

審議結果報告書

令和6年6月4日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] アウイクリ注 フレックスタッチ 総量300単位、同注 フレックスタッチ 総量700単位
[一般名] インスリン イコデク（遺伝子組換え）
[申請者名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和5年8月10日

[審議結果]

令和6年5月31日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は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。

審査報告書

令和6年5月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①アウイクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位、②同注 フレックスタッチ 総量 700 単位
- [一般名] インスリン イコデク (遺伝子組換え)
- [申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和5年8月10日
- [剤形・含量] ①1筒 (0.43 mL) 中にインスリン イコデク (遺伝子組換え) 300 単位を含有する注射剤
- ②1筒 (1 mL) 中にインスリン イコデク (遺伝子組換え) 700 単位を含有する注射剤

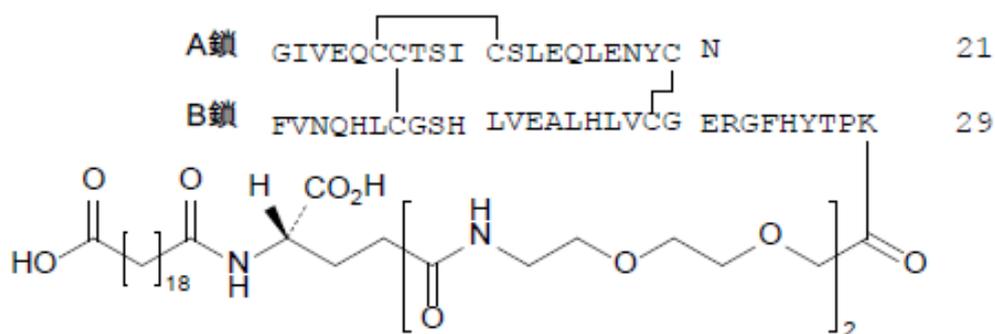
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[本質] インスリン イコデクは、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、3 個のアミノ酸残基 (A 鎖 : Y14E、B 鎖 : Y16H、F25H) が置換され、B 鎖 C 末端の T30 は除去され、B 鎖 K29 の ϵ -アミノ基が(22S)-22,42-ジカルボキシ-10,19,24-トリオキソ-3,6,12,15-テトラオキサ-9,18,23-トリアザドテトラコンタン-1-オイル基でアシル化されている。インスリン イコデクは、21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 29 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成される修飾ペプチドである。

Insulin Icodec is a recombinant human insulin analogue, in which amino acid residues are substituted at 3 positions (A-chain: Y14E, B-chain: Y16H, F25H), C-terminal T30 of B-chain is deleted, and the ϵ -amino group of K29 of B-chain is acylated with (22S)-22,42-dicarboxy-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18,23-triazadotetracontan-1-oyl group. Insulin Icodec is a modified peptide composed of an A-chain consisting of 21 amino acid residues and a B-chain consisting of 29 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合 :



ジスルフィド結合：実線

分子式：C₂₈₀H₄₃₅N₇₁O₈₇S₆ (A鎖：C₉₅H₁₅₁N₂₅O₃₆S₄、B鎖：C₁₈₅H₂₈₈N₄₆O₅₁S₂ (修飾を含む))

分子量：6,380.26 (修飾を含む、2本鎖)

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法及び用量]

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。但し、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。

審査報告(1)

令和6年3月29日

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

申請品目

[販売名] ①アウイクリ注 300単位入 フレックスタッチ、②同注 700単位入 フレックスタッチ（「①アウイクリ注 フレックスタッチ 総量300単位、②同注 フレックスタッチ 総量700単位」に変更予定）

[一般名] インスリン イコデク（遺伝子組換え）

[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 令和5年8月10日

[剤形・含量] ①1筒（0.43 mL）中にインスリン イコデク（遺伝子組換え）300単位を含有する注射剤

②1筒（1 mL）中にインスリン イコデク（遺伝子組換え）700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糖尿病

[申請時の用法・用量]

通常、成人では、初期は1週間に1回30～140単位（1日4～20単位に相当）を皮下注射する。

投与量は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30～560単位（1日4～80単位に相当）である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
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	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
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	20
7. 臨床の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	33
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	96
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	96

[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、ノボ ノルディスク社（デンマーク）により開発された、インスリンアナログであるインスリン イコデク（遺伝子組換え）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、ヒトインスリンのアミノ酸配列のうち、B 鎖 30 番目のトレオニン残基を除去し、3 カ所のアミノ酸を置換したペプチドの、B 鎖 29 番目のリジン残基に脂肪酸を含む側鎖を結合させた修飾ペプチドである。脂肪酸を含む側鎖と血漿中アルブミンとの可逆的な結合と、アミノ酸の置換によるインスリン受容体に対する結合親和性の低下により半減期が延長するため、本剤の作用持続時間はヒトインスリンより長い。

Basal インスリン製剤による糖尿病治療では、血糖コントロールを維持するために毎日注射を行う必要があり、さらに Basal-Bolus 療法では、1 日 4 回以上の注射が必要であることから、インスリン治療導入は患者や医師の負担となる（Diabet Med 2012; 29: 682-9）。また、注射回数が多いことは特に 2 型糖尿病患者におけるインスリン治療導入の障壁となる可能性がある（Prim Care Diabetes 2017; 11: 3-12、Adv Ther 2018; 35: 1735-45）。したがって、週 1 回投与のインスリン製剤で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で結果として臨床的転帰を改善することが期待される（Int J Clin Pract 2021; 75: e13731、Diabetes Obes Metab 2011; 13: 144-9）。

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

海外において本剤は、2024 年 3 月にスイス及びカナダで承認された。また、2023 年 4 月に米国及び欧州で承認申請され、2024 年 3 月現在審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒトインスリンのアミノ酸配列のうち、B 鎖 30 番目のトレオニンを除去し、A 鎖 14 番目のチロシンをグルタミン酸に、B 鎖 16 番目のチロシン及び 25 番目のフェニルアラニンをヒスチジンに置換し、更に A 鎖及び B 鎖の N 末端にそれぞれ結合配列（XXXXXXXXXX）及び伸長配列（XXXXXXXXXX）を付加したインスリン イコデク前駆体のアミノ酸配列と、*S.cerevisiae* の XXXXXXXXXX 由来の XXXXXXXXXX 配列をコードする遺伝子配列を含む遺伝子断片が作製された。この遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、インスリン イコデク前駆体の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を *S.cerevisiae* に導入し、得られた細胞株から選択したインスリン イコデク前駆体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、EPC 及び LEC について、特性解析及び純度試験が ICH 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、実施された試験項目の範囲で、*S.cerevisiae* 以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は -80°C 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、接種及び細胞増殖、種培養、主培養、清澄化、捕捉（ クロマトグラフィー）、限外ろ過、 開裂¹⁾、 クロマトグラフィー、限外ろ過、アシル化²⁾、 開裂、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、濃縮（ クロマトグラフィー）並びにスプレードライ工程からなる。重要工程は、種培養、主培養、1回目の クロマトグラフィー、 開裂及び クロマトグラフィー工程とされている。

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

原薬の製造工程において、生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB、EPC 及び LEC について、純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項を参照）。また、生産培養後の培養液に対して、工程内管理試験として、微生物学的純度が設定されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。製法 A の原薬を用いて製造された製剤が第 I 相試験及び第 II 相試験に、製法 B 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が第 III 相試験に使用された（「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の項を参照）。

- ・ 製法 A から製法 B：新たな生産株に変更、濃縮工程及び 開裂工程を追加、最終精製後の濃縮方法及び乾燥方法の変更、製造所及び製造スケールの変更
- ・ 製法 B から申請製法： 及び / の工程を のみに変更、製造所の変更
これらの製法変更時に、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、側鎖修飾の位置、ジスルフィド結合位置、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、性状、溶解度、pH、等電点、紫外吸収スペクトル、吸湿性、分子変化体（親水性不純物又は関連物質、疎水性不純物又は関連物質、HMWP）
生物学的性質	hIR-A 及び hIR-B への結合親和性、hIR による Akt の活性化

生物学的性質について、 した を用いた競合的な受容体結合試験により、hIR-A 及び hIR-B への本薬の結合親和性が確認された。また、ヒトインスリン受容体を導入した 細胞を用いた測定系により、本薬の IR への結合による Akt のリン酸化が確認された。

¹⁾ により、環状構造であるインスリン イコデク前駆体を開裂し、インスリン イコデク開環前駆体を得る。

²⁾ アシル化により、インスリン イコデク開環前駆体の B 鎖 29 番目のリシンに側鎖 を付加する。

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 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、側鎖[]体、[]体、[]体、[]体、[]体、[]配列（[]）[]体及び[]体が目的物質関連物質とされた。また、[]体、[]体、[]体、[]体、[]体、^{*}不純物A 及び HMWP が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、エンドトキシン、微生物、宿主細胞由来 DNA、[]、[]、残留溶媒、残留塩（[]塩）、アシル化反応に由来する不純物及び元素不純物が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。エンドトキシン及び微生物限度は、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（[]、[]-UHPLC）、純度試験（[]-UHPLC、[]-UHPLC、HCP（[]））、微生物限度、エンドトキシン、乾燥減量、生物活性（Akt 活性化）及び定量法（[]-UHPLC）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主な安定性試験の概略

試験	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	3	-20±5℃	36 カ月 ^{a)}	低密度ポリエチレン製袋 及び 積層アルミニウム製袋
	申請製法	3		18 カ月 ^{a)}	
加速試験	製法 B	3	5±3℃	12 カ月	
	申請製法	3		12 カ月	
光安定性試験	製法 B	1	総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		ガラス製容器

a) [] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、低密度ポリエチレン製袋に入れ、これを積層アルミニウム製袋に入れて遮光下、-20±5℃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、ガラス製カートリッジあたり本薬 300 単位（700 単位/mL を 0.43 mL）又は 700 単位（700 単位/mL を 1 mL）を含有する注射剤である。製剤には、フェノール、濃グリセリン、酢酸亜鉛、m-クレゾール、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、予め薬液が充てんされたカートリッジが専用のペン型注入器に装着されたコンビネーション製品である。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.2.2 製造方法

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

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

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

これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

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

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主な安定性試験の概略

試験	基準ロット ^{a)} 数		保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	300 単位製剤	3	5±3℃	24 カ月 ^{b)}	積層ゴム ^{c)} ディスク付属アルミニウム製キャップ及び ■ ゴム製プランジャー付きのガラス製カートリッジ
	700 単位製剤	3		30 カ月 ^{b)}	
加速試験	各 3		25±2℃	6 カ月	
光安定性試験	各 1		総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 製法 B の原薬を用い、製剤は実生産の製造所と異なる製造所でパイロットスケールにより製造されたロット。

b) **■** カ月まで安定性試験継続中

c) **■** ギム（薬液と接触する）と **■** ギムの 2 層で構成される。

長期保存試験では、**■**-UHPLC における親水性関連物質及び疎水性不純物の増加傾向、**■**-UHPLC における HMWP の増加傾向が認められ、300 単位製剤では m-クレゾール及びフェノールの含量の低下傾向及び 700 単位製剤では含量の低下傾向も認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、300 単位製剤及び 700 単位製剤のいずれにおいても含量並びに m-クレゾール及びフェノールの含量の低下傾向が認められ、その他、長期保存試験で認められた変化に加えて、**■**-UHPLC における親水性不純物及び疎水性関連物質の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、カートリッジのみで保存した場合は光に不安定であったが、カートリッジを専用ペン型注入器に組み込んだ場合は曝光から保護され安定であった。

以上より、700 単位製剤の有効期間は、一次容器として、**■** ギムを接液面とする積層ゴムディスク付属アルミニウム製キャップ及び**■** ギム製プランジャー付きのガラス製カートリッジを用い、専用ペン型注入器による遮光下、2～8℃で保存するとき、30 カ月とされた。300 単位製剤の

有効期間について、申請者は、3ロットの長期保存試験 30 カ月の試験成績を追加提出予定であり、これらの試験成績を踏まえて有効期間を設定する予定であると説明している。

2.3 品質の管理戦略

以下の CQA が特定された。また、実験計画法、品質リスクアセスメント等による検討に基づき、CQA に影響を及ぼす工程パラメータ等の検討が行われ、重要工程パラメータ (CPP) の特定及び管理戦略の設定がなされた。

・ CQA の特定

原薬の CQA : タンパク質の構造及び生物活性、含量、確認試験、親水性不純物、親水性関連物質、疎水性不純物、疎水性関連物質、HMWP、浸出物、HCP、宿主細胞由来 DNA、残留溶媒、残留[■]、残留[■]、微生物限度、エンドトキシン、性状

製剤の CQA : 持続性、オリゴマー化、採取容量、注入量精度、性状、不溶性異物、不溶性微粒子、含量、HMWP、親水性不純物、親水性関連物質、疎水性不純物、疎水性関連物質、浸出物、pH、等張性、無菌、防腐剤含量、エンドトキシンを含むピロジェン

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。ただし、300 単位製剤の有効期間については、追加提出予定の長期保存試験成績を確認した上で判断し、審査報告 (2) に記載する。

2.R.1 製剤の生物活性の管理について

申請者は、以下のように説明している。原薬の規格及び試験方法に設定した、ヒトインスリン受容体を導入した[■]細胞を用いてヒト血清アルブミン存在下でリン酸化 Akt を指標とした生物活性試験を用い、生物活性と定量法 (■-UHPLC) の含量の相関を検討した。ロット分析及び安定性試験において、[■]の分解のあった[■]試験の試料を除き、生物活性/含量の比は[■]~[■]の範囲内であったため、生物活性試験での結果のばらつきも考慮すると、当該結果から生物活性と含量に相関が認められたと考える。加速試験において、一部の測定時点で生物活性/含量比に[■]が認められたが、これは本薬に対する相対活性が[■]分解生成物である、[■]が[■]に分解した分子種を含む^{*}不純物A が生じたためと考えた。なお、本薬の側鎖はアルブミンと可逆的に結合するため、ヒト血清アルブミン存在下で実施する生物活性試験において^{*}不純物A の本薬に対する相対活性は見かけより[■]値を示した可能性がある。^{*}不純物A は患者の体内では[■]として作用すると考えるが、長期保存試験において^{*}不純物A は認められず、加速試験においても最大[■]%であったことから、仮に加速試験で認められた量の^{*}不純物A がヒトに投与された場合でも臨床的な懸念はないと考える。また、製剤の実際の製造条件、長期保存試験及び加速試験において、生物活性は維持されていた。以上より、製剤の規格及び試験方法には生物活性試験は設定せず、含量により製剤の生物活性を管理することとした。[■]が[■]に分解した分子種を含む^{*}不純物A は、製剤の規格及び試験方法に設定した純度試験 (■-UHPLC) により管理する。

機構は、以下のように考える。長期保存試験の結果に加え、加速試験及び強制分解試験の結果も踏まえると、生物活性と定量法の含量の相関が示されたとまでは判断できないが、実際の製造条件、長期保

存試験、加速試験等において生物活性に変動は見られないこと、加速試験における生物活性／含量比の^{*}傾向の原因と考えられる不純物A は純度試験 (■-UHPLC) により管理されること等を踏まえると、製剤の生物活性を含量及び純度試験 (■-UHPLC) により管理することに問題はない。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、皮下投与において使用前例量を超える新添加剤である酢酸亜鉛を含有している。酢酸亜鉛は医薬品添加物規格適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。また、安全性について、提出された資料に基づき、本剤の臨床使用において安全性上の問題はないものと判断した。

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、各種受容体等に対する結合性が検討された。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。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 インスリン受容体に対する結合親和性 (CTD4.2.1.1-1~3, 4.2.1.1-6)

hIR-A 又は hIR-B を発現させた BHK 細胞の細胞膜画分を用いて、ヒトインスリンの ¹²⁵I 標識体の IR への結合に対する本薬 (約 1 pmol/L~100 nmol/L) 又はヒトインスリン (約 1 pmol/L~10 nmol/L) の競合的阻害作用を SPA 法により測定し、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 IC₅₀³⁾を算出した。その結果、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 IC₅₀ は、hIR-A 及び hIR-B それぞれについて、HSA 非存在下で 0.50% 及び 0.78%、1.5% HSA 存在下で 0.03% 及び 0.03% であった。

ヒト、ブタ及びラットの IR-A 又は IR-B を発現させた BHK 細胞の細胞膜画分を用いて、0.1% HSA 存在下で、ヒトインスリンの ¹²⁵I 標識体の IR への結合に対する本薬 (約 100 pmol/L~10 μmol/L) 又はヒトインスリン (約 1 pmol/L~1 μmol/L) の競合的阻害作用を SPA 法により測定した。その結果、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 IC₅₀³⁾は、IR-A 及び IR-B それぞれについて、ヒトで 0.05% 及び 0.06%、ブタで 0.07% 及び 0.06%、ラットで 0.05% 及び 0.06% であった。

ヒト、ブタ、イヌ及びラットの肝ホモジネートの細胞膜画分を用いて、0.1% HSA 存在下でヒトインスリンの ¹²⁵I 標識体の IR への結合に対する本薬 (約 100 pmol/L~10 μmol/L) 又はヒトインスリン (約 1 pmol/L~1 μmol/L) の競合的阻害作用を SPA 法により測定した。その結果、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 IC₅₀³⁾は、ヒト、ブタ、イヌ及びラットでそれぞれ 0.06%、0.04%、0.05% 及び 0.04% であった。

hIR-A を発現させた BHK 細胞の培地に、本薬の ³H 標識体 (約 5.4 nmol/L) 又はヒトインスリンの ³H 標識体 (約 8.4 nmol/L) を添加し、様々な時間 (0~150 分) でインキュベートした後に細胞を溶解し、1 分間あたりの放射線数を測定することで結合速度定数を算出した。また、hIR-A を発現させた BHK 細

3) ヒトインスリンの IC₅₀ 値を本薬の IC₅₀ 値で除した値×100

胞の培地に、本薬の ^3H 標識体 (約 5.4 nmol/L) 又はヒトインスリンの ^3H 標識体 (約 8.4 nmol/L) を添加して 150 分インキュベートした後に過剰量のヒトインスリンの非標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、様々な時間 (0~150 分) でインキュベートした後に細胞を溶解し、1 分間あたりの放射線数を測定することで解離速度定数を算出した。その結果、結合速度定数 (平均値 \pm 標準誤差) は本薬で $0.198\pm 0.016 \text{ min}^{-1}$ 、ヒトインスリンで $0.246\pm 0.004 \text{ min}^{-1}$ であり、解離速度定数 (平均値 \pm 標準誤差) は本薬で $0.226\pm 0.044 \text{ min}^{-1}$ 、ヒトインスリンで $0.071\pm 0.010 \text{ min}^{-1}$ であった。

3.1.1.2 インスリン受容体の活性化 (CTD4.2.1.1-7 及び 8)

hIR-A 又は hIR-B を過剰発現させた CHO 細胞を、0.01% オボアルブミン存在下で本薬 (約 100 pmol/L ~ 10 $\mu\text{mol/L}$) 又はヒトインスリン (約 10 pmol/L ~ 1 $\mu\text{mol/L}$) を添加した培地中で 10 分間インキュベートした後に細胞を溶解し、細胞溶解物における IR のリン酸化を ELISA で測定することで、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC_{50} ⁴⁾ を算出した。その結果、本薬は濃度依存的に hIR-A 及び hIR-B をリン酸化させ、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC_{50} はそれぞれ 0.25% 及び 0.31% であった。

hIR を過剰発現させた CHO 細胞を、0.1% HSA 存在下で本薬 (1 pmol/L ~ 10 $\mu\text{mol/L}$) 又はヒトインスリン (1 pmol/L ~ 1 $\mu\text{mol/L}$) を添加した培地中で 30 分間インキュベートした後に細胞を溶解し、細胞溶解物における内因性 Akt のリン酸化を ELISA で測定することで、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC_{50} ⁴⁾ を算出した。その結果、本薬は濃度依存的に Akt をリン酸化させ、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC_{50} は 0.19% であった。

3.1.1.3 代謝促進作用

3.1.1.3.1 脂肪細胞におけるグルコースの取込み能 (CTD4.2.1.1-9 及び 10)

雄性 SD ラット精巣上体の脂肪組織から採取した初代培養脂肪細胞を、0.1% 又は 1% HSA 存在下で、グルコースの ^3H 標識体とともに本薬 (約 0.1 pmol/L ~ 1 $\mu\text{mol/L}$) 又はヒトインスリン (約 0.1 pmol/L ~ 1 nmol/L) を添加して 2 時間インキュベートし、当該細胞から抽出した脂質画分の放射線量を測定することで、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC_{50} ⁴⁾ を算出した。その結果、本薬は濃度依存的にグルコースの取込みを促進し、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC_{50} は、0.1% HSA 存在下で 0.03%、1% HSA 存在下で 0.02% であった。

SGBS 細胞⁵⁾ をロシグリタゾンに曝露させて脂肪細胞に分化、成熟させた後、1% HSA 存在下でグルコースの ^3H 標識体とともに本薬 (約 100 pmol/L ~ 1 $\mu\text{mol/L}$) 又はヒトインスリン (約 1 pmol/L ~ 1 nmol/L) を添加して 4 時間インキュベートし、細胞内の放射線量を測定することで、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC_{50} ⁴⁾ を算出した。その結果、本薬は濃度依存的にグルコースの取込みを促進し、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC_{50} は 0.06% であった。

3.1.1.3.2 肝細胞におけるグリコーゲン蓄積能 (CTD4.2.1.1-11)

雄性 SD ラットから採取した初代培養肝細胞を、0.1% HSA 存在下又は非存在下で本薬 (10 pmol/L ~ 1 $\mu\text{mol/L}$) 又はヒトインスリン (約 10 pmol/L ~ 10 nmol/L) を添加して 18~24 時間インキュベートし、細胞内のグリコーゲン含量を測定することで、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC_{50} ⁴⁾ を算出した。

⁴⁾ ヒトインスリンの EC_{50} 値を本薬の EC_{50} 値で除した値 $\times 100$

⁵⁾ Simpson-Golabi-Behmel syndrome 患児の皮下脂肪組織における間質細胞由来の細胞株であり、脂肪への高い分化能を有する。

その結果、本薬は濃度依存的にグリコーゲン蓄積を促進し、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC₅₀ は、HSA 非存在下で 4.42%、0.1% HSA 存在下で 0.34% であった。

3.1.1.3.3 筋細胞におけるグリコーゲン合成能 (CTD4.2.1.1-12 及び 13)

ラット骨格筋由来細胞株である L6 細胞に hIR-A を過剰発現させた L6-hIR 細胞を、0.1% HSA 含有培地で 3 時間飢餓培養を行った。その後、グルコースの ¹⁴C 標識体とともに本薬 (約 100 pmol/L ~ 1 μmol/L) 又はヒトインスリン (約 10 pmol/L ~ 100 nmol/L) を添加し、1 時間インキュベートした。

また、インスリンに応答して増殖する作用を有するヒト乳がん由来細胞株である MCF-7 細胞を、0.1% FBS 含有培地で 24 時間飢餓培養を行った後、0.1% FBS 及び 500 μmol/L グルコース含有培地で 3 時間培養を行った。その後、グルコースの ¹⁴C 標識体とともに本薬 (約 100 pmol/L ~ 10 μmol/L) 又はヒトインスリン (約 100 pmol/L ~ 1 μmol/L) を添加し、3 時間インキュベートした。

いずれの試験系でも、インキュベート後に細胞を溶解し、細胞溶解物におけるグリコーゲンの放射線量を測定することで、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC₅₀⁴⁾ を算出した。その結果、本薬は濃度依存的に L6-hIR 細胞及び MCF-7 細胞におけるグリコーゲン合成を促進し、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC₅₀ は、それぞれ 0.52% 及び 0.26% であった。

3.1.1.3.4 細胞増殖促進作用 (CTD4.2.1.1-14~17)

HMEC、ヒト結腸がん由来細胞株である COLO-205 細胞、MCF-7 細胞及び L6-hIR 細胞に対して、本薬 (約 10 pmol/L ~ 100 μmol/L) 又はヒトインスリン (0.1 pmol/L ~ 1 μmol/L) を添加し、さらにチミジンの ³H 標識体を添加してインキュベートした後、各細胞へのチミジンの ³H 標識体の取込み量を測定することで、ヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC₅₀⁴⁾ を算出した。その結果、いずれの細胞においても、濃度依存的なチミジンの取込みが認められ、HMEC、COLO-205 細胞、MCF-7 細胞及び L6-hIR 細胞におけるヒトインスリンに対する本薬の相対的 EC₅₀ は、それぞれ 0.2%、2.0%、0.5% 及び 0.6% であった。

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 (CTD4.2.1.1-18)

雄性 ZDF ラット (12 週齢、各群 6~7 例) に、本薬 (122 又は 245 nmol)、NPH インスリン (18 nmol) 又は溶媒⁶⁾を 24 日間皮下投与 (本薬は 4 日に 1 回投与、NPH インスリン及び溶媒は 1 日 2 回投与) し、投与開始 5 日前及び 1 日前、並びに投与開始 8、16 及び 24 日後の HbA1c を測定した。その結果、溶媒群と比較して本薬群及び NPH インスリン群では経時的に HbA1c の減少が認められ、投与開始 24 日後におけるベースラインからの HbA1c の変化量は、本薬 245 nmol 群で -1.18%、本薬 122 nmol 群で -0.65%、NPH インスリン群で -1.58% であった。

雄性 ZDF ラット (12 週齢、各群 5 例) に、本薬 (15、31 又は 122 nmol)、NPH インスリン (18 nmol) 又は溶媒⁶⁾を 8 日間皮下投与 (本薬 122 nmol は 4 日に 1 回投与、本薬 15 nmol、本薬 31 nmol、NPH インスリン及び溶媒は 1 日 2 回投与) し、投与開始日、投与開始 4 日後及び 8 日後の HbA1c を測定した。その結果、投与開始 8 日後におけるベースラインからの HbA1c の変化量は、本薬 (122 nmol、4 日に 1 回投与) 群で -0.70%、本薬 (15 nmol、1 日 2 回投与) 群で -0.96%、本薬 (31 nmol、1 日 2 回投与) 群で -1.00%、NPH インスリン群で -1.32% であった。

⁶⁾ 7 mmol/L トリス、30 mmol/L フェノール、1.6% グリセロール (pH 7.4)

3.1.2.2 イヌにおける血糖降下作用の検討 (CTD4.2.1.1-19)

雄性ビーグル犬 (約 2 歳～2 歳半、各群 5 例) に、給餌の直前又は給餌 12 時間後に、本薬 30 nmol/kg を単回皮下投与し、投与開始前から投与 7 日後まで血漿中グルコース濃度を測定した。その結果、いずれの投与タイミングにおいても、血漿中グルコース濃度は投与約 24 時間後に最低値を示し、投与 7 日後にかけて血漿中グルコース濃度は徐々に回復した。

3.1.2.3 イヌを用いた高インスリン正常血糖クランプ試験 (CTD4.2.1.1-20)

雄性ビーグル犬 (約 1～2 歳、各群 3 例) に、本薬又は IGlAr (いずれも 2.1 nmol/kg/日、1 日 1 回投与) を 7 日間 (試験 0～6 日目) 皮下投与した後、試験 7 日目から 11 日目にかけて、いずれも投与方法を 1.05 nmol/kg、1 日 2 回に変更して皮下投与した。試験 11 日目に頸静脈カテーテルを留置し、同日の最終投与直後から 12 時間クランプを行った。正常範囲の血糖が維持されるように、20% グルコース溶液を頸静脈カテーテルから 12 時間注入し、0～12 時間におけるグルコース注入速度－時間曲線下面積 ($AUC_{GIR, 0-12h}$) を算出した。さらに、試験 14 日目から 25 日目にかけて、本薬及び IGlAr の用量を増量 (試験 14～20 日目: 4.2 nmol/kg/日、1 日 1 回、試験 21～25 日目: 2.1 nmol/kg、1 日 2 回) した上で試験 25 日目にクランプを実施し、同様の検討を実施して $AUC_{GIR, 0-12h}$ を算出した。また、試験 25 日目から 3 週間のウォッシュアウト期間を設け、各群をクロスオーバーさせて、上記の試験 0～25 日目と同様の検討を行った。本薬及び IGlAr の $AUC_{GIR, 0-12h}$ は表 4 のとおりであり、 $AUC_{GIR, 0-12h}$ 等から作成した線形回帰モデルにより検討した IGlAr に対する本薬のインスリン作用の効力比とその 95% 信頼区間は 190 [124, 291] %であった。

表 4 イヌにおけるインスリン負荷グルコースクランプの結果

成分	用量 (nmol/kg/日)	$AUC_{GIR, 0-12h}$ (mg/kg) ^{a)}
本薬	2.1	3060±693
	4.2	4043±647
IGlAr	2.1	1477±508
	4.2	3272±1039

平均値±標準偏差

a) 各群 3 例をクロスオーバーさせた計 6 例の結果

3.1.2.4 ブタを用いた高インスリン正常血糖クランプ試験 (CTD4.2.1.1-21 及び 22)

頸静脈カテーテルを予め留置した雌性ブタ (約 3.5～5 カ月齢、各群 6 例) に、本薬 (97 nmol 又は 128 nmol) 又は IGlAr (114 nmol 又は 150 nmol) を 1 日 1 回 11 日間皮下投与した。最終投与後にクランプを行い、正常血糖が維持されるように、20% グルコース溶液を頸静脈カテーテルから 24 時間注入した。投与後 2～24 時間⁷⁾におけるグルコース注入速度－時間曲線下面積 ($AUC_{GIR, 2-24h}$) を算出した (試験 1)。

また、本薬及び IGlAr の用量を同一 (114 nmol 又は 150 nmol) に設定して試験 1 と同様の検討を行った (試験 2)。

いずれの試験においても、得られた結果等から線形回帰モデルを作成し、当該モデルにより本薬及び IGlAr のインスリン作用の効力を検討した。試験 1 及び 2 での本薬又は IGlAr の $AUC_{GIR, 2-24h}$ は表 5 のとおりであり、IGlAr に対する本薬の効力比とその 95% 信頼区間は、試験 1 では 191 [57, 645] %、試験 2 では 181 [113, 291] %であった。

⁷⁾ クランプの早期 (0～2 時間) においては、血漿中グルコース濃度を維持することが困難であったことから、0～2 時間を除外した AUC を算出した。

表5 プタにおけるインスリン負荷グルコースクランプの結果

試験	成分	用量 (nmol)	AUC _{GIR, 2-24h} (mg/kg)
試験 1	本薬	97	4884±1717
		128	5719±1510
	IGlar	114	2792±1761
		150	3753±1811
試験 2	本薬	114	4573±981
		150	6006±1878
	IGlar	114	2494±855
		150	3264±686

平均値±標準偏差

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 オフターゲットに対する選択性 (CTD4.2.1.2-1 及び 2)

67 種類の各種受容体等に対する本薬 (10 µmol/L、本剤 150 単位投与時の C_{max}⁸⁾ の約 49 倍) の結合能を検討した。その結果、本薬は GABA_A 受容体 (ムシモール結合部位) 及び甲状腺ホルモン受容体に対するアゴニストの結合をそれぞれ 79% 及び 67% 阻害した。

GABA_A 受容体への作用をさらに検討するため、モルモット回腸を用いて本薬 (30 µmol/L) の GABA_A 受容体に対する阻害又は活性作用を検討したが、いずれの作用も認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、表 6 のとおりであった。

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	本薬の投与量	投与 経路	所見	CTD
中樞 神経系	SD ラット (雄 6 例/群)	Irwin 変法	0 ^{a)} 、25、75、 150 nmol/kg	皮下	影響なし	4.2.1.3-1
心血管 系	HEK293 細胞 (4 標本/群)	hERG 電流	0 ^{b)} 、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	陰性対照に比較し、hERG テー ル電流を 7% 減少させた。	4.2.1.3-3
	摘出ウサギ心臓 プルキンエ線維 (6 標本/群)	静止膜電位、活動電位持続 時間、活動電位振幅、最大 脱分極速度	0 ^{b)} 、1、3、 10 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-4
	ビーグル犬 (雄 6 例)	動脈血圧、心拍数、心電図	0 ^{a)} 、7、14、 21 nmol/kg ^{c)}	皮下	影響なし	4.2.1.3-5
	ビーグル犬 (雌雄各 3 例 (計 6 例)/群)	心電図	0 ^{a)} 、7、14、 21/18 ^{d)} nmol/kg	皮下	影響なし	4.2.3.2-7
	ビーグル犬 (雌雄各 3 例 (計 6 例)/群)	心電図	0 ^{a)} 、6、12/9 ^{e)} 、 18/12 ^{e)} nmol/kg	皮下	影響なし	4.2.3.2-8
呼吸系	SD ラット (雄 8 例/群)	呼吸数、吸気時間、呼気時 間、緩和時間、1 回喚起量、 毎分喚起量、最大吸気量、 最大呼気量、気道抵抗指標	0 ^{a)} 、25、75、 150 nmol/kg	皮下	影響なし	4.2.1.3-2

a) 16 mg/mL グリセロール、2.35 mg/mL フェノール、2.70 mg/mL m-クレゾール、1.17 mg/mL 塩化ナトリウム、pH 7.4

b) 注射用水

c) 0 日目に溶媒、7 日目に本薬 7 nmol/kg、14 日目に本薬 14 nmol/kg、21 日目に本薬 21 nmol/kg をそれぞれ単回投与した。

d) 一部の個体で重度の低血糖による一般状態の悪化が認められたため、投与 33 日以降の用量を 21 nmol/kg から 18 nmol/kg に減量した。

e) 一部の個体で低血糖が認められたため、投与 25 日以降の用量を 18 nmol/kg から 12 nmol/kg に減量した。また、それに伴い、中間用量である 12 nmol/kg を 9 nmol/kg に減量した。

