群 (644 例)	本剤群 (63 例)	IIco 群 (61 例)	本剤群 (340 例)	IGlar/IAsp 群 (328 例)	本剤群 (38 例)	IGlar/IAsp 群 (45 例)
すべての有害事象	77.8 (501)	73.3 (472)	77.8 (49)	85.2 (52)	77.6 (264)	67.7 (222)	86.8 (33)	77.8 (35)
すべての副作用	47.5 (306)	18.6 (120)	41.3 (26)	29.5 (18)	40.9 (139)	13.1 (43)	44.7 (17)	44.4 (20)
死亡に至った有害事象	0.3 (2)	0.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	9.2 (59)	10.7 (69)	4.8 (3)	8.2 (5)	12.6 (43)	9.1 (30)	10.5 (4)	15.6 (7)
投与中止に至った有害事象	5.0 (32)	1.9 (12)	0 (0)	0 (0)	4.4 (15)	2.4 (8)	2.6 (1)	4.4 (2)
胃腸障害 (SOC)	47.0 (303)	21.0 (135)	50.8 (32)	23.0 (14)	43.5 (148)	18.3 (60)	36.8 (14)	24.4 (11)
膵炎に関連する事象 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胆嚢に関連する事象 ^{b)}	0.6 (4)	0.9 (6)	3.2 (2)	0 (0)	1.2 (4)	0.9 (3)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 ^{c)}	4.7 (30)	3.1 (20)	12.7 (8)	3.3 (2)	2.9 (10)	3.0 (10)	2.6 (1)	4.4 (2)
悪性新生物に関連する事象 ^{d)}	1.1 (7)	1.2 (8)	1.6 (1)	0 (0)	0.6 (2)	0.9 (3)	0 (0)	0 (0)
糖尿病網膜症又は黄斑症 ^{e)}	9.3 (60)	8.5 (55)	11.1 (7)	13.1 (8)	10.9 (37)	7.9 (26)	13.2 (5)	20.0 (9)
心血管障害 ^{f)}	9.8 (63)	13.5 (87)	9.5 (6)	9.8 (6)	10.0 (34)	11.3 (37)	10.5 (4)	13.3 (6)
注射部位反応 ^{g)}	0.5 (3)	0.6 (4)	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)	0.9 (3)	0 (0)	0 (0)
過敏症反応 ^{h)}	3.1 (20)	3.9 (25)	3.2 (2)	4.9 (3)	5.0 (17)	6.1 (20)	10.5 (4)	13.3 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

a) SMQ の「急性膵炎 (狭域)」及び HLT の「急性および慢性膵炎」に該当する事象

b) SMQ の「機能的、炎症性および胆石が関連する胆道系障害 (狭域)」及び「感染性胆道系障害 (狭域)」に該当する事象

c) SOC の「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」、SMQ の「胆道新生物」、「悪性および詳細不明の乳房新生物」、「良性肝新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」、「悪性および詳細不明の肝新生物」、「悪性疾患」、「悪性リンパ腫」、「口腔咽頭の新生物」、「悪性および詳細不明の卵巣新生物」、「前癌状態」、「悪性および詳細不明の前立腺新生物」、「悪性および詳細不明の皮膚新生物」及び「悪性および詳細不明の子宮/卵管新生物」に該当する事象

d) SMQ の「悪性腫瘍 (狭域)」に該当する事象

e) SMQ の「網膜障害 (狭域)」及び HLT の「視力障害および失明 (色覚異常を除く)」に該当する事象

f) SMQ の「中枢神経系血管障害」、「血管炎」、「虚血性心疾患」、「不整脈」、「心不全」、「心筋症」、「塞栓および血栓」、「ショック」及び「トルサード・ド・ポアント/QT 延長」に該当する事象

g) HLT の「投与部位反応 NEC (狭域)」、「適用および滴下投与部位反応 (狭域)」、「注入部位反応 (狭域)」、「注射部位反応 (狭域)」に該当する事象

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

機構は、以下のように考える。4591試験及び4593試験のいずれの試験においても、本剤群と対照群 (IIco 群及びIGlar/IAsp群) との間で胃腸障害及び低血糖以外の有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。また、日本人部分集団と全体集団では有害事象の発現状況が大きく異なる傾向は認められておらず、日本人部分集団と全体集団で違いがみられたベースラインの患者背景別の有害事象の発現状況についても異なる傾向は認められていない。本剤の作用機序や臨床試験成績等を踏まえて、本剤投与時に注目すべき有害事象として、本剤群と対照群 (IIco群又はIGlar/IAsp群) との間で発現割合が大きく異なる事象である低血糖及び胃腸障害を含む各事象について「7.R.2.3 低血糖」～「7.R.2.6 糖尿病網膜症又は黄斑症」の項で個別に検討した結果、高用量のBasalインスリンから本剤に切り替えた際の高血糖に関して適切な投与対象が選択され (「7.R.2.4 高血糖」及び「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照)、かつ各事象に関して適切に注意喚起することが必要と判断した。以上の検討より、認められた有効性を考慮するとBasalインスリンで効果不十分な2型糖尿病患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.2.2 GLP-1受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者における安全性について

申請者は、以下のように説明している。GLP-1受容体作動薬による治療で十分な血糖マネジメントが得られていない2型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験（4592試験）における有害事象の発現状況は、表31のとおりであった。重篤な有害事象の発現割合はSema群と比較して本剤群で高かったが、認められた事象の大部分は治験薬との因果関係が否定された。重篤な副作用は本剤群0.6%（2/341例：嘔吐、前兆を伴わない片頭痛、各1例）に認められたものの、いずれも治験薬の中断又は投与中止に至らず、適切な処置により回復した。死亡例は、本剤群で2例（突然死²⁵⁾、脳卒中、各1例）に認められたものの、副作用は認められなかった。

4592試験における日本人部分集団の結果について、日本人部分集団では全体集団と比較して本剤群の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、副作用の発現割合は低かった。また、4592試験において日本人部分集団と全体集団で違いがみられたベースラインの患者背景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認められなかった。

表 31 有害事象の発現状況（4592 試験：安全性解析対象集団）

項目	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (341 例)	Sema 群 (340 例)	本剤群 (47 例)	Sema 群 (53 例)
すべての有害事象	79.2 (270)	74.1 (252)	91.5 (43)	79.2 (42)
すべての副作用	33.7 (115)	34.4 (117)	19.1 (9)	39.6 (21)
死亡に至った有害事象	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	11.1 (38)	6.2 (21)	2.1 (1)	5.7 (3)
投与中止に至った有害事象	2.3 (8)	2.6 (9)	0 (0)	1.9 (1)
胃腸障害 (SOC)	31.4 (107)	34.4 (117)	23.4 (11)	45.3 (24)
膵炎に関連する事象 ^{a)}	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胆嚢に関連する事象 ^{b)}	0.6 (2)	0.9 (3)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 ^{c)}	6.2 (21)	5.3 (18)	6.4 (3)	9.4 (5)
悪性新生物関連する事象 ^{d)}	0.9 (3)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)
糖尿病網膜症又は黄斑症 ^{e)}	7.6 (26)	7.4 (25)	6.4 (3)	7.5 (4)
心血管障害 ^{f)}	10.6 (36)	10.0 (34)	6.4 (3)	7.5 (4)
注射部位反応 ^{g)}	1.5 (5)	1.2 (4)	0 (0)	3.8 (2)
過敏症反応 ^{h)}	4.4 (15)	6.5 (22)	10.6 (5)	15.1 (8)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.26.1

a)~h) 表 30 の a)~h)

機構は、以下のように考える。4592 試験において、本剤群と Sema 群で有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。また、全体集団と比較して日本人部分集団では本剤群の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、副作用の発現割合は低く、日本人部分集団と全体集団で違いがみられたベースラインの患者背景別の有害事象の発現状況についても異なる傾向は認められていない。本剤の作用機序や臨床試験成績等を踏まえて、本剤投与時に注目すべき有害事象について「7.R.2.3 低血糖」～「7.R.2.6 糖尿病網膜症又は黄斑症」の項で個別に検討した結果、各項に記載した適切な注意喚起が必要と判断した。以上の検討より、認められた有効性を考慮すると GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.2.3 低血糖

申請者は、以下のように説明している。Basalインスリンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした

25) 2 型糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、糖尿病性末梢神経障害、両下肢動脈における内膜-中膜プラーク形成、高血圧及び肝機能異常の既往歴を有する 3 歳男性患者。本剤投与開始 2.5 カ月後、本剤の最終投与日から 5 日後に突然死（具体的な理由は不明）が報告された。特別な異常や低血糖事象は認められなかった。

