審議結果報告書

令 和 ８ 年 ８ 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　オンスイク注ミリオペン総量1500単位
［一　般　名］　インスリン　エフシトラ　アルファ（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］　令和７年11月28日

［審 議 結 果］
令和８年８月 26 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に該当し、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも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。

令和 8 年 8 月 28 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

［販　売　名］オンスイク注ミリオペン総量 1500 単位
［一　般　名］インスリン　エフシトラ　アルファ（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］令和 7 年 11 月 28 日

令和 8 年 8 月 14 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 39	表 33	日本人部分集団　「投与 26 週時のインスリン投与量（単位/週）」の行 本剤群　150.0［30.0, 640.0］ IDeg 群　154.0［49.0, 512.5］	日本人部分集団　「投与 26 週時のインスリン投与量（単位/週）」の行 本剤群　100.0［30.0, 370.0］ IDeg 群　126.0［42.0, 413.0］

（下線部変更）

以上

（修正反映版）

審査報告書

令和 8 年 8 月 14 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］　オンスイク注ミリオペン総量 1500 単位
［一　般　名］　インスリン　エフシトラ　アルファ（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］　令和 7 年 11 月 28 日
［剤形・含量］　1 キット（3.0 mL）中にインスリン　エフシトラ　アルファ（遺伝子組換え）1500 単位を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　インスリン　エフシトラ　アルファは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～30 番目はヒトインスリン B 鎖、31～37 番目はリンカー、38～58 番目はヒトインスリン A 鎖、59～78 番目はリンカー、また 79～299 番目はヒト IgG2 の Fc ドメインからなり、9 個のアミノ酸残基が置換（Y16E、F25H、T27G、P28G、K29G、T30G、I47T、Y51D、N58G）され、Fc ドメインの C 末端の Lys は除去されている。インスリン　エフシトラ　アルファは、CHO 細胞により産生される。インスリン　エフシトラ　アルファは、299 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 67,000）である。

Insulin Efsitora Alfa is a recombinant fusion glycoprotein composed of human insulin B chain at positions 1 – 30, linker at positions 31 – 37, human insulin A chain at positions 38 – 58, linker at positions 59 – 78, and Fc domain of human IgG2 at positions 79 – 299, in which amino acid residues are substituted at 9 positions (Y16E, F25H, T27G, P28G, K29G, T30G, I47T, Y51D, N58G), and C-terminal Lys of the Fc domain is deleted. Insulin Efsitora Alfa is produced in CHO cells. Insulin Efsitora Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 67,000) composed of 2 subunits consisting of 299 amino acid residues each.

［構　　造］

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

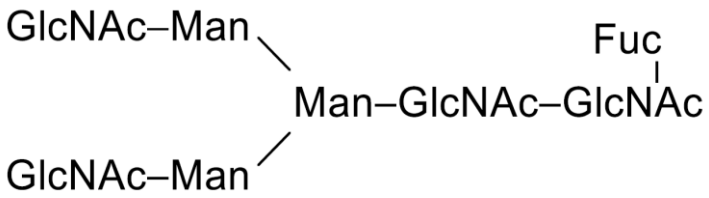
```
FVNQHLCGSH LVEALELVCG ERGFHYGGGG GGSGGGGGIV EQCCTSTCSL   50
DQLENYCGGG GGQGGGGQGG GGQGGGGGEC PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP   100
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN   150
STFRVVSVLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ   200
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPM   250
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG    299
                                                          2
```

サブユニット内ジスルフィド結合：実線

糖鎖結合：N150

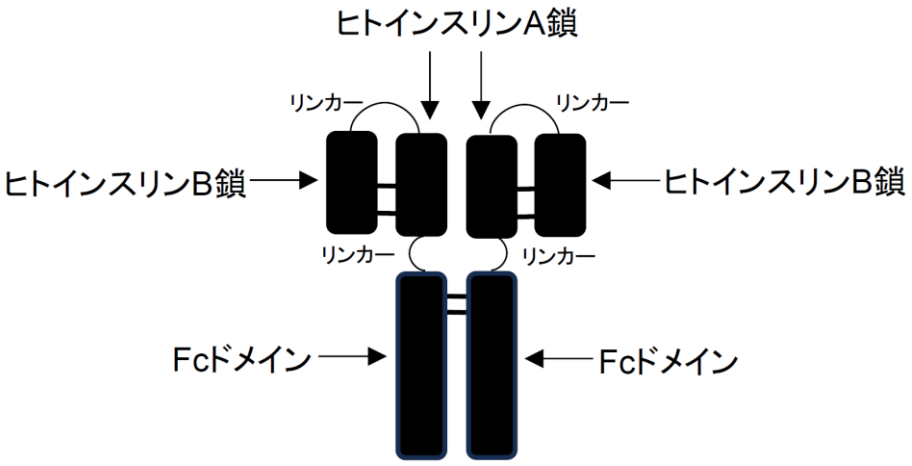
サブユニット間ジスルフィド結合：C80－C80、C83－C83

主な糖鎖の推定構造：



GlcNAc：*N*-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

模式図：



分子式：$C_{2810}H_{4296}N_{776}O_{882}S_{32}$（タンパク質部分、2 量体）

分子量：約 67,000

［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に該当し、原体及び製剤はいずれも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、成人では、1 週間に 1 回皮下注射する。初期は通常 1 回 30～140 単位とし、患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 週間あたり 30～560 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

［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。

（修正反映版）

別　紙

審査報告（1）

令和 8 年 7 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］　オンスイク注ミリオペン総量 1500 単位
［一　般　名］　インスリン　エフシトラ　アルファ（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］　令和 7 年 11 月 28 日
［剤形・含量］　1 キット（3.0 mL）中にインスリン　エフシトラ　アルファ（遺伝子組換え）1500 単位を含有する注射剤

［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、1 週間に 1 回皮下注射する。初期は通常 1 回 30～140 単位とし、患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 週間あたり 30～560 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

［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 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
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 7
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 12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 14
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 19
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 30
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 83
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 83

［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、米国 Eli Lilly and Company 社により開発された、1 本鎖インスリンアナログがペプチドリンカーを介して IgG2 の Fc 領域に結合した構造を有する、インスリン　エフシトラ　アルファ（遺伝子組換え）を有効成分とする週 1 回皮下投与用の注射剤である。本薬は、IgG2 の Fc 領域の FcRn への結合による生体内での分解の抑制及びヒトインスリンのアミノ酸配列を一部改変したことによるインスリン受容体を介したエンドサイトーシスの抑制によって、消失半減期が延長するため、作用持続時間がヒトインスリンより長い特徴を有する。

2 型糖尿病に対しては、経口血糖降下薬、Bolus インスリン製剤、Basal インスリン製剤等、様々な薬物治療の選択肢があるものの、多くの患者では治療目標（HbA1c 7.0%未満）を達成できていないことが報告されている（Diabetes Spectr 2019; 32: 93-103、Adv Ther 2022; 39: 1016-32 等）。その主な要因として、治療アルゴリズムの複雑さ、注射への抵抗感等に伴う服薬アドヒアランスの不良が挙げられており、アドヒアランスの改善のために服薬や注射の簡便化等が求められている（Diabetes Care 2017; 40: 1425-32）。本剤は、週 1 回投与の Basal インスリン製剤であり、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比較して、注射回数が減少することから、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コントロール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、米国、欧州及び[redacted]において承認申請中であり、20[redacted] 年 [redacted] 月時点で本剤が承認されている国はない。

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

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

[redacted]由来のシグナル配列、ヒトインスリン配列（B 鎖、ペプチドリンカー及び A 鎖）、ペプチドリンカー及びヒト IgG2 の Fc 領域（ヒト IgG2 のヒンジ領域の一部並びに CH2 及び CH3 領域を含む）をコードする遺伝子断片を、上記の順に融合し、発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。なお、インスリン A 鎖には[redacted]を目的として 3 カ所のアミノ酸置換を行い、インスリン B 鎖のアミノ酸配列には[redacted]を目的として 6 カ所のアミノ酸置換を行った。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に挿入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び LIVCA を超えて培養した細胞に対する特性解析試験及び純度試験が ICH Q5A（R2）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中又は[redacted]℃以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、フラスコ拡大培養、種培養、生産培養、初期回収、[redacted] クロマトグラフィー、[redacted] ウイルス不活化・清澄化、[redacted]ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]

[redacted]クロマトグラフィー、ウイルスろ過、[redacted]ろ過及び分注・凍結・保存・試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]とされている。

原薬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。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び LIVCA を超えて培養した細胞について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}）			
	ブタパルボウイルス	異種指向性マウス白血病ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病ウイルス
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ウイルス不活化・清澄化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted] a)	[redacted] a)
総ウイルスクリアランス指数	8.5	≧16.6	8.7	12.7

a) ワーストケースである[redacted]を用いた検討での結果を用いて算出された。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更において、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験では、申請製法より前に用いられていた製法（申請前製法）の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2　特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（酸化、脱アミド化、スクシンイミド化、アスパラギン酸異性化、N 末端及び C 末端不均一性）、糖化、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基含量、二次構造、三次構造、四次構造、熱安定性
物理的化学的性質	分子量、等電点、電荷バリアント、サイズバリアント、IgG サブクラス分析、吸光係数
糖鎖構造	糖鎖結合率、N 結合型糖鎖プロファイル、糖鎖構造解析
生物学的性質	インスリン受容体結合親和性、IGF-1 受容体結合親和性
	Fcγ 受容体結合親和性（I、IIa（[redacted]）、IIb、IIIa（[redacted]））、C1q 結合活性、FcRn 結合親和性
	G6Pase プロモーター活性抑制作用に基づく代謝活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- G6Pase プロモーター活性抑制作用に基づく代謝活性は、G6Pase プロモーター制御下でルシフェ

ラーゼを発現する遺伝子を導入したラット肝細胞癌細胞株である H4IIE 細胞[1)]を用いて、デキサメタゾン添加時のルシフェラーゼ活性を指標とするレポーターアッセイにより確認された。

- ADCC 活性は、[redacted]受容体[redacted]を発現し、[redacted]制御下で[redacted]遺伝子を発現する[redacted]細胞株をエフェクター細胞、ヒト B リンパ球由来 Wil2s 細胞を標的細胞とし、[redacted]活性を指標とするレポーターアッセイにより評価され、本薬による ADCC 活性は認められなかった。
- CDC 活性は、Wil2s 細胞を標的細胞としてヒト血清由来補体を添加する試験系により評価され、本薬による CDC 活性は認められなかった。

2.1.5.2　目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果等に基づき、*関連物質A 、 *関連物質B 、 *関連物質C 、*関連物質D、 *関連物質E 及び *関連物質F が目的物質関連物質とされた。凝集体、切断体及び *不純物A が目的物質由来不純物とされた。

目的物質由来不純物のうち、凝集体及び切断体は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、*不純物A は製造工程により管理される。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

DNA、HCP、 *不純物B 、元素不純物、 *不純物C 、*不純物D 及び *不純物E が製造工程由来不純物とされた。製造工程由来不純物は、いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（RP-HPLC、AEX-HPLC 及びペプチドマップ）、pH、純度試験（RP-HPLC、SE-HPLC、CE-SDS（[redacted]）及び HCP）、電荷不均一性（AEX-HPLC）、エンドトキシン、微生物限度、力価（[redacted]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

1) インスリン受容体を発現しているが、IGF-1 受容体の発現が欠如している細胞（Eur J Biochem 1999; 266: 1147-57）

表 3　原薬の主要な安定性試験の概略

試験		原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		[redacted]	3	−65℃以下 ([redacted])	36 カ月 a)	ポリカーボネート製容器及びポリプロピレンコポリマー製スクリューキャップ
			1	−65℃以下 ([redacted])	48 カ月	
		[redacted]	4	−65℃以下 ([redacted])	12 カ月 a)	
			1		18 カ月 a)	
加速試験		[redacted]	4	5±3℃	6 カ月	
		[redacted]	4		12 カ月	
苛酷試験	温度	[redacted]	1	40±5℃	4 週間	ガラス製バイアル
	光			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		ポリカーボネート製容器

a) [redacted] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて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、SE-HPLC における単量体の減少傾向及び凝集体の増加傾向並びに RP-HPLC における *関連物質A の増加傾向が認められた。

苛酷試験（温度）では、SE-HPLC における単量体の減少及び凝集体の増加、CE-SDS（[redacted]）における主ピークの減少傾向及び切断体の増加傾向、RP-HPLC におけるインスリン主ピークの減少傾向、*関連物質A の増加及び類縁物質／不純物の総量の増加傾向並びに AEX-HPLC における主ピークの減少及び　*関連物質G　の増加が認められた。

苛酷試験（光）の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリカーボネート製容器及びポリプロピレンコポリマー製スクリューキャップを用いて許容温度範囲として−65℃以下で保存するとき、36 カ月とされた。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カートリッジ（3 mL）あたり本薬 1500 単位を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸水素二ナトリウム七水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、濃グリセリン、ベンジルアルコール、液状フェノール、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、塩酸、水酸化ナトリウム、氷酢酸及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、予め薬液を充填したガラス製カートリッジが専用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、薬液調製、無菌ろ過・充填・施栓、組立て・表示、包装・試験及び保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

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変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験では、申請前製法で製造された製剤が使用された。

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、確認試験（RP-HPLC 及び AEX-HPLC）、pH、純度試験（RP-HPLC、SE-HPLC 及び CE-SDS（[redacted]））、電荷不均一性（AEX-HPLC）、[redacted]含量（RP-HPLC）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（[redacted]）及び定量法（SE-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 4 のとおりである。

表 4　製剤の主要な安定性試験の概略

試験	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法 a)	4	5±3℃	24 カ月 c)	ブロモブチルゴム製ディスク付きアルミニウムシール、ガラス製カートリッジ及びクロロブチルゴム製プランジャー
		2		36 カ月	
	申請製法 b)	3		6 カ月 c)	
加速試験	申請前製法 a)	4	25±2℃／60±5%RH	6 カ月	
		5	30±2℃／65±5%RH		
	申請製法 b)	3			
光安定性試験	申請前製法 a), d)	1	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) 原薬の製法は申請前製法である。
b) 原薬の製法は申請製法である。
c) [redacted] カ月まで安定性試験継続中
d) 本剤と[redacted]であり、[redacted]が[redacted]の製剤を使用

長期保存試験では、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、RP-HPLC におけるインスリン主ピークの減少、 *関連物質A の増加及び類縁物質／不純物の総量の増加、SE-HPLC における単量体の減少傾向及び凝集体の増加傾向、CE-SDS（[redacted]）における主ピークの減少傾向及び切断体の増加傾向、AEX-HPLC における主ピークの減少及び *関連物質G の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてブロモブチルゴム製ディスク付きアルミニウムシール、ガラス製カートリッジ及びクロロブチルゴム製プランジャーを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、パラメータ管理（工程パラメータ及び工程内管理）及び試験による管理（原薬及び製剤の出荷試験、安定性試験並びにプロセス・バリデーション及び同等性／同質性評価）の組合せに基づき、本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

  原薬及び製剤の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

  原薬の CQA：力価、凝集体、切断体、 *関連物質B 、 *関連物質H 、糖鎖プロファイル（ *不純物A ）、DNA、HCP、 *不純物B 、 *不純物E 、 *不純物C 、元素不純物、微生物安全性、ウイルス安全性、目的物質との同一性、性状（外観）、タンパク質含量、pH、 *不純物D

製剤の CQA：力価、凝集体、切断体、 *関連物質B 、 *関連物質H 、元素不純物、微生物学的安全性、不溶性微粒子、目的物質との同一性、性状、タンパク質含量、pH、浸透圧、保存剤（フェノール及びベンジルアルコール）、*不純物D 、採取容量、投与量精度、摺動力

- 工程の特性解析

工程パラメータのリスクアセスメント及び工程特性解析試験に基づき、CQA に影響を及ぼす重要工程パラメータの特定、工程パラメータの許容管理幅の決定が行われた。

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

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において本薬のインスリン受容体に対する結合親和性等が、*in vivo* において糖尿病モデル動物を用いた本薬の血糖降下作用等が検討された。副次的薬理試験として、本薬の Fcγ 受容体及び補体への結合能を検討するとともに、Fc 受容体を介したエフェクター機能について検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。なお、薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 インスリン受容体及び IGF-1 受容体に対する親和性（CTD4.2.1.1.1）

hIR-A、hIR-B 又は hIGF-1R を発現させた HEK293 細胞株から調製した細胞膜画分を用いて、これらの受容体に対する本薬（3 pmol/L～10 μmol/L）及びヒトインスリン（2 pmol/L～100 nmol/L）の結合親和性（Ki 値）を、放射標識したリガンド（(3-[^{125}I]-ヨードチロシル-A14)-インスリン又は[^{125}I]-IGF-1）に対する競合的阻害作用に基づき算出した。その結果、hIR-A、hIR-B 及び hIGF-1R に対する Ki 値（幾何平均値±標準誤差、以下同順）は、本薬ではそれぞれ 24.9±4.3 nmol/L、26.2±4.3 nmol/L 及び 7190 nmol/L 超、ヒトインスリンではそれぞれ 0.166±0.008 nmol/L、0.202±0.007 nmol/L 及び 64.2±20.8 nmol/L であった。

3.1.1.2 細胞内シグナル伝達及び代謝反応への影響（CTD4.2.1.1.2、4.2.1.1.9～4.2.1.1.10）

hIR-A、hIR-B 又は hIGF-1R を発現させた HEK293 細胞に本薬（0.51 nmol/L～100 μmol/L）又はヒトインスリン（5.1 pmol/L～10 μmol/L）を添加して 1 時間処理した後に細胞を溶解し、各受容体のリン酸化を ELISA 法で測定した。その結果、hIR-A、hIR-B 及び hIGF-1R のリン酸化に対する EC_{50} 値（幾何平均値±標準誤差、以下同順）は、本薬ではそれぞれ 4241±1427 nmol/L、391±22 nmol/L 及び 10000 nmol/L 超、ヒトインスリンではそれぞれ 4.42±0.49 nmol/L、2.78±0.44 nmol/L 及び 254±29 nmol/L であった。

G6Pase プロモーター制御下でルシフェラーゼを発現する遺伝子を導入した、ラット肝細胞癌細胞株である H4IIE 細胞 [1)]に、本薬（1 pmol/L～10 nmol/L）又はヒトインスリン（0.1～1000 pmol/L）をデキサメタゾン（1 μmol/L）とともに添加し、発光強度を指標に本薬及びヒトインスリンの EC_{50} 値を算出した。その結果、本薬及びヒトインスリンの EC_{50} 値（幾何平均値±標準誤差）は、それぞれ 1.26±0.23 nmol/L 及び 0.017±0.004 nmol/L であった。

分化させた 3T3-L1 マウス脂肪細胞に、本薬（1 pmol/L～100 nmol/L）又はヒトインスリン（1 pmol/L～100 nmol/L）を放射標識したグルコースとともに添加し、4 時間後に細胞を溶解し、合成されたトリグリセリド（放射標識体）の放射線量を指標に、本薬及びヒトインスリンの EC_{50} 値を算出した。その結果、本薬及びヒトインスリンの EC_{50} 値（幾何平均値±標準誤差）は、それぞれ 19.1±3.9 nmol/L 及び 0.268±0.079 nmol/L であった。

3.1.1.3　細胞増殖への影響（CTD4.2.1.1.3）

ヒト骨肉腫由来細胞株である SAOS-2 細胞[2)]に、本薬（46 pmol/L～4550 nmol/L）又はヒトインスリン（15 pmol/L～1000 nmol/L）を添加して 18 時間培養し、放射標識したチミジン（1 ウェルあたり 1 μCi）を添加し 4 時間インキュベート後、細胞内に取り込まれたチミジン由来の放射線量を指標に、本薬及びヒトインスリンの EC_{50} 値を算出した。その結果、本薬及びヒトインスリンの EC_{50} 値（幾何平均値±標準誤差）は、それぞれ 134±27 nmol/L 及び 1.84±0.14 nmol/L であった。

また、ラット肝細胞癌細胞株である H4IIE 細胞 [1)]に、本薬（30 pmol/L～1000 nmol/L）又はヒトインスリン（15 pmol/L～100 nmol/L）を添加して 19 時間培養し、BrdU（100 μmol/L）を添加し 3 時間インキュベート後、抗 BrdU 抗体を用いた蛍光免疫染色での発光量を指標に、本薬及びヒトインスリンの EC_{50} 値を算出した。その結果、本薬及びヒトインスリンの EC_{50} 値（幾何平均値±標準誤差）は、それぞれ 20.2±1.4 nmol/L 及び 0.255±0.060 nmol/L であった。

3.1.1.4　IR の細胞内移行への影響（CTD4.2.1.1.4）

hIR-B を発現するヒト骨肉腫由来細胞株である U2OS 細胞に、hIR-B の C 末端及びエンドソームタンパクに互いに相補的な β-ガラクトシダーゼの断片をそれぞれ融合させたタンパクを発現させた細胞株を作成した。同細胞株に、本薬（10 pmol/L～200 nmol/L）又はヒトインスリン（0.5 pmol/L～10 nmol/L）を添加して 2 時間培養した。その後、β-ガラクトシダーゼに対する発光試薬を添加した後の発光量を指標に[3)]、本薬及びヒトインスリンの EC_{50} 値を算出した。その結果、本薬及びヒトインスリンの EC_{50} 値（幾何平均値±標準誤差）は、それぞれ 4.67±2.07 nmol/L 及び 0.0616±0.0141 nmol/L であった。

また、U2OS 細胞に本薬（1000 nmol/L）又はヒトインスリン（10 nmol/L）を添加し、細胞表面のリガンドを洗浄後、最大 180 分間インキュベート後に、抗インスリン抗体及び抗 Fc 抗体、並びに EEA1 又は LAMP1 に対する抗体[4)]を用いて免疫蛍光染色を行い、0、10、30、60 及び 180 分時点でのリガンドの細胞内移行及び細胞内局在を観察した。その結果、本薬のインスリン部分と Fc 部分の両方について、細胞内への移行並びに初期エンドソーム及びリソソームへの輸送が認められ、本薬の細胞内への輸送パターンはヒトインスリンと類似していた。抗インスリン抗体及び抗 Fc 抗体による蛍光発色は、180 分時点で消失した。

2) hIGF-1R の発現量が hIR の約 10 倍である細胞（Horm Metab Res 2008; 40: 369-74）
3) 本薬又はヒトインスリンが hIR-B と結合しエンドソームがなされると、hIR の C 末端の β-ガラクトシダーゼの断片とエンドソームタンパク内の β-ガラクトシダーゼの断片が接近し、蛍光試薬による発色を呈する。
4) EEA1 は初期エンドソームに特異的に局在するタンパク質、LAMP1 はリソソーム膜に存在するタンパク質

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 糖尿病モデルラットを用いた血糖降下作用の検討（CTD4.2.1.1.5、4.2.1.1.8）

雄のストレプトゾシン誘発糖尿病ラットモデル（17 週齢、各群 5～6 例）に対し、本薬（3、10 又は 30 nmol/kg）又は溶媒[5]を単回皮下投与し、血中グルコース濃度を測定した。その結果、本薬群では用量依存的に血中グルコース濃度が低下し、投与 24 時間後における本薬 3、10 及び 30 nmol/kg 群並びに溶媒群の血中グルコース濃度（平均値±標準誤差）は、それぞれ 539.08±13.32 mg/dL、499.67±22.39 mg/dL、213.25±57.55 mg/dL 及び 535.08±16.75 mg/dL であった。本薬を 30 nmol/kg の用量で投与したとき、グルコース濃度の投与開始前からの低下は、投与 336 時間後まで持続した。

雄のストレプトゾシン誘発糖尿病ラットモデル（10 週齢、各群 5 例）に対し、本薬（0.5、1、1.6 又は 3 nmol/kg（初回投与のみそれぞれ 5、10、16 又は 30 nmol/kg））又は PEG-ヒトインスリン（1.7/30、5/7.5、15 又は 45 nmol/kg [6]）を 1 日 2 回、19 日間皮下投与し、血中グルコース濃度及び薬物動態を測定し、E_{max} モデルを用いて定常状態での本薬及び PEG-ヒトインスリンの用量反応曲線を作成して EC_{50} 値を算出した。その結果、EC_{50} 値（平均値±標準誤差）は、本薬では 45.4±1.3 nmol/L、PEG-ヒトインスリンでは 2.64±0.07 nmol/L であった。

3.1.2.2 正常マウスを用いた組織内シグナル伝達への影響（CTD4.2.1.1.6）

雄の C57/BL6 マウス（8～10 週齢、各群 5 例/時点）に対し、本薬（60 nmol/kg）、ヒトインスリン（10 nmol/kg）又は溶媒[7]を眼窩静脈叢に単回投与（5 mL/kg）し、その 15 分又は 90 分後に採取した骨格筋（大腿四頭筋）及び肝臓のリン酸化 Akt 及び総 Akt を ELISA により測定し、インスリンシグナル伝達経路の活性化の程度としてリン酸化 Akt／総 Akt 比を算出した。その結果、本薬、ヒトインスリン及び溶媒（以下同順）の骨格筋でのリン酸化 Akt／総 Akt 比（平均値）は、投与 15 分後では 0.0007、0.01 及び 0.0004、投与 90 分後では 0.003、0.003 及び 0.0004 であり、肝臓でのリン酸化 Akt／総 Akt 比（平均値）は、投与 15 分後では 0.0065、0.0074 及び 0.0008、投与 90 分後では 0.01、0.001 及び 0.0007 であった。

3.1.2.3 正常ラットを用いた正常血糖クランプ試験（CTD4.2.1.1.7）

雄のラット（11～12 週齢、各群 13～17 例）に対し、クランプ開始 60 分前にグルコースの静脈内ボーラス又は持続点滴投与を開始し、本薬（7 nmol/kg をボーラス静脈内投与後、16.67 pmol/kg/min を静脈内点滴投与）又は ILisp（ボーラス投与は行わず、0.75 mU/kg/min を静脈内点滴投与）の投与とともに、2 時間クランプを行った。同時に、内因性インスリン産生を抑制するためソマトスタチン（5 μg/kg/min）を静脈内投与した。その結果、内因性グルコース産生（EGP）は、本薬群及び ILisp 群（平均値±標準誤差、以下同様）で、ベースライン時ではそれぞれ 5.00±0.09 mg/kg/min 及び 5.06±0.14 mg/kg/min、クランプ終了時ではそれぞれ 3.51±0.16 mg/kg/min 及び 3.61±0.24 mg/kg/min であった。クランプ期間中の平均血中グルコース濃度及び平均グルコース注入速度（GIR）は、本薬群ではそれぞれ 111.8±4.7 mg/dL 及び 4.72±0.13 mg/kg/min、ILisp 群ではそれぞれ 106.3±4.7 mg/dL 及び 4.71±0.46 mg/kg/min であった。

また、ベースライン時及びクランプ終了時の血漿中の遊離脂肪酸濃度を測定し、さらに、試験終了時に放射標識したデオキシグルコースをボーラス投与し、放射線量を指標に筋肉でのグルコースの取込み

5) 生理食塩水
6) 血中グルコース濃度に対する効果が不十分であったため、1.7 nmol/kg 群では投与開始 8 日目に 30 nmol/kg に、5 nmol/kg 群では投与開始 9 日目に 7.5 nmol/kg に増量した。
7) リン酸緩衝生理食塩液

速度を測定した。本薬群及び ILisp 群における血漿中遊離脂肪酸濃度は、ベースライン時ではそれぞれ 654.72±15.56 μmol/L 及び 578.32±32.2 μmol/L、クランプ終了時ではそれぞれ 715.38±22.56 μmol/L 及び 478.74±24.86 μmol/L であった。本薬群及び ILisp 群におけるクランプ終了時の筋肉でのグルコースの取込み速度は、それぞれ 7.66±1.38 μmol/100 mg/min 及び 11.36±1.73 μmol/100 mg/min であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 Fcγ 受容体及び補体への結合能（CTD4.2.1.2.1）

Fcγ 受容体及び補体成分 C1q に対する本薬及び対照（ヒト化 IgG1、ヒト化 IgG2、本薬の IgG1 アイソタイプバリアント[8)]）の結合能を表面プラズモン共鳴法及び ELISA により検討した。その結果、各 Fcγ 受容体（Fcγ 受容体 I、IIa（131R）、IIIa（158V））に対する本薬及び対照薬の結合能（K_D）は表 5 のとおりであった。また、本薬及びヒト化 IgG2 は補体成分 C1q に対して検出可能な結合を示さなかった一方で、本薬の IgG1 アイソタイプバリアント及びヒト化 IgG1 は補体成分 C1q に結合能を示した。

表 5　各 Fcγ 受容体に対する結合能（K_D）

検討対象	Fcγ 受容体の種類	K_D（平均値±標準偏差）
本薬	I	2.1±0.1 μmol/L
	IIa	2.9±0.2 μmol/L
	IIIa	8.7±1 μmol/L
ヒト化 IgG2	I	1.4±0.7 μmol/L
	IIa	4.0±0.1 μmol/L
	IIIa	8.1±1 μmol/L
本薬の IgG1 アイソタイプバリアント	I	63±3 pmol/L
	IIa	0.72±0.1 μmol/L
	IIIa	0.2±0.0 μmol/L
ヒト化 IgG1	I	74±7 pmol/L
	IIa	0.9±0.1 μmol/L
	IIIa	0.2±0.0 μmol/L

3.2.2 エフェクター機能（CTD4.2.1.2.1）

内因性 IR を発現している Wil2s 細胞を用いて、本薬の Fcγ 受容体を介したエフェクター機能反応（ADCC 及び CDC）を *in vitro* アッセイにより検討した結果、本薬は ADCC 活性及び CDC 活性のいずれも示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、一部は反復投与毒性試験（5.2 参照）において評価され、結果は表 6 のとおりであった。

8) 本薬の IgG2 構造箇所を IgG1 に置換したもの

表 6　安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ビーグルイヌ（雌雄 3 例/群）	神経学的検査	0 [a]、0.019、0.064、0.192 mg/kg 週 1 回 6 週間	皮下	影響なし	4.2.3.2.3
心血管系	ビーグルイヌ（雄 6 例/群）	心拍数､左室圧､血圧、心電図（テレメトリー法）	0 [a]、0.019、0.192 mg/kg	皮下	0.192 mg/kg：心拍数高値 [b]	4.2.1.3.1
	ビーグルイヌ（雌雄 3 例/群）	心電図	0 [a]、0.019、0.064、0.192 mg/kg 週 1 回 6 週間	皮下	0.192 mg/kg：心拍数高値 [b]	4.2.3.2.3
	ビーグルイヌ（雌雄 6 例/群）	心電図	0 [a]、0.064、0.192/0.150 [c] mg/kg 週 1 回 26 週間	皮下	0.192/0.150 mg/kg：心拍数高値 [b]	4.2.3.2.4
呼吸系	ビーグルイヌ（雌雄 3 例/群）	呼吸数	0 [a]、0.019、0.064、0.192 mg/kg 週 1 回 6 週間	皮下	影響なし	4.2.3.2.3

a) 10 mmol/L クエン酸ナトリウム緩衝液、150 mmol/L 塩化ナトリウム及び 0.02%ポリソルベート 80（pH 6.5）
b) 本薬による低血糖に伴った所見と考えられた。
c) 投与 85 日目までに 0.192 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例が一般状態悪化により屠殺に至ったことから、残りの全例で投与 85 日目の投与が中断され、投与 92 日目より 0.150 mg/kg に減量して投与が再開された。

3.R　機構における審査の概略

3.R.1　本薬の薬理作用について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、1 本鎖インスリンアナログがペプチドリンカーを介して IgG2 の Fc 領域に結合した構造を有し、さらにインスリン配列における一部のアミノ酸を置換することにより、FcRn への結合能及びヒトインスリンに比較した IR への低い結合親和性を有し、作用持続時間が延長するようデザインされたインスリンアナログである。*in vitro* 試験において、本薬の hIR-A 及び hIR-B に対する結合能及びリン酸化作用が示され、これらの作用はヒトインスリンと比較して低かった（CTD4.2.1.1.1～2、4.2.1.1.9～10）。また、本薬は IgG2 の Fc 領域を有するものの、ヒトインスリンと同様の細胞内への移行、並びにエンドソーム及びリソソームへの輸送パターンを有することも示された（CTD4.2.1.1.4）。*in vivo* 試験においては、糖尿病モデルラットを用いた検討で本薬投与後に血中グルコース濃度の低下が認められ、その効果は投与 336 時間後まで持続した（CTD4.2.1.1.5、4.2.1.1.8）。正常マウスを用いた検討では、本薬投与により、骨格筋及び肝臓でのインスリンシグナル伝達経路の活性化が認められ（CTD4.2.1.1.6）、また、正常血糖クランプ試験では本薬投与により ILisp と同程度の EGP の低下等が認められた（CTD4.2.1.1.7）。以上の結果から、本薬の血糖降下作用は示され、糖尿病に対する効果が期待できると考える。

副次的薬理試験では、本薬の Fc 受容体への結合能は IgG1 よりも弱く、IgG2 と同程度であることが示されており、また、Fc 受容体を介した細胞障害を示唆する結果は認められなかった（CTD4.2.1.2.1）。安全性薬理試験では、中枢神経系及び呼吸系に対しては特段の所見は認められなかったものの、イヌを用いた試験では心拍数の高値が認められた（CTD4.2.1.3.1、4.2.3.2.3～4）。当該所見が認められた用量（0.192 mg/kg）での曝露量（AUC_{tau}：2690 nmol･h/L（雄）、686 nmol･h/L（雌））は、臨床最大用量投与時の曝露量[9]と比較して、雄で 0.073 倍、雌で 0.019 倍であった。しかしながら、認められた所見は軽度であり、心拍数高値はインスリン誘発性低血糖に生じる反応として報告されていること（J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 906-11）、並びに他の心電図及び他の血行動態パラメータに変化は認められなかったことから、臨床において本剤投与時に懸念を示す結果ではないと判断した。

9) PPK 解析に基づき、第 III 相試験の最大用量である 40 mg/週（1400 単位/週）を投与したときの定常状態の AUC_{tau} は、37000 nmol･h/L と推定された。

機構は、以下のように考える。実施された効力を裏付ける試験の結果を踏まえると、本薬はヒトインスリンと比較して、IR に対する結合親和性や活性化作用は低く、IR に対する一定の結合親和性やリン酸化作用を有することが示され、また、IgG2 領域を有するものの、ヒトインスリンと同様の細胞内への移行パターンを示すこと等が確認されている。さらに、*in vivo* 試験の結果から、本薬は血糖降下作用を有することが示され、肝臓及び骨格筋におけるインスリンシグナル伝達経路の活性化等も確認されている。以上より、本薬の糖尿病に対する有用性は期待できると考える。なお、安全性薬理試験に関して、イヌを用いた試験では、ヒト曝露量を下回る曝露量で心拍数高値が認められたが、申請者が説明するとおり、当該所見は低血糖に起因する変化である可能性が考えられる。ヒトにおける本薬の有効性及び安全性については、「7.R.1　有効性について」及び「7.R.2　安全性について」の項で引き続き議論する。

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

本薬をラット又はイヌ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、ウサギ又はイヌ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、本薬を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。単回投与試験における血漿中本薬濃度の測定には、ラットを用いた試験では ELISA 法（定量下限：0.0483 nmol/L）、イヌを用いた試験では IA-MS 法（定量下限：0.122 nmol/L）が用いられた。また、反復投与試験（毒性試験）における血漿中本薬濃度の測定には ELISA 法（定量下限：ラット及びイヌで 0.156 nmol/L、ウサギで 0.390 nmol/L）が用いられた。

4.1　吸収

4.1.1　単回投与（CTD4.2.1.1.5、4.2.2.2.1）

雄性ラット又は雄性イヌに本薬を単回皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7　本薬を単回皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与量（mg/kg）	例数	C_{max}（nmol/L）	t_{max}（h）	AUC_{inf}（nmol·h/L）	$t_{1/2}$（h）	CL/F（mL/h/kg）
ラット	0.19	3	19.6±1.2	48［48, 48］	4269±451	128±10	0.70±0.08
	0.64	3	71.7±25.8	48［48, 48］	12058±3105	104±4	0.85±0.20
	1.92	3	188.5±27.0	48［48, 48］	34796±1711	120±21	0.85±0.04
イヌ	0.19	3	23±1	48［48, 48］	4011±502	83±32	0.76±0.1
	0.64	3	67±16	24［24, 48］	6279, 13149 a)	60, 96 a)	0.76, 1.59 a)

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］、2 例の場合は個別値

a) 0.64 mg/kg 群の 1 例は、一般状態悪化により投与約 75.5 時間後に屠殺されたため、当該 1 例を除いて算出した値とした。

4.1.2　反復投与（CTD4.2.3.2.2、4.2.3.5.2.2、4.2.3.2.4）

雌雄ラット、妊娠ウサギ又は雌雄イヌに本薬を週 1 回反復皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8　本薬を反復投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量（mg/kg）	測定時点	例数	C_{max}（nmol/L）		AUC_{tau}（nmol·h/L）	
				雄	雌	雄	雌
ラット	0.64	1 日目	雌雄各 3/時点	38.6	41.6	4190	3690
		176 日目	雌雄各 3/時点	61.8	79.9	7660	7050
	1.28	1 日目	雌雄各 3/時点	89.7	83.7	9190	8520
		176 日目	雌雄各 3/時点	249	103	20100	9960
	2.13	1 日目	雌雄各 3/時点	129	152	13700	15000
		176 日目	雌雄各 3/時点	243	173	28400	22200
妊娠ウサギ a)	0.16	1 日目	雌各 3/時点	－	22.5	－	2100
		8 日目	雌各 3/時点	－	22.2	－	1900
	0.64	1 日目	雌各 4/時点	－	68.3	－	7140
		8 日目	雌各 4/時点	－	59.9	－	5330
イヌ	0.064	1 日目	雌雄各 6	5.84±1.00	6.85±0.62	685±97.7	798±64.9
		176 日目	雄 5、雌 4	7.96±3.66	7.41±2.52	861±476	928±384
	0.192/0.150 b)	1 日目	雌雄各 6	14.9±1.83	17.7±2.36	1850±108	2110±180
		176 日目	雄 3、雌 4	21.0±0.621	5.94±9.52	2690±344	686±1120

ラット及び妊娠ウサギは各測定時点の平均値、イヌは平均値±標準偏差、－：該当なし

a) 妊娠 7 日目から 14 日目まで本薬が投与された。

b) 投与 85 日目までに 0.192 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例が一般状態悪化により屠殺に至ったことから、残りの全例で投与 85 日目の投与が中断され、投与 92 日目より 0.150 mg/kg に減量して投与が再開された。

4.2　分布、代謝及び排泄

4.2.1　組織分布

本薬の組織分布に関する試験は実施されていない。申請者は、以下の点から、本薬の組織分布は限定的と考えられる旨を説明している。

- 本薬はインスリンアナログと IgG2 の Fc 領域を有する融合タンパク質であり、分子量が大きいことから、主に血管内及び細胞外に分布すると考えられること
- 雄性ラット（3 例）に本薬 0.64 mg/kg を単回静脈内投与したときの V_{ss}（平均値±標準偏差）は 387±183 mL/kg であり（CTD4.2.1.1.5）、ラットの細胞外液量（約 300 mL/kg（Pharm Res 1993; 10: 1093-5））と概ね同程度であること

4.2.2　代謝及び排泄

本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。申請者は、本薬は 1 本鎖インスリンアナログにペプチドリンカーを介して IgG2 の Fc 領域が結合した構造を有する高分子タンパク質であり、他のインスリンアナログ製剤や免疫グロブリンと同様に、一般的な異化経路により構成アミノ酸に分解され消失すると推定されると説明している。