8) 母集団薬物動態解析 (「6.2.5 母集団薬物動態解析」の項を参照) から推定された、国際共同第 III 相試験 (4478 試験、4480 試験及び 4625 試験) の日本人被験者における本剤投与量の中央値である 150 単位を週 1 回投与した時の定常状態における曝露量 (C_{max} : 204.5 nmol/L) を用いた。

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、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、ヒトインスリンのアミノ酸配列を改変し、更に脂肪酸を含む側鎖を修飾したインスリンアナログである。*in vitro* 試験において、本薬は IR に対する結合能を有し、IR 結合後のシグナル伝達の活性化作用や細胞内代謝の促進作用を示した。また、IR に対する結合親和性はヒトインスリンと比較して低かった。*in vivo* 試験においては、本薬の投与により、糖尿病モデルラットを用いた検討で HbA1c の低下作用が認められ、イヌを用いた血糖降下作用の検討や高インスリン正常血糖クランプ試験等で血漿中グルコース濃度の低下作用が認められた。以上より、実施した薬理試験から本薬の血糖降下作用は示され、糖尿病に対する有効性が期待できると考える。なお、安全性薬理試験においては、hERG チャネル電流に対して 10 $\mu\text{mol/L}$ (本剤 150 単位投与時の C_{max} ⁸⁾ の 49 倍) で弱い阻害作用が認められたものの、イヌを用いた単回及び反復投与試験では QT 間隔への影響は認められず、実施した安全性薬理試験において、本薬は中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響はないものと判断した。

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、本薬の IR に対する結合親和性はヒトインスリンと比較して低いものの、ヒトインスリンと同様に IR に結合して細胞内代謝の促進作用等を発現することは示されており、*in vivo* 試験の結果からは NPH インスリンや IGlax と同様に血糖降下作用が示されていることから、本薬が糖尿病に有効である可能性は示されている。また、安全性薬理試験の結果からは、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する安全性上の懸念は示されていないものと判断できる。本薬の血糖降下作用の持続性及び臨床使用における本薬の有効性については、「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」及び「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討する。

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

本薬又は本薬の ³H 標識体をラット、ウサギ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。血漿中本薬濃度の測定には LOCI 法が用いられ、定量下限は、ラット及びイヌで 266~300 pmol/L、ウサギで 300 pmol/L であった。生体試料中の放射能の測定には HPLC-RAD が用いられた。以下に、主な試験の成績を示す。なお、以降の項において、本薬の ³H 標識体については、特記しない限り脂肪酸側鎖部を ³H 標識した標識体を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.1.3-1、4.2.3.1-1)

ラット又はウサギに本薬を単回皮下投与したとき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薬物動態パラメータ

動物種	用量 (nmol/kg)	性別	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC ^{a)} (nmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)	V _z /F (mL/kg)
ラット	25	雄	3例/時点	92.1	3340	24	—	—	—
	75	雄	3例/時点	333.0	11400	24	—	—	—
	150	雄	3例/時点	662.0	23900	24	—	—	—
ウサギ	10	雌	5	68.6±5.3	3280±205	8 [8, 12]	25±2 ^{b)}	3.08±0.15 ^{b)}	113±12 ^{b)}

平均値±標準偏差（ラットでは各測定時点の平均値から算出）、t_{max}は中央値〔範囲〕（ラットでは中央値）、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：終末相における見かけの分布容積

a) ラットでは投与48時間後までの、ウサギでは定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

b) 4例

4.1.2 反復投与（CTD4.2.3.2-3、4.2.3.2-8、4.2.3.5.2-1）

ラット及び妊娠ウサギに本薬を1日1回、イヌに本薬を週2回、反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表8のとおりであった。

表8 本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (nmol/kg)	例数	測定 時点	C _{max} (nmol/L)		AUC ^{a)} (nmol·h/L)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	20	3例/時点	－5日目 ^{b)}	82.8	75.6	1430	1340	4	8	15.5	16.1
			13週目	175	180	3490	3600	4	8	—	—
			26週目	210	170	4340	3290	8	2	25.0	21.2
	40	3例/時点	－5日目 ^{b)}	194	153	3250	2730	8	4	15.7	16.9
			13週目	397	532	8520	7800	8	4	—	—
			26週目	392	445	8920	8000	4	4	27.3	21.3
	60	3例/時点	－5日目 ^{b)}	259	238	4750	4210	8	8	16.0	15.6
			13週目	621	547	12700	12000	8	8	—	—
			26週目	581	573	12500	12400	4	8	26.5	19.4
	80	3例/時点	－5日目 ^{b)}	331	—	5680	—	8	—	17.0	—
			13週目	892	—	17800	—	8	—	—	—
			26週目	897	—	18600	—	8	—	26.0	—
妊娠 ウサギ ^{c)}	12	3例/時点	1日目	—	75.3	—	1410	—	24	—	—
			18日目	—	221	—	4670	—	8	—	—
	18	3例/時点	1日目	—	108	—	2150	—	24	—	—
			18日目	—	325	—	7320	—	4	—	—
	24	3例/時点	1日目	—	145	—	2930	—	24	—	—
			18日目	—	429	—	9370	—	4	—	—
イヌ	6	4	1日目	37.9	46.6	2610	3080	18.0	18.0	56.5	49.9
			88日目	66.9	79.4	4680	5100	15.0	11.0	—	—
			190日目	67.1	68.5	4680	4870	18.0	21.0	—	—
	12/9 ^{d)}	7	1日目	78.3	113	5510	6050	24.0	18.0	55.9	47.4
			88日目	109	123	7320	7970	12.0	18.0	—	—
			190日目	113	116	7930	7970	18.0	12.0	61.1 ^{f)}	60.7 ^{f)}
	18/12 ^{e)}	7	1日目	119	143	8110	8960	24.0	18.0	52.6	47.5
			88日目	154	182	10500	12400	24.0	18.0	—	—
			190日目	155	170	11000	11400	12.0	8.00	58.2 ^{f)}	62.2 ^{f)}
			190日目	155	170	11000	11400	12.0	8.00	58.2 ^{f)}	62.2 ^{f)}

平均値（ラット及びウサギでは各測定時点の平均値から算出）、t_{max}は中央値、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

a) ラット及びウサギでは投与24時間後までの、イヌでは投与96時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積

b) 26週間反復投与の開始5日前に単回投与された

c) 妊娠2日目から19日目まで本薬が投与された

d) 12 nmol/kgで投与開始され、25日目以降は9 nmol/kgで投与された

e) 18 nmol/kgで投与開始され、25日目以降は12 nmol/kgで投与された

f) 3例

以上の試験で、抗本薬抗体が、ラットでは投与開始後27週時点において、20 nmol/kg群で3/39例（雄1/20例、雌2/19例）、40 nmol/kg群で4/39例（雄3/20例、雌1/19例）、60 nmol/kg群で2/39例（雄1/20例、雌1/19例）、80 nmol/kg群（雄のみ）で2/20例に認められた。イヌでは投与開始後194日時点において、6 nmol/kg群で2/8例（雄0/4例、雌2/4例）、12/9 nmol/kg群で3/14例（雄0/7例、雌3/7例）、

18/12 nmol/kg 群で 3/14 例 (雄 1/7 例、雌 2/7 例) に認められた。ウサギでは抗本薬抗体は検出されなかった。

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合 (CTD5.3.2.1-1)

本薬 (1.57 $\mu\text{mol/L}$) の血漿タンパク非結合率 (平均値、SPR 法) は、マウスで 0.017~0.023%、ラットで 0.006~0.011%、ウサギで 0.014%、イヌで 0.019~0.033% であった (ヒトのデータについては、「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

4.2.2 組織分布 (CTD4.2.2.3-1)

雄性アルビノラット (9 例、1 例/時点) に本薬の ^3H 標識体 75 nmol/kg を単回皮下投与し、投与 168 時間後までの組織分布を検討した。投与 12~24 時間後に大部分の組織で放射能濃度が最高値を示し、 $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ に基づく組織中/血液中放射能濃度比が高かった主な組織及びその値は、歯髄 (1.53)、腎皮質 (外側) (1.31)、胆管 (1.27) であった。また、髄膜 (0.276)、脈絡叢 (0.194)、脊髄 (0.012) 及び脳 (0.009) への移行はわずかであった。投与 168 時間後には各組織において放射能はほとんど検出されなかった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (CTD5.3.2.2-1)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの肝細胞を用いて本薬の *in vitro* 代謝を検討した。肝細胞に本薬の ^3H 標識体 (10 nmol/L 又は 1.0 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、37°C で 4 時間インキュベーションした後の本薬の ^3H 標識体の残存率 (平均値) は、本薬 10 nmol/L では、マウス、ラット及びイヌで検出限界未満、ウサギで 3.82%、本薬 1.0 $\mu\text{mol/L}$ では、マウスで 28.5%、ラットで 47.5%、ウサギで 61.2%、イヌで 53.4% であった。また、14 種類の代謝物が同定された。

4.3.2 *in vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD4.2.2.4-5 及び 6)

雄性ラット (8 例、1 例/時点) に本薬の ^3H 標識体⁹⁾75 nmol/kg を単回皮下投与したとき、血漿中には 1 種類の代謝物が認められ、血漿中放射能濃度の $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ に対する割合は、本薬では 97.7%、代謝物では 2.3% であった。

雄性イヌ (2 例) に本薬の ^3H 標識体⁹⁾18 nmol/kg を単回皮下投与したとき、血漿中には 8 種類の代謝物が認められ、血漿中放射能濃度の $\text{AUC}_{0-336\text{h}}$ に対する割合は、本薬では 74.1%、代謝物では 0.66~8.71% であった。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD4.2.2.4-2、4.2.2.4-6)

雄性ラット (3 例) に本薬の ^3H 標識体 75 nmol/kg を単回皮下投与したとき、尿中では投与 168 時間後までに本薬の未変化体は認められず、11 種類の代謝物が認められ、その割合 (投与放射能に対する割合、以下同様) は 0.04~0.23% であった。糞中では投与 168 時間後までに本薬の未変化体は認められず、代謝

⁹⁾ 脂肪酸側鎖のリンカー部を ^3H 標識したもの。

物は9種類認められ、その割合は0.24～7.49%であった。胆管カニューレを挿入した雄性ラット(2例)に本薬の³H標識体75 nmol/kgを単回皮下投与したとき、胆汁中では投与48時間後までに本薬の未変化体は認められず、代謝物は13種類認められ、その割合は0.06～2.52%であった。

雄性イヌ(2例)に本薬の³H標識体¹⁸ nmol/kgを単回皮下投与したとき、尿中では投与336時間後までに認められた本薬の割合(投与放射能に対する割合、以下同様)は5.62%であり、尿中の代謝物は15種類認められ、その割合は0.13～12.5%であった。糞中では投与336時間後までに本薬の未変化体は認められず、糞中の代謝物は17種類認められ、その割合は0.11～3.82%であった。

4.4 排泄(CTD4.2.2.5-1及び2)

雄性ラット(3例)に本薬の³H標識体75 nmol/kgを単回皮下投与したとき、投与168時間後までの投与放射能に対する累積排泄率(平均値、以下同様)は尿中で21.7%、糞中で31.0%、屍骸中で39.0%¹⁰⁾であった。胆管カニューレを挿入した雄性ラット(4例)に本薬の³H標識体75 nmol/kgを単回皮下投与したとき、投与48時間後までの投与放射能に対する胆汁中の累積排泄率は10.4%であった。

雄性イヌ(2例)に本薬の³H標識体¹⁸ nmol/kgを単回皮下投与したとき、投与336時間後までの投与放射能に対する累積排泄率は尿中で44.0%、糞中で26.7%、屍骸中で6.2%であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。提出された非臨床薬物動態試験成績から、ヒトインスリン等の既存のインスリン製剤との薬物動態の比較検討はなされていないものの、臨床使用に際し特段懸念される結果は得られていないと判断する。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」の項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。以下に、主な試験の成績を示す。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されず、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験の初回投与後の結果より本薬の急性毒性が評価された(表9)。その結果、死亡及び急性毒性の兆候は認められず、皮下投与による本薬の概略の致死量は、ラットで150 nmol/kg超、イヌで21 nmol/kg超と判断された。

表9 反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量(nmol/kg)	主な所見	概略の致死量(nmol/kg)	添付資料CTD
雌雄ラット(SD)	皮下	0 ^{a)} 、25、75、150	なし	>150	4.2.3.2-2
雌雄イヌ(ビーグル)	皮下	0 ^{b)} 、7、14、21	なし	>21	4.2.3.2-7

a) 2.35 mg/mL フェノール、2.7 mg/mL m-クレゾール、1.17 mg/mL 塩化ナトリウム、16 mg/mL グリセロール、pH 7.4

b) 0.067 mg/mL フェノール、0.077 mg/mL m-クレゾール、1.17 mg/mL 塩化ナトリウム、20.9 mg/mL グリセロール、pH 7.4

¹⁰⁾ 屍骸中の放射能は、³H標識されている脂肪酸側鎖がβ酸化して生じたトリチウム水によるものと考えられた。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いたそれぞれ最長 52 週間及び 26 週間の反復投与毒性試験が実施された(表 10)。毒性所見は、主に膵臓、坐骨・脛骨神経、骨格筋、褐色脂肪、心筋及び精巣で認められた。申請者は、いずれの所見も正常動物へのインスリン投与による過剰な薬理作用（低血糖）に起因した変化であると説明している。

ラットに 52 週間及びイヌに 26 週間反復投与したときの無毒性量（ラット：40 nmol/kg（1 回/日）、イヌ：12 nmol/kg（2 回/週））における C_{average} （ラット：408.8 nmol/L、イヌ：116.7 nmol/L）は、ヒトにおける本剤 150 単位投与時の C_{average} ¹¹⁾と比較して、ラットで 2.6 倍及びイヌで 0.7 倍であった。

¹¹⁾ 血中曝露量比の算出には、母集団薬物動態解析（「6.2.5 母集団薬物動態解析」の項を参照）から推定された、国際共同第 III 相試験（4478 試験、4480 試験及び 4625 試験）の日本人被験者における本剤投与量の中央値である 150 単位を週 1 回投与したときの定常状態における曝露量（ C_{average} ：157.4 nmol/L）を用いた。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (nmol/kg)	主な所見	無毒性量 (nmol/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	8 週間 (1 回/日) + 休薬 6 週間	0 ^{a)} 、25、75、150/100 ^{b)}	死亡: 75 (雄 1/20 例、雌 2/20 例)、150/100 (雌 6/20 例) ^{c)} ≥ 25 : 前立腺重量高値、腎重量低値 (雄)、卵巣重量高値、褐色脂肪空胞形成 ≥ 75 : 白血球の低値、AST 高値、血中クレアチンキナーゼ高値 (雌)、肝重量低値、脾臓重量低値、睪島萎縮、坐骨神経軸索変性、骨格筋変性・壊死・軸索変性、骨髄脂肪含量高値 (雌)、尿量高値 (雌)、尿タンパク高値 (雌) 150/100: 体重低値、ALT 高値 (雌)、副腎皮質束状帯空胞形成 (雄) 回復性: あり	100	4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	皮下	26 週間 (1 回/日) + 休薬 12 週間	雄: 0 ^{a)} 、20、40、60、80 雌: 0 ^{a)} 、20、40、60	死亡: 20 (雄 1/20 例、雌 1/20 例)、40 (雌 1/20 例)、60 (雌 1/20 例) ^{c)} ≥ 20 : 睪島萎縮、褐色脂肪の空胞形成、 ≥ 40 : 尿量高値、尿中カリウム濃度高値、尿量高値 (雌)、肝重量低値 (雌) ≥ 60 : 体重増加量高値、血漿中尿素濃度高値 (雌)、尿中クロール濃度高値、坐骨神経軸索変性 (雌)、骨格筋変性・壊死・軸索変性 (雌) 80: 血漿中ナトリウム濃度高値 (雄) 回復性: あり	80 (雄) 60 (雌)	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	皮下	52 週間 (1 回/日)	雄: 0 ^{d)} 、20、40、60 雌: 0 ^{d)} 、20、30、40 HI: 40	死亡: 20 (雄 6/40 例、雌 1/40 例)、40 (雄 1/40 例、雌 4/48 例)、60 (雄 2/48 例) ^{c)} ≥ 20 : 血漿中フィブリノゲン濃度高値、肝重量低値 (雄)、精巣小型化・軟化、坐骨神経軸索変性 ≥ 30 : 血漿中尿素濃度・血漿中クレアチニン濃度高値 (雌)、血漿中ナトリウム・クロール濃度高値 (雌)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、腎重量低値 (雌)、心筋線維化 (雌) ≥ 40 : プロトロンビン時間短縮、睪島萎縮、骨格筋変性・壊死、褐色細胞空胞化 (雄) HI: プロトロンビン時間短縮、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血漿中クロール濃度高値 (雌)、肝重量低値、精巣小型化・軟化、坐骨神経軸索変性 (雌)、心筋線維化 (雌)	60 (雄) 40 (雌)	4.2.3.2-4
雌雄イス (ビーグル)	皮下	8 週間 (2 回/週) + 休薬 6 週間	0 ^{a)} 、7、14、21/18 ^{e)}	≥ 7 : 軟便・水様便、内因性インスリン濃度低値 ≥ 14 : 血漿中リン濃度高値 (雄) 21: 振戦、異常歩行、体重増加量高値、血漿中ナトリウム濃度高値 (雌) 回復性: あり	18	4.2.3.2-7
雌雄イス (ビーグル)	皮下	26 週間 (2 回/週) + 休薬 12 週間	0 ^{a)} 、6、12/9 ^{f)} 、18/12 ^{f)}	≥ 6 : 肝重量低値 (雌) 18: 振戦、運動失調 回復性: あり	12	4.2.3.2-8

a) 2.35 mg/mL フェノール、2.7 mg/mL m-クレゾール、1.17 mg/mL 塩化ナトリウム、16 mg/mL グリセロール、pH 7.4

b) 150 nmol/kg/日群の雌 3 匹が死亡したため、投与 28 日以降の用量を 150 nmol/kg から 100 nmol/kg に減量した。

c) 本薬の過剰な薬理作用 (低血糖) 又は本薬投与との関連のない死亡と判断された。

d) 5.65 mg/mL フェノール、1.08 mg/mL m-クレゾール、1.17 mg/mL 塩化ナトリウム、15 mg/mL グリセロール、0.53 mg/mL リン酸水素二ナトリウム二水和物、pH 7.4

e) 一部の個体で重度の低血糖による一般状態の悪化が認められたため、投与 33 日以降の用量を 21 nmol/kg から 18 nmol/kg に減量した。

f) 一部の個体で低血糖が認められたため、投与 25 日以降の用量を 18 nmol/kg から 12 nmol/kg に減量した。また、それに伴い、中間用量である 12 nmol/kg を 9 nmol/kg に減量した。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は遺伝子組換え技術を用いて製造されたペプチドであり、DNA 及び他の染色体に直接相互作用するとは考えにくいことから、本薬を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。本薬の脂肪酸側鎖について、*in silico* (Q)SAR 解析及び細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) が実施され、いずれの試験でも陰性であったことから、当該側鎖は変異原性を有しないと判断された。

5.4 がん原性試験

本薬は遺伝子組換え技術を用いて製造されたペプチドであることから、がん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬の細胞増殖促進作用はヒトインスリンよりも低いこと (「3.1.1.3.4 細胞増殖促進作用」の項を参照)、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与に関連した過形成性病変及び腫瘍性病変の発現は認められなかったこと (「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照) から、本薬のがん原性リスクは低いと判断した。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、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 11)。

各試験において、受胎能、胚・胎児発生、出生児に関する特段の影響は認められなかった。

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (nmol/kg/日)	主な所見	無毒性量 (nmol/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能 及び 胚・胎児発生 に関する試験	雄 ラット (SD)	皮下	交配 4 週間前 ～剖検前日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、40、 60、100	死亡 ^{b)} : 100 (1/22 例) ≥60: 体重増加量高値 100: 体重高値、精巢上体・精巢重量低値	一般毒性: 100 生殖機能: 100	4.2.3.5.1-2
	雌 ラット (SD)		交配 2 週間前 ～妊娠 17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、 30、60	母動物 60: 体重増加量低値 胎児: なし	一般毒性: 60 生殖機能: 60 初期胚発生: 60	
胚・胎児発生 試験	雌 ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 2～19 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、6、12、 18	母動物: 死亡 ^{b)} : 12 (1/22 例)、18 (1/22 例) 18: 流産 ^{c)} 胎児: なし	母動物の一般毒性: 18 胚・胎児発生: 18	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	母動物: 妊娠 6 日～授 乳 20 日 (1 回/日)	0 ^{d)} 、20、 35、50	母動物: 死亡 ^{b)} : 50 (4/22 例) 50: 体重・体重増加量低値、摂餌量 低値、妊娠期間延長 F1 離乳前: 50: 生存率低値、体重増加量低値 F1 離乳後: なし	母動物の一般毒性: 35 F1 出生児の発生・生後発育: 35	4.2.3.5.3-1

a) 2.35 mg/mL フェノール、2.70 mg/mL m-クレゾール、1.17 mg/mL 塩化ナトリウム、16 mg/mL グリセロール、pH 7.4

b) 本薬の過剰な薬理作用 (低血糖) 又は本薬投与との関連のない死亡と判断された。

c) 本薬の母動物に対する過剰な薬理作用 (低血糖及び摂餌量低下) に起因した所見と判断された。

d) 5.65 mg/mL フェノール、1.08 m-クレゾール、1.17 mg/mL 塩化ナトリウム、15 mg/mL グリセロール、0.53 mg/mL リン酸水素二ナトリウム二水和物、pH 7.4

5.6 局所刺激性試験

ブタ及びミニブタを用いた本薬の局所刺激性試験が実施された(表12)。申請者は、本薬投与後と溶媒投与後に認められた変化に差異はないと判断した。

表12 局所刺激性試験の概略

試験系	投与経路	試験方法	主な所見	添付資料CTD
雌ブタ(LYD)	皮下	本薬(4200 nmol/mL)、溶媒 ^{a)} A若しくはB又は生理食塩水100 µLを反復投与(28日間、1回/週)	炎症性細胞浸潤、脂肪細胞壊死及び線維芽細胞の活性化が認められた。本薬群と溶媒群で所見に差異は認められなかった。	4.2.3.6-1
雌ミニブタ(Göttingen)	皮下	本薬(4200 nmol/mL)、溶媒 ^{b)} 30 µLをペン型注入器を用いて反復投与(13週間、1回/週)	限局性出血、炎症性細胞浸潤が認められた。本薬群と溶媒群で所見に差異は認められなかった。	4.2.3.6-3

- a) 溶媒Aの組成: 2.35 mg/mL フェノール、2.7 mg/mL m-クレゾール、16 mg/mL グリセロール 1.17 mg/mL、塩化ナトリウム、pH 7.4
 溶媒Bの組成: 1.5 mg/mL フェノール、1.73 mg/mL m-クレゾール、16 mg/mL グリセロール、1.17 mg/mL 塩化ナトリウム、pH 7.4
 b) 5.65 mg/mL フェノール、0.53 mg/mL リン酸水素二ナトリウム二水和物、1.08 mg/mL m-クレゾール、15 mg/mL グリセロール、1.17 mg/mL 塩化ナトリウム、pH 7.4

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験成績から、毒性学的観点から既存のインスリン製剤と比較して臨床使用に際し特段懸念される結果は得られていないと判断するが、ヒトにおける本薬の安全性については、「7.R.2 安全性について」の項で引き続き検討する。

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

本剤の開発において、原薬の製造方法が異なる製剤(製法A、製法B及び申請製法)が使用され、臨床試験で使用された製剤の内訳は、表13のとおりであった。なお、以降においては、例えばNN1436-4422試験を4422試験と記載するように、試験番号「NN1436-」を省略して記載する。

表13 臨床試験で使用された製剤

原薬の製法	開発の相(試験名)	
	国内試験、国際共同試験	海外試験
製法A	第I相(4422試験)	第I相(4225試験、4226試験、4314試験、4462試験) 第II相(4383試験、4465試験、4466試験)
製法B	第III相(4477試験、4478試験、4480試験、4625試験)	第I相(4462試験、4569試験、4570試験、4571試験、4572試験) 第III相(4479試験、4481試験)
申請製法	第III相(4477試験、4625試験)	—

—: 該当なし

ヒト血清中の本薬濃度は、LOCI法により測定され、定量下限は500 pmol/Lであった。ヒト血清中の抗本薬抗体はRIA法で測定された。

生物薬剤学に関する参考資料として、海外で実施された投与部位別の薬物動態を検討した第I相試験(4572試験)の成績が提出された。

6.1.1 投与部位別の薬物動態を検討した第I相試験(CTD5.3.1.1-1: 4572試験<2020年10月~2021年9月>参考資料)

外国人2型糖尿病患者(目標被験者数24例)を対象に、本剤を異なる投与部位(腹部、上腕部及び大腿部)に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3期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5.6 単位/kg を腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 4～8 週間とされた。本剤投与 36～60 時間後にグルコースクランプ（目標血糖値：135 mg/dL）が施行された。

総投与例数 25 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学解析が行われた。

薬物動態について、本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、大腿部投与時に対する腹部又は上腕部投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比とその 95% 信頼区間は、腹部投与時では 1.17 [1.07, 1.29] 及び 1.02 [0.96, 1.09]、上腕部投与時では 1.24 [1.14, 1.35] 及び 1.04 [0.98, 1.10] であった。

表 14 本剤 5.6 単位/kg を腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	腹部 (24 例)	上腕部 (23 例)	大腿部 (23 例)
C_{max} (nmol/L)	337.8 (23.8)	364.8 (19.6)	291.9 (24.3)
AUC_{0-inf} (nmol·h/L)	69541.0 (22.2)	71324.2 (17.1)	68164.7 (18.6)
t_{max} (h)	24.0 [12.0, 48.0]	24.0 [12.0, 30.0]	27.0 [21.0, 96.0]

幾何平均値 (変動係数%)、 t_{max} は中央値 [範囲]

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

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間

薬力学的作用について、グルコース注入速度-時間曲線下面積 (AUC_{GIR}) の幾何平均値 (変動係数%) は、腹部投与時で 2130 mg/kg (51.6%)、上腕部投与時で 2391 mg/kg (39.6%)、大腿部投与時で 1961 mg/kg (51.3%) であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、腹部投与時で 26.1% (6/23 例) 及び 13.0% (3/23 例)、上腕部投与時で 37.5% (9/24 例) 及び 12.5% (3/24 例)、大腿部投与時で 26.1% (6/23 例) 及び 13.0% (3/23 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内試験の 1 試験 (4422 試験) の成績が提出された。参考資料として、海外試験の 8 試験 (4225 試験、4226 試験、4314 試験、4462 試験、4569 試験、4570 試験、4571 試験及び 4572 試験) の成績、母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績が提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 (CTD5.3.2.1-1 及び 2、5.3.2.2-1)

ヒトにおける本薬 (1.57 $\mu\text{mol/L}$) の血漿タンパク非結合率 (平均値、SPR 法、以下同様) は 0.015～0.017%、血清アルブミン非結合率は 0.013～0.014% であった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬の ^3H 標識体 (10 nmol/L 及び 1.0 $\mu\text{mol/L}$) の *in vitro* 代謝を検討した結果、4 時間のインキュベーション後における本薬の ^3H 標識体の残存率 (平均値) は、本薬 10 nmol/L では検出限界未満、本薬 1.0 $\mu\text{mol/L}$ では 61.1% であり、本薬 10 nmol/L では 8 種類、本薬 1.0 $\mu\text{mol/L}$ では 4 種類の代謝物が同定された。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.2-3 : 4314 試験 < 2016 年 11 月～2017 年 12 月 > 参考資料)

外国人2型糖尿病患者（目標被験者数48例、各コホート16例）を対象に、本剤又は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、無作為化二重盲検試験が実施された。

主な選択基準は、18歳以上64歳以下の2型糖尿病患者で、①～③の基準を満たすものとされた（①0.3～1.0単位/kg/日のインスリンの投与を受けている、②HbA1cが9.0%以下、③BMIが20.0 kg/m²以上34.9 kg/m²以下）。

用法・用量は、本剤（2.0、3.3又は4.0単位/kg）を週1回5週間、又はIDeg 0.4単位/kgを1日1回5週間、大腿部に皮下投与とされた。また、治験薬投与5週目にグルコースクランプ（目標血糖値：100 mg/dL）が施行された¹²⁾。

総投与例数50例（本剤2.0単位/kg群13例、本剤3.3単位/kg群13例、本剤4.0単位/kg群12例、IDeg群12例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASを対象に薬物動態及び薬力学解析が行われた。

本剤又はIDegを反復皮下投与したときの血清中本薬濃度及び血清中IDeg濃度の推移は図1、薬物動態パラメータは表15のとおりであった。

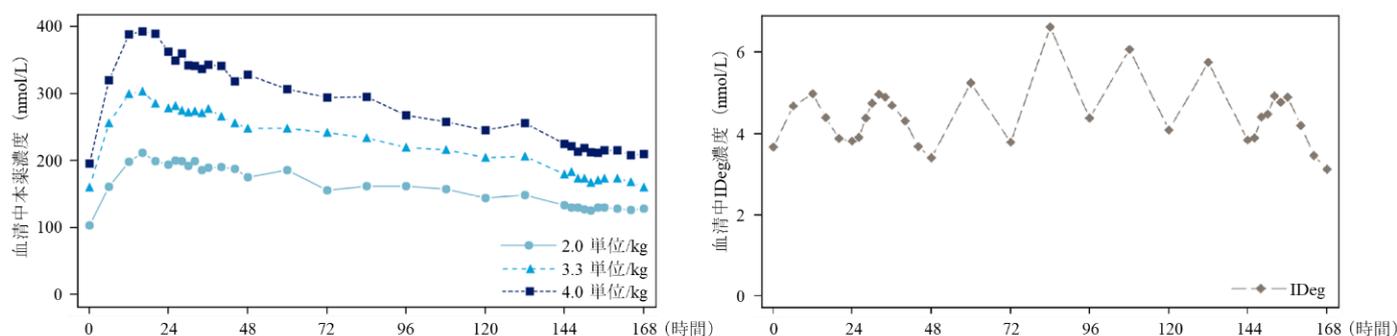


図1 投与開始後5週目の血清中本薬又はIDeg濃度の推移（本剤群（左図）、IDeg群（右図））（平均値）

表15 本剤又はIDeg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	投与群	用量 (単位/kg)	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC (nmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)	V _{ss} /F (mL/kg)
1週目 投与後 ^{a)}	本剤	2.0	13	100.4 (16.1)	11848.4 (12.3)	23.9 [10.0, 108.0]	—	—	—
		3.3	13	159.6 (24.6)	18874.2 (16.6)	18.0 [16.0, 71.9]	—	—	—
		4.0	12	196.0 (11.2)	22504.8 (10.4)	20.0 [10.0, 47.9]	—	—	—
	IDeg	0.4	12	2.6 (28.4)	45.4 (34.3)	14.0 [10.0, 18.0]	—	—	—
5週目 投与後 ^{b)}	本剤	2.0	13	223.9 (22.0) ^{c)}	26254.4 (27.8) ^{c)}	16.0 [12.0, 40.0] ^{c)}	238 (27.6) ^{c)}	0.461 (26.5) ^{c)}	169 (28.2) ^{c)}
		3.3	13	309.9 (19.3) ^{d)}	37602.2 (22.9) ^{d)}	16.0 [12.0, 36.0] ^{d)}	170 (19.8) ^{d)}	0.528 (17.8) ^{d)}	142 (13.3) ^{d)}
		4.0	12	414.5 (21.2)	46918.7 (24.1)	16.0 [12.0, 84.0]	188 (20.8)	0.511 (19.0)	148 (13.2)
	IDeg	0.4	12	5.1 (24.3)	99.1 (25.8)	8.0 [6.0, 20.0]	27 (25.0) ^{c)}	24.0 (22.3)	1339 (23.2)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値〔範囲〕、—：未算出

C_{max}：最高血清中濃度、AUC：本剤群では投与後168時間まで、IDeg群では投与後24時間までの血清中濃度—時間曲線下面積、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_{ss}/F：定常状態における見かけの分布容積

a) IDeg群では投与1日目の血清中濃度から算出された。

b) IDeg群のC_{max}、AUC及びt_{max}は投与30日目、t_{1/2}、CL/F及びV_{ss}/Fは投与35日目の血清中濃度から算出された。

c) 11例、d) 12例

¹²⁾ 本剤群では投与5週目の投与24～48時間後（30日目）及び144～168時間後（35日目）、IDeg群では投与5週目の2日目及び7日目（30日目及び35日目の投与0～24時間後）にグルコースクランプが施行された。

薬力学的作用について、本剤又は IDeg を反復皮下投与したときの薬力学パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 本剤又は IDeg を反復皮下投与したときの薬力学パラメータ