国際共同第III相試験（4591試験及び4593試験）及びGLP-1受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験（4592試験）における低血糖の発現状況は、表32のとおりであった。4591試験及び4593試験において、レベル1の低血糖、レベル2又は3の低血糖及びレベル2又は3の夜間低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、Iico群又はIGlar/IAsp群と比較して本剤群で少ない傾向が認められた。4592試験では、レベル2又は3の低血糖及びレベル2又は3の夜間低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は本剤群とSema群で同程度であったが、レベル1の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数はSema群と比較して本剤群で高値であった。レベル3の低血糖及びレベル3の夜間低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、4591試験及び4593試験では本剤群とIico群又はIGlar/IAsp群で同程度であり、4592試験では両群ともに発現は認められなかった。また、4591試験、4592試験及び4593試験の本剤群において、投与中止に至った低血糖は認められなかった。

表32 低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

項目	4591 試験 (Basal インスリンで効果不十分な2型糖尿病患者)		4592 試験 (GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者)		4593 試験 (Basal インスリンで効果不十分な2型糖尿病患者)	
	本剤群 (644 例)	Iico 群 (644 例)	本剤群 (341 例)	Sema 群 (340 例)	本剤群 (340 例)	IGlar/IAsp 群 (328 例)
レベル3の低血糖	0.2 (1)	0.6 (4)	0 (0)	0 (0)	1.2 (4)	1.2 (4)
	0.15 [1]	0.74 [5]	0 [0]	0 [0]	1.15 [4]	1.49 [5]
レベル2又は3の低血糖	7.1 (46)	20.8 (134)	3.5 (12)	3.8 (13)	10.0 (34)	58.5 (192)
	13.77 [91]	62.62 [424]	4.18 [15]	3.56 [13]	21.47 [75]	222.72 [745]
レベル1の低血糖	39.6 (255)	77.2 (497)	19.9 (68)	6.2 (21)	35.9 (122)	92.4 (303)
	188.67 [1247]	888.04 [6013]	59.58 [214]	14.26 [52]	206.99 [723]	1591.60 [5324]
レベル3の夜間低血糖	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0.6 (2)
	0.15 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.29 [1]	0.60 [2]
レベル2又は3の夜間低血糖	1.4 (9)	5.9 (38)	0.6 (2)	0.6 (2)	3.5 (12)	18.6 (61)
	2.12 [14]	11.22 [76]	1.11 [4]	0.55 [2]	5.15 [18]	41.25 [138]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100人・年 [発現件数]

レベル1の低血糖：血糖値が54 mg/dL以上70 mg/dL未満

レベル2の低血糖：血糖値が54 mg/dL未満

レベル3の低血糖（重大な低血糖）：第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖

夜間低血糖：午前0時1分から午前5時59分までに発現した低血糖

本剤、Iico製剤又はSema製剤の各投与日をDay 1としたときの各投与後の1週間におけるレベル2又は3の低血糖の発現件数は図4のとおりであり、いずれの試験においても本剤群では各投与の2日目に最も多く認められた。

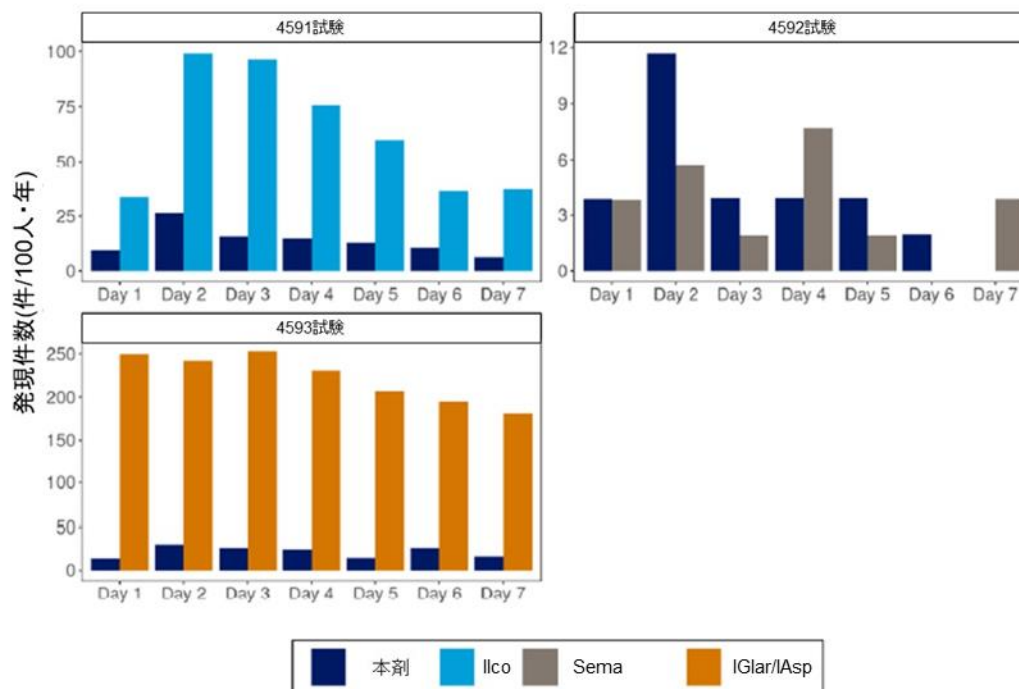


図4 各投与後の1週間におけるレベル2又は3の低血糖の発現件数（安全性解析対象集団）

4591試験、4592試験及び4593試験におけるレベル2又は3の低血糖及びレベル2又は3の夜間低血糖の累積発現件数の推移は図5及び図6のとおりであった。4591試験及び4593試験では、試験期間を通じてIlco群又はIGlar/IAsp群と比較して本剤群で発現件数が少なく、4592試験では試験期間を通して本剤群とSema群で大きな違いは認められなかった。いずれの試験においても、本剤群では投与期間が長期になるにつれて低血糖の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

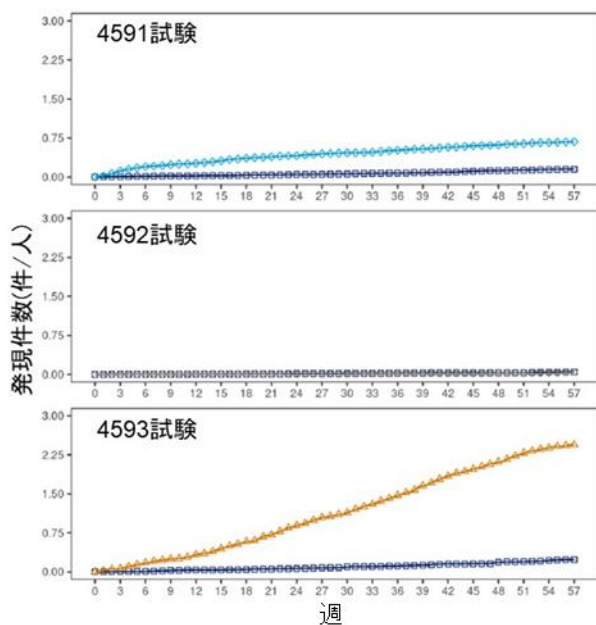


図5 レベル2又は3の低血糖の累積発現件数の推移
(安全性解析対象集団)

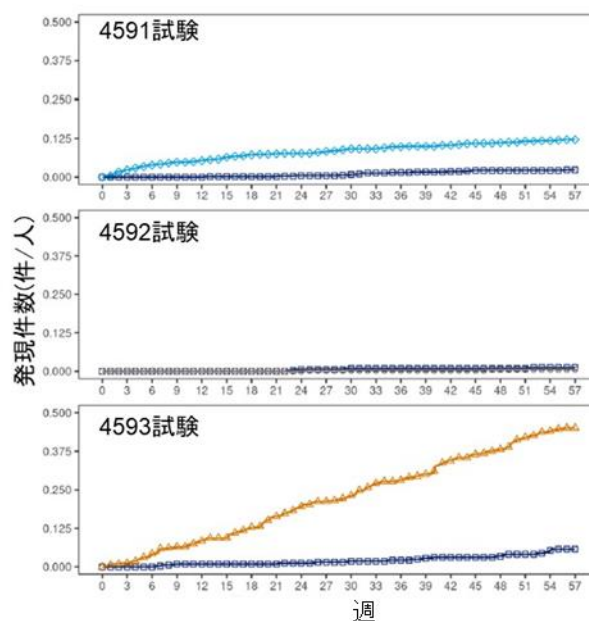


図6 レベル2又は3の夜間低血糖の累積発現件数の推移
(安全性解析対象集団)