4.2.3　胎盤通過性及び乳汁排泄（CTD4.2.3.5.3.1）

雌ラット（母動物：24 例）に本薬 0.64 又は 2.13 mg/kg を妊娠 6、13 及び 20 日目、並びに哺育 4、11 及び 18 日目に週 1 回反復皮下投与したとき[10]、母動物に対する出生児の血漿中本薬濃度比（平均値）は、0.64 mg/kg 群の出生後 4 及び 11 日目でそれぞれ 1.58 及び 0.383、2.13 mg/kg 群の出生後 4 日目で 1.39 であった。以上より、本薬は、胎盤の通過若しくは乳汁中への移行、又はその両方により、出生児へ移行することが示された。

10) 2.13 mg/kg 群の出生児は、低血糖と関連する一般状態悪化のため、分娩後 8 日までに全例が屠殺された。

4.R　機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び申請者の説明から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。ヒトにおける本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特徴については、「6.R.1　本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特徴について」の項で引き続き議論する。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。以下に、主な試験成績を示す。

5.1　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されず、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.1～4.2.3.2.6）における初回投与後の所見から本薬の急性毒性が評価された。ラットにおいて急性毒性は認められなかった。一方、雄イヌを用いた 1～2 週間忍容性試験（CTD4.2.3.2.6、GLP 非適用）において、0.67 mg/kg 群の 1 例で活動性低下、横臥位、喘ぎ、流涎及び嘔吐が認められ、安楽殺された。本薬の皮下投与における概略の致死量は、ラットで 3.53 mg/kg 超、イヌで 0.67 mg/kg と判断された。

5.2　反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 9）。主な所見として、血中グルコース低値、脳神経細胞壊死、膵臓膵島細胞萎縮及び注射部位皮下脂肪肥大（ラット及びイヌ）、大腿二頭筋変性・萎縮及び坐骨神経軸索変性（ラット）、並びに心拍数高値（イヌ）が認められた。これらの所見は、いずれも本薬の薬理作用から予測される又は低血糖に起因する所見であると判断された。ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験における無毒性量（1.28 mg/kg（雄）、0.64 mg/kg（雌））での曝露量（$AUC_{0\text{-}168\,h}$：20100 nmol･h/L（雄）、7050 nmol･h/L（雌））は、臨床最大用量投与時の曝露量[9)]と比較して、雄で 0.54 倍、雌で 0.19 倍であった。イヌを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験における無毒性量（0.064 mg/kg（雄）、0.064 mg/kg 未満（雌））での曝露量（$AUC_{0\text{-}168\,h}$：861 nmol･h/L（雄）、928 nmol･h/L 未満（雌））は、臨床最大用量投与時の曝露量[9)]と比較して、雄で 0.023 倍、雌で 0.025 倍未満であった。

表 9　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg）	主な所見	無毒性量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄ラット（SD）	皮下	6 週間（1 回/週）	0 [a]、0.64、1.28、3.53	死亡例 0.64：雄 1/32 例 3.53：雌 2/32 例 異常呼吸音 生存例 ≧1.28：血中グルコース低値 3.53：体重 [b]・摂餌量 [b]高値、血中カリウム低値 [c]、胸腺重量高値、坐骨神経軸索変性、膵臓膵島細胞萎縮、大腿二頭筋変性 [b]・萎縮 [b]、皮下組織・注射部位皮下脂肪肥大 [b]	1.28	4.2.3.2.1
雌雄ラット（SD）	皮下	26 週間（本薬:1 回/週、ヒトインスリン:1 回/日）	0 [a]、0.64、1.28、2.13 ヒトインスリン：0.15	死亡例又は早期安楽死例 1.28：雌 1/39 例 2.13：雄 1/39 例、雌 2/39 例 活動性低下、横臥位、努力性呼吸、冷触感、坐骨神経軸索変性、脳神経細胞壊死 ヒトインスリン：雄 1/36 例 生存例 ≧0.64：血中グルコース低値、膵臓膵島細胞萎縮、膵臓膵島周囲・血管周囲の出血・色素沈着の頻度低値 [c]、膵臓膵島過形成・線維症の頻度低値 [c] 2.13：体重 [b]・体重増加量 [b]・摂餌量 [b]高値 ヒトインスリン：血中グルコース低値、膵臓膵島細胞萎縮・膵島周囲・血管周囲出血・色素沈着の頻度低値 [c]、膵臓膵島過形成・線維症の頻度低値 [c]	雄：1.28 雌：0.64	4.2.3.2.2
雌雄イヌ（ビーグル）	皮下	6 週間（1 回/週）	0 [a]、0.019、0.064、0.192	≧0.064：血中グルコース低値 0.192：心拍数高値	0.192	4.2.3.2.3
雌雄イヌ（ビーグル）	皮下	26 週間（本薬:1 回/週、ヒトインスリン:1 回/日）	0 [a]、0.064、0.192/0.150 [d] ヒトインスリン：0.02	早期安楽死例 0.064：雌 1/6 例 0.192/0.150：雄 2/6 例、雌 1/6 例 活動性低下、過度の流涎、四肢パドリング、冷触感、間代性痙攣、脳神経細胞壊死、膵臓膵島細胞萎縮 生存例 ≧0.064：注射部位皮下脂肪肥大 ≧0.192/0.150：血中グルコース低値、摂餌量低値、心拍数高値 ヒトインスリン：体重・体重増加量高値、摂餌量低値、血中グルコース低値、心拍数高値、注射部位皮下脂肪肥大	雄：0.064 雌：＜0.064	4.2.3.2.4

a) 10 mmol/L クエン酸ナトリウム緩衝液、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 及び注射用水（pH 6.5）
b) 雌のみで認められた。
c) 雄のみで認められた。
d) 投与 85 日目までに 0.192 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例で一般状態悪化により屠殺に至ったことから、残りの全例で投与 85 日目の投与が中断され、投与 92 日目より 0.150 mg/kg に減量して投与が再開された。

5.3　遺伝毒性試験

本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。申請者は、本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であり、DNA 及び他の染色体に直接相互作用するとは考えにくいと説明している。

5.4　がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬は遺伝子組換え技術で作製されるタンパク質であり、また、本薬の反復投与毒性試験において増殖性変化は認められなかったこと、及び *in vitro* 試

験において本薬の受容体活性化作用や細胞増殖促進作用等はヒトインスリンよりも低いことが示されたこと（3.1.1.1～3.1.1.3 参照）から、本薬のがん原性リスクは低いと説明している。

5.5　生殖発生毒性試験

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体の機能に関する試験が実施された（表 10）。

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において、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。雌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において、着床後胚死亡率高値及び胚生存率低値が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児への影響は認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、着床後胚死亡率高値、生存胎児数・胎児生存率低値並びに胎児の内臓変異及び骨格奇形が認められた。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、F1 出生児の生存率低値が認められた。以上の所見は、本薬の血糖降下作用による二次的な影響と判断された（5.R.1 参照）。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量（2.13 mg/kg）での曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：8480 nmol･h/L）及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量（0.16 mg/kg）での曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：1900 nmol･h/L）は、臨床最大用量投与時の曝露量[9)]と比較して、それぞれ 0.23 倍及び 0.05 倍であった。

表 10　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間又は試験方法	用量（mg/kg）	主な所見	無毒性量（mg/kg）	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット（SD）	皮下	雄：交配前 28 日間以上、交配期間中及び屠殺時まで（本薬：1 回/週で合計 9 回投与、ヒトインスリン：1 回/日で合計 58～59 回投与）	0[a]、0.64、2.13 ヒトインスリン：0.15	≧0.64：体重増加量・摂餌量高値 2.13：体重高値、血中グルコース低値 ヒトインスリン：血中グルコース低値 受胎能・初期胚発生への影響なし	親動物 一般毒性：2.13 受胎能、初期胚発生：2.13	4.2.3.5.1.1
	雌ラット（SD）	皮下	雌：交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 6 日まで（本薬：1 回/週で合計 4 回投与、ヒトインスリン：1 回/日で合計 21～24 回投与）	0[a]、0.64、2.13 ヒトインスリン：0.15	2.13：体重増加量・摂餌量高値、血中グルコース低値、着床後胚死亡率高値、胚生存率低値 ヒトインスリン：血中グルコース低値	親動物 一般毒性、受胎能：2.13 初期胚発生：0.64	4.2.3.5.1.2
胚・胎児発生試験	雌ラット（SD）	皮下	本薬：妊娠 6～13 日（1 回/週で合計 2 回投与） ヒトインスリン：妊娠 6～17 日（1 回/日で合計 12 回投与） 帝王切開：妊娠 21 日	0[a]、0.64、2.13 ヒトインスリン：0.15	母動物 2.13：体重増加量・摂餌量高値、血中グルコース低値 ヒトインスリン：血中グルコース低値 胚・胎児 特記すべき所見なし	母動物 一般毒性：2.13 胚・胎児発生：2.13	4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ（NZW）	皮下	本薬：妊娠 7～14 日（1 回/週で合計 2 回投与） ヒトインスリン：妊娠 7～19 日（1 回/日で合計 13 回投与） 帝王切開：妊娠 29 日	0[a]、0.16、0.64 ヒトインスリン：0.15	母動物 早期安楽死例 0.64：1/24 例 ヒトインスリン：2/22 例 活動性低下、平伏、間代性痙攣、糞便減少、発声、努力呼吸、流涎、鼻・口周囲赤色物質、後肢運動障害 生存例 ≧0.16：体重増加量・摂餌量高値、血中グルコース低値 0.64：着床後胚損失率高値、生存胎児数・胎児生存率低値 ヒトインスリン：体重増加量・摂餌量高値、血中グルコース低値 胚・胎児 0.64：副脾[b]、胆嚢小型化[b]、胸椎椎体位置異常[c]・小型化[c]・大型化[c]・欠損[c]、胸椎椎弓癒合[c]、肋骨癒合[c]・欠損[c]	母動物 一般毒性：0.16 胚・胎児発生：0.16	4.2.3.5.2.2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット（SD）	皮下	本薬：妊娠 6 日～授乳 18 日（1 回/週で合計 6 回投与） ヒトインスリン：妊娠 6 日～授乳 20 日（1 回/日で合計 35 回投与）	0[d]、0.64、2.13 ヒトインスリン：0.15	母動物 早期安楽死例 2.13[e]：11/25 例 同腹児全死亡、円背位、皮膚蒼白、低姿勢、活動性低下、努力呼吸、平伏、立毛、冷触感、非持続性痙攣 ヒトインスリン：1/25 例 同腹児全死亡[f] 生存例 ≧0.64：体重増加量・摂餌量高値、血中グルコース低値 2.13[e]：体重低値（分娩後 2～4 日） ヒトインスリン：血中グルコース低値 F1 出生児 ≧0.64：血中グルコース低値 2.13[e]：生存率低値、冷触感、皮膚蒼白 ヒトインスリン：体重増加量低値（授乳期間）	母動物 一般毒性：0.64 出生児 発達、一般毒性、生殖能：0.64	4.2.3.5.3.1

a) 10 mmol/L クエン酸ナトリウム緩衝液、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート 80 及び注射用水（pH 6.5）
b) 変異所見と判断された。
c) 奇形所見と判断された。
d) 10 mmol/L リン酸ナトリウム、25 mg/mL グリセロール、0.04%ポロキサマーP188 及び注射用水（pH 6.5）
e) 低血糖と関連する一般状態悪化のため、分娩後 8 日までに全例が屠殺された。
f) 着床部位が 2 カ所かつ出生児が 1 例のみであったこと等から、ヒトインスリンとの関連はないと判断された。

5.6　局所刺激性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、本薬の皮下投与時の局所刺激性が評価され、ラット及びイヌで注射部位皮下脂肪肥大が認められた（5.2 参照）。申請者は、当該所見はインスリンの反復投与時において発生する既知の事象であり（Endocr J 2005; 52: 623-8 等）、その他に局所刺激性に係る所見は認められなかったことから、本薬のヒトでの局所に対する影響は他のインスリンアナログと同様であり、新たな懸念は示されていないと説明している。

5.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に基づき、本薬の毒性プロファイルについて、本薬の臨床使用において問題となるような懸念は示されていないと判断した。

5.R.1　胚・胎児及び出生児への影響について

申請者は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において認められた胚・胎児への影響、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体の機能に関する試験において認められた出生児への影響について、以下のように説明している。

着床後胚損失率高値、並びに生存胎児数及び胎児生存率低値は、他の長時間作用型インスリンアナログ製剤の生殖発生毒性試験でも認められた所見であり（Int J Toxicol 2002; 21: 181-9）、本薬投与により母動物で生じた低血糖に起因した可能性が高い。また、児における胆嚢及び脾臓の所見（胆嚢小型化、副脾）並びに椎骨及び肋骨の奇形所見についても、以下の点を踏まえると、本薬投与による母動物の低血糖に起因して生じた二次的な変化であると考える。

- マウスの胚を用いた *in vitro* 試験において、器官形成期に低血糖状態に曝露されることにより、奇形の発現率高値が認められていること（Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 619-24 等）
- ラットを用いた *in vivo* 試験において、インスリン誘発性の低血糖の持続時間及び重症度が、胎児の眼及び骨格の奇形の重要な決定因子であることが報告されていること（Reprod Toxicol 2017; 71: 135-41 等）

さらに、申請者は、本薬は他のインスリンアナログと異なり IgG2 の Fc 領域を有していることから、本薬が FcRn を介して胎盤を通過することに伴う胚・胎児の成長への影響について、以下のように説明している。

Fc 領域を有する他の医薬品を妊娠ウサギに投与した *in vivo* 試験において、胎児での同医薬品の濃度は、器官形成期終了時には母体と比較して低値であるが、妊娠の経過とともに増加し、妊娠末期に母体と同程度の濃度に到達することが報告されている（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2010; 89: 87-96、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2010; 89: 116-23）。したがって、本薬の胚・胎児発生に関する試験で認められた胆嚢及び脾臓の所見並びに椎骨及び肋骨の奇形所見は、本薬が FcRn を介して胎児に直接的に曝露された結果として生じた可能性は低いものと考える。

ヒトにおいて、血糖コントロール不良の糖尿病等により母体の血糖値が高い場合、胎児では母体から移行するグルコースに応答して高インスリン血症を呈し、巨大児の発生等を引き起こす可能性があることが報告されている（J Physiol 2003; 547(Pt 1): 11-20）。また、ヒト胎盤では妊娠初期には FcRn が発現しておらず、FcRn を介した IgG の胎盤通過性は、妊娠第 2 三半期から増加し、第 3 三半期に最大に達することから（Crit Rev Toxicol 2012; 42: 185-210）、本薬を妊娠後期の妊婦に投与した場合、本薬が FcRn を介して胎児に移行して胎児が高インスリン血症を来し、巨大児の発生等を引き起こす可能性がある。

しかしながら、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、巨大児の発生等、本薬の胎児への直接的な作用を示唆する所見は認められなかった（5.5 参照）。

糖尿病を合併する妊婦に対する薬物療法としてインスリン製剤が第一選択薬とされており、これまでに妊婦に対するインスリンの投与により催奇形性を引き起こすとの報告は確認されていない（Diabetes Metab Res Rev 2002; 18: 96–105）ことから、インスリンアナログ自体が催奇形性を示す可能性は低いものの、FcRn を介した胎盤通過の可能性を考慮すると、妊娠中に本剤の投与は推奨されず、妊娠が確認された場合には投与を中止すべきであると考える。

また、本薬のラットを用いた出生前及び出生後の発生、並びに母体の機能に関する試験では、出生児の血漿中に本薬が検出され、出生児において低血糖及び死亡が認められた（4.2.3 及び 5.5 参照）。ヒト未熟児の腸上皮には FcRn が発現していることが知られていること（Acta Paediatr Scand 1989; 78: 532-7）、及び本薬は乳汁中に移行すること（4.2.3 参照）を考慮すると、本剤を投与された女性患者が授乳した場合、乳汁中に本薬が移行し、新生児の腸上皮の FcRn を介して本薬が吸収され、哺乳児に低血糖を引き起こす可能性がある。したがって、授乳婦に対して本剤投与中は授乳しないことが望ましい旨を注意喚起することが適切である。

機構は、以下のように考える。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた所見について、一部の所見は他のインスリンアナログの生殖発生毒性試験でも認められた所見であり、いずれも本薬の薬理作用による低血糖に起因するとの申請者の説明は妥当と考える。2 型糖尿病を合併する妊婦では高血糖状態を呈することから、本薬が適切に投与される場合、母体が急激な低血糖に至る可能性は低く、胚・胎児発生試験で認められた所見がヒトにおいて発生する可能性は低いと考える。しかしながら、本薬は他のインスリンアナログとは異なり IgG2 の Fc 領域を有することから、妊娠第 3 三半期以降に本薬が投与された場合、FcRn を介して本薬が胎児に移行し、巨大児等が発生する可能性は否定できない。2 型糖尿病を合併する妊婦に対しては、他の連日投与の Basal インスリン製剤が使用可能であることも考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、本剤は投与しないことが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。また、本剤を投与する際の、乳汁中への移行を介した哺乳児に対するリスクに関する申請者の説明は妥当であり、授乳婦に対して、本剤投与中は授乳しないことが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

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

本薬の開発において、主な臨床試験で用いられた製剤の内訳は表 11 のとおりであり、このうち、本薬 500 単位/mL の保存剤添加溶液を含む反復投与用のペン型注入器製剤が市販予定製剤とされた。

表 11　臨床試験で使用された製剤

製剤の種類	開発の相（試験名）
1 バイアル中に本薬 50 mg を含有する凍結乾燥製剤	第 I 相（BDCA 試験、BDCB 試験、BDCF 試験）
1 バイアル中に本薬 20 mg を含有する凍結乾燥製剤	第 I 相（BDCJ 試験、BDCK 試験、BDDD 試験（Part B）等） 第 II 相（BDCL 試験、BDCM 試験、BDCP 試験）
本薬 500 単位/mL の保存剤添加溶液を含む反復投与用のペン型注入器製剤	第 I 相（BDCJ 試験、BDDD 試験（Part A）、BDDG 試験等） 第 III 相（BDCX 試験、BDCU 試験、BDCV 試験、BDCY 試験）

ヒト血漿中の本薬は ELISA 法で測定され、定量下限は 300 pmol/L であった。ヒト血清中の抗本薬抗体及び本薬に対する中和抗体は、それぞれ ACE ブリッジアッセイ法及び ACE CLB アッセイ法で測定された。

生物薬剤学に関する参考資料として、開発初期に使用された凍結乾燥製剤と市販予定製剤であるペン型注入器製剤との相対的 BA 試験（BDCJ 試験）、並びに本薬の投与部位別の薬物動態及び絶対的 BA を評価した第 I 相試験（BDDD 試験）が提出された。

なお、本薬の第 I 相試験及び第 II 相試験では、本薬は mg 単位で投与された。第 II 相試験及び第 III 相試験のデータを用いた用量換算解析に基づく検討及び PPK/PD モデルに基づく検討の結果、本薬 1 mg は 35 単位（インスリンの国際単位）に相当すると考えられ、第 III 相試験では上記の検討に基づき本剤の用量単位は「単位」と規定されたことから（7.R.5.1 参照）、以降の項では、本薬を mg 単位で投与された試験について、本薬の用量単位を「単位」でも表記する。

6.1.1 凍結乾燥製剤とペン型注入器製剤との相対的 BA 試験（CTD5.3.1.1.2：BDCJ 試験＜2021 年 3 月～2021 年 9 月＞）

外国人健康成人（目標症例数 50 例）を対象に、凍結乾燥製剤又はペン型注入器製剤を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化治験参加者・評価者盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に凍結乾燥製剤又はペン型注入器製剤を用いて、本薬 350 単位（10 mg）を腹部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 49 日間以上[11)]とされた。

総投与例数 50 例が薬物動態解析対象集団とされた。

ペン型注入器製剤投与時に対する凍結乾燥製剤投与時における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比［90%信頼区間］は、1.01［0.96, 1.07］及び 1.02［1.00, 1.05］であった。

6.1.2 投与部位別の薬物動態及び絶対的 BA を検討した第 I 相試験（CTD5.3.1.1.1：BDDD 試験＜2022 年 11 月～2023 年 6 月＞）

6.1.2.1 パート A（投与部位別の薬物動態の評価）

外国人健康成人（目標症例数 159 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）に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、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 単位（約 2.9 mg）を腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与とされた。

無作為化された 156 例のうち、本剤が投与された 153 例（腹部：52 例、上腕部：50 例、大腿部：51 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

本剤を腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与したとき、腹部投与時に対する上腕部又は大腿部投与時の血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比［90%信頼区間］は、上腕部投与時では 0.97［0.89, 1.05］及び 1.10［1.01, 1.20］、大腿部投与時では 0.91［0.84, 0.99］及び 1.04［0.96, 1.14］であった。

11) BDCJ 試験から得られた本薬の消失半減期は約 14 日であり、最小の休薬期間である 49 日間は消失半減期の約 3.5 倍であった。

6.1.2.2　パート B（絶対的 BA の評価）

外国人健康成人（目標症例数 12 例）を対象に、本薬の絶対的 BA 及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に本薬 100 単位（約 2.9 mg）を腹部に単回皮下投与又は 44 単位（約 1.25 mg）を静脈内投与とされ、各期の休薬期間は 91 日間以上とされた。

総投与例数 12 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬を単回皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、用量補正した AUC_{inf} から算出した本薬皮下投与時の絶対的 BA の幾何平均値（幾何 CV%）は 0.855（10）であった。

表 12　本薬を単回皮下投与又は静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量（単位）	例数	C_{max}（nmol/L）	t_{max}（h）	AUC_{inf}（nmol·h/L）	$t_{1/2}$（日）	V 又は V/F（L）
皮下	100	12	3.73（25）	72.0［48.0, 144.1］	1950（25）	15.0［10.5, 20.8］	11.8（19）
静脈内	44	10	5.38（22）	0.5［0.5, 0.5］	987（30）	16.5［11.7, 39.3］	11.4（24）

幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max} は中央値［範囲］、$t_{1/2}$ は幾何平均値［範囲］

6.2　臨床薬理試験

評価資料として、第 I 相試験 2 試験（BDCF 試験及び BDCK 試験）、第 III 相試験 3 試験（BDCU 試験、BDCX 試験及び BDCV 試験）の成績が提出された。参考資料として、第 I 相試験（BDCA 試験、BDCB 試験、BDDG 試験等）等の成績及び PPK 解析の結果が提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

6.2.1　患者における検討

6.2.1.1　日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験

6.2.1.1.1　単回投与試験（CTD5.3.3.2.3：BDCF 試験＜2018 年■月～2019 年 5 月＞）

日本人 2 型糖尿病患者（目標症例数 32 例（コホート 1 及び 2：各 12 例、コホート 3：8 例））を対象に、本薬を単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（コホート 1 及び 2）及び非盲検非対照試験（コホート 3）が実施された。

主な選択基準は、20 歳以上 70 歳以下の日本人 2 型糖尿病患者で、①及び②の基準を満たすとされた（①コホート 1 及び 2 ではインスリン製剤による治療を受けていない、コホート 3 ではスクリーニング前の少なくとも 1 カ月間、Basal インスリン製剤（IGlar（100 単位/mL 又は 300 単位/mL）、IDet 又は IDeg）を安定した用量（15 単位/日以上）で投与されている、②HbA1c が 7%以上 10%以下かつ空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上、又は HbA1c が 6.5%以上 7.0%未満かつ空腹時血糖値が 144 mg/dL 以上）。

用法・用量は、コホート 1 ではプラセボ又は本薬 175 単位（5 mg）、コホート 2 ではプラセボ又は本薬 350 単位（10 mg）、コホート 3 では本薬 700 単位（20 mg）を、腹部に単回皮下投与とされた。

本薬が投与された 23 例（コホート 1：8 例、コホート 2：8 例、コホート 3：7 例）が薬物動態解析対象集団とされ、治験薬（本薬又はプラセボ）が投与された 31 例（コホート 1：本薬 8 例、プラセボ 4 例、コホート 2：本薬 8 例、プラセボ 4 例、コホート 3：本薬 7 例）が薬力学的作用解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13　日本人 2 型糖尿病患者に本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量（単位）	例数	C_{max}（nmol/L）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	AUC_{inf}（nmol･h/L）
175	8	6.67（15）	108［48, 120］	379［263, 600］	3790（16）
350	8	14.8（18）	96［72, 144］	272［182, 347］ a)	7870（26） a)
700	7	19.5（26）	96［48, 144］	394［324, 497］ b)	12600（12） b)

幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max} は中央値［範囲］、$t_{1/2}$ は幾何平均値［範囲］
a) 7 例、b) 5 例

薬力学的作用について、本薬又はプラセボを単回皮下投与したときの、ベースラインからの空腹時血糖値の変化量の推移は図 1 のとおりであった。

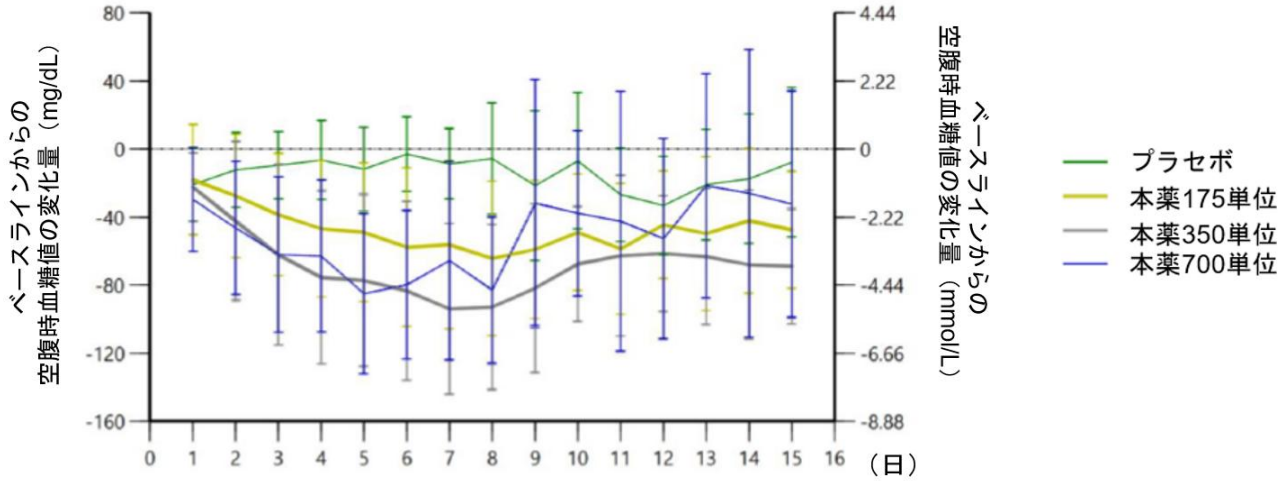


図 1　BDCF 試験におけるベースラインからの空腹時血糖値の変化量の推移図（平均値±標準偏差）

6.2.1.1.2　反復投与試験（CTD5.3.3.2.4：BDCK 試験＜2020 年■月～2020 年 11 月＞）

日本人 2 型糖尿病患者（目標症例数 27 例）を対象に、本薬又は IDeg を反復皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、20 歳以上 74 歳以下の日本人 2 型糖尿病患者で、①及び②の基準を満たすとされた（①スクリーニング前の少なくとも 1 カ月間、Basal インスリン製剤（IGlar（100 単位/mL 又は 300 単位/mL）又は IDeg）を安定した用量で投与されている、②HbA1c が 6.5%以上 10.0%以下）。

本試験は、スクリーニング期（1 週間）、導入期（5 週間）、投与期（6 週間）及び後観察期（7 週間）から構成された。

用法・用量について、導入期（5 週間）では、組入れ前から IDeg を投与されていた患者は IDeg を継続し、IGlar を投与されていた患者は IDeg へ切り替えられ、投与期の開始までに空腹時血糖値が目標範囲内（100～139 mg/dL）に到達するように、IDeg の用量が調節された。投与期（6 週間）では、本薬群では導入期の IDeg の投与量及びベースラインの HbA1c に基づき、表 14 に示す用量で週 1 回皮下投与とされ、IDeg 群では導入期の IDeg と同じ用量で 1 日 1 回皮下投与とされた。後観察期では、本薬群では最終投与の少なくとも 1 週間後かつ空腹時血糖値が 100 mg/dL を超えた以降、IDeg 群では最終投与の翌日から、組入れ前に投与されていた Basal インスリン製剤を、組入れ前と同量を参考に個々の患者の状態に応じた用量で、1 日 1 回皮下投与とされた。

表 14　BDCK 試験の本薬の用量

導入期の IDeg の投与量（単位）	ベースラインの HbA1c が 8.5%未満		ベースラインの HbA1c が 8.5%以上	
	1 週目の本薬の投与量（単位/週）	2～6 週目の本薬の投与量（単位/週）a)	1 週目の本薬の投与量（単位/週）	2～6 週目の本薬の投与量（単位/週）a)
10 未満	140	70	210	70
10～19	280	140	420	140
20～29	420	210	630	210
30～39	560	280	840	280
40～50	700	350	1050	350
50 超	840	420	1260	420

a) 2 週目以降は、原則として本薬の用量調節は行わないこととされ、低血糖が持続する場合には、前回投与時の 75%量、50%量又は 25%量まで漸減するか、本薬を中止することとされた。

本薬が投与された 18 例が薬物動態解析対象集団とされ、治験薬（本薬又は IDeg）が投与された 28 例（本薬：18 例、IDeg：10 例）が薬力学的作用解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであり、投与 6 週目での血漿中本薬濃度の C_{max}/C_{trough} 比（幾何平均値（幾何 CV%））は 1.13（12）であった。

表 15　日本人 2 型糖尿病患者に本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

評価時点	例数	投与量（単位）	用量補正した C_{max}（nmol/L/mg）	用量補正した AUC_{tau}（nmol･h/L/mg）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
1 週目	18	441［140, 1050］	1.11（24）	142（26）	71.8［23.3, 168.0］	－
6 週目	18	194.6［70.0, 350］	5.00（21）	755（20）	96.0［94.9, 167.7］	360［278, 467］a)

幾何平均値（幾何 CV%）、投与量は平均値［範囲］、t_{max} は中央値［範囲］、$t_{1/2}$ は幾何平均値［範囲］、－：該当なし
a) 13 例

薬力学的作用について、本薬又は IDeg を反復皮下投与したときの空腹時血糖値の推移は図 2 のとおりであった。

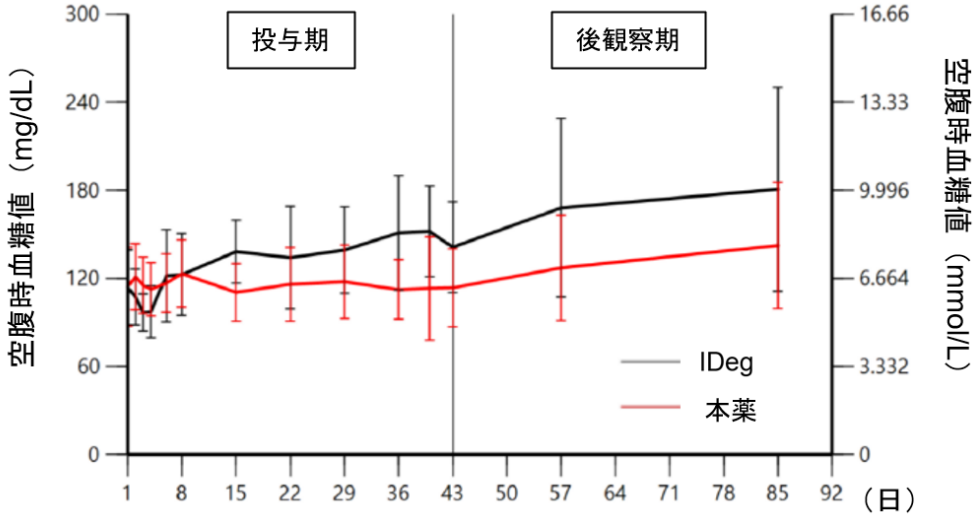


図 2　BDCK 試験における空腹時血糖値の推移図（平均値±標準偏差）

6.2.1.2　外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験

6.2.1.2.1　単回投与試験（CTD5.3.3.2.1：BDCA 試験＜2016 年 12 月～2017 年 10 月＞）

外国人健康成人（目標症例数 16 例）及び外国人 2 型糖尿病患者（目標症例数 40 例）を対象に、本薬単回皮下投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化治験参加者・評価者盲検試験が実施された。

主な選択基準は、健康成人では 18 歳以上 65 歳以下かつ BMI が 18.5 kg/m^2 超 35.0 kg/m^2 以下とされ、2 型糖尿病患者では 18 歳以上 65 歳以下かつ BMI が 18.5 kg/m^2 超 35.0 kg/m^2 以下で、①及び②の基準を満たすとされた（①インスリン製剤による治療を受けていない、②HbA1c が 7.0%以上 9.5%以下、又は HbA1c が 6.5%以上 9.5%以下かつ空腹時血糖値が 150 mg/dL 以上）。

用法・用量は、健康成人ではプラセボ又は本薬 175 若しくは 350 単位（5 若しくは 10 mg）、2 型糖尿病患者ではプラセボ、本薬 70、350、420、595、700 若しくは 1225 単位（2、10、12、17、20 若しくは 35 mg）、又は IGlar（100 単位/mL）1 単位/kg を、腹部に単回皮下投与とされた。

本試験には、健康成人 16 例（本薬群 12 例、プラセボ群 4 例）及び 2 型糖尿病患者 57 例（本薬群 36 例、プラセボ群 13 例、IGlar 群 8 例）が参加し、本薬が投与された 48 例のうち、本薬 175 単位投与後の血漿中本薬濃度が著しく低値であった健康成人 2 例[12)]を除く 46 例が薬物動態解析対象集団とされ、本薬又はプラセボが投与された 2 型糖尿病患者 49 例（本薬：36 例、プラセボ：13 例）が薬力学的作用解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回皮下投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16　外国人健康成人及び外国人 2 型糖尿病患者に本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

対象集団	用量（単位）	例数	C_{max}（nmol/L）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	AUC_{inf}（nmol･h/L）
健康成人	175	4	5.98（10）	72［72, 96］	372［279, 490］	3280（9）
	350	6	14.3（25）	72［24, 144］	282［211, 404］	6650（20）
2 型糖尿病患者	70	6	1.52（17）	108［72, 144］	355［273, 444］ a)	880（18） a)
	350	6	8.52（27）	108［72, 120］	443［320, 557］	5490（23）
	420	6	7.56（28）	96［72, 120］	443［354, 604］ a)	4480（19） a)
	595	6	9.88（25）	108［48, 336］	437［382, 480］ b)	7280（13） b)
	700	6	19.5（19）	96［96, 120］	390［359, 444］	11700（23）
	1225	6	30.7（9）	108［72, 144］	376［296, 484］	18300（18）

幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max} は中央値［範囲］、$t_{1/2}$ は幾何平均値［範囲］
a) 5 例、b) 3 例

薬力学的作用について、本薬又はプラセボを単回皮下投与したときの、ベースラインからの空腹時血糖値の変化量の推移は図 3 のとおりであった。

12) 除外された 2 例の本薬 175 単位単回皮下投与時の C_{max} はいずれも約 0.6 nmol/L であり、同一用量が投与された他の治験参加者の C_{max} の幾何平均値（5.98 nmol/L）と比較して約 10 分の 1 であったため、投与又は検体の取扱いが不完全であった可能性が考えられた。

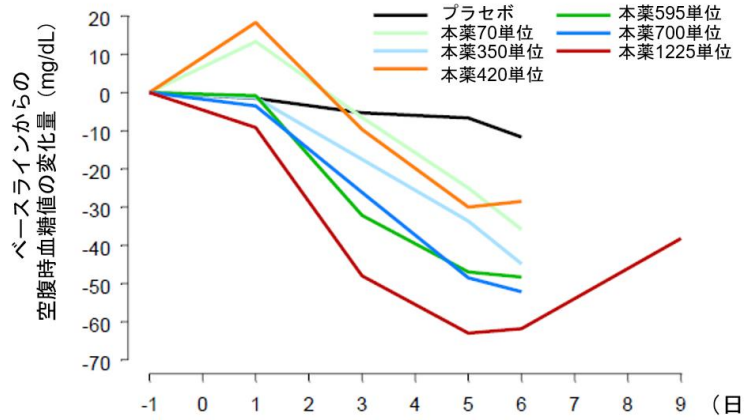


図 3　BDCA 試験におけるベースラインからの空腹時血糖値の変化量の推移図（平均値）

6.2.1.2.2　反復投与試験（CTD5.3.3.2.2：BDCB 試験＜2018 年 1 月～2018 年 10 月＞）

外国人 2 型糖尿病患者（目標症例数 55 例）を対象に、本薬又は IGlar（100 単位/mL）を反復皮下投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、無作為化非盲検実薬対照比較試験が実施された。

主な選択基準は、18 歳以上 70 歳以下の 2 型糖尿病患者で、①及び②の基準を満たすとされた（①スクリーニング前の少なくとも 3 カ月間、Basal インスリン製剤（NPH インスリン、IGlar（100 単位/mL 又は 300 単位/mL）又は IDet）を安定した用量で受けている、②HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下）。

用法・用量について、治験薬投与開始 2 日前に、すべての参加者の Basal インスリン製剤は IGlar（100 単位/mL）に切り替えられ、組入れ前の各患者の Basal インスリン製剤に基づいた用量[13)]で投与された。その後、本薬群では、初回投与量としては 105 単位（3 mg）、210 単位（6 mg）、525 単位（15 mg）又は 1050 単位（30 mg）を、2 回目以降は初回投与量の 3 分の 1 量である 35 単位（1 mg）、70 単位（2 mg）、175 単位（5 mg）又は 350 単位（10 mg）を、腹部に週 1 回 6 週間反復皮下投与とされた。なお、本薬への切替えによる一過性の高血糖を防ぐため、本薬投与 1 日目は IGlar を投与開始前の約 60%量で、翌日には約 30%量で追加投与することとされた。IGlar 群では、治験薬投与開始前に設定された用量で、IGlar を腹部に 1 日 1 回 6 週間反復皮下投与とされた。

本薬を 1 回以上投与された 25 例が薬物動態解析対象集団とされ、治験薬（本薬又は IGlar）を 1 回以上投与された 33 例（本薬：25 例、IGlar：8 例）が薬力学的作用解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を週 1 回 6 週間反復皮下投与したときの、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 17、血漿中本薬トラフ濃度の推移は図 4 のとおりであった。

13) IGlar（100 単位/mL）又は IDet を投与されていた患者では組入れ前の用量で、IGlar（300 単位/mL）又は NPH インスリンを投与されていた患者では組入れ前の用量の 80%量で、治験薬（IGlar）を投与することとされた。

表 17　外国人 2 型糖尿病患者に本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量（単位）	測定時点	例数	C_{max}（nmol/L）	t_{max}（h）	AUC_{tau}（nmol･h/L）
105/35	1 週目	7	2.47（16）	120［72, 168］	324（17）
	6 週目	6	3.52（19）	96［72, 111］	558（17）
210/70	1 週目	6	5.22（37）	119［48, 120］	697（37）
	6 週目	5	6.68（23）	95［0, 144］	1050（21）
525/175	1 週目	6	13.9（47）	119［71, 168］	1820（48）
	6 週目	5	20.0（40）	118［0, 120］	3090（36）
1050/350	1 週目	6	25.0（26）	119［71, 167］	3210（25）
	6 週目	6	35.3（19）	119［72, 120］	5450（18）

幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max} は中央値［範囲］

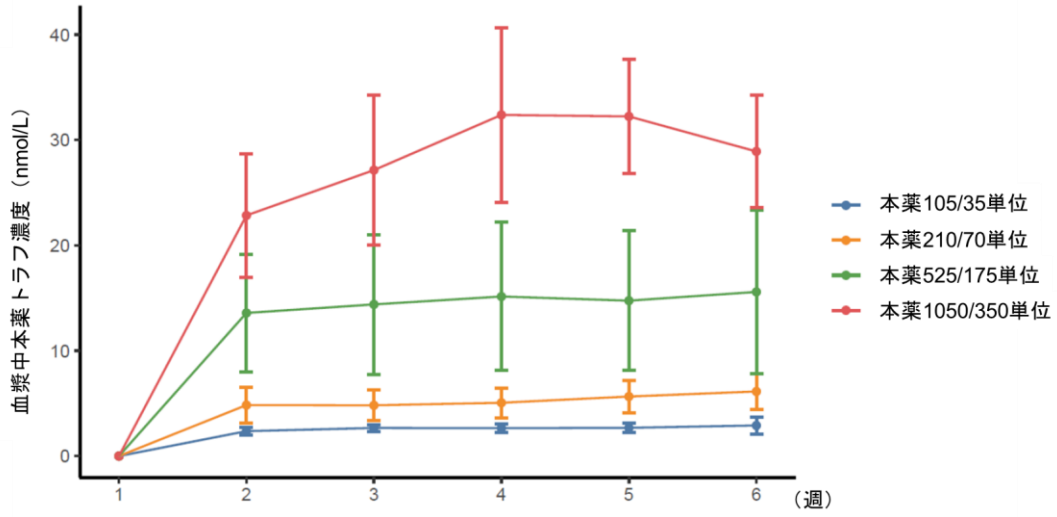


図 4　BDCB 試験における血漿中本薬トラフ濃度の推移図（平均値±標準偏差）

薬力学的作用について、本薬又は IGlar を反復皮下投与したときの、空腹時血糖値の推移は図 5 のとおりであった。

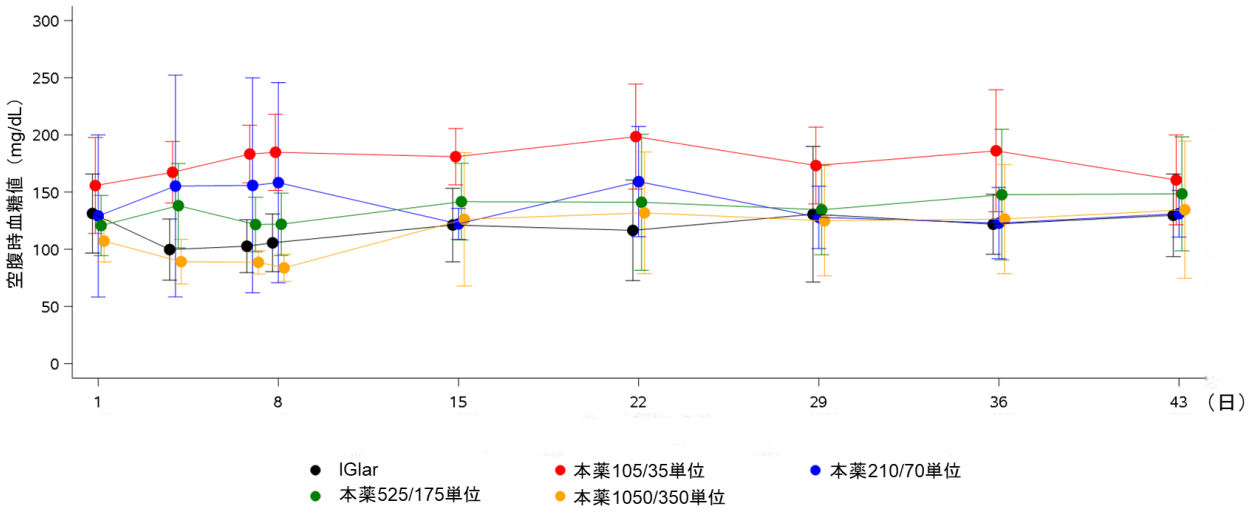


図 5　BDCB 試験における空腹時血糖値の推移図（平均値±標準偏差）

6.2.2 PPK 解析（CTD5.3.3.5.1）

本薬を用いた第 I 相及び第 III 相試験[14]の外国人 2211 例（性別：男性 1241 例、女性 970 例、対象患者：2 型糖尿病患者 1705 例、1 型糖尿病患者 289 例、健康成人 217 例、腎機能障害（eGFR：mL/min/1.73 m^2）：正常（90 以上）1337 例、軽度（60 以上 90 未満）691 例、中等度（30 以上 60 未満）174 例、重度（30 未満）9 例）から得られた 15250 点の血漿中本薬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 の解析対象とされた患者の各背景項目（平均値［範囲］、以下同様）は、年齢が 54.9［18.0, 88.0］歳、体重が 85.9［43.1, 157］kg、BMI が 30.5［16.5, 47.1］kg/m^2、eGFR [15]が 91.7［10.0, 163］mL/min/1.73 m^2 であった。

最終モデルとして、血漿中本薬の薬物動態は、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、各薬物動態パラメータに対して以下の因子が共変量として選択された[16]。

- 見かけのクリアランス（CL/F）に対し、体重及び eGFR
- バイオアベイラビリティ（F）に対し、試験（BDDD 試験/BDDF 試験、BDDG 試験又はそれ以外）及び脂肪量
- 中心コンパートメントにおける見かけの分布容積（V_c/F）に対し、体重及び血糖クランプ手技

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、体重及び eGFR が本薬の薬物動態に影響を及ぼす主な変動要因であった。体重が 57.2 kg（5 パーセンタイル）、84 kg（50 パーセンタイル）又は 120.5 kg（95 パーセンタイル）の 2 型糖尿病患者に、初回に本薬 840 単位を皮下投与し、2 回目以降は本薬 280 単位を週 1 回で反復皮下投与した際の初回投与時及び定常状態時の薬物動態パラメータ（AUC_{tau}）をシミュレーションしたとき、体重 84 kg の 2 型糖尿病患者に対する体重 57.2 kg 及び体重 120.5 kg の患者における AUC_{tau} の平均比は、初回投与時でそれぞれ 1.38 及び 0.74、定常状態時でそれぞれ 1.27 及び 0.80 と推定された。また、腎機能の程度別（eGFR（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、重度：30 未満）に 2 型糖尿病患者に本薬 350 単位を週 1 回で反復皮下投与した際の初回投与時及び定常状態時の薬物動態パラメータ（AUC_{tau}）をシミュレーションしたとき、腎機能正常患者に対する軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者における AUC_{tau} の平均比は、初回投与時でそれぞれ 1.04、1.06 及び 1.07、定常状態時でそれぞれ 1.25、1.50 及び 1.77 と推定された。

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。本薬は、ヒトインスリンと比較して作用持続時間を延長させることを目的として、ペプチドリンカーを介して IgG2 の Fc 領域を結合させ、またヒトインスリン配列の一部のアミノ酸を置換したインスリンアナログである。本薬の薬物動態について、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験（BDCK 試験）において、本薬を週 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 15 のとおりであり、$t_{1/2}$（幾何平均値）は本薬群で 360 時間（15 日間）であることが示され、また、投与 6 週目における血漿中本薬の C_{max}/C_{trough} 比（幾何平均値）は 1.13 であり、平坦な血漿

14) 第 I 相試験（BDDG 試験、BDDD 試験及び BDDF 試験）、第 III 相試験（BDCU 試験、BDCV 試験、BDCX 試験、BDCY 試験及び BDCW 試験）のうち、日本人と中国人を除いた参加者を対象とした。
15) CKD-EPI 式を用いて算出された。
16) 検討された共変量の因子は以下のとおりであり、変数減少法を用いて共変量が選択された。
年齢、体重、性別、BMI、脂肪量、腎機能（eGFR）、肝機能（ALT、AST）、患者集団（健康成人、1 型糖尿病患者又は 2 型糖尿病患者）、試験、製剤の種類、血糖クランプ手技

中本薬濃度推移を有することが示された。また、他の 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験（BDCF 試験、BDCA 試験等）においても同様の傾向が示されている（表 13 及び表 16）。

本薬の薬力学的作用について、BDCK 試験及び BDCB 試験における本薬反復皮下投与後の空腹時血糖値は、1 週間を通じて安定していた（図 2 及び図 5）。また、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした正常血糖クランプ試験（BDDG 試験[17)]）の血漿中本薬濃度及びグルコース注入速度に基づき、PPK/PD 解析[18)]を実施したところ、本剤を週 1 回反復皮下投与したとき、定常状態でのグルコース注入速度－時間曲線下面積（AUC_{GIR}）の推定値の 1 日あたりの割合は図 6 のとおりであり、1 週間の投与間隔を通してほぼ同様であった。

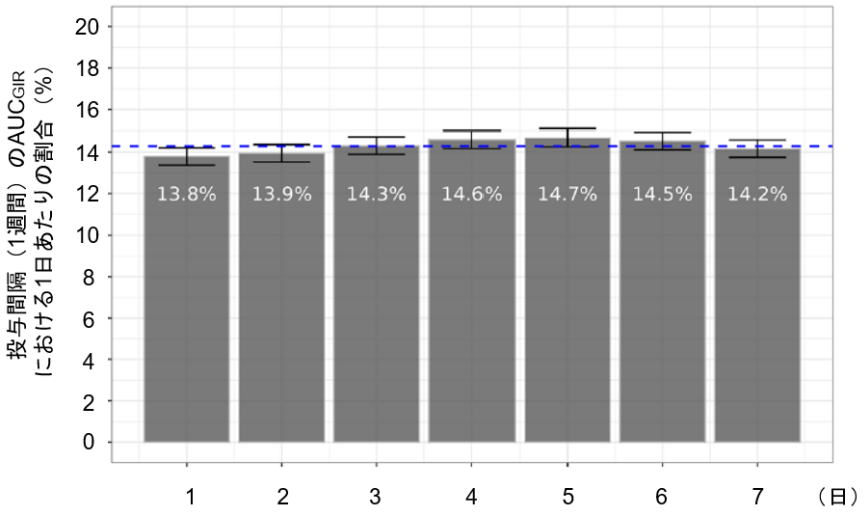


図 6　本剤を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態におけるグルコース注入速度－時間曲線下面積（AUC_{GIR}）の推定値（%）

以上の結果より、本剤は週 1 回の投与間隔を通じて安定した血糖降下作用を有すると考えられた。

機構は、本薬投与後の血漿中本薬濃度の推移、空腹時血糖値の推移、正常血糖クランプ試験におけるグルコース注入速度の成績等に基づくと、申請者が説明するとおり、本剤は週 1 回の投与間隔を通じて安定した血糖降下作用を発揮する可能性はあると判断するが、本剤の薬物動態及び薬力学的プロファイルを踏まえた本剤の有効性及び安全性については、7 項以降において引き続き検討する。

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。BDCF 試験及び BDCA 試験において、日本人又は外国人の 2 型糖尿病患者に本薬を単回皮下投与したとき、及び BDCK 試験及び BDCB 試験において、日本人又は外国人の 2 型糖尿病患者に本薬を反復皮下投与したときの、本薬の投与量で補正した薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）はそれぞれ表 18 及び表 19 のとおりであり、本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC）は外国人と比べて日本人で高い傾向を示した。PPK 解析から、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼすことが示

17) BDDG 試験の主なデザインは以下のとおり。
試験デザイン：非盲検非対照試験
対象集団及び目標症例数：18 歳以上 74 歳以下の 2 型糖尿病患者であり、目標症例数は 70 例とされた。
用法・用量：投与 1 週目に本剤 12 単位/kg を単回皮下投与し、投与 2 週目から 10 週目は本剤 4 単位/kg を週 1 回 9 週間反復皮下投与とされた。また、本剤の最終投与の当日、4 日目及び 7 日目に 24 時間血糖クランプ（目標値：初回クランプ前の空腹時血糖値＋20 mg/dL）が行われた。

18) 本薬の PPK/PD モデルは、NONMEM（ver.7.5.1）が使用された。PPK/PD モデルとして、本薬濃度（インスリン作用）と血糖値反応のタイムラグ（ヒステリシス）を表現するため効果部位コンパートメントを導入し、効果部位コンパートメント内の本薬濃度と GIR との直接反応モデルが構築され、当該モデルに基づき、GIR の経時推移について、シミュレーションが実施された。

されており（6.2.2 参照）、これらの臨床試験（BDCA 試験、BDCB 試験、BDCF 試験及び BDCK 試験）において日本人患者では外国人患者と比べ体重が軽かったこと（表 18 及び表 19 参照）から、これらの試験では外国人患者と比較して日本人患者で体重が軽かったことが日本人患者で本薬の曝露量が高い傾向が認められた要因の 1 つとして考えられた。

表 18　日本人及び外国人 2 型糖尿病患者に本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

試験	BDCF 試験			BDCA 試験					
対象集団	日本人			外国人					
体重（kg）	74.7±10.5			91.5±11.4					
投与量（mg）	5	10	20	2	10	12	17	20	35
例数	8	8	7	6	6	6	6	6	6
用量で補正した C_{max}（nmol/L/mg）	1.33（15）	1.48（18）	0.975（26）	0.759（17）	0.852（27）	0.630（28）	0.581（25）	0.974（19）	0.878（9）
用量で補正した AUC_{inf}（nmol·h/L/mg）	758（16）	787（26）[a]	632（12）[b]	440（18）[b]	549（23）	373（19）[b]	428（13）[c]	585（23）	522（18）

体重：平均値±標準偏差、C_{max} 及び AUC_{inf}：幾何平均値（幾何 CV%）
a) 7 例、b) 5 例、c) 3 例

表 19　日本人及び外国人 2 型糖尿病患者に本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

評価時期	1 週目					6 週目				
試験	BDCK 試験	BDCB 試験				BDCK 試験	BDCB 試験			
対象集団	日本人	外国人				日本人	外国人			
体重（kg）	76.3±12.5	90.5±16.7				76.3±12.5	90.5±16.7			
投与量（mg）	12.6[a]	3	6	15	30	5.6[a]	1	2	5	10
例数	18	7	6	6	6	18	6	5	5	6
用量で補正した C_{max}（nmol/L/mg）	1.11（24）	0.824（16）	0.870（37）	0.928（47）	0.832（26）	5.00（21）	3.52（19）	3.34（23）	4.01（40）	3.53（19）
用量で補正した AUC_{tau}（nmol·h/L/mg）	142（26）	108（17）	116（37）	122（48）	107（25）	755（20）	558（17）	524（21）	619（36）	545（18）

体重：平均値±標準偏差、C_{max} 及び AUC_{tau}：幾何平均値（幾何 CV%）
a) 平均値

薬力学的作用について、BDCF 試験及び BDCA 試験において、日本人又は外国人の 2 型糖尿病患者に本薬 350 単位（10 mg）を単回皮下投与したとき、投与 6 日目の空腹時血糖値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、日本人患者で－83.11±52.57 mg/dL、外国人患者で－44.83±17.14 mg/dL であり、外国人と比較して、日本人患者で空腹時血糖値のベースラインからの変化量は大きかった。この理由について、ベースラインでの空腹時血糖値（平均値±標準偏差）が外国人患者と比較して日本人患者で高値傾向であったこと（日本人患者：195.95±38.48 mg/dL、外国人患者：157.00±18.59 mg/dL）、及び外国人患者と比較して日本人患者では本薬の曝露量が高値であったことが原因と考えられる。

以上より、日本人患者で外国人患者に比較して本薬の曝露量は高く、インスリン反応性が大きい可能性が示唆されたものの、体重が主な関連因子と考えられ、本剤は患者個々の血糖コントロールの状態等に応じて個別に用量を調節される薬剤であることも考慮すると、薬物動態及び薬力学的作用の国内外差に関して、臨床的に大きな懸念は認められないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の薬物動態及び薬力学的作用に関する国内外差に係る申請者の説明は一定の理解は可能と考えるものの、外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量は高値傾向を示し、薬力学的作用についても日本人患者で大きい傾向が示唆されていること等を踏まえ、本剤の有効性及び安全性の国内外差については、臨床試験における結果に基づき引き続き 7 項で議論する。

6.R.3　抗体産生による薬物動態への影響について

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第 III 相試験（BDCU 試験、BDCV 試験、BDCW 試験及び BDCX 試験）において抗体検査が実施され、ベースライン時及び少なくとも本剤投与後に 1 回以上抗本薬抗体が測定された患者（計 1854 例）における、ベースライン時及びベースライン後に抗本薬抗体が陽性[19)]であった患者の割合は、それぞれ 7.6%（140/1854 例）及び 3.0%（55/1854 例）であった。また、中国以外の地域の患者（計 1787 例）では、本薬に対する中和抗体及び内因性インスリンに対する交差反応性中和抗体の検査も実施され、ベースライン時にこれらの抗体が陽性であった患者の割合はそれぞれ 1.3%（23/1787 例）及び 1.0%（17/1787 例）、本剤投与後にこれらの抗体が 1 回以上陽性となった患者の割合はそれぞれ 1.1%（20/1787 例）及び 0.8%（15/1787 例）であった。

抗本薬抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、PPK 解析（6.2.2 参照）に基づいて、ベースライン時の抗本薬抗体の陽性又は陰性別、及び本剤投与後の抗本薬抗体の陽性 [19)]又は陰性別での本薬の見かけのクリアランス（CL/F）を比較した。その結果は表 20 のとおりであり、抗本薬抗体の有無により本薬の見かけのクリアランス（CL/F）に大きな違いは認められなかった。

表 20　ベースライン時又は本剤投与後の抗本薬抗体有無別の本薬の見かけのクリアランス（CL/F）

抗本薬抗体の発現時期	ベースライン時		本剤投与後	
抗本薬抗体の有無	陽性	陰性	陽性	陰性
評価例数	128	1508	46	1587
見かけのクリアランス（L/h）	0.0174（27） 0.0182［0.0086, 0.0306］	0.0177（27） 0.0179［0.0063, 0.0404］	0.0195（27） 0.0203［0.0116, 0.0326］	0.0177（27） 0.0178［0.0063, 0.0404］

上段：幾何平均値（幾何 CV%）、下段：中央値［範囲］

以上より、抗本薬抗体の産生により、本薬の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響は認められないと考える。

機構は、以下のように考える。2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（BDCU 試験、BDCV 試験、BDCW 試験及び BDCX 試験）において、抗本薬抗体が発現した患者は限られることから、評価には限界があるものの、得られた成績からは、抗本薬抗体の産生が本薬の薬物動態に対して特段の影響を示唆する結果は得られていないものと考える。抗本薬抗体の産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、「7.R.2.8　抗体産生」の項において引き続き検討する。

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 21 に示す国際共同第 III 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 II 相試験 3 試験（BDCP 試験、BDCM 試験及び BDCL 試験）、国際共同第 III 相試験 1 試験（BDCY 試験）及び海外第 III 相試験 1 試験（BDCW 試験）の成績が提出された。

19) 以下のいずれかを満たす場合に、ベースライン後に抗本薬抗体が陽性と判定された。
- ベースライン時に抗本薬抗体が陰性であり、本剤投与後に少なくとも 1 回抗本薬抗体が検出され、その抗体価が抗本薬抗体アッセイの最終希釈倍率の 2 倍以上の場合
- ベースライン時に抗本薬抗体が確認され、さらにベースライン後に少なくとも 1 回、ベースライン時の 4 倍以上大きい抗体価の抗本薬抗体が検出された場合

表 21　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（jRCT 番号等）	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	BDCX（jRCT 2031220290）	III	インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者	928	用量：本剤の開始用量は 300 単位、2 回目投与量は 100 単位。IDeg の開始用量は 10 単位。本剤の 3 回目以降及び IDeg の 2 回目以降の投与量は適宜増減 用法：本剤を週 1 回又は IDeg を 1 日 1 回、皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	BDCU（jRCT 2031220018）	III	Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者	976	用量：本剤の開始用量は導入期の Basal インスリン製剤の 1 日投与量の 7 倍量又は 21 倍量、2 回目投与量は 7 倍量。IDeg の開始用量は導入期の Basal インスリン製剤の 1 日投与量と同量。本剤の 3 回目以降及び IDeg の 2 回目以降の投与量は適宜増減 用法：本剤を週 1 回又は IDeg を 1 日 1 回、皮下投与	有効性 安全性
	海外	BDCV（NCT05462756）	III	Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者	730	用量：本剤の開始用量は導入期の Basal インスリン製剤の 1 日投与量の 7 倍量又は 21 倍量、2 回目投与量は 7 倍量。IGlar（100 単位/mL）の開始用量は導入期の Basal インスリン製剤の 1 日投与量と同量。本剤の 3 回目以降及び IGlar の 2 回目以降の投与量は適宜増減 用法：本剤を週 1 回又は IGlar を 1 日 1 回、皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を示す。なお、以降においては、CGM により測定した皮下間質液中のセンサーグルコース濃度も血糖値として記載する。

7.1　インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験（CTD5.3.5.1.5：BDCX 試験＜2022 年 6 月～2024 年 4 月＞）

日本人を含むインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者[20]（目標症例数 888 例[21]（各群 444 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IDeg に対する本剤の非劣性を検証することを目的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、成人の 2 型糖尿病患者で、①及び②の基準を満たすとされた（①スクリーニング前の少なくとも 3 カ月間、インスリンを除く血糖降下薬による治療（DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、SU 薬又はチアゾリジン薬のうち 1～3 種類を使用）を安定した用量で投与されている、②スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.5%以下）。また、eGFR が 20 mL/min/1.73 m^2 未満の患者、急性肝炎、慢性肝炎若しくはその他の肝疾患の明らかな兆候若しくは症状を認める、又は肝酵素の高値[22]を認める患者は除外された。

本試験は、スクリーニング及び導入期（3 週間）、治療期（52 週間）及び後観察期（5 週間）から構成された。

治験薬の用法について、本剤を週 1 回[23]又は IDeg を 1 日 1 回、腹部、大腿部、上腕部又は臀部に皮下投与（自己注射）とされた。

治験薬の用量について、本剤の開始用量は 300 単位、投与 2 週目の用量は 100 単位とされた。IDeg の開始用量は 10 単位とされた。その後の本剤及び IDeg の用量は、投与量調節アルゴリズム（表 22）に従って調節された。本剤は投与 3～13 週目は毎週、投与 14 週目以降は 4 週ごと、IDeg は投与 2～13 週目

20) 日本、ブラジル、カナダ、中国、チェコ共和国、ドイツ、ギリシャ、メキシコ、韓国及び米国

21) 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 変化量について、真の群間差を 0%、各群共通の標準偏差を 1.1%と仮定した。非劣性マージンを 0.3%、有意水準を 5%（両側）としたとき、症例数 754 例（各群 377 例）のもとで、本剤の IDeg に対する非劣性を示す検出力は 95%以上であった。脱落 15%を考慮して、目標症例数を 888 例（各群 444 例）とした。

22) 以下のいずれかに該当する場合：総ビリルビンが正常上限値の 2 倍超、ALT が正常上限値の 3 倍超、AST が正常上限値の 3 倍超、ALP が正常上限値の 2.5 倍超

23) 毎週同じ曜日及び時間帯に投与することとされた。投与を忘れた場合、次に予定されている投与まで 3 日間（72 時間）以上ある場合はできる限り速やかに投与し、次に予定されている投与までの期間が 3 日間未満の場合は、その回は投与せず、次回の投与時に予定どおり投与を行うこととされた。直近の投与が 3 日以上前に行われている場合のみ、必要に応じて投与する曜日を変更することが可能とされた。

は毎週、投与 14 週目は 4 週ごとに、用量調節することが可能とされた。また、低血糖が一定の頻度で認められた場合[24]、前週の投与量から本剤を 40 単位又は IDeg を 2～6 単位減量することとされた。

表 22　投与量調節アルゴリズム（BDCX 試験）

朝食前空腹時血糖値（mg/dL）[a]	本剤の投与量調節 [b]	IDeg の投与量調節
80 未満	20 単位減量	3 単位減量
80 以上 120 以下	変更なし	変更なし
121 以上 140 以下	20 単位増量	3 単位増量
141 以上	40 単位増量	6 単位増量

a) 前週に測定された直近 3 回の空腹時血糖値の中央値に基づき行われた。前週に血糖値が 70 mg/dL 以下となった場合は、朝食前空腹時血糖値にかかわらず増量しないこととされた。
b) 初回投与後から 2 回目の投与までに低血糖を発現した場合、投与 2 週目の本剤の投与量は 60 単位とされた。

また、日本人を含む東アジア人部分集団のうち、スクリーニング時の体重が 60 kg 以下又は HbA1c が 7.5%以下の参加者は、インスリン感受性が高いと考えられることから、本剤の開始用量を 150 単位、本剤の投与 2 週目の用量を 50 単位とすること、IDeg の開始用量を 5 単位とすること、並びに表 23 に示す低用量開始時の投与量調節アルゴリズムに従って本剤及び IDeg の用量を調節することも可能とされた。治験薬の用量調節のタイミング及び低血糖発現時の減量規定は、上述の規定と同様とされた。

表 23　低用量開始時の投与量調節アルゴリズム（BDCX 試験）

朝食前空腹時血糖値（mg/dL）[a]	本剤の投与量調節 [b]		IDeg の投与量調節	
	前週の投与量が			
	100 単位/週未満	100 単位/週以上	10 単位/日以下	10 単位/日以上
80 未満	20 単位減量	20 単位減量	3 単位減量	3 単位減量
80 以上 120 以下	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし
121 以上 140 以下	10 単位増量	20 単位増量	1 単位増量	3 単位増量
141 以上	20 単位増量	40 単位増量	2 単位増量	6 単位増量

a) 前週に測定された直近 3 回の空腹時血糖値の中央値に基づき行われた。前週に血糖値が 70 mg/dL 以下となった場合は、朝食前空腹時血糖値にかかわらず増量しないこととされた。
b) 初回投与後から 2 回目の投与までに低血糖を発現した場合、投与 2 週目の本剤の投与量は 10 単位とされた。

ベースライン時に血糖降下薬を併用している場合は、試験期間を通して継続投与することが可能とされ、各国の添付文書に従い用量調節が必要となった場合や低血糖のおそれがある場合等には、試験期間中に血糖降下薬の用量調節が可能とされた。

無作為に割り付けられた[25]928 例（本剤群 466 例（うち日本人 71 例）、IDeg 群 462 例（うち日本人 73 例））全例が mITT とされ、mITT が主たる有効性解析対象集団とされた。mITT 集団全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬の投与中止例は 70 例であり、その内訳は、本剤群 42 例（同意撤回 16 例、有害事象 8 例、追跡不能 6 例、治験実施計画書からの逸脱 4 例、服薬不遵守 3 例、医師の判断 3 例（うち日本人 1 例）、死亡 1 例、有効性の欠如 1 例）、IDeg 群 28 例（同意撤回 12 例（うち日本人 1 例）、有害事象 5 例、治験実施計画書からの逸脱 4 例、追跡不能 3 例、死亡 1 例、服薬不遵守 1 例、妊娠 1 例及びその他 1 例（日本人））であった。

24) 投与前週に以下に該当する低血糖が認められた場合に、治験薬を減量することとされた。
・70 mg/dL 以下の低血糖を 3 回以上
・54 mg/dL 未満の低血糖を 1 回以上
・70 mg/dL 以下の夜間低血糖を 1 回以上
・神経学的障害が併発したと医師により判断された低血糖

25) 国、スクリーニング時の HbA1c（8.0%未満／以上）、SU 薬の使用の有無、GLP-1 受容体作動薬の使用の有無を層別因子として 1：1 の比で無作為化された。

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 24 のとおりであり、本剤群と IDeg 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 0.3%[26)]を下回ったことから、本剤の IDeg に対する非劣性が検証された。

表 24　ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量（BDCX 試験：mITT）

	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)	変化量の群間差 a)
全体集団	本剤群（466 例）	8.21±0.96（462 例）	6.83±0.97（417 例）	−1.34±0.051	−0.081［−0.22, 0.06］
	IDeg 群（462 例）	8.23±0.96（456 例）	6.94±0.99（421 例）	−1.26±0.051	
日本人部分集団	本剤群（71 例）	8.04±0.75（71 例）	6.64±0.63（70 例）	−1.37±0.084	−0.011［−0.24, 0.22］
	IDeg 群（73 例）	8.00±0.72（73 例）	6.60±0.47（69 例）	−1.36±0.083	

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）、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［95%信頼区間］

a) 投与群、国、無作為化時の GLP-1 受容体作動薬の使用の有無、無作為化時の SU 薬の使用の有無、評価時点、及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造、日本人部分集団の解析では国を固定効果から除いた）

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 7 のとおりであった。

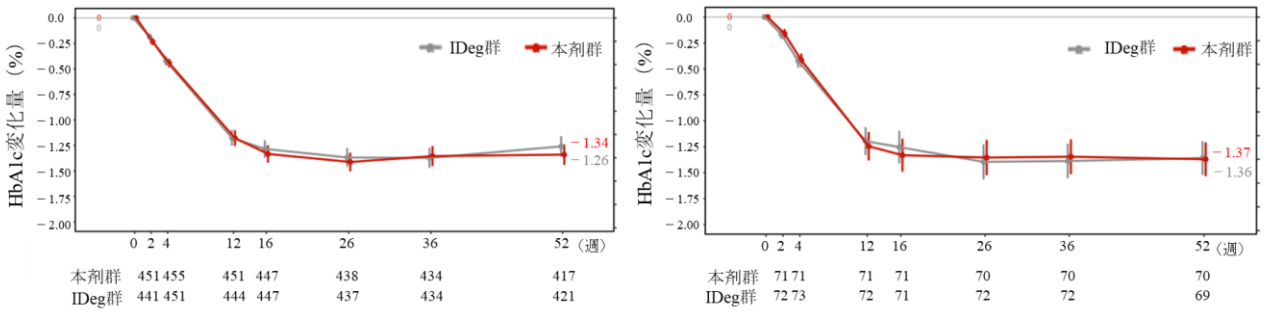


図 7　投与 52 週時までのベースラインからの HbA1c 変化量の推移
（BDCX試験：全体集団（左図）、日本人部分集団（右図）、mITT、最小二乗平均値［95%信頼区間］）

投与 52 週時における主な副次評価項目の結果は、表 25 のとおりであった。

26) 米国での承認申請に向けた主要な estimand（Treatment Regimen Estimand）に基づく解析では非劣性マージンは 0.4%とされ、米国以外の国又は地域での承認申請に向けた主要な estimand（Efficacy Estimand）に基づく解析では非劣性マージンは 0.3%とされた。Basal インスリン製剤（IDeg 又は IGlar）を用いた複数の試験を対象としたメタアナリシスの結果、ベースラインからの HbA1c の変化量［95%信頼区間］は−1.22［−1.30, −1.15］%と推定され、当該 95%信頼区間の上限値（−1.15%）の 50%未満の大きさである 0.4%の変化は、臨床的に意義のある変化とは考えられないことから、非劣性マージンを 0.4%と設定した。また、Efficacy Estimand に基づく解析では Treatment Regimen Estimand よりもデータのばらつきが小さくなると想定されることから、非劣性マージンを 0.3%と設定した。

表25　主な副次評価項目の結果（BDCX試験：mITT）

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群（466例）	IDeg群（462例）	本剤群（71例）	IDeg群（73例）
空腹時血糖値（mg/dL）	ベースライン	183.2±44.41（449例）	183.4±46.42（438例）	177.6±34.27（70例）	182.2±41.16（71例）
	投与52週時の変化量	−64.8±44.84（403例）	−64.2±45.20（406例）	−60.6±34.27（69例）	−59.9±34.97（67例）
血糖値が70～180 mg/dL内の時間（TIR）（%）[a]		69.84±20.35（300例）	65.91±21.51（295例）	66.97±14.74（65例）	65.76±13.37（67例）
血糖値が70 mg/dL未満の時間（TBR）（%）[a]		1.54±2.91（300例）	1.19±2.59（295例）	0.81±1.30（65例）	0.56±1.11（67例）
血糖値が54 mg/dL未満の時間（TBR）（%）[a]		0.33±0.76（300例）	0.30±0.78（295例）	0.21±0.43（65例）	0.12±0.25（67例）
血糖値が180 mg/dL超の時間（TAR）（%）[a]		28.62±21.18（300例）	32.90±22.26（295例）	32.22±15.21（65例）	33.68±13.74（67例）
HbA1c 6.5%以下を達成した参加者（%）		41.8（193/463例）	35.9（164/458例）	50.8（36/71例）	41.5（30/73例）
HbA1c 7.0%未満を達成した参加者（%）		64.3（298/463例）	61.6（282/458例）	72.1（51/71例）	79.5（58/73例）
レベル2又は3の低血糖を発現せずにHbA1c7.0%未満を達成した参加者（%）[b]		45.2（209/463例）	46.1（211/458例）	57.7（41/71例）	64.4（47/73例）
レベル3の低血糖を発現せずにHbA1c7.0%未満を達成した参加者（%）[b]		61.8（286/463例）	59.2（271/458例）	71.8（51/71例）	76.2（56/73例）
投与52週時のインスリン投与量（単位/週）		280.0［10.0, 1060.0］（398例）	294.0［14.0, 1302.0］（419例）	150.0［10.0, 900.0］（70例）	203.0［14.0, 616.0］（70例）
体重（kg）[c]	ベースライン	86.9±20.45（465例）	86.2±18.90（461例）	73.5±12.15（71例）	74.7±16.22（73例）
	投与52週時の変化量	3.61±5.06（440例）	3.58±4.52（438例）	3.39±3.32（70例）	3.05±3.62（72例）

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、インスリン投与量は中央値［範囲］（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) 投与開始から投与52週時までの低血糖発現状況を対象とした。
c) 安全性解析対象集団

安全性について、治療期（投与 52 週間）及び後観察期（5 週間）において、全体集団のいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合は表 26、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
（BDCX 試験、治療期及び後観察期、全体集団：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（466 例）		IDeg 群（462 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	72.5（338）	20.2（94）	73.8（341）	17.3（80）
上咽頭炎	9.2（43）	0	8.9（41）	0.2（1）
COVID-19	7.9（37）	0	11.0（51）	0
上気道感染	7.9（37）	0	10.0（46）	0
薬剤漸増漸減過誤	7.1（33）	2.4（11）	11.9（55）	3.0（14）
下痢	6.7（31）	0	6.9（32）	0.6（3）
体重増加	6.0（28）	5.2（24）	4.3（20）	3.0（14）
悪心	5.6（26）	0.4（2）	5.6（26）	0.9（4）
頭痛	4.5（21）	0.2（1）	6.1（28）	1.1（5）
背部痛	4.1（19）	0.2（1）	4.8（22）	0
嘔吐	4.1（19）	0.2（1）	2.8（13）	0.2（1）
インフルエンザ	3.9（18）	0	5.6（26）	0
高血圧	3.6（17）	0.4（2）	3.7（17）	0
尿路感染	3.6（17）	0.2（1）	6.3（29）	0
関節痛	3.4（16）	0	2.8（13）	0
浮動性めまい	3.4（16）	1.1（5）	3.2（15）	0.6（3）
疲労	3.4（16）	0.6（3）	1.7（8）	0.4（2）
副鼻腔炎	3.2（15）	0	2.6（12）	0
咳嗽	3.0（14）	0.2（1）	3.7（17）	0
四肢痛	2.8（13）	0	3.7（17）	0
気管支炎	2.1（10）	0	3.7（17）	0.2（1）
便秘	2.1（10）	0.6（3）	3.0（14）	0.4（2）
過誤による製品投与欠落	0.2（1）	0	3.9（18）	0.2（1）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

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
（BDCX 試験、治療期及び後観察期、日本人部分集団：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（71 例）		IDeg 群（73 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	70.4（50）	12.7（9）	78.1（57）	12.3（9）
上咽頭炎	29.6（21）	0	19.2（14）	1.4（1）
COVID-19	11.3（8）	0	13.7（10）	0
子宮平滑筋腫 a)	10.0（2）	0	0	0
発熱	7.0（5）	0	1.4（1）	0
接触皮膚炎	5.6（4）	0	1.4（1）	0
外陰部腟カンジダ症 a)	5.0（1）	0	0	0
下痢	4.2（3）	0	6.8（5）	0
薬剤漸増漸減過誤	1.4（1）	0	5.5（4）	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0
a) 女性特異的な事象であり、評価対象例数は本剤群 20 例、IDeg 群 24 例

死亡例は本剤群 2 例（死亡、心停止、各 1 例）及び IDeg 群 1 例（急性心筋梗塞）に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は、本剤群 41 例（うち日本人 3 例）及び IDeg 群 38 例（うち日本人 6 例）に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は、表 28 のとおりであった。重篤な有害事象のうち、本剤群 1 例（末梢神経病変）及び IDeg 群 7 例（低血糖 5 例（日本人 2 例）、低血糖昏睡、冠動脈硬化症、各 1 例）は副作用と判断された。

表 28　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の発現状況（BDCX 試験、全体集団：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（466 例）	IDeg 群（462 例）
すべての重篤な有害事象	8.8（41）	8.2（38）
胆石症	0.4（2）	0
心筋梗塞	0.4（2）	0
冠動脈硬化症	0.2（1）	0.6（3）
低血糖	0	1.1（5）
変形性関節症	0	0.9（4）
胃食道逆流性疾患	0	0.6（3）
半月板損傷	0	0.4（2）
急性胆嚢炎	0	0.4（2）
急性心筋梗塞	0	0.4（2）
胸痛	0	0.4（2）
高血圧	0	0.4（2）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

投与中止に至った有害事象は、本剤群 9 例（日本人 0 例）（体重増加 2 例、過敏症、冠動脈バイパス、膀胱癌、結腸直腸腺癌、膵新生物、心停止、肝炎ウイルスキャリアー、各 1 例）及び IDeg 群 6 例（日本人 0 例）（体重増加、ホルモン受容体陽性乳癌、遠隔転移を伴う膵癌、急性心筋梗塞、慢性 B 型肝炎、振戦、各 1 例）に認められ、このうち本剤群 3 例（体重増加 2 例、過敏症 1 例）及び IDeg 群 1 例（体重増加）は副作用と判断された。

治療期における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（BDCX試験：治療期、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（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）
レベル 2 又は 3 の低血糖	27.90（130）	22.08（102）	21.13（15）	17.81（13）
	0.57［253］	0.44［196］	0.38［27］	0.35［25］
レベル 3 の低血糖	0	1.30（6）	0	2.74（2）
	0	0.013［6］	0	0.028［2］
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	4.94（23）	4.98（23）	5.63（4）	4.11（3）
	0.07［32］	0.08［35］	0.10［7］	0.07［5］

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］
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）：精神又は身体の状態の変化を伴い、第三者による処置（炭水化物の摂取、グルカゴンの投与又はその他の蘇生処置）が必要な低血糖
夜間低血糖：午前 0 時 0 分から午前 6 時 0 分までに発現したと想定される低血糖

7.2　Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験（CTD5.3.5.1.5：BDCU 試験＜2022 年 3 月～2024 年 5 月＞）

日本人を含む Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者[27]（目標症例数 939 例[28]（本剤群 626 例、IDeg 群 313 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IDeg に対する本剤の非劣性を検証することを目的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、成人の 2 型糖尿病患者で、①～③の基準を満たすとされた（①スクリーニング前の少なくとも 90 日間、Basal インスリン製剤（IDeg、IGlar（100 単位/mL 又は 300 単位/mL）、IDet 又は NPH インスリン）を安定した用量（10 単位/日以上[29]、110 単位/日以下）で 1 日 1 回又は 2 回投与されている、②インスリン以外の血糖降下薬（DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、メトホルミン、α-グルコシダ

27) 日本、アルゼンチン、ハンガリー、ポーランド、スロバキア、韓国、スペイン、台湾及び米国
28) 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、真の群間差を 0%、各群共通の標準偏差を 1.1%と仮定した。非劣性マージンを 0.3%、有意水準を 5%（両側）、割付け比（本剤群：IDeg 群）を 2：1 としたとき、症例数 798 例のもとで、本剤の IDeg に対する非劣性を示す検出力は 95%以上であった。脱落 15%を考慮して、目標症例数を 939 例（本剤群 626 例、IDeg 群 313 例）とした。
29) 日本人参加者では 4 単位/日以上

ーゼ阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬）を投与されている場合は、スクリーニング前の少なくとも 90 日間、安定した用量で 1～3 種類を投与されている、③スクリーニング時の HbA1c が 6.5%以上 10.0%以下）。また、eGFR が 20 mL/min/1.73 m^2 未満の患者、急性肝炎、慢性肝炎若しくはその他の肝疾患の明らかな兆候若しくは症状を認める、又は肝酵素の高値[22]を認める患者は除外された。