パラメータ	測定時点	本剤 2.0 単位/kg 群 (12 例)	本剤 3.3 単位/kg 群 (11 例)	本剤 4.0 単位/kg 群 (12 例)	IDeg 0.4 単位/kg 群 (12 例)
AUC _{GIR, 0-24 h} (mg/kg)	30 日目	796 (52.9)	2092 (64.9)	1924 (62.3)	1086 (56.6)
	35 日目	724 (62.4) ^{a)}	1560 (54.6)	1468 (53.8) ^{b)}	1295 (57.3)
GIR _{max} (mg/kg/min)	30 日目	1.0 (32.8)	2.0 (52.9)	2.0 (50.5)	1.3 (38.0)
	35 日目	0.9 (38.2) ^{a)}	1.7 (46.4)	1.7 (43.2) ^{b)}	1.4 (48.6)

幾何平均値 (変動係数%)

AUC_{GIR, 0-24 h}: グルコース注入開始後 24 時間までのグルコース注入速度-時間曲線下面積

GIR_{max}: 最高グルコース注入速度

a) 11 例、b) 10 例

抗本薬抗体について、本剤投与後のいずれかの時点で陽性であった被験者の割合は、本剤 2.0 単位/kg 群で 30.8% (4/13 例)、本剤 3.3 単位/kg 群で 53.8% (7/13 例)、本剤 4.0 単位/kg 群で 58.3% (7/12 例) であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤 2.0 単位/kg 群で 100% (13/13 例) 及び 53.8% (7/13 例)、本剤 3.3 単位/kg 群で 69.2% (9/13 例) 及び 7.7% (1/13 例)、本剤 4.0 単位/kg 群で 75.0% (9/12 例) 及び 0% (0/12 例)、IDeg 0.4 単位/kg 群で 100% (12/12 例) 及び 8.3% (1/12 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.2 1 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相試験 (CTD5.3.4.2-1 : 4422 試験<2018 年 12 月~2019 年 12 月>評価資料)

日本人 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 24 例) を対象に、本剤又は IGlax (100 単位/mL) 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 2 期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、20 歳以上 64 歳以下の 1 型糖尿病患者で、①~③の基準を満たすものとされた (① 0.2 単位/kg/日以上 Basal インスリンの投与を受けている、②HbA1c が 9.0%以下、③BMI が 18.5 kg/m² 以上 28.0 kg/m² 以下)。

用法・用量は、被験者毎に事前に規定した投与量¹³⁾で、本剤を週 1 回 8 週間、又は IGlax (100 単位/mL) を 1 日 1 回 2 週間、大腿部に皮下投与とされた。各期の間は約 2 週間 (ただし、本剤を先に投与された被験者では任意) とされ、当該期間中は IGlax を投与するとされた。また、本剤投与 8 週目及び IGlax 投与 14 日目にグルコースクランプ (目標血糖値: 120 mg/dL) が施行された¹⁴⁾。

総投与例数 24 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学解析が行われた。

薬物動態について、本剤又は IGlax を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった。本剤 8 週目投与後の t_{1/2} は 164 時間 (11.4%)、CL/F は 0.553 mL/h/kg (10.6%)、V_{ss}/F は 137 mL/kg (17.7%) であった (いずれも幾何平均値 (変動係数%))。

¹³⁾ 観察期間中は IGlax を投与するとされ、朝食前 SMBG 値の目標範囲 80~130 mg/dL に基づき投与量を調節し、IGlax の 1 回投与量を被験者毎に決定した。本剤の 1 回投与量は、観察期間中の IGlax の 1 回投与量の 7 倍量とされた。

¹⁴⁾ 本剤投与 8 週目の投与 24~48 時間後及び 150~168 時間後並びに IGlax 投与 14 日目の投与 0~24 時間後にグルコースクランプが施行された。

表 17 本剤を週 1 回又は IGlAr を 1 日 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤		IGlar
	1 週目投与後 (24 例)	8 週目投与後 (24 例)	14 日目投与後 (24 例)
1 回投与量 (単位/kg)	1.71 [1.2, 3.1]	1.69 [1.2, 3.1]	0.24 [0.2, 0.4]
投与量で補正した C_{max} (nmol/L/ (単位/kg))	52.2 (19.0)	91.2 (14.7)	0.399 (38.9)
投与量で補正した AUC (nmol·h/L/ (単位/kg))	6108.5 (12.8)	10849.0 (10.6)	7.36 (38.2)
t_{max} (h)	12.0 [12.0, 36.0]	16.0 [12.0, 18.0]	4.0 [2.0, 16.0]

幾何平均値 (変動係数%)、投与量は平均値 [範囲]、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血清中濃度

AUC : 本剤では投与後 168 時間まで、IGlar では投与後 24 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間

薬力学的作用について、グルコース注入速度-時間曲線下面積 (AUC_{GIR}) 及び最高グルコース注入速度 (GIR_{max}) の幾何平均値 (変動係数%) は、本剤投与 8 週目の投与 24~48 時間後で 1505 mg/kg (42.7%) 及び 1.6 mg/kg/min (30.4%)、投与 150~168 時間後で 512 mg/kg (45.3%) 及び 1.4 mg/kg/min (27.2%)、IGlar 投与 14 日目の投与 0~24 時間後で 1136 mg/kg (36.7%) 及び 1.3 mg/kg/min (22.0%) であった。

抗本薬抗体について、本剤投与後のいずれかの時点で陽性であった被験者の割合は、62.5% (15/24 例) であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時で 45.8% (11/24 例) 及び 4.2% (1/24 例)、IGlar 投与時で 8.3% (2/24 例) 及び 0% (0/24 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に临床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.3 1 型糖尿病患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.2-2 : 4225 試験<2018 年 11 月~2020 年 6 月>参考資料)

外国人 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 66 例) を対象に、本剤又は IGlAr (100 単位/mL) 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 2 期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、18 歳以上 64 歳以下の 1 型糖尿病患者で、①~③の基準を満たすものとされた (① 0.2 単位/kg/日以上 Basal インスリンの投与を受けている、②HbA1c が 9.0%以下、③BMI が 18.5 kg/m² 以上 29.0 kg/m² 以下)。

用法・用量は、被験者毎に事前に規定した投与量¹⁵⁾で、本剤を週 1 回 8 週間又は IGlAr (100 単位/mL) を 1 日 1 回 2 週間、大腿部に皮下投与とされた。各期の間は約 2 週間 (ただし、本剤を先に投与された被験者では任意) とされ、当該期間中は IGlAr を投与するとされた。また、本剤投与 8 週目及び IGlAr 投与 14 日目にグルコースクランプ (目標血糖値 : 120 mg/dL) が施行された¹⁵⁾。

総投与例数 66 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学解析が行われた。

薬物動態について、本剤又は IGlAr を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。本剤 8 週目投与後の $t_{1/2}$ は 175 時間 (19.3%)、CL/F は 0.479 mL/h/kg (23.0%)、 V_{ss}/F は 128 mL/kg (14.5%) であった (いずれも幾何平均値 (変動係数%))。

¹⁵⁾ 本剤投与 8 週目の投与 16~52 時間後及び 138~168 時間後並びに IGlAr 投与 14 日目の投与 0~24 時間後にグルコースクランプが施行された。

表 18 本剤を週 1 回又は IGlar を 1 日 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤		IGlar
	1 週目投与後 (65 例)	8 週目投与後 (65 例)	14 日目投与後 (65 例)
1 回投与量 (単位/kg)	1.92 [1.2, 3.2]	1.91 [1.1, 3.3]	0.27 [0.2, 0.5]
投与量で補正した C _{max} (nmol/L/ (単位/kg))	54.4 (18.1)	99.3 (23.2)	0.526 (76.0)
投与量で補正した AUC (nmol·h/L/ (単位/kg))	6503.1 (13.9)	12524.8 (23.0)	9.81 (78.9)
t _{max} (h)	18.0 [12.0, 119.9]	18.1 [6.0, 96.0]	6.0 [2.0, 16.0]

幾何平均値 (変動係数%)、投与量は平均値 [範囲]、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血清中濃度

AUC : 本剤では投与後 168 時間まで、IGlar では投与後 24 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間

薬力学的作用について、グルコース注入速度-時間曲線下面積 (AUC_{GIR}) 及び最高グルコース注入速度 (GIR_{max}) の幾何平均値 (変動係数%) は、本剤投与 8 週目の投与 16~52 時間後で 2589 mg/kg (45.7%) 及び 1.7 mg/kg/min (38.6%)、投与 138~168 時間後で 983 mg/kg (67.3%) 及び 1.1 mg/kg/min (48.9%)、IGlar 投与 14 日目の投与 0~24 時間後で 1040 mg/kg (81.0%) 及び 1.3 mg/kg/min (58.8%) であった。

抗本薬抗体について、本剤投与後のいずれかの時点で陽性であった被験者の割合は、76.9% (50/65 例) であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時で 50.8% (33/65 例) 及び 3.1% (2/65 例)、IGlar 投与時で 16.7% (11/66 例) 及び 0% (0/66 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.2.2.4 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.2-5 : 4569 試験 < 2020 年 10 月 ~ 2022 年 4 月 > 参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 45 例) を対象に、本剤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、非盲検試験が実施された。

主な選択基準は、18 歳以上 75 歳以下の 2 型糖尿病患者で、①~③の基準を満たすものとされた (① 0.2 単位/kg/日以上 Basal インスリンの投与を受けている、② HbA1c が 9.0% 以下、③ BMI が 18.0 kg/m² 以上 38.0 kg/m² 以下)。

用法・用量は、被験者毎に事前に規定した投与量¹⁶⁾で、本剤を週 1 回 8 週間、大腿部に皮下投与とされた¹⁷⁾。また、本剤投与の 6、7 及び 8 週目にグルコースクランプ (目標血糖値 : 135 mg/dL) が施行された¹⁸⁾。

総投与例数 46 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学解析が行われた。

薬物動態について、本剤を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 19 のとおりであった。本剤 8 週目投与後の t_{1/2} は 155 時間 (15.3%)、CL/F は 0.47 mL/h/kg (20.0%)、V_{ss}/F は 112 mL/kg (16.5%) であった (いずれも幾何平均値 (変動係数%))。

¹⁶⁾ 観察期間中は IDeg を投与するとされ、朝食前 SMBG 値の目標範囲 80~126 mg/dL に基づき投与量を調節し、IDeg の 1 回投与量を被験者毎に決定した。本剤の 1 回投与量は、観察期間中の IDeg の 1 回投与量の 7 倍量とされた。

¹⁷⁾ 本試験ではスクリーニング時の 90 日以上前からメトホルミン、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、糖尿病用薬含有経口配合剤又は GLP-1 受容体作動薬を安定した用量で投与している患者は組入れ可能とされ、当該患者では試験期間を通して、これらの血糖降下薬をスクリーニング時と同じ用法・用量で継続投与することとされた。

¹⁸⁾ 6 週目の投与 0~36 時間後、7 週目の投与 40~64 時間後及び 8 週目の投与 144~168 時間後にグルコースクランプが施行された。

表 19 本剤を週 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	1 週目投与後 (46 例)	8 週目投与後 (42 例)
1 回投与量 (単位/kg)	2.56 [1.21, 5.27]	2.91 [1.53, 5.64]
投与量で補正した C_{max} (nmol·kg/L/ (単位/kg))	50.8 (22.5)	105.8 (21.0) ^{a)}
投与量で補正した AUC_{0-168h} (nmol·h/L/ (単位/kg))	6064.5 (15.8)	12748.4 (20.0) ^{a)}
t_{max} (h)	21.2 [11.6, 59.9]	15.1 [12.0, 42.0] ^{a)}

幾何平均値 (変動係数%)、投与量は平均値 [範囲]、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血清中濃度、 AUC_{0-168h} : 投与後 168 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間

a) 41 例

薬力学的作用について、グルコース注入速度-時間曲線下面積 (AUC_{GIR}) の幾何平均値 (変動係数%) は、本剤投与 6 週目の投与 0~36 時間後で 4763 mg/kg (29.1%)、7 週目の投与 40~64 時間後で 3393 mg/kg (26.5%)、8 週目の投与 144~168 時間後で 2602 mg/kg (36.4%) であった。

抗本薬抗体について、本剤投与後のいずれかの時点で陽性であった被験者の割合は、87.0% (40/46 例) であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、52.2% (24/46 例) 及び 15.2% (7/46 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 3 例 (そう痒性皮疹、発疹、そう痒症/血管浮腫、各 1 例) に認められ、いずれも副作用と判断された。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床問題となるような変動は認められなかった。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-1 : 4226 試験<2018 年 11 月~2019 年 9 月> 参考資料)

外国人成人男女 (目標被験者数 60 例) を対象に、腎機能障害の程度別 (GFR (mL/min) ¹⁹⁾ が 90 以上 : 正常、60 以上 90 未満 : 軽度、30 以上 60 未満 : 中等度、30 未満 : 重度、血液透析を必要とする末期腎不全) の本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1.5 単位/kg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 58 例 (腎機能正常者 12 例、軽度腎機能障害者 12 例、中等度腎機能障害者 12 例、重度腎機能障害者 12 例及び血液透析を必要とする末期腎不全者 10 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態解析が行われた。

薬物動態について、腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害者、並びに末期腎不全者の C_{max} の幾何平均値の比とその 95%信頼区間は、それぞれ 1.05 [0.85, 1.30]、1.05 [0.85, 1.30]、0.91 [0.74, 1.13] 及び 1.02 [0.81, 1.29]、 AUC_{0-840h} の幾何平均値の比とその 95%信頼区間は、それぞれ 1.12 [0.96, 1.31]、1.21 [1.04, 1.41]、1.16 [0.99, 1.36] 及び 1.13 [0.95, 1.33] であった。

¹⁹⁾ イオヘキソールを用いて、CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) の算出式に基づき分類された。

表 20 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常者 (12例)	軽度腎機能障害者 (12例)	中等度腎機能障害者 (12例)	重度腎機能障害者 (12例)	末期腎不全者 (10例)
C _{max} (nmol/L)	84.7 (17.1)	90.7 (14.6)	91.1 (24.9)	76.9 (48.1)	80.4 (18.4)
AUC _{0-840h} (nmol・h/L)	17390.9 (14.3)	19888.3 (9.8)	21366.4 (8.2)	19857.0 (36.6)	18590.8 (16.2)
t _{max} (h)	15.0 [6.0, 62.0]	15.0 [12.2, 18.0]	21.0 [15.0, 72.1]	21.1 [14.8, 63.8]	18.1 [12.0, 83.7]
t _{1/2} (h)	139 (11.2)	160 (9.0)	169 (7.6)	178 (18.6)	171 (9.0)
CL/F (mL/h/kg)	0.507 (14.2)	0.442 (9.8)	0.408 (8.2)	0.437 (36.8)	0.466 (15.6)
V _z /F (mL/kg)	102 (8.7)	102 (9.4)	99 (9.9)	112 (45.1)	115 (16.5)

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{0-840h}: 投与後 840 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、

t_{1/2}: 消失半減期、CL/F: 見かけの全身クリアランス、V_z/F: 終末相における見かけの分布容積

抗本薬抗体について、本剤投与後に陽性であった被験者の割合は、腎機能正常者で 33.3% (4/12 例)、軽度腎機能障害者で 41.7% (5/12 例)、中等度腎機能障害者で 16.7% (2/12 例)、重度腎機能障害者で 8.3% (1/12 例)、末期腎不全者で 20.0% (2/10 例) であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、腎機能正常者で 25.0% (3/12 例) 及び 16.7% (2/12 例)、軽度腎機能障害者で 41.7% (5/12 例) 及び 16.7% (2/12 例)、中等度腎機能障害者で 50.0% (6/12 例) 及び 16.7% (2/12 例)、重度腎機能障害者で 50.0% (6/12 例) 及び 25.0% (3/12 例)、末期腎不全者で 50.0% (5/10 例) 及び 10.0% (1/10 例) であった。重篤な有害事象は、末期腎不全者 1 例 (転倒/皮膚裂傷/頭蓋脳損傷) に認められたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。死亡例及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3.2 肝機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-2: 4570 試験<2020 年 12 月~2022 年 3 月> 参考資料)

外国人成人男女 (目標被験者数 24 例) を対象に、肝機能障害の程度別 (Child-Pugh スコアによる肝機能の分類: スコア 5~6 (軽度)、スコア 7~9 (中等度)、スコア 10~15 (重度)) の本剤の薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1.5 単位/kg を単回皮下投与とされた。

総投与例数 25 例 (肝機能正常者 6 例、軽度肝機能障害者 6 例、中等度肝機能障害者 6 例及び重度肝機能障害者 7 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態解析が行われた。

薬物動態について、肝機能正常者及び肝機能障害者における薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。肝機能正常者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者の C_{max} の幾何平均値の比とその 95% 信頼区間は、それぞれ 1.13 [0.90, 1.42]、1.05 [0.83, 1.31] 及び 0.97 [0.77, 1.21]、AUC_{0-inf} の幾何平均値の比とその 95% 信頼区間は、それぞれ 1.13 [1.00, 1.28]、1.15 [1.02, 1.29] 及び 0.97 [0.86, 1.09] であった。

表 21 肝機能正常者及び肝機能障害者における薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 (6例)	軽度肝機能障害者 (6例)	中等度肝機能障害者 (6例)	重度肝機能障害者 (7例)
C _{max} (nmol/L)	78.6 (13.4)	82.6 (24.1)	80.4 (27.8)	73.2 (19.8) ^{a)}
AUC _{0-inf} (nmol・h/L)	17153.5 (8.8)	18326.4 (18.8)	19100.2 (14.5)	16118.2 (18.7) ^{a)}
t _{max} (h)	22.5 [14.9, 26.9]	17.9 [11.9, 24.0]	25.5 [15.0, 60.0]	27.0 [15.0, 35.9] ^{a)}
t _{1/2} (h)	134 (12.3)	134 (7.1)	148 (14.5)	161 (6.8) ^{b)}
CL/F (mL/h/kg)	0.52 (9.5)	0.50 (20.4)	0.47 (14.8)	0.56 (17.3) ^{a)}
V _z /F (mL/kg)	101 (12.0)	96 (14.3)	102 (22.9)	130 (19.6) ^{b)}

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

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

t_{1/2}: 消失半減期、CL/F: 見かけの全身クリアランス、V_z/F: 終末相における見かけの分布容積

a) 6 例、b) 5 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、肝機能正常者で 0% (0/6 例) 及び 0% (0/6 例)、軽度肝機能障害者で 16.7% (1/6 例) 及び 16.7% (1/6 例)、中等度肝機能障害者で 16.7% (1/6 例) 及び 0% (0/6 例)、重度肝機能障害者で 57.1% (4/7 例) 及び 28.6% (2/7 例) であった。重篤な有害事象は、重度肝機能障害者で 3 例 (腸出血/胸水、意識消失、低カリウム血症、各 1 例) に認められ、腸出血/胸水及び意識消失は副作用と判断された。試験中止に至った有害事象は、重度肝機能障害者で 2 例 (胸水、意識消失、各 1 例) に認められ、いずれも副作用と判断された。死亡例は認められなかった。

6.2.4 薬力学試験

6.2.4.1 低血糖反応の検討試験 (CTD5.3.4.2-4 : 4462 試験<2019 年 5 月~2021 年 9 月>参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 43 例) を対象に、本剤又は IGlAr (100 単位/mL) を過量投与したときの低血糖誘発時の反応を比較検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、18 歳以上 72 歳以下の 2 型糖尿病患者で、①~③の基準を満たすものとされた (① Basal インスリン製剤の投与を受け、0.2~1.0 単位/kg/日のインスリンの投与を受けている、②HbA1c が 9.0%以下、③BMI が 18.5 kg/m²以上 37.9 kg/m²以下)。

用法・用量は、被験者毎に事前に規定した投与量²⁰⁾に基づき、本剤を週 1 回 6 週間又は IGlAr を 1 日 1 回 12 日間、大腿部に皮下投与とされた。本剤投与の 6 週間は、事前に規定した投与量 (1 倍量) に基づき、投与 1 週目に 2 倍量、2 週目に 1 倍量、3 週目に 2 倍量、4 週目は休薬、5 週目に 1 倍量、6 週目に 3 倍量を投与するとされた。IGlAr 投与の 12 日間は、事前に規定した投与量 (1 倍量) に基づき、1~3 日目に 1 倍量、4 日目に 2 倍量を投与し、5 日目は休薬、6~10 日目に 1 倍量、11 日目に 3 倍量を投与し、12 日目は休薬とされた。各期の間期間は、本剤投与期を先行するコホートは本剤最終投与後から 35~49 日間、IGlAr 投与期を先行するコホートは IGlAr 最終投与後から 4~11 日間とされ、当該期間中は IGlAr が投与された。また、本剤投与 3 及び 6 週目並びに IGlAr 投与 4 及び 11 日目にグルコースクランプ (目標血糖値 : 100 mg/dL) が施行²¹⁾され、本剤投与 3 週目の 2 倍量及び 6 週目の 3 倍量投与後並びに IGlAr 投与 4 日目の 2 倍量及び 11 日目の 3 倍量投与後に、グルコースの注入を停止することにより低血糖を誘発し、低血糖反応の評価を行った。具体的には、本剤投与から 44 時間後及び IGlAr 投与から 7 時間後に、血漿中グルコース濃度を 45 mg/dL 未満まで低下させて 15 分間維持し、その期間に低血糖反応の評価を行った後、血漿中グルコース濃度が 100 mg/dL になるまで一定速度 (5.5 mg/kg/min) でグルコースを注入し、その後はグルコースの注入速度を変えて目標血糖値に維持した。

総投与例数 43 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬力学解析が行われた。

本剤又は IGlAr を 2 倍量及び 3 倍量投与したときの薬力学パラメータは、表 22 のとおりであった。レベル 2 の低血糖 (血糖値が 54 mg/dL 未満) が発現した被験者の割合は、本剤 2 倍量投与時で 39.5% (17/43 例)、本剤 3 倍量投与時で 52.6% (20/38 例)、IGlAr 2 倍量投与時で 35.7% (15/42 例)、IGlAr 3 倍量投与時で 70.0% (28/40 例) であった。また、グルコース注入停止から PG_{nadir} に到達するまでの期間におけ

²⁰⁾ 各被験者の本剤又は IGlAr の投与量は、観察期間中に最適化された IGlAr の 1 回投与量に基づき決定された。観察期間中は IGlAr を投与するとされ、朝食前 SMBG 値の目標範囲 80~130 mg/dL に基づき投与量を調節し、IGlAr の 1 回投与量を被験者毎に決定した。本剤の 1 回投与量 (1 倍量) は、観察期間中の IGlAr の 1 回投与量の 7 倍量、IGlAr の 1 回投与量 (1 倍量) は観察期間中の IGlAr の 1 回投与量とされた。

²¹⁾ 本剤投与 3 及び 6 週目の投与 26~61 時間後並びに IGlAr 投与 4 及び 11 日目の投与 30 分前~投与 24 時間後にグルコースクランプが施行された。

る低血糖症状スコア²²⁾の変化量(平均値±標準偏差)は、本剤2倍量投与時で5.85±7.30、本剤3倍量投与時で5.30±5.34、IGlar2倍量投与時で6.37±7.83、IGlar3倍量投与時で5.07±5.11であった。

表22 本剤又はIGlarを2倍量及び3倍量投与したときの薬力学パラメータ

パラメータ	本剤2倍量 (43例)	本剤3倍量 (38例)	IGlar2倍量 (42例)	IGlar3倍量 (40例)
PG _{nadir} (mg/dL)	57.63 (12.35)	55.97 (13.40)	59.31 (16.65)	51.89 (13.98)
t _{decline, PG54 mg/dL} (h)	4.81±4.59 ^{a)}	3.65±4.08 ^{b)}	5.68±3.20 ^{c)}	3.07±2.91 ^{d)}
t _{decline, PG_{nadir}} (h)	5.53±4.74 ^{b)}	6.20±5.27 ^{b)}	7.51±4.15 ^{e)}	4.37±3.19 ^{f)}
t _{recovery} (min)	29.40±9.23 ^{c)}	24.89±8.52 ^{g)}	22.15±6.01 ^{h)}	24.41±7.41 ⁱ⁾
AUC _{GIR, recovery} (mg/kg)	139.30 (33.81) ^{c)}	116.19 (31.77) ^{g)}	110.71 (27.25) ^{h)}	114.84 (29.11) ⁱ⁾

幾何平均値(変動係数%)、t_{decline}及びt_{recovery}は算術平均値±標準偏差

PG_{nadir}: 血漿グルコース濃度の底値

t_{decline, PG54 mg/dL}: グルコース注入停止後から血漿グルコース濃度が54 mg/dLに到達するまでの時間

t_{decline, PG_{nadir}}: グルコース注入停止後からPG_{nadir}に到達するまでの時間

t_{recovery}: 血漿グルコース濃度がPG_{nadir}から100 mg/dLに上昇するまでの時間

AUC_{GIR, recovery}: 血漿グルコース濃度がPG_{nadir}から100 mg/dLに上昇するまでの期間におけるグルコース注入速度-時間曲線下面積

a) 17例、b) 20例、c) 15例、d) 28例、e) 19例、f) 29例、g) 18例、h) 13例、i) 22例

PG_{nadir}到達時におけるインスリン拮抗ホルモンの血中濃度は、表23のとおりであった。

表23 本剤又はIGlarを2倍量及び3倍量投与したときのPG_{nadir}到達時における血中ホルモン濃度

評価項目	本剤2倍量 (20例)	本剤3倍量 (20例)	IGlar2倍量 (19例)	IGlar3倍量 (29例)
血漿中グルカゴン濃度 (pg/mL)	48.59 (78.34) ^{a)}	59.92 (53.02)	54.00 (60.30)	58.88 (53.38)
血漿中アドレナリン濃度 (pg/mL)	102.37 (121.49)	157.52 (47.79)	118.44 (108.83)	104.16 (114.09)
血漿中ノルアドレナリン濃度 (pg/mL)	188.55 (80.32)	166.22 (79.77)	164.81 (83.70)	148.67 (72.72)
血清中コルチゾール濃度 (ng/mL)	116.41 (68.65) ^{a)}	119.93 (49.38) ^{a)}	108.34 (85.45)	69.74 (94.34)
血清中成長ホルモン濃度 (ng/mL)	4.69 (112.44) ^{a)}	3.57 (84.89) ^{a)}	3.69 (121.75)	3.36 (178.42)

幾何平均値(変動係数%)

a) 19例

抗本薬抗体について、本剤投与後のいずれかの時点で陽性であった被験者の割合は、72.1% (31/43例)であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時で55.8% (24/43例)及び14.0% (6/43例)、IGlar投与時で31.0% (13/42例)及び9.5% (4/42例)に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床問題となるような変動は認められなかった。

6.2.5 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-2)

国内外の臨床試験5試験(海外第II相試験:4383試験、国際共同第III相試験:4478試験、4480試験及び4625試験、海外第III相試験:4479試験)より得られた1244例(性別:男性724例、女性520例、対象患者:2型糖尿病患者957例、1型糖尿病患者287例、人種/民族:日本人127例、外国人1117例、抗本薬抗体:陽性942例、陰性302例)から得られた6939点の血清中本薬濃度データを用いて母集団薬物動態解析が実施された(使用したソフトウェア:NONMEM(ver.7.3))。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目(平均値[範囲]、以下同様)は、年齢が56.1 [18, 86]歳、体重が84.1 [39.6, 160.3]kg、BMIが29.4 [16.6, 46.6]kg/m²であった。

基本モデルとして、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデルが構築された。共変量として、CL/Fに対して年齢(18~64歳、65~74歳、75歳以上)、体重、民族(非ヒスパニック、ヒスパニック)、人種(白人、黒人、中国人、日本人、その他のアジア人)、性別、抗体価、アルブミ

²²⁾ Edinburgh Hypoglycaemia Scaleに基づき、11症状について7段階(1が全くなし、7が重大なレベル)でスコア化された。

ン、患者集団（2型糖尿病、1型糖尿病）が、V/F に対して体重がフルモデル法により検討され、いずれの共変量も最終モデルに組み込まれた。体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす主な変動要因であり、体重が 83 kg の被験者に対し 55.8 kg 及び 116.2 kg の被験者では、 C_{average} がそれぞれ 1.34 倍及び 0.78 倍となることが推定された。

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、ヒトインスリンのアミノ酸配列を改変し、更に脂肪酸を含む側鎖を修飾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、2型糖尿病患者を対象とした 4314 試験において、本剤を週 1 回又は IDeg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの本薬及び IDeg の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは図 1 及び表 15 のとおりであり、終末相における半減期（幾何平均値）は、本剤群で 170～238 時間、IDeg 群で 27 時間であった。1型糖尿病患者を対象とした 4422 試験及び 4225 試験においても同様に、IGlar と比較して本剤の半減期が長いことが示された（本剤の半減期（幾何平均値）：4422 試験で 164 時間、4225 試験で 175 時間）。また、本薬の薬力学的作用について、以下の結果から、本剤の血糖降下作用は投与後 1 週間持続していると考えた。

- 1型糖尿病患者を対象とした 4422 試験及び 4225 試験並びに 2型糖尿病患者を対象とした 4569 試験の各試験において、それぞれ本剤投与 150～168 時間後、138～168 時間後又は 144～168 時間後に実施されたグルコースクランプの期間中、グルコースの注入は持続していたこと
- 4422 試験、4225 試験及び 4569 試験の血清中本薬濃度及びグルコース注入速度に基づき、試験毎に母集団薬物動態/薬力学解析²³⁾を実施したところ、本剤を週 1 回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} ）の推定値の 1 日あたりの割合は、1 週間の投与間隔を通して概ね等しく分布していると推定されたこと（図 2）

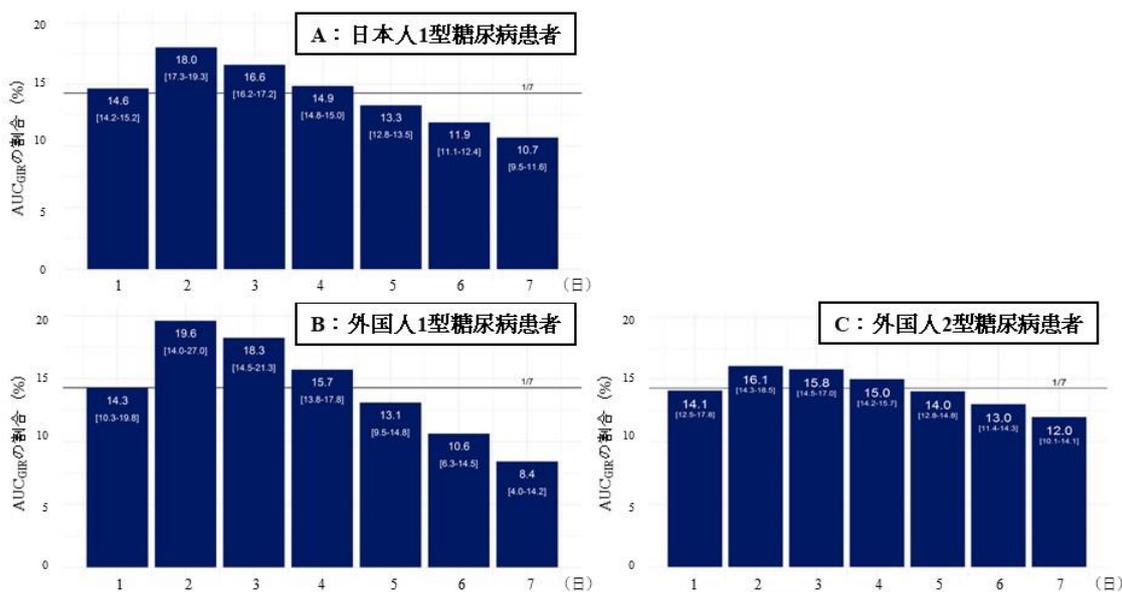


図 2 本剤を週 1 回投与したときの定常状態におけるグルコース注入速度－時間曲線下面積（ AUC_{GIR} ）の推定値
(A: 4422 試験、B: 4225 試験、C: 4569 試験)

²³⁾ 本薬の母集団薬物動態/薬力学モデルには、いずれも NONMEM (ver.7.3) が使用された。母集団薬物動態/薬力学解析モデルとして、インスリン作用のターンオーバーに対する効果コンパートメントを導入し、インスリン作用と 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。

機構は、本剤及び IDeg/IGlar の血清中濃度推移、並びに本剤の血糖降下作用の持続期間について評価した臨床試験成績等に基づき、申請者が説明する本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特徴は示されたと判断するが、本剤を週 1 回投与する臨床使用における 1 週間あたりの薬物動態及び薬力学的作用の推移が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、次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。日本人 1 型糖尿病患者を対象とした 4422 試験、外国人 1 型糖尿病患者を対象とした 4225 試験及び外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 4569 試験において、本剤を週 1 回 8 週間反復皮下投与したときの薬物動態を比較した。本剤の投与量で補正した薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-168h}) は表 24 のとおりであり、1 型糖尿病の日本人患者を対象とした試験と外国人患者を対象とした試験間で本薬の薬物動態は類似していた。また、外国人の 1 型糖尿病患者を対象とした試験と 2 型糖尿病患者を対象とした試験間においても本薬の薬物動態は類似していた。