4591試験及び4593試験でのCGMによるTBR（血糖値が70 mg/dL又は54 mg/dL未満の時間）について、54 mg/dL未満の時間の割合は、IGlar/IAsp群と比較して本剤群で低かったが、その他に本剤群とIco群又はIGlar/IAsp群で大きな違いは認められなかった（表11及び表26）。さらに、4591試験、4592試験及び4593試験での患者日誌から収集されたSMBGデータを用い、レベル2又は3の低血糖の持続時間を検討したところ、いずれの試験でも持続時間の中央値は対照群（Ico群、Sema群又はIGlar/IAsp群）と比較して本剤群で短い傾向が認められ、いずれの群においても認められた低血糖の大部分の持続時間は30分未満であった（表33）。

以上より、2型糖尿病患者における本剤投与時の低血糖リスクは臨床的に許容可能と考えた。

表33 レベル2又は3の低血糖の持続時間（安全性解析対象集団）

持続時間	4591 試験		4592 試験		4593 試験	
	本剤群 (65 件)	Ico 群 (275 件)	本剤群 (8 件)	Sema 群 (5 件)	本剤群 (51 件)	IGlar/IAsp 群 (497 件)
持続時間 (分)	18.0 [1, 1433]	27.0 [1, 1436]	8.0 [1, 66]	23.0 [1, 1233]	18.0 [1, 1414]	23.0 [1, 1437]
持続時間が 30 分未満	64.6 (42/65)	55.6 (153/275)	75.0 (6/8)	60.0 (3/5)	72.5 (37/51)	62.0 (308/497)
持続時間が 30 分以上 60 分未満	6.2 (4/65)	16.0 (44/275)	0 (0/8)	20.0 (1/5)	5.9 (3/51)	18.9 (94/497)
持続時間が 60 分以上 90 分未満	7.7 (5/65)	13.5 (37/275)	25.0 (2/8)	0 (0/5)	7.8 (4/51)	11.3 (56/497)

中央値 [最小値, 最大値] 又は割合% (該当件数/評価件数)

レベル2又は3の低血糖のうち、持続時間が評価できなかった件数は、4591試験の本剤群で26件、Ico群で149件、4592試験の本剤群で7件、Sema群で8件、4593試験の本剤群で24件、IGlar/IAsp群で248件であった。

機構は、以下のように考える。Basal インスリンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした4591試験及び4593試験では、レベル2又は3の低血糖及びレベル2又は3の夜間低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数はIco群又はIGlar/IAsp群と比較して本剤群で少ない傾向が認められた。また、GLP-1受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした4592試験では、レベル2又は3の低

血糖及びレベル 2 又は 3 の夜間低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は本剤群と Sema 群で同程度であった。以上の結果に加え、認められた有効性を考慮すると、2 型糖尿病患者における本剤投与時の低血糖リスクは許容可能と考えられ、既存の Basal インスリン製剤と同様の注意喚起により管理可能と考えられる。ただし、本剤は週 1 回投与される製剤であり、Ico 製剤と同様に本剤の各投与の 2 日目に低血糖が最も多く認められる特徴を有することから、本剤投与時の低血糖の発現プロファイルについては Ico 製剤と同様に十分に注意喚起及び情報提供を行う必要がある。

7.R.2.4 高血糖

申請者は、以下のように説明している。3 つの国際共同第 III 相試験 (4591 試験、4592 試験及び 4593 試験) における高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスに関連する有害事象²⁶⁾の発現割合は表 34 のとおりであった。4591 試験及び 4593 試験では Ico 群又は IGlar/IAsp 群と比較して本剤群で高く、4592 試験では Sema 群と比較して本剤群で低い傾向が認められたが、本剤群での発現割合は 3 つの国際共同第 III 相試験で同程度であった。本剤群で認められた事象の大部分は非重篤かつ軽度又は中等度であり、重篤な事象 (糖尿病性ケトアシドーシス 1 例、高血糖 1 例) はいずれも副作用とは判断されず、本剤の投与中止に至った事象 (高血糖 7 例、2 型糖尿病 1 例) はいずれも副作用と判断された。糖尿病性ケトアシドーシスは、4592 試験の本剤群 1 例及び 4591 試験の Ico 群 1 例で認められた。

表34 高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスに関連する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

項目	4591 試験		4592 試験		4593 試験	
	本剤群 (644 例)	Ico 群 (644 例)	本剤群 (341 例)	Sema 群 (340 例)	本剤群 (340 例)	IGlar/IAsp 群 (328 例)
すべての有害事象	4.2 (27)	2.6 (17)	3.8 (13)	7.1 (24)	4.1 (14)	1.2 (4)
重篤な有害事象	0.2 (1)	0.2 (1)	0.3 (1)	0.6 (2)	0 (0)	0.3 (1)
投与中止に至った有害事象	0.8 (5)	0.2 (1)	0.3 (1)	1.2 (4)	0.6 (2)	0.3 (1)
発現割合% (発現例数)						

4591 試験、4592 試験及び 4593 試験における治験薬の投与開始 0~20 週までの平均空腹時 SMBG²⁷⁾の推移は図 7 のとおりであった。4591 試験及び 4593 試験の本剤群では、投与開始後から一時的な上昇がみられ、2 週目に最高値に達し、10 週目にベースライン値と同程度まで回復し、16 週目には Ico 群又は IGlar/IAsp 群と同程度となった。4592 試験では、本剤群と Sema 群ともに投与開始直後に軽微な上昇が認められたが、4 週目には両群ともベースライン値と同程度まで回復し、それ以降は本剤群で Sema 群より低下する傾向が認められた。

26) SMQ の高血糖/糖尿病の発症 (広域及び狭域) に該当する事象 (低血糖 (広域) を除く)

27) 1 週間の朝食前 SMBG 値の平均値

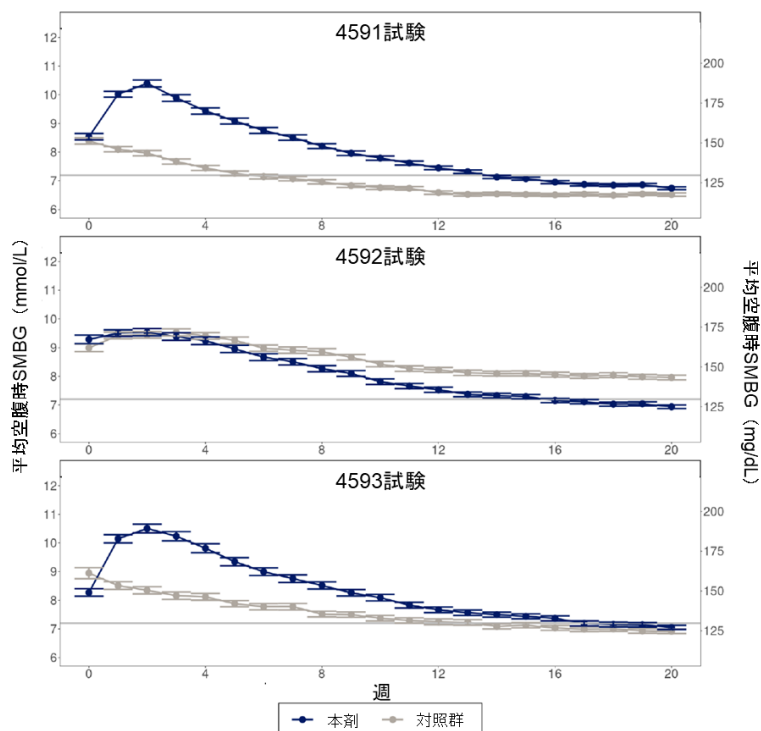


図7 投与開始0~20週までの平均空腹時SMBGの推移 (FAS、平均値±標準誤差)
対照群：4591試験はIco製剤、4592試験はSema製剤、4593試験はIGlar/IAsp

4591 試験及び 4593 試験の本剤群で認められた投与開始初期の平均空腹時 SMBG の上昇について、ベースラインの HbA1c 及び Basal インスリン投与量別に検討した結果は図 8、図 9 及び表 35 のとおりであり、ベースラインの HbA1c が高いほど、また、Basal インスリン投与量が多いほど、ベースライン時からの平均空腹時 SMBG の上昇の程度が大きくなる傾向が認められた。