本試験は、スクリーニング及び導入期（3 週間）、治療期（78 週間）及び後観察期（5 週間）から構成された。

治験薬の用法について、本剤を週 1 回[23]又は IDeg を 1 日 1 回、腹部、大腿部、腕部又は臀部に皮下投与（自己注射）とされた。

治験薬の用量について、本剤の開始用量は以下のいずれかとされた。

① 無作為化 1 週間前の空腹時血糖値（SMBG）の中央値が 120 mg/dL 超の場合、導入期における Basal インスリンの 1 日投与量[30]の 7 倍量[31]をさらに 3 倍した量（21 倍量）

② 無作為化 1 週間前の空腹時血糖値（SMBG）の中央値が 120 mg/dL 以下の場合、導入期における Basal インスリンの 1 日投与量の 7 倍量[31]

ただし、開始用量を 21 倍量とした場合には 1600 単位を、7 倍量とした場合は 1400 単位を超えないこととされた。本剤の投与 2 週目の用量は、①及び②のいずれの場合でも、導入期における Basal インスリンの 1 日投与量の 7 倍量とされた。IDeg の開始用量は、導入期における Basal インスリンの 1 日投与量[30]と同量とされた。その後の本剤及び IDeg の用量は、投与量調節アルゴリズム（表 30）に従って調節された。本剤では投与 3～13 週目は毎週、投与 14 週目以降は 4 週ごと、IDeg では投与 2～12 週は毎週、投与 13 週目以降は 4 週ごとに、用量調節することが可能とされた。また、低血糖が一定の頻度で認められた場合[24]、前週の投与量から本剤を 40 単位又は IDeg を 2～6 単位減量することとされた。なお、医師の判断に基づき、安全性確保の観点から、投与量調節アルゴリズムを用いずに用量調節することも可能とされた。

表 30　投与量調節アルゴリズム（BDCU 試験）

朝食前空腹時血糖値（mg/dL）[a]	本剤の投与量調節				IDeg の投与量調節	
	導入期の Basal インスリン投与量（単位/日）					
	20 以上		10 以上 20 未満	10 未満	10 以上	10 未満
	空腹時血糖値の中央値[b]					
	120 mg/dL 超	120 mg/dL 以下				
80 未満	20 単位減量	20 単位減量		20 単位減量	3 単位減量	3 単位減量
80 以上 120 以下	変更なし	変更なし		変更なし	変更なし	変更なし
121 以上 140 以下	20 単位増量	10 単位増量		5 単位増量	3 単位増量	1 単位増量
141 以上	40 単位増量	20 単位増量		10 単位増量	6 単位増量	2 単位増量

a) 前週に測定された直近 3 回の空腹時血糖値の中央値に基づき行われた。前週に血糖値が 70 mg/dL 以下となった場合は、朝食前空腹時血糖値にかかわらず増量しないこととされた。
b) 無作為割り付け直前 1 週間に測定された空腹時血糖値の中央値に基づき判断された。

ベースライン時に血糖降下薬を併用している場合は、試験期間を通して継続投与することが可能とされ、各国の添付文書に従い用量調節が必要となった場合や低血糖のおそれがある場合等には、試験期間中に血糖降下薬の用量調節が可能とされた。

無作為に割り付けられた[32]986 例（本剤群 655 例（日本人 94 例）、IDeg 群 331 例（日本人 47 例））のうち、GCP 違反が確認された治験施設支援機関が関与した実施医療機関で組み入れられた 10 例を除

30) IGlar（300 単位/mL）又は NPH インスリンを使用していた場合は、その 80%量とされた。
31) 7 倍後、投与量を 10 の倍数となるように四捨五入した。
32) 国又は地域、スクリーニング時の HbA1c（8.0%未満／以上）、Basal インスリン製剤の種類（一般的な 1 日 1 回投与のインスリン製剤／300 単位/mL 含有のインスリン製剤又は 1 日 2 回投与のインスリン製剤）を層別因子として、本剤群：IDeg 群を 2：1 の比で無作為化された。

外[33]した 976 例（本剤 648 例（うち日本人 87 例）、IDeg 群 328 例（うち日本人 44 例））が mITT とされ、mITT が主たる有効性解析対象集団とされた。mITT の集団全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。治験薬の投与中止例は 105 例であり、その内訳は、本剤群 76 例（同意撤回 33 例（うち日本人 3 例）、有害事象 16 例（うち日本人 3 例）、服薬不遵守 7 例、治験実施計画書からの逸脱 7 例、医師の判断 6 例、死亡 5 例、追跡不能 1 例、有効性の欠如 1 例）、IDeg 群 29 例（同意撤回 12 例（うち日本人 2 例）、追跡不能 5 例、医師の判断 4 例、治験実施計画書からの逸脱 3 例、死亡 2 例、服薬不遵守 2 例、有害事象 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 26 週時までの HbA1c 変化量は表 31 のとおりであり、本剤群と IDeg 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 0.3%[26]を下回ったことから、本剤の IDeg に対する非劣性が検証された。

表 31　ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（BDCU 試験：mITT）

	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)	変化量の群間差 a)
全体集団	本剤群（648 例）	7.80±0.87（638 例）	6.93±0.87（605 例）	−0.86±0.033	−0.11
	IDeg 群（328 例）	7.80±0.83（324 例）	7.02±0.79（304 例）	−0.75±0.047	［−0.22, 0.01］
日本人部分集団	本剤群（87 例）	7.64±0.77（87 例）	6.86±0.71（86 例）	−0.79±0.077	−0.31
	IDeg 群（44 例）	7.56±0.60（44 例）	7.08±0.74（43 例）	−0.47±0.108	［−0.57, −0.05］

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）、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［95%信頼区間］
a) 投与群、国又は地域、無作為化時の Basal インスリンの種類、評価時点、及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造、日本人部分集団の解析では国又は地域を固定効果から除いた）

また、ベースラインから治療期の終了時点（投与 78 週時）までの HbA1c 変化量及びその推移は表 32 及び図 8 のとおりであった。

表 32　ベースラインから投与 78 週時までの HbA1c 変化量（BDCU 試験：mITT）

	投与群	ベースライン	投与 78 週時	ベースラインからの変化量 a)
全体集団	本剤群（648 例）	7.80±0.87（638 例）	7.13±0.95（547 例）	−0.63±0.038
	IDeg 群（328 例）	7.80±0.83（324 例）	7.20±0.92（279 例）	−0.51±0.053
日本人部分集団	本剤群（87 例）	7.64±0.77（87 例）	6.95±0.69（78 例）	−0.65±0.080
	IDeg 群（44 例）	7.56±0.60（44 例）	7.18±0.75（42 例）	−0.35±0.111

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）、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［95%信頼区間］
a) 投与群、国又は地域、無作為化時の Basal インスリンの種類、評価時点、及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造、日本人部分集団の解析では国又は地域を固定効果から除いた）

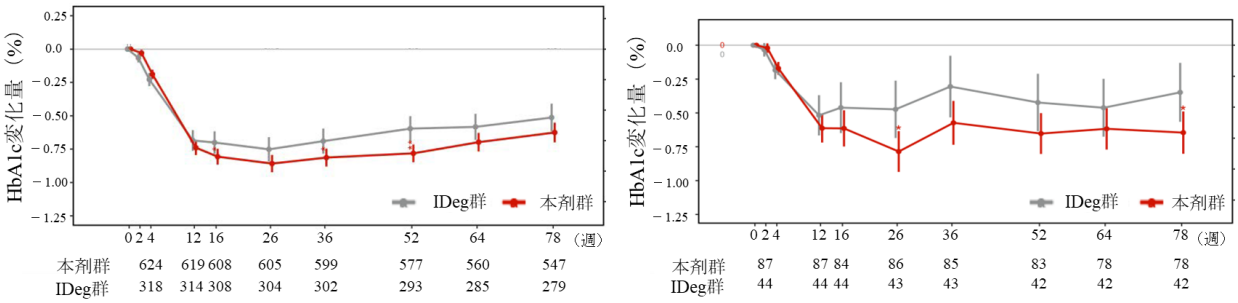


図 8　投与 78 週時までのベースラインからの HbA1c 変化量の推移
（全体集団（左図）、日本人部分集団（右図）、mITT、最小二乗平均値［95%信頼区間］）

投与 26 週時における主な副次評価項目の結果は、表 33 のとおりであった。

33) 業務委託された治験施設支援機関が、複数の臨床試験においてデータ改竄等の医薬品 GCP に不適合な事項を行っていたことが厚生労働省の立入検査により判明したため、申請者は、当該治験施設支援機関が関与した治験実施医療機関の治験参加者の成績は信頼性を担保することが困難であると判断し、当該参加者を除外した。

表33　主な副次評価項目の結果（BDCU試験：mITT）

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群（648例）	IDeg群（328例）	本剤群（87例）	IDeg群（44例）
空腹時血糖値（mg/dL）	ベースライン	150.6±38.89 （626例）	151.2±39.83 （318例）	145.4±31.05 （87例）	143.0±28.70 （44例）
	投与26週時の変化量	−31.7±37.46 （600例）	−30.8±34.94 （304例）	−28.8±33.04 （86例）	−20.2±23.69 （44例）
血糖値が70～180 mg/dL内の時間（TIR）（%）[a]		62.89±19.79 （559例）	61.83±19.87 （273例）	60.36±16.02 （84例）	54.10±19.48 （44例）
血糖値が70 mg/dL未満の時間（TBR）（%）[a]		1.40±2.81 （559例）	0.92±1.74 （273例）	0.93±1.97 （84例）	0.29±0.49 （44例）
血糖値が54 mg/dL未満の時間（TBR）（%）[a]		0.36±1.11 （559例）	0.22±0.54 （273例）	0.23±0.52 （84例）	0.10±0.27 （44例）
血糖値が180 mg/dL超の時間（TAR）（%）[a]		35.71±20.66 （559例）	37.26±20.46 （273例）	38.71±16.36 （84例）	45.62±19.59 （44例）
投与26週時にHbA1c 6.5%以下を達成した参加者（%）		36.6 （235/642例）	29.1 （94/325例）	34.5 （30/87例）	27.3 （12/44例）
投与26週時にHbA1c 7.0%未満を達成した参加者（%）		58.4 （375/642例）	52.3 （170/325例）	59.8 （52/87例）	43.5 （19/44例）
レベル2又は3の低血糖を発現せずに投与26週時にHbA1c7.0%未満を達成した参加者（%）[b]		45.0 （289/642例）	41.8 （136/325例）	51.7 （45/87例）	38.9 （17/44例）
レベル3の低血糖を発現せずに投与26週時にHbA1c7.0%未満を達成した参加者（%）[b]		56.8 （365/642例）	50.7 （165/325例）	59.8 （52/87例）	43.5 （19/44例）
投与26週時のインスリン投与量（単位/週）		280.0［30.0, 1170.0］ （602例）	322.0［49.0, 1289.9］ （309例）	150.0［30.0, 640.0］ （86例）	154.0［49.0, 512.5］ （43例）
体重（kg）[c]	ベースライン	85.1±18.86 （647例）	85.4±17.91 （327例）	69.7±14.18 （87例）	68.3±13.57 （44例）
	投与26週時の変化量	1.86±3.45 （626例）	1.53±3.49 （313例）	1.76±2.38 （87例）	0.62±2.31 （44例）

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、インスリン投与量は中央値［範囲］（評価例数）
a) 投与22週時から投与26週時までのCGMの結果に基づき算出された。
b) 投与開始から投与26週時までの低血糖発現状況を対象とした。
c) 安全性解析対象集団

安全性について、治療期（投与 78 週間）及び後観察期（5 週間）において、全体集団のいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合は表 34、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表 35 のとおりであった。

表 34　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
（BDCU 試験、治療期及び後観察期、全体集団：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（648 例）		IDeg 群（328 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.2（487）	12.5（81）	65.9（216）	7.0（23）
COVID-19	10.8（70）	0	8.5（28）	0
上咽頭炎	9.0（58）	0	8.8（29）	0
用量算出過誤	6.5（42）	1.9（12）	4.6（15）	2.4（8）
頭痛	5.6（36）	0.5（3）	2.4（8）	0
関節痛	5.2（34）	0	3.7（12）	0
下痢	5.2（34）	0.5（3）	4.3（14）	0
上気道感染	5.2（34）	0	5.5（18）	0
背部痛	5.1（33）	0	3.4（11）	0
インフルエンザ	4.5（29）	0	4.0（13）	0
尿路感染	4.5（29）	0	5.2（17）	0
薬剤漸増漸減過誤	4.2（27）	1.4（9）	4.3（14）	0.9（3）
高血圧	4.0（26）	0	3.0（10）	0
気管支炎	3.9（25）	0	4.6（15）	0
筋痙縮	3.7（24）	0	2.1（7）	0
咳嗽	2.5（16）	0	3.4（11）	0
悪心	1.7（11）	0	3.0（10）	0.3（1）
転倒	1.1（7）	0	3.0（10）	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

表 35　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
（BDCU 試験、治療期及び後観察期、日本人部分集団：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（87 例）		IDeg 群（44 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	88.5（77）	18.4（16）	79.5（35）	4.5（2）
COVID-19	16.1（14）	0	11.4（5）	0
上咽頭炎	14.9（13）	0	15.9（7）	0
発熱	9.2（8）	0	6.8（3）	0
関節痛	8.0（7）	0	4.5（2）	0
挫傷	6.9（6）	0	0	0
下痢	6.9（6）	0	4.5（2）	0
背部痛	5.7（5）	0	2.3（1）	0
慢性胃炎	5.7（5）	0	2.3（1）	0
便秘	5.7（5）	0	0	0
コロナウイルス感染	5.7（5）	0	4.5（2）	0
薬剤漸増漸減過誤	5.7（5）	1.1（1）	6.8（3）	0
湿疹	5.7（5）	0	6.8（3）	0
齲歯	3.4（3）	0	6.8（3）	0
咳嗽	2.3（2）	0	6.8（3）	0
靭帯捻挫	2.3（2）	0	6.8（3）	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

死亡例は本剤群 7 例（遠隔転移を伴う小細胞肺癌、敗血症性ショック、心不全、サイトメガロウイルス感染、心筋梗塞/心原性ショック、死亡、多臓器機能不全症候群、各 1 例）及び IDeg 群 2 例（突然死、膵腺管癌、各 1 例）に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は、本剤群 100 例（うち日本人 7 例）及び IDeg 群 36 例（うち日本人 0 例）に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は表 36 のとおりであった。重篤な有害事象のうち、本剤群 7 例（低血糖 4 例（うち日本人 1 例）、低血糖性意識消失 2 例、誤用量投与 1 例）及び IDeg 群 1 例（低血糖）は副作用と判断された。

表 36　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の発現状況（BDCU 試験、全体集団：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）
すべての重篤な有害事象	15.4（100）	11.0（36）
不安定狭心症	0.8（5）	0.3（1）
急性心筋梗塞	0.6（4）	1.2（4）
前立腺癌 a)	1.1（4）	0
低血糖	0.6（4）	0.6（2）
心不全	0.5（3）	0
骨髄炎	0.5（3）	0
肺炎	0.5（3）	1.2（4）
COVID-19 肺炎	0.3（2）	0
白内障	0.3（2）	0
糖尿病網膜症	0.3（2）	0
網膜剥離	0.3（2）	0
腎結石症	0.3（2）	0
脳梗塞	0.3（2）	0
低血糖性意識消失	0.3（2）	0
四肢壊死	0.3（2）	0
末梢動脈閉塞性疾患	0.3（2）	0.3（1）
冠動脈血行再建術	0.3（2）	0
肺塞栓症	0.3（2）	0
脊椎すべり症	0.3（2）	0
慢性心不全	0.3（2）	0
心筋梗塞	0.3（2）	0
気管支炎	0.2（1）	0.6（2）
冠動脈疾患	0.2（1）	1.2（4）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0
a) 男性特異的な事象であり、評価対象例数は本剤群 371 例、IDeg 群 177 例

投与中止に至った有害事象は、本剤群 21 例（前立腺癌 2 例（うち日本人 1 例）、嫌色素性腎細胞癌、胃癌（日本人）、消化管間質性腫瘍、遠隔転移を伴う胃癌、移行上皮癌、サイトメガロウイルス感染、胃腸炎、敗血症性ショック、心不全、心原性ショック、糖尿病、高血糖、脳梗塞（日本人）、浮動性めまい、低血糖性意識消失、急性肝炎、大動脈狭窄、胸痛、死亡、各 1 例）及び IDeg 群 3 例（膵腺管癌、脳卒中、突然死、各 1 例）に認められ、このうち本剤群 2 例（低血糖性意識消失、胃腸炎、各 1 例）は副作用と判断された。

治療期における低血糖の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表37　低血糖の発現状況（BDCU試験：治療期、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（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）
レベル 2 又は 3 の低血糖	41.20（267）	37.50（123）	31.03（27）	22.73（10）
	0.83［753］	0.74［346］	0.39［49］	0.36［23］
レベル 3 の低血糖	0.93（6）	0.61（2）	1.15（1）	0
	0.008［7］	0.004［2］	0.016［2］	0
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	8.49（55）	10.06（33）	5.75（5）	2.27（1）
	0.10［95］	0.10［48］	0.055［7］	0.016［1］

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］
低血糖の定義は表 29 と同じ。

7.3　Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした海外第III相試験（CTD5.3.5.1.5 : BDCV 試験＜2022 年 8 月～2024 年 2 月＞）

Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者[34)]（目標症例数 670 例[35)]（各群 335 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IGlar（100 単位/mL）に対する本剤の非劣性を検証することを目的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、成人の 2 型糖尿病患者で、①～③の基準を満たすとされた（①スクリーニング前の少なくとも 90 日間、Basal インスリン製剤（IDeg、IGlar（100 単位/mL 又は 300 単位/mL）、IDet 又は NPH インスリン）を安定した用量（10 単位/日以上）で 1 日 1 回又は 2 回、かつ Bolus インスリン製剤（ILisp [36)]、インスリン アスパルト、インスリン グルリジン又は通常インスリン）を 1 日 2 回以上投与されている（総インスリン投与量は 2 単位/kg/日以下）、②インスリン以外の血糖降下薬（DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、メトホルミン又は GLP-1 受容体作動薬）を投与されている場合は、スクリーニング前の少なくとも 90 日間、安定した用量で最大 3 種類まで投与されている、③スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下）。また、eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者、急性肝炎、慢性肝炎若しくはその他の肝疾患の明らかな兆候若しくは症状を認める、又は肝酵素の高値 [22)]を認める患者は除外された。

本試験は、スクリーニング及び導入期（3 週間）、治療期（26 週間）及び後観察期（5 週間）から構成された。

治験薬の用法について、本剤を週 1 回 [23)]又は IGlar（100 単位/mL）を 1 日 1 回、腹部、大腿部、腕部又は臀部に皮下投与（自己注射）とされた。また Bolus インスリンとして、ILisp [37)]を食事に合わせて 1 日 2 回以上皮下投与することとされた。

治験薬の用量について、本剤の開始用量は以下のいずれかとされた。

34) アルゼンチン、ドイツ、インド、イタリア、メキシコ、スペイン及び米国
35) 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、真の群間差を 0%、各群共通の標準偏差を 1.1%と仮定した。非劣性マージンを 0.3%、有意水準を 5%（両側）としたとき、症例数 568 例（各群 284 例）のもとで、本剤の IGlar（100 単位/mL）に対する非劣性を示す検出力は 90%以上であった。脱落 15%を考慮して、目標症例数は 670 例（各群 335 例）とした。
36) 食直後投与が可能であるルムジェブ注を含む。
37) 食直後投与が可能であるルムジェブ注を含まない。

① 無作為化 1 週間前の空腹時血糖値（SMBG）の中央値が 120 mg/dL 超の場合、導入期における Basal インスリンの 1 日投与量[30]の 7 倍量[31]をさらに 3 倍した量（21 倍量）

② 無作為化 1 週間前の空腹時血糖値（SMBG）の中央値が 120 mg/dL 以下の場合、導入期における Basal インスリンの 1 日投与量の 7 倍量[31]

本剤の投与 2 週目の用量は、①及び②のいずれの場合でも、導入期における Basal インスリンの 1 日投与量の 7 倍量とされた。IGlar の開始用量は、導入期における Basal インスリンの 1 日投与量[30]と同量とされた。

本剤及び IGlar の用量は、投与量調節アルゴリズム（表 38）に従って調節された。本剤では投与 3～13 週目は毎週、投与 14 週目以降は 4 週ごと、IGlar では投与 2～13 週目は毎週、投与 14 週目以降は 4 週間ごとに、用量調節することが可能とされた。また、低血糖が一定の頻度で認められた場合[38]、本剤若しくは IGlar を直近の投与量より 1 段階前の用量に減量、又は前週の投与量から本剤を 20～40 単位若しくは IGlar を 3～6 単位減量することとされた。なお、医師の判断に基づき、安全性確保の観点から、投与量調節アルゴリズムを用いずに用量調節することも可能とされた。

ILisp の開始用量は、導入期の Bolus インスリンの投与量と同量とされ、その後の ILisp の用量調節は、投与量調節アルゴリズム（表 39）又はカーボカウント法により行われ、試験期間中、個々の患者における用量調節の方法は同一の方法を用いることとされた[39]。

表 38　Basal インスリンの投与量調節アルゴリズム（BDCV 試験）

朝食前空腹時血糖値（mg/dL）[a]	本剤の投与量調節		IGlar の投与量調節
	導入期の空腹時血糖値の中央値が		
	120 mg/dL 超	120 mg/dL 以下[b]	
80 未満	20 単位減量	10～20 単位減量	3 単位減量
80 以上 120 以下	変更なし	変更なし	変更なし
121 以上 140 以下	20 単位増量	10 単位増量	3 単位増量
141 以上 180 以下	40 単位増量	20 単位増量	6 単位増量

a) 前週に測定された直近 3 回の空腹時血糖値の中央値に基づき行われた。
b) 導入期の Basal インスリンの投与量が 20 単位/日未満の場合、導入期の空腹時血糖値の中央値が 120 mg/dL 超であっても、「導入期の空腹時血糖値の中央値が 120 mg/dL 以下」と同様の用量調節アルゴリズムとすることが可能とされた。

表 39　Bolus インスリンの投与量調節アルゴリズム（BDCV 試験）

食前又は就寝前 SMBG 値（mg/dL）[a]	ILisp の投与量		
	前週の投与量が		
	10 単位/回以下	11～19 単位/回	20 単位/回以上
80 未満	1 単位減量	1～2 単位減量	2～3 単位減量
80 以上 130 未満	変更なし	変更なし	変更なし
130 以上	1 単位増量	1～2 単位増量	2～3 単位増量

a) 投与前週の SMBG 値の中央値を用い、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 値に基づき判断された。

ベースライン時に血糖降下薬を併用している場合は、試験期間を通して継続投与することが可能とされ、各国の添付文書に従い用量調節が必要となった場合や低血糖のおそれがある場合等には、試験期間中に血糖降下薬の用量調節が可能とされた。

38) 投与前週に以下に該当する低血糖が認められた場合、①及び②の場合は本剤又は IGlar（100 単位/mL）を直近の投与量より 1 段階前の用量に減量、③の場合は本剤を 20～40 単位又は IGlar（100 単位/mL）を 3～6 単位減量することとされた。ただし、これまでにより低い用量での投与がない場合、投与量を 10%又は医師の判断に基づき、10 単位刻みで減量することとされた。
① 70 mg/dL 以下の夜間低血糖を 1 回以上
② 70 mg/dL 以下の空腹時低血糖を 1 回以上
③ 重度の低血糖の発生

39) いずれの用量調節方法の場合でも、インスリンの効果値の補正係数（1800÷1 日インスリン投与量）に基づく予測血糖降下量を考慮した用量調節を可能とした。

無作為に割り付けられた[40]730 例（本剤群 365 例、IGlar 群 365 例）全例が mITT とされ、mITT が主たる有効性解析対象集団とされた。mITT 集団全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 46 例であり、その内訳は、本剤群 23 例（同意撤回 7 例、有害事象 7 例、治験実施計画書からの逸脱 4 例、医師の判断 2 例、追跡不能 2 例、服薬不遵守 1 例）、IGlar 群 23 例（同意撤回 12 例、意図しない登録 3 例、服薬不遵守 3 例、治験実施計画書からの逸脱 2 例、有害事象 1 例、死亡 1 例、追跡不能 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 40 のとおりであり、本剤群と IGlar 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 0.3%[26]を下回ったことから、本剤の IGlar に対する非劣性が検証された。

表 40　ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（BDCV 試験：mITT）

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)	変化量の群間差 a)
本剤群（365 例）	8.18±0.83（360 例）	7.09±0.90（336 例）	−1.07±0.048	0.01 ［−0.13, 0.14］
IGlar 群（365 例）	8.18±0.80（360 例）	7.10±0.84（336 例）	−1.07±0.048	

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）、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［95%信頼区間］
a) 投与群、国、無作為化時の血糖モニタリング方法（CGM／FGM）、評価時点、及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造）

投与 26 週時における主な副次評価項目の結果は、表 41 のとおりであった。

表41　主な副次評価項目の結果（BDCV試験：mITT）

評価項目		本剤群（365例）	IGlar群（365例）
空腹時血糖値（mg/dL）	ベースライン	166.93±40.29（354例）	167.61±44.81（359例）
	投与26週時の変化量	−33.09±44.11（318例）	−28.37±45.75（328例）
血糖値が70〜180 mg/dL内の時間（TIR）（%）a)		61.45±18.36（287例）	58.11±20.18（300例）
血糖値が70 mg/dL未満の時間（TBR）（%）a)		1.65±2.87（287例）	1.48±2.22（300例）
血糖値が54 mg/dL未満の時間（TBR）（%）a)		0.44±1.13（287例）	0.37±0.76（300例）
血糖値が180 mg/dL超の時間（TAR）（%）a)		36.89±19.09（287例）	40.42±20.75（300例）
HbA1c 6.5%以下を達成した参加者（%）b)		28.3（102/361例）	25.8（93/362例）
HbA1c 7.0%未満を達成した参加者（%）b)		47.6（172/361例）	47.6（172/362例）
レベル2又は3の低血糖を発現せずにHbA1c7.0%未満を達成した参加者（%）b)		21.5（78/361例）	19.6（71/362例）
レベル3の低血糖を発現せずにHbA1c7.0%未満を達成した参加者（%）b)		45.5（164/361例）	45.0（163/362例）
投与26週時のBasalインスリン投与量（単位/週）		360.00［20.00, 1380.00］（298例）	392.00［42.00, 1206.80］（328例）
投与26週時のBolusインスリン投与量（単位/週）		140.00［5.23, 1423.57］（237例）	174.35［7.00, 1768.67］（254例）
投与26週時のインスリン投与量の合計（単位/週）		519.38［105.00, 2788.75］（218例）	593.91［105.00, 2836.17］（249例）
体重（kg）c)	ベースライン	87.79±19.93（365例）	88.30±19.74（363例）
	投与26週時の変化量	2.67±4.14（347例）	2.53±3.62（344例）

平均値±標準偏差（評価例数）、割合%（該当例数/評価例数）、インスリン投与量は中央値［範囲］（評価例数）
a) 投与22週時から投与26週時までのCGMの結果に基づき算出された。
b) 投与開始から投与26週時までの低血糖発現状況を対象とした。
c) 安全性解析対象集団

安全性について、治療期（投与 26 週間）及び後観察期（5 週間）において、いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合は表 42 のとおりであった。

40) 国、スクリーニング時の HbA1c（8.0%未満／以上）、通常行われている血糖モニタリング方法（CGM／FGM）を層別因子として 1：1 の比で無作為化された。

表 42　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
（BDCV 試験、治療期及び後観察期：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（365 例）		IGlar 群（365 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	53.7（196）	4.4（16）	51.8（189）	1.9（7）
上咽頭炎	6.3（23）	0	5.8（21）	0
尿路感染	4.7（17）	0	5.2（19）	0.3（1）
高血圧	3.8（14）	0.3（1）	2.7（10）	0
インフルエンザ	3.8（14）	0.3（1）	5.2（19）	0
頭痛	3.3（12）	0.3（1）	2.2（8）	0.3（1）
下痢	3.0（11）	0.3（1）	3.8（14）	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.26.1

死亡例は本剤群 1 例（心停止）及び IGlar 群 1 例（心筋梗塞）に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は、本剤群 25 例及び IGlar 群 23 例に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は低血糖（本剤群 5 例、IGlar 群 5 例）、肺炎（本剤群 3 例）及び心停止（本剤群 2 例）であった。重篤な有害事象のうち、本剤群 1 例（低血糖）及び IGlar 群 1 例（低血糖）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 7 例（腹水、急性膵炎、子宮頚部癌、浸潤性乳管癌、房室ブロック、うっ血性心不全、双極性障害、各 1 例）及び IGlar 群 2 例（心筋梗塞、頭痛、各 1 例）に認められ、このうち IGlar 群 1 例（頭痛）は副作用と判断された。

治療期における低血糖の発現状況は、表 43 のとおりであった。

表43　低血糖の発現状況（BDCV試験：治療期、安全性解析対象集団）

評価項目	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
レベル 2 又は 3 の低血糖	55.62（203）	55.62（203）
	5.99［1076］	5.33［948］
レベル 3 の低血糖	1.37（5）	1.37（5）
	0.028［5］	0.028［5］
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	15.62（57）	20.27（74）
	0.60［108］	0.97［172］

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］
低血糖の定義は表 29 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

申請者は、以下のように説明している。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BDCX 試験）、Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BDCU 試験）及び Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験（BDCV 試験）において、主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量について、本剤の IDeg 又は IGlar（100 単位/mL）に対する非劣性が示された（表 24、表 31 及び表 40）。また、BDCU 試験では、投与 78 週時までの有効性も検討され、主たる解析の評価期間である投与 26 週時に認められた本剤投与による HbA1c の低下は投与 78 週時まで概ね維持され、また、投与 78 週時までの HbA1c の変化量の推移は IDeg 群と同程度であった（表 32 及び図 8）。副次評価項目とされたベースラインからの空腹時血糖値の変化量及び CGM に関連する指標は、上記の 3 試験のいずれにおいても、本剤群と対照群で同程度であった（表 25、表 33 及び表 41）。

BDCX 試験、BDCU 試験及び BDCV 試験における参加者背景の分布は、表 44～表 46 のとおりであった。

表 44　参加者背景の分布（BDCX 試験：mITT）

項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群（466 例）	Deg 群（462 例）	本剤群（71 例）	Deg 群（73 例）
年齢（歳）		57.6±10.6	57.3±11.0	58.6±10.8	58.1±11.6
性別	男性	60.3（281）	57.4（265）	71.8（51）	67.1（49）
	女性	39.7（185）	42.6（197）	28.2（20）	32.9（24）
体重（kg）		86.83±20.53	86.12±18.93	73.52±12.15	74.70±16.22
BMI（kg/m^2）		30.44±5.85	30.72±5.90	26.47±3.84	27.29±4.89
糖尿病罹病期間（年）		11.78±7.54	11.42±6.97	13.35±7.23	12.31±6.66
HbA1c（%）		8.21±0.96	8.23±0.96	8.04±0.75	8.00±0.72
空腹時血糖値（mg/dL）		162.32±45.79	165.13±48.78	150.75±39.20	151.84±36.24
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	30 未満	0.4（2）	0.9（4）	0	0
	30 以上 60 未満	9.0（42）	8.2（38）	18.3（13）	13.7（10）
	60 以上 90 未満	36.5（170）	34.4（159）	59.2（42）	58.9（43）
	90 以上	54.1（252）	56.5（261）	22.5（16）	27.4（20）

平均値±標準偏差、性別及び eGFR は割合%（該当例数）

表 45　参加者背景の分布（BDCU 試験：mITT）

項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）
年齢（歳）		60.7±10.2	60.7±10.0	61.1±10.0	60.2±10.1
性別	男性	57.3（371）	54.0（177）	69.0（60）	50.0（22）
	女性	42.7（277）	46.0（151）	31.0（27）	50.0（22）
体重（kg）		85.07±18.85	85.35±17.89	69.66±14.18	68.26±13.57
BMI（kg/m^2）		30.25±5.73	30.64±5.36	25.35±4.27	26.10±3.44
糖尿病罹病期間（年）		15.41±8.15	15.06±7.66	16.38±7.80	15.81±6.13
HbA1c（%）		7.80±0.87	7.80±0.83	7.64±0.77	7.56±0.60
空腹時血糖値（mg/dL）		135.43±41.83	137.15±45.39	124.91±29.20	120.21±31.10
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	30 未満	0.6（4）	0.3（1）	0	0
	30 以上 60 未満	14.8（96）	15.5（51）	28.7（25）	27.3（12）
	60 以上 90 未満	38.6（250）	35.1（115）	56.3（49）	54.5（24）
	90 以上	46.0（298）	49.1（161）	14.9（13）	18.2（8）
Basal インスリン投与量	単位/日	28.0［4.00, 162.5］	28.1［6.00, 100.1］	14.00［4.00, 50.00］	14.00［6.00, 56.0］
	単位/日/kg	0.34［0.057, 1.57］	0.35［0.062, 1.56］	0.22［0.057, 0.57］	0.22［0.062, 0.72］

平均値±標準偏差、性別及び eGFR は割合%（該当例数）、インスリン投与量は中央値［範囲］

表 46　参加者背景の分布（BDCV 試験：mITT）

項目		本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
年齢（歳）		58.3±10.5	59.4±10.5
性別	男性	47.1（172）	51.8（189）
	女性	52.9（193）	48.2（176）
体重（kg）		87.79±19.93	88.38±19.72
BMI（kg/m^2）		31.85±5.48	31.84±5.48
糖尿病罹病期間（年）		16.55±8.84	16.94±9.02
HbA1c（%）		8.17±0.83	8.18±0.79
空腹時血糖値（mg/dL）		148.28±49.41	152.92±54.70
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	30 未満	0.3（1）	0.8（3）
	30 以上 60 未満	12.9（47）	15.9（58）
	60 以上 90 未満	33.4（122）	32.1（117）
	90 以上	53.4（195）	51.2（187）
Basal インスリン投与量	単位/日	31.28［5.00, 122.21］	32.00［8.00, 139.76］
	単位/日/kg	0.37［0.08, 1.44］	0.37［0.09, 1.29］
Bolus インスリン投与量	単位/日	21.00［2.50, 135.00］	23.00［0.00, 131.54］
	単位/日/kg	0.25［0.03, 1.48］	0.26［0.00, 1.33］

平均値±標準偏差、性別及び eGFR は割合%（該当例数）、インスリン投与量は中央値［範囲］

主な参加者背景因子別の主要評価項目に関する部分集団解析の結果は表 47～表 49 のとおりであった。ベースライン時の空腹時血糖値が低い患者では高い患者よりも HbA1c 変化量が小さい傾向が認められているが、各集団でのベースライン時及び各試験の評価時点の HbA1c の値は表 50 のとおりであり、空腹時血糖値が低い患者の方が高い患者に比較してベースライン時の HbA1c が低かったことが要因と考

えられる。その他の因子については、各部分集団間において有効性の結果に大きな違いは認められず、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子は特定されなかった。

表 47　参加者背景因子別のベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量（BDCX 試験：mITT）

項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）
性別	男性	−1.45±0.06（254）	−1.28±0.06（244）	−1.40±0.10（50）	−1.50±0.10（46）
	女性	−1.17±0.09（163）	−1.23±0.08（177）	−1.29±0.15（20）	−1.04±0.14（23）
BMI（kg/m^2）	25 未満	−1.23±0.10（85）	−1.15±0.11（66）	−1.21±0.12（24）	−1.25±0.12（26）
	25 以上 30 未満	−1.25±0.09（135）	−1.08±0.09（147）	−1.52±0.12（35）	−1.36±0.13（27）
	30 以上 35 未満	−1.32±0.10（104）	−1.39±0.10（114）	−1.33±0.24（9）	−1.65±0.22（12）
	35 以上	−1.60±0.11（93）	−1.47±0.12（94）	−0.70，−0.80（2）	−1.28±0.60（4）
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	90 以上	−1.42±0.07（227）	−1.28±0.07（236）	−1.56±0.25（15）	−1.36±0.22（17）
	60 以上 90 未満	−1.26±0.08（151）	−1.25±0.08（148）	−1.29±0.10（42）	−1.30±0.10（43）
	60 未満	−1.20±0.13（39）	−1.22±0.13（37）	−1.42±0.17（13）	−1.49±0.19（9）
空腹時血糖値（mg/dL）	160 未満	−1.06±0.06（217）	−0.97±0.07（199）	−1.21±0.08（47）	−1.16±0.08（47）
	160 以上	−1.73±0.09（168）	−1.63±0.08（183）	−1.81±0.18（20）	−1.87±0.18（19）

単位：%、最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）、2 例の場合は個別値（評価例数）

表 48　参加者背景因子別のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（BDCU 試験：mITT）

項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）
性別	男性	−0.84±0.04（348）	−0.75±0.06（164）	−0.78±0.10（59）	−0.47±0.16（22）
	女性	−0.88±0.05（257）	−0.75±0.07（140）	−0.80±0.13（27）	−0.47±0.15（21）
BMI（kg/m^2）	25 未満	−0.56±0.07（113）	−0.42±0.11（44）	−0.71±0.11（45）	−0.41±0.17（19）
	25 以上 30 未満	−0.85±0.06（209）	−0.82±0.08（116）	−0.75±0.13（29）	−0.45±0.16（18）
	30 以上 35 未満	−0.95±0.06（162）	−0.93±0.09（75）	−1.28±0.20（10）	−0.76±0.26（6）
	35 以上	−1.03±0.08（121）	−0.66±0.11（69）	−0.50，−0.70（2）	−
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	90 以上	−0.93±0.05（277）	−0.90±0.07（148）	−0.40±0.14（13）	−0.82±0.18（8）
	60 以上 90 未満	−0.79±0.05（236）	−0.65±0.07（107）	−0.87±0.11（49）	−0.43±0.16（24）
	60 未満	−0.82±0.08（92）	−0.51±0.11（49）	−0.83±0.13（24）	−0.32±0.19（11）
空腹時血糖値（mg/dL）	120 以下	−0.58±0.05（233）	−0.48±0.07（111）	−0.51±0.09（42）	−0.23±0.14（18）
	120 超	−1.08±0.05（316）	−0.95±0.06（170）	−1.14±0.12（39）	−0.66±0.17（20）
Basal インスリン投与量（単位/日/kg）	0.35 未満	−0.86±0.04（323）	−0.76±0.06（153）	−0.76±0.08（72）	−0.55±0.13（30）
	0.35 以上	−0.85±0.05（282）	−0.74±0.07（151）	−0.91±0.21（14）	−0.31±0.22（13）

単位：%、最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）、2 例の場合は個別値（評価例数）、−：該当なし

表 49　参加者背景因子別のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（BDCV 試験：mITT）

項目		本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
性別	男性	−1.03±0.07（154）	−0.99±0.07（174）
	女性	−1.12±0.07（182）	−1.15±0.07（162）
BMI（kg/m^2）	25 未満	−0.78±0.16（31）	−1.14±0.14（41）
	25 以上 30 未満	−1.00±0.09（96）	−1.00±0.10（95）
	30 以上 35 未満	−1.15±0.08（121）	−1.10±0.09（103）
	35 以上	−1.14±0.08（88）	−1.09±0.08（97）
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	90 以上	−1.09±0.07（180）	−1.20±0.07（177）
	60 以上 90 未満	−1.02±0.08（115）	−0.89±0.08（105）
	60 未満	−1.09±0.12（41）	−1.05±0.11（54）
空腹時血糖値（mg/dL）	120 以下	−1.02±0.08（105）	−0.89±0.09（87）
	120 超	−1.11±0.06（215）	−1.13±0.06（233）
Basal インスリン投与量（単位/日/kg）	0.35 未満	−1.07±0.08（152）	−1.09±0.07（162）
	0.35 以上	−1.07±0.06（184）	−1.06±0.06（174）
Bolus インスリン投与量（単位/日/kg）	0.25 未満	−1.02±0.08（131）	−1.01±0.08（127）
	0.25 以上	−0.97±0.08（129）	−1.06±0.08（138）