表 24 本剤を週 1 回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	試験	例数	投与量で補正した C_{max} (nmol/L/ (単位/kg))		投与量で補正した AUC_{0-168h} (nmol·h/L/ (単位/kg))	
			1 週目	8 週目	1 週目	8 週目
			日本人 1 型糖尿病患者	4422	24	52.2 (19.0)
外国人 1 型糖尿病患者	4225	65	54.4 (18.1)	99.3 (23.2)	6503.1 (13.9)	12524.8 (23.0)
外国人 2 型糖尿病患者	4569	46	50.8 (22.5)	105.8 (21.0) ^{a)}	6064.5 (15.8)	12748.4 (20.0) ^{a)}

幾何平均値 (変動係数%)

C_{max} : 最高血清中濃度、 AUC_{0-168h} : 投与 0~168 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積

a) 41 例

母集団薬物動態解析の結果、国際共同第 III 相試験 (4478 試験、4480 試験及び 4625 試験) で本剤を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの推定値は、表 25 のとおりであった。1 型糖尿病及び 2 型糖尿病のいずれにおいても、本薬の薬物動態パラメータの推定値の幾何平均値は外国人患者と比較して日本人患者でやや高い傾向が認められたが、当該推定値の範囲は大きく重なっていることや、1 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験において本剤の体重あたりの投与量で補正した本薬の薬物動態パラメータに国内外差は認められなかった (表 24) ことを踏まえると、1 型糖尿病及び 2 型糖尿病のいずれにおいても、日本人患者と外国人患者で本薬の薬物動態に大きな違いはないと考える。

表 25 本剤を週 1 回皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの推定値

対象患者	試験	対象	例数	投与量で補正した C_{max} (nmol/L/単位)	投与量で補正した AUC_{tau} (nmol·h/L/単位)
2 型糖尿病患者	4478	日本人	51	1.31 [0.85, 2.42]	167.9 [101.4, 367.0]
		外国人	209	1.11 [0.50, 1.90]	141.2 [68.9, 249.8]
	4480	日本人	44	1.22 [0.71, 1.72]	157.4 [86.6, 227.8]
		外国人	240	1.11 [0.66, 3.66]	143.7 [82.8, 448.4]
1 型糖尿病患者	4625	日本人	32	1.43 [1.07, 1.91]	190.4 [136.1, 254.3]
		外国人	255	1.24 [0.66, 2.56]	166.1 [85.0, 370.4]

幾何平均値 [最小値, 最大値]

C_{max} : 最高血清中濃度、 AUC_{tau} : 投与 0~168 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積

薬力学的作用について、1 型糖尿病患者を対象とした 4422 試験及び 4425 試験で本剤を週 1 回投与したときの定常状態におけるグルコース注入速度に基づく薬力学パラメータの推定値は表 26 のとおりであり、日本人患者を対象とした試験と外国人患者を対象とした試験間で薬力学パラメータに大きな違いは認められなかった。外国人の 1 型糖尿病患者を対象とした試験と 2 型糖尿病患者を対象とした試験間での薬力学パラメータの比較は、試験デザインが固定用量ではなく被験者毎に用量を決定する規定であ

ったこと、グルコースクランプの目標血糖値が試験間で異なること等から困難であったが、2 型糖尿病患者においても、1 型糖尿病患者と同様に 1 週間を通して血糖降下作用が持続していた（「6.R.1 本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特徴について」の項を参照）。

表 26 本剤を週 1 回投与したときの定常状態における薬力学パラメータの推定値

対象患者	試験	例数	投与量 (単位/kg)	AUC _{GIR, tau} (mg/kg)	GIR _{max} (mg/kg/min)	t _{GIR, max} (h)
日本人 1 型糖尿病患者	4422	13	1.6 [1.2, 2.3]	8330 (40.7)	1.5 (31.1)	24 [23, 28]
外国人 1 型糖尿病患者	4225	49	2.0 [1.2, 3.3]	8668 (52.7)	1.5 (40.6)	46 [20, 94]

幾何平均値（変動係数%）、投与量は平均値 [範囲]、t_{GIR, max} は中央値 [範囲]

AUC_{GIR, tau}：投与 0～168 時間後までのグルコース注入速度-時間曲線下面積、GIR_{max}：最高グルコース注入速度、

t_{GIR, max}：GIR_{max} 到達時間

2 型糖尿病患者における国内外の比較については、2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4477 試験、4478 試験及び 4480 試験）における血糖パラメータの結果を用いて検討したところ、空腹時血糖及び CGM に関する評価項目の結果に日本人部分集団と全体集団で大きな違いは認められなかった（表 32、表 41 及び表 48）。

以上より、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者のいずれについても、薬物動態及び薬力学的作用に大きな国内外差は認められなかった。

機構は、以下のように考える。薬物動態について、第 I 相試験（4422 試験、4225 試験及び 4569 試験）の体重あたりの投与量で補正した薬物動態パラメータは日本人患者と外国人患者で類似していたが、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験における投与量で補正した薬物動態パラメータの推定値は、外国人と比較して日本人でわずかに高く、体重が本薬の曝露量に影響を及ぼした可能性が考えられた。また、薬力学的作用について、1 型糖尿病患者におけるグルコース注入速度に基づく薬力学パラメータは日本人と外国人で大きな違いは認められず、2 型糖尿病患者についてはグルコース注入速度に基づく薬力学パラメータの比較はなされていないものの、国際共同第 III 相試験の結果から全体集団と日本人部分集団で本剤投与時の空腹時血糖及び CGM に関する評価項目に大きな違いは認められていない。以上を踏まえると、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、国内外で本剤の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に意義があるような違いが生じる程の差は認められないと判断する。

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 型糖尿病を対象とした国際共同第 III 相試験（4478 試験及び 4480 試験）及び 1 型糖尿病を対象とした国際共同第 III 相試験（4625 試験）において抗体検査が実施され、本剤群において抗体が測定された被験者のうち、ベースライン時に抗本薬抗体が陽性であった被験者の割合及び本剤投与後に抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者の割合は、4478 試験で 15.4%（40/259 例）及び 70.2%（184/262 例）、4480 試験で 31.5%（91/289 例）及び 71.2%（205/288 例）、4625 試験（主要期間）で 50.2%（145/289 例）及び 75.3%（217/288 例）であった。母集団薬物動態解析（「6.2.5 母集団薬物動態解析」の項を参照）に基づいた、抗本薬抗体産生の有無別の本剤を週 1 回投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 27 のとおりであり、抗本薬抗体の陰性例と陽性例における本薬の曝露量に大きな違いは認められなかった。

表 27 抗本薬抗体の有無別の定常状態における薬物動態パラメータの推定値

対象患者	試験	抗体有無 ^{a)}	例数	投与量で補正した C _{max} (nmol/L/単位)	投与量で補正した AUC _{tau} (nmol・h/L/単位)
2 型糖尿病患者	4478	陰性	76	1.14 (20.5)	144.1 (22.6)
		陽性	184	1.15 (24.2)	146.9 (26.1)
	4480	陰性	79	1.12 (22.8)	143.7 (25.2)
		陽性	205	1.13 (25.9)	146.5 (27.5)
1 型糖尿病患者	4625	陰性	61	1.23 (23.5)	162.3 (25.7)
		陽性	226	1.27 (22.6)	170.4 (24.9)

幾何平均値 (変動係数%)

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{tau}: 投与 0~168 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積

a) 抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者を「陽性」とし、その他の被験者を「陰性」とした。

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かった。

機構は、以下のように考える。4478 試験、4480 試験及び 4625 試験において抗本薬抗体の産生が比較的多く認められたものの、母集団薬物動態解析の結果から、抗本薬抗体の産生が本薬の薬物動態に及ぼす影響について特段の懸念は認められていないと考える。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.2.11 抗体産生」の項においてさらに検討する。

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 28 に示す国際共同第 III 相試験 4 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 III 相試験 2 試験 (4479 試験及び 4481 試験) の成績が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	4477	III	インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者	984	本剤を週 1 回皮下投与又は IGl _{ar} (100 単位/mL) を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	4478	III	Basal インスリンにより治療中の 2 型糖尿病患者	525	本剤を週 1 回皮下投与又は IDeg を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	4480	III	Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者	582	本剤を週 1 回皮下投与又は IGl _{ar} (100 単位/mL) を 1 日 1 回皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	4625	III	Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者	582	本剤を週 1 回皮下投与又は IDeg 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、CGM により測定した皮下間質液中のグルコース濃度も血糖値と記載する。

7.1 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 (CTD5.3.5.1-4 及び 5 : 4477 試験 <2020 年 11 月~2022 年 12 月>)

インスリン治療歴のない日本人を含む成人の 2 型糖尿病患者²⁴⁾ (目標被験者数 970 例²⁵⁾、各群 485 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IGl_{ar} (100 単位/mL) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

24) 日本、米国、英国、スペイン、スロバキア、ロシア、ポーランド、メキシコ、イタリア、イスラエル、インド、クロアチア

25) 主要評価項目であるベースラインから投与 52 週までの HbA_{1c} 変化量における本剤群と IGl_{ar} 群の真の群間差について、2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始せずに無作為に割り付けられた治療を完了した被験者では群間差がなく、治験薬の投与を早期に中止した被験者、2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始した被験者又は治験への参加を中止した被験者では群間差として 0.3% 対照群の方が優れていると仮定した上で、後者に該当する被験者の割合を 10% とすることで、対象集団全体での群間差は 0.03% と仮定された。標準偏差を 1.0%、本剤群と IGl_{ar} 群の割付け比を 1:1、非劣性マージンを 0.3% とするとき、全体症例数 970 例での検出力は 99% と算出された。

主な選択基準は、成人の2型糖尿病患者で、①～③の基準を満たすものとされた（①スクリーニング時の90日以上前から安定した用量でインスリンを除く血糖降下薬の投与を受けている、②スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上11.0%以下、③BMIが40.0 kg/m²以下）。また、eGFRが30 mL/min/1.73 m²未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期間（2週間）、主要期間（52週間）、延長期間（26週間）及び後観察期間（5週間）から構成された。

用法・用量は、本剤を週1回²⁶⁾又はIGlar（100単位/mL）を1日1回、大腿部、上腕部又は腹部に78週間皮下投与（自己注射）とされた。開始用量は、本剤70単位又はIGlar（100単位/mL）10単位とされ、その後は毎週又は隔週、表29の投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節するとされた。なお、スクリーニング時に投与していた血糖降下薬は、SU及びグリニドを除き、試験期間を通して継続投与することとされ、SU及びグリニドは無作為割付け時に投与を中止するとされた。

表29 投与量調節アルゴリズム（4477試験）

朝食前 SMBG 値 (mg/dL) ^{a)}	本剤の投与量調節	IGlar の投与量調節
80 未満	20 単位減量	3 単位減量
80 以上 130 以下	変更なし	変更なし
130 超	20 単位増量	3 単位増量

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

無作為に割り付けられた984例（本剤群492例（うち日本人78例）、IGlar群492例（うち日本人86例））全例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。984例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。治験中止例は主要期間では17例であり、その内訳は、本剤群10例（同意撤回3例、追跡不能2例、医師の判断2例、死亡2例、施設閉鎖1例）、IGlar群7例（同意撤回5例、死亡2例（うち日本人1例））であった。延長期間では18例であり、その内訳は、本剤群8例（同意撤回3例、追跡不能2例、医師の判断2例、死亡1例）、IGlar群10例（追跡不能4例、同意撤回3例、死亡2例、医師の判断1例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量は表30のとおりであり、本剤群とIGlar群の群間差の95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージン0.3%²⁷⁾を下回ったことから、本剤のIGlarに対する非劣性が示された。

表30 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（4477試験（主要期間）：FAS）

	投与群	ベースライン	投与52週時	ベースラインから の変化量 ^{a), b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{a), b)}
全体集団	本剤群 (492例)	8.50±0.99 (492例)	6.93±0.78 (479例)	-1.55±0.06	-0.19 [-0.36, -0.03]
	IGlar群 (492例)	8.44±1.02 (492例)	7.09±0.82 (479例)	-1.35±0.05	
日本人部分 集団	本剤群 (78例)	8.06±0.83 (78例)	6.86±0.61 (78例)	-1.18±0.07	-0.09 [-0.30, 0.12]
	IGlar群 (86例)	8.01±0.84 (86例)	6.91±0.62 (85例)	-1.09±0.08	

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

a) 欠測値は、治験薬の投与を早期に中止した又は2週間を超える期間のBolusインスリンによる治療を開始した被験者のうち投与52週時点の測定値がある被験者を用いて、2週間を超える期間のBolusインスリンによる治療を開始することなく治験薬を投与していた期間中に得られた最後の測定値から投与52週時までの変化量に基づき多重代入法により補完された。

b) 投与群、地域及びベースラインのHbA1cを説明変数とした共分散分析により算出。

²⁶⁾ 投与時刻はいずれでも良いが、毎週同じ曜日に週1回投与するとされた。投与予定日に投与できなかった場合、投与予定日から3日以内であれば気付いた時点で投与、投与予定日から3日を経過していれば、その回は投与せず、次の投与予定日に投与するとされた。また、投与する曜日を変更する必要がある場合は、投与予定日の前後3日以内であれば変更することが可能とされ、次の投与までの間隔は4日以上とされた。

²⁷⁾ FDA ガイダンス (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Draft Guidance. Feb 2008.) 等に基づき設定された。

主要期間（投与 52 週時）における主な副次評価項目の結果は、表 31 のとおりであった。

表31 主な副次評価項目の結果（4477試験（主要期間）：FAS）

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群（492例）	IGlar群（492例）	本剤群（78例）	IGlar群（86例）
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン	185.31±48.96 (480例)	185.71±51.66 (474例)	164.26±34.64 (78例)	163.84±32.38 (86例)
	投与52週時の 変化量	-63.69±50.27 (452例)	-63.63±55.55 (450例)	-48.35±37.06 (76例)	-44.35±35.46 (85例)
血糖値が70～180 mg/dL内の時間（TIR）（%） ^{a)}		71.94±18.23 (439例)	66.90±18.19 (440例)	68.05±15.70 (77例)	63.65±15.93 (82例)
血糖値が70 mg/dL未満の時間（TBR）（%） ^{a)}		1.20±1.98 (439例)	0.83±2.12 (440例)	0.55±0.96 (77例)	0.31±0.63 (82例)
血糖値が180 mg/dL超の時間（TAR）（%） ^{a)}		26.86±18.74 (439例)	32.27±18.66 (440例)	31.40±16.12 (77例)	36.04±16.11 (82例)
HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合（%）		57.6 (276/479)	47.4 (227/479)	60.3 (47/78)	54.1 (46/85)
HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合（%）		33.6 (161/479)	26.5 (127/479)	34.6 (27/78)	28.2 (24/85)
レベル3の低血糖を発現せずにHbA1c 7.0%未満 を達成した被験者の割合（%） ^{b)}		57.0 (273/479)	47.2 (226/479)	59.0 (46/78)	54.1 (46/85)
レベル2又は3の低血糖を発現せずにHbA1c 7.0% 未満を達成した被験者の割合（%） ^{b)}		54.7 (262/479)	46.1 (221/479)	59.0 (46/78)	54.1 (46/85)
インスリン投与量（単位/週） ^{c)}		230.0 (10.0, 980.0) (472例)	221.5 (14.0, 1022.7) (477例)	130.0 (10.0, 840.0) (77例)	154.0 (14.0, 427.0) (84例)
体重（kg）	ベースライン	85.17±17.74 (492例)	84.31±17.63 (492例)	73.42±15.48 (78例)	73.28±13.24 (86例)
	投与52週時の 変化量	2.32±3.96 (478例)	1.84±4.56 (478例)	2.31±2.82 (78例)	1.53±3.49 (85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（最小、最大）

- 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) 低血糖の発現有無は評価時点の前12週間の発現状況から判定された。
 c) 投与50週時から投与52週時までの平均インスリン投与量

延長期間（投与 78 週時）における主な副次評価項目の結果は、表 32 のとおりであった。また、投与 78 週時までのベースラインからの HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであった。

表32 主な副次評価項目の結果（4477試験（主要+延長期間）：FAS）

評価項目	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群（492例）	IGlar群（492例）	本剤群（78例）	IGlar群（86例）
HbA1c変化量（%）	-1.62±1.01 (467例)	-1.42±1.07 (472例)	-1.28±0.83 (77例)	-1.17±0.82 (85例)
空腹時血糖変化量（mg/dL）	-65.66±54.15 (435例)	-63.67±54.85 (442例)	-50.12±37.15 (75例)	-40.63±35.99 (82例)
血糖値が70～180 mg/dL内の時間（TIR） （%） ^{a)}	70.18±18.69 (428例)	64.83±19.41 (432例)	68.45±17.48 (74例)	62.08±16.78 (80例)
HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 （%）	58.9 (275/467)	51.5 (243/472)	66.2 (51/77)	64.7 (55/85)
レベル2又は3の低血糖を発現せずにHbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合（%） ^{b)}	57.8 (270/467)	50.4 (238/472)	64.9 (50/77)	62.4 (53/85)
インスリン投与量（単位/週） ^{c)}	230.0 (10.0, 1320.0) (459例)	238.0 (22.5, 1206.0) (466例)	130.0 (10.0, 1020.0) (75例)	175.0 (22.5, 532.0) (83例)
体重変化量（kg）	2.38±4.62 (468例)	1.64±4.77 (472例)	2.11±3.21 (78例)	1.07±3.96 (85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（最小、最大）

- a) 投与74週時から投与78週時までのCGMの結果に基づき算出された。
 b) 低血糖の発現有無は評価時点の前12週間の発現状況から判定された。
 c) 投与76週時から投与78週時までの平均インスリン投与量

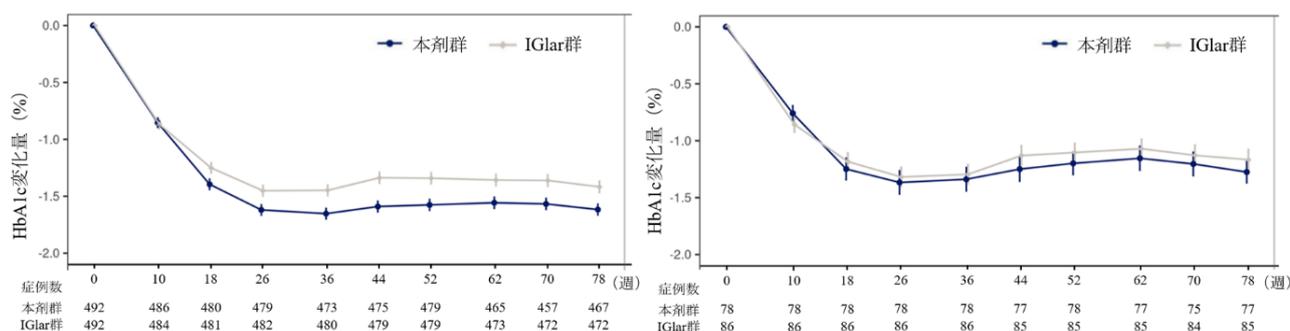


図3 投与78週時までのベースラインからのHbA1c変化量の推移
(4477試験(主要+延長期間):全体集団(左図)、日本人部分集団(右図)、FAS)(平均値±標準誤差)

安全性について、主要期間(投与52週間)における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33、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34のとおりであった。

表33 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4477試験(主要期間)、全体集団:安全性解析対象集団)

事象名	本剤群(492例)		IGlar群(492例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	71.3 (351)	9.8 (48)	68.1 (335)	11.2 (55)
COVID-19	10.0 (49)	0 (0)	12.4 (61)	0 (0)
下痢	6.3 (31)	0.4 (2)	4.3 (21)	0.6 (3)
上咽頭炎	6.1 (30)	0 (0)	6.9 (34)	0 (0)
背部痛	5.5 (27)	0 (0)	4.9 (24)	0 (0)
上気道感染	4.7 (23)	0 (0)	2.6 (13)	0 (0)
関節痛	4.7 (23)	0 (0)	3.5 (17)	0 (0)
発熱	3.5 (17)	0 (0)	4.3 (21)	0 (0)
頭痛	3.3 (16)	0.2 (1)	3.5 (17)	0.2 (1)
四肢痛	3.0 (15)	0.2 (1)	2.2 (11)	0 (0)
悪心	3.0 (15)	0.8 (4)	1.0 (5)	0.2 (1)
尿路感染	1.4 (7)	0 (0)	3.3 (16)	0 (0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

表34 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
(4477試験(主要期間)、日本人部分集団:安全性解析対象集団)

事象名	本剤群(78例)		IGlar群(86例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	76.9 (60)	24.4 (19)	74.4 (64)	23.3 (20)
上咽頭炎	11.5 (9)	0 (0)	14.0 (12)	0 (0)
背部痛	7.7 (6)	0 (0)	4.7 (4)	0 (0)
関節痛	7.7 (6)	0 (0)	3.5 (3)	0 (0)
発熱	6.4 (5)	0 (0)	12.8 (11)	0 (0)
下痢	6.4 (5)	0 (0)	5.8 (5)	1.2 (1)
悪心	6.4 (5)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)
ワクチン接種合併症	6.4 (5)	0 (0)	8.1 (7)	0 (0)
頭痛	6.4 (5)	1.3 (1)	7.0 (6)	0 (0)
膀胱炎	5.1 (4)	0 (0)	5.8 (5)	0 (0)
倦怠感	5.1 (4)	2.6 (2)	4.7 (4)	3.5 (3)
空腹	5.1 (4)	5.1 (4)	1.2 (1)	1.2 (1)
齲歯	5.1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	2.6 (2)	1.3 (1)	5.8 (5)	4.7 (4)
ドライアイ	1.3 (1)	0 (0)	5.8 (5)	0 (0)
低血糖	1.3 (1)	1.3 (1)	8.1 (7)	8.1 (7)
医療機器使用部位皮膚炎	0 (0)	0 (0)	7.0 (6)	0 (0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

延長期間まで（投与 78 週間）における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 35、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 36 のとおりであった。

表 35 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
(4477 試験（主要+延長期間）、全体集団；安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (492 例)		IGlar 群 (492 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	80.7 (397)	14.2 (70)	79.1 (389)	13.4 (66)
COVID-19	18.5 (91)	0 (0)	21.1 (104)	0 (0)
背部痛	8.1 (40)	0.2 (1)	6.5 (32)	0 (0)
下痢	7.9 (39)	0.4 (2)	5.3 (26)	0.6 (3)
上咽頭炎	7.7 (38)	0 (0)	9.6 (47)	0 (0)
糖尿病網膜症	7.3 (36)	1.8 (9)	6.5 (32)	0.6 (3)
関節痛	6.1 (30)	0 (0)	4.5 (22)	0 (0)
上気道感染	5.7 (28)	0 (0)	4.5 (22)	0 (0)
発熱	5.5 (27)	0 (0)	4.7 (23)	0 (0)
頭痛	4.5 (22)	0.2 (1)	4.3 (21)	0.2 (1)
悪心	4.1 (20)	1.0 (5)	1.8 (9)	0.2 (1)
変形性関節症	3.9 (19)	0 (0)	2.8 (14)	0 (0)
四肢痛	3.7 (18)	0.2 (1)	2.8 (14)	0 (0)
白内障	3.7 (18)	0.2 (1)	2.4 (12)	0 (0)
疲労	3.3 (16)	0.2 (1)	1.4 (7)	0.4 (2)
咽頭炎	3.0 (15)	0 (0)	2.4 (12)	0 (0)
浮動性めまい	3.0 (15)	0.6 (3)	3.0 (15)	1.2 (6)
高血圧	3.0 (15)	0 (0)	3.3 (16)	0 (0)
ワクチン接種合併症	2.4 (12)	0 (0)	3.3 (16)	0 (0)
尿路感染	1.8 (9)	0 (0)	4.3 (21)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.24.1

表 36 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
(4477 試験 (主要+延長期間)、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (78 例)		IGlar 群 (86 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	89.7 (70)	28.2 (22)	82.6 (71)	26.7 (23)
発熱	15.4 (12)	0 (0)	14.0 (12)	0 (0)
背部痛	15.4 (12)	0 (0)	7.0 (6)	0 (0)
上咽頭炎	14.1 (11)	0 (0)	18.6 (16)	0 (0)
下痢	10.3 (8)	0 (0)	5.8 (5)	1.2 (1)
関節痛	9.0 (7)	0 (0)	4.7 (4)	0 (0)
ワクチン接種合併症	9.0 (7)	0 (0)	11.6 (10)	0 (0)
糖尿病網膜症	9.0 (7)	2.6 (2)	11.6 (10)	1.2 (1)
悪心	7.7 (6)	1.3 (1)	1.2 (1)	0 (0)
齲歯	7.7 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	7.7 (6)	1.3 (1)	7.0 (6)	0 (0)
COVID-19	6.4 (5)	0 (0)	7.0 (6)	0 (0)
倦怠感	6.4 (5)	2.6 (2)	7.0 (6)	3.5 (3)
膀胱炎	5.1 (4)	0 (0)	5.8 (5)	0 (0)
ワクチン接種部位疼痛	5.1 (4)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)
空腹	5.1 (4)	5.1 (4)	1.2 (1)	1.2 (1)
不眠症	5.1 (4)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)
挫傷	2.6 (2)	0 (0)	11.6 (10)	0 (0)
浮動性めまい	2.6 (2)	1.3 (1)	5.8 (5)	4.7 (4)
低血糖	2.6 (2)	2.6 (2)	9.3 (8)	9.3 (8)
高血圧	2.6 (2)	0 (0)	8.1 (7)	0 (0)
ドライアイ	1.3 (1)	0 (0)	5.8 (5)	0 (0)
医療機器使用部位皮膚炎	0 (0)	0 (0)	8.1 (7)	0 (0)
腱鞘炎	0 (0)	0 (0)	5.8 (5)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

死亡例は主要期間の本剤群 4 例 (COVID-19、肝転移/膵新生物、多形性神経膠芽細胞腫、急性冠動脈症候群、各 1 例)、IGlar 群 2 例 (狭心症/処置後感染 (日本人)、死亡、各 1 例) に認められ、IGlar 群の 1 例 (死亡) は副作用と判断された。延長期間では、本剤群 1 例 (腸敗血症/腸閉塞)、IGlar 群 2 例 (成人 FTT/心肺停止/肝細胞癌/遠隔転移を伴う腎細胞癌、動脈硬化症) に認められたが、副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、主要期間の本剤群 51 例 (うち日本人 4 例)、IGlar 群 49 例 (うち日本人 7 例)、延長期間で新たに本剤群 13 例 (うち日本人 3 例)、IGlar 群 22 例 (うち日本人 1 例) に認められた。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した重篤な有害事象は表 37 のとおりであり、主要期間の IGlar 群 2 例 (糖尿病性網膜浮腫、死亡、各 1 例) 及び延長期間の IGlar 群 2 例 (低血糖性意識消失 (日本人)、低血糖、各 1 例) は副作用と判断された。

表 37 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した重篤な有害事象 (4477 試験、全体集団：安全性解析対象集団)

事象名	主要期間 (投与 52 週間)		主要+延長期間 (投与 78 週間)	
	本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)	本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)
すべての重篤な有害事象	10.4 (51)	10.0 (49)	13.0 (64)	14.4 (71)
心房細動	1.0 (5)	0.4 (2)	1.0 (5)	0.4 (2)
冠動脈疾患	0.8 (4)	0.2 (1)	0.8 (4)	0.4 (2)
COVID-19	0.8 (4)	0.4 (2)	0.8 (4)	0.6 (3)
COVID-19 肺炎	0.8 (4)	0.4 (2)	0.8 (4)	0.4 (2)
心筋梗塞	0.6 (3)	0.4 (2)	0.6 (3)	0.6 (3)
不安定狭心症	0.4 (2)	0.2 (1)	0.8 (4)	0.2 (1)
急性心筋梗塞	0.4 (2)	0.8 (4)	0.8 (4)	1.0 (5)
肺炎	0.4 (2)	0.2 (1)	0.4 (2)	0.6 (3)
変形性関節症	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.6 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

投与中止に至った有害事象は、主要期間の本剤群 6 例 (体重増加 2 例、肥満、膵新生物/肝転移、多形性神経膠芽細胞腫、グリコヘモグロビン増加、各 1 例)、IGlar 群 4 例 (狭心症 (日本人)、死亡、肋骨

骨折/下肢骨折/気胸/上肢骨折、気分動揺、各 1 例) に認められ、本剤群の 3 例 (体重増加 2 例、肥満 1 例) 及び IGlax 群の 2 例 (死亡、気分動揺、各 1 例) は副作用と判断された。延長期間では、本剤群 3 例 (腹部膨満/便秘 (日本人)、精神病性障害、股関節部骨折、各 1 例)、IGlax 群 2 例 (成人 FTT/血腫/代謝性脳症、遠隔転移を伴う卵巣癌 (日本人)) に認められ、本剤群の 1 例 (腹部膨満) は副作用と判断された。

低血糖の発現状況は、表 38 のとおりであった。

表 38 低血糖の発現状況 (4477 試験：安全性解析対象集団)

評価項目	主要期間 (投与 52 週間)				主要+延長期間 (投与 78 週間)			
	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 (492 例)	IGlax 群 (492 例)	本剤群 (78 例)	IGlax 群 (86 例)	本剤群 (492 例)	IGlax 群 (492 例)	本剤群 (78 例)	IGlax 群 (86 例)
レベル 2 又は 3 の低血糖	9.8 (48)	10.6 (52)	3.8 (3)	5.8 (5)	12.4 (61)	14.2 (70)	6.4 (5)	8.1 (7)
	29.64 [144]	16.08 [78]	6.45 [5]	9.30 [8]	29.65 [227]	15.78 [121]	7.32 [9]	8.13 [11]
レベル 3 の 低血糖	0.2 (1)	0.6 (3)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	1.2 (6)	0 (0)	1.2 (1)
	0.21 [1]	0.62 [3]	0 [0]	0 [0]	0.13 [1]	0.91 [7]	0 [0]	0.74 [1]
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	1.8 (9)	2.2 (11)	0 (0)	2.3 (2)	1.8 (9)	3.3 (16)	0 (0)	2.3 (2)
	4.12 [20]	3.09 [15]	0 [0]	4.65 [4]	3.40 [26]	3.13 [24]	0 [0]	3.69 [5]

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

レベル 2 の低血糖：血糖値が 54 mg/dL 未満

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

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

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、IGlax 群と比較して本剤群で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.2 Basal インスリンにより治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-6 : 4478 試験<2021 年 3 月~2022 年 3 月>)

Basal インスリンにより治療中の日本人を含む成人の 2 型糖尿病患者²⁸⁾ (目標被験者数 520 例²⁹⁾、各群 260 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IDeg を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、成人の 2 型糖尿病患者で、①~④の基準を満たすものとされた (①スクリーニング時の 90 日以上前から安定した用量で Basal インスリン製剤³⁰⁾の 1 日 1 回又は 2 回の投与を受けている、②インスリン以外の血糖降下薬を併用している場合はスクリーニング時の 90 日以上前から安定した用量で血糖降下薬の投与を受けている、③スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下、④BMI が 40.0 kg/m²以下)。また、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期間 (2 週間)、治験薬投与期間 (26 週間) 及び後観察期間 (5 週間) から構成された。

用法・用量は、本剤を週 1 回²⁶⁾又は IDeg を 1 日 1 回、大腿部、上腕部又は腹部に 26 週間皮下投与 (自己注射) とされた。本剤の初回投与量は、割付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量をさら

28) 日本、米国、ウクライナ、ポルトガル、ポーランド、韓国、ドイツ、ブルガリア、南アフリカ共和国

29) 主要評価項目であるベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量における本剤群と IDeg 群の真の群間差について、2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始せずに無作為に割り付けられた治療を完了した被験者では群間差がなく、治験薬の投与を早期に中止した被験者、2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始した被験者又は治験への参加を中止した被験者では群間差として 0.3%対照群の方が優れていると仮定した上で、後者に該当する被験者の割合を 5%とすることで、対象集団全体での群間差は 0.015%と仮定された。標準偏差を 1.0%、本剤群と IDeg 群の割付け比を 1 : 1、非劣性マージンを 0.3%とすると、全体症例数 520 例での検出力は 90%と算出された。

30) NPH インスリン、IDeg、IDet、IGlax (100 単位/mL 又は 300 単位/mL)

に 1.5 倍した量とされ、次週の投与量は割付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量とされた³¹⁾。IDeg の初回投与量は、割付け前の Basal インスリン 1 日投与量に基づき、各国の添付文書に従った切替え用量とされた。その後は毎週、表 39 の投与量調節アルゴリズムに従い本剤及び IDeg の投与量を調節するとされた。なお、スクリーニング時に投与していた血糖降下薬は、SU 及びグリニドを除き、試験期間を通して継続投与することとされ、SU 及びグリニドは無作為割付け時に投与を中止するとされた。

表 39 投与量調節アルゴリズム (4478 試験)

朝食前 SMBG 値 (mg/dL) ^{a)}	本剤の投与量調節	IDeg の投与量調節
80 未満	20 単位減量	3 単位減量
80 以上 130 以下	変更なし	変更なし
130 超	20 単位増量	3 単位増量

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

無作為に割り付けられた 526 例 (本剤群 263 例 (うち日本人 51 例) 及び IDeg 群 263 例 (うち日本人 49 例)) 全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。525 例 (本剤群 262 例 (うち日本人 51 例) 及び IDeg 群 263 例 (うち日本人 49 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 8 例であり、その内訳は、本剤群 3 例 (死亡 2 例、医師の判断 1 例)、IDeg 群 5 例 (同意撤回 3 例、死亡 2 例 (うち日本人 1 例)) であった。