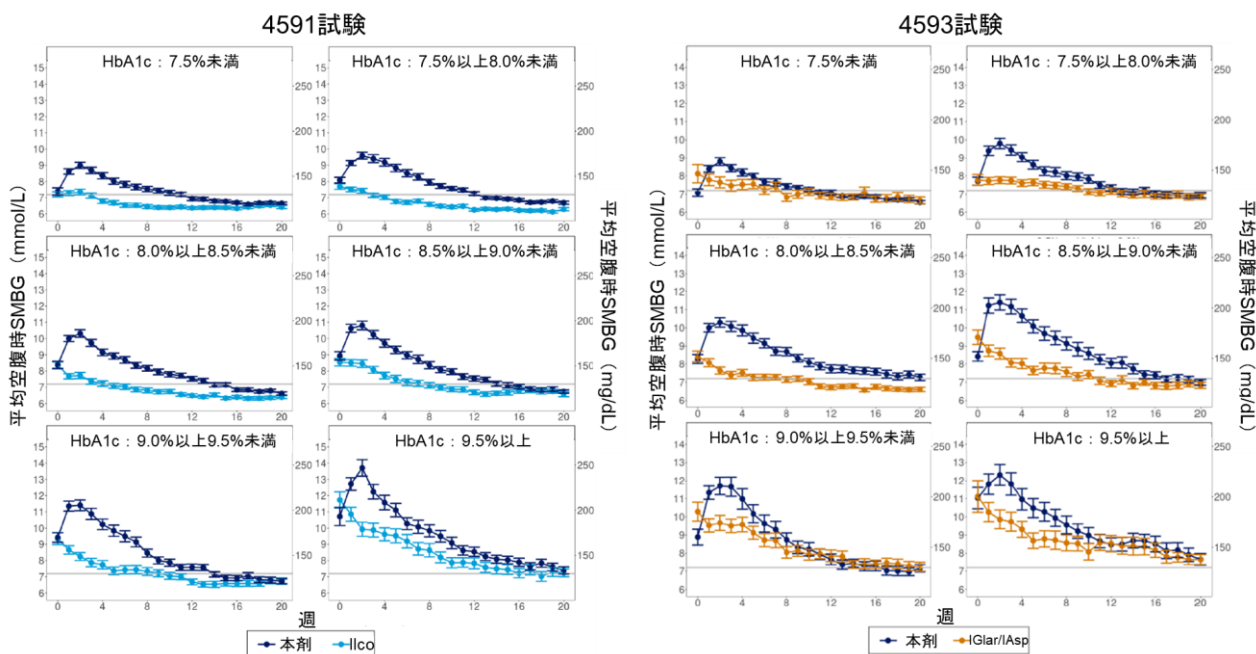


図8 ベースラインの HbA1c 別の投与開始0~20週までの平均空腹時SMBGの推移 (FAS、平均値±標準誤差)

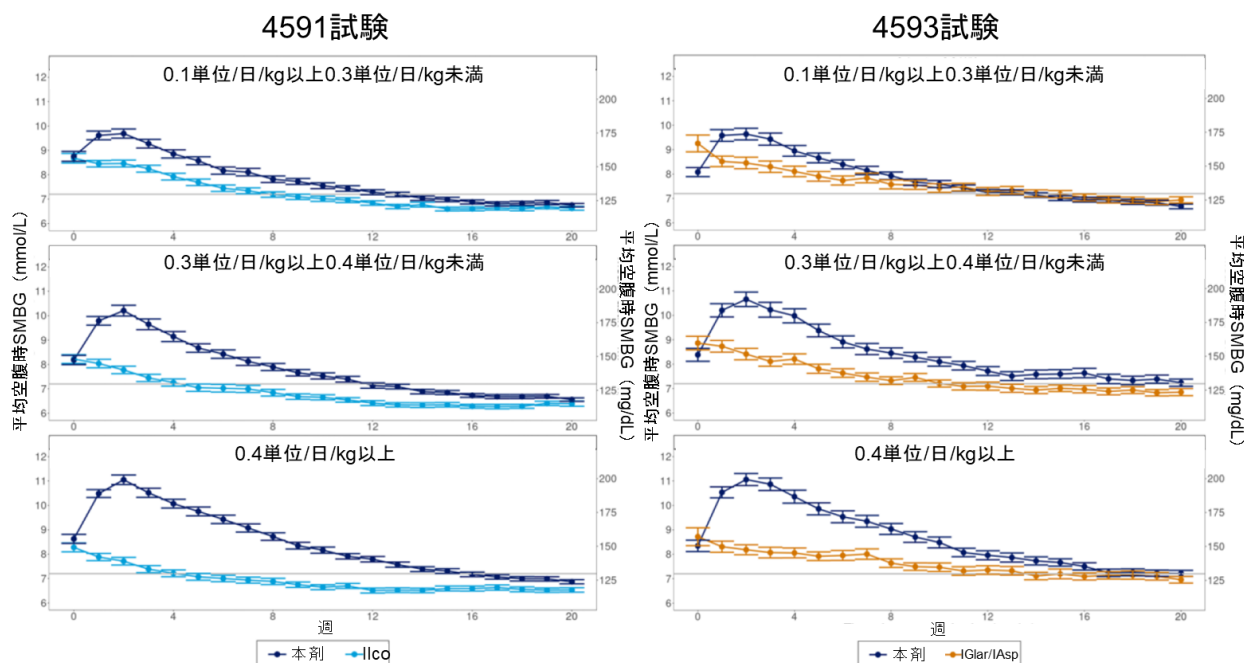


図9 ベースラインのBasalインスリン投与量別の投与開始0～20週までの平均空腹時SMBGの推移 (FAS、平均値±標準誤差)

表35 ベースラインのHbA1c及びBasalインスリン投与量別の治験参加者数 (FAS)

項目		4591 試験		4593 試験	
		本剤群 (646 例)	Ico 群 (645 例)	本剤群 (340 例)	IGlar/IAsp 群 (339 例)
HbA1c (%)	7.5 未満	129	130	58	51
	7.5 以上 8.0 未満	152	139	65	80
	8.0 以上 8.5 未満	127	125	85	79
	8.5 以上 9.0 未満	111	115	56	45
	9.0 以上 9.5 未満	68	80	43	48
	9.5 以上	59	56	33	36
Basal インスリン投与量 (単位/日/kg)	0.1 以上 0.3 未満	195	205	104	116
	0.3 以上 0.4 未満	179	171	102	105
	0.4 以上	272	269	134	118

単位：例

以上の結果が得られた理由について、申請者は、以下のように考察した。4591 試験及び 4593 試験においては、既存のインスリン製剤による治療を受けている患者も含め、一律に低用量の開始用量 (Ico/Sema として 40 単位/0.114 mg) が設定された。したがって、本剤の開始用量に含まれるインスリンの量 (Ico として 40 単位/週) と比較して高用量の Basal インスリン投与による治療を受けている患者等では、Basal インスリン製剤から本剤への切替え後の数週間の間に一時的にインスリン投与量が不足したことにより、高血糖が認められたと考えられる。なお、本剤の投与開始後の数週間の中に認められた高血糖の有害事象はいずれも糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象を伴うものではなかった。

以上を踏まえ、添付文書において本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖モニタリングを十分に行う旨を注意喚起する。また、特にベースラインの HbA1c が高い患者や Basal インスリン投与量が多い患者においては、Basal インスリンから本剤に切り替えた際の血糖値の上昇の程度が大きくなる傾向が認められたことから、医療従事者向け資材等でこれらの患者に本剤を投与する際の血糖値の一時的な上昇リスクに関する注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。Basal インスリンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした 4591 試験及び 4593 試験において、Ico 群又は IGlar/IAsp 群と比較して本剤群では高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスに関連する有害事象の発現割合が高く、本剤群では投与開始後の数週間にベースラインからの平均空腹時 SMBG の上昇が認められている。2 型糖尿病患者において高血糖が生じた場合、急性代謝失調の発現が懸念されることから、Basal インスリンから本剤に切り替えた際の血糖値の上昇は本剤投与に際して留意すべき事象である。4591 試験及び 4593 試験における重篤な事象や投与中止に至った事象の発現割合を考慮すると、現時点では上記の事象は認められたベネフィットを上回るリスクとまでは判断できないが、添付文書においては、Basal インスリンから本剤に切り替えた場合、特に本剤の投与開始時及びその後数週間は、血糖モニタリングに加えて、血中又は尿中ケトン体の測定を含む検査を適切に実施する等、患者の状態を慎重に観察する旨、及び必要に応じて他の治療への切替えを検討することを注意喚起する必要がある。また、患者に対して、糖尿病性ケトアシドーシス等の高血糖に伴う急性代謝失調の症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診することを説明することも注意喚起する必要がある。さらに、特に、ベースラインの HbA1c が高い又は Basal インスリン投与量が多い患者では、Basal インスリンから本剤に切り替えた際の血糖値の上昇の程度が大きくなる傾向が認められたことについても、情報提供資料も用いて情報提供を行う必要がある。なお、Basal インスリンから本剤に切り替えた際の血糖値の上昇のリスクを踏まえた本剤の投与対象集団の適切性については「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項で引き続き議論する。以上の内容、並びに添付文書等における注意喚起及び情報提供の適切性等については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.5 胃腸障害