単位：%、最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）

表 50　各第 III 相試験の空腹時血糖値別での HbA1c のベースライン値（mITT）

BDCX 試験				
空腹時血糖値（mg/dL）	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）
160 未満	7.85±0.05（241）	7.82±0.05（215）	7.82±0.09（47）	7.78±0.09（47）
160 以上	8.67±0.07（185）	8.72±0.07（197）	8.55±0.16（21）	8.49±0.16（22）
BDCU 試験				
空腹時血糖値（mg/dL）	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）
120 未満	7.43±0.05（243）	7.59±0.07（115）	7.36±0.09（43）	7.39±0.14（18）
120 以上	8.04±0.05（338）	7.96±0.06（185）	7.99±0.12（39）	7.82±0.17（20）

BDCV 試験		
空腹時血糖値（mg/dL）	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
120 未満	8.03±0.08（109）	7.91±0.08（91）
120 以上	8.24±0.05（233）	8.28±0.05（252）

単位：%、最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）

日本人における有効性に関しては、以下のように検討した。日本人を含む東アジア人の 2 型糖尿病患者では、欧米の 2 型糖尿病患者と比較して、インスリン抵抗性は弱く、インスリン分泌不足の寄与が大きいと考えられている（Diabetologia 2003; 46: 1063-70 等）。しかしながら、2 型糖尿病の診断基準は日本を含めて国際的に概ね同様であり、2 型糖尿病に対する Basal-Bolus 療法を含むインスリンによる薬物治療では、個々の患者の血糖値等に応じて個別にインスリンの用量調節が行われるとの治療方針に、国内外で大きな差異はない（Diabetologia 2022; 65: 1925-66 等）。また、日本人又は外国人の 2 型糖尿病患者を対象に実施した本薬の第 I 相試験の結果から、外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量は高く、空腹時血糖値のベースラインからの変化量は大きい結果が認められたものの、その主な原因は、日本人患者では外国人患者と比べ体重が軽かったことと考えられた（6.R.2 参照）。さらに、本剤は個々の患者の血糖コントロールの状態等に応じて個別に用量を調節される薬剤であり、認められた薬物動態及び薬力学的作用の国内外差に臨床的に大きな懸念はないと考え、国際共同試験である BDCX 試験及び BDCU 試験に参加した。

主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量について、BDCX 試験及び BDCU 試験のいずれにおいても、全体集団と比較して日本人部分集団で同様の傾向が認められた（表 24 及び表 31）。また、副次評価項目である空腹時血糖値、CGM に関連する指標について、日本人部分集団と全体集団で大きな差異は認められなかった（表 25 及び表 33）。BDCU 試験におけるベースラインから投与 78 週時までの HbA1c 変化量についても、日本人部分集団と全体集団で同様の傾向が認められた（表 32 及び図 8）。また、日本人部分集団では、全体集団と比較して、参加者背景の分布に一部差異が認められたものの（表 44 及び表 45）、全体集団と日本人部分集団の間で各部分集団解析の結果に大きな差異は認められなかった（表 47 及び表 48）。

Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした BDCV 試験には日本人患者は含まれていないことについて、BDCV 試験では Bolus インスリンを使用する点は国際共同第 III 相試験である BDCU 試験と異なるものの、選択除外基準や本剤の投与量調節アルゴリズムは、BDCU 試験と類似していることも踏まえると、海外第 III 相試験である BDCV 試験の結果も、日本人における本剤の有効性の評価に用いることはできるものと考える。

以上の検討の結果から、2 型糖尿病患者に対する本剤の臨床的意義のある有効性は示され、日本人の 2 型糖尿病患者に対し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。インスリン治療歴がない又は Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BDCX 試験及び BDCU 試験）、及び Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験（BDCV 試験）において、主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量について、本剤の IDeg 又は IGlar（100 単位/mL）に対する非劣性が示されている。また、各試験において、副次評価項目である空腹時血糖値及び CGM に関する評価項目のいずれについても、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。加えて、長期投与時の有効性について、BDCU 試験において投与 26 週時までに認められた本剤投与による HbA1c の低下効果は、投与 78 週時まで概ね維持されたことも確認されている。

日本人部分集団における本剤の有効性について、BDCX 試験及び BDCU 試験の両試験において、主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量に加え、副次評価項目である空腹時血糖値及び CGM に関する評価項目についても、全体集団と一貫した成績が得られている。また、以上の結果及び申請者の説明を踏まえ、本剤の有効性の評価にあたり、BDCV 試験の結果も参考とすることは可能と判断した。

以上より、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、日本人の 2 型糖尿病患者においても臨床的に意義がある有効性が期待できるものと判断する。

7.R.2　安全性について

申請者は、以下のように説明している。BDCX試験、BDCU試験及びBDCV試験における有害事象の発現状況は、表51～表53のとおりであった。

全体集団の結果について、BDCX 試験及び BDCV 試験では、本剤群と対照群（IDeg 群又は IGlar（100 単位/mL）群）で有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。一方、BDCU 試験では、本剤群で IDeg 群と比較して有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった。この結果が得られた理由について、投薬過誤関連の有害事象の報告が IDeg 群（0%）に比較して本剤群（2.3%：15/648 例）で多かったことが要因の一つであると考えられたが、本剤群で発現割合が高かった明確な理由は不明であった。しかしながら、BDCU 試験で認められた主な有害事象は COVID-19 や上咽頭炎等の感染症疾患であり、本剤の副作用とは判断されず、さらに、有害事象及び副作用に関して特定の事象が多く報告される等、本剤投与による新たなリスクの発生を示唆する情報は認められなかった。

日本人部分集団の結果について、BDCX 試験では、有害事象及び副作用の発現状況に、全体集団と比べて異なる傾向は認めらなかった。BDCU 試験では、全体集団と比較して日本人部分集団で有害事象の発現割合が高かったが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の割合は日本人部分集団の方が低く、日本人部分集団で一貫して安全性の懸念の増大を示唆する結果は認められなかった。

表51　有害事象の発現状況（BDCX試験：治療期及び後観察期、安全性解析対象集団）

事象名	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）
すべての有害事象	72.5（338）	73.8（341）	70.4（50）	78.1（57）
すべての副作用	20.2（94）	17.3（80）	12.7（9）	12.3（9）
死亡	0.4（2）	0.2（1）	0	0
重篤な有害事象	8.8（41）	8.2（38）	4.2（3）	8.2（6）
投与中止に至った有害事象	1.9（9）	1.3（6）	0	0

発現割合%（発現例数）

表52　有害事象の発現状況（BDCU試験：治療期及び後観察期、安全性解析対象集団）

事象名	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）
すべての有害事象	75.2（487）	65.9（216）	88.5（77）	79.5（35）
すべての副作用	12.5（81）	7.0（23）	18.4（16）	4.5（2）
死亡	1.1（7）	0.6（2）	0	0
重篤な有害事象	15.4（100）	11.0（36）	8.0（7）	0
投与中止に至った有害事象	3.2（21）	0.9（3）	3.4（3）	0

発現割合%（発現例数）

表53　有害事象の発現状況（BDCV試験：治療期及び後観察期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
すべての有害事象	53.7（196）	51.8（189）
すべての副作用	4.4（16）	1.9（7）
死亡	0.3（1）	0.3（1）
重篤な有害事象	6.8（25）	6.3（23）
投与中止に至った有害事象	1.9（7）	0.5（2）

発現割合%（発現例数）

各試験における、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は、7.1～7.3 の項に記載したとおりであり、死亡例は本剤群の 10 例（死亡 2 例、心停止 2 例、遠隔転移を伴う小細胞肺癌、敗血症性ショック、心不全、サイトメガロウイルス感染、心筋梗塞/心原性ショック、多臓器機能不全症候群、各 1 例）、対照群の 4 例（急性心筋梗塞、突然死、膵腺管癌、心筋梗塞、各 1 例）に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。本剤群では、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が一定の割合で認められたが、これらの事象のうち副作用と判断された事象は低血糖や投薬過誤等、本剤の薬理作用等から想定される事象であり、発現した重篤な副作用はすべて適切な処置等により回復した。

また、主な参加者背景因子別に、各第 III 相試験における有害事象の発現状況を検討した結果は表 54～表 56 のとおりであり、一部の部分集団で参加者数が限られることに留意する必要があるが、各部分集団の間で発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 54　参加者背景因子別の有害事象の発現状況（BDCX 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（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）
性別	男性	71.5（201/281）	71.3（189/265）	62.7（32/51）	71.4（35/49）
	女性	74.1（137/185）	77.2（152/197）	90.0（18/20）	91.7（22/24）
BMI（kg/m^2）	25 未満	74.2（66/89）	67.6（50/74）	70.8（17/24）	75.0（21/28）
	25 以上 30 未満	67.8（103/152）	76.1（124/163）	65.7（23/35）	78.6（22/28）
	30 以上 35 未満	73.1（87/119）	76.9（93/121）	80.0（8/10）	75.0（9/12）
	35 以上	77.4（82/106）	71.2（74/104）	100.0（2/2）	100.0（5/5）	
eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）	90 以上	75.0（189/252）	76.2（199/261）	75.0（12/16）	85.0（17/20）
	60 以上 90 未満	68.2（116/170）	73.6（117/159）	73.8（31/42）	79.1（34/43）
	60 未満	75.0（33/44）	59.5（25/42）	53.8（7/13）	60.0（6/10）
空腹時血糖値（mg/dL）	160 以上	75.5（142/188）	75.3（149/198）	85.7（18/21）	68.2（15/22）
	160 未満	71.5（173/242）	75.3（165/219）	63.8（30/47）	85.1（40/47）

発現割合%（発現例数/評価例数）

表 55　参加者背景因子別の有害事象の発現状況（BDCU 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（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）
性別	男性	75.7（281/371）	63.8（113/177）	86.7（52/60）	72.7（16/22）
	女性	74.4（206/277）	68.2（103/151）	92.6（25/27）	86.4（19/22）
BMI（kg/m^2）	25 以上	75.2（91/121）	61.2（30/49）	84.8（39/46）	85.0（17/20）
	25 以上 30 未満	70.1（155/221）	64.8（79/122）	89.7（26/29）	66.7（12/18）
	30 以上 35 未満	82.6（142/172）	66.2（53/80）	100.0（10/10）	100.0（6/6）
	35 以上	73.9（99/134）	70.1（54/77）	100.0（2/2）	－
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	90 以上	74.5（222/298）	62.1（100/161）	100.0（13/13）	62.5（5/8）
	60 以上 90 未満	72.4（181/250）	72.2（83/115）	91.8（45/49）	79.2（19/24）
	60 未満	84.0（84/100）	63.5（33/52）	76.0（19/25）	91.7（11/12）
空腹時血糖値（mg/dL）	120 超	75.5（259/343）	67.2（125/186）	87.2（34/39）	85.0（17/20）
	120 以下	78.4（192/245）	63.6（75/118）	88.4（38/43）	77.8（14/18）
Basal インスリン投与量（単位/日/kg）	0.35 未満	73.0（251/344）	64.2（106/165）	87.7（64/73）	83.9（26/31）
	0.35 以上	77.6（236/304）	67.5（110/163）	92.9（13/14）	69.2（9/13）

発現割合%（発現例数/評価例数）、－：該当なし

表 56　参加者背景因子別の有害事象の発現状況（BDCV 試験：安全性解析対象集団）

項目		本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
性別	男性	45.3（78/172）	41.8（79/189）
	女性	61.1（118/193）	62.5（110/176）
BMI（kg/m^2）	25 未満	34.3（12/35）	42.9（18/42）
	25 以上 30 未満	42.5（45/106）	44.8（47/105）
	30 以上 35 未満	61.1（77/126）	51.8（59/114）
	35 以上	63.3（62/98）	62.5（65/104）
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	90 以上	49.2（96/195）	50.3（94/187）
	60 以上 90 未満	54.1（66/122）	47.9（56/117）
	60 未満	70.8（34/48）	63.9（39/61）
空腹時血糖値（mg/dL）	120 超	51.3（121/236）	55.3（141/255）
	120 以下	59.1（65/110）	45.7（42/92）
Basal インスリン投与量（単位/日/kg）	0.35 未満	50.3（82/163）	51.4（89/173）
	0.35 以上	56.4（114/202）	52.1（100/192）
Bolus インスリン投与量（単位/日/kg）	0.25 未満	50.0（69/138）	52.2（71/136）
	0.25 以上	53.2（75/141）	52.3（80/153）

発現割合%（発現例数/評価例数）

以上のとおり、本剤の臨床試験の結果から、特段の安全性上の懸念は認められず、本剤の安全性プロファイルは、既存の連日投与のBasalインスリン製剤の安全性プロファイルと同様と考える。

機構は、以下のように考える。国際共同第III相試験であるBDCX試験及び海外第III相試験であるBDCV試験において、本剤群と対照群（IDeg又はIGlar（100単位/mL））で有害事象等の発現状況に大きな違いは認められていない。BDCU試験では、IDeg群と比較して本剤群で有害事象、副作用、重篤な有害事象等の発現割合が高く、その明らかな原因は不明であるものの、死亡や重篤な有害事象について特定の事象が多く発現した傾向は認められないことや、BDCX試験及びBDCV試験においては同様の傾向は認められていないことを考慮すると、BDCU試験での結果は対照薬と比較して本剤が新たなリスクを有することを示す結果とまではいえないものと考える。また、日本人部分集団の結果について、全体集団と比較して、日本人部分集団の本剤群と対照群の有害事象の発現状況に異なる傾向は認められておらず、日本人に特有の安全性上の懸念は認められていない。

以上の検討等に加えて、本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえた本剤投与時に注目すべき有害事象に関して、「7.R.2.1　低血糖」～「7.R.2.8　抗体産生」の項で個別に検討した結果、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Basalインスリン製剤と同様に管理可能と判断した。

7.R.2.1　低血糖

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（BDCX試験及びBDCU試験）及び海外第III相試験（BDCV試験）における低血糖[41]の発現状況は、表57のとおりであった。

表57　低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

	BDCX 試験				BDCU 試験				BDCV 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（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
レベル 3 の低血糖	0	1.30 （6）	0	2.74 （2）	0.93 （6）	0.61 （2）	1.15 （1）	0	1.37 （5）	1.37 （5）
	0	0.013 ［6］	0	0.028 ［2］	0.008 ［7］	0.004 ［2］	0.016 ［2］	0	0.028 ［5］	0.028 ［5］
レベル 2 又は 3 の低血糖	27.90 （130）	22.08 （102）	21.13 （15）	17.81 （13）	41.20 （267）	37.50 （123）	31.03 （27）	22.73 （10）	55.62 （203）	55.62 （203）
	0.57 ［253］	0.44 ［196］	0.38 ［27］	0.35 ［25］	0.83 ［753］	0.74 ［346］	0.39 ［49］	0.36 ［23］	5.99 ［1076］	5.33 ［948］
レベル 1 の低血糖	63.73 （297）	53.90 （249）	61.97 （44）	46.58 （34）	84.72 （549）	80.18 （263）	80.46 （70）	81.82 （36）	84.93 （310）	85.48 （312）
	4.05 ［1811］	3.32 ［1485］	3.12 ［220］	1.97 ［142］	8.34 ［7603］	6.21 ［2893］	4.23 ［537］	4.25 ［274］	24.6 ［4426］	18.2 ［3245］
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	4.94 （23）	4.98 （23）	5.63 （4）	4.11 （3）	8.49 （55）	10.06 （33）	5.75 （5）	2.27 （1）	15.62 （57）	20.27 （74）
	0.07 ［32］	0.08 ［35］	0.10 ［7］	0.07 ［5］	0.10 ［95］	0.10 ［48］	0.055 ［7］	0.016 ［1］	0.60 ［108］	0.97 ［172］

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］
BDCX 試験は投与 0～52 週間、BDCU 試験は投与 0～78 週間、BDCV 試験は投与 0～26 週間が評価対象期間とされた。
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）：精神又は身体の状態の変化を伴い、第三者による処置（炭水化物の摂取、グルカゴンの投与又はその他の蘇生処置）が必要な低血糖
夜間低血糖：午前 0 時 0 分から午前 6 時 0 分までに発現した低血糖

いずれの試験においても、レベル2又は3の低血糖、レベル1の低血糖、及びレベル2又は3の夜間低血糖の発現割合は、対照群と本剤群で同程度であり、低血糖による死亡例はなかった。レベル3の低血糖は、BDCU試験では本剤群でIDeg群よりも発現割合が多い傾向を認めたが、BDCV試験では本剤群とIGlar群で同程度であり、BDCX試験では本剤群での発現例はなかった。認められたレベル3の低血糖は、いずれも適切な処置等により回復した。投与中止に至った低血糖は、BDCU試験の本剤群1例（低血糖性意識消失）であり、副作用と判断されたものの、10%グルコース液を静脈内投与され、転帰は回復であった。

各試験におけるレベル2又は3の低血糖及び夜間低血糖の累積発現件数の推移は、図9及び図10のとおりであった。レベル2又は3の低血糖の累積発現件数は、いずれの試験においても投与4～12週目以降から、対照群と比較して本剤群で多い傾向を認めたが、各試験の本剤群の人・年あたりの発現件数（0.57～5.99件/人・年）は対照群の結果（0.44～5.33件/人・年）と比較して大きく乖離した値ではなく、他のBasalインスリン製剤での臨床試験における発現件数（Diabetes Obes Metab 2013; 15: 175-84、Lancet 2023; 401: 1929-40等）と同程度であった。また、レベル2又は3の夜間低血糖の累積発現件数は、いずれの試験においても本剤群で対照群と同程度又は本剤群で少ない傾向を認め、いずれの種類の低血糖も、投与期間が長期になるにつれて発現頻度が顕著に増加する傾向は認められなかった。

41) 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）：精神又は身体の状態の変化を伴い、第三者による処置（炭水化物の摂取、グルカゴンの投与又はその他の蘇生処置）が必要な低血糖、夜間低血糖：午前 0 時 0 分から午前 6 時 0 分までに発現した低血糖

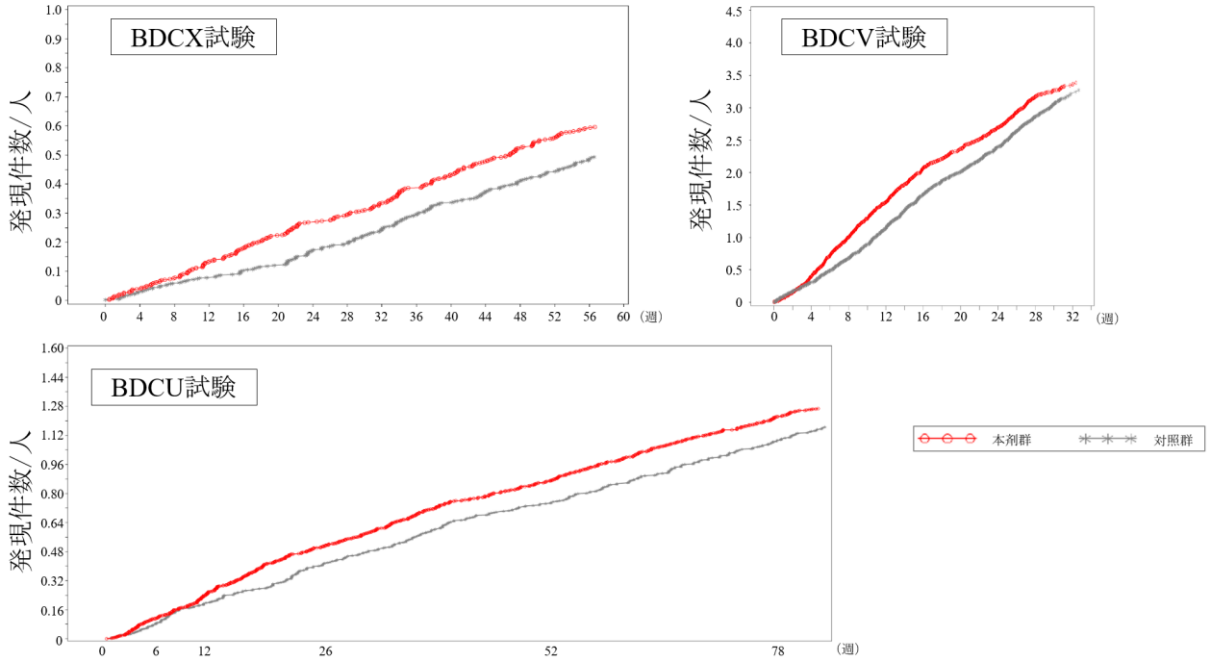


図9　レベル2又は3の低血糖の累積発現件数の推移（安全性解析対象集団）

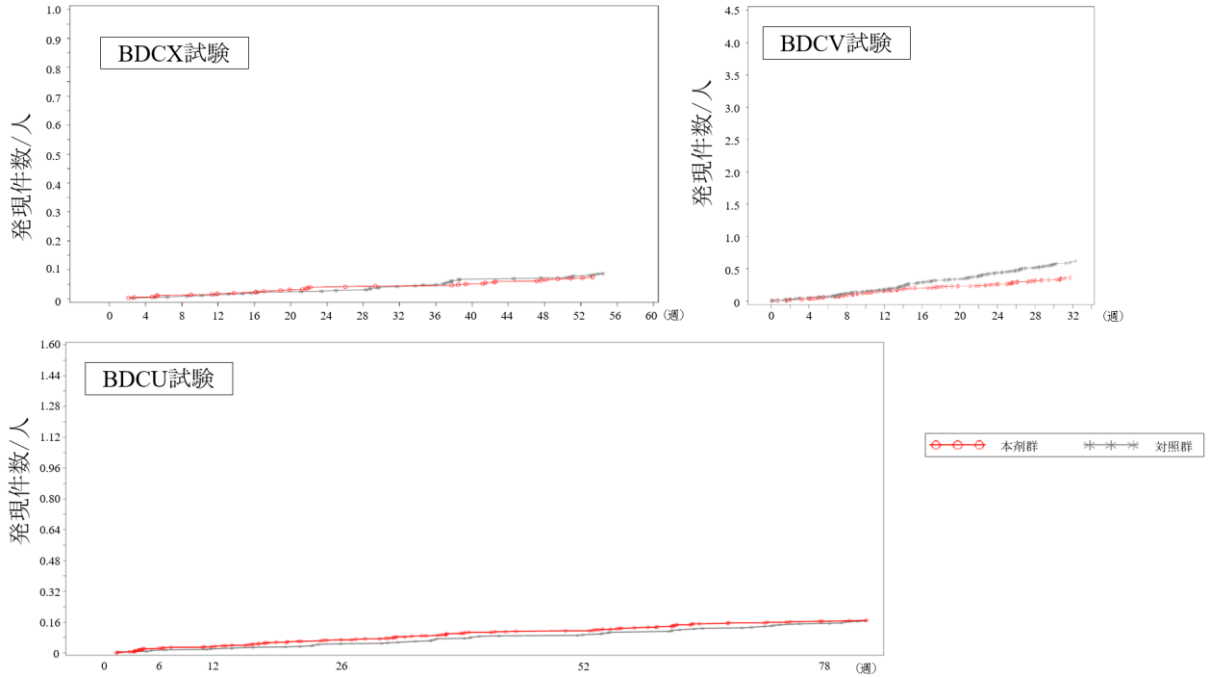


図10　レベル2又は3の夜間低血糖の累積発現件数の推移（安全性解析対象集団）

各試験において、1週間における日毎のCGMによる血糖値が70 mg/dL未満又は54 mg/dL未満の時間の割合は表58及び表59のとおりであり、1週間の間で低血糖の発現状況に違いはなく、本剤の薬力学的プロファイル（図6）と同様の傾向を認め、本剤群と対照群の比較においても大きな違いは認められなかった。

表58　1週間における血糖値が70 mg/dL未満の時間の割合（mITT）

	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
	本剤群	IDeg 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群
投与 0 日目	1.7±4.4 （302 例）	1.3±3.1 （315 例）	0.9±2.3 （475 例）	1.6±3.9 （253 例）	1.4±3.2 （281 例）	1.7±3.5 （318 例）
投与 1 日目	2.0±4.6 （299 例）	1.1±2.8 （313 例）	1.2±2.5 （475 例）	0.8±2.2 （251 例）	1.6±2.9 （292 例）	1.5±2.7 （314 例）
投与 2 日目	1.5±3.5 （303 例）	1.4±4.3 （314 例）	1.5±3.9 （472 例）	0.9±1.8 （248 例）	1.8±3.5 （285 例）	1.4±2.6 （313 例）
投与 3 日目	1.5±3.5 （298 例）	1.2±3.1 （312 例）	1.3±2.8 （473 例）	0.9±2.1 （248 例）	2.0±5.6 （284 例）	1.5±2.9 （308 例）
投与 4 日目	1.3±3.3 （299 例）	1.2±4.4 （308 例）	1.1±2.7 （473 例）	0.8±2.6 （249 例）	1.5±4.2 （281 例）	1.5±4.1 （302 例）
投与 5 日目	1.4±3.3 （300 例）	1.2±3.2 （307 例）	1.0±2.4 （472 例）	0.8±2.0 （248 例）	1.5±3.8 （287 例）	1.6±3.2 （303 例）
投与 6 日目	1.3±2.9 （296 例）	1.2±3.3 （304 例）	1.0±2.6 （469 例）	0.8±1.7 （247 例）	1.6±4.2 （289 例）	1.5±3.1 （304 例）

平均値±標準偏差（評価例数）
BDCX試験は投与48週時から投与52週時まで、BDCU試験は投与74週時から投与78週時まで、BDCV試験は投与22週時から投与26週時までのCGMの結果に基づき算出された。

表59　1週間における血糖値が54 mg/dL未満の時間の割合（mITT）

	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
	本剤群	IDeg 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群
投与 0 日目	0.4±1.6 （302 例）	0.3±1.1 （315 例）	0.2±0.9 （475 例）	0.5±1.8 （253 例）	0.3±1.0 （281 例）	0.4±1.2 （318 例）
投与 1 日目	0.5±1.9 （299 例）	0.2±1.0 （313 例）	0.2±0.8 （475 例）	0.2±0.9 （251 例）	0.4±1.5 （292 例）	0.4±1.2 （314 例）
投与 2 日目	0.4±1.6 （303 例）	0.5±1.5 （314 例）	0.3±0.9 （472 例）	0.2±0.6 （248 例）	0.5±1.5 （285 例）	0.3±0.8 （313 例）
投与 3 日目	0.3±1.0 （298 例）	0.3±1.2 （312 例）	0.3±1.0 （473 例）	0.2±0.7 （248 例）	0.6±3.3 （284 例）	0.4±1.2 （308 例）
投与 4 日目	0.3±1.3 （299 例）	0.3±1.8 （308 例）	0.3±1.0 （473 例）	0.2±0.7 （249 例）	0.4±2.6 （281 例）	0.5±2.3 （302 例）
投与 5 日目	0.2±0.7 （300 例）	0.3±1.2 （307 例）	0.2±0.7 （472 例）	0.1±0.4 （248 例）	0.4±1.5 （287 例）	0.4±1.5 （303 例）
投与 6 日目	0.2±0.8 （296 例）	0.3±1.0 （304 例）	0.2±0.8 （469 例）	0.2±0.6 （247 例）	0.5±2.2 （289 例）	0.4±1.2 （304 例）

平均値±標準偏差（評価例数）
BDCX試験は投与48週時から投与52週時まで、BDCU試験は投与74週時から投与78週時まで、BDCV試験は投与22週時から投与26週時までのCGMの結果に基づき算出された。

各試験において、治験薬投与により認められた低血糖の持続時間を、CGMデータを用いて評価した。レベル2の低血糖の持続時間は表60のとおりであり、いずれの試験においても持続時間の中央値に本剤群と対照群で大きな違いは認められず、本剤群及び対照群ともに、低血糖の持続時間は60分程度であった。

表60　レベル2の低血糖の持続時間（安全性解析対象集団）

	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
	本剤群 （466 例）	IDeg 群 （462 例）	本剤群 （648 例）	IDeg 群 （328 例）	本剤群 （365 例）	IGlar 群 （365 例）
持続時間（分）	59.65±66.85	62.14±104.20	60.1±69.03	58.4±66.29	55.42±65.09	54.29±60.31
	39.93 ［15.00, 910.00］	35.00 ［15.00, 2775.02］	35.0 ［15.0, 1030.0］	35.0 ［15.0, 880.0］	35.00 ［15.00, 815.02］	34.98 ［15.00, 720.02］

BDCX試験は投与0～52週間、BDCU試験は投与0～78週間、BDCV試験は投与0～26週間が評価対象期間とされた。
上段：平均値±標準偏差、下段：中央値［範囲］

低血糖を発現しやすい状況下（長時間の絶食後又は運動を伴う長時間の絶食後）及び過量投与時（2倍

量投与後）での低血糖リスクを評価するため、2型糖尿病患者を対象とした海外第I相試験（BDCI試験[42)]）を実施した。BDCI試験において、レベル3の低血糖は両群で認められず、各群のレベル1及びレベル2の低血糖の発現状況並びに低血糖の持続時間及び血漿グルコース濃度の底値は表61のとおりであった。レベル2の低血糖の発現割合は本剤群でIGlar群よりも高い傾向が認められたが、レベル1の低血糖の発現割合並びに低血糖の持続時間及び血漿グルコース濃度の底値は本剤群とIGlar群で同程度であった。

表61　低血糖を発現しやすい状況下及び過量投与時の低血糖の発現状況（安全性解析対照集団）

項目	長時間の絶食後		運動を伴う長時間の絶食後		2 倍量投与後 a)	
	本剤群（47 例）	IGlar 群（50 例）	本剤群（44 例）	IGlar 群（50 例）	本剤群（47 例）	IGlar 群（49 例）
レベル 2 の低血糖 a)	12.8（6/47）	0（0/47）	9.1（4/44）	0（0/44）	17.0（8/47）	12.8（6/47）
レベル 1 の低血糖 a)	44.7（21/47）	42.6（20/47）	65.9（29/44）	50.0（22/44）	68.1（32/47）	61.7（29/47）
低血糖の持続時間（分）	115.2±109.7	101.0±99.1	90.0±112.1	92.6±80.1	76.6±76.5	79.3±70.5
血漿グルコース濃度の底値（mg/dL）	63.4±5.1	65.8±3.7	66.3±3.1	65.9±3.2	63.0±4.9	62.8±5.2

低血糖は発現割合%（該当例数/評価例数）、持続時間及び底値は平均値±標準偏差
a) 本剤群は投与0～96時間、IGlar群は投与0～48時間が評価対象期間とされた。

以上より、第III相試験において、レベル2又は3の低血糖の累積発現件数が本剤群で対照群よりも多い傾向は認められたものの、認められた発現件数はこれまでのBasalインスリン製剤での報告と同程度であった。また、本剤投与後のレベル3の低血糖の発現割合及び発現件数は少なく、有効性の評価項目である「レベル2又は3の低血糖を発現せずにHbA1c7%未満を達成した参加者の割合」については、いずれの試験においても本剤群と対照群で同程度又は本剤群で高い傾向が認められたこと（表25、表33及び表41）等も考慮すると、本剤による低血糖は臨床的に許容可能と考え、他のBasalインスリン製剤と同様の注意喚起を行うことが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。申請者はいずれの試験においても本剤群と対照群で低血糖の発現状況に差異はないと説明しているが、BDCX 試験では、本剤群で IDeg 群よりもレベル 2 又は 3 及びレベル 1 の低血糖がやや高い傾向が認められている。また、レベル 2 又は 3 の低血糖の累積発現件数は、いずれの試験においても、対照群と比較して本剤群で多く認められている。一方で、BDCU 試験及び BDCV 試験でのレベル 2 又は 3 及びレベル 1 の低血糖の発現状況は本剤群と対照群で同程度であり、各第 III 相試験のレベル 2 又は 3 の低血糖の単位時間あたりの発現件数は、これまでの Basal インスリン製剤における報告から大きく乖離した結果ではないとの申請者の説明は一定の理解は可能である。また、第 III 相試験のレベル 3 の低血糖の発現状況は本剤群と対照群で同程度であり、転帰はすべて回復であったことを確認した。第 III 相試験における低血糖に関連する投与中止に至った事象も 1 例のみであり、適切な処置により転帰は回復であった。CGM による低血糖に関する評価項目及び低血糖の持続時間は本剤群と対照群とで大きな差はなく、本剤投与による低血糖は、1 週間の投与間隔の間で特定の時期に発生頻度

42) BDCI 試験の主なデザインは以下のとおり。
試験デザイン：非盲検単群 2 期試験
対象集団及び目標症例数：18 歳以上 70 歳以下の 2 型糖尿病患者であり、目標症例数は 50 例とされた。
用法・用量：本試験は IGlar（100 単位/mL）の投与期間（第 1 期）、及び本薬の投与期間（第 2 期）から構成された。
・第 1 期は IGlar（100 単位/mL）を皮下投与とされた。開始用量は試験開始時点に使用していた Basal インスリン製剤と同等の用量とされ、投与 34 日目まで同量で 1 日 1 回毎夕投与とされた。投与 35 日目は夕にこれまでの半量を、投与 36 日目は半量を朝夕 1 日 2 回投与され、投与 37 日目から投与 50 日目までは開始用量と同量を 1 日 1 回毎朝投与とされた。投与 38 日目のみ、2 倍量投与とされた。投与 27～28 日目及び投与 33～34 日目に 24 時間絶食を行い、投与 34 日目には自転車を用いた運動も行った。
・第 2 期は本薬を週 1 回皮下投与とされ、本薬の開始用量及びその後の投与量は、試験開始時点に使用していた Basal インスリン製剤の投与量及び空腹時血糖値に基づき決定された。第 1 期の終了翌日（投与 51 日目）に 3 倍量投与し、投与 58 日目から 107 日目まで週 1 回投与し、投与 114 日目に 2 倍量投与とされた。投与 105～106 日目及び投与 111～112 日目に 24 時間絶食を行い、投与 112 日目には自転車を用いた運動も行った。

が多い等の傾向はみられなかった。さらに、過量投与時等に本剤の低血糖がより遷延するような傾向は認められなかった。

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るため低血糖の効果が一定程度持続する可能性は否定できず、また、いずれの第 III 相試験においてもレベル 2 又は 3 の低血糖の累積発現件数は対照群と比較して本剤群で多い傾向が認められたことや、BDCI 試験では長時間の絶食後に本剤群で IGlar 群よりもレベル 2 の低血糖の発現割合が多かったこと等も考慮すると、臨床試験における低血糖の発現状況を適切に情報提供した上で、本剤投与時は慎重に血糖モニタリングを行いながら患者の状態を注意深く観察することや、低血糖の自覚症状や低血糖発現後の措置内容について十分に注意喚起する必要がある。

7.R.2.2　高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス

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（BDCX 試験及び BDCU 試験）及び海外第 III 相試験（BDCV 試験）における糖尿病性ケトアシドーシスに関連する有害事象[43)]の発現割合は表 62 のとおりであった。いずれの事象も非重篤であり、投与中止に至った事象は認められなかった。

表62　糖尿病性ケトアシドーシスに関連する事象の発現状況（安全性解析対象集団）

BDCX 試験				BDCU 試験				BDCV 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（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
0.6（3）	0.4（2）	0	0	0	0	0	0	0	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

また、各第III相試験においてCGMによるTAR（血糖値が180 mg/dL超の割合）は表25、表33及び表41のとおりであり、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。

さらに、2型糖尿病患者を対象にした第III相試験（BDCX試験、BDCU試験、BDCV試験及びBDCW試験[44)]）の併合解析データ[45)]における糖尿病性ケトアシドーシスに関連する有害事象[43)]の発現割合は、本剤群で0.16%（3/1876例）、対照群で0.13%（2/1553例）であり、死亡例、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

次に、BDCU 試験及び BDCV 試験において初回投与時に 3 倍量負荷を行わない場合の高血糖の発現状況等について、申請者は以下のように説明した。

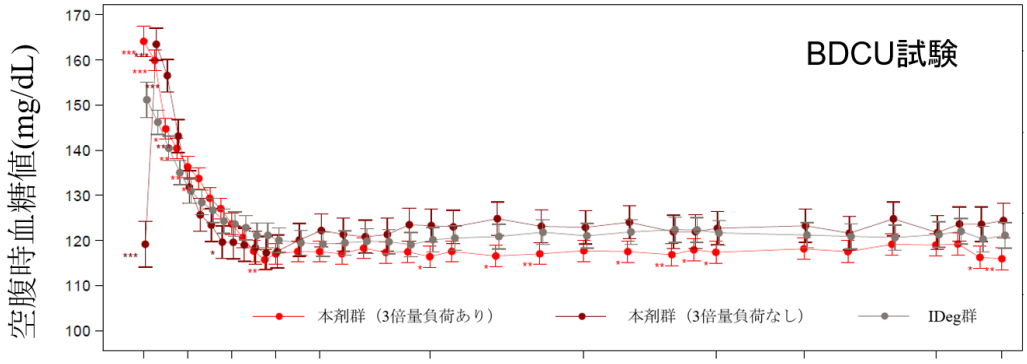
43) 以下の PT に該当する事象：ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、ケトーシス、糖尿病性ケトーシス、乳酸アシドーシス、血中ケトン体、血中ケトン体増加、血中ケトン体陽性、ケトン尿、尿中ケトン体、尿中ケトン体陽性

44) BDCW 試験の主なデザインは以下のとおり。
試験デザイン：無作為化非盲検並行群間比較試験
対象集団及び目標症例数：インスリン治療歴のない 18 歳以上の 2 型糖尿病患者であり、目標症例数は 670 例とされた。
用法・用量：参加者は本薬群又は IGlar 群（1：1）に割り付けられ、以下の用法・用量で 52 週間投与とされた。
・本薬群では本薬を週 1 回皮下投与とされた。開始用量は 100 単位とされ、2 回目以降は、150 単位、250 単位又は 400 単位のいずれかを週 1 回投与し、投与 16 週目までに空腹時血糖値が 80 mg/dL 以上 130 mg/dL 以下になるように用量調節された。投与 16 週目以降は、用量を増量する場合は増量後 4 週間は当該用量を維持し、400 単位を超えることも可能とされた。なお、本薬の製剤には、単回投与用のオートインジェクター製剤が用いられた。
・IGlar 群では IGlar を 1 日 1 回皮下投与とされた。開始用量は 10 単位/日とされ、その後の用量は空腹時血糖値及び低血糖の発現状況に基づき適宜調節された。

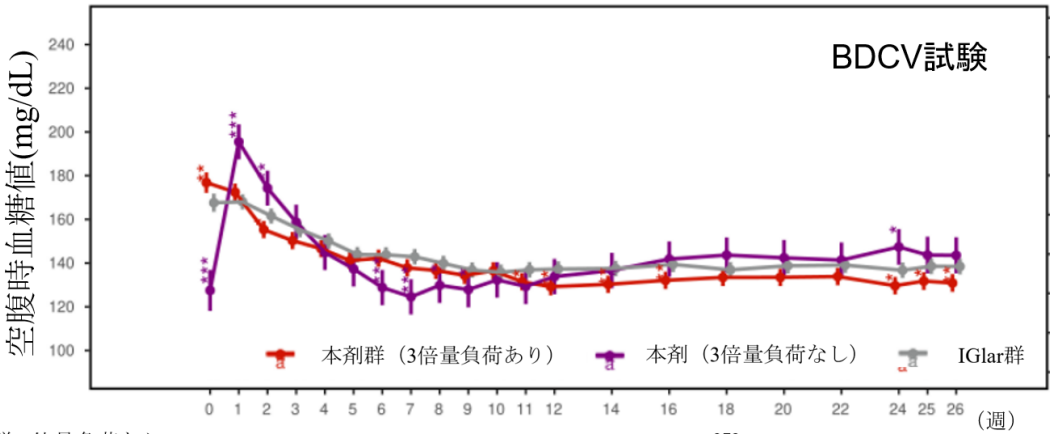
45) BDCW 試験（投与 52 週間）、BDCX 試験（投与 52 週間）、BDCU 試験（投与 78 週間）及び BDCV 試験（投与 26 週間）の本剤群 1876 例及び対照群 1553 例のデータが含まれる。