有効性について、主要評価項目である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 IDeg 群の群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージン 0.3%²⁷⁾ を下回ったことから、本剤の IDeg に対する非劣性が示された。

表 40 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (4478 試験 : FAS)

	投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインからの 変化量 ^{a), b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{a), b)}
全体集団	本剤群 (263 例)	8.17±0.77 (263 例)	7.21±0.74 (256 例)	-0.93±0.05	-0.22 [-0.37, -0.08]
	IDeg 群 (263 例)	8.10±0.77 (263 例)	7.39±0.78 (253 例)	-0.71±0.06	
日本人部分 集団	本剤群 (51 例)	8.10±0.70 (51 例)	7.24±0.78 (51 例)	-0.83±0.09	0.05 [-0.22, 0.33]
	IDeg 群 (49 例)	7.98±0.74 (49 例)	7.10±0.68 (48 例)	-0.89±0.10	

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

a) 欠測値は、治験薬の投与を早期に中止した又は 2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始した被験者のうち投与 26 週時点の測定値がある被験者を用いて、2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始することなく治験薬を投与していた期間中に得られた最後の測定値から投与 26 週時までの変化量に基づき多重代入法により補完された。

b) 投与群、個人の CGM 使用の有無、地域及びベースラインの HbA1c を説明変数とした共分散分析により算出。

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。

³¹⁾ 投与量は 10 の倍数になるよう四捨五入した。

表41 主な副次評価項目の結果 (4478試験：FAS)

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群 (263例)	IDeg群 (263例)	本剤群 (51例)	IDeg群 (49例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	152.24±47.47 (260例)	150.70±40.92 (257例)	143.91±39.24 (51例)	151.22±32.41 (49例)
	投与26週時の 変化量	-30.95±47.63 (243例)	-30.85±44.51 (239例)	-30.71±39.50 (49例)	-37.58±36.30 (48例)
血糖値が70~180 mg/dL内の時間 (TIR) (%) ^{a)}		63.13±17.40 (238例)	59.50±18.92 (239例)	57.90±16.50 (50例)	59.07±18.14 (48例)
血糖値が70 mg/dL未満の時間 (TBR) (%) ^{a)}		1.35±2.23 (238例)	0.79±1.12 (239例)	0.75±1.17 (50例)	0.41±0.49 (48例)
血糖値が180 mg/dL超の時間 (TAR) (%) ^{a)}		35.52±17.95 (238例)	39.71±19.34 (239例)	41.35±16.54 (50例)	40.52±18.25 (48例)
HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		39.8 (102/256)	28.9 (73/253)	43.1 (22/51)	45.8 (22/48)
HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合 (%)		17.2 (44/256)	10.7 (27/253)	21.6 (11/51)	18.8 (9/48)
レベル3の低血糖を発現せずにHbA1c 7.0%未満 を達成した被験者の割合 (%) ^{b)}		39.5 (101/256)	28.9 (73/253)	41.2 (21/51)	45.8 (22/48)
レベル2又は3の低血糖を発現せずにHbA1c 7.0% 未満を達成した被験者の割合 (%) ^{b)}		35.9 (92/256)	28.5 (72/253)	39.2 (20/51)	45.8 (22/48)
インスリン投与量 (単位/週) ^{c)}		280.0 (10.0, 980.0) (249例)	253.97 (49.0, 1364) (252例)	120.0 (60.0, 740.0) (50例)	181.5 (49.0, 728.0) (48例)
体重 (kg)	ベースライン	83.72±18.47 (262例)	81.54±17.14 (263例)	67.51±12.81 (51例)	70.16±14.16 (49例)
	投与26週時の 変化量	1.51±3.69 (258例)	-0.02±4.96 (253例)	0.84±2.23 (51例)	0.38±2.01 (48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 (最小、最大)

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) 低血糖の発現有無は評価時点の前12週間の発現状況から判定された。

c) 投与24週時から投与26週時までの平均インスリン投与量

安全性について、投与26週時における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42、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43のとおりであった。

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 (4478試験、全体集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (262例)		IDeg群 (263例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	61.5 (161)	9.2 (24)	51.0 (134)	4.6 (12)
上咽頭炎	8.4 (22)	0 (0)	3.8 (10)	0 (0)
下痢	5.3 (14)	1.1 (3)	3.4 (9)	0.4 (1)
頭痛	5.3 (14)	0.8 (2)	3.4 (9)	0.4 (1)
糖尿病網膜症	3.8 (10)	0.4 (1)	6.1 (16)	0.4 (1)
COVID-19	3.4 (9)	0 (0)	2.7 (7)	0 (0)
筋痙縮	3.4 (9)	0.4 (1)	0.4 (1)	0 (0)
上気道感染	3.1 (8)	0 (0)	1.5 (4)	0 (0)
背部痛	2.7 (7)	0 (0)	4.2 (11)	0 (0)
関節痛	2.3 (6)	0 (0)	3.8 (10)	0 (0)
浮動性めまい	1.5 (4)	0.4 (1)	3.4 (9)	0.8 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

表43 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 (4478試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (51例)		IDeg群 (49例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	70.6 (36)	3.9 (2)	59.2 (29)	10.2 (5)
上咽頭炎	13.7 (7)	0 (0)	8.2 (4)	0 (0)
発熱	9.8 (5)	0 (0)	4.1 (2)	0 (0)
筋痙縮	5.9 (3)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)
ワクチン接種部位疼痛	3.9 (2)	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)
糖尿病網膜症	3.9 (2)	2.0 (1)	6.1 (3)	2.0 (1)
ワクチン接種合併症	2.0 (1)	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

死亡例は本剤群 2 例（急性呼吸不全/COVID-19、COVID-19、各 1 例）、IDeg 群 2 例（血栓性脳卒中、遠隔転移を伴う膵癌（日本人）、各 1 例）に認められたが、副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 22 例（うち日本人 4 例）、IDeg 群 16 例（うち日本人 2 例）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は肺炎（本剤群 2 例）、COVID-19（本剤群 2 例）、COVID-19 肺炎（本剤群 2 例）、関節炎（IDeg 群 2 例）であった。副作用と判断された重篤な有害事象は、IDeg 群の 1 例（アナフィラキシー反応）であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 5 例（脱毛症、蕁麻疹、COVID-19、ネフローゼ症候群（日本人）、急性呼吸不全、各 1 例）、IDeg 群 3 例（アナフィラキシー反応、遠隔転移を伴う膵癌（日本人）、血栓性脳卒中、各 1 例）に認められ、本剤群の 1 例（蕁麻疹）及び IDeg 群の 1 例（アナフィラキシー反応）は副作用と判断された。

低血糖の発現状況は、表 44 のとおりであった。

表 44 低血糖の発現状況（4478 試験：安全性解析対象集団）

評価項目	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (262 例)	IDeg 群 (263 例)	本剤群 (51 例)	IDeg 群 (49 例)
レベル 2 又は 3 の低血糖	14.1 (37)	7.2 (19)	5.9 (3)	0 (0)
	72.79 [113]	27.49 [42]	9.93 [3]	0 [0]
レベル 3 の低血糖	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
	0 [0]	0.65 [1]	0 [0]	0 [0]
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	6.1 (16)	3.4 (9)	3.9 (2)	0 (0)
	20.61 [32]	8.51 [13]	6.62 [2]	0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]
低血糖の定義は表 38 と同じ

抗本薬抗体について、本剤投与後に新たに抗本薬抗体が認められた被験者の割合は 70.2% (184/262 例) であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、IDeg 群と比較して本剤群で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.3 Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-7 : 4480 試験 <2021 年 5 月～2022 年 6 月>)

Basal-Bolus 療法を実施中の日本人を含む成人の 2 型糖尿病患者³²⁾（目標被験者数 580 例³³⁾、各群 290 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) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、成人の 2 型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた（①スクリーニング時の 90 日以上前から安定した用量で Basal インスリン製剤³⁰⁾の 1 日 1 回投与及び Bolus インスリン製剤³⁴⁾の 1 日 2～4 回投与を受けている、②インスリン以外の血糖降下薬を併用している場合はスクリーニング時の 90 日以上前から安定した用量で血糖降下薬の投与を受けている、③スクリーニング時の

32) 日本、米国、ベルギー、インド、イタリア、メキシコ、オランダ、ルーマニア、ロシア

33) 主要評価項目であるベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量における本剤群と IGlar 群の真の群間差について、無作為に割り付けられた治療を完了した被験者では群間差がなく、治療薬の投与を早期に中止した被験者又は治験への参加を中止した被験者では群間差として 0.3% 対照群の方が優れていると仮定した上で、後者に該当する被験者の割合を 10% とすることで、対象集団全体での群間差は 0.03% と仮定された。標準偏差を 1.0%、本剤群と IGlar 群の割付け比を 1 : 1、非劣性マージンを 0.3% とするとき、全体症例数 580 例での検出力は 90% と算出された。

34) IAsp、インスリン リスプロ（遺伝子組換え）、インスリン グルリジン（遺伝子組換え）

HbA1c が 7.0%以上 10.0%、④BMI が 40.0 kg/m²以下)。また、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期間（2 週間）、治験薬投与期間（26 週間）及び後観察期間（5 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤を週 1 回²⁶⁾又は IGLar（100 単位/mL）を 1 日 1 回、大腿部、上腕部又は腹部に 26 週間皮下投与（自己注射）とされた。また、Bolus インスリンとして IAsp を食事に合わせて 1 日 2～4 回、26 週間皮下投与することとされた。本剤の初回投与量は、割付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量をさらに 1.5 倍した量とされ、次週の投与量は割付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量とされた³¹⁾。IGlar の初回投与量は、割付け前の Basal インスリン 1 日投与量に基づき、各国の添付文書に従った切替え用量とされた。その後は毎週、表 45 の投与量調節アルゴリズムに従い本剤及び IGLar の投与量を調節するとされた。IAsp の開始用量は、割付け前の Bolus インスリンの食事毎の投与量に基づき、各国の添付文書に従った切替え用量とされた。最初の 8 週間は安全性の理由により必要とされる場合を除いて、IAsp の投与量の調節は実施しないこととされ、その後は 3～4 日に 1 回、表 46 の投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節するとされた。なお、スクリーニング時に投与していた血糖降下薬は、SU 及びグリニドを除き、試験期間を通して継続投与することとされ、SU 及びグリニドは無作為割付け時に投与を中止するとされた。

表 45 本剤及び IGLar（100 単位/mL）の投与量調節アルゴリズム（4480 試験）

朝食前 SMBG 値 (mg/dL) ^{a)}	本剤の投与量調節	IGlar の投与量調節
80 未満	20 単位減量	3 単位減量
80 以上 130 以下	変更なし	変更なし
130 超	20 単位増量	3 単位増量

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

表 46 IAsp の投与量調節アルゴリズム（4480 試験）

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

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

無作為に割り付けられた 582 例（本剤群 291 例（うち日本人 44 例）及び IGLar 群 291 例（うち日本人 41 例）全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。582 例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 34 例であり、その内訳は、本剤群 16 例（同意撤回 9 例、追跡不能 3 例、医師の判断 2 例（うち日本人 1 例）、死亡 2 例）、IGlar 群 18 例（同意撤回 10 例、追跡不能 6 例、医師の判断 1 例、死亡 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 47 のとおりであり、本剤群と IGLar 群の群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージン 0.3%²⁷⁾を下回ったことから、本剤の IGLar に対する非劣性が示された。

表 47 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (4480 試験: FAS)

	投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインからの 変化量 ^{a)}	群間差
					[95%信頼区間] ^{a)}
全体集団	本剤群 (291 例)	8.29±0.86 (291 例)	7.06±0.73 (275 例)	-1.16±0.05 ^{b)}	0.02 [-0.11, 0.15] ^{b)}
	IGlar 群 (291 例)	8.31±0.90 (291 例)	6.99±0.71 (264 例)	-1.18±0.05 ^{b)}	
日本人部分 集団	本剤群 (44 例)	7.90±0.70 (44 例)	6.90±0.62 (44 例)	-1.08±0.08	0.19 [-0.04, 0.43]
	IGlar 群 (41 例)	8.15±0.83 (41 例)	6.79±0.59 (41 例)	-1.27±0.09	

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

a) 投与群、個人の CGM 使用の有無、地域及びベースラインの HbA1c を説明変数とした共分散分析により算出。

b) 欠測値は、平均 0 の正規分布を用いて発生させた値をベースラインの HbA1c に加えることで補完する多重代入法により補完された。正規分布の分散には、割り付けられた治療を受けている期間に観測された最後の HbA1c を目的変数とし、個人の CGM 使用の有無、投与群及びベースラインの HbA1c を説明変数とした回帰分析によって算出した残差を用いることとされた。

投与 26 週時における主な副次評価項目の結果は、表 48 のとおりであった。

表 48 主な副次評価項目の結果 (4480 試験: FAS)

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群 (291例)	IGlar群 (291例)	本剤群 (44例)	IGlar群 (41例)
空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	166.59±54.10 (283例)	173.05±63.46 (284例)	155.87±32.37 (44例)	170.40±60.24 (41例)
	投与26週時の 変化量	-31.39±61.25 (263例)	-34.55±73.40 (258例)	-18.79±35.23 (42例)	-38.28±57.34 (41例)
血糖値が70~180 mg/dL内の時間 (TIR) (%) ^{a)}		66.88±15.62 (244例)	66.44±16.17 (237例)	64.66±14.77 (40例)	67.63±15.73 (40例)
血糖値が70 mg/dL未満の時間 (TBR) (%) ^{a)}		2.65±2.92 (244例)	2.26±2.62 (237例)	1.73±2.32 (40例)	1.07±1.47 (40例)
血糖値が180 mg/dL超の時間 (TAR) (%) ^{a)}		30.47±15.90 (244例)	31.30±16.67 (237例)	33.61±14.68 (40例)	31.30±15.70 (40例)
HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合 (%)		46.9 (129/275)	53.0 (140/264)	56.8 (25/44)	65.9 (27/41)
HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合 (%)		25.8 (71/275)	29.2 (77/264)	38.6 (17/44)	34.1 (14/41)
レベル3の低血糖を発現せずにHbA1c 7.0%未満 を達成した被験者の割合 (%) ^{b)}		46.5 (128/275)	52.7 (139/264)	54.5 (24/44)	65.9 (27/41)
レベル2又は3の低血糖を発現せずにHbA1c 7.0% 未満を達成した被験者の割合 (%) ^{b)}		30.5 (84/275)	29.9 (79/264)	34.1 (15/44)	46.3 (19/41)
Basalインスリン投与量 (単位/週) ^{c)}		360.0 (45.0, 1450.0) (261例)	294.0 (52.0, 1116.5) (264例)	177.5 (45.0, 840.0) (42例)	161.0 (52.5, 800.0) (41例)
Bolusインスリン投与量 (単位/週) ^{c)}		209.0 (3.5, 1064.5) (271例)	281.1 (28.0, 1250.0) (266例)	178.8 (42.0, 769.0) (42例)	185.5 (70.0, 593.0) (41例)
インスリン投与量の合計 (単位/週) ^{c)}		537.0 (58.7, 2259.5) (273例)	567.0 (145.0, 2133.0) (266例)	342.5 (138.5, 1599.0) (42例)	403.0 (175.0, 1377.7) (41例)
体重 (kg)	ベースライン	85.51±17.63 (291例)	83.08±17.29 (291例)	74.61±15.44 (44例)	74.70±13.69 (41例)
	投与26週時の 変化量	2.84±4.51 (277例)	2.20±4.06 (270例)	2.52±2.73 (44例)	1.13±3.09 (41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 (最小、最大)

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) 低血糖の発現有無は評価時点の前12週間の発現状況から判定された。

c) 投与24週時から投与26週時までの平均インスリン投与量

安全性について、投与 26 週時における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 49、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 50 のとおりであった。

表 49 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
(4480 試験、全体集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (291 例)		IGlar 群 (291 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	58.8 (171)	10.3 (30)	57.4 (167)	7.6 (22)
COVID-19	8.9 (26)	0 (0)	7.9 (23)	0 (0)
下痢	5.2 (15)	0.3 (1)	3.1 (9)	0.3 (1)
糖尿病網膜症	4.1 (12)	1.0 (3)	5.2 (15)	0 (0)
上咽頭炎	2.7 (8)	0 (0)	4.1 (12)	0 (0)
背部痛	2.7 (8)	0 (0)	3.8 (11)	0 (0)
頭痛	2.7 (8)	0 (0)	3.1 (9)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

表 50 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
(4480 試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (44 例)		IGlar 群 (41 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	65.9 (29)	15.9 (7)	63.4 (26)	12.2 (5)
下痢	13.6 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
糖尿病網膜症	9.1 (4)	2.3 (1)	9.8 (4)	0 (0)
頭痛	9.1 (4)	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)
ワクチン接種部位疼痛	6.8 (3)	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)
背部痛	6.8 (3)	0 (0)	7.3 (3)	0 (0)
上咽頭炎	4.5 (2)	0 (0)	9.8 (4)	0 (0)
発熱	4.5 (2)	0 (0)	7.3 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

死亡例は本剤群 2 例 (慢性腎臓病/多臓器機能不全症候群/急性腎障害、COVID-19 肺炎、各 1 例)、IGlar 群 1 例 (胃腸出血) に認められたが、副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 22 例 (うち日本人 5 例)、IGlar 群 25 例 (うち日本人 2 例) に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は表 51 のとおりであり、本剤群 2 例 (低血糖 2 例 (うち日本人 1 例))、IGlar 群 2 例 (冠動脈疾患、糖尿病性網膜浮腫、各 1 例) は副作用と判断された。

表 51 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 (4480 試験、全体集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (291 例)	IGlar 群 (291 例)
すべての重篤な有害事象	7.6 (22)	8.6 (25)
COVID-19 肺炎	1.4 (4)	0.3 (1)
低血糖	1.0 (3)	0 (0)
肺炎	0.7 (2)	0 (0)
心筋梗塞	0.7 (2)	0 (0)
冠動脈疾患	0.3 (1)	0.7 (2)
うっ血性心不全	0 (0)	0.7 (2)
糖尿病性網膜浮腫	0 (0)	0.7 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

投与中止に至った有害事象は、本剤群 3 例 (COVID-19 肺炎、肺炎 (日本人)、蕁麻疹 (日本人)、各 1 例)、IGlar 群 3 例 (上部消化管出血、肺腺癌、水腎杯/認知障害/糖尿病性ニューロパチー/肝障害、各 1 例) に認められ、本剤群の 1 例 (蕁麻疹) は副作用と判断された。

低血糖の発現状況は、表 52 のとおりであった。

表 52 低血糖の発現状況 (4480 試験：安全性解析対象集団)

評価項目	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (291 例)	IGlar 群 (291 例)	本剤群 (44 例)	IGlar 群 (41 例)
レベル 2 又は 3 の低血糖	51.5 (150)	55.7 (162)	47.7 (21)	39.0 (16)
	564.05 [944]	562.36 [938]	374.30 [96]	225.82 [55]
レベル 3 の低血糖	1.4 (4)	0.7 (2)	2.3 (1)	0 (0)
	4.18 [7]	1.80 [3]	3.90 [1]	0 [0]
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	18.6 (54)	24.7 (72)	20.5 (9)	7.3 (3)
	78.27 [131]	103.72 [173]	62.38 [16]	12.32 [3]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]
低血糖の定義は表 38 と同じ

抗本薬抗体について、本剤投与後に新たに抗本薬抗体が認められた被験者の割合は 70.8% (204/288 例) であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、IGlar 群と比較して本剤群で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.4 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 (CTD5.3.5.1-8 及び 9 : 4625 試験 <2021 年 4 月～2022 年 12 月>)

Basal-Bolus 療法を実施中の日本人を含む成人の 1 型糖尿病患者³⁵⁾ (目標被験者数 580 例³⁶⁾、各群 290 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、IDeg を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、成人の 1 型糖尿病患者で、①及び②の基準を満たすものとされた (①スクリーニング時の 1 年以上前から Basal インスリン製剤³⁷⁾ 及び Bolus インスリン製剤³⁴⁾ を用いたインスリン頻回注射療法による治療を受けている、②スクリーニング時の HbA1c が 10.0% 未満)。また、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期間 (2 週間)、主要期間 (26 週間)、延長期間 (26 週間) 及び後観察期間 (5 週間) から構成された。

用法・用量は、本剤を週 1 回³⁸⁾ 又は IDeg を 1 日 1 回、大腿部、上腕部又は腹部に 52 週間皮下投与 (自己注射) とされた。また、Bolus インスリンとして IAsp を食事に合わせて 1 日 2～4 回、52 週間皮下投与することとされた。本剤の初回投与量は、①スクリーニング時の HbA1c が 8% 以上の被験者は、割付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量をさらに 2 倍した量、②スクリーニング時の HbA1c が 8% 未満の被験者又は割付け前の Basal インスリンが IGlar (300 単位/mL) の被験者若しくは Basal インスリンを 1 日 2 回投与している被験者はいずれも、割付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量をさらに 1.5 倍した量とされ、次週の投与量は、①及び②いずれも割付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量とされた³¹⁾。IDeg の初回投与量は、割付け前の Basal インスリン 1 日投与量に基づき、各国の添付文書に従った切替え用量とされた。その後は毎週、表 53 の投与量調節アルゴリズムに従い本剤及び IDeg

35) 日本、米国、オーストリア、カナダ、ドイツ、インド、イタリア、オランダ、ロシア、スペイン、トルコ、英国

36) 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 変化量における本剤群と IDeg 群の真の群間差について、無作為に割り付けられた治療を完了した被験者では群間差がなく、試験薬の投与を早期に中止した被験者又は試験への参加を中止した被験者では群間差として 0.3% 対照群の方が優れていると仮定した上で、後者に該当する被験者の割合を 10% とすることで、対象集団全体での群間差は 0.03% と仮定された。標準偏差を 1.0%、本剤群と IDeg 群の割付け比を 1 : 1、非劣性マージンを 0.3% とするとき、全体症例数 580 例での検出力は 90% と算出された。

37) IDeg、IDet、IGlar (100 単位/mL 又は 300 単位/mL)

38) 投与時刻はいつでも良いが、毎週同じ曜日に週 1 回投与するとされた。投与予定日に投与できなかった場合、投与予定日から 3 日以内であれば気付いた時点で投与、投与予定日から 3 日を経過していれば、その回は投与せず、次回の投与予定日に投与するとされた。次回の投与予定日を待つ間、血糖コントロールの状況を注意深く確認するために頻回に SMBG を測定し、必要に応じて Bolus インスリンの投与量を調節するとされた。

の投与量を調節するとされた。IAsp の開始用量は、割付け前の Bolus インスリンの食事毎の投与量に基づき、各国の添付文書に従った切替え用量とされた。その後は毎週、表 54 の投与量調節アルゴリズム又はカーボカウント法を用いて投与量を調節するとされた。なお、投与量調節アルゴリズムを用いる場合には、最初の 8 週間は安全性の理由により必要とされる場合を除いて、IAsp の投与量の調節は実施しないこととされた。

表 53 本剤及び IDeg の投与量調節アルゴリズム (4625 試験)

朝食前 SMBG 値 (mg/dL) ^{a)}	本剤の投与量調節	IDeg の投与量調節
80 未満	20 単位減量	3 単位減量
80 以上 130 以下	変更なし	変更なし
130 超	20 単位増量	3 単位増量

a) 投与量調節前の 2 日間及び当日の朝食前 SMBG 値のうち最も低い値に基づき判断された。

表 54 IAsp の投与量調節アルゴリズム (4625 試験)

食前又は就寝前 SMBG 値 (mg/dL) ^{a)}	投与量調節
80 未満	1 単位減量
80 以上 130 以下	変更なし
130 超	1 単位増量

a) 投与量調節の前週に測定された SMBG 値の最も低い値を用い、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。

無作為に割り付けられた 582 例 (本剤群 290 例 (うち日本人 32 例)、IDeg 群 292 例 (うち日本人 48 例)) 全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。582 例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。治験中止例は主要期間では 19 例であり、その内訳は、本剤群 11 例 (同意撤回 9 例、追跡不能 1 例、死亡 1 例)、IDeg 群 8 例 (同意撤回 7 例、追跡不能 1 例) であった。延長期間では 8 例であり、その内訳は、本剤群 5 例 (同意撤回 4 例、医師の判断 1 例)、IDeg 群 3 例 (同意撤回 2 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 55 のとおりであり、本剤群と IDeg 群の群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージン 0.3%²⁷⁾を下回ったことから、本剤の IDeg に対する非劣性が示された。

表 55 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (4625 試験 (主要期間): FAS)

	投与群	ベースライン	投与 26 週時	ベースラインから の変化量 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
全体集団	本剤群 (290 例)	7.59±0.96 (290 例)	7.11±0.88 (274 例)	-0.47±0.07 ^{b)}	0.05 [-0.13, 0.23] ^{b)}
	IDeg 群 (292 例)	7.63±0.93 (292 例)	7.08±0.79 (283 例)	-0.51±0.06 ^{b)}	
日本人 部分集団	本剤群 (32 例)	7.49±0.65 (32 例)	7.46±0.78 (32 例)	-0.07±0.10	0.26 [0.01, 0.51]
	IDeg 群 (48 例)	7.63±0.74 (48 例)	7.27±0.67 (48 例)	-0.33±0.08	

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

a) 投与群、地域、スクリーニング時の HbA1c カテゴリ (8%未満、8%以上)、試験前の Basal インスリン治療及びベースラインの HbA1c (連続量) を説明変数とした共分散分析により算出。

b) 欠測値は、治験薬の投与を早期に中止した被験者のうち投与 26 週時点の測定値がある被験者を用いて、治験薬を投与していた期間中に得られた最後の測定値から投与 26 週時までの変化量に基づき多重代入法により補完された。

主要期間（投与26週時）における主な副次評価項目の結果は、表56のとおりであった。

表56 主な副次評価項目の結果（4625試験（主要期間）：FAS）

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群（290例）	IDeg群（292例）	本剤群（32例）	IDeg群（48例）
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン	179.17±73.86 (276例)	172.31±72.30 (287例)	188.53±66.50 (32例)	188.23±73.29 (48例)
	投与26週時の 変化量	-19.24±90.08 (256例)	-32.42±83.31 (274例)	-12.67±71.71 (31例)	-35.03±70.97 (48例)
血糖値が70～180 mg/dL内の時間（TIR）（%） ^{a)}		59.10±15.66 (261例)	60.85±15.03 (272例)	50.65±13.70 (30例)	53.37±13.60 (47例)
血糖値が70 mg/dL未満の時間（TBR）（%） ^{a)}		3.86±3.56 (261例)	2.90±2.91 (272例)	2.94±2.36 (30例)	1.85±2.86 (47例)
血糖値が180 mg/dL超の時間（TAR）（%） ^{a)}		37.03±16.21 (261例)	36.25±15.61 (272例)	46.41±14.53 (30例)	44.78±14.61 (47例)
HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合（%）		42.3 (116/274)	45.6 (129/283)	28.1 (9/32)	31.2 (15/48)
HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合（%）		29.9 (82/274)	23.7 (67/283)	9.4 (3/32)	14.6 (7/48)
レベル3の低血糖を発現せずにHbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合（%） ^{b)}		41.6 (114/274)	44.9 (127/283)	28.1 (9/32)	31.2 (15/48)
レベル2又は3の低血糖を発現せずにHbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合（%） ^{b)}		14.2 (39/274)	20.8 (59/283)	12.5 (4/32)	12.5 (6/48)
Basalインスリン投与量（単位/週） ^{c)}		170.0 (50.0, 720.0) (263例)	147.0 (14.4, 686.0) (282例)	132.5 (50.0, 460.0) (32例)	101.5 (14.4, 343.0) (48例)
Bolusインスリン投与量（単位/週） ^{c)}		131.0 (9.8, 742.5) (268例)	158.8 (13.0, 546.0) (278例)	124.0 (35.0, 487.7) (32例)	151.8 (43.5, 414.0) (48例)
インスリン投与量の合計（単位/週） ^{c)}		301.0 (12.2, 1259.0) (269例)	310.8 (89.9, 1007.0) (282例)	269.0 (85.0, 947.7) (32例)	265.0 (91.0, 675.0) (48例)
体重（kg）	ベースライン	78.65±17.62 (290例)	77.10±16.78 (292例)	64.49±12.11 (32例)	64.98±13.27 (48例)
	投与26週時の 変化量	1.25±3.11 (277例)	1.06±2.88 (284例)	1.04±2.42 (32例)	0.86±1.93 (48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（最小、最大）

- 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) 低血糖の発現有無は評価時点の前12週間の発現状況から判定された。
 c) 投与24週時から投与26週時までの平均インスリン投与量

延長期間（投与52週時）における主な副次評価項目の結果は、表57のとおりであった。また、投与52週時までのベースラインからのHbA1c変化量の推移は、図4のとおりであった。

表57 主な副次評価項目の結果（4625試験（主要+延長期間）：FAS）

評価項目	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群（290例）	IDeg群（292例）	本剤群（32例）	IDeg群（48例）
HbA1c変化量（%）	-0.39±0.80 (270例)	-0.56±0.71 (278例)	0.05±0.90 (32例)	-0.44±0.52 (48例)
空腹時血糖変化量（mg/dL）	-15.31±86.95 (239例)	-34.67±83.67 (257例)	-6.22±77.51 (31例)	-38.37±80.02 (48例)
血糖値が70～180 mg/dL内の時間（TIR）（%） ^{a)}	57.26±15.97 (241例)	59.60±15.08 (264例)	48.12±14.19 (30例)	53.07±14.01 (46例)
HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合（%）	40.4 (109/270)	41.7 (116/278)	31.2 (10/32)	33.3 (16/48)
レベル2又は3の低血糖を発現せずにHbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合（%） ^{b)}	14.8 (40/270)	20.5 (57/278)	12.5 (4/32)	12.5 (6/48)
Basalインスリン投与量（単位/週） ^{c)}	180.0 (35.0, 900.0) (250例)	147.0 (21.0, 770.0) (272例)	130.0 (40.0, 430.0) (31例)	101.5 (21.0, 422.0) (48例)
Bolusインスリン投与量（単位/週） ^{c)}	123.0 (9.3, 688.5) (249例)	150.2 (15.8, 641.7) (271例)	132.5 (41.5, 472.5) (31例)	145.3 (45.0, 393.0) (48例)
インスリン投与量の合計（単位/週） ^{c)}	295.5 (10.5, 1352.5) (258例)	311.0 (77.0, 1180.7) (272例)	287.0 (91.5, 902.5) (31例)	258.5 (77.0, 799.0) (48例)
体重変化量（kg）	1.41±4.10 (273例)	1.25±3.61 (279例)	0.65±3.46 (32例)	0.79±2.77 (48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（最小、最大）

- 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) 低血糖の発現有無は評価時点の前12週間の発現状況から判定された。
 c) 投与50週時から投与52週時までの平均インスリン投与量

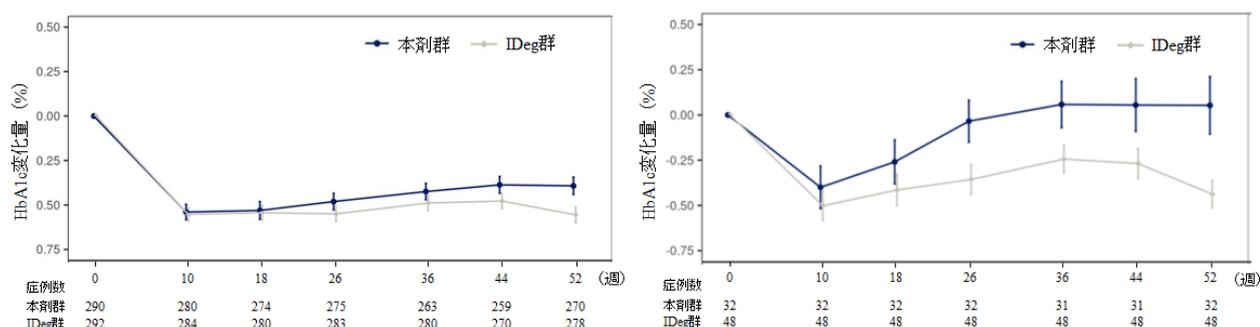


図4 投与52週時までのベースラインからのHbA1c変化量の推移
(4625試験(主要+延長期間):全体集団(左図)、日本人部分集団(右図)、FAS)(平均値±標準誤差)

安全性について、主要期間(投与26週間)における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58、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59のとおりであった。

表58 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
(4625試験(主要期間)、全体集団:安全性解析対象集団)

事象名	本剤群(290例)		IDeg群(292例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	65.2 (189)	12.8 (37)	65.1 (190)	7.2 (21)
上咽頭炎	11.7 (34)	0 (0)	12.3 (36)	0 (0)
COVID-19	10.0 (29)	0 (0)	11.0 (32)	0 (0)
頭痛	4.5 (13)	1.0 (3)	3.4 (10)	0 (0)
糖尿病網膜症	4.1 (12)	1.4 (4)	4.8 (14)	0.3 (1)
発熱	3.1 (9)	0 (0)	2.1 (6)	0 (0)
関節痛	2.1 (6)	0 (0)	3.1 (9)	0 (0)
背部痛	1.0 (3)	0 (0)	3.8 (11)	0 (0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