申請者は、以下のように説明している。本剤の国際共同第 III 相試験（4591 試験、4592 試験及び 4593 試験）における、GLP-1 受容体作動薬の副作用として既知の事象である胃腸障害（SOC）の発現状況は、表 36 のとおりであった。4591 試験及び 4593 試験において、胃腸障害の発現割合は、Ico 群又は IGlar/IAsp 群と比較して本剤群で高く、本剤群で発現割合の高かった胃腸障害の事象は、悪心、嘔吐及び下痢であった。本剤群において認められた胃腸障害の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。また、投与中止に至った胃腸障害の発現割合も Ico 群又は IGlar/IAsp 群と比較して本剤群で高く、その多くは投与開始初期の数週間に発現した事象であった。一方で、4592 試験においては、胃腸障害の発現状況は本剤群と Sema 群で同程度であった。以上を踏まえ、添付文書では既存の Sema 製剤と同様に、胃腸障害に関連する注意喚起を行う予定である。

表 36 胃腸障害（SOC）の発現状況（安全性解析対象集団）

項目	4591 試験		4592 試験		4593 試験	
	本剤群 (644 例)	Ico 群 (644 例)	本剤群 (341 例)	Sema 群 (340 例)	本剤群 (340 例)	IGlar/IAsp 群 (328 例)
すべての胃腸障害	47.0 (303) 156.29 [1033]	21.0 (135) 33.23 [225]	31.4 (107) 67.09 [241]	34.4 (117) 88.56 [323]	43.5 (148) 126.83 [443]	18.3 (60) 27.20 [91]
重篤な胃腸障害	1.2 (8) 1.36 [9]	1.1 (7) 1.48 [10]	0.9 (3) 0.84 [3]	0.9 (3) 1.37 [5]	1.2 (4) 1.15 [4]	0.6 (2) 0.60 [2]
投与中止に至った 胃腸障害	3.1 (20) 4.54 [30]	0.2 (1) 0.30 [2]	0.9 (3) 0.84 [3]	0.6 (2) 1.37 [5]	2.9 (10) 4.87 [17]	0.6 (2) 1.20 [4]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100人・年 [発現件数]

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験（4591 試験、4592 試験及び 4593 試験）においては、本剤には Sema が含有されていることから、Ico 群又は IGlar/IAsp 群と比較して本剤群で胃腸障害の発現割合は高い傾向が認められたものの、本剤群と Sema 群では発現状況は同程度であった。したがっ

て、添付文書等において Sema 製剤と同様に適切な注意喚起を行うことで、本剤投与時の胃腸障害は管理可能と考える。

7.R.2.6 糖尿病網膜症又は黄斑症

申請者は、以下のように説明している。3つの国際共同第III相試験（4591試験、4592試験及び4593試験）²⁸⁾における糖尿病網膜症又は黄斑症²⁹⁾の発現割合は、本剤群と対照群（Iico群、Sema群又はIGlar/IAsp群）で概ね同程度であった（表30及び表31）。本剤群で認められた重篤な事象は4例6件（糖尿病網膜症2件、硝子体出血、黄斑浮腫、網膜血管瘤、網膜裂孔、各1件）であり、いずれも副作用とは判断されなかった。

各第III相試験では、ベースライン及び投与終了時に眼底検査及び眼底写真の評価を実施した。4591試験、4592試験及び4593試験において、ベースラインの眼底検査及び眼底写真の所見が「正常」で投与終了時に「異常、臨床的に問題あり」となった治験参加者の割合は表37のとおりであり、いずれの試験においても本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。

表37 眼底の状況（安全性解析対象集団）

	スクリーニング時「異常、臨床的に問題あり」				スクリーニング時「正常」かつ 終了時「異常、臨床的に問題あり」 ^{a)}			
	本剤群		対照群		本剤群		対照群	
	左目	右目	左目	右目	左目	右目	左目	右目
4591試験	8.4 (54/644)	8.1 (52/643)	9.0 (58/644)	8.9 (57/643)	2.6 (17/644)	2.8 (18/644)	2.2 (14/644)	2.2 (14/644)
4592試験	7.9 (27/341)	8.8 (30/341)	8.5 (29/340)	7.1 (24/340)	2.6 (9/341)	2.9 (10/341)	1.5 (5/340)	2.9 (10/341)
4593試験	6.8 (23/340)	5.9 (20/340)	8.0 (24/327)	8.0 (26/327)	1.5 (5/340)	3.5 (12/340)	1.8 (6/328)	2.4 (8/328)

該当治験参加者の割合%（該当治験参加者数/評価例数）

a) 治験薬投与期間（52週）後観察期間（5週間）での評価

対照群：4591試験はIico製剤、4592試験はSema製剤、4593試験はIGlar/IAsp

以上より、臨床試験成績から、Iico製剤、Sema製剤又はIGlar/IAspによるBasal-Bolus療法と比較して本剤で糖尿病網膜症又は黄斑症のリスクが上昇する傾向は示されなかったものと判断した。添付文書においては、Iico製剤やSema製剤等と同様に、糖尿病網膜症の発現リスクに関して注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。糖尿病網膜症又は黄斑症の発現割合は本剤群と対照群（Iico群、Sema群又はIGlar/IAsp群）で概ね同程度であり、眼底検査及び眼底写真の所見に関する評価からも、対照群と比較して本剤群で糖尿病網膜症の発現リスクが上昇する傾向は認められていない。したがって、添付文書においては、Iico製剤及びSema製剤等と同様に、急激な血糖マネジメントの改善に伴い糖尿病網膜症の顕在化又は増悪する可能性がある旨を注意喚起することが適切である。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。医療現場においては、2型糖尿病に対する薬物治療の1つとしてBasalインスリンとGLP-1受容体作動薬の併用療法が行われており、BasalインスリンとGLP-1受容体作動薬を固定比率で配合した1日1回投与の注射剤も本邦で承認されている（ゾルトファイ配合注フレックスタッチ及びソリクア配合注ソロスター）。

28) コントロール不良で病態が不安定となる可能性のある糖尿病網膜症又は黄斑症を有する患者は除外された。

29) SOCの「網膜障害（狭域）」及びHLTの「視力障害および失明（色覚異常を除く）」に該当する事象

2 型糖尿病患者において、長期的な血糖マネジメントの改善が網膜症及び腎症等の細小血管障害や心血管疾患及び脳血管疾患等の大血管合併症の発症又は進行を抑制することが明らかにされている (Diabetes Care 2024; 47 Suppl 1: S158-78)。しかしながら、インスリン治療を開始して間もない 2 型糖尿病患者の多くは、合併症の発症又は進行の抑制に必要な推奨血糖目標値を達成できていない (Diabet Med 2012; 29: e191-8、Diabetes Res Clin Pract 2016; 121: 17-26 等)。その主な理由として、アドヒアランス不良やクリニカルイナーシャが考えられており (Diabetes Obes Metab 2018; 20: 427-37、糖尿病診療ガイドライン 2024 日本糖尿病学会 編)、治療の強化を必要とする 2 型糖尿病患者において、日々の治療負担の軽減に対するアンメットメディカルニーズが存在している (Diabetes Ther 2022; 13: 619-34、Front Endocrinol 2024; 15: 1366368)。

本剤は、Ico と Sema を固定比率で配合した週 1 回投与の注射剤であり、同様の臨床的位置付けになる、既存の治療選択肢 (Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の組み合わせによる治療や、1 日 1 回投与の Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合剤による治療、Basal-Bolus 療法等) と比較して注射回数を減らすことができる。また、Ico 製剤又は週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬を使用していた患者では、本剤により注射回数を変更せずに治療を強化することができる。したがって、本剤により、治療の負担を増加させることなく治療を強化しアドヒアランスを良好に保ち、血糖マネジメントが改善されることが期待される。