BDCU 試験及び BDCV 試験において、本剤の開始用量は、無作為化 1 週間前の空腹時血糖値（SMBG）の中央値が 120 mg/dL 超の場合には、血糖値を速やかにコントロールするために、開始用量を 2 回目に予定される投与量の 3 倍量（3 倍量負荷）とされた。一方、空腹時血糖値（SMBG）が 120 mg/dL 以下の場合には、低血糖のリスクを防ぐために、3 倍量負荷は行わず、開始用量は 2 回目に予定される投与量と同量とされた。

BDCU 試験及び BDCV 試験における、3 倍量負荷の有無別での空腹時血糖値の推移は図 11 のとおりであり、3 倍量負荷を行った参加者（BDCU 試験：438 例、BDCV 試験：283 例）では投与開始以降、血糖値が低下傾向を示し、試験期間を通じて対照群（IDeg 群又は IGlar 群）と同様の推移を示したが、3 倍量負荷を行わなかった参加者（BDCU 試験：188 例、BDV 試験：71 例）では、空腹時血糖値が投与約 4 週目まで、ベースライン時や 3 倍量負荷を行った参加者よりも高値を示す傾向が認められた。



	0	4	8	12	16	26	40	52	60	72	78
本剤群(3倍量負荷あり)	438	433	432	430	428	422	405	393	390	371	368
本剤群(3倍量負荷なし)	188	186	181	179	180	178	178	172	173	165	158
IDeg群	318	315	313	311	309	304	298	287	288	277	272



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	18	20	22	24	25	26
本剤群(3倍量負荷あり)	283		281		278		274				276			276		272		269	264		254
本剤群(3倍量負荷なし)	71		71		70		69				68			68		68		68	66		64
IGlar群	359		352		351		346				342			342		338		338	334		328

図11　BDCU試験及びBDCV試験での、3倍量負荷の有無別での空腹時血糖値の推移（mITT、最小二乗平均値［95%信頼区間］）

上記で認められた「3 倍量負荷なし」の集団での認められた血糖値の一時的な上昇について、申請者は以下のように説明した。

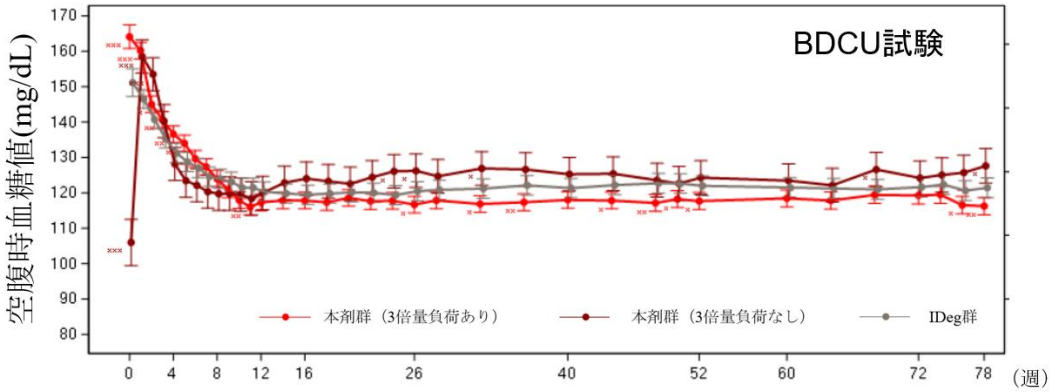
「3 倍量負荷」の判断基準とされた空腹時血糖値（SMBG）の実測値は記録されておらず、本剤群の「3 倍量負荷なし」の集団には、以下①～③に該当する患者が BDCU 試験に 188 例中 76 例、BDCV 試験に 71 例中 43 例存在することが判明した。

① 実際に 3 倍量負荷の判断に用いられた空腹時血糖値（自己測定）が 120 mg/dL 超であっても、医師の判断により 3 倍量負荷を行われなかった患者

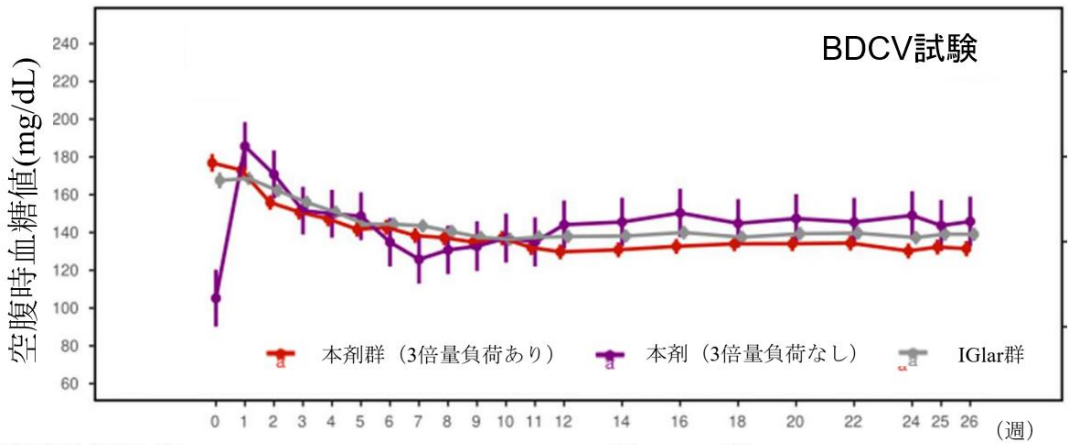
② ベースライン時の空腹時血糖値は 120 mg/dL 超であったものの、3 倍量負荷の判断に用いられた空腹時血糖値（自己測定）が 120 mg/dL 以下であった可能性がある患者

③ 医師が投与量の計算を誤ったことにより 3 倍量負荷が行われなかった患者

以上の①～③の患者を除く、「空腹時血糖値が 120 mg/dL 以下で 3 倍量負荷を行わなかった患者」と「空腹時血糖値が 120 mg/dL 超で 3 倍量負荷を行った患者」別での空腹時血糖値の推移は図 12 のとおりであった。3 倍量負荷なしの参加者での高血糖は投与 1 週目に認められ、約 3 週目までには 3 倍量負荷ありの参加者と概ね同程度となった。



	0	4	8	12	16	26	40	52	60	72	78
本剤群(3倍量負荷あり)	438	433	432	430	428	422	405	393	390	371	368
本剤群(3倍量負荷なし)	114	113	109	109	109	109	109	106	105	103	99
IDeg群	318	315	313	311	309	304	298	287	288	277	272



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	18	20	22	24	25	26
本剤群(3倍量負荷あり)	283		281		278		274				276			276		272		269	264		254
本剤群(3倍量負荷なし)	28		28		28		27				26			27		27		27	27		25
IGlar群	359		352		351		346				342			342		338		338	334		328

図12　BDCU試験及びBDCV試験での、3倍量負荷の有無別での空腹時血糖値の推移（mITT、最小二乗平均値［95%信頼区間］）

以上のとおり、BDCU 試験及び BDCV 試験で、3 倍量負荷を行わない場合に投与初期に一時的な空腹時血糖値の上昇が認められたものの、投与約 3 週目には 3 倍量負荷を行った集団と同程度となり、投与 26 週時には目標範囲（80～120 mg/dL）に到達した。また、両試験において、糖尿病ケトアシドーシスは認められなかった。したがって、3 倍量負荷を行わない場合の本剤投与初期に認められる空腹時血糖値の一時的な上昇は、臨床的に許容可能と考える。

一方で、本剤開始前の空腹時血糖値（SMBG）が 120 mg/dL 超であるにもかかわらず 3 倍量負荷を行わない場合には高血糖のリスクが高まると想定され、実際に、BDCU 試験及び BDCV 試験では 3 倍量負

荷を行わず、初回投与後の空腹時血糖値が最大で約 360 mg/dL まで上昇する参加者が認められた。本剤の臨床試験では定期的なケトン体の測定を規定しておらず、これらの患者がケトーシスに至っていたかは不明であるが、これらの患者に重篤な有害事象は認められていないこと、及び投与 2 週目以降は本剤の投与量調節アルゴリズムに沿って適切に用量調節がなされ、血糖コントロールが改善されたことが確認されている。以上より、誤って本来行うべき 3 倍量負荷が行われない等の投薬過誤等による高血糖のリスクを防ぐために、添付文書において推奨される本剤の用量調節方法を規定することに加えて、情報提供資材も用いて適切な情報提供を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。BDCU 試験及び BDCV 試験ではベースラインの空腹時血糖値（SMBG）に基づき、開始用量の 3 倍量負荷の有無が規定されていたが、3 倍量負荷を行わない患者において、一過性の高血糖が認められている（図 12）。申請者は、3 倍量負荷を行わなかった患者について、本来 3 倍量負荷すべきと考えられた一部の患者を除外した解析結果を提示しているが、3 倍量負荷の有無の判断に用いると規定されていた SMBG の値は記録されていなかったことから、除外された患者が実際には治験実施計画書に沿って適切に 3 倍量負荷を行わなかった可能性も否定できない。また、BDCU 試験及び BDCV 試験では定期的なケトン体の測定は行われていなかったことも考慮すると、現在得られている情報からは、3 倍量負荷を行わない場合の高血糖に関するリスクを正確に評価できていない可能性がある。しかしながら、上述の患者を除外しなかった場合であっても、3 倍量負荷を行わなかった患者における空腹時血糖値（図 11）は、概ね投与 4 週後までには 3 倍量負荷を行った患者や対照群と同程度の値になったことに加えて、第 III 相試験における糖尿病性ケトアシドーシスに関連する事象の発現状況等を考慮すると、3 倍量負荷を行わない場合の一時的な高血糖が臨床的に大きな問題となる可能性は低く、認められるベネフィットを踏まえると許容可能と考える。

ただし、添付文書においては、連日投与の Basal インスリン製剤から本剤に切り替え、3 倍量負荷を行わない場合、本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖値が上昇する可能性があるため、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併せて注意喚起する必要がある。さらに、本剤投与による一時的な高血糖のリスクに加えて、本剤の 3 倍量負荷の有無の基準も、情報提供資材も用いて適切に情報提供を行う必要がある。

7.R.2.3　悪性新生物

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（BDCX 試験及び BDCU 試験）及び海外第 III 相試験（BDCV 試験）における悪性新生物に関連する有害事象[46)]の発現割合は表 63 のとおりであり、本剤群と対照群の間で大きな違いは認められなかった。

表 63　悪性新生物に関連する事象の発現状況（安全性解析対象集団）

BDCX 試験				BDCU 試験				BDCV 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（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
1.5（7）	1.1（5）	0	1.4（1）	2.8（18）	1.8（6）	2.3（2）	0	1.1（4）	0.3（1）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

46) SMQ「悪性腫瘍（狭域）」又は「悪性度不明の腫瘍（狭域）」に該当する事象

2 型糖尿病患者を対象にした第 III 相試験の併合解析データ [45]における悪性新生物に関連する有害事象 [46]の発現割合は、本剤群で 1.7%（32/1876 例）、対照群で 1.0%（16/1553 例）であり、重篤な事象は本剤群で 1.3%（24/1876 例）、対照群で 0.6%（10/1553 例）に認められたものの、いずれも治験薬の副作用とは判断されなかった。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、前立腺癌（本剤群 4 例）、基底細胞癌（本剤群 4 例、対照群 3 例）、扁平上皮癌（本剤群 2 例、対照群 1 例）、表皮内悪性黒色腫（本剤群 2 例）であった。死亡に至った事象は、本剤群の 2 例（遠隔転移を伴う小細胞肺癌[47]、膀胱癌[48]）、対照群の 1 例（膵腺管癌[49]）であり、いずれも治験薬の副作用とは判断されなかった。

前立腺癌が本剤群で 4 例に認められ、対照群では認められなかったこと以外に、投与群間で特定の臓器又は器官に特異的な発現傾向の違いは認められなかった。本剤群で認められた前立腺癌 4 例はいずれも副作用とは判断されず、前立腺肥大症の既往歴があった 1 例、ベースライン時に ALP の高値が認められていた 1 例、PSA 高値の既往歴があった 1 例も含まれており、いずれの症例も本剤投与開始前から発症していた可能性が否定できないと考えられた。

以上より、臨床試験成績から、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と比較して、本剤投与により悪性腫瘍のリスクが上昇する傾向は示されなかった。

機構は、提出された臨床試験成績から、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比較して本剤投与により悪性新生物の発現リスクが上昇する明確な傾向は認められていないと考える。

7.R.2.4　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。国際共同第III相試験（BDCX試験及びBDCU試験）において、日本人患者でのみ、治療を要する又はスクリーニング前6カ月間の病状が安定していない糖尿病網膜症又は黄斑症を有する患者は除外されていた。また、海外第III相試験（BDCV試験）では、糖尿病網膜症又は黄斑症に係る除外規定は設けられなかった。これらの試験における糖尿病網膜症又は黄斑症に関連する事象 [50]の発現割合は表64のとおりであった。

表 64　糖尿病網膜症又は黄斑症に関連する事象の発現状況（安全性解析対象集団）

BDCX 試験				BDCU 試験				BDCV 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（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
2.6（12）	1.5（7）	5.6（4）	1.4（1）	3.1（20）	3.0（10）	2.3（2）	2.3（1）	1.1（4）	1.1（4）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

2型糖尿病患者を対象にした第III相試験の併合解析データ [45]における糖尿病網膜症又は黄斑症に関連する事象 [50]の発現割合は、本剤群で2.2%（41/1876例）、対照群で1.6%（25/1553例）と、両群で大きな差

47) 高血圧、肝腫瘍の既往を有する 6[redacted] 歳男性。喫煙者（40 本/日を 30 年間）であった。本剤投与 225 日目に遠隔転移を伴う小細胞肺癌を発現し、投与 246 日目に小細胞肺癌により死亡した。

48) 6[redacted] 歳女性。本剤投与 214 日目に膀胱癌を発現し、外科的切除のため入院した。投与 247 日目に当該事象のため本剤は中止され、中止時点で膀胱癌の転帰は軽快であった。投与開始後 468 日目に患者は膀胱癌により死亡した。

49) アルコール飲用者である 6[redacted] 歳男性。IDeg 投与 26 日目に膵腺管癌を発現し、膵切除術が行われたが、投与 245 日目に膵腺管癌により死亡した。

50) 以下の PT に該当する事象：黒内障、一過性黒内障、動脈硬化性網膜症、失明、一過性失明、片側失明、脈絡膜血管新生、嚢胞様黄斑浮腫、黄斑網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮剥離、糖尿病性失明、糖尿病性眼病変、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病網膜症、糖尿病性ブドウ膜炎、複視、滲出性網膜症、眼レーザー手術、眼底検査、眼底検査異常、眼内注射、黄斑剥離、黄斑浮腫、黄斑症、非感染性脈絡網膜炎、非感染性網膜炎、水晶体線維柱帯切除、網膜血管瘤、網膜動静脈奇形、網膜動脈塞栓症、網膜動脈閉塞、網膜動脈狭窄、網膜側副血管、網膜冷凍アブレーション、網膜剥離、網膜滲出物、網膜出血、網膜レーザー凝固、網膜血管新生、網膜浮腫、網膜手術、網膜肥厚、網膜血管障害、網膜血管閉塞、網膜静脈閉塞、網膜炎、網膜症、出血性網膜症、高血圧性網膜症、粘度亢進網膜症、増殖性網膜症、閃輝暗点、突然視力消失、静脈うっ滞網膜症、霧視、視力低下、一過性視力低下、視力障碍、硝子体切除

異はなかった。糖尿病網膜症又は黄斑症による死亡例はなく、重篤な事象は本剤群5例（糖尿病網膜症、網膜剥離、各2例、複視1例）に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。投与中止に至った糖尿病網膜症又は黄斑症に関連する事象は認められなかった。

以上より、臨床試験成績から、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と比較して本剤投与により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。ただし、添付文書においては、既存のBasalインスリン製剤と同様に、糖尿病網膜症の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。提出された臨床試験成績から、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比較して、本剤投与により糖尿病網膜症及び黄斑症の発現リスクが明確に上昇する傾向は示されなかったものと考える。したがって、既存の Basal インスリン製剤と同様に、急激な血糖コントロール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で、本剤投与による糖尿病網膜症又は黄斑症のリスクは管理可能と判断した。

7.R.2.5　心血管障害

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（BDCX 試験及び BDCU 試験）及び海外第 III 相試験（BDCV 試験）において、治験依頼者が設置した外部の第三者機関により心血管系イベント（死亡、心虚血性イベント（心筋梗塞及び不安定狭心症による入院を含む）、心不全による入院、冠動脈再灌流術（冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈インターベンション等）、脳血管系イベント（脳卒中、一過性脳虚血発作を含む））発現の有無が判定された。各試験の心血管系イベントの発現割合は表 65 のとおりであった。

表 65　第三者機関により心血管系イベントと判定された事象の発現状況（安全性解析対象集団）

BDCX 試験				BDCU 試験				BDCV 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（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
1.7（8）	1.3（6）	1.4（1）	0	3.4（22）	3.7（12）	2.3（2）	0	1.4（5）	1.4（5）

発現割合%（発現例数）

2 型糖尿病患者を対象にした第 III 相試験の併合解析データ[45)]における、上述の心血管系イベントの発現割合及び各構成要素の発現割合は表 66 のとおりであり、いずれの項目についても、両群間で大きな差異はなかった。

表 66　第三者機関により心血管系イベントと判定された事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象	本剤群（1876 例）	対照群（1553 例）
心血管系イベント	2.5（47）	1.9（29）
死亡	0.4（8）	0.3（5）
心虚血性イベント	1.0（19）	0.7（11）
心不全による入院	0.3（6）	0.1（2）
冠動脈再灌流術	1.4（27）	1.0（16）
脳血管系イベント	0.6（11）	0.3（5）

発現割合%（発現例数）

以上より、臨床試験成績から、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比較して本剤で心血管系事象の発現リスクが上昇する傾向は示されなかった。

機構は、提出された臨床試験成績から、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比較して本剤投与により心血管系事象の発現リスクが上昇するという明確な傾向は認められていないと考える。

7.R.2.6　注射部位反応

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（BDCX試験及びBDCU試験）及び海外第III相試験（BDCV試験）において、注射部位反応[51)]に関連する事象の発現状況は表67のとおりであった。

表 67　注射部位反応に関連する事象の発現状況（安全性解析対象集団）

BDCX 試験				BDCU 試験				BDCV 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（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
2.4（11）	1.7（8）	2.8（2）	2.7（2）	2.2（14）	1.8（6）	8.0（7）	2.3（1）	0.3（1）	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

2型糖尿病患者を対象にした第III相試験の併合解析データ[45)]における注射部位反応に関連する事象[51)]の発現割合は、本剤群で1.8%（33/1876例）、対照群で1.3%（20/1553例）であった。また、リポジストロフィー又は限局性皮膚アミロイドーシス[52)]の発現割合は、本剤群で0.4%（7/1876例）、対照群で0.1%（2/1553例）であった。注射部位反応に関連する事象のうち、死亡例、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。BDCU試験の日本人部分集団では、本剤群でIDeg群よりも注射部位反応に関する事象の発現割合が高かったが、認められた事象は、脂肪肥大症4例、注射部位反応2例、注射部位肥厚1例であり、いずれも他の臨床試験でも認められた事象であった。

さらに、第III相試験の併合解析データ[45)]における症例報告書の情報から、参加者からの申告に基づく注射部位反応に係る報告を集計した。その結果、注射部位反応に係る報告は、本剤群で1.7%（32/1876例、70件）、対照群で0.8%（13/1553例、13件）に認められ、本剤群では1例あたりに2～5件の注射部位反応の報告があった参加者が11例、5件超の報告があった参加者が3例認められた。報告された主な注射部位反応は紅斑（本剤群13例、対照群7例）、硬結（本剤群13例、対照群0例）、そう痒（本剤群10例、対照群4例）であった。報告された注射部位反応について、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められなかった。

以上より、臨床試験成績から、本剤投与後の注射部位反応の発現割合は、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と比較して高い傾向が認められたものの、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められず、大半は軽度又は中等度の事象であったこと等を踏まえると、注射部位反応に対する忍容性は許容可能と判断した。本剤の添付文書においては、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と同様に、注射箇所は前回の箇所から変更する旨及び腫瘤や硬結が認められた箇所への注射は避ける旨も含め、リポジストロフィー等の注射部位反応に係る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。提出された臨床試験成績から、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と比較して、本剤投与による注射部位反応に関連する事象の発現割合は高い傾向であったものの、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められず、報告された事象は既存の連日投与のBasalインスリン製剤で既知の事象であった。したがって、添付文書においてリポジストロフィー等のリスクに関する注意喚起を行うことで、本剤による注射部位反応の発現リスクは、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と同様に管理可能と判断した。

51) HLT「注射部位反応」及び「投与部位反応 NEC」に該当する事象並びに以下の PT に該当する事象：脂肪肥大症、後天性リポジストロフィー、部分的リポジストロフィー、脂肪組織萎縮症、皮膚硬化症、皮膚アミロイドーシス

52) 以下の PT に該当する事象：脂肪肥大症、後天性リポジストロフィー、部分的リポジストロフィー、脂肪組織萎縮症、皮膚硬化症、皮膚アミロイドーシス

7.R.2.7　過敏症反応

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（BDCX 試験及び BDCU 試験）及び海外第 III 相試験（BDCV 試験）において、過敏症反応に関連する事象[53)]の発現状況は表 68 のとおりでった。

表 68　過敏症反応に関連する事象の発現状況（安全性解析対象集団）

BDCX 試験				BDCU 試験				BDCV 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（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
9.0（42）	6.7（31）	15.5（11）	6.8（5）	5.1（33）	4.9（16）	11.5（10）	9.1（4）	3.0（11）	1.1（4）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

2 型糖尿病患者を対象にした第 III 相試験の併合解析データ[45)]における過敏症に関連する事象[53)]の発現割合は、本剤群で 4.9%（92/1876 例）、対照群で 3.9%（61/1553 例）と、両群間で大きな差異はなかった。過敏症による死亡例はなく、治験薬に関連したアナフィラキシー反応は認められなかった。重症度が重度と判定された過敏症に関連する事象は本剤群で 2 例に認められ、このうち 1 例は重篤と判定された。重篤な 1 例は tilidine[54)]（本邦未承認）に対する全身性アレルギー、非重篤な 1 例は血管浮腫を認めたが、いずれも本剤の副作用とは判断されず、本剤の投与は継続された。投与中止に至った過敏症に関連する事象は本剤群の 1 例で認められ、投与 23 日目に軽度の過敏症（頭痛、掻痒、発疹及び蕁麻疹）を発現し、本剤の副作用と判断され投与を中止したが、その後回復した。また、BDCX 試験の日本人部分集団では、IDeg 群と比較して本剤群で過敏症に関連する事象の発現割合が高い傾向であったものの、重篤例や投与中止例は認められず、認められた事象は接触皮膚炎や発疹等、他の試験と同様の事象であった。

以上より、本剤投与後に過敏症に関連する事象が一定程度で認められ、重篤な有害事象も認められたものの、当該事象は副作用とは判断されず、投与中止に至った有害事象は 1 例のみであり、認められた過敏症は臨床的に許容可能であった。臨床試験において本剤投与後にアナフィラキシー反応は認めなかったものの、添付文書においては、既存の連日投与の Basal インスリン製剤に準じて、アナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症反応の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。提出された臨床試験成績から、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比較して、本剤投与による過敏症に関連する事象の発現割合は概ね同程度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現件数は少数であった。BDCX 試験の日本人患者では、本剤群で対照群よりも発現割合が高い傾向が認められたものの、発現した事象の種類は他の試験と同様であり、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められなかった。以上を踏まえると、本剤の過敏症反応に対する忍容性は許容可能であり、添付文書において、アナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症反応のリスクに関する注意喚起を行うことで、本剤による過敏症反応のリスクは既存の連日投与の Basal インスリン製剤と同様に管理可能と判断した。

53）SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」、「過敏症（狭域）」又は「血管浮腫（狭域）」に該当する事象
54）μオピオイド受容体作動薬

7.R.2.8　抗体産生

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（BDCX 試験及び BDCU 試験）及び海外第 III 相試験（BDCV 試験）において抗体検査が実施され、抗本薬抗体の産生状況は表 69 のとおりであった。

表 69　抗本薬抗体の産生状況（安全性解析対象集団）

	BDCX 試験 a)		BDCU 試験		BDCV 試験	
	本剤群（399 例）	IDeg 群（395 例）	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
ベースライン時の抗本薬抗体陽性	2.5（10）	2.1（8）	7.3（47）	7.7（25）	12.9（47）	17.8（64）
治療開始後の抗本薬抗体陽性 b)	3.3（13）	2.3（9）	1.7（11）	3.1（10）	1.7（6）	4.5（16）
治療開始後のヒトインスリンに対する交差抗体陽性	1.3（5）	2.1（8）	0.8（5）	2.8（9）	1.1（4）	4.2（15）

発現割合%（評価例数）

a) 中国から試験に参加した患者の試料は評価対象外とした。

b) 以下のいずれかに該当する場合

・ベースライン時に抗本薬抗体が陰性であり、ベースライン後に少なくとも1回抗本薬抗体陽性が確認され、力価が1：40以上である場合

・ベースライン時に抗本薬抗体が陽性であり、さらにベースライン後に少なくとも1回、ベースライン時の4倍以上大きい抗体価の抗本薬抗体が検出された場合

各臨床試験の本剤群における、抗本薬抗体の陽性又は陰性別での、注射部位反応に関連する事象 [51]、過敏症反応に関連する事象 [53]及びレベル 2 又は 3 の低血糖 [41]の発現状況は表 70 のとおりであった。抗本薬抗体の陽性例が少なく評価に限界があるものの、いずれの事象についても、抗本薬抗体の陽性例で、陰性例よりも発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 70　抗本薬抗体の陽性又は陰性別での各有害事象の発現状況

	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
	陽性（16 例）	陰性（448 例）	陽性（11 例）	陰性（634 例）	陽性（6 例）	陰性（358 例）
注射部位反応に関連する事象	0	2.5（11）	9.1（1）	2.1（13）	0	0.3（1）
過敏症反応に関連する事象	12.5（2）	8.9（40）	0	5.2（33）	0	3.1（11）
レベル 2 又は 3 の低血糖	12.5（2）	28.4（127）	36.4（4）	41.5（263）	50.0（3）	55.9（200）

割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

低血糖の定義は表 57 と同じ。

また、各臨床試験の本剤群における、抗本薬抗体の陽性又は陰性別でのベースラインからの HbA1c 変化量は表 71 のとおりであった。抗本薬抗体の陽性例が少なく評価に限界があるものの、抗本薬抗体の産生により本薬の有効性が低下する傾向は認められなかった。

表 71　抗本薬抗体の陽性又は陰性別でのベースラインからの HbA1c 変化量

	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
	陽性（15 例）	陰性（401 例）	陽性（10 例）	陰性（591 例）	陽性（5 例）	陰性（330 例）
ベースラインからの HbA1c 変化量 a)	−1.3±1.0 −0.9［−4.0, −0.3］	−1.4±1.2 −1.4［−6.7, 3.5］	−0.9±0.9 −0.7［−2.3, 0.1］	−0.9±0.9 −0.8［−3.7, 1.9］	−1.3±0.8 −1.3［−2.2, −0.3］	−1.1±1.0 −1.1［−4.4, 3.9］

単位：%、上段：平均値±標準偏差、下段：中央値［範囲］

a) BDCX 試験は投与 52 週時までの変化量、BDCU 試験及び BDCV 試験は投与 26 週時までの変化量

以上より、臨床試験成績から抗本薬抗体の産生により本剤の有効性及び安全性に臨床的に問題となる影響は認められなかった。

機構は、臨床試験において本剤投与後に抗体産生が生じた参加者が認められたが、抗体産生の有無別の有効性及び安全性に関する検討から、現時点では抗本薬抗体の産生が臨床的に問題となるような懸念は示されていないと考える。

7.R.3　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。2型糖尿病の治療目標は、慢性的な細小血管及び大血管合併症の発症を抑制するために、可能な限り早期に血糖コントロールを達成し、維持することである（Diabetologia 2022; 65: 1925-66）。2型糖尿病の治療は、まずは食事療法と運動療法を行い、それでも血糖管理が改善しない場合は薬物療法を行う（糖尿病治療ガイド 2024）。2型糖尿病に対する薬物療法には、インスリン療法、経口血糖降下薬、GLP-1受容体作動薬の注射製剤等があり、インスリン療法には、短時間作用型のBolusインスリン製剤と長時間作用型のBasalインスリン製剤がある。Basalインスリン製剤に関しては、これまでに、1日2回投与のBasalインスリン製剤よりも1日1回投与のBasalインスリン製剤の方が、利便性の観点から患者が用法・用量を遵守する可能性が高いことが報告されている（Diabetes Ther 2020; 11:2555-93、Diabetes Ther 2023; 14:1299-317）。また、本邦では週1回投与のBasalインスリン製剤であるIIcoが2024年6月に承認されており、IIcoは連日投与のBasalインスリン製剤と比較して服薬アドヒアランスを改善させたことが報告されている（Ann Intern Med 2023; 176: 1476-85等）。

本剤は、週1回投与のBasalインスリン製剤であり、連日投与のBasalインスリン製剤と比較して注射回数を減らすことにより、治療の負担が軽減し、患者のアドヒアランスが向上することが期待される。本剤の臨床試験において、本剤投与後1週間にわたって血糖降下作用が持続することが確認され、国際共同第III相試験の成績等から2型糖尿病患者における有効性が示された。また、安全性プロファイルは既存の連日投与のBasalインスリン製剤と概ね同様であった。以上より、本剤は、Basalインスリン治療を必要とする2型糖尿病患者における治療選択肢の1つとして位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、2型糖尿病患者に対する本剤の有効性が示されている（7.R.1参照）。安全性について、臨床試験において、対照薬と比較して本剤投与時に、低血糖の累積発現件数や注射部位反応の発現例数等がやや高い傾向は認められているが、本剤の安全性プロファイルは既存のBasalインスリン製剤と概ね同様であり、投薬過誤を含めて適切な注意喚起がなされた上であれば、得られる有効性を踏まえると本剤の安全性は許容可能と考える（7.R.2参照）。既存の連日投与のBasalインスリン製剤と比較して注射回数を減らすことでアドヒアランスが向上し、注射回数の減少による治療負担の軽減することが期待されている状況を踏まえると、週1回投与の本剤は、既存の週1回投与のBasalインスリン製剤であるIIco製剤と同様に、Basalインスリン治療を必要とする2型糖尿病患者に対する治療選択肢の1つになり得ると考える。なお、IIco製剤は2型糖尿病に加えて1型糖尿病も含む効能・効果とされている一方で、本剤の効能・効果を2型糖尿病に限定することの適切性については、「7.R.4　効能・効果について」の項で議論する。

7.R.4　効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。インスリン治療歴のない、又はBasalインスリンで治療中の2型糖尿病患者それぞれを対象とした国際共同第III相試験（BDCX試験、BDCU試験）及びBasal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病患者を対象とした海外第III相試験（BDCV試験）において、本剤の有効性は示され（7.R.1参照）、安全性プロファイルは既存の連日投与のBasalインスリン製剤と概ね同様であった（7.R.2

参照）。以上より、本剤はインスリンによる治療が必要な2型糖尿病患者において、良好なベネフィット・リスクバランスを有すると考えることから、効能・効果を「インスリン療法が適応となる2型糖尿病」とすることが適切である。

機構は、本剤の効能・効果を、既存のインスリン製剤（週1回投与製剤であるIIco製剤も含む）の効能・効果である「インスリン療法が適応となる糖尿病」とは異なる効能・効果とすることの適切性について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

本剤の開発にあたっては、2型糖尿病患者を対象とした第III相試験だけでなく、Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者に対する本剤の有効性及び安全性を検証することを目的とした国際共同第III相試験（BDCY試験[55)]）も実施した。BDCY試験には、日本人101例を含む692例（本剤群：343例、IDeg群：349例）が組み入れられ、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（最小二乗平均値±標準誤差）について、対照薬であるIDegに対する本剤の非劣性が確認された（本剤群：－0.53±0.05%、IDeg群：－0.59±0.05%、変化量の群間差（最小二乗平均値［95%信頼区間］）：0.06［－0.08, 0.19］%、非劣性マージン0.3%[26)]）。しかしながら、BDCY試験の安全性の結果は表72のとおりであり、IDeg群と比較して本剤群では、副作用、重篤な有害事象、及びレベル3の低血糖の発現割合が高く、レベル3の低血糖の発現件数も多かった。また、レベル2又は3の低血糖の累積発現件数の推移は図13のとおりであり、全体集団では試験期間を通じてIDeg群よりも本剤群で多かった。

表72　有害事象の発現状況（BDCY試験：治療期、安全性解析対象集団）

事象名	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群（343 例）	IDeg 群（349 例）	本剤群（48 例）	IDeg 群（53 例）
すべての有害事象	72.0（247）	67.0（234）	87.5（42）	79.2（42）
すべての副作用	13.4（46）	5.2（18）	12.5（6）	1.9（1）
死亡	0	0.3（1）	0	0
重篤な有害事象	13.1（45）	6.9（24）	8.3（4）	5.7（3）
投与中止に至った有害事象	1.2（4）	1.7（6）	2.1（1）	1.9（1）
レベル 2 又は 3 の低血糖	88.92（305）	87.68（306）	83.33（40）	81.13（43）
	12.84［4175］	11.33［3740］	7.54［355］	8.29［419］
レベル 3 の低血糖	10.20（35）	3.15（11）	4.17（2）	1.89（1）
	0.14［44］	0.04［13］	0.04［2］	0.02［1］
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	53.06（182）	51.86（181）	33.33（16）	32.08（17）
	1.94［630］	1.96［647］	1.00［47］	1.36［69］

発現割合%（発現例数）
低血糖は上段が発現割合%（発現例数）、下段が人・年あたりの発現件数［発現件数］
低血糖の定義は表 57 と同じ。

55) BDCY 試験の主なデザインは以下のとおり。
試験デザイン：IDeg を対照薬とした無作為化非盲検並行群間比較試験
対象集団及び目標症例数：18 歳以上 74 歳以下の 1 型糖尿病患者であり、目標症例数は 670 例（各群 335 例）とされた。
試験期間：52 週間。主要評価項目は投与 26 週時のベースラインからの HbA1c の変化量とされた。
治験薬の用法：本剤は週 1 回、IDeg は 1 日 1 回、皮下投与とされた。
治験薬の用量：本剤の開始用量について、空腹時血糖値の値に基づき以下の①～③のとおり設定された。
① ベースライン時の空腹時血糖値が 140 mg/dL 以下の場合は、参加者が使用していた Basal インスリンの 1 日投与量の 7 倍量を開始用量とし、その 3 倍量とされた。
② ベースライン時の空腹時血糖値が 141 mg/dL 以上 160 mg/dL 以下の場合は、参加者が使用していた Basal インスリンの 1 日投与量を 1.1～1.2 倍量した値を開始用量とし、さらにその 3 倍量とされた。
③ ベースライン時の空腹時血糖値が 160 mg/dL 超の場合は、参加者が使用していた Basal インスリンの 1 日投与量を 1.2～1.3 倍量した値を開始用量とし、さらにその 3 倍量とされた。
本剤の投与 2 週目は、上記の「開始用量」を投与され、投与 3 週目以降は空腹時血糖値や前週の投与量に基づき適宜調節することとされた。
IDeg の投与量は、参加者が使用していた Basal インスリンの投与量と同量とすることが原則とされ、その後は空腹時血糖値や前週の投与量に基づき適宜調節することとされた。

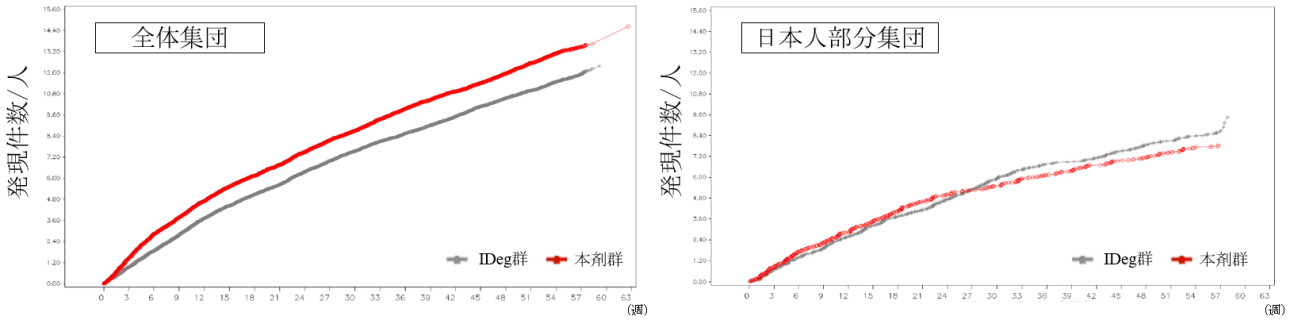


図13　BDCY試験におけるレベル2又は3の低血糖の累積発現件数推移（安全性解析対象集団）

BDCY試験で主に認められた有害事象は、上咽頭炎（本剤群11.7%（40/343例）、IDeg群12.0%（42/349例））、上気道感染（本剤群7.0%（24/343例）、IDeg群8.6%（30/349例））、インフルエンザ（本剤群7.9%（27/343例）、IDeg群5.2%（18/349例））であり、認められた事象は他の2型糖尿病患者を対象とした第III相試験と同様であった。一方、重篤な有害事象のうち、いずれかの投与群で2例以上に発現した事象は、低血糖（本剤群27例、IDeg群7例）、低血糖性意識消失（本剤群10例、IDeg群4例）、自然流産（本剤群2例）、糖尿病性ケトアシドーシス、骨髄炎、敗血症、狭心症及び冠動脈疾患（いずれもIDeg群2例）であり、低血糖に関連する事象が本剤群で多く認められた。重篤な有害事象のうち、本剤群21例（低血糖16例、低血糖性意識消失3例、低血糖性意識消失/低血糖1例、低血糖性痙攣1例）及びIDeg群7例（低血糖、低血糖性意識消失、各3例、糖尿病性ケトアシドーシス１例）は副作用と判断された。

低血糖について、認められたレベル3の低血糖は、いずれも適切な処置等により回復した。投与中止に至った低血糖が本剤群1例に認められ、副作用と判断された。当該1例では、参加者の過誤により処方量の約2倍量が投与されたことにより、重篤な低血糖が発現し、炭水化物を経口摂取後に回復したものの、その後、別の事象として重症低血糖が発現したことにより治験薬の投与中止に至った。

さらに、BDCY試験を含む各第III相試験における、持続性又は再発性低血糖の発現状況は表73のとおりであり、BDCY試験では、2型糖尿病を対象とした第III相試験よりも持続性又は再発性低血糖の発現割合が高く、さらに本剤群でIDeg群よりも高かった。

表 73　第 III 相試験における持続性又は再発性低血糖の発現状況

対象患者	2型糖尿病						1型糖尿病	
試験	BDCX試験		BDCU試験		BDCV試験		BDCY試験	
	本剤群	IDeg群	本剤群	IDeg群	本剤群	IGlar群	本剤群	IDeg群
医師の判断による集計[a)]	0	0	0	0.3（1）	0.3（1）	0.3（1）	2.3（8）	0.9（3）
プログラミングによる集計[b)]	0.2（1）	0.4（2）	0.3（2）	0	5.2（19）	2.5（9）	15.2（52）	8.3（29）