表59 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
(4625試験(主要期間)、日本人部分集団:安全性解析対象集団)

事象名	本剤群(32例)		IDeg群(48例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	78.1 (25)	18.8 (6)	77.1 (37)	20.8 (10)
糖尿病網膜症	15.6 (5)	6.2 (2)	6.2 (3)	0 (0)
医療機器使用部位発疹	9.4 (3)	0 (0)	8.3 (4)	0 (0)
発熱	9.4 (3)	0 (0)	8.3 (4)	0 (0)
皮膚炎	9.4 (3)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)
医療機器使用部位皮膚炎	6.2 (2)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)
白内障	6.2 (2)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)
上咽頭炎	6.2 (2)	0 (0)	8.3 (4)	0 (0)
心室性期外収縮	6.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	6.2 (2)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)
脂肪肝	6.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血圧	6.2 (2)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)
倦怠感	3.1 (1)	0 (0)	6.2 (3)	2.1 (1)
筋肉痛	3.1 (1)	0 (0)	6.2 (3)	0 (0)
冷汗	0 (0)	0 (0)	10.4 (5)	4.2 (2)
接触皮膚炎	0 (0)	0 (0)	8.3 (4)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	8.3 (4)	0 (0)
ワクチン接種合併症	0 (0)	0 (0)	6.2 (3)	0 (0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

延長期間まで(投与52週間)における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60、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61のとおりであった。

表 60 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
(4625 試験 (主要+延長期間)、全体集団:安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (290 例)		IDeg 群 (292 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	82.8 (240)	15.2 (44)	80.8 (236)	10.3 (30)
COVID-19	25.9 (75)	0 (0)	28.8 (84)	0 (0)
上咽頭炎	16.6 (48)	0 (0)	20.9 (61)	0 (0)
糖尿病網膜症	8.3 (24)	2.1 (6)	8.9 (26)	0.7 (2)
頭痛	5.9 (17)	1.0 (3)	5.5 (16)	0 (0)
発熱	5.5 (16)	0 (0)	6.8 (20)	0 (0)
上気道感染	5.2 (15)	0 (0)	3.8 (11)	0 (0)
副鼻腔炎	4.8 (14)	0 (0)	3.1 (9)	0 (0)
胃腸炎	4.5 (13)	0 (0)	1.7 (5)	0 (0)
尿路感染	4.1 (12)	0 (0)	2.7 (8)	0 (0)
関節痛	4.1 (12)	0 (0)	5.1 (15)	0 (0)
嘔吐	3.8 (11)	0.3 (1)	3.4 (10)	0.3 (1)
下痢	3.4 (10)	0 (0)	2.1 (6)	0 (0)
低血糖	3.4 (10)	2.4 (7)	1.4 (4)	1.4 (4)
悪心	3.1 (9)	0 (0)	3.4 (10)	0 (0)
咳嗽	3.1 (9)	0 (0)	3.8 (11)	0 (0)
四肢痛	2.8 (8)	0 (0)	4.5 (13)	0 (0)
口腔咽頭痛	2.8 (8)	0 (0)	3.4 (10)	0 (0)
医療機器使用部位発疹	2.4 (7)	0 (0)	3.8 (11)	0 (0)
背部痛	1.7 (5)	0 (0)	5.8 (17)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

表 61 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
(4625 試験 (主要+延長期間)、日本人部分集団:安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (32 例)		IDeg 群 (48 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	90.6 (29)	18.8 (6)	91.7 (44)	20.8 (10)
糖尿病網膜症	28.1 (9)	6.2 (2)	10.4 (5)	0 (0)
発熱	21.9 (7)	0 (0)	29.2 (14)	0 (0)
白内障	12.5 (4)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)
高血圧	12.5 (4)	0 (0)	6.2 (3)	0 (0)
医療機器使用部位発疹	9.4 (3)	0 (0)	14.6 (7)	0 (0)
上咽頭炎	9.4 (3)	0 (0)	14.6 (7)	0 (0)
皮膚炎	9.4 (3)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)
四肢痛	9.4 (3)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)
医療機器使用部位皮膚炎	6.2 (2)	0 (0)	8.3 (4)	0 (0)
胃腸炎	6.2 (2)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)
動悸	6.2 (2)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)
心室性期外収縮	6.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脂肪肝	6.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	3.1 (1)	0 (0)	10.4 (5)	6.2 (3)
筋肉痛	3.1 (1)	0 (0)	8.3 (4)	0 (0)
振戦	3.1 (1)	0 (0)	6.2 (3)	4.2 (2)
浮動性めまい	3.1 (1)	0 (0)	6.2 (3)	2.1 (1)
頭痛	3.1 (1)	0 (0)	10.4 (5)	0 (0)
ワクチン接種合併症	3.1 (1)	0 (0)	6.2 (3)	0 (0)
冷汗	0 (0)	0 (0)	10.4 (5)	4.2 (2)
接触皮膚炎	0 (0)	0 (0)	8.3 (4)	0 (0)
関節痛	0 (0)	0 (0)	6.2 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

死亡例は主要期間の本剤群 1 例 (頭蓋内出血) に認められたが、副作用は認められなかった。延長期間では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、主要期間の本剤群 11 例 (うち日本人 1 例)、IDeg 群 7 例 (うち日本人 2 例)、延長期間で新たに本剤群 13 例、IDeg 群 13 例に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、低血糖 (主要期間の本剤群 4 例、延長期間の本剤群 4 例、IDeg 群 1 例) 及び不安定狭心症 (延長期間の IDeg 群 2 例) であった。副作用と判断された重篤な有害事象は、主要期間の本剤群の低血糖 4 例、製品適用過誤 1 例、低血糖性痙攣 1 例、IDeg 群の肥満 1

例（日本人）、低血糖性痙攣 1 例及び延長期間の本剤群の低血糖 3 例、自然流産 1 例、IDeg 群の低血糖 1 例、低血糖性意識消失 1 例であった。

投与中止に至った有害事象は、主要期間の IDeg 群 1 例（インスリン抵抗性）に、延長期間の本剤群 1 例（脳出血）に認められたが、副作用は認められなかった。

低血糖の発現状況は、表 62 のとおりであった。

表 62 低血糖の発現状況（4625 試験：安全性解析対象集団）

評価項目	主要期間（投与 26 週間）				主要+延長期間（投与 52 週間）			
	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 (290 例)	IDeg 群 (292 例)	本剤群 (32 例)	IDeg 群 (48 例)	本剤群 (290 例)	IDeg 群 (292 例)	本剤群 (32 例)	IDeg 群 (48 例)
レベル 2 又は 3 の低血糖	85.2 (247)	76.4 (223)	87.5 (28)	60.4 (29)	90.7 (263)	85.6 (250)	96.9 (31)	75.0 (36)
	1992.86 [2836]	1037.33 [1495]	2068.63 [332]	951.02 [229]	1700.10 [5103]	916.07 [2836]	1913.99 [661]	789.54 [414]
レベル 3 の 低血糖	3.1 (9)	3.1 (9)	0 (0)	0 (0)	4.5 (13)	4.1 (12)	0 (0)	0 (0)
	33.03 [47]	11.80 [17]	0 [0]	0 [0]	18.66 [56]	8.08 [25]	0 [0]	0 [0]
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	46.6 (135)	33.6 (98)	43.8 (14)	33.3 (16)	59.0 (171)	47.9 (140)	59.4 (19)	43.8 (21)
	338.00 [481]	157.51 [227]	542.08 [87]	178.58 [43]	289.85 [870]	149.23 [462]	498.04 [172]	162.10 [85]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]

低血糖の定義は表 38 と同じ

抗本薬抗体について、本剤投与後に新たに抗本薬抗体が認められた被験者の割合は、80.6%（232/288 例）であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、IDeg 群と比較して本剤群で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 2 型糖尿病患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。インスリン治療歴なし、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 3 つの国際共同第 III 相試験（4477 試験、4478 試験及び 4480 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 IGlax (100 単位/mL) 又は IDeg に対する非劣性が示された（表 30、表 40 及び表 47）。また、インスリン治療歴のない患者を対象とした 4477 試験では、投与 78 週時までの有効性が検討され、主要評価項目の評価期間である投与 52 週時までに認められた本剤投与による HbA1c の低下は投与 78 週時まで維持された（表 32 及び図 3）。副次評価項目とされた HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合及び低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、インスリン治療歴のない患者を対象とした 4477 試験及び Basal インスリンにより治療中の患者を対象とした 4478 試験では、対照群 (IGlax 又は IDeg) と比較して本剤群で高く、Basal-Bolus 療法を実施中の患者を対象とした 4480 試験では、本剤群と IGlax 群で大きな違いは認められなかった。ベースラインからの空腹時血糖の変化量は、3 試験のいずれも本剤群と対照群で同程度であった。CGM に関する評価項目について、インスリン治療歴のない患者を対象とした 4477 試験では、TIR（血糖値が 70~180 mg/dL 内の時間）の割合は IGlax 群と比較して本剤群で高く、TAR（血糖値が 180 mg/dL 超の時間）の割合は IGlax 群と比較して本剤群で低かったが、4478 試験及び 4480 試験では TIR 及び TAR の割合は本剤群と対照群でいずれも大きな違いはなく、また、3 試験のいずれにおいても、TBR（血糖値が 70 mg/dL 未満の時間）の割合は本剤群と対照群で大きな違いはなかった（表 31、表 41 及び表 48）。

日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。2 型糖尿病の病態はインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性による相対的なインスリン不足の結果、慢性の高血糖状態に至ることに特徴づけられる。2 型糖尿病に関する外因性民族的要因及び内因性民族的要因について、2 型糖尿病の成因は地域によって異なり、日本をはじめとする東アジア諸国の 2 型糖尿病患者では、欧米人と比較してインスリン抵抗性よりもインスリン分泌不足の寄与が大きいと考えられており、体格及び食事組成も地域によって異なる。一方で、2 型糖尿病の診断基準及び治療目標に国内外で大きな違いはなく、インスリン療法において、血糖自己測定値を含む個々の患者の状態を確認しながらインスリン投与量が調節される点では、民族間に大きな違いはない。また、本剤の薬物動態及び薬力学的作用について、国内外で大きな違いは認められなかった（「6.R.2 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。

4477 試験、4478 試験及び 4480 試験におけるベースラインの被験者背景は、表 63～表 65 のとおりであった。3 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は体重、BMI 及び eGFR が低く、4478 試験及び 4480 試験では Basal インスリン投与量が少なく、4480 試験では総インスリン投与量及び女性の割合が低かった。4480 試験での総インスリン投与量の違いは Basal インスリン投与量の違いによるものであった。その他については全体集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった。

表 63 ベースラインの被験者背景 (4477 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団		全体集団	
	本剤群 (78 例)	IGlar 群 (86 例)	本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)
年齢 (歳)	58.72±10.40	58.97±10.16	59.06±10.05	58.85±9.85
性別 ^{a)}	男性	70.5 (55)	65.1 (56)	60.0 (295)
	女性	29.5 (23)	34.9 (30)	40.0 (197)
体重 (kg)	73.42±15.48	73.28±13.24	85.17±17.74	84.31±17.63
BMI (kg/m ²)	26.62±4.41	27.01±4.22	29.98±4.78	30.13±5.05
糖尿病罹病期間 (年)	13.13±7.61	12.17±6.87	11.62±6.66	11.46±6.75
HbA1c (%)	8.06±0.83	8.01±0.84	8.50±0.99	8.44±1.02
空腹時血糖値 (mg/dL)	164.26±34.64	163.84±32.38	185.31±48.96 ^{b)}	185.71±51.66 ^{c)}
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	72.51±13.41	70.22±14.09	86.05±18.19	84.90±19.58

平均値±標準偏差

a) 割合% (該当例数)

b) 480 例、c) 474 例

表 64 ベースラインの被験者背景 (4478 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団		全体集団	
	本剤群 (51 例)	IDeg 群 (49 例)	本剤群 (263 例)	IDeg 群 (263 例)
年齢 (歳)	61.94±10.33	62.90±9.00	62.35±9.79	62.60±8.42
性別 ^{a)}	男性	64.7 (33)	63.3 (31)	61.6 (162)
	女性	35.3 (18)	36.7 (18)	38.4 (101)
体重 (kg)	67.51±12.81	70.16±14.16	83.72±18.44	81.54±17.14
BMI (kg/m ²)	25.05±3.81	25.75±3.90	29.52±5.20	29.17±4.89
糖尿病罹病期間 (年)	18.21±9.81	16.24±8.05	16.54±8.36	16.93±7.92
HbA1c (%)	8.10±0.70	7.98±0.74	8.17±0.77	8.10±0.77
空腹時血糖値 (mg/dL)	143.91±39.24	151.22±32.41	152.24±47.47 ^{b)}	150.70±40.92 ^{c)}
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	69.12±13.60	69.39±11.70	81.02±18.81	80.23±19.86
Basal インスリン投与量 (上段 : 単位/日、下段 : 単位/日/kg)	13.0 (4.0, 50.0)	15.0 (4.0, 66.0)	25.0 (4.0, 150.0)	28.0 (4.0, 180.0)
	0.19 (0.04, 0.67)	0.21 (0.06, 0.80)	0.31 (0.04, 1.98)	0.34 (0.06, 1.68)

平均値±標準偏差、インスリン投与量は中央値 (最小, 最大)

a) 割合% (該当例数)

b) 260 例、c) 257 例

表 65 ベースラインの被験者背景 (4480 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団		全体集団		
	本剤群 (44 例)	IGlar 群 (41 例)	本剤群 (291 例)	IGlar 群 (291 例)	
年齢 (歳)	61.16±11.49	60.24±11.20	59.67±10.13	59.91±9.92	
性別 ^{a)}	男性	75.0 (33)	73.2 (30)	52.9 (154)	
	女性	25.0 (11)	26.8 (11)	47.1 (137)	
体重 (kg)	74.61±15.44	74.70±13.69	85.51±17.63	83.08±17.29	
BMI (kg/m ²)	26.63±3.72	26.74±3.55	30.55±5.02	29.98±5.02	
糖尿病罹病期間 (年)	20.87±9.75	17.36±9.67	17.97±9.09	16.33±7.65	
HbA1c (%)	7.90±0.70	8.15±0.83	8.29±0.86	8.31±0.90	
空腹時血糖値 (mg/dL)	155.87±32.37	170.40±60.24	166.59±54.10 ^{c)}	173.05±63.46 ^{d)}	
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	72.34±13.75	72.85±13.59	81.92±20.48	81.88±20.27	
インスリン投与量 ^{b)} (上段: 単位/週) (下段: 単位/週/kg)	Basal	100.0 (15.0, 420.0) ^{e)}	97.0 (35.0, 407.0)	220.0 (15.0, 1050.0) ^{f)}	224.0 (29.0, 819.0) ^{c)}
		1.24 (0.28, 3.91) ^{e)}	1.40 (0.48, 5.75)	2.75 (0.21, 12.16) ^{f)}	2.79 (0.36, 11.99) ^{c)}
	Bolus	168.0 (70.0, 960.0) ^{e)}	140.0 (28.0, 464.0)	196.0 (28.0, 960.0) ^{g)}	204.0 (28.0, 1467.7) ^{c)}
		2.25 (0.97, 7.02) ^{e)}	1.92 (0.39, 5.99)	2.36 (0.34, 10.65) ^{g)}	2.49 (0.22, 17.83) ^{c)}
	合計	270.0 (100.0, 1380.0) ^{e)}	275.0 (63.0, 706.0)	422.5 (70.0, 1970.0) ^{g)}	450.0 (63.0, 1832.9) ^{d)}
	3.59 (1.39, 10.60) ^{e)}	3.86 (0.88, 9.96)	5.13 (0.63, 22.81) ^{g)}	5.33 (0.70, 22.27) ^{d)}	

平均値±標準偏差、インスリン投与量は中央値 (最小, 最大)

a) 割合% (該当例数)

b) スクリーニング時に収集された Bolus インスリン投与量は、特にカーボカウント法を用いた被験者において試験期間中の実投与量と比べて不完全な可能性があったため、ベースラインの値として投与 2 週目の投与量が用いられた。

c) 283 例、d) 284 例、e) 43 例、f) 278 例、g) 286 例

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、4477 試験、4478 試験及び 4480 試験のいずれにお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 30、表 40 及び表 47)。また、副次評価項目である空腹時血糖、CGM による TIR 等についても、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 31、表 41 及び表 48)。

日本人部分集団と全体集団におけるベースラインの被験者背景で違いがみられた性別、BMI、eGFR 及び体重あたりの Basal インスリン投与量について、それぞれを因子とした部分集団別にベースラインからの HbA1c 変化量を検討した結果、各部分集団間で大きな違いは認められなかった (表 66～表 68)。したがって、日本人部分集団と全体集団との間に認められたベースラインの被験者背景の違いは、試験結果の評価に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられ、各試験の有効性の結果に日本人部分集団と全体集団との間で一貫した傾向が認められた。

表 66 被験者背景の違いによるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の比較 (4477 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団		全体集団		
	本剤群 (78 例)	IGlar 群 (86 例)	本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)	
BMI (kg/m ²)	<25	-1.18±0.11 (32 例)	-1.14±0.16 (31 例)	-1.42±0.12 (87 例)	-1.16±0.12 (80 例)
	25 ≤ <30	-1.19±0.11 (32 例)	-1.04±0.11 (33 例)	-1.57±0.09 (164 例)	-1.31±0.08 (171 例)
	30 ≤ <35	-1.08±0.21 (9 例)	-1.08±0.15 (18 例)	-1.64±0.09 (162 例)	-1.42±0.09 (146 例)
	35 ≤	-1.35±0.29 (5 例)	-1.33±0.32 (4 例)	-1.45±0.11 (79 例)	-1.49±0.11 (95 例)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 ≤	-0.97±0.45 (2 例)	-1.09±0.29 (5 例)	-1.53±0.08 (224 例)	-1.37±0.08 (222 例)
	60 ≤ <90	-1.14±0.08 (63 例)	-1.06±0.10 (58 例)	-1.55±0.07 (223 例)	-1.35±0.07 (213 例)
	<60	-1.41±0.18 (13 例)	-1.18±0.13 (23 例)	-1.64±0.21 (45 例)	-1.30±0.14 (57 例)

単位: %、最小二乗平均±標準誤差 (評価例数)

表 67 被験者背景の違いによるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の比較 (4478 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団		全体集団		
	本剤群 (51 例)	IDeg 群 (49 例)	本剤群 (263 例)	IDeg 群 (263 例)	
BMI (kg/m ²)	<25	-0.75±0.13 (27 例)	-0.78±0.17 (21 例)	-0.84±0.11 (54 例)	-0.75±0.13 (56 例)
	25 ≤ <30	-0.93±0.16 (17 例)	-0.98±0.14 (23 例)	-0.94±0.09 (93 例)	-0.70±0.08 (104 例)
	30 ≤ <35	-0.94±0.26 (7 例)	-0.91±0.30 (5 例)	-0.94±0.10 (69 例)	-0.76±0.10 (63 例)
	35 ≤			-1.01±0.11 (47 例)	-0.59±0.13 (40 例)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 ≤	-0.74±0.47 (2 例)	-0.26±0.68 (1 例)	-0.98±0.08 (94 例)	-0.65±0.08 (109 例)
	60 ≤ <90	-0.76±0.11 (39 例)	-1.00±0.12 (38 例)	-0.86±0.07 (135 例)	-0.84±0.12 (108 例)
	30 ≤ <60	-1.11±0.21 (10 例)	-0.55±0.21 (10 例)	-1.11±0.15 (34 例)	-0.53±0.12 (46 例)
Basal インスリン投与量 (単位/日/kg)	≤0.3	-0.89±0.11 (39 例)	-0.93±0.12 (36 例)	-1.05±0.07 (125 例)	-0.82±0.08 (108 例)
	>0.3	-0.64±0.20 (12 例)	-0.77±0.19 (13 例)	-0.83±0.07 (138 例)	-0.64±0.07 (155 例)

単位 : %, 最小二乗平均±標準誤差 (評価例数)

表 68 被験者背景の違いによるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の比較 (4480 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団		全体集団		
	本剤群 (44 例)	IGlar 群 (41 例)	本剤群 (291 例)	IGlar 群 (291 例)	
性別	男性	-1.08±0.10 (33 例)	-1.25±0.10 (30 例)	-1.11±0.06 (154 例)	-1.20±0.07 (150 例)
	女性	-1.07±0.16 (11 例)	-1.32±0.16 (11 例)	-1.21±0.07 (137 例)	-1.16±0.07 (141 例)
BMI (kg/m ²)	<25	-0.93±0.15 (14 例)	-1.33±0.13 (16 例)	-0.94±0.13 (42 例)	-1.14±0.12 (49 例)
	25 ≤ <30	-1.13±0.11 (22 例)	-1.10±0.14 (15 例)	-1.15±0.08 (95 例)	-1.07±0.08 (96 例)
	30 ≤ <35	-1.15±0.19 (8 例)	-1.45±0.17 (10 例)	-1.26±0.08 (93 例)	-1.25±0.08 (99 例)
	35 ≤			-1.17±0.11 (61 例)	-1.28±0.12 (47 例)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 ≤	-1.03±0.25 (5 例)	-1.33±0.25 (5 例)	-1.22±0.07 (123 例)	-1.11±0.07 (127 例)
	60 ≤ <90	-1.04±0.10 (30 例)	-1.27±0.10 (30 例)	-1.06±0.07 (121 例)	-1.27±0.07 (120 例)
	30 ≤ <60	-1.22±0.19 (9 例)	-1.20±0.22 (6 例)	-1.25±0.12 (47 例)	-1.11±0.12 (44 例)
Basal インスリン投与量 (単位/週/kg) a)	≤2.8	-1.10±0.09 (36 例)	-1.37±0.09 (31 例)	-1.23±0.06 (146 例)	-1.22±0.06 (145 例)
	>2.8	-1.17±0.19 (7 例)	-0.93±0.17 (10 例)	-1.10±0.07 (133 例)	-1.20±0.07 (138 例)

単位 : %, 最小二乗平均±標準誤差 (評価例数)

a) ベースラインの値として投与 2 週目の投与量を用いた。

機構は、以下のように考える。インスリン治療歴なし、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 3 つの国際共同第 III 相試験 (4477 試験、4478 試験及び 4480 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 IGlAr (100 単位/mL) 又は IDeg に対する非劣性が示されている。また、副次評価項目である低血糖を発生せずに HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合、空腹時血糖、CGM に関する評価項目のいずれについても、対照群と本剤群で大きな違いは認められず、4477 試験及び 4478 試験では、一部の項目で対照群と比較して本剤群で血糖コントロールがより改善する傾向がみられた。長期投与時の有効性については、4477 試験において投与 52 週時までに認められた本剤投与による HbA1c の低下効果が投与 78 週時まで維持されていたことから、本剤を 2 型糖尿病患者に 1 年以上にわたり投与継続しても、臨床的意義のある有効性が得られ続けるものと判断した。

日本人部分集団における本剤の有効性について、各試験とも日本人部分集団と全体集団でのベースラインの被験者背景の一部に違いがあったものの、本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくはなく、主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量に加え、HbA1c の目標値を達成した被験者の割合、空腹時血糖、CGM に関する評価項目等についても日本人部分集団で全体集団と一貫した成績が得られていると判断できる。

以上より、各国際共同第 III 相試験の成績を以て日本人における本剤の有効性を説明することは可能であり、それら試験の成績等から、日本人の 2 型糖尿病患者において本剤は臨床的意義がある有効性を示すものと判断する。

7.R.1.2 1 型糖尿病患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験(4625 試験)において、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤の IDeg に対する非劣性が示された(表 55)。また、投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移について、投与 26 週時以降、本剤群及び IDeg 群ともにやや小さくなる傾向が認められたが、本剤投与による HbA1c の低下は投与 52 週時まで維持された(表 57 及び図 4)。副次評価項目とされた HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合及びレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤群と IDeg 群で大きな違いは認められなかったが、レベル 2 又は 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は IDeg 群と比較して本剤群で低かった(表 56)。ベースラインからの空腹時血糖の変化量は IDeg 群と比べて本剤群で小さい傾向にあったが、その理由として、空腹時血糖値は 1 週間の投与間隔の最終日に測定されたため、本剤の 1 週間あたりの薬力学的作用の特徴(「6.R.1 本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特徴について」の項を参照)を踏まえると、本剤の 1 週間の投与間隔における空腹時血糖値の低下作用のばらつきが 2 型糖尿病患者と比較して 1 型糖尿病患者で大きいことが影響している可能性があると考えた。CGM に関する評価項目について、TIR (血糖値が 70~180 mg/dL 内の時間)、TBR (血糖値が 70 mg/dL 未満の時間)及び TAR (血糖値が 180 mg/dL 超の時間)の割合は、本剤群と IDeg 群で大きな違いはなかった(表 56)。

日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。1 型糖尿病に関する外因性民族的要因及び内因性民族的要因について、1 型糖尿病の病態は膵 β 細胞からの内因性インスリン分泌の枯渇を特徴とし、生命維持のためにインスリン療法が必要となる点は、民族間で違いはない。インスリン治療において、血糖自己測定値を含む個々の患者の状態に応じてインスリン投与量が調節されることに国内外で違いはない。また、本剤の薬物動態及び薬力学的作用について、国内外で大きな違いは認められなかった(「6.R.2 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照)。

4625 試験におけるベースラインの被験者背景は表 69 のとおりであり、全体集団と比較して日本人部分集団では eGFR が低く、1 週間あたりの Basal インスリンの投与量が少なく、Bolus インスリンの投与量が多かったが、その他については全体集団と日本人部分集団で大きな違いは認められなかった。

表 69 ベースラインの被験者背景 (4625 試験: FAS)

項目	日本人部分集団		全体集団		
	本剤群 (32 例)	IDeg 群 (48 例)	本剤群 (290 例)	IDeg 群 (292 例)	
年齢 (歳)	51.31±13.08	52.56±11.92	44.08±14.07	44.28±14.07	
性別 ^{a)}	男性	43.8 (14)	50.0 (24)	56.9 (165)	
	女性	56.2 (18)	50.0 (24)	43.1 (125)	
体重 (kg)	64.49±12.11	64.98±13.27	78.65±17.62	77.10±16.78	
BMI (kg/m ²)	24.14±3.58	24.17±3.75	26.84±5.03	26.19±4.53	
糖尿病罹病期間 (年)	23.39±12.58	19.62±10.95	20.05±13.20	18.98±12.88	
HbA1c (%)	7.49±0.65	7.63±0.74	7.59±0.96	7.63±0.93	
空腹時血糖値 (mg/dL)	188.53±66.50	188.23±73.29	179.17±73.86 ^{c)}	172.31±72.30 ^{d)}	
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	80.75±10.77	80.79±11.45	98.50±18.71	97.02±19.62	
インスリン投与量 ^{b)} (上段: 単位/週) (下段: 単位/週/kg)	Basal	110.0 (20.0, 300.0)	89.5 (14.0, 270.0)	170.0 (20.0, 550.0) ^{e)}	143.0 (14.0, 644.0) ^{f)}
		1.70 (0.44, 3.62)	1.55 (0.26, 3.35)	2.17 (0.44, 6.30) ^{e)}	1.95 (0.26, 6.65) ^{f)}
	Bolus	190.5 (72.0, 588.0)	165.0 (46.0, 415.0)	159.0 (18.0, 930.0) ^{g)}	164.0 (42.0, 567.0) ^{h)}
		2.85 (1.47, 7.35)	2.61 (0.85, 5.36)	2.04 (0.28, 10.25) ^{g)}	2.23 (0.59, 6.58) ^{h)}
	合計	322.0 (119.0, 848.0)	260.0 (95.0, 625.0)	325.0 (39.7, 1226.0) ⁱ⁾	312.0 (95.0, 1019.0) ^{f)}
	4.57 (2.52, 10.60)	4.24 (1.65, 8.07)	4.29 (0.51, 13.23) ⁱ⁾	4.19 (1.37, 9.82) ^{f)}	

平均値±標準偏差、インスリン投与量は中央値(最小、最大)

a) 割合% (該当例数)

b) スクリーニング時に収集された Bolus インスリン投与量は、特にカーボカウント法を用いた被験者において試験期間中の実投与量と比べて不完全な可能性があったため、ベースラインの値として投与 2 週目の投与量が用いられた。

c) 276 例、d) 287 例、e) 285 例、f) 291 例、g) 286 例、h) 288 例、i) 289 例

主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時の HbA1c 変化量について、日本人部分集団及び全体集団のいずれの投与群においても HbA1c はベースラインから投与 10 週時にかけて低下したが、本剤群におけるベースラインから投与 26 週時の HbA1c 変化量は全体集団と比較して日本人部分集団で小さく（表 55）、本剤群の HbA1c 変化量は全体集団でも週数の経過とともに徐々に小さくなる傾向がみられ、さらに日本人部分集団ではベースライン値まで上昇して投与 52 週時まで推移する傾向が認められた（表 57 及び図 4）。また、副次評価項目である空腹時血糖、CGM による TIR 等について、日本人部分集団における IDeg 群と本剤群の関係は、全体集団における IDeg 群と本剤群の関係と同様の傾向であった（表 56 及び表 57）。

日本人部分集団と全体集団におけるベースラインの被験者背景で違いがみられた eGFR 及び体重あたりの Basal 及び Bolus インスリン投与量について、それぞれを因子とした部分集団別にベースラインからの HbA1c 変化量を検討した。その結果、eGFR について、日本人部分集団の eGFR が正常の部分集団では HbA1c の低下が認められなかったが、日本人部分集団の eGFR が正常の部分集団に含まれる被験者数が少ないことに留意する必要がある、全体集団では eGFR の部分集団間で HbA1c 変化量に大きな違いは認められなかった。1 週間あたりの Basal 及び Bolus インスリン投与量について、日本人部分集団ではそれぞれ 2.1 単位/kg 以下の部分集団及び 2.2 単位/kg 以下の部分集団では対照群と比較して HbA1c の低下傾向は認められなかったが、全体集団では 1 週間あたりの Basal 及び Bolus インスリンの投与量の部分集団間で HbA1c 変化量に大きな違いは認められなかった（表 70）。

表 70 被験者背景の違いによるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の比較（4625 試験：FAS）

項目	日本人部分集団		全体集団		
	本剤群 (32 例)	IDeg 群 (48 例)	本剤群 (290 例)	IDeg 群 (292 例)	
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 ≤	0.22 ± 0.23 (6 例)	-0.37 ± 0.19 (9 例)	-0.52 ± 0.08 (197 例)	-0.56 ± 0.08 (190 例)
	60 ≤ < 90	-0.14 ± 0.11 (26 例)	-0.32 ± 0.09 (39 例)	-0.32 ± 0.11 (88 例)	-0.42 ± 0.09 (93 例)
	30 ≤ < 60			-0.75 ± 0.36 (5 例)	-0.57 ± 0.27 (9 例)
Basal インスリン投与量 (単位/週/kg) ^{a)}	≤ 2.1	-0.00 ± 0.12 (21 例)	-0.30 ± 0.09 (40 例)	-0.47 ± 0.10 (136 例)	-0.49 ± 0.08 (175 例)
	> 2.1	-0.21 ± 0.17 (11 例)	-0.46 ± 0.20 (8 例)	-0.49 ± 0.08 (150 例)	-0.56 ± 0.09 (116 例)
Bolus インスリン投与量 (単位/週/kg) ^{a)}	≤ 2.2	0.08 ± 0.20 (8 例)	-0.27 ± 0.14 (17 例)	-0.37 ± 0.10 (152 例)	-0.46 ± 0.08 (142 例)
	> 2.2	-0.12 ± 0.11 (24 例)	-0.37 ± 0.10 (31 例)	-0.59 ± 0.08 (134 例)	-0.58 ± 0.08 (147 例)

単位：%、最小二乗平均±標準誤差（評価例数）

a) ベースラインの値として投与 2 週目の投与量を用いた。

申請者は、日本人部分集団の本剤群では全体集団の本剤群と比較して主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時の HbA1c 変化量が小さく、ベースライン値まで上昇して投与 52 週時まで推移する傾向がみられた理由について、以下のように説明している。4625 試験においてベースラインの被験者背景が HbA1c 変化量に及ぼす影響を検討するため、投与 52 週時においてベースラインから HbA1c が低下した部分集団と変化なし又は上昇した部分集団に分け、HbA1c 変化量に影響を及ぼす可能性のある被験者背景を検討した。その結果、全体集団では HbA1c が低下した部分集団と変化なし又は上昇した部分集団では被験者背景に大きな違いは認められなかった一方、日本人部分集団の本剤群では、HbA1c が低下した部分集団と比較して、変化なし又は上昇した部分集団では、糖尿病罹病期間が長く、ベースライン³⁹⁾の Basal インスリン投与量が少なく、総インスリン投与量に対する Basal インスリン投与量の比（Basal インスリン投与量／総インスリン投与量の比）が小さい傾向が認められた。

³⁹⁾ スクリーニング時に収集された Bolus インスリン投与量は、特にカーボカウント法を用いた被験者において試験期間中の実投与量と比べて不完全な可能性があったため、インスリン投与量のベースラインの値としてスクリーニング時及び投与 2 週目の投与量の両方を用い、それぞれ検討された。