Basal インスリン又は GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験において、本剤の有効性は示され (「7.R.1 有効性について」の項参照)、適切な注意喚起がなされた上であれば、2 型糖尿病患者における本剤の安全性は既存の Ico 製剤や週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬と同様に管理可能 (「7.R.2 安全性について」の項参照) と考えられる。以上より、本剤の効能・効果を既承認の 1 日 1 回投与の Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合剤と同じ「インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病」とした。また、本剤の投与対象については、3 つの国際共同第 III 相試験における組入れ基準とは異なるものの、医療現場での混乱を回避するために、既承認の 1 日 1 回投与の Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合剤と同様に「本剤は食事療法・運動療法に加え、糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合に使用を検討すること。」と添付文書における効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。また、添付文書においては、本剤の臨床試験成績を踏まえ、経口血糖降下薬のみを使用していた患者に対して本剤の投与を行った臨床試験成績はない旨も注意喚起する。

機構は、以下のように考える。Basal インスリン又は GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4591 試験、4592 試験及び 4593 試験) において本剤の有効性が示されていること (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、並びに Ico 製剤及び Sema 製剤の効能・効果を踏まえると、本剤の効能・効果を「インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病」とすることは妥当である。また、本剤は、Ico と Sema を固定比率で配合した週 1 回投与の注射剤であり、Basal インスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬による治療が必要な 2 型糖尿病患者において、注射回数の減少による治療負担の軽減が期待できることから、Ico 製剤を含むインスリン製剤や GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な患者等においては治療選択肢の一つになり得ると考える。一方、既承認の 1 日 1 回投与の Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合剤とは異なり、本剤の 3 つの国際共同第 III 相試験は Basal インスリン又は GLP-1 受容体作動薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として実施されており、経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績は承認申請資料に含まれていない。以上

を踏まえると、効能・効果に関連する注意については、「本剤は、食事療法、運動療法に加え、インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬による治療で効果が不十分な場合に使用を検討すること。」と注意喚起することが適切である。

また、Basalインスリンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした4591試験及び4593試験において、Ico群又はIGlar/IAsp群と比較して本剤群では高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスに関連する有害事象の発現割合が高く、本剤群では投与開始後から数週間にわたり平均空腹時SMBGの上昇が認められた（「7.R.2.4 高血糖」の項参照）ことは、本剤の投与対象を検討する上で重要視する必要がある。Basalインスリンからの切替えに際しては、特にベースラインのBasalインスリン投与量が多い患者やHbA1cが高い患者において、本剤投与開始後の平均空腹時SMBGの上昇の程度が特に大きくなる傾向が認められたこと（図8及び図9参照）も考慮した上で、本剤による治療が適しているのかを慎重に検討し、投与の適否を判断するよう注意喚起することが適切と考える。添付文書における注意喚起の記載等については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

第III相試験における本剤の用法・用量の設定について、本剤は週1回投与の注射剤であり、本剤に含まれるIcoの最大用量は、1日1回投与のインスリンアナログであるインスリンデグルデク（IDeg）とGLP-1受容体作動薬であるリラグルチド（Lira）の配合剤であるゾルトファイ配合注フレックスタッチの最大用量（IDeg/Liraとして50単位/1.8mg）におけるIDegの7倍量に相当する350単位とすることとした。また、本剤に含まれるSemaの最大用量は、2型糖尿病を効能・効果とする既承認の週1回投与のSema製剤の最大用量である1.0mgとすることとした。以上の検討により、第III相試験における本剤の最大用量はIco/Semaとして350単位/1.0mgと設定し、それに伴い、本剤に含まれるIco及びSemaの配合比をIco/Semaとして10単位/0.029mgとした。

開始用量について、Sema投与時に特徴的な有害事象として胃腸障害が認められることから、Semaの用量を既承認のSema製剤で用量漸増を行わずに忍容性を示した単回投与時の最高用量である0.5mgと設定し、本剤（Ico/Semaとして175単位/0.5mg）、Ico製剤（175単位）又はSema製剤（0.5mg）を単回皮下投与したときの相対的BA比較（4359試験）を実施した（「6.1.1 相対的BA試験」の項を参照）。その結果、本剤群とIco群で血清中Icoの曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）は同程度であった。一方、Sema群と比較して本剤群では、血漿中Semaの AUC_{inf} は同程度であったものの、 C_{max} が増加し、 t_{max} が短縮する傾向が認められ、胃腸障害の有害事象の発現割合も高値であった〔本剤群：73.3%（22/30例）、Sema群：42.9%（12/28例）〕。4359試験の結果を踏まえ、本剤投与開始時のSemaの血漿中 C_{max} 高値に伴って上昇すると想定される胃腸障害リスクを軽減するため、Semaの用量を既承認のSema製剤の開始用量（0.25mg）の約半量に相当する0.114mgと設定し、本剤（Ico/Semaとして40単位/0.114mg）、Ico製剤（40単位）又はSema製剤（0.114mg）を単回皮下投与したときの相対的BA比較（4710試験）を実施した（「6.1.1 相対的BA試験」の項を参照）。その結果、4359試験と同様に、Sema群と比較して本剤群では、血漿中Semaの AUC_{inf} は同程度であり、 C_{max} が増加し、 t_{max} が短縮する傾向が認められた。一方で、胃腸障害の有害事象の発現割合は4359試験の本剤群と比較して低値となり、本剤群とSema群の比較では同程度であった〔本剤群：26.3%（5/19例）、Sema群：20.0%（4/20例）〕。以上の検討により、第III相試験における本剤の開始用量はIco/Semaとして40単位/0.114mgと設定した。

第Ⅲ相試験における本剤の投与量調節は、Ico製剤の臨床試験と同様に空腹時血糖値を指標（目標朝食前SMBG値：80～130 mg/dL）としたtreat-to-target法を適用することとした。Sema製剤単独投与時と比較して本剤投与時には血漿中SemaのC_{max}が高値を示すことから、胃腸障害に対する忍容性をSema製剤単独投与時と同程度とするために、調節幅はIco/Semaとして10単位/0.029 mgと設定し、一週間単位で調節可能とした。

以上の検討を踏まえ、Basalインスリン又はGLP-1受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（4591試験、4592試験及び4593試験）では、Ico/Semaとして40単位/0.114 mgで本剤の投与を開始後、毎週、投与量調節アルゴリズム（表9、表17及び表23）に従いIco/Semaとして10単位/0.029 mgずつ投与量を調節することとし、最大用量はIco/Semaとして350単位/1.0 mgとした。

第Ⅲ相試験において、Basalインスリン又はGLP-1受容体作動薬で効果不十分な2型糖尿病患者に対する本剤の有効性は示され、安全性も確認された（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。第Ⅲ相試験における本剤の投与量の指標となるインスリン投与量（単位/週）の推移は図10のとおりであり、いずれの試験においても本剤群でのインスリンの投与量は投与開始後から徐々に増加して、その後は安定した。投与50週時から投与52週時までの本剤群の平均インスリン投与量は3試験で同程度（全体集団：170.6～195.7単位、日本人部分集団：147.5～156.0単位）であった。

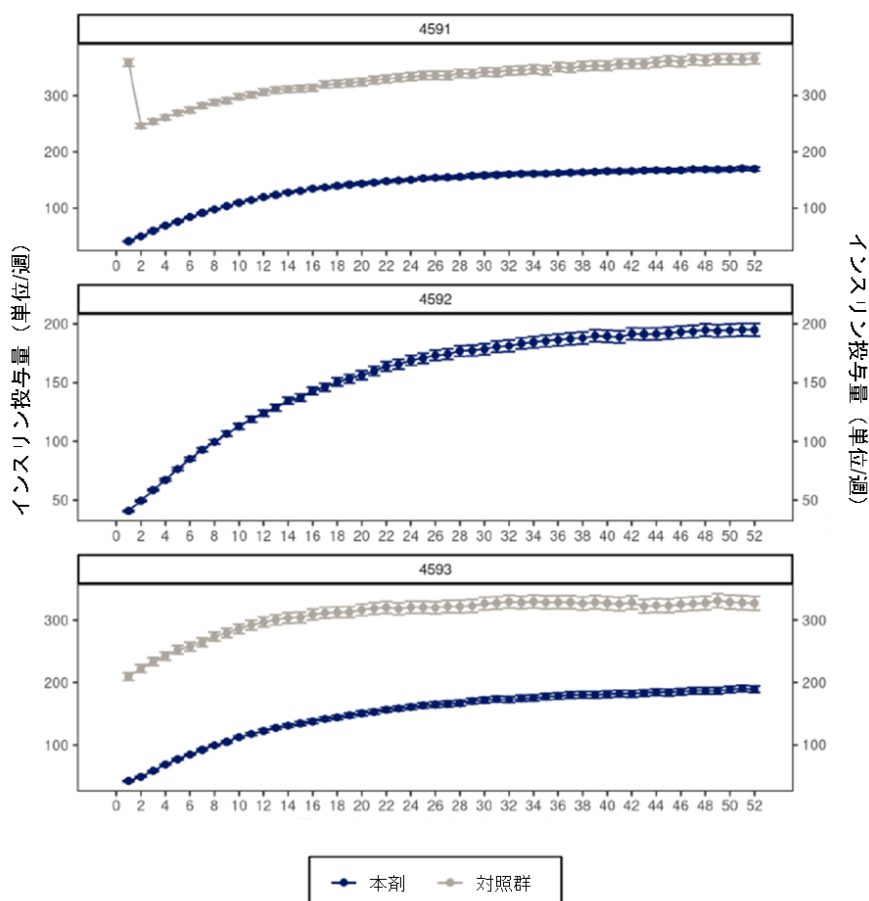


図10 インスリン投与量^{a)}（単位/週）の推移（FAS、平均値±標準誤差）
 対照群：4591試験はIco製剤、4593試験はIGlar/IAsp
 a) 4593試験の対照群はIGlarの量