発現割合%（発現例数）
a) 医師により再発性又は持続性低血糖と関連すると判断された場合
b) 患者日誌のSMBGに基づく血糖値から、プログラミングにより再発性又は持続性低血糖と関連すると判断された場合

以上の検討結果より、1型糖尿病患者を対象とした第III相試験（BDCY試験）において、本剤群では対照群よりも重症低血糖や持続性又は再発性低血糖の発現例数が多く、その理由は明確ではないものの、2型糖尿病とは異なりインスリン分泌能が著しく低下している1型糖尿病患者においては、BDCY試験での投与量調節アルゴリズムでは低血糖を適切にコントロールすることができなかった可能性が考えられる。したがって、1型糖尿病に対して本剤は良好なベネフィット・リスクバランスは保たれていないものと判断し、1型糖尿病患者を本剤の投与対象から除外することが適切であると判断した。

なお、既存のインスリン製剤の効能・効果は「インスリン療法が適応となる糖尿病」であり、1型糖尿

病も適応範囲であるため、医療現場において誤って1型糖尿病患者に対して本剤が使用されるリスクがあると考える。したがって、添付文書の効能・効果に関連する注意において1型糖尿病の患者には使用しない旨を注意喚起することに加え、情報提供資材や市販直後調査等においても、本剤の適応範囲について情報提供することが必要と考える。

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験（BDCX 試験、BDCU 試験）及び海外第 III 相試験（BDCV 試験）の結果から、2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性が示されており（7.R.1 参照）、安全性は適切な注意喚起がなされることを前提とすれば 2 型糖尿病患者に対する本剤のリスクは許容可能と考える（7.R.2 参照）。一方、1 型糖尿病患者を対象とした BDCY 試験の結果から、本剤群では IDeg 群と比較して、レベル 3 の低血糖の発現割合が高く、発現件数も多かった。また、持続性又は再発性低血糖の発現割合も IDeg 群と比較して本剤群で高く、本剤群での発現割合は、2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験と比較しても高い傾向が認められた。レベル 3 の低血糖は生命を脅かす重要なリスクであることも考慮すると、1 型糖尿病患者を本剤の適応範囲とせず、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」とする申請者の方針は妥当と考えるが、効能・効果の適切性については、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

なお、本剤の効能・効果を既存の Basal インスリン製剤と異なる効能・効果とすることについて、1 型糖尿病患者に対する投薬過誤が発生しないような十分な注意喚起が必要と考えるため、注意喚起の内容については、「7.R.7　製造販売後の検討事項について」の項で引き続き議論する。

7.R.5　用法・用量について

7.R.5.1　単位について

本剤の分子量は、他のインスリン製剤よりも約 10 倍大きく、「インスリン 1 単位」に含まれるインスリンのモル数が他のインスリン製剤とは異なる可能性があること等を踏まえ、用法・用量での本剤の単位として既存のインスリン製剤と同じ「単位」を用いることの妥当性について、申請者は以下のように説明している。

WHO 国際標準では、インスリン 1 単位は、ヒトインスリン約 0.0347 mg に相当する生物学的活性と定義されており[56)]、この定義は薬力学的効果に基づくものであり、分子量に基づくものではない。医療従事者及び患者にとって、既存の Basal インスリン製剤からの用量換算、用量調節の理解が容易であることから、本剤においても、他のインスリン製剤と同じ単位である「単位」を用いることで、製剤間の切替え時の混乱を軽減できると考えた。したがって、本剤の開発にあたっては、第 II 相試験の段階までは本剤の単位を「mg」で規定していたが、第 III 相試験以降の開発では、既存のインスリン製剤と同じ単位である「単位」を用いることとした。

第 III 相試験以降の開発にあたり、本剤で用いる「1 単位」は、他のインスリン製剤の「1 単位」と同等の生物学的活性（血糖降下作用）となるように設定することとし、本剤 1 mg あたりの「単位」を決定するため、2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験（BDCM 試験及び BDCL 試験）、及び 1 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験（BDCP 試験）における本薬又は対照薬（IDeg）の HbA1c 及び空腹時血糖値のデータを用いて、以下の用量換算解析及び PPK/PD モデルに基づく検討を行った。

56) https://nibsc.org/documents/ifu/11-212.pdf（最終確認日：令和 8 年 6 月 26 日）

＜第 II 相試験データを用いた用量換算解析に基づく検討＞

- インスリンの用量と血糖値の低下の関係は線形であるという仮定のもと、第 II 相試験における本薬又は IDeg 投与後の HbA1c 及び空腹時血糖値のベースライン及び各試験の評価時点の値を用いて、IDeg 1 単位及び本薬 1 mg あたりの HbA1c 及び空腹時血糖値の治療効果を推定した。HbA1c を用いた推定結果、空腹時血糖値を用いた推定結果のそれぞれから、IDeg 1 単位と同等の生物学的活性を示すように本薬の単位を設定することとし、当該設定に基づき本薬 1 mg あたりの単位を推定した[57]。その結果は表 74 のとおりであり、3 試験の併合解析の結果、HbA1c 及び空腹時血糖値のいずれに基づく場合でも、本薬 1 mg あたりの単位は、概ね 35 単位であった。

表 74　統計解析手法により推定された本薬の単位用量変換

試験	HbA1c に基づく 本薬 1 mg あたりの単位 （単位/mg/週）	空腹時血糖値に基づく 本薬 1 mg あたりの単位 （単位/mg/週）
BDCM 試験	42.45［32.13, 56.08］	38.09［28.82, 50.34］
BDCL 試験	29.70［21.20, 41.61］	27.89［19.82, 39.23］
BDCP 試験	42.02［26.40, 66.88］	42.74［27.03, 67.57］
3 試験の併合	37.66［26.61, 53.29］	35.45［25.14, 49.98］

平均値［95%信頼区間］

＜第 II 相試験データを用いた PPK/PD モデルに基づく検討＞

- 第 II 相試験の血漿中本薬又は IDeg 濃度、空腹時血糖値等のデータに基づき構築した PPK/PD モデル[58]を用いたシミュレーションにより、本薬又は IDeg 投与後に、仮想患者集団（ベースラインの空腹時血糖値：150 mg/dL）が目標とする空腹時血糖値（120 mg/dL）を達成するために必要な平均投与量を推定した。その結果は表 75 のとおりであり、3 試験における本薬 1 mg あたりの単位（42.5、41.7、21.0）の平均値は約 35 であった。

表 75　PPK/PD モデルにより推定された本薬の単位用量変換

試験	本薬の投与量 （mg/週）	IDeg の投与量 （単位/日）	本薬 1 mg あたりの単位 （単位/mg/週）
BDCM 試験	14.5［5.9, 48］	88［84, 90］	42.5［13.1, 99.7］
BDCL 試験	9.4［7.4, 11.2］	56［40, 73］	41.7［37.8, 45.6］
BDCP 試験	11.0［9.0, 16.7］	33［31, 34.5］	21.0［14.5, 24］

平均値［90%信頼区間］

以上より、本剤 1 mg あたりの単位は 35 単位とすることが妥当と判断し、その設定に基づき第 III 相試験を実施することとした。

以上の検討の結果に基づき実施した 2 型糖尿病患者を対象とした第III相試験のデータを用いて PPK/PD モデルを更新し、＜第 II 相試験データを用いた PPK/PD モデルに基づく検討＞と同様に、本剤 1 mg あたりの単位/週（平均値［90%信頼区間］）を推定したところ、BDCX 試験では 35.0［29.6, 47.1］単位/mg/週、BDCU 試験では 31.0［23.9, 35.7］単位/mg/週、BDCV 試験では 35.6［32.7, 36.7］単位/mg/週であり、第 III 相試験間での 1 mg あたりの単位は同様であり、第 II 相試験における検討結果とも類似していることが確認された。

57) 本薬又は IDeg の単位用量あたりの治療効果の推定にあたっては、各第 II 相試験におけるインスリン治療歴、本剤開始前の Basal インスリンの用量、Bolus インスリンの用量も考慮した。

58) PPK/PD 解析には、NONMEM（ver.7.4.2）が使用された。第 II 相試験等のデータを用いて構築した本薬及び対照群（IDeg）の PPK モデルに、グルコースによるインスリン産生促進作用、インスリンによるグルコースの取込み促進作用及びグルコースとインスリンによる肝臓のグルコース産生抑制作用の影響が考慮された既報のメカニスティック PD モデル（J Clin Pharmacol 2007; 47: 1159-71、J Clin Pharmacol 2019; 59: 258-70 等）を統合し、個別の事後推定 PK パラメータを用いた逐次的アプローチにより PPK/PD 解析が実施され、PPK/PD モデルが構築された。

さらに、第 II 相試験データを用いた用量換算解析に基づく検討と同様に、2 型糖尿病患者を対象とした第III相試験のデータに基づき、本剤又は対照薬の 1 単位あたりの HbA1c の変化量、及び対照薬に対する本剤の相対的な HbA1c の減少の程度を推定した結果は表 76 のとおりであり、本剤 1 単位と対照薬 1 単位の効力はほぼ同程度であることが確認された。

表 76　第 III 相試験における本剤及び対照薬の 1 単位あたりの効力

試験	本剤 1 単位あたりの HbA1c の変化量（%）	対照薬 1 単位あたりの HbA1c の変化量（%）	対照薬に対する本剤の相対的な HbA1c の減少の程度
BDCX 試験	−0.031±0.002	−0.026±0.001	1.18［1.03, 1.35］
BDCU 試験	−0.046±0.003	−0.040±0.003	1.14［1.05, 1.23］
BDCV 試験	−0.04±0.00	−0.03±0.00	1.20［1.08, 1.34］

HbA1c の変化量：平均値±標準誤差、相対的な HbA1c の減少の程度：比［95%信頼区間］

以上の検討結果より、本薬 1 mg あたりの単位数が適切に設定されたと考えられたため、本剤の用法・用量の単位として「単位」を用いることは妥当であると考えた。

機構は、以下のように考える。本薬の開発途中で用量単位を「mg」から「単位」に切り替えたことは、他のインスリン製剤では「単位」を用いられており、本剤のみ異なる用量単位を用いることは製造販売後に医療現場において混乱を来す可能性があるため、妥当と考える。また、申請者の検討に基づくと、本剤の 1 mg あたりの単位は 35 単位として定義することも妥当である。本剤の具体的な用法・用量の設定及びその妥当性については、以降の項で議論する。

7.R.5.2　申請用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

本剤の用法について、本薬の半減期はおおよそ15日であり（6.1.2.2、6.2.1.1.2等参照）、第I相試験の結果から週1回の反復皮下投与により1日あたりのAUC_{GIR}は1週間の間でほぼ等しく分布しており（6.R.1参照）、本剤の第III相試験において週1回皮下投与による有効性及び安全性が確認されたことから、週1回皮下投与とすることが適切と考えた。

本剤の用量について、2型糖尿病患者を対象に実施された第III相試験における本剤の用量は表77のとおりと設定し、BDCU試験及びBDCV試験での基本となる用量は、既存の連日投与のBasalインスリン製剤の1日投与量の7倍量となるように設定した（BDCX試験の用量の設定根拠は7.R.5.3参照）。

表77　2型糖尿病患者を対象に実施された第III相試験における本剤の用量

	BDCX試験	BDCU試験		BDCV試験	
対象患者	インスリン治療歴のない患者	Basalインスリンで治療中の患者		Basal-Bolus療法を実施中の患者	
開始用量	300単位（体重60 kg以下又はHbA1c7.5%以下の東アジア集団は150単位）	空腹時血糖値が120 mg/dL超	空腹時血糖値が120 mg/dL以下	空腹時血糖値が120 mg/dL超	空腹時血糖値が120 mg/dL以下
		導入期のBasalインスリンの1日投与量の21倍量	導入期のBasalインスリンの1日投与量の7倍量	導入期のBasalインスリンの1日投与量の21倍量	導入期のBasalインスリンの1日投与量の7倍量
2回目投与量	100単位（体重60 kg以下又はHbA1c7.5%以下の東アジア集団は50単位）	導入期のBasalインスリンの1日投与量の7倍量			
3回目以降の投与量	空腹時血糖値及び低血糖の発現状況に基づき適宜増減	空腹時血糖値、治験開始前のBasalインスリンの投与量、低血糖の発現状況に基づき適宜増減		空腹時血糖値及び低血糖の発現状況に基づき適宜増減	

BDCX試験、BDCU試験及びBDCV試験における、本剤群及び対照群の1週間あたりのBasalインスリンの投与量の推移は図14～図16のとおりであり、開始用量については、本剤群では一部の参加者では3倍量負荷を行っていることからいずれの試験でも対照群より用量が多かったものの、2回目以降の用量は対

照群と本剤群で同程度であった。

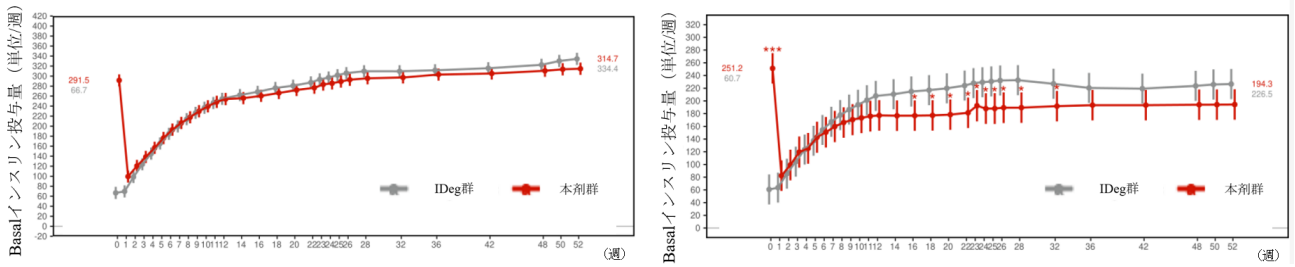


図14　BDCX試験のBasalインスリンの投与量
（全体集団：左図、日本人部分集団：右図、mITT、最小二乗平均値［95%信頼区間］）

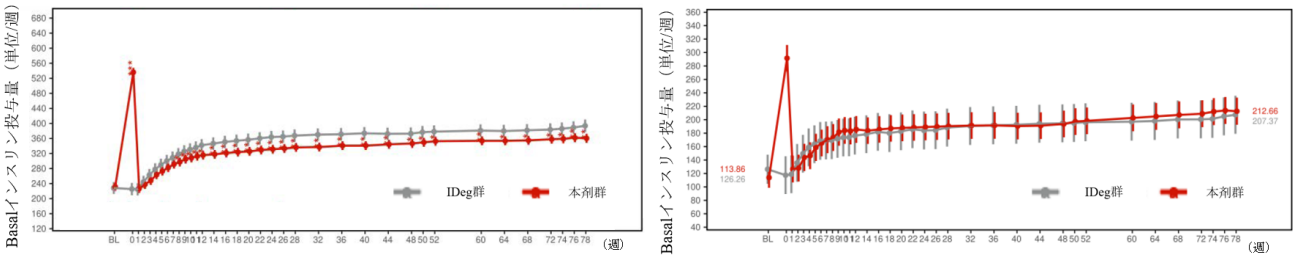


図15　BDCU試験のBasalインスリンの投与量
（全体集団：左図、日本人部分集団：右図、mITT、最小二乗平均値［95%信頼区間］）

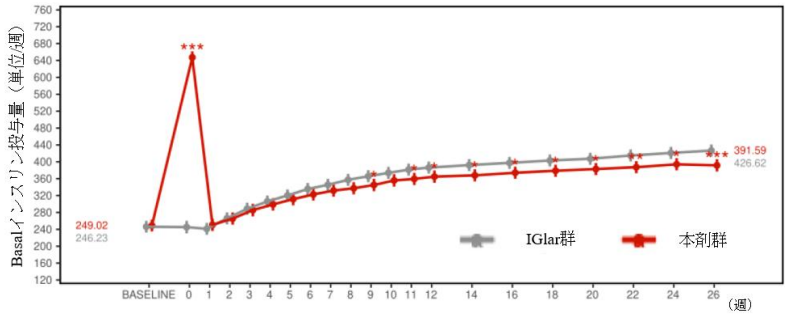


図16　BDCV試験のBasalインスリンの投与量（全体集団、mITT、最小二乗平均値［95%信頼区間］）

また、BDCX試験、BDCU試験及びBDCV試験において、治験薬投与終了前2週間における1週間あたりのインスリンの投与量が合計560単位以下であった参加者の割合は、表78のとおりであった。いずれの試験においても本剤群と対照群で同程度であり、日本人部分集団では全体集団よりも560単位/週以下であった参加者の割合は高かった。

表78　治験薬投与終了前2週間における1週間あたりのインスリンの投与量が合計560単位以下であった参加者の割合

BDCX試験				BDCU試験				BDCV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	IDeg群	本剤群	IDeg群	本剤群	IDeg群	本剤群	IDeg群	本剤群	IGlar群
91.5 （365/399）	86.6 （368/425）	98.6 （69/70）	98.6 （70/71）	82.4 （430/522）	79.6 （234/294）	96.2 （75/78）	92.7 （38/41）	54.8 （148/270）	47.4 （145/306）

割合%（該当例数/評価例数）

さらに、BDCV試験において、投与26週時でのBasalインスリン製剤とBolusインスリン製剤を合わせた1週間あたりの投与量（中央値［範囲］）は、本剤群で519.38［105.00, 2788.75］単位、IGlar群で593.91［105.00, 2836.17］単位であり、Bolusインスリンの投与量が本剤群で対照群よりも低い傾向が認められたが、本剤群の投与量の中央値は、既存のBasalインスリン製剤における最大用量（他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量：1日80単位）の範囲内であった。

以上のとおり、臨床試験における2回目以降の本剤の投与量は既存のBasalインスリン製剤と同様であ

ったこと、及び第III相試験において、本剤1単位あたりのHbA1cの変化量は、対照薬1単位あたりのHbA1cの変化量と同程度であることが確認されたこと（7.R.5.1参照）を考慮すると、本剤の申請用法・用量は、既存の連日投与のBasalインスリン製剤の用量（初期は1日1回4～20単位、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～80単位）の7倍量となるよう、「初期は1週間に1回30単位～140単位、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1週間あたり30～560単位」とし、他のインスリン製剤同様に、必要により当該用量を超えて使用することがある旨も併せて設定することが妥当と考えた。

また、本剤は既存の連日投与のBasalインスリン製剤とは用法が異なる（週1回投与）ことから、添付文書において、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本剤を投与する旨、空腹時血糖値に基づいて本剤の用量を調節し、患者の状態や血糖モニタリングの結果に応じて用量を設定する旨等を注意喚起する。さらに、本剤から既存の連日投与のBasalインスリン製剤へ切り替える場合には、臨床試験の規定に基づき[59]、空腹時血糖値の上昇傾向が認められるまでは投与を開始しないこと、及び空腹時血糖値の上昇に応じて投与量を慎重に設定し漸増することを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の用法について、本剤の薬力学的特性や臨床試験成績を踏まえると、週1回皮下投与とすることは妥当である。本剤の用量について、臨床試験の結果から、Basalインスリンの投与量は試験期間を通じて本剤群と対照群で同程度であり、BDCV試験ではBolusインスリンを含めたインスリンの総投与量は本剤群で対照群よりも少なかったものの、その投与量の平均値は既存の連日投与のBasalインスリンの承認用量の範囲内であった。以上より、本剤の用量について、既存の連日投与のBasalインスリンの用量の7倍量となるように、「初期は1週間に1回30単位～140単位、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1週間あたり30～560単位」と設定すること、また、必要により当該用量を超えて使用することがある旨を併せて規定することは妥当である。

さらに、申請者が提案する添付文書における注意喚起の内容は概ね適切と考えるものの、本剤は週1回投与されるインスリン製剤であり、低血糖の効果が持続すること等から、本剤投与中に適切な血糖コントロールが得られない場合には、連日投与のBasalインスリン製剤等を用いたインスリン治療に変更する必要がある旨も注意喚起することが適切と考える。また、本剤から連日投与のBasalインスリン製剤への切替えにあたっては、「空腹時血糖値の上昇傾向」の基準となる数値や、推奨されるBasalインスリン製剤の開始用量も併せて情報提供することが適切と考える。

Basalインスリンの投与を受けていない患者及びBasalインスリンからの切替え時における本剤の具体的に推奨される用量については、以降の項で議論する。

7.R.5.3　Basalインスリンの投与を受けていない2型糖尿病患者における推奨用量について

申請者は、以下のように説明している。インスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象としたBDCX試験では、原則として本剤の開始用量は300単位、投与2週目の用量は100単位と設定し、それ以後は投与3～13週目は毎週、投与14週目以降は4週毎に用量調節アルゴリズム（表22）に従い、投与前週から20単位

59) BDCX 試験及び BDCU 試験の治療期が終了した後、各参加者は他の Basal インスリン製剤を投与することが可能とされ、本剤群の参加者においては以下のように治験実施計画書に規定されていた。
・連続した 2 回の測定で空腹時血糖値が 120 mg/dL を超えるまで Basal インスリン製剤の投与は不要とされた。
・Basal インスリン製剤は 10 単位/日から開始し、各国の添付文書等にしたがって医師の判断で用量が調節された。
・本剤の半減期は長いことから、個々の参加者における必要なインスリン 1 日量に対する投与されるインスリン量が、約 2 週間後には 50%量、約 4 週間後には 80%量に達するように、Basal インスリン製剤の用量を調節することが検討された。

減量又は20単位若しくは40単位増量することとした。開始用量を300単位、2回目の投与量を100単位と設定した根拠は、以下のとおりである。

- 本薬の消失半減期はおおよそ15日であり（6.1.2.2、6.2.1.1.2等参照）、同一用量を週1回反復皮下投与したとき、定常状態に至るまでに8～10週間を要すると考えられたため、投与開始時の本薬の投与量が不十分な場合には、十分な血糖コントロールが得られず、一過性の高血糖状態が長期間続く可能性があること。
- 外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験（BDCB 試験）では、開始用量として 105 単位、210 単位、525 単位又は 1050 単位を、2 回目以降は開始用量の 3 分の 1 量である 35 単位、70 単位、175 単位又は 350 単位を、週 1 回で 6 週間反復皮下投与した結果、投与 2 週目以降に、血中曝露量は定常状態に達することが示されたこと（6.2.1.2.2 参照）。
- インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験（BDCL 試験[60)]）において、初回投与時に 3 倍量負荷を行った結果、空腹時血糖値の推移及び試験期間中（投与 26 週間）における低血糖の発現頻度は本薬群と IDeg 群で同程度であったこと（表 79）。

表 79　BDCL 試験の主な結果

評価項目		本薬群（143 例）	IDeg 群（135 例）
空腹時血糖値（mg/dL）	ベースライン時	169.8±42.25（126 例）	161.1±37.23（130 例）
	投与 3 週目	132.4±35.75（119 例）	128.8±35.76（120 例）
	投与 6 週目	115.7±28.77（120 例）	118.3±37.34（128 例）
	投与 26 週目	115.5±32.67（114 例）	106.0±29.11（112 例）
低血糖	レベル 2 の低血糖	5.59（8）	2.96（4）
	レベル 2 の夜間低血糖	1.40（2）	2.22（3）

空腹時血糖値は平均値±標準偏差（評価例数）、低血糖は発現頻度%（発現例数）
低血糖の定義は表 57 と同じ

- インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験（BDCL 試験）のデータに基づき更新された PPK/PD モデルを用いて、本薬の初回投与（3 倍量負荷）後の 2 週目以降の投与量を 50、60、70、80、90、100、120、150 又は 200 単位（1 日あたり 7.1～28.6 単位の Basal インスリン用量に相当）とする 9 つのシナリオで、空腹時血糖値及び低血糖の発現割合をシミュレーションを行った結果、対照薬（IDeg 10 単位/日）と比較して低血糖の発現割合が低く、空腹時血糖値の低下作用が対照薬と概ね同等となる本薬の用量は、100 単位であると推定されたこと。

また、日本人を含む東アジア人では、欧米人と比較して体格が小さく、インスリン感受性が高いことが報告されていること（7.R.1参照）を踏まえると、日本人を含む東アジア人部分集団ではスクリーニング時の体重が60 kg以下又はHbA1cが7.5%以下の参加者に対しては、慎重なインスリンの投与開始及び用量調節を実施する必要があると考えたため、上記の患者集団では、医師の判断により低用量（本剤の開始用量は150単位、本剤の投与2週目の用量は50単位、IDegの開始用量は5単位）で開始すること、及び低用量開始時の投与量調節アルゴリズム（表23）に沿って用量調節を行うことも可能とされた。

上記の用法・用量が設定されたBDCX試験の全体集団において、Basalインスリンの投与を受けていな

60) BDCL 試験の試験デザインは以下のとおり。
試験デザイン：IDeg を対照薬とした無作為化非盲検並行群間比較試験
対象集団及び目標症例例数：18 歳以上 75 歳以下の 2 型糖尿病患者であり、目標症例数は 250 例とされた。
用法・用量：本薬は週 1 回、IDeg は 1 日 1 回、皮下投与とされた。本薬の開始用量は、ベースライン時の空腹時血糖値及び体重に基づき、105～577.5 単位とされた。2 回目以降の投与量は、開始用量の 3 分の 1 量を原則として、前週の空腹時血糖値及び低血糖の発現状況に基づき適宜調節された。IDeg の開始用量は 10 単位とされ、その後は空腹時血糖値 100 mg/dL 以下を目標として適宜調節された。

い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及び7.R.2参照）。

また、BDCX試験での、東アジア人部分集団及び日本人部分集団における、投与量調節アルゴリズム別でのベースラインから投与52週時までのHbA1cの変化量は表80及び表81、低血糖の発現頻度は表82のとおりであり、低用量開始時の投与量調節アルゴリズムが選択された場合においても、本剤はIDegと同程度の有効性が期待でき、いずれの投与量調節アルゴリズムを用いた場合でも、低血糖の発現状況に大きな違いは認められなかった。

表80　東アジア人部分集団における投与量調節アルゴリズム別の
ベースラインから投与52週時までのHbA1cの変化量（BDCX試験：mITT）

評価項目	通常用量（230例）		低用量（67例）	
	本剤群	IDeg群	本剤群	IDeg群
ベースライン	8.25±0.79（117例）	8.34±0.78（112例）	7.47±0.53（32例）	7.51±0.53（35例）
投与52週時	6.83±0.81（115例）	6.96±0.84（104例）	6.57±0.48（32例）	6.79±0.57（32例）
ベースラインからの変化量[a)]	−1.42±0.08	−1.34±0.09	−0.90±0.10	−0.64±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値±標準誤差

a) 投与群、国、無作為化時のGLP-1受容体作動薬の使用の有無、無作為化時のSU薬の使用の有無、評価時点、及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としたMMRM（共分散構造は無構造）

表81　日本人部分集団における投与量調節アルゴリズム別の
ベースラインから投与52週時のHbA1cの変化量（BDCX試験：mITT）

評価項目	通常用量（99例）		低用量（45例）	
	本剤群	IDeg群	本剤群	IDeg群
ベースライン	8.28±0.69（50例）	8.28±0.61（49例）	7.46±0.55（21例）	7.42±0.57（24例）
投与52週時	6.68±0.70（49例）	6.61±0.54（47例）	6.53±0.45（21例）	6.59±0.26（22例）
ベースラインからの変化量[a)]	−1.56±0.10	−1.63±0.10	−0.92±0.10	−0.75±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値±標準誤差

a) 投与群、無作為化時のGLP-1受容体作動薬の使用の有無、無作為化時のSU薬の使用の有無、評価時点、及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としたMMRM（共分散構造は無構造）

表82　東アジア人部分集団及び日本人部分集団における投与量調節アルゴリズム別の低血糖の発現状況
（BDCX試験：投与52週間、安全性解析対象集団）

	東アジア人部分集団				日本人部分集団			
	通常用量		低用量		通常用量		低用量	
	本剤群（117 例）	IDeg 群（113 例）	本剤群（32 例）	IDeg 群（35 例）	本剤群（50 例）	IDeg 群（49 例）	本剤群（21 例）	IDeg 群（24 例）
レベル 2 又は 3 の低血糖	21.37（25）	12.39（14）	21.88（7）	22.86（8）	24.00（12）	16.33（8）	14.29（3）	20.83（5）
	0.36［42］	0.31［34］	0.28［9］	0.53［18］	0.46［23］	0.27［13］	0.19［4］	0.52［12］
レベル 3 の低血糖	0	1.77（2）	0	2.86（1）	0	2.04（1）	0	4.17（1）
	0	0.018［2］	0	0.030［1］	0	0.020［1］	0	0.043［1］
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	5.13（6）	3.54（4）	6.25（2）	0	6.00（3）	6.12（3）	4.76（1）	0
	0.09［10］	0.06［7］	0.06［2］	0	0.12［6］	0.10［5］	0.05［1］	0

上段：発現割合%（発現例数）、下段：人・年あたりの平均発現割合［発現件数］
低血糖の定義は表 57 と同じ。

以上の検討の結果、Basal インスリンによる治療を受けていない患者に対して本剤を投与する場合は、BDCX 試験の規定に準じて、以下の用量規定で本剤を投与されることが推奨され、同内容を添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することが適切である。

- 開始用量は 300 単位、2 回目の投与量 100 単位とする。
- 3 回目以降の投与量は、患者の目標血糖値に基づいて調節する。
- 体重が 60 kg 以下又は HbA1c が 7.5%以下の患者では、開始用量は 150 単位、2 回目の投与量は 50 単位とする。

なお、インスリン製剤以外の他の糖尿病用薬との併用は、本剤の作用特性を考慮の上で、慎重に行う旨も併せて注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。第 II 相試験の結果に基づく検討等を踏まえると、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（BDCX 試験）において、本剤の開始用量を 300 単位、2 回目の投与量を 100 単位と設定したことは妥当と考える。また、申請者の説明を踏まえると、BDCX 試験において、体重 60 kg 以下又は投与開始時に HbA1c 7.5%以下の日本人参加者では、開始用量を 150 単位とすること等、用量を減量し、異なる投与量調節アルゴリズムでの投与を可能と設定したことも妥当と考える。BDCX 試験の結果、本剤投与後に IDeg と同程度の有効性が認められ安全性は許容可能であり、また、BDCX 試験でのいずれの投与量調節アルゴリズムにおいても、同様の有効性及び安全性が認められたことを確認した（表 80～表 82）。実臨床においては、インスリン製剤の開始用量やその後の用量調節は、個々の患者の状態に応じて決定されている実態があり、他の連日投与の Basal インスリン製剤では明確な開始用量は規定されていない。しかしながら、本剤は、他のインスリン製剤とは半減期が大きく異なることから、BDCX 試験における用法・用量の設定に準じて、インスリン治療歴のない患者に対する本剤の投与を開始する際には、開始用量は 300 単位、2 回目の投与量は 100 単位を目安にすること、その後は患者の状態に応じて適宜増減すること、また、患者のベースラインの体重や HbA1c に応じて、低血糖の発現が考慮される場合には、開始用量を 150 単位、2 回目の投与量を 50 単位とすることも可能であることを情報提供することが適切と考える。

7.R.5.4　他のBasalインスリンからの切替え時における推奨用量について

申請者は、以下のように説明している。Basalインスリンにより治療中及びBasal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病患者それぞれを対象としたBDCU試験及びBDCV試験では、本剤の開始用量は、無作為化1週間前の空腹時血糖値の中央値に基づき、以下のとおりに設定された。

- 無作為化1週間前の空腹時血糖値（SMBG）の中央値が120 mg/dL超の場合、導入期におけるBasalインスリンの1日投与量の7倍量をさらに3倍量負荷する。
- 無作為化1週間前の空腹時血糖値（SMBG）の中央値が120 mg/dL以下の場合、導入期におけるBasalインスリンの1日投与量の7倍量とする。

投与2週目の用量は、上記のいずれの場合でも、導入期のBasalインスリンの1日投与量の7倍量とされ、その後は投与3～13週目は毎週、投与14週目以降は4週ごとに、投与量調節アルゴリズム（表30及び表38参照）に従って、5～40単位の範囲で本剤を調節することとした。

無作為化 1 週間前の空腹時血糖値の中央値が 120 mg/dL 超の場合には、Basal インスリンの投与を受けていない 2 型糖尿病患者における用法・用量と同様に、速やかに血中の本薬曝露量を定常状態へと到達させ、本剤に切替え後の一時的な高血糖のリスクを最小化させ、良好な血糖コントロールを確保するため、3 倍量負荷することが適切と判断した（7.R.5.3 参照）。一方で、無作為化 1 週間前の空腹時血糖値の中央値が 120 mg/dL 以下の場合、3 倍量負荷による低血糖の発現リスクを最小限に抑えるため、3 倍量負荷は行わないこととした。

なお、導入期における Basal インスリンの 1 日投与量の 7 倍量から本剤の投与量を算出する場合は、10 の倍数になるように四捨五入した。また、試験開始前に 1 日 2 回投与の NPH インスリン又は IGlar（300 単位/mL）を投与されていた患者では、両薬剤は他のインスリンと薬物動態プロファイルが異なり、実臨床においてこれらの薬剤から連日投与の Basal インスリン製剤に切り替える際には切替前の 80%量を投与することが推奨されていること（Ann Med 2021; 53: 998-1009 等）も参考に、これらの薬剤の 80%量を「導入期における Basal インスリンの 1 日投与量」として本剤の開始用量等を算出した。

上記の用法・用量が設定されたBDCU試験及びBDCV試験の本剤群において、3倍量負荷の有無別の本剤の投与量及びHbA1cの推移が評価された（図17及び図18）。その結果、初回の3倍量負荷が行われた参加者集団で、それ以後も3倍量負荷が行われていない参加者集団に比較して本剤投与量は多かった。また、3倍量負荷の有無別での試験期間中の平均HbA1cの推移は、3倍量負荷の有無により大きな差異は認められなかった。

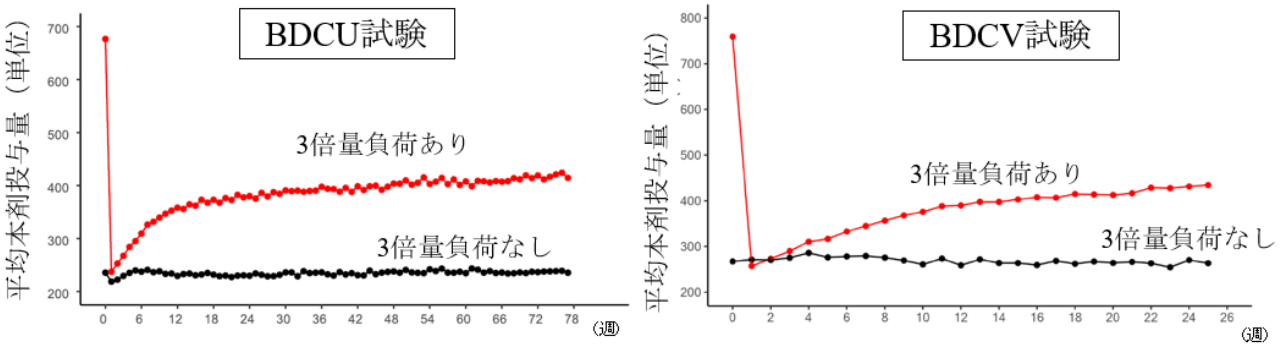


図17　3倍量負荷の有無別の本剤の投与量（左図：BDCU試験、右図：BDCV試験、いずれも薬物動態解析対象集団）

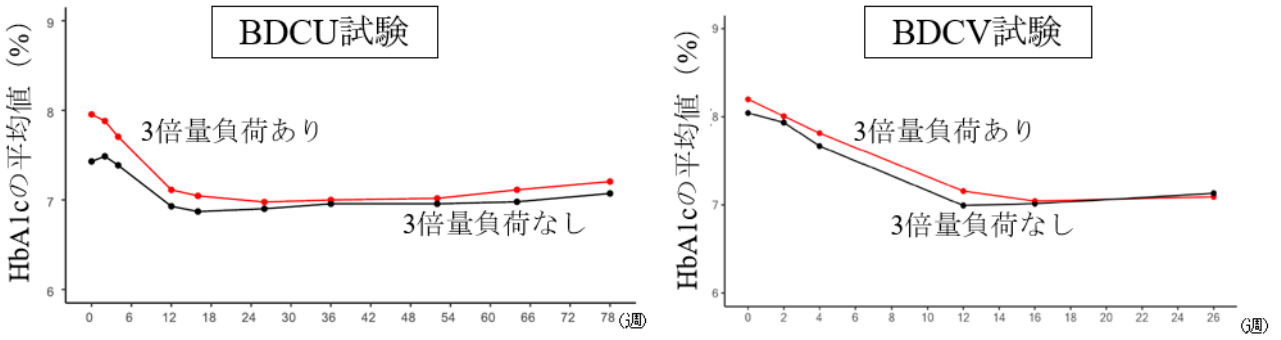


図18　3倍量負荷の有無別のHbA1cの推移（左図：BDCU試験、右図：BDCV試験、いずれも薬物動態解析対象集団）

さらに、3倍量負荷の有無別での試験期間中の低血糖の発現状況は表83のとおりであり、3倍量負荷を行うことにより低血糖の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

表83　3倍量負荷の有無別における低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

試験	BDCU 試験				BDCV 試験	
集団	全体集団		日本人部分集団		全体集団	
3 倍量負荷の有無（例数）	有（452 例）	無（196 例）	有（66 例）	無（21 例）	有（292 例）	無（73 例）
レベル 2 又は 3 の低血糖	23.45（106）	26.53（52）	10.61（7）	23.81（5）	52.74（154）	67.12（49）
レベル 3 の低血糖	0.44（2）	1.02（2）	0	0	1.37（4）	1.37（1）

発現割合%（発現例数）
いずれの試験も投与 0～26 週間が評価対象期間とされた。
低血糖の定義は表 57 と同じ

BDCU 試験及び BDCV 試験の結果から、連日投与の Basal インスリンから本剤に切り替える際に、空腹時血糖値に基づき、開始用量に対して 3 倍量負荷の有無を適宜選択することで、その後の HbA1c の推移は良好に推移し、また、3 倍量負荷を行った場合でも低血糖が増加する傾向も認められなかった。したがって、3 倍量負荷を適切に行うことは、他剤から本剤に切り替える際の有効性及び安全性の観点から適切であると考えられる。

以上の検討の結果、連日投与の Basal インスリン製剤から本剤に切り替える際には、BDCU 試験及び BDCV 試験の規定に準じて、以下の用量規定で本剤を投与することが推奨され、同内容を添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することが適切である。

- 本剤開始前に投与していた Basal インスリン製剤の 1 日投与量の 7 倍量を用量目安とする。
- 切替え時の開始用量は、1 日投与量の 7 倍量をさらに 3 倍量とした値が推奨される。ただし、空腹時血糖値が 120 mg/dL 以下の場合には、3 倍量負荷は推奨されない。
- 2 回目の投与量は、本剤開始前に投与していた Basal インスリン製剤の 1 日投与量の 7 倍量とする。
- 3 回目以降の投与量は、患者の目標血糖値に基づいて調節する。

また、本剤は、他のインスリン製剤よりも半減期が長いことや、用法・用量が既存のインスリン製剤とは異なることから、以下の点も併せて注意喚起することが適切である。

- 本剤に切り替える際には、切替時及びその後数週間は血糖モニタリングを十分に行い、併用する Bolus インスリンや他の糖尿病薬の用量も調節が必要となる可能性があること
- 3 倍量負荷を行い、2 回目以降も 3 倍量負荷を行った場合や、誤って 1 週間に複数回投与した場合は、血糖モニタリングを十分に行うこと。また、誤って 1 週間に複数回投与した場合は、次回の投与は行わず、重症低血糖の発現の有無等を評価し、患者の状態を注意深く観察した後に投与を再開すること