日本人部分集団における本剤群で、投与 52 週時においてベースラインから HbA1c が低下した部分集団と変化なし又は上昇した部分集団間で違いが認められた被験者背景である、ベースラインの Basal インスリン投与量及び Basal インスリン投与量/総インスリン投与量の比について、各被験者背景の部分集団別でのベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は、表 71 のとおりであった。日本人部分集団では、ベースラインの Basal インスリン投与量が少ない部分集団及び Basal インスリン投与量/総インスリン投与量の比が小さい部分集団では、ベースラインと比較して投与 52 週時の HbA1c が上昇する傾向にあったが、全体集団では、それぞれの部分集団間で大きな違いは認められなかった。

表 71 ベースライン^{a)}のインスリン投与量別でのベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量 (4625 試験: FAS)

項目		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群 (32 例)	IDeg 群 (48 例)	本剤群 (290 例)	IDeg 群 (292 例)
Basal インスリン投与量 (単位/週/kg)	≤2.1	0.26±0.14 (21 例)	-0.42±0.10 (40 例)	-0.39±0.07 (136 例)	-0.54±0.07 (174 例)
	>2.1	-0.43±0.20 (11 例)	-0.39±0.23 (8 例)	-0.37±0.07 (150 例)	-0.55±0.07 (117 例)
Basal インスリン投与量/ 総インスリン投与量の比	≤0.5	0.09±0.14 (25 例)	-0.46±0.10 (42 例)	-0.43±0.07 (142 例)	-0.60±0.06 (184 例)
	>0.5	-0.22±0.26 (7 例)	-0.13±0.28 (6 例)	-0.32±0.07 (144 例)	-0.46±0.08 (107 例)

単位: %、最小二乗平均±標準誤差 (評価例数)

a) ベースラインの値として投与 2 週目の投与量を用いた。

また、日本人部分集団において、投与終了時にベースラインから HbA1c が 1% を超えて上昇した被験者が本剤群に 4 例認められ、IDeg 群では認められなかったことから、当該 4 例が日本人部分集団の本剤群で認められた投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移に影響を及ぼした可能性が考えられた。なお、全体集団において投与終了時にベースラインから HbA1c が 1% を超えて上昇した被験者は本剤群 7 例、IDeg 群 4 例であった。投与終了時にベースラインから HbA1c が 1% を超えて上昇した本剤群の日本人被験者 4 例は、スクリーニング時の Basal インスリン投与量は 0.066~0.217 単位/kg と相対的に少なく、うち 3 例では日本人部分集団の平均値と比較して、試験期間を通じて Basal インスリン投与量が少なく、Bolus インスリン投与量が多かった。また、スクリーニング時の Basal インスリン投与量/総インスリン投与量の比は 0.120~0.286 と相対的に小さく、Basal インスリン投与量/総インスリン投与量の比は試験期間を通じて日本人部分集団の平均よりも全体的に小さかった。4 例のスクリーニング時の実際の Basal インスリン投与量は 3 単位/日、7 単位/日、8 単位/日及び 16 単位/日であり、比較的少なかったことから、投与量調節アルゴリズムに従った 20 単位での増減が Basal インスリン/総インスリン投与量の比に大きな変化を及ぼすことが考えられ、実際に 4 例の Basal インスリン/総インスリン投与量の比は試験期間を通じて一定の比率で推移することなく変動を繰り返していた。このことが、日本人部分集団では、ベースラインの Basal インスリン投与量が低い部分集団及び Basal インスリン投与量/総インスリン投与量の比が小さい部分集団でベースラインと比較して投与 52 週時の HbA1c が上昇した要因の 1 つと考えた。その他、HbA1c が 1% を超えて上昇した 4 例の被験者背景や HbA1c 以外の血糖パラメータに特定の傾向は認められなかった。

以上より、日本人部分集団の本剤群では全体集団の本剤群と比較して主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時の HbA1c 変化量が小さく、ベースライン値まで上昇して投与 52 週時まで推移する傾向がみられたが、その結果は血糖コントロールの悪化が認められた 4 例の日本人被験者での結果が影響したことにより得られたと考えた。当該 4 例では Basal インスリン投与量が少なく、Basal インスリン投与量/総インスリン投与量の比が小さかったことを除き、被験者背景に一定の傾向は認められなかった。日本人部分集団の平均値と比較しても、CGM による TIR は小さく、TAR は大きかったことから、4625 試験で用いた投与量調節アルゴリズムは、4 例の被験者の血糖コントロールのために必要な投与量調整法として十分ではなかった可能性があると考えた。副次評価項目である空腹時血糖、CGM による TIR 等

については、日本人部分集団における IDeg 群と本剤群の関係は、全体集団における IDeg 群と本剤群の関係と同様の傾向であった。また、1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験において、日本人と外国人で、体重あたりの投与量で補正した本薬の薬物動態及びグルコース注入速度に基づく薬力学的パラメータは類似していた（「6.R.2 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。したがって、4625 試験の日本人部分集団の本剤群で認められた HbA1c 変化量の傾向は、外国人 1 型糖尿病患者と比較して日本人 1 型糖尿病患者で本剤の有効性が限定的であることを示すものではなく、1 型糖尿病患者において患者個々のインスリン需要及び生活様式に適したバランスのとれた投与量調節を行うことの難しさを示すものであり、4625 試験の有効性の結果に日本人部分集団と全体集団との間で一貫した傾向が認められたと考える。

機構は、以下のように考える。Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4625 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量について、本剤の IDeg に対する非劣性が示されている。投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移からは本剤群と IDeg 群ともにやや有効性が低下する傾向が認められたが、本剤投与による HbA1c の低下は投与 52 週時まで維持された。副次評価項目について、CGM に関する評価項目及び HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合には本剤群と IDeg 群で大きな違いは認められなかった。ベースラインからの空腹時血糖の変化量は IDeg 群と比べて本剤群で小さい傾向にあったが、申請者の説明するとおり、本剤の 1 週間の薬力学プロファイル（図 2）及び CGM に関する評価項目では本剤群と IDeg 群で大きな違いが認められていないことを踏まえると、空腹時血糖値の測定タイミング（1 週間の投与間隔の最終日に測定）が影響した可能性が考えられる。したがって、試験期間を通じて本剤の有効性は示されており、週 1 回投与のインスリン製剤である本剤は既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比べて注射回数を減らすことにより治療負担の軽減が期待されることを踏まえれば、本剤の有効性に臨床的意義があると判断可能である。

日本人部分集団における本剤の有効性について、主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量は、日本人部分集団の本剤群では全体集団の本剤群と比較して投与 26 週時の HbA1c 変化量が小さく、ベースライン値まで上昇して投与 52 週時まで推移する傾向がみられた。このような傾向について、日本人部分集団に含まれた、投与終了時にベースラインから HbA1c が 1%を超えて上昇した被験者が 4 例認められたことが要因の 1 つであるとする申請者の説明について、当該被験者は全体集団では本剤群 7 例及び IDeg 群 4 例であった一方、日本人部分集団では本剤群でのみ 4 例認められたことも考慮すると、当該 4 例の結果が日本人部分集団の本剤群の HbA1c の結果に影響を及ぼした可能性は考えられるが、当該 4 例で良好な血糖コントロールが得られなかった要因は特定できなかった。また、副次評価項目である空腹時血糖、CGM による TIR 等及び HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合について、日本人部分集団における IDeg 群と本剤群の関係は、全体集団における IDeg 群と本剤群の関係と同様の関係であるとの申請者の説明は妥当と考える。したがって、日本人部分集団と全体集団の有効性は、総合的には一貫していると判断できることから、全体集団で確認された有効性は日本人患者においても期待できると考える。

以上、4625 試験の結果から、1 型糖尿病患者における本剤の有効性は示されたと判断するが、全体集団の結果としてレベル 2 又は 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合が IDeg 群と比較して本剤群で低かったことについては、「7.R.2.3 低血糖」の項で引き続き検討する。また、特に日本人部分集団において HbA1c がベースラインから 1%を超えて上昇した被験者が認められており、

1 型糖尿病患者の一部の患者では適切な血糖コントロールが得られない可能性が示唆されていることから、低血糖等の安全性に関する結果も加味して、1 型糖尿病患者への本剤投与に関する注意喚起の必要性については、「7.R.4 効能・効果について」の項で引き続き検討する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 2型糖尿病患者における安全性について

申請者は、以下のように説明している。インスリン治療歴なし、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3つの国際共同第III相試験（4477試験、4478試験及び4480試験）における有害事象の発現状況は、表72～表74のとおりであった。全体集団について、4478試験の本剤群ではIDeg群と比較して有害事象及び副作用の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高かったことを除き、いずれの試験においても、本剤群と対照群（IGlar（100単位/mL）又はIDeg）で有害事象、副作用、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及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いは認められなかった。4478試験における本剤群とIDeg群の有害事象及び副作用の発現傾向について、有害事象が本剤群で多く発現したことに関しては上咽頭炎の発現がIDeg群と比較して本剤群で多かったことに起因すると考えられ、副作用は本剤群で多く発現したものの、複数の器官別大分類にわたり報告されており、本剤群で特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。死亡例の発現状況は、「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」～「7.3 Basal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験」の項に記載したとおりであり、4477試験のIGlar群1例（死亡）を除き、副作用は認められなかった。注目すべき事象のうち、4478試験でのレベル2又は3の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数はIDeg群と比較して本剤群が多かったが、それ以外の低血糖及びその他の注目すべき事象の発現割合はいずれの試験においても本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。4477試験において、主要期間（投与52週間）と主要+延長期間（投与78週間）の間で、本剤群とIGlar群で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。したがって、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であった。

日本人部分集団と全体集団の有害事象の発現状況について、4477試験では全体集団と比較して日本人部分集団で過敏症反応の発現割合が高かったが、日本人部分集団における本剤群とIGlar群で発現割合に大きな違いは認められなかった。また、4480試験の日本人部分集団では全体集団と比較して、レベル2又は3の低血糖及び夜間低血糖の発現が対照群と比較して本剤群でやや多かったものの、本剤群の単位時間あたりの発現件数は全体集団と比較して日本人部分集団で少なかった。その他、各試験の日本人部分集団と全体集団で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。日本人部分集団でレベル3の夜間低血糖を発現した被験者は認められなかった。

表72 有害事象の発現状況 (4477試験：安全性解析対象集団)

	日本人部分集団				全体集団			
	主要期間 (投与 52 週間)		主要+延長期間 (投与 78 週間)		主要期間 (投与 52 週間)		主要+延長期間 (投与 78 週間)	
	本剤群 (78 例)	IGlar 群 (86 例)	本剤群 (78 例)	IGlar 群 (86 例)	本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)	本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)
すべての有害事象	76.9 (60)	74.4 (64)	89.7 (70)	82.6 (71)	71.3 (351)	68.1 (335)	80.7 (397)	79.1 (389)
	269.78 [209]	316.36 [272]	277.27 [341]	306.55 [415]	252.53 [1227]	239.57 [1162]	245.85 [1882]	237.75 [1823]
すべての副作用	24.4 (19)	23.3 (20)	28.2 (22)	26.7 (23)	9.8 (48)	11.2 (55)	14.2 (70)	13.4 (66)
	40.02 [31]	48.85 [42]	34.15 [42]	36.93 [50]	15.02 [73]	18.76 [91]	14.37 [110]	14.48 [111]
死亡	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	1.2 (1)	0.8 (4)	0.4 (2)	1.0 (5)	0.6 (3)
	0 [0]	2.33 [2]	0 [0]	1.48 [2]	1.03 [5]	0.62 [3]	0.91 [7]	0.91 [7]
重篤な有害事象	5.1 (4)	8.1 (7)	9.0 (7)	9.3 (8)	10.4 (51)	10.0 (49)	13.0 (64)	14.4 (71)
	5.16 [4]	11.63 [10]	5.69 [7]	10.34 [14]	15.23 [74]	15.05 [73]	12.41 [95]	15.52 [119]
投与中止に至った有害事象	0 (0)	1.2 (1)	1.3 (1)	2.3 (2)	1.2 (6)	0.8 (4)	1.8 (9)	1.2 (6)
	0 [0]	1.16 [1]	1.63 [2]	1.48 [2]	1.44 [7]	0.82 [4]	1.44 [11]	1.43 [11]
レベル2又は3の低血糖 ^{a)}	3.8 (3)	5.8 (5)	6.4 (5)	8.1 (7)	9.8 (48)	10.6 (52)	12.4 (61)	14.2 (70)
	6.45 [5]	9.30 [8]	7.32 [9]	8.13 [11]	29.64 [144]	16.08 [78]	29.65 [227]	15.78 [121]
レベル3の低血糖 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0.2 (1)	0.6 (3)	0.2 (1)	1.2 (6)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.74 [1]	0.21 [1]	0.62 [3]	0.13 [1]	0.91 [7]
レベル2又は3の夜間低血糖 ^{a)}	0 (0)	2.3 (2)	0 (0)	2.3 (2)	1.8 (9)	2.2 (11)	1.8 (9)	3.3 (16)
	0 [0]	4.65 [4]	0 [0]	3.69 [5]	4.12 [20]	3.09 [15]	3.40 [26]	3.13 [24]
糖尿病網膜症又は黄斑症 ^{b)}	2.6 (2)	7.0 (6)	10.3 (8)	18.6 (16)	1.2 (6)	2.0 (10)	9.8 (48)	10.2 (50)
	2.58 [2]	6.98 [6]	7.32 [9]	17.73 [24]	1.65 [8]	2.27 [11]	7.71 [59]	9.00 [69]
注射部位反応 ^{c)}	0 (0)	3.5 (3)	0 (0)	3.5 (3)	1.2 (6)	2.4 (12)	1.4 (7)	2.4 (12)
	0 [0]	3.49 [3]	0 [0]	2.22 [3]	1.23 [6]	2.47 [12]	0.91 [7]	1.57 [12]
過敏症反応 ^{d)}	7.7 (6)	11.6 (10)	16.7 (13)	16.3 (14)	4.7 (23)	6.5 (32)	6.7 (33)	7.9 (39)
	10.33 [8]	19.77 [17]	14.64 [18]	19.94 [27]	5.97 [29]	9.28 [45]	6.27 [48]	7.96 [61]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数/100人・年 [発現件数]、MedDRA/J ver.24.1

a) 低血糖の定義は以下のとおり

レベル2の低血糖：血糖値が 54 mg/dL 未満

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

夜間低血糖：午前0時1分から午前5時59分までに発現した低血糖

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

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

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

表73 有害事象の発現状況 (4478試験：安全性解析対象集団)

	日本人部分集団		全体集団	
	本剤群 (51例)	IDeg 群 (49例)	本剤群 (262例)	IDeg 群 (263例)
すべての有害事象	70.6 (36)	59.2 (29)	61.5 (161)	51.0 (134)
	291.17 [88]	235.20 [68]	300.17 [466]	214.70 [328]
すべての副作用	3.9 (2)	10.2 (5)	9.2 (24)	4.6 (12)
	6.62 [2]	34.59 [10]	22.54 [35]	13.09 [20]
死亡	0 (0)	2.0 (1)	0.8 (2)	0.8 (2)
	0 [0]	3.46 [1]	1.93 [3]	1.31 [2]
重篤な有害事象	7.8 (4)	4.1 (2)	8.4 (22)	6.1 (16)
	13.23 [4]	6.92 [2]	19.32 [30]	13.09 [20]
投与中止に至った有害事象	2.0 (1)	2.0 (1)	1.9 (5)	1.1 (3)
	3.31 [1]	3.46 [1]	3.22 [5]	1.96 [3]
レベル2又は3の低血糖 ^{a)}	5.9 (3)	0 (0)	14.1 (37)	7.2 (19)
	9.93 [3]	0 [0]	72.79 [113]	27.49 [42]
レベル3の低血糖 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.65 [1]
レベル2又は3の夜間低血糖 ^{a)}	3.9 (2)	0 (0)	6.1 (16)	3.4 (9)
	6.62 [2]	0 [0]	20.61 [32]	8.51 [13]
糖尿病網膜症又は黄斑症 ^{b)}	5.9 (3)	8.2 (4)	6.5 (17)	6.8 (18)
	9.93 [3]	13.84 [4]	13.53 [21]	13.75 [21]
注射部位反応 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	1.1 (3)	0.4 (1)
	0 [0]	0 [0]	1.93 [3]	0.65 [1]
過敏症反応 ^{d)}	5.9 (3)	4.1 (2)	3.4 (9)	1.9 (5)
	9.93 [3]	6.92 [2]	5.80 [9]	3.27 [5]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数/100人・年 [発現件数]、MedDRA/J ver.24.1

a) ~d) 表72の注釈a) ~d)と同じ

表74 有害事象の発現状況 (4480試験：安全性解析対象集団)

	日本人部分集団		全体集団	
	本剤群 (44例)	IGlar 群 (41例)	本剤群 (291例)	IGlar 群 (291例)
すべての有害事象	65.9 (29)	63.4 (26)	58.8 (171)	57.4 (167)
	354.80 [91]	402.37 [98]	271.87 [455]	329.74 [550]
すべての副作用	15.9 (7)	12.2 (5)	10.3 (30)	7.6 (22)
	58.48 [15]	102.64 [25]	28.08 [47]	30.58 [51]
死亡	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0.3 (1)
	0 [0]	0 [0]	2.39 [4]	0.60 [1]
重篤な有害事象	11.4 (5)	4.9 (2)	7.6 (22)	8.6 (25)
	19.49 [5]	8.21 [2]	20.91 [35]	19.78 [33]
投与中止に至った有害事象	4.5 (2)	0 (0)	1.0 (3)	1.0 (3)
	7.80 [2]	0 [0]	1.79 [3]	3.60 [6]
レベル2又は3の低血糖 ^{a)}	47.7 (21)	39.0 (16)	51.5 (150)	55.7 (162)
	374.30 [96]	225.82 [55]	564.05 [944]	562.36 [938]
レベル3の低血糖 ^{a)}	2.3 (1)	0 (0)	1.4 (4)	0.7 (2)
	3.90 [1]	0 [0]	4.18 [7]	1.80 [3]
レベル2又は3の夜間低血糖 ^{a)}	20.5 (9)	7.3 (3)	18.6 (54)	24.7 (72)
	62.38 [16]	12.32 [3]	78.27 [131]	103.72 [173]
糖尿病網膜症又は黄斑症 ^{b)}	11.4 (5)	17.1 (7)	7.9 (23)	8.9 (26)
	31.19 [8]	61.59 [15]	17.93 [30]	23.98 [40]
注射部位反応 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0.7 (2)
	0 [0]	0 [0]	1.20 [2]	1.20 [2]
過敏症反応 ^{d)}	6.8 (3)	2.4 (1)	2.1 (6)	2.4 (7)
	11.70 [3]	4.11 [1]	3.59 [6]	4.20 [7]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数/100人・年 [発現件数]、MedDRA/J ver.24.1

a) ~d) 表72の注釈a) ~d)と同じ

また、4477試験、4478試験及び4480試験において、日本人部分集団と全体集団で違いが認められた被験者背景別に、有害事象の発現状況を検討した結果、一部の部分集団で被験者数が限られることに留意する必要があるが、各投与群の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75～表77)。

したがって、日本人部分集団と全体集団との間に認められたベースラインの被験者背景の違いは、試験結果の評価に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられ、各試験の有害事象の発現状況の結果から、日本人部分集団と全体集団で本剤の安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。

表 75 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況 (4477 試験 (主要期間) : 安全性解析対象集団)

項目		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群 (78 例)	IGlar 群 (86 例)	本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)
BMI (kg/m ²)	<25	75.0 (24/32) [225.50]	61.3 (19/31) [203.42]	74.7 (65/87) [228.93]	63.8 (51/80) [187.61]
	25 ≤ <30	78.1 (25/32) [318.94]	75.8 (25/33) [381.57]	71.3 (117/164) [253.61]	68.4 (117/171) [232.77]
	30 ≤ <35	77.8 (7/9) [266.61]	88.9 (16/18) [316.88]	68.5 (111/162) [269.31]	71.2 (104/146) [261.63]
	35 ≤	80.0 (4/5) [239.90]	100.0 (4/4) [650.45]	73.4 (58/79) [241.81]	66.3 (63/95) [260.88]
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 ≤	100.0 (2/2) [100.07]	60.0 (3/5) [120.41]	69.6 (156/224) [241.13]	65.8 (146/222) [202.55]
	60 ≤ <90	81.0 (51/63) [272.04]	82.8 (48/58) [351.88]	74.0 (165/223) [263.81]	70.9 (151/213) [254.05]
	<60	53.8 (7/13) [285.05]	56.5 (13/23) [269.33]	66.7 (30/45) [253.38]	66.7 (38/57) [334.16]

発現割合% (発現例数/評価例数) [発現件数/100 人・年]

表 76 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況 (4478 試験 : 安全性解析対象集団)

項目		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群 (51 例)	IDeg 群 (49 例)	本剤群 (262 例)	IDeg 群 (263 例)
BMI (kg/m ²)	<25	63.0 (17/27) [298.11]	61.9 (13/21) [236.22]	55.6 (30/54) [254.78]	42.9 (24/56) [155.44]
	25 ≤ <30	88.2 (15/17) [271.52]	56.5 (13/23) [248.97]	59.8 (55/92) [237.39]	48.1 (50/104) [174.54]
	30 ≤ <35	50.0 (3/6) [251.13]	50.0 (2/4) [167.74]	58.0 (40/69) [324.44]	60.3 (38/63) [270.18]
	35 ≤	100.0 (1/1) [673.27]	100.0 (1/1) [168.32]	76.6 (36/47) [437.40]	55.0 (22/40) [310.58]
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 ≤	100.0 (2/2) [503.79]	100.0 (1/1) [168.32]	61.7 (58/94) [298.05]	47.7 (52/109) [205.63]
	60 ≤ <90	69.2 (27/39) [303.29]	60.5 (23/38) [214.51]	59.7 (80/134) [309.83]	54.6 (59/108) [210.00]
	30 ≤ <60	70.0 (7/10) [201.61]	50.0 (5/10) [319.80]	67.6 (23/34) [267.08]	50.0 (23/46) [247.14]
Basal インスリン投 与量 (単位/日/kg)	≤0.3	66.7 (26/39) [303.54]	61.1 (22/36) [198.48]	56.8 (71/125) [303.41]	50.0 (54/108) [214.92]
	>0.3	83.3 (10/12) [251.32]	53.8 (7/13) [335.45]	65.7 (90/137) [297.20]	51.6 (80/155) [214.55]

発現割合% (発現例数/評価例数) [発現件数/100 人・年]

表 77 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況 (4480 試験 : 安全性解析対象集団)

項目		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群 (44 例)	IGlar 群 (41 例)	本剤群 (291 例)	IGlar 群 (291 例)
性別	男性	57.6 (19/33) [337.34]	60.0 (18/30) [314.29]	55.2 (85/154) [278.57]	58.0 (87/150) [285.27]
	女性	90.9 (10/11) [410.95]	72.7 (8/11) [642.40]	62.8 (86/137) [264.38]	56.7 (80/141) [377.34]
BMI (kg/m ²)	<25	71.4 (10/14) [414.36]	62.5 (10/16) [379.59]	45.2 (19/42) [204.61]	53.1 (26/49) [250.27]
	25 ≤ <30	63.6 (14/22) [315.62]	60.0 (9/15) [425.10]	50.5 (48/95) [208.60]	54.2 (52/96) [297.13]
	30 ≤ <35	71.4 (5/7) [407.43]	70.0 (7/10) [404.52]	66.7 (62/93) [342.55]	62.6 (62/99) [349.96]
	35 ≤	0 (0/1) [0]	—	68.9 (42/61) [311.46]	57.4 (27/47) [437.16]
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 ≤	40.0 (2/5) [234.56]	20.0 (1/5) [100.99]	52.0 (64/123) [262.92]	44.9 (57/127) [307.26]
	60 ≤ <90	70.0 (21/30) [376.01]	70.0 (21/30) [415.38]	62.0 (75/121) [282.28]	67.5 (81/120) [330.34]
	30 ≤ <60	66.7 (6/9) [353.35]	66.7 (4/6) [588.21]	68.1 (32/47) [268.35]	65.9 (29/44) [396.01]
Basal インスリン投 与量 (単位/週/kg) ^{a)}	≤2.8	61.1 (22/36) [351.20]	61.3 (19/31) [364.11]	60.3 (88/146) [261.97]	57.2 (83/145) [287.26]
	>2.8	85.7 (6/7) [359.26]	70.0 (7/10) [520.59]	60.2 (80/133) [294.16]	59.4 (82/138) [370.87]

発現割合% (発現例数/評価例数) [発現件数/100 人・年] — : 該当なし

a) ベースラインの値として投与2週目の投与量を用いた。

機構は、以下のように考える。インスリン治療歴なし、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3つの国際共同第III相試験 (4477試験、4478試験及び4480試験) において、本剤群と対照群 (IGlar又はIDeg) で有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。4478試験でのレベル2又は3の低血糖の発現件数はIDeg群と比較して本剤群が多かったものの、4477試験及び4480試験では対照群に対して同様の傾向は認められておらず、いずれの試験においてもレベル3の低血糖の発現件数は本剤群と対照群で大きな違いは認められなかったことから、本剤群と対照群で示された低血糖リスクを含む安全性プロファイルに大きな差はないと判断した。また、日本人部分集団と全体集団でのベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の安全性の評価に及ぼす影響は大きくはなく、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いない。以上の検討に加えて、本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえて、低血糖等

の本剤投与時に注目すべき有害事象に関して、「7.R.2.3 低血糖」～「7.R.2.11 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連日投与のBasalインスリン製剤のように管理可能と判断した。

7.R.2.2 1型糖尿病患者における安全性について

申請者は、以下のように説明している。Basal-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(4625試験)における有害事象の発現状況は、表78のとおりであった。全体集団について、IDeg群と比較して本剤群で重篤な有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高かったことは、IDeg群と比較して本剤群で有害事象として報告された重篤な低血糖の発現が多かったことに起因すると考える。本剤群とIDeg群で有害事象、副作用、投与中止に至った有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いは認められなかった。死亡例は、主要期間の本剤群1例(頭蓋内出血)に認められたが、副作用は認められなかった。注目すべき事象のうち、IDeg群と比較して本剤群で低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高かったが、その他の注目すべき事象の発現割合は本剤群とIDeg群で大きな違いは認められなかった。4625試験において、主要期間(投与26週間)と主要+延長期間(投与52週間)の間で、本剤群とIDeg群で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。したがって、本剤の安全性プロファイルは、低血糖の発現頻度を除き、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であった。

日本人部分集団と全体集団の有害事象の発現状況について、全体集団と比較して日本人部分集団で過敏症反応の発現割合が高かったが、日本人部分集団における本剤群とIDeg群で発現割合に大きな違いは認められなかった。その他、日本人部分集団と全体集団で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。日本人部分集団でレベル3の夜間低血糖を発現した被験者は認められなかった。

表78 有害事象の発現状況(4625試験：安全性解析対象集団)

事象名	日本人部分集団				全体集団			
	主要期間(投与26週間)		主要+延長期間(投与52週間)		主要期間(投与26週間)		主要+延長期間(投与52週間)	
	本剤群 (32例)	IDeg群 (48例)	本剤群 (32例)	IDeg群 (48例)	本剤群 (290例)	IDeg群 (292例)	本剤群 (290例)	IDeg群 (292例)
すべての有害事象	78.1 (25)	77.1 (37)	90.6 (29)	91.7 (44)	65.2 (189)	65.1 (190)	82.8 (240)	80.8 (236)
	442.39 [71]	843.04 [203]	361.95 [125]	703.72 [369]	356.27 [507]	429.50 [619]	321.50 [965]	370.18 [1146]
すべての副作用	18.8 (6)	20.8 (10)	18.8 (6)	20.8 (10)	12.8 (37)	7.2 (21)	15.2 (44)	10.3 (30)
	49.85 [8]	145.35 [35]	26.06 [9]	114.43 [60]	32.32 [46]	34.00 [49]	20.32 [61]	27.13 [84]
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.70 [1]	0 [0]	0.33 [1]	0 [0]
重篤な有害事象	3.1 (1)	4.2 (2)	3.1 (1)	4.2 (2)	3.8 (11)	2.4 (7)	8.3 (24)	6.8 (20)
	6.23 [1]	8.31 [2]	2.90 [1]	3.81 [2]	10.54 [15]	6.24 [9]	12.99 [39]	8.08 [25]
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0.69 [1]	0.67 [2]	0.32 [1]
レベル2又は3の低血糖 ^{a)}	87.5 (28)	60.4 (29)	96.9 (31)	75.0 (36)	85.2 (247)	76.4 (223)	90.7 (263)	85.6 (250)
	2068.63 [332]	951.02 [229]	1913.99 [661]	789.54 [414]	1992.86 [2836]	1037.33 [1495]	1700.10 [5103]	916.07 [2836]
レベル3の低血糖 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.1 (9)	3.1 (9)	4.5 (13)	4.1 (12)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	33.03 [47]	11.80 [17]	18.66 [56]	8.08 [25]
レベル2又は3の夜間低血糖 ^{a)}	43.8 (14)	33.3 (16)	59.4 (19)	43.8 (21)	46.6 (135)	33.6 (98)	59.0 (171)	47.9 (140)
	542.08 [87]	178.58 [43]	498.04 [172]	162.10 [85]	338.00 [481]	157.51 [227]	289.85 [870]	149.23 [462]
糖尿病網膜症又は黄斑症 ^{b)}	15.6 (5)	8.3 (4)	31.2 (10)	12.5 (6)	7.6 (22)	7.2 (21)	12.8 (37)	12.0 (35)
	31.15 [5]	20.76 [5]	34.75 [12]	17.16 [9]	18.27 [26]	17.35 [25]	15.66 [47]	14.54 [45]
注射部位反応 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0.7 (2)	0.3 (1)	0.7 (2)
	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1.41 [2]	1.39 [2]	0.67 [2]	0.65 [2]
過敏症反応 ^{d)}	25.0 (8)	25.0 (12)	28.1 (9)	39.6 (19)	8.3 (24)	8.6 (25)	12.4 (36)	14.0 (41)
	49.85 [8]	58.14 [14]	28.96 [10]	43.86 [23]	17.57 [25]	18.73 [27]	14.66 [44]	15.50 [48]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数/100人・年 [発現件数]、MedDRA/J ver.24.1

a) ~d) 表72の注釈a) ~d)と同じ

また、4625試験において、日本人部分集団と全体集団で違いが認められた被験者背景別に、有害事象の発現状況を検討した結果、一部の部分集団で被験者数が限られることに留意する必要があるが、各投与群の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79）。したがって、日本人部分集団と全体集団との間に認められたベースラインの被験者背景の違いは、試験結果の評価に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられ、各試験の有害事象の発現状況の結果から、日本人部分集団と全体集団で本剤の安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。

表 79 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況（4625 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

項目	日本人部分集団		全体集団		
	本剤群 (32 例)	IDeg 群 (48 例)	本剤群 (290 例)	IDeg 群 (292 例)	
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 ≤	100.0 (6/6) [332.95]	88.9 (8/9) [398.45]	62.9 (124/197) [327.67]	62.1 (118/190) [347.65]
	60 ≤ < 90	76.0 (19/25) [486.26]	73.7 (28/38) [965.33]	70.5 (62/88) [429.07]	69.9 (65/93) [609.18]
	30 ≤ < 60	0 (0/1) [0]	100.0 (1/1) [199.59]	60.0 (3/5) [236.66]	77.8 (7/9) [288.30]
Basal インスリン投与量 (単位/週/kg) ^{a)}	≤ 2.1	71.4 (15/21) [550.68]	77.5 (31/40) [682.85]	61.0 (83/136) [368.46]	64.6 (113/175) [441.33]
	> 2.1	90.9 (10/11) [235.65]	75.0 (6/8) [1643.25]	70.0 (105/150) [350.11]	66.4 (77/116) [412.64]
Bolus インスリン投与量 (単位/週/kg) ^{a)}	≤ 2.2	75.0 (6/8) [398.64]	76.5 (13/17) [551.45]	67.8 (103/152) [368.68]	66.9 (95/142) [402.59]
	> 2.2	79.2 (19/24) [456.98]	77.4 (24/31) [1002.80]	61.9 (83/134) [340.11]	63.9 (94/147) [460.67]

発現割合% (発現例数/評価例数) [発現件数/100 人・年]

a) ベースラインの値として投与 2 週目の投与量を用いた。

機構は、以下のように考える。Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験（4625試験）において、低血糖の発現件数を除き、本剤群とIDeg群で有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。低血糖の発現件数は、IDeg群と比較して本剤群で高かったことについては、「7.R.2.3 低血糖」で検討したとおり十分に注意喚起することで、適切に管理できるものと判断した。また、日本人部分集団と全体集団でのベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の安全性の評価に及ぼす影響は大きくはなく、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いない。以上の検討に加えて、本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえて、上記低血糖以外の本剤投与時に注目すべき有害事象等に関しても、「7.R.2.4 新生物」～「7.R.2.11 抗体産生」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、1型糖尿病患者における本剤の安全性は既存の連日投与のBasalインスリン製剤のように管理可能と判断した。

7.R.2.3 低血糖

申請者は、以下のように説明している。インスリン治療歴なし、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3つの国際共同第III相試験（4477試験、4478試験及び4480試験）並びに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（4625試験）における低血糖⁴⁰⁾の発現状況は、表80のとおりであった。