本邦におけるSema製剤の2型糖尿病に対する維持用量は0.5 mgであることを踏まえ、Ico/Semaとして180単位/0.51 mgをカットオフ値として日本人部分集団における投与50週時から投与52週時までの本剤の平均投与量の分布を確認した結果は表38のとおりであり、日本人患者における本剤の必要投与量はIco/Semaとして40単位/0.114 mg～180単位/0.51 mgの範囲に概ね含まれると考えられた。

表38 投与50週時から投与52週時までの本剤の平均投与量（安全性解析対象集団）

投与量 ^{a)}	4591 試験	4592 試験	4593 試験
	日本人部分集団 (63 例)	日本人部分集団 (47 例)	日本人部分集団 (38 例)
40 単位/0.114 mg 以上 180 単位/0.51 mg 以下	73.0 (46)	71.7 (33)	77.8 (28)
180 単位/0.51 mg 超	27.0 (17)	28.3 (13)	22.2 (8)

割合% (例数)

a) Ico/Sema としての量

第III相試験において本剤の最大用量（Ico/Semaとして350単位/1.0 mg）の投与を少なくとも1回受けた患者の割合は、4591試験で6.2%（40/644例）、4592試験で11.4%（39/341例）、4593試験で10.0%（34/340例）（以下同順）であった。最大用量に増量した後に認められた有害事象の発現割合は57.5%（23/40例）、43.6%（17/39例）、58.8%（20/34例）、重篤な有害事象の発現割合は5.0%（2/40例）、7.7%（3/39例）、11.8%（4/34例）であり、胃腸障害を含む特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。投与中止に至った有害事象は4592試験の1例（膵炎）のみで認められ、当該事象は軽度で、副作用と判断され、治験薬の投与中止後に回復した。以上より、本剤の最高用量（Ico/Semaとして350単位/1.0 mg）の忍容性は許容可能と判断した。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量は、Ico/Semaとして通常40単位/0.114 mg～180単位/0.51 mgを週1回皮下投与することとし、開始用量はIco/Semaとして40単位/0.114 mg、最大用量はIco/Semaとして350単位/1.0 mgとすることが適切と考えた。また、用量調節幅について、第III相試験における規定を踏まえ、空腹時血糖値を指標として、通常は週1回、Ico/Semaとして10単位/0.029 mgずつ用量調節を行う旨を注意喚起することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。第III相試験における本剤の開始用量について、Semaによる胃腸障害リスクを軽減するために、一律Ico/Semaとして40単位/0.114 mgと設定したことは妥当である。また、第III相試験成績を踏まえると、本剤の開始用量をIco/Semaとして40単位/0.114 mgとし、最大投与量をIco/Semaとして350単位/1.0 mgとすることは可能と考える。また、用量調節幅について、胃腸障害リスクを考慮し、各第III相試験で設定されていたとおり、空腹時血糖値を指標として、通常は週1回、Ico/Semaとして10単位/0.029 mgずつ用量調節を行う旨を注意喚起することも適切と考える。一方で、本剤は空腹時血糖値等を指標として患者の状態に応じて投与量が調節される製剤であること、第III相試験において本剤をIco/Semaとして180単位/0.51 mg以上投与された治験参加者も一定の割合で認められており、最高用量である350単位/1.0 mg投与時の安全性に大きな懸念は示されていないことも踏まえると、通常用量の上限値（180単位/0.51 mg）を提示する必要性は低いものとする。本剤の用法・用量及び添付文書における注意喚起の適切性等については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 特別な背景を有する患者集団について

7.R.5.1 高齢者

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験（4591 試験、4592 試験及び 4593 試験）における年齢別の有害事象及び胃腸障害（SOC）の発現状況は表 39、低血糖の発現状況は表 40 のとおりであった。特に 75 歳以上の部分集団の治験参加者数は他の部分集団と比較して少ないため、評価に限界はあるが、いずれの投与群においても有害事象の発現状況に年齢による明らかな傾向は認められなかった。しかしながら、高齢者は生理機能が低下していることが多く、胃腸障害や低血糖が発現しやすいと考えられるため、添付文書においては、既存の Basal インスリン製剤及び GLP-1 受容体作動薬と同様に、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨を注意喚起する予定である。

表 39 各国際共同第 III 相試験における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	年齢（歳）	4591 試験		4592 試験		4593 試験	
		本剤群	Iico 群	本剤群	Sema 群	本剤群	IGlar/IAsp 群
例数	65 未満	380	402	212	241	210	223
	65 以上 75 未満	224	186	111	85	109	90
	75 以上	40	56	18	14	21	15
すべての有害事象	65 未満	78.2 (297)	73.1 (294)	82.5 (175)	72.2 (174)	77.1 (162)	63.7 (142)
	65 以上 75 未満	75.0 (168)	70.4 (131)	74.8 (83)	81.2 (69)	77.1 (84)	76.7 (69)
	75 以上	90.0 (36)	83.9 (47)	66.7 (12)	64.3 (9)	85.7 (18)	73.3 (11)
重篤な有害事象	65 未満	7.9 (30)	7.5 (30)	9.0 (19)	5.0 (12)	10.5 (22)	6.3 (14)
	65 以上 75 未満	9.4 (21)	14.0 (26)	16.2 (18)	9.4 (8)	14.7 (16)	12.2 (11)
	75 以上	20.0 (8)	23.2 (13)	5.6 (1)	7.1 (1)	23.8 (5)	33.3 (5)
胃腸障害 (SOC)	65 未満	44.7 (170)	21.6 (87)	34.9 (74)	29.5 (71)	39.0 (82)	19.7 (44)
	65 以上 75 未満	50.0 (112)	17.2 (32)	27.0 (30)	48.2 (41)	48.6 (53)	16.7 (15)
	75 以上	52.5 (21)	28.6 (16)	16.7 (3)	35.7 (5)	61.0 (13)	6.7 (1)

発現割合%（発現例数）

表 40 各国際共同第 III 相試験における年齢別の低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

	年齢（歳）	4591 試験		4592 試験		4593 試験	
		本剤群	Iico 群	本剤群	Sema 群	本剤群	IGlar/IAsp 群
例数	65 未満	380	402	212	241	210	223
	65 以上 75 未満	224	186	111	85	109	90
	75 以上	40	56	18	14	21	15
レベル 2 又は 3 の 低血糖	65 未満	7.4 (28)	23.1 (93)	3.8 (8)	2.1 (5)	11.9 (25)	58.7 (131)
		15.09 [60]	61.75 [262]	4.44 [10]	1.92 [5]	26.27 [58]	231.02 [533]
	65 以上 75 未満	7.6 (17)	16.1 (30)	3.6 (4)	5.9 (5)	6.4 (7)	58.9 (53)
		11.09 [25]	57.80 [113]	4.36 [5]	5.62 [5]	13.78 [347]	209.26 [191]
	75 以上	2.5 (1)	19.6 (11)	0 (0)	21.4 (3)	9.5 (2)	53.3 (8)
		15.81 [6]	85.47 [49]	0 [0]	19.37 [3]	10.20 [2]	167.80 [21]
レベル 3 の 低血糖	65 未満	0 (0)	1.0 (4)	0 (0)	0 (0)	1.9 (4)	1.8 (4)
		0 [0]	1.18 [5]	0 [0]	0 [0]	1.81 [4]	2.17 [5]
	65 以上 75 未満	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		0.44 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
	75 以上	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]