なお、BDCU 試験及び BDCV 試験は、既存の週 1 回投与の Basal インスリン製剤である IIco 製剤が承認される前に実施していたため、他の週 1 回投与の Basal インスリン製剤から本剤への切替えに関するデータは得られていないことから、添付文書において、当該データは得られていない旨を情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。他の Basal インスリン製剤から週 1 回投与製剤である本剤への切替えに際して目安とする本剤の用量について、本剤の 1 単位は、他の Basal インスリンの 1 単位と同等の生物学的活性となるように設定されていることから（7.R.5.1 参照）、BDCU 試験及び BDCV 試験では本剤の開始前に投与されていた Basal インスリンの 1 日投与量の 7 倍量と設定したことは妥当と考えられる。また、本剤の開始用量について、申請者の説明を踏まえると、BDCU 試験及び BDCV 試験において無作為化 1 週間前の空腹時血糖値に応じて 3 倍量負荷の有無を決定することとしたことも理解できる。

以上の設定に基づき実施された BDCU 試験及び BDCV 試験の結果、本剤投与により有効性が確認され、安全性は許容可能であった。また、これらの試験において、3 倍量負荷を行った集団においては、3 倍量負荷を行わない集団と比較してその後の Basal インスリンの使用量が多い傾向が認められたものの、3 倍量負荷の有無で HbA1c の変化量は試験期間を通じて同程度であり、また、試験期間中における低血糖の発現状況に差異は認められなかった。したがって、本薬の半減期等も考慮して本剤への切替時に一時的な血糖値の上昇を回避するために、空腹時血糖値に基づいて初回投与のみ 3 倍量負荷を行うことは適切と考えられ、申請者の提示する開始用量の設定は妥当と考える。

ただし、実臨床において、インスリン製剤の開始用量は個々の患者の状態に応じて決定されている実態があり、既存の連日投与の Basal インスリン製剤において、他剤からの切替え時に開始用量のみ増量を規定されている製剤はなく、また、類薬である IIco 製剤における連日投与の Basal インスリン製剤から切り替える際の推奨用量は「Basal インスリンの 1 日投与量の 7 倍量を 1.5 倍した量」とされており、本剤とは異なる設定である。したがって、添付文書においては、本剤への切替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ことに加え、3 倍量負荷を行った後に 2 回目以降も誤って 3 倍量負荷を行わない旨、誤って 2 回目以降にも 3 倍量を投与された場合等には血糖モニタリングを十分に行う旨等、投薬過誤に関する注意喚起も行う必要がある。また、本剤の推奨される投与方法は IIco 製剤とも異なることから、医療従事者や患者が投与方法等について混同しないよう、添付文書に加えて情報提供資材等を用いて十分に注意喚起する必要がある。さらに、IIco 製剤から本剤への切替えについて、実臨床で IIco 製剤から本剤への切替えが行われる可能性は否定できず、また、例えば連日投与の Basal インスリン製剤からの切替え時と同様に、空腹時血糖値に基づき 3 倍量負荷の有無を設定することが適切であるのか等、推奨できる投与方法が現時点では提示できないことから、IIco 製剤から本剤への切替え時のデータが得られていないこと、及び切り替える際には注意深く血糖をモニタリングする必要がある旨等を注意喚起することが必要である。さらに、製造販売後において IIco 製剤からの切替例に関する情報が得られた場合には、適切に情報収集を行い、得られた情報等に応じて適切な対応を行う必要がある。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

7.R.6　特別な背景を有する患者集団について

7.R.6.1　腎機能障害を有する患者

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験である BDCX 試験、BDCU 試験及び BDCV 試験では、eGFR が 20 又は 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者は除外された。これらの試験におけるベースラインの eGFR[15)]（mL/min/1.73 m^2）が 90 以上、60 以上 90 未満、30 以上 60 未満、30 未満の有害事象の発現状況は表 84 のとおりであり、eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満の部分集団の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、いずれの試験及び投与群においても、eGFR の低下に応じて有害事象の発現割合が明らかな高値を示す傾向は認められなかった。

表 84　各第 III 相試験における eGFR 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
		本剤群	IDeg 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群
例数	90 以上	252	261	298	161	195	187
	90 未満 60 以上	170	159	250	115	122	117
	60 未満 30 以上	42	38	96	51	47	58
	30 未満	2	4	4	1	1	3
すべての有害事象	90 以上	75.0（189）	76.2（199）	74.5（222）	62.1（100）	49.2（96）	50.3（94）
	90 未満 60 以上	68.2（116）	73.6（117）	72.4（181）	72.2（83）	54.1（66）	47.9（56）
	60 未満 30 以上	73.8（31）	60.5（23）	83.3（80）	62.7（32）	70.2（33）	63.8（37）
	30 未満	100.0（2）	50.0（2）	100.0（4）	100.0（1）	100.0（1）	66.7（2）
重篤な有害事象	90 以上	8.7（22）	8.4（22）	16.1（48）	11.2（18）	3.6（7）	4.3（8）
	90 未満 60 以上	7.6（13）	8.2（13）	13.2（33）	12.2（14）	8.2（10）	6.8（8）
	60 未満 30 以上	14.3（6）	7.9（3）	19.8（19）	5.9（3）	17.0（8）	8.6（5）
	30 未満	0	0	0	100.0（1）	0	66.7（2）

発現割合%（発現例数）

BDCX 試験、BDCU 試験及び BDCV 試験における eGFR 別の低血糖の発現状況は表 85 のとおりであり、いずれの試験及び投与群においても、eGFR の低下に応じて発現割合が明らかな高値を示す傾向は認められなかった。

表 85　各第 III 相試験における eGFR 別の低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
		本剤群	IDeg 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群
例数	90 以上	252	261	298	161	195	187
	90 未満 60 以上	170	159	250	115	122	117
	60 未満 30 以上	42	38	96	51	47	58
	30 未満	2	4	4	1	1	3
レベル 2 又は 3 の低血糖	90 以上	28.97（73）	22.22（58）	42.62（127）	37.27（60）	54.87（107）	57.75（108）
	90 未満 60 以上	25.88（44）	20.75（33）	35.60（89）	38.26（44）	51.64（63）	49.57（58）
	60 未満 30 以上	30.95（13）	23.68（9）	48.96（47）	37.25（19）	68.09（32）	60.34（35）
	30 未満	0	50.0（2）	100.0（4）	0	100.0（1）	66.67（2）
レベル 3 の低血糖	90 以上	0	0.77（2）	0.67（2）	0.62（1）	1.03（2）	0
	90 未満 60 以上	0	2.52（4）	0.80（2）	0.87（1）	2.46（3）	1.71（2）
	60 未満 30 以上	0	0	2.08（2）	0	0	6.90（4）
	30 未満	0	0	0	0	0	0
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	90 以上	5.95（15）	4.98（13）	9.40（28）	10.56（17）	14.87（29）	20.86（39）
	90 未満 60 以上	2.94（5）	4.40（7）	5.60（14）	11.30（13）	13.11（16）	17.09（20）
	60 未満 30 以上	7.14（3）	7.89（3）	12.50（12）	5.88（3）	23.40（11）	24.14（14）
	30 未満	0	0	25.0（1）	0	100.0（1）	33.33（1）

発現割合%（発現例数）
BDCX 試験は投与 0～52 週間、BDCU 試験は投与 0～78 週間、BDCV 試験は投与 0～26 週間が評価対象期間とされた。
低血糖の定義は表 57 と同じ。

本薬の PPK 解析では、本薬 350 単位を週 1 回反復皮下投与したときの、腎機能正常患者に対する軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者における AUC_{tau} の平均比は、初回投与時でそれぞれ 1.04、1.06 及び 1.07、定常状態時でそれぞれ 1.25、1.50 及び 1.77 と推定されており（6.2.2 参照）、反復皮下投与により腎機能障害を有する患者では AUC_{tau} が上昇する傾向が認められた。本薬は通常のタンパク質と同様に構成アミノ酸に分解されて消失すると推定されるため（4.2.2 参照）、PPK 解析の結果から腎機能障害を有する患者で本薬の曝露量（AUC_{tau}）が上昇したと推定された理由は不明であるものの、以上の第 III 相試験の結果を踏まえると、腎機能障害の合併により、本剤投与時の安全性への明らかな懸念は認められておらず、腎機能障害を合併している患者に対する特別な用量調節は不要と考える。ただし、重度腎機能障害を合併している患者に対して本剤を投与した情報は限られていることに加え、既存のインスリン製剤では同患者に対する注意喚起がなされていることを考慮すると、既存のインスリン製剤と同様に、重篤な腎機能障害を有する患者においては低血糖を起こしやすい旨を添付文書で注意喚起することが適切である。

機構は、以下のように考える。PPK 解析では、腎機能障害を有する患者において、通常の腎機能を有する患者と比較して本薬の曝露量が増加すると推定されており、その理由は明確にされていない。PPK 解析での当該シミュレーションでは、本薬の初回投与時には各集団の本薬の曝露量は同程度であり、その後、固定用量を反復投与することで、定常状態時に腎機能障害を有する患者で曝露量が上昇する傾向が推定されている。また、申請者は、第 III 相試験におけるベースライン時の eGFR 別の検討から、eGFR の低下に応じて有害事象の発現割合が明らかな高値を示す傾向は認められなかったと説明していることについて、各第 III 相試験では eGFR（ mL/min/1.73 m^2）が 20 又は 30 未満の患者は除外されており、厳密に腎機能別の安全性の比較を行うことは困難であるものの、eGFR（ mL/min/1.73 m^2）が 30 以上 60 未満の患者集団では、60 以上の集団に比較して有害事象の発現割合が高い傾向が認められている。実臨床では患者の血糖値に基づいて、適宜、減量を含む用量調節が行われることも考慮すると、腎機能障害を有する患者に対して投与を制限する必要性は低いと考えるものの、以上の結果を踏まえると、腎機能障害を合併する患者に対しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与量を調節する旨等を注意喚起する

ことが適切と考える。さらに、重度腎機能障害を合併している患者に対する本剤投与時の情報は限られていること等も踏まえ、既存のインスリン製剤と同様に、重篤な腎機能障害を有する患者に対する注意喚起を行うことが適切である。

7.R.6.2　肝機能障害を有する患者

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験である BDCX 試験、BDCU 試験及び BDCV 試験では急性肝炎、慢性肝炎若しくはその他の肝疾患の明らかな兆候若しくは症状を認める、又は肝酵素の高値[22)]を認める患者は除外された。これらの試験における肝機能障害の有無別（ベースライン時の ALT 又は AST のいずれかが正常値上限を超える場合に肝機能障害ありと定義）の有害事象の発現状況は表 86 のとおりであり、肝機能障害の有無による明らかな違いは認められなかった。

表 86　各第 III 相試験における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	肝機能障害の有無	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
		本剤群	IDeg 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群
例数	有	102	106	74	35	48	59
	無	364	356	574	293	317	306
すべての有害事象	有	74.5（76）	78.3（83）	78.4（58）	68.6（24）	54.2（26）	49.2（29）
	無	72.0（262）	72.5（258）	74.7（429）	65.5（192）	53.6（170）	52.3（160）
重篤な有害事象	有	6.9（7）	9.4（10）	17.6（13）	14.3（5）	4.2（2）	5.1（3）
	無	9.3（34）	7.9（28）	15.2（87）	10.6（31）	7.3（23）	6.5（20）

発現割合%（発現例数）

BDCX 試験、BDCU 試験及び BDCV 試験における肝機能障害の有無別の低血糖の発現状況は表 87 のとおりであり、いずれの投与群においても、肝機能障害を有する場合に低血糖の発現割合が明らかな高値を示す傾向は認められなかった。

表 87　各第 III 相試験における肝機能障害の有無別の低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

	肝機能障害の有無	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
		本剤群	IDeg 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群
例数	有	102	106	74	35	48	59
	無	364	356	574	293	317	306
レベル 2 又は 3 の低血糖	有	20.59（21）	21.70（23）	33.78（25）	28.57（10）	50.00（24）	50.85（30）
	無	29.95（109）	22.19（79）	42.16（242）	38.57（113）	56.47（179）	56.54（173）
レベル 3 の低血糖	有	0	1.89（2）	1.35（1）	0	0	1.69（1）
	無	0	1.12（4）	0.87（5）	0.68（2）	1.58（5）	1.63（5）
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	有	2.94（3）	3.77（4）	5.41（4）	8.57（3）	12.50（6）	20.34（12）
	無	5.49（20）	5.34（19）	8.89（51）	10.24（30）	16.09（51）	20.26（62）

発現割合%（発現例数）
BDCX 試験は投与 0～52 週間、BDCU 試験は投与 0～78 週間、BDCV 試験は投与 0～26 週間が評価対象期間とされた。
低血糖の定義は表 57 と同じ。

以上の検討結果より、肝機能障害の合併により、本剤投与時の安全性への明らかな影響は認められず、肝機能障害を合併する患者に対する特別な用量調節は不要と考える。ただし、第 III 相試験では重度の肝機能障害を合併している患者は除外されており、本剤の投与経験はないことや、既存のインスリン製剤では同患者に対する注意喚起がなされていることを考慮し、既存のインスリン製剤と同様に、重篤な肝機能障害を有する患者においては低血糖を起こしやすい旨を添付文書で注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。本剤の第 III 相試験では明らかな肝機能障害を有する患者は除外されていたものの、ベースライン時における一定の肝酵素上昇が認めた場合を肝機能障害と定義した際の肝機能障害の有無別の検討からは、肝機能障害を有する場合に有害事象及び低血糖の発現頻度が高くなる傾

向は認められなかった。したがって、肝機能障害を合併する患者において本剤の用量調節は不要とする申請者の方針は妥当と考えるが、重度肝機能障害を合併している患者への本剤の投与経験はないことから、既存のインスリン製剤と同様に、重篤な肝機能障害を有する患者に対する注意喚起を行うことが適切である。

7.R.6.3　高齢者

申請者は、以下のように説明している。BDCX 試験、BDCU 試験及び BDCV 試験における年齢別の有害事象の発現状況は表 88 のとおりであり、75 歳以上の部分集団の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、各部分集団において本剤群と対照群で有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 88　各第 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	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
		本剤群	IDeg 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群
例数	65 未満	331	341	400	195	265	243
	65 以上 75 未満	119	102	207	112	83	99
	75 以上	16	19	41	21	17	23
すべての有害事象	65 未満	72.5（240）	75.4（257）	73.2（293）	62.1（121）	49.4（131）	49.4（120）
	65 以上 75 未満	73.9（88）	68.6（70）	77.3（160）	70.5（79）	63.9（53）	55.6（55）
	75 以上	62.5（10）	73.7（14）	82.9（34）	76.2（16）	70.6（12）	60.9（14）
重篤な有害事象	65 未満	7.9（26）	8.5（29）	14.0（56）	6.2（12）	5.7（15）	7.0（17）
	65 以上 75 未満	10.1（12）	6.9（7）	16.9（35）	14.3（16）	9.6（8）	5.1（5）
	75 以上	18.8（3）	10.5（2）	22.0（9）	38.1（8）	11.8（2）	4.3（1）

発現割合%（発現例数）

BDCX 試験､BDCU 試験及び BDCV 試験における年齢別の低血糖の発現状況は表 89 のとおりであり、75 歳以上の部分集団の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、各部分集団において低血糖の発現割合が著しい高値を示す傾向は認められなかった。

表 89　各第 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	BDCX 試験		BDCU 試験		BDCV 試験	
		本剤群	IDeg 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群
例数	65 未満	331	341	400	195	265	243
	65 以上 75 未満	119	102	207	112	83	99
	75 以上	16	19	41	21	17	23
レベル 2 又は 3 の低血糖	65 未満	26.59（88）	22.29（76）	41.25（165）	39.49（77）	57.36（152）	55.56（135）
	65 以上 75 未満	34.45（41）	21.57（22）	43.96（91）	32.14（36）	46.99（39）	58.59（58）
	75 以上	6.25（1）	21.05（4）	26.83（11）	47.62（10）	70.59（12）	43.48（10）
レベル 3 の低血糖	65 未満	0	0.88（3）	0.25（1）	0.51（1）	1.89（5）	1.23（3）
	65 以上 75 未満	0	1.96（2）	1.93（4）	0	0	3.03（3）
	75 以上	0	5.26（1）	2.44（1）	4.76（1）	0	0
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	65 未満	5.14（17）	4.99（17）	9.75（39）	11.28（22）	16.60（44）	23.46（57）
	65 以上 75 未満	5.04（6）	3.92（4）	6.76（14）	6.25（7）	10.84（9）	15.15（15）
	75 以上	0	10.53（2）	4.88（2）	19.05（4）	23.53（4）	8.70（2）

発現割合%（発現例数）
BDCX 試験は投与 0～52 週間、BDCU 試験は投与 0～78 週間、BDCV 試験は投与 0～26 週間が評価対象期間とされた。
低血糖の定義は表 57 と同じ。

以上の検討結果より、有害事象及び低血糖の発現状況に年齢の違いが影響する傾向は認められず、高齢者に対する特別な用量調節は不要と考えるものの、添付文書においては、既存のインスリン製剤同様に、高齢者は生理機能が低下していることが多く、低血糖が発現しやすいため、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ことが適切である。

機構は、以下のように考える。本剤の第 III 相試験における年齢別の検討から、各部分集団で有害事象及び低血糖の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。しかしながら、75 歳以上の患者に対する本剤の投与経験が限られているため、現時点では、添付文書において、既存のインスリン製剤と同様に、高齢者に対する注意喚起を行うとする申請者の方針は適切である。

7.R.7　製造販売後の検討事項について

7.R.7.1　追加の医薬品リスク最小化活動について

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（BDCX 試験及び BDCU 試験）及び海外第 III 相試験（BDCV 試験）における、投薬過誤[61)]の発現状況は表 90 のとおりであった。

表 90　投薬過誤の発現状況（安全性解析対象集団）

BDCX 試験				BDCU 試験				BDCV 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（466 例）	IDeg 群（462 例）	本剤群（71 例）	IDeg 群（73 例）	本剤群（648 例）	IDeg 群（328 例）	本剤群（87 例）	IDeg 群（44 例）	本剤群（365 例）	IGlar 群（365 例）
0.9（4）	0.6（3）	0	0	2.3（15）	0	2.3（2）	0	1.1（4）	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

これらの試験で報告された本剤群の投薬過誤症例 23 例のうち、14 例は医師による過誤（投与量調節アルゴリズムで推奨された投与量の 3 倍量を誤って投与した等）、9 例は参加者による過誤（参加者が、指示された用量の 3 倍量を誤って投与した等）であった。投薬過誤の後に 11 例で低血糖を認め、うち 1 例は重症低血糖を呈し、他の 1 例は持続性かつ再発性の低血糖を発現した。当該 2 例では、医師による投与量計算の誤りが複数回にわたって繰り返されていた[62)]。

また、BDCU 試験及び BDCV 試験ではベースライン時の空腹時血糖値に基づき初回投与時の 3 倍量負荷の有無が規定されていたが、3 倍量負荷時の投与量を誤って算出し、推奨される用量の 65～67%下回る用量で投与された参加者が、BDCU 試験の本剤群で 0.4%（2/466 例）、BDCV 試験で 0.3%（1/365 例）に認められた。当該 3 例でのベースライン時から投与 26 週時までの空腹時血糖値は表 91 のとおりであった。

表 91　誤って 3 倍量負荷されなかった参加者における空腹時血糖値の推移

		BDCU 試験		BDCV 試験
		症例 1	症例 2	症例 3
組入れ時の年齢・性別		5[redacted]歳女性	6[redacted]歳女性	6[redacted]歳女性
空腹時血糖値（mg/dL）	ベースライン時	126.5	133.4	129.6
	投与 1 週後	239.8	174.5	226.3
	投与 2 週後	282.6	177.4	139.3
	投与 26 週時	247.1	107.9	114.9

投薬過誤の発現割合が対照群よりも本剤群で高かった原因は、①本剤が週 1 回投与であること、②初回投与時に一部の患者では 3 倍量負荷が必要であること、③前週の空腹時血糖値や治験開始前の Basal インスリン製剤の投与量により治験薬の増減幅が異なること等に対する、医師及び参加者の認識が不足していた可能性が考えられた。

61) SMQ「投薬過誤（狭域及び広域）」に該当する事象のうち、複数回投与を示唆する重大な治験実施計画書の逸脱の基準を満たす事例とされた。

62) 重症低血糖の 1 例では、投与 2 回目に推奨される投与量の 3 倍超の用量が、投与 3 回目に推奨される投与量の 2.7 倍量の用量が投与された。持続性かつ再発性の低血糖の 1 例では、投与 2 回目に推奨される投与量の 2.6 倍量の用量が、投与 3 回目に推奨される投与量の 2.5 倍の用量が投与された。

以上の状況を踏まえ、添付文書において本剤の用法・用量に関連する注意を注意喚起することに加えて、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材及び患者向け資材を用意し、本剤は週 1 回投与製剤であることや、初回の 3 倍量負荷の有無及び 2 週目以降の用量調節方法、投薬過誤や低血糖発生時の対処方法等について十分に注意喚起を行う予定である。

さらに、本剤は連日投与の Basal インスリン製剤や IIco 製剤とは異なり、2 型糖尿病にのみ効能・効果を有することから（7.R.4 参照）、誤って 1 型糖尿病の患者に投与されないよう、医療従事者向け資材等にも注意喚起を行い、さらに製品包装及びラベルデザインの工夫を行い、本剤の製品包装（外箱）に「2 型糖尿病用」である旨を明記し、医療従事者及び患者が視覚的に識別できるようにする予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の適正な使用にあたり、添付文書での注意喚起に加えて、医療従事者向け資材、患者向け資材等を用いて情報提供を行うとの申請者の方針は適切と考える。また、本剤は他の Basal インスリン製剤とは異なり、2 型糖尿病にのみ適応を有することから、包装や資材等を用いて適切に注意喚起するとの申請者の方針は適切である。

一方で、本剤はベースライン時の空腹時血糖値の値に基づき 3 倍量負荷の有無が規定されている点や、2 型糖尿病にのみ適応を有する点は、既存の週 1 回投与の Basal インスリン製剤である IIco 製剤とも異なる。臨床試験においても、実際に投薬過誤により重症低血糖や再発性の低血糖を認めた参加者、また、3 倍量負荷を誤って行わずに高血糖を認めた参加者も認められたことから、十分な注意喚起を行う必要がある。添付文書の記載内容や資材における注意喚起も含めたリスク最小化活動の内容については、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

7.R.7.2　追加の医薬品安全性監視活動について

申請者は、以下のように説明している。本剤の臨床試験成績や用法・用量等を踏まえると、本剤の安全性検討事項として「低血糖」及び「投薬過誤」を設定することが適切である。これらの安全性検討事項に対して、以下の点を考慮すると、製造販売後において明らかにすべきリサーチ・クエスチョンはないため、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動は行わず、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集を行うことが適切であると考える。

- 低血糖はインスリン製剤に共通の特定されたリスクで、第 III 相試験における本剤群での低血糖の発現状況に対照群と大きく異なる傾向は認められておらず、他のインスリン製剤と特徴が異なるような本剤に特有のリスクは認められていないこと（7.R.2.1 参照）
- 本剤の第 III 相試験における投薬過誤の発現状況は、対照群と比較して本剤群で高かったものの（7.R.7.1 参照）、その原因は本剤が週 1 回投与であることや開始用量のみ増量が必要であること等、連日投与の Basal インスリン製剤とは異なる用法・用量であることが原因の 1 つと考えられ、この点については市販後に明らかにすべきリサーチ・クエスチョンはなく、適切なリスク最小化活動を行うことが重要であること

なお、通常の医薬品安全性監視活動においても、投薬過誤が認められた場合には、低血糖等の有害事象の発現有無にかかわらず、その後の詳細情報を入手し、追加の安全確保措置等が必要がないかを評価する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績や本剤の特性等を踏まえると、本剤の安全性検討事項として「低血糖」及び「投薬過誤」を設定することは妥当と考える。

低血糖については、第 III 相試験の結果等を踏まえると、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比較して大きな懸念を示唆する情報は得られておらず、市販後において明らかにすべき課題はないものと考えられる。投薬過誤については、製造販売後調査等を行って明らかにすべき事項は現時点ではなく、添付文書での注意喚起に加え、医療従事者向け資材及び患者向け資材の配布や市販直後調査における情報提供等の適切な追加のリスク最小化活動の実施が重要と考える。また、製造販売後において、投薬過誤が認められた場合には、その後の詳細情報を入手し、追加の措置要否を検討するとの申請者の方針は適切と考える。

以上より、現時点では、提案された安全性検討事項に対して追加の医薬品安全性監視活動は行わないとする申請者の方針は妥当と考えるが、製造販売後調査の要否については、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（CTD5.3.5.1.4）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必要な 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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は週 1 回の投与が可能なインスリン製剤であり、インスリン療法が必要な 2 型糖尿病患者における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

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

（修正反映版）

審査報告（2）

令和 8 年 8 月 13 日

申請品目

［販　売　名］　オンスイク注ミリオペン総量 1500 単位
［一　般　名］　インスリン　エフシトラ　アルファ（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］　令和 7 年 11 月 28 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した有効性及び臨床的位置付けに関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.1　安全性について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.2　安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に以下の意見が出された。

- 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 I 相試験（BDCI 試験）において、24 時間絶食後に本剤又は IGlar を投与した際のレベル 2 の低血糖の発現割合は、本剤群で IGlar 群よりも高い傾向が認められており（審査報告（1）7.R.2.1 参照）、実臨床では、食事が不規則な患者や無自覚低血糖を起こしやすい患者等に対して本剤が処方される可能性がある。したがって、低血糖の注意喚起に関して、低血糖発生時の自覚症状や発現後の措置内容を注意喚起するのみでなく、食欲不振時等においては本剤投与後に低血糖のリスクが上昇する可能性があることを情報提供し、低血糖を繰り返す場合には他の連日投与の Basal インスリン製剤に切り替えることを検討する旨を周知することが重要と考える。

機構は、以上の「7.R.2　安全性について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、用法・用量に関連する注意を以下のように設定し、食事が適切に摂取できていない患者や低血糖を繰り返し発現している患者等に対しては、本剤の投与適否を慎重に検討する必要があることを医療従事者向け資材で適切に情報提供するように申請者に依頼し、申請者は適切に対応した。

［用法・用量に関連する注意］（関連する内容のみ抜粋）

本剤投与中は慎重に血糖モニタリングを行いながら、患者の状態を注意深く観察し、投与量を調整すること。適切な血糖コントロールが得られない場合には、連日投与の Basal インスリン製剤等を用いたインスリン治療に変更すること。

1.2　効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.4　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。他に以下の意見が出された。

- 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（BDCY 試験）では、IDeg 群と比較して本剤群で、レベル 3 の低血糖の発現割合が高く発現件数が多かったこと（審査報告（1）7.R.4 参照）を踏まえると、1 型糖尿病患者に病態が近いインスリン依存状態の 2 型糖尿病患者に本剤を投与した場合にも、低血糖が多く発現する可能性がある。

機構は、以上の「7.R.4　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・効果を申請者案のとおり「インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病」とし、効能・効果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。

［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］（関連する内容のみ抜粋）

本剤は 1 型糖尿病の患者に対して使用しないこと。また、インスリン分泌能が著しく低下した 2 型糖尿病患者に対しても、本剤の適用の可否を慎重に判断すること。成人の 1 型糖尿病患者を対象とした 52 週間の臨床試験において、重症低血糖（レベル 3）の発現割合は、インスリン デグルデク群と比較して本剤群で高かった。

1.3　用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.5　用法・用量について」に関する機構の判断は、概ね専門委員から支持されたものの、添付文書における注意喚起に関して以下の意見が出された。

- 本剤から連日投与の Basal インスリン製剤への切替えに際して、機構は、本剤の投与終了後の「空腹時血糖値の上昇傾向」の基準となる数値や、推奨される Basal インスリン製剤の開始用量も併せて情報提供することが適切と考える旨を説明している。一方、実臨床では、個々の患者の空腹時血糖値や本剤の投与量、本剤から切り替えて使用する Basal インスリン製剤の種類等により、投与開始のタイミングや目安となる空腹時血糖値は異なると考えられる。したがって、個々の患者の状況に応じて、適切なタイミングかつ投与量で他の Basal インスリン製剤が開始できるような注意喚起とすることが望ましい。
- インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした BDCX 試験における開始用量について、日本人を含む東アジア人部分集団では、低血糖の発現リスクを考慮し、スクリーニング時の体重が 60 kg 以下又は HbA1c が 7.5%以下の参加者に対して、医師の判断により低用量（本剤の開始用量は 150 単位、本剤の投与 2 週目の用量は 50 単位、IDeg の開始用量は 5 単位）で開始すること、及び低用量開始時の投与量調節アルゴリズムを用いることが可能と規定されていた（審査報告（1）

7.R.5.3 参照）。したがって、実臨床においても低用量開始時の投与量調節アルゴリズムが適切に選択できるよう、BDCX 試験の規定に基づき、Basal インスリン製剤の投与を受けていない患者における開始用量等の注意喚起を行うことが有用である。また、体重や HbA1c 以外の因子（食欲不振時等）によっても、低血糖の発現リスクは上昇する可能性があるため、体重及び HbA1c 以外の因子も含め、低血糖のリスクが懸念される患者全般に対して、低用量からの開始が考慮できるような注意喚起とすることが適切と考える。

機構は、以上の「7.R.5　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・用量を承認申請時の申請者案と同じく、以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意及び重要な基本的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、成人では、1 週間に 1 回皮下注射する。初期は通常 1 回 30～140 単位とし、患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 週間あたり 30～560 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

［用法・用量に関連する注意］（関連する内容のみ抜粋）

Basal インスリンの投与を受けていない患者に本剤を投与する場合は以下を参考にすること。

- 本剤の投与量は、初回（第 1 週）のみ 300 単位、2 回目（第 2 週）は 100 単位を目安とすること。ただし、低血糖のリスクが懸念される患者や、体重 60 kg 以下又は投与開始時の HbA1c 7.5%以下の患者においては、初回（第 1 週）のみ 150 単位、2 回目（第 2 週）は 50 単位を目安とすることを検討すること。初回の用量のまま、2 回目以降の投与をしないこと。
- 3 回目（第 3 週）以降の用量は、患者の目標血糖値に基づいて調整すること。用量調整は空腹時血糖値に基づいて行うことが推奨される。

連日投与の Basal インスリン製剤から本剤に変更する場合は以下を参考にすること。

- 投与開始日

本剤の初回投与は、連日投与の Basal インスリン製剤の最終投与日の翌日から行うこと。

- 推奨投与量

（1）本剤投与前の空腹時血糖値が 120 mg/dL 以下の場合

- 初回（第 1 週）及び 2 回目（第 2 週）は、週あたりの用量として、それまで連日投与していた Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍に相当する単位数を目安とすること。ただし、インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤又は 1 日 2 回投与の中間型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、それまでの 1 日総投与量の 80%の単位数の 7 倍に相当する単位数を目安とすること。
- 3 回目（第 3 週）以降の用量は、患者の目標血糖値に基づいて調整すること。用量調整は空腹時血糖値に基づいて行うことが推奨される。
- 本剤投与開始後に一過性に血糖値が上昇するおそれがあることに注意すること。

- 本剤の作用特性により十分な効果の発現までに時間を要することがあるため、高血糖が認められる場合であっても、用量調整は慎重に行うこと。

（2）本剤投与前の空腹時血糖値が 120 mg/dL 超の場合

- 初回（第 1 週）の用量は（1）項の 1 点目に示す単位数の 3 倍用量、2 回目（第 2 週）は（1）項の 1 点目に示す単位数を目安とすること。3 倍用量のまま、2 回目以降投与しないこと。
- 3 回目（第 3 週）以降の用量は、患者の目標血糖値に基づいて調整すること。用量調整は空腹時血糖値に基づいて行うことが推奨される。

- 本剤への切り替え時の注意事項
  - 初回投与後に低血糖を認めた場合には、その後の投与継続については慎重に判断し、適宜減量して投与すること。
  - 本剤への切り替え時及びその後数週間は、特に血糖モニタリングを十分に行うこと。連日投与の Basal インスリン製剤から本剤に変更する場合、本剤の作用特性により、適切な血糖コントロールが得られるまでに時間を要することがある。
  - 必要に応じて、併用する超速効型、速効型インスリン、又は他の糖尿病用薬の用量及び投与スケジュールを調整すること

［重要な基本的注意］（関連する内容のみ抜粋）

本剤は連日投与の Basal インスリン製剤と比較して消失半減期が長いため、本剤から連日投与の Basal インスリン製剤に切り替える際は、以下の点を考慮すること。

- 連日投与の Basal インスリン製剤の開始時期は、患者の空腹時血糖値の上昇が認められたことを確認した上で、適切に判断すること。
- 連日投与の Basal インスリン製剤の開始用量は、空腹時血糖値の状況に応じて低用量から設定するなど、慎重に設定すること。
- 切り替え時及びその後一定期間は特に血糖モニタリングを慎重に行うこと。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7　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、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 92 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 93 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 92　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
・低血糖 ・投薬過誤	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 93　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	・市販直後調査による情報提供 ・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

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
5	表 3	苛酷試験（温度）　「保存形態」の列 ポリカーボネート製容器及びポリプロピレンコポリマー製スクリューキャップ 苛酷試験（光）　「保存形態」の列 ポリカーボネート製容器及びポリプロピレンコポリマー製スクリューキャップ	苛酷試験（温度）　「保存形態」の列 ガラス製バイアル 苛酷試験（光）　「保存形態」の列 ポリカーボネート製容器
33	表 24	全体集団　「投与群」の列 本剤群（462 例） IDeg 群（456 例）	全体集団　「投与群」の列 本剤群（466 例） IDeg 群（462 例）
34	表 25	全体集団 IDeg 群（456 例）	全体集団 IDeg 群（462 例）
37	表 30	空腹時血糖値の中央値	空腹時血糖値の中央値 [b] b) 無作為割り付け直前 1 週間に測定された空腹時血糖値の中央値に基づき判断された。
54	4	レベル 2 の低血糖は本剤群で IGlar 群よりも多い傾向が認められたが、	レベル 2 の低血糖の発現割合は本剤群で IGlar 群よりも高い傾向が認められたが、
57	1～4	① 実際に空腹時血糖値が 120 mg/dL 超であっても、医師の判断により 3 倍量負荷を行われなかった患者 ② 初回投与前の最後の Visit 及び初回投与直前の空腹時血糖値の中央値から計算すると、空腹時血糖値は 120 mg/dL 超であった患者	① 実際に 3 倍量負荷の判断に用いられた空腹時血糖値（自己測定）が 120 mg/dL 超であっても、医師の判断により 3 倍量負荷を行われなかった患者 ② ベースライン時の空腹時血糖値は 120 mg/dL 超であったものの、3 倍量負荷の判断に用いられた空腹時血糖値（自己測定）が 120 mg/dL 以下であった可能性がある患者

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。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年と判断する。

［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、成人では、1 週間に 1 回皮下注射する。初期は通常 1 回 30～140 単位とし、患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 週間あたり 30～560 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

［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

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ACE	Affinity capture and elution	－
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AEX-HPLC	Anion exchange high performance liquid chromatography	陰イオン交換高速液体クロマトグラフィー
Akt	－（該当なし）	プロテインキナーゼ B
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{GIR}	Area under the glucose infusion rate-time curve	グルコース注入速度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the drug concentration-time curve from 0 to infinity	投与開始時から無限大時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the drug concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ h}$	Area under the drug concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後 0 から 24 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168\ h}$	Area under the drug concentration-time curve from 0 to 168 hours	投与開始後 0 から 168 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BMI	Body mass index	体格指数
BrdU	Bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害活性
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動
CGM	Continuous glucose monitoring	持続血糖測定
CH	Constant heavy（chain domain）	－
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CLB	Competitive ligand binding	競合リガンド結合法
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C_{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
C1q	Complement component 1, q subcomponent	－
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC_{50}	Effective concentration 50	50%効果濃度
EEA1	Early endosome antigen 1	初期エンドソーム抗原 1
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EGP	Endogenous Glucose Production	内因性グルコース産生
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay	酵素結合免疫吸着測定

略語	英語	日本語
E_{max}	Maximum Effect	最大効果
Fc	Fragment crystallizable	－
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FGM	Flash Glucose Monitoring	フラッシュグルコースモニタリング
GIR	Glucose infusion rate	グルコース注入速度
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
G6Pase	Glucose-6-phosphatase	グルコース-6-ホスファターゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	糖化ヘモグロビン A1c
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
hIGF-1R	human insulin-like growth factor-1 receptor	ヒトインスリン様成長因子 1 受容体
hIR	human insulin receptor	ヒトインスリン受容体
hIR-A	human insulin receptor isoform A	ヒトインスリン受容体 A 型アイソフォーム
hIR-B	human insulin receptor isoform B	ヒトインスリン受容体 B 型アイソフォーム
HLT	High level terms	高位語
IA-MS	Immunoaffinity-mass spectrometry	イムノアフィニティ質量分析
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A（R2）ガイドライン	－（該当なし）	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審第 0109 第 3 号）
ICH Q5B ガイドライン	－（該当なし）	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	－（該当なし）	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン	－（該当なし）	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
IDeg	－（該当なし）	インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）
IDet	－（該当なし）	インスリン　デテミル（遺伝子組換え）
IGF-1	Insulin-like growth factor-1	ヒトインスリン様成長因子-1
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IGlar	－（該当なし）	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
IIco	－（該当なし）	インスリン　イコデク（遺伝子組換え）
ILisp	－（該当なし）	インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）
IR	Insulin receptor	インスリン受容体
I8H-MC-BDCA 試験	－（該当なし）	BDCA 試験
I8H-MC-BDCB 試験	－（該当なし）	BDCB 試験

略語	英語	日本語
I8H-JE-BDCF 試験	－（該当なし）	BDCF 試験
I8H-MC-BDCJ 試験	－（該当なし）	BDCJ 試験
I8H-JE-BDCK 試験	－（該当なし）	BDCK 試験
I8H-MC-BDCI 試験	－（該当なし）	BDCI 試験
I8H-MC-BDCL 試験	－（該当なし）	BDCL 試験
I8H-MC-BDCM 試験	－（該当なし）	BDCM 試験
I8H-MC-BDCP 試験	－（該当なし）	BDCP 試験
I8H-MC-BDCW 試験	－（該当なし）	BDCW 試験
I8H-MC-BDCX 試験	－（該当なし）	BDCX 試験
I8H-MC-BDCU 試験	－（該当なし）	BDCU 試験
I8H-MC-BDCV 試験	－（該当なし）	BDCV 試験
I8H-MC-BDCY 試験	－（該当なし）	BDCY 試験
I8H-MC-BDDD 試験	－（該当なし）	BDDD 試験
I8H-MC-BDDF 試験	－（該当なし）	BDDF 試験
I8H-MC-BDDG 試験	－（該当なし）	BDDG 試験
K_D	Dissociation constant	解離定数
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LAMP1	Lysosomal-associated membrane protein 1	リソソーム関連膜タンパク質 1
LIVCA	Limit of *in vitro* Cell Age	*in vitro* 細胞齢の上限
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified intent-to-treat	－（該当なし）
MMRM	Mixed models repeated measures	反復測定混合効果モデル
[redacted]	[redacted]	[redacted]
NPH インスリン	Neutral protamine Hagedorn insulin	中間型インスリン
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPK/PD	Population pharmacokinetics/pharmacodynamics	母集団薬物動態/薬力学
PSA	Prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PT	Preferred terms	基本語
RP-HPLC	Reverse phase high-performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー

略語	英語	日本語
SD	Sprague-Dawley	－（該当なし）
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素
SE-HPLC	Size exclusion high-performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SGLT2	Sodium glucose co-transporter type 2	ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SMBG	Self-monitored of blood glucose	血糖自己測定
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
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 reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
V	Volume of distribution	分布容積
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_c/F	Apparent volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントにおける見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－	オンスイク注
本薬	－	インスリン　エフシトラ　アルファ（遺伝子組換え）