低血糖の定義は表 32 と同じ。

機構は、以下のように考える。第 III 相試験における年齢別の検討から、対照群と比較して本剤群において、65 歳未満の部分集団と比較して 65 歳以上の部分集団で有害事象、胃腸障害や低血糖の発現リスクが明らかに高くなる傾向までは認められていない。しかしながら、現時点では、75 歳以上の患者に対する本剤の投与経験が限られており、高齢者における本剤の安全性を厳密に検討することは困難であることから、添付文書において、既存の Basal インスリン製剤及び GLP-1 受容体作動薬と同様に高齢者に対する注意喚起を行うとの申請者の方針は適切である。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の安全性プロファイルは、既承認の **Ico** 製剤及び **Sema** 製剤の安全性プロファイルと同様であり、本剤特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。**Sema** 製剤については長期使用に関する特定使用成績調査を、**Ico** 製剤については一般使用成績調査を現在実施中であり、現時点までに特別な懸念は認められていない。現時点で本剤について製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、新たな製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。**Basal** インスリンから本剤に切り替えた際の血糖値の上昇のリスクについて、特にベースラインの **HbA1c** が高い又は **Basal** インスリン投与量が多い患者で顕著であった。第 III 相試験において、有害事象として糖尿病性ケトアシドーシスが認められた治験参加者の数は限られていたものの、定期的に血中又は尿中ケトン体は評価されていなかったことから、**Basal** インスリンから本剤に切り替えた際の高血糖に伴う急性代謝失調の発現のリスクについて十分に特徴付けられているとまでは判断し難い。高血糖に伴う急性代謝失調の発現のリスクを評価することは、本剤の安全性プロファイルを検討する上で重要と考えられることから、製造販売後において、当該リスクについて情報収集することが適切と考えるが、製造販売後調査の要否やその方法については、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のインスリン療法が適応となる 2 型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。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目はインスリンアナログである **Ico** と **GLP-1** 受容体作動薬である **Sema** が固定比率で配合された週 1 回投与の注射剤として、インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病における治療選択肢の一つになり得るものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果、添付文書における注意喚起の内容及び製造販売後調査の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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 8 年 1 月 9 日

申請品目

[販 売 名] キーンズ配合注 フレックスタッチ
[一 般 名] インスリン イコデク (遺伝子組換え) / セマグルチド (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 2 月 27 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性及び安全性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の効能・効果、効能・効果に関連する注意、及び重要な基本的注意を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

[効能・効果に関連する注意]

- 本剤は、食事療法、運動療法に加え、Basal インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬による治療で効果が不十分な場合に使用を検討すること。
- Basal インスリン製剤による治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、Basal インスリン製剤から本剤へ切り替えた後、数週間にわたって血糖値の上昇が認められた。特に、本剤投与開始前に高用量の Basal インスリン製剤による治療を行っていた患者や、本剤投与開始前の HbA1c が高値であった患者では、血糖値の上昇の程度が大きかったことから、Basal イ

ンスリン製剤による治療から本剤に切り替える場合には、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤適用の可否を慎重に判断すること。

[用法・用量に関連する注意] (関連する内容のみ抜粋)

- 本剤はインスリン イコデクを配合した製剤であるため、適用にあたっては、本剤の作用特性と患者の状態に留意し、患者の状態が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。

[重要な基本的注意] (関連する内容のみ抜粋)

- 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖モニタリングを十分に行うこと。特に、Basal インスリン製剤による治療から本剤に切り替える場合は、高血糖に伴う急性代謝失調が生じる可能性があることから、以下の点に留意すること。
 - ✓ 血糖モニタリングに加えて、血中又は尿中ケトン体の測定を含む検査を適切に実施する等、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、必要に応じて他の治療への切替えも検討すること。
 - ✓ 患者に対して、糖尿病性ケトアシドーシス等の高血糖に伴う急性代謝失調の症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。

1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上の「7.R.4 用法・用量について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人には、40 ドーズ (インスリン イコデク/セマグルチドとして 40 単位/0.114 mg) を開始用量として週 1 回皮下注射する。その後は患者の状態に応じて適宜増減するが、週 350 ドーズ (インスリン イコデク/セマグルチドとして 350 単位/1.0 mg) を超えないこと。なお、本剤の用量単位である 10 ドーズには、インスリン イコデク 10 単位及びセマグルチド 0.029 mg が含まれる。

[用法・用量に関連する注意] (関連する内容のみ抜粋)

- 通常、用量調節は週 1 回 10 ドーズ (インスリン イコデク/セマグルチドとして 10 単位/0.029 mg) ごとに行うこと。
- 本剤の開始時は、以下の点に注意すること

Basal インスリン製剤による治療で効果不十分な場合

本剤の投与にあたっては、前治療の Basal インスリン製剤の投与を中止すること。連日投与の Basal インスリン製剤による治療から本剤に切り替える場合は、前治療の Basal インスリン製剤の最終投与翌日から本剤の投与を開始すること。週 1 回投与の Basal インスリン製剤による治療から本剤に切り替える場合は、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングにおける空腹時

血糖値が、目標値を超えている場合はその時点から本剤の投与開始することとし、目標値内である場合は次回に予定していた投与タイミングのさらに1週間後に本剤の投与を開始すること。

GLP-1 受容体作動薬による治療で効果不十分な場合

本剤の投与にあたっては、前治療の GLP-1 受容体作動薬の投与を中止すること。連日投与の GLP-1 受容体作動薬による治療から本剤に切り替える場合は、前治療の GLP-1 受容体作動薬の最終投与翌日から本剤の投与を開始すること。週1回投与などの持続性 GLP-1 受容体作動薬による治療から本剤に切り替える場合は、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に、以下の意見が出された。

- Basal インスリン製剤から本剤に切り替えた際の高血糖に伴う急性代謝失調について、本剤の重要な潜在的リスクとし、追加の医薬品安全性監視活動を実施し、血糖マネジメントの状態に加え、本剤投与時の血中又は尿中ケトン体の評価等を含めて高血糖に伴う急性代謝失調の発現のリスクについて積極的に情報収集することが望ましい。なお、Basal インスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬の併用による治療から本剤へ切替えられる可能性も考えられ、その場合の血糖値の上昇のリスクについても併せて情報収集することが望ましい。

機構は、以上の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表41に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表42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。なお、製造販売後データベース調査については、引き続き実施計画の詳細を検討し、適切な計画に基づいて実施する必要があると考える。

表41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・全身性過敏症反応 ・胃腸障害 ・イレウス（腸閉塞を含む） 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺髄様癌（甲状腺C細胞腫瘍） ・急性膵炎 ・膵癌 ・糖尿病網膜症関連事象 ・急性胆道系疾患 ・胚・胎児毒性 ・投薬過誤（他の糖尿病注射剤との取り違い） ・投薬過誤（他の糖尿病注射剤からの切り替え時） ・投薬過誤（既存のインスリン製剤に比べ本剤の濃度が高いことに伴う不適切な使用） ・Basal インスリン製剤から本剤に切り替えた際の高血糖に伴う急性代謝失調 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け適正使用資材の作成及び提供 ・患者向け適正使用資材の作成及び提供 ・市販直後調査による情報提供

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
3	23	なお、本剤は 2024 年 10 月に欧州で承認申請され、2025 年 11 月現在審査中である。	海外において本剤は、2 型糖尿病に係る効能・効果で 2025 年 11 月に欧州で承認された。
9	表 6	Sema C _{max} (nmol/L) AUC _{inf} (nmol・h/L)	Sema C _{max} ^{b)} AUC _{inf} ^{c)} b) 単位は、4359 試験では nmol/L、4710 試験では nmol/L/mg (Sema の用量で補正) c) 単位は、4359 試験では nmol・h/L、4710 試験で nmol・h/L/mg (Sema の用量で補正)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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。本品目は新医療用配合剤であるが、本剤の有効成分の一つである **Iico** を有効成分とする製剤であるアウイクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位他に対して既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間はアウイクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位他の再審査期間の残余期間（令和 14 年 6 月 23 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

[用法・用量]

通常、成人には、40 ドーズ（インスリン イコデク/セマグルチドとして 40 単位/0.114 mg）を開始用量として週 1 回皮下注射する。その後は患者の状態に応じて適宜増減するが、週 350 ドーズ（インスリン イコデク/セマグルチドとして 350 単位/1.0 mg）を超えないこと。なお、本剤の用量単位である 10 ドーズには、インスリン イコデク 10 単位及びセマグルチド 0.029 mg が含まれる。

[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。

以上

SMBG	Self-measured blood glucose	血糖自己測定値
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素薬
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相の消失半減期
TAR	Time above the range	－（該当なし）
TBR	Time below the range	－（該当なし）
TIR	Time in range	－（該当なし）
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間