表80 低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

	4477 試験 (インスリン治療歴のない 2型糖尿病患者)		4478 試験 (Basal インスリンにより治 療中の 2型糖尿病患者)		4480 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中 の 2型糖尿病患者)		4625 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中 の 1型糖尿病患者)	
	本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)	本剤群 (262 例)	IDeg 群 (263 例)	本剤群 (291 例)	IGlar 群 (291 例)	本剤群 (290 例)	IDeg 群 (292 例)
レベル 3 の低血 糖	0.2 (1) 0.13	1.2 (6) 0.91	0 (0) 0	0.4 (1) 0.65	1.4 (4) 4.18	0.7 (2) 1.80	4.5 (13) 18.66	4.1 (12) 8.08
レベル 2 又は 3 の低血糖	12.4 (61) 29.65	14.2 (70) 15.78	14.1 (37) 72.79	7.2 (19) 27.49	51.5 (150) 564.05	55.7 (162) 562.36	90.7 (263) 1700.10	85.6 (250) 916.07
レベル 1 の低血 糖	56.5 (278) 301.50	48.6 (239) 139.16	55.3 (145) 778.76	44.9 (118) 385.54	83.8 (244) 3145.28	86.3 (251) 2485.04	99.3 (288) 6798.40	99.0 (289) 4786.77
レベル 3 の夜間 低血糖	0 (0) 0	0.2 (1) 0.13	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0.3 (1) 1.20	1.4 (4) 3.00	1.4 (4) 1.29
レベル 2 又は 3 の夜間低血糖	1.8 (9) 3.40	3.3 (16) 3.13	6.1 (16) 20.61	3.4 (9) 8.51	18.6 (54) 78.27	24.7 (72) 103.72	59.0 (171) 289.85	47.9 (140) 149.23

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100人・年

4477 試験：主要+延長期間（投与 78 週間）、4625 試験：主要+延長期間（投与 52 週間）

レベル 1 の低血糖：血糖値が 54 mg/dL 以上 70 mg/dL 未満

レベル 2 の低血糖：血糖値が 54 mg/dL 未満

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

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

2型糖尿病を対象とした4477試験、4478試験及び4480試験において、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、4477試験及び4478試験では対照群と比較して本剤群でやや多く、4480試験では同程度であり、レベル1の低血糖の単位時間あたりの発現件数は3試験ともに対照群と比較して本剤群で多かった。レベル3の低血糖（重大な低血糖）の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、4477試験及び4478試験では本剤群と対照群で大きな違いは認められず、4480試験では対照群と比較して本剤群でやや多かった。夜間低血糖について、レベル2又は3の夜間低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、4477試験及び4480試験では本剤群と対照群で大きな違いは認められず、4478試験では対照群と比較して本剤群でやや多かった。いずれの試験においても本剤群ではレベル3の夜間低血糖は認められなかった。また、4477試験、4478試験及び4480試験の本剤群で低血糖のため投与中止に至った被験者はいなかった。

1型糖尿病を対象とした4625試験において、レベル2又は3の低血糖及び夜間低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、IDeg群と比較して本剤群で多かった。レベル1の低血糖の単位時間あたりの発現件数もIDeg群と比較して本剤群で多かった。レベル3の低血糖の単位時間あたりの発現件数はIDeg群と比較して本剤群でやや多かったが、発現割合は群間で同程度であり、主要期間の本剤群で認められたレベル3の低血糖47件のうち33件は1例の被験者から報告されたことが本剤群で単位時間あたりの発現件数が高かった要因と考えられた。少数の被験者が多数の低血糖を発現することは、1型糖尿病患者を対象とした既承認のインスリン製剤の臨床試験でも報告されている（Acta Diabetol 2015; 52: 845-53）。レ

⁴⁰⁾ 以下の定義を用いて分類された。また、夜間低血糖は、午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した低血糖とされた。

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

レベル3の低血糖を33件発現した被験者（27歳女性、BMI 30.1 kg/m²）は、試験期間中に生活様式に変化があり、体重も減少し、33件中32件は投与開始後12週以内に発現したが、いずれの低血糖も非重篤とされ、入院や本剤の投与中止には至らなかった。レベル3の夜間低血糖はIDeg群と本剤群で大きな違いは認められなかった。低血糖のため投与中止に至った被験者は本剤群に1例認められ、当該被験者は本剤の最終投与日（71日目）までにレベル2の低血糖を14件発現し、その後84日目にIDegの投与を開始したが、その後も106日目までにレベル2の低血糖を4件（うち2件は夜間）発現した。

4625試験（主要期間）において、レベル2又は3の低血糖を20件以上発現した被験者の割合は、本剤群で14.8%（43/290例）、IDeg群で5.8%（17/292例）と、本剤群で高かったが、いずれの投与群においてもレベル2又は3の低血糖を20件以上発現した被験者で投与中止に至った被験者はいなかった。また、本剤群で低血糖の発現件数が多い被験者集団では、低血糖の発現件数が少ない被験者集団と比較してベースラインのHbA1cが高く、糖尿病罹病期間が長く、体重が軽く、投与開始後早期の血糖値の変動が大きい等の傾向がみられ、これらの要因は低血糖の発現リスクとして報告されているものであった（Acta Diabetol 2015; 52: 845-53）。

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5及び図6のとおりであった。2型糖尿病患者を対象とした4477試験の低血糖並びに4478試験の低血糖及び夜間低血糖の発現件数の推移は、投与開始後4～12週までは本剤群と対照群で同様であったが、その後は対照群と比較して本剤群で発現件数が多かった。4477試験の夜間低血糖並びに4480試験の低血糖及び夜間低血糖の発現件数の推移は、本剤群とIGlar群で大きな違いは認められなかった。1型糖尿病患者を対象とした4625試験の低血糖及び夜間低血糖の発現件数の推移は、投与開始後数週間は本剤群と対照群で同様であったが、その後は対照群と比較して本剤群で発現件数が多かった。いずれの試験においても、投与期間が長期になるにつれて低血糖の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

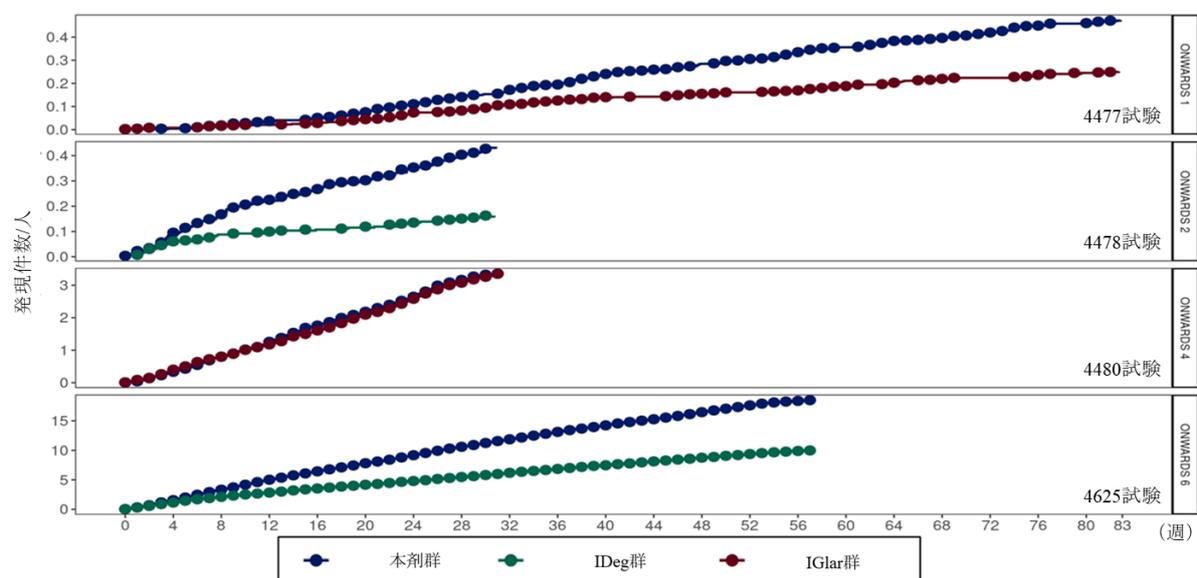


図5 レベル2又は3の低血糖の推移（安全性解析対象集団）

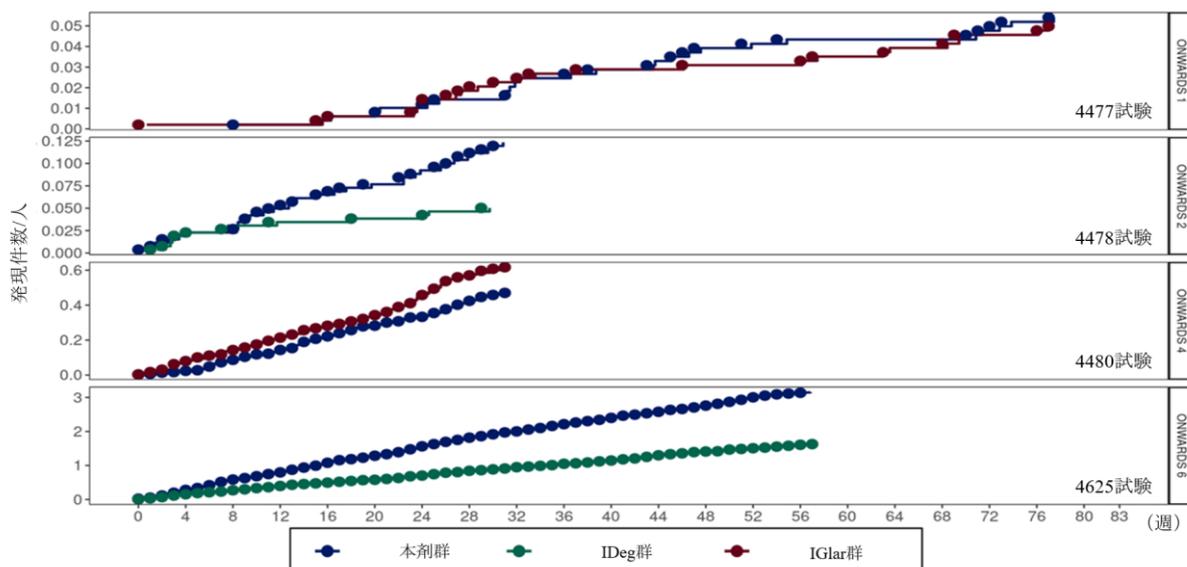


図6 レベル2又は3の夜間低血糖の推移 (安全性解析対象集団)

1週間におけるレベル2又は3の低血糖の発現状況は図7のとおりであり、2型糖尿病患者又は1型糖尿病患者を対象としたいずれの試験においても本剤群では投与後の2～4日に最も多く認められ、本剤群での低血糖の発現時期の傾向は、本剤の薬力学プロファイル (図2) と同様であった。

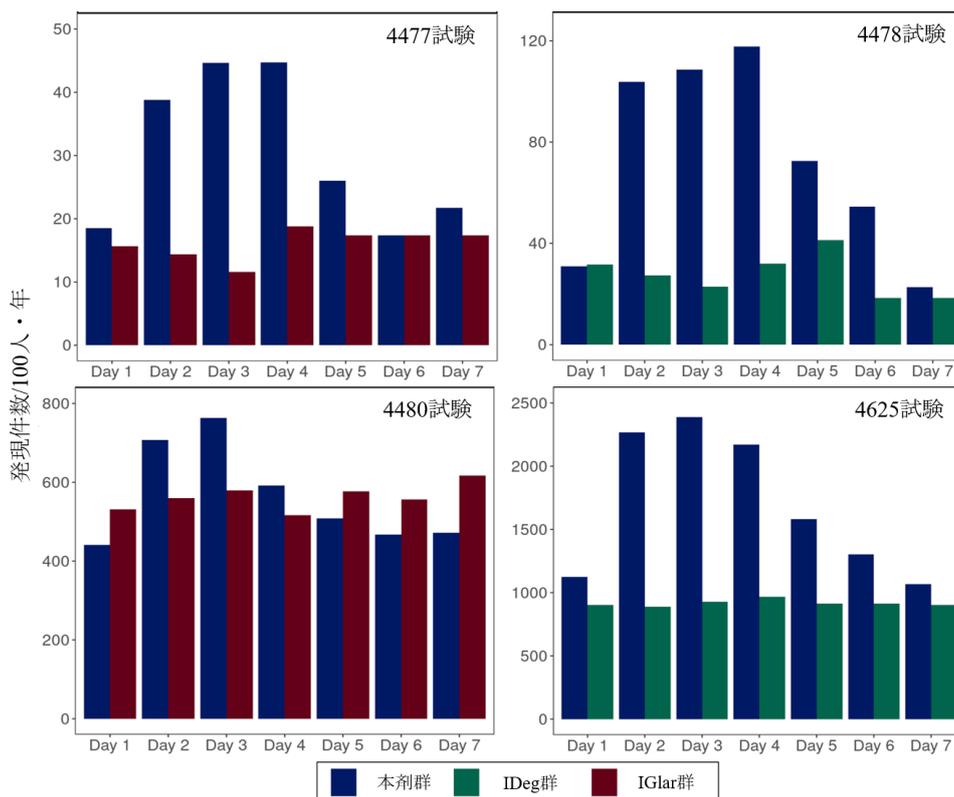


図7 1週間におけるレベル2又は3の低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

各試験におけるCGMによる血糖値が70 mg/dL又は54 mg/dL未満の時間の割合は表81のとおりであり、2型糖尿病を対象とした3試験では本剤群と対照群で大きな違いは認められず、1型糖尿病を対象とした4625試験における54 mg/dL未満の時間の割合はIDeg群と比較して本剤群でやや高かった。

表81 血糖値が70 mg/dL又は54 mg/dL未満の時間の割合 (FAS)

血糖値	4477 試験 (インスリン治療歴のない 2型糖尿病患者)		4478 試験 (Basal インスリンにより治 療中の2型糖尿病患者)		4480 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中 の2型糖尿病患者)		4625 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中 の1型糖尿病患者)	
	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群
70 mg/dL 未満の 時間の割合 (%)	1.20±1.98 (439 例)	0.83±2.12 (440 例)	1.35±2.23 (238 例)	0.79±1.12 (239 例)	2.65±2.92 (244 例)	2.26±2.62 (237 例)	3.86±3.56 (261 例)	2.90±2.91 (272 例)
54 mg/dL 未満の 時間の割合 (%)	0.27±0.57 (439 例)	0.21±0.63 (440 例)	0.34±0.88 (238 例)	0.22±0.45 (239 例)	0.73±1.14 (244 例)	0.61±1.07 (237 例)	1.02±1.64 (261 例)	0.68±1.27 (272 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

4477試験は投与48週時から投与52週時、4478試験、4480試験及び4625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。

本剤投与により認められた低血糖症状の程度を評価するため、患者日誌から収集されたSMBGデータを用いて、低血糖の持続時間を事後的に検討した。欠測値が多いため、結果の解釈に注意が必要であるが、レベル2又は3の低血糖の持続時間は表82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大部分の低血糖の持続時間は60分未満であった。

また、2型糖尿病患者を対象に本剤及びIGlar (100単位/mL) の過量投与時の低血糖を検討したところ (「6.2.4.1 低血糖反応の検討試験」の項を参照)、IGlarの2倍量又は3倍量投与時と本剤の2倍量又は3倍量投与時で、低血糖に至るまでの時間及び症状の程度、低血糖からの回復までの時間及び回復するために必要なグルコース量等は同程度であり、レベル2の低血糖の平均持続時間 (平均値) は、本剤投与時で25.3分、IGlar群で37.7分であった。また、インスリン拮抗ホルモンの血中濃度は、本剤及びIGlarのいずれにおいても増加が認められた。

表82 レベル2又は3の低血糖の持続時間 (安全性解析対象集団)

持続時間	4477 試験 (インスリン治療歴のない 2型糖尿病患者)		4478 試験 (Basal インスリンにより治 療中の2型糖尿病患者)		4480 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中 の2型糖尿病患者)		4625 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中 の1型糖尿病患者)	
	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群
持続時間 (分)	27.0 (1, 1436)	16.5 (1, 505)	30.0 (1, 1407)	22.0 (1, 63)	22.0 (1, 1418)	18.0 (1, 877)	23.0 (1, 1357)	20.0 (1, 1343)
持続時間が <30 分	52.9 (83/157)	67.1 (47/70)	48.4 (31/64)	65.6 (21/32)	64.8 (444/685)	71.9 (420/584)	59.6 (1990/3341)	68.5 (1374/2005)
持続時間が 30 分 ≤ <60 分	18.5 (29/157)	18.6 (13/70)	32.8 (21/64)	28.1 (9/32)	21.3 (146/685)	16.1 (94/584)	15.0 (500/3341)	16.9 (339/2005)
持続時間が 60 分 ≤ <90 分	5.1 (8/157)	1.4 (1/70)	6.2 (4/64)	6.2 (2/32)	6.0 (41/685)	4.8 (28/584)	12.2 (408/3341)	6.9 (139/2005)

中央値 (最小値, 最大値)、割合% (該当件数/評価件数)

4477 試験: 主要+延長期間 (投与 78 週間)、4625 試験: 主要+延長期間 (投与 52 週間)

レベル2又は3の低血糖のうち、持続時間が評価できなかった件数は、4477試験の本剤群で70件、IGlar群で51件、4478試験の本剤群で49件、IDeg群で10件、4480試験の本剤群で259件、IGlar群で354件、4625試験の本剤群で1762件、IDeg群で831件であった。

以上より、2型糖尿病患者を対象とした3試験において、試験によってはレベル2又は3の低血糖の発現件数が対照群と比較して本剤群でやや多い傾向は認められたが、レベル3の低血糖の発現件数は少なく、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HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合はいずれの試験においても対照群と比較して本剤群で同程度又は高かったこと等を踏まえると、2型糖尿病患者における本剤投与時の低血糖リスクは臨床的に許容可能と考えた。1型糖尿病患者では、IDeg群と比較して本剤群でレベル2又は3の低血糖及び夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数が多く、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HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合もIDeg群と比較して本剤群で低かった。一方で、第III相試験で認められた低血糖の持続時間、2型糖尿病患者を対象とした過量投与時の低血糖に関する検討での低血糖からの回復状況等に本剤と既存の連日投与のBasal

インスリン製剤で大きな違いは認められていないことを踏まえると、本剤投与時に認められた低血糖の性質は、既存の連日投与のBasalインスリン製剤で知られている低血糖と異なるものではなく、低血糖の発現リスクの管理方法は、既存のインスリン製剤で行われている方法を用いることが可能と考えた。本剤の臨床試験において、低血糖の対処方法は既存の連日投与のBasalインスリンと同様の方法が用いられ、低血糖のため投与中止に至った被験者は少なかった。したがって、既存の連日投与のBasalインスリン製剤において注意喚起されている低血糖に関する内容に加えて、本剤で低血糖の発現が多く認められる時期（投与後の2～4日）や、1型糖尿病患者においては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必要がある旨、及び低血糖を繰り返し発現する場合を含め、適切な血糖コントロールが困難な場合には連日投与のBasalインスリン製剤への変更を検討する旨を注意喚起することで、1型糖尿病患者における低血糖は管理可能と考える。また、医療従事者向け資材を用いて、1型糖尿病患者においては、SMBGやCGM等で血糖変動を注意深く観察することを推奨する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。2型糖尿病を対象とした4477試験、4478試験及び4480試験において、一部の試験ではレベル2又は3の低血糖及び夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数が対照群と比較して本剤群で多い傾向が認められたものの、いずれの試験でもレベル3の低血糖又は夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数に対照群と本剤群で大きな違いが認められなかった。1型糖尿病患者を対象とした4625試験では、対照群と比較して本剤群でレベル2又は3の低血糖及び夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数が多かったが、申請者の説明を踏まえれば、レベル3の低血糖の発現件数に本質的な群間差は認められていないものと推定できる。2型糖尿病患者を対象とした4462試験における過量投与時の低血糖反応に関する検討から、認められた低血糖の程度と回復までの期間は本剤とIGlarで大きな違いは認められていない。また、本剤の臨床試験においては一般的な低血糖の対処方法により重大な転帰に至った事象も認められておらず、低血糖により投与中止に至った被験者は少なかった。したがって、臨床試験成績からは、既存のインスリン製剤で実施されている低血糖に関する患者指導を含めた対処方法は本剤においても有効であり、適切な注意喚起を行うことで、2型糖尿病患者に限らず1型糖尿病患者も含めて本剤投与時の低血糖リスクは、既存のBasalインスリン製剤と同様に管理可能と判断した。さらに、低血糖に関する添付文書の注意喚起について、既存の連日投与のBasalインスリン製剤で低血糖に関して注意喚起されている内容と同様の内容に加えて、本剤で低血糖の発現が多く認められる時期を注意喚起すること、及び特に1型糖尿病患者に本剤を投与する場合は、低血糖の発現が多かった臨床試験成績を踏まえ、CGM等の実施も考慮の上で、慎重に血糖推移のモニタリングをしながら患者の状態を注意深く観察し、適切な血糖コントロールが得られない場合は既存の連日投与のBasalインスリン製剤に切り替える旨を注意喚起することが適切と考える。以上の低血糖に関する添付文書の注意喚起の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.4 新生物

申請者は、以下のように説明している。4つの国際共同第III相試験（4477試験、4478試験、4480試験及び4625試験）における新生物に関連する事象⁴¹⁾の発現割合は表83のとおりであり、本剤群と対照

⁴¹⁾ SMQの胆道新生物、悪性および詳細不明の乳房新生物、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）、悪性および詳細不明の肝新生物、悪性疾患、悪性リンパ腫、口腔咽頭の新生物、悪性および詳細不明の卵巣新生物、前癌状態、悪性および詳細不明の前立腺新生物、悪性および詳細不明の皮膚新生物、又は悪性および詳細不明の子宮/卵管新生物、若しくはSOCの良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）に該当する事象

群で大きな違いは認められなかった。また、第 III 相試験併合データ⁴²⁾における新生物に関連する事象の発現割合⁴³⁾は、本剤群で 2.9% (62 例)、対照群で 3.0% (66 例) と、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。いずれかの投与群で 0.2% 以上に認められた事象は、大腸ポリープ (本剤群 0.2%、対照群 0.3%)、胃ポリープ (本剤群 0.1%、対照群 0.2%)、腎嚢胞 (本剤群 0.3%、対照群 0.2%)、皮膚嚢腫 (本剤群 0.0%、対照群 0.2%) であり、発現した器官及び組織に特定の傾向は認められなかった。死亡に至った事象は、本剤群で 3 例 (肝転移/腓新生物、多形性神経膠芽細胞腫、膵腺癌)、対照群で 2 例 (遠隔転移を伴う膵癌、遠隔転移を伴う乳癌) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、新生物の発現頻度に本剤投与と既存の連日投与の Basal インスリン製剤で差は認められていないと考える。

表 83 新生物に関連する事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

4477 試験		4478 試験		4480 試験		4625 試験	
本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)	本剤群 (262 例)	IDeg 群 (263 例)	本剤群 (291 例)	IGlar 群 (291 例)	本剤群 (290 例)	IDeg 群 (292 例)
6.9 (34)	4.5 (22)	2.7 (7)	3.0 (8)	2.1 (6)	3.1 (9)	5.2 (15)	4.8 (14)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

4477 試験：主要+延長期間 (投与 78 週間)、4625 試験：主要+延長期間 (投与 52 週間)

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により新生物の発現リスクが上昇する傾向は認められていないと考える。

7.R.2.5 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。コントロール不良で病態が不安定となる可能性のある糖尿病網膜症又は黄斑症を有する被験者は除外された4つの国際共同第III相試験 (4477試験、4478試験、4480試験及び4625試験) において、糖尿病網膜症又は黄斑症に関連する事象⁴⁴⁾の発現割合に本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった (表72～表74及び表78)。4625試験 (主要+延長期間) の日本人部分集団においてIDeg群と比較して本剤群で発現割合が高かったが、本剤群10例のうち色覚異常を発現して1日以内に回復した1例を除く9例は、いずれも、糖尿病網膜症の発現又は増悪リスクの一般的な要因として知られる、長い糖尿病罹病期間若しくは糖尿病網膜症の既往を有する又は試験期間中に血糖コントロールの急激な改善がみられ、IDegと比較して本剤の投与自体が糖尿病網膜症の発現又は増悪リスクを高めるものではないと考える。海外第III相試験のうち、インスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象とした4481試験⁴⁵⁾では糖尿病網膜症又は黄斑症に関する除外基準は設定しておらず、糖尿病網膜症又は黄斑症に関連する事象の発現割合は、本剤群3.9% (21/542例)、対照群5.4% (29/538例) と、本剤群と対照群で大きな違いは認められず、重篤な事象も認められなかった。4481試験における糖尿病網膜症又は黄斑

⁴²⁾ 4つの国際共同第III相試験 (4477試験、4478試験、4480試験及び4625試験) 及びインスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象とした海外第III相試験 (4479試験及び4481試験) の併合データ (総曝露期間は本剤群 1681.2 人・年 (2170 例)、対照群 1680.6 人・年 (2170 例))。対照群は IDeg 群、IGlar 群 (100 単位/mL) 群及び連日投与の Basal インスリン製剤 (IDeg 又は IGlar (100 単位/mL 又は 300 単位 mL)) 群から構成される。4477試験及び4625試験の延長期間のデータは含まれない。

4479試験：スクリーニング時の HbA1c が 7.0～11.0% のインスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象に、IDeg を対照群とした 26 週間の二重盲検並行群間比較試験。

4481試験：スクリーニング時の HbA1c が 7.0% 超のインスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象に、連日投与の Basal インスリン製剤 (IDeg 又は IGlar (100 単位/mL 又は 300 単位 mL)) を対照群とした 52 週間の非盲検並行群間比較試験。

⁴³⁾ 第III相試験併合データにおける発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、試験を層とした Cochran-Mantel-Haenszel の重み付けを用いて調整し、算出された。

⁴⁴⁾ SMQ の網膜障害 (狭域) 又は HLT 「視力障害および失明 (色覚異常を除く)」に該当する事象

⁴⁵⁾ スクリーニング時の HbA1c が 7.0% 超のインスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象に、連日投与の Basal インスリン製剤 (IDeg 又は IGlar (100 単位/mL 又は 300 単位 mL)) を対照群とした 52 週間の非盲検並行群間比較試験。

症の合併有無別の糖尿病網膜症又は黄斑症に関連する事象の発現割合は、合併有りの部分集団の本剤群で8.0% (2/25例)、対照群で23.8% (10/42例)、合併無しの部分集団の本剤群で3.7% (19/517例)、対照群で3.8% (19/496例)であり、対照群と比較して本剤群で高い傾向は認められなかった。第III相試験併合データ⁴²⁾における糖尿病網膜症又は黄斑症に関連する事象の発現割合⁴³⁾は、本剤群で5.1% (111例)、対照群で5.3% (116例)と、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。重篤な事象は本剤群で2例(高血圧性網膜症、網膜静脈閉塞)、対照群で3例(いずれも糖尿病性網膜浮腫)であり、大部分の事象は非重篤で重症度は軽度であった。

第III相試験では、ベースライン及び投与終了時に眼底検査及び眼底写真の評価を実施した。4つの国際共同第III相試験(4477試験、4478試験、4480試験及び4625試験)及び海外4481試験において、ベースラインの眼底検査及び眼底写真の所見が「正常」で投与終了時に「異常、臨床的に問題あり」となった被験者の割合は表84のとおりであり、いずれの試験においても本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。

表84 眼底の状況(安全性解析対象集団)

	スクリーニング時「異常、臨床的に問題あり」				スクリーニング時「正常」かつ 終了時「異常、臨床的に問題あり」			
	本剤群		対照群		本剤群		対照群	
	左目	右目	左目	右目	左目	右目	左目	右目
4477 試験	8.5 (42/492)	6.7 (33/492)	8.3 (41/492)	7.7 (38/492)	2.6 (13/492)	2.2 (11/492)	2.2 (11/492)	2.6 (13/492)
4478 試験	11.1 (29/262)	10.7 (28/262)	10.6 (28/263)	10.3 (27/263)	1.9 (5/262)	1.1 (3/262)	1.5 (4/263)	2.3 (6/263)
4480 試験	7.6 (22/291)	7.6 (22/291)	7.9 (23/291)	7.9 (23/291)	0.7 (2/291)	1.0 (3/291)	0.7 (2/291)	1.4 (4/291)
4481 試験	3.0 (16/542)	3.9 (21/542)	3.9 (21/538)	4.3 (23/538)	0.7 (4/542)	0.6 (3/542)	0.9 (5/538)	0.7 (4/538)
4625 試験	4.5 (13/290)	4.8 (14/290)	5.1 (15/292)	5.1 (15/292)	1.7 (5/290)	1.4 (4/290)	1.7 (5/292)	2.1 (6/292)

該当被験者の割合% (該当被験者数/評価例数)

4477 試験：主要+延長期間(投与 78 週間)、4625 試験：主要+延長期間(投与 52 週間)

対照群：4477 試験及び4480 試験は IGlar、4478 試験及び4625 試験は IDeg、4481 試験は連日投与の Basal インスリン製剤 (IDeg 又は IGlar (100 単位/mL 又は 300 単位 mL))

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糖尿病網膜症又は黄斑症のリスクが上昇する可能性は示されなかった。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、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。臨床試験において、糖尿病網膜症又は黄斑症に関する除外基準が設定されなかった 4481 試験を含め、糖尿病網膜症又は黄斑症に関連する事象の発現割合に本剤群と対照群で大きな違いは認められず、眼底検査及び眼底写真の所見に関する評価からも、対照群と比較して本剤群で網膜症のリスクが上昇する傾向は認められていない。4625 試験の日本人部分集団において IDeg 群と比較して本剤群で糖尿病網膜症又は黄斑症に関連する事象の発現割合が高かったものの、いずれの被験者も糖尿病網膜症の発現又は増悪リスクの一般的な因子を有する被験者であったことから、日本人患者において IDeg と比較して本剤で糖尿病網膜症の発現又は増悪リスクが高いことを示すものではないとする申請者の説明は妥当である。以上より、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と同様に、添付文書において糖尿病網膜症のリスクに関して注意喚起することで、本剤投与による糖尿病網膜症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。

7.R.2.6 高血糖

申請者は、以下のように説明している。4つの国際共同第III相試験（4477試験、4478試験、4480試験及び4625試験）における高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスに関連する事象⁴⁶⁾の発現割合は表85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。第III相試験併合データ⁴²⁾における高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスに関連する事象の発現割合⁴³⁾は、本剤群で0.5%（10例）、対照群で1.0%（21例）と、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。いずれかの投与群で0.2%以上に認められた事象は高血糖（本剤群0.3%、対照群0.6%）であった。糖尿病性ケトアシドーシスは認められなかった。本剤群で認められた事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象は本剤群では認められず、対照群で3例（高血糖2例、血中ブドウ糖増加1例）に認められた。

表 85 高血糖又は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）

4477 試験		4478 試験		4480 試験		4625 試験	
本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)	本剤群 (262 例)	IDeg 群 (263 例)	本剤群 (291 例)	IGlar 群 (291 例)	本剤群 (290 例)	IDeg 群 (292 例)
1.0 (5)	2.2 (11)	0.8 (2)	0.8 (2)	0 (0)	1.7 (5)	0.3 (1)	0.7 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.24.1

4477 試験：主要+延長期間（投与 78 週間）、4625 試験：主要+延長期間（投与 52 週間）

高血糖に関して、CGMによるTAR（血糖値が180mg/dL超の時間）の割合は、4477試験ではIGlar群と比較して本剤群で小さく（表31）、4478試験、4480試験及び4625試験では、本剤群と対照群（IGlar又はIDeg）で大きな違いはなかった（表41、表48及び表56）。

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により高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスの発現リスクが上昇する懸念は認められなかった。

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により高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスの発現リスクが上昇する傾向は認められていないと考える。

7.R.2.7 末梢性浮腫

申請者は、以下のように説明している。4つの国際共同第III相試験（4477試験、4478試験、4480試験及び4625試験）における末梢性浮腫⁴⁷⁾の発現割合は表86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。第III相試験併合データ⁴²⁾における末梢性浮腫の発現割合⁴³⁾は、本剤群で1.1%（24例）、対照群で0.6%（14例）と、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。大部分の事象の重症度は軽度であり、重篤な有害事象は本剤群で認めず、対照群で1例（末梢腫脹）に認められた。

表 86 臨床的に問題となる末梢性浮腫の発現状況（安全性解析対象集団）

4477 試験		4478 試験		4480 試験		4625 試験	
本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)	本剤群 (262 例)	IDeg 群 (263 例)	本剤群 (291 例)	IGlar 群 (291 例)	本剤群 (290 例)	IDeg 群 (292 例)
2.2 (11)	3.5 (17)	0.8 (2)	0 (0)	0.7 (2)	1.4 (4)	1.0 (3)	1.0 (3)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.24.1

4477 試験：主要+延長期間（投与 78 週間）、4625 試験：主要+延長期間（投与 52 週間）

したがって、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により末梢性浮腫の発現リスクが上昇する可能性は示されなかった。

⁴⁶⁾ SMQの高血糖/糖尿病の発症（狭域）に該当する事象

⁴⁷⁾ PTの末梢性浮腫又は末梢腫脹に該当する事象

機構は、第 III 相試験併合データにおける末梢性浮腫の発現頻度は対照群と比較して本剤群でやや高い傾向が認められたものの、認められた事象の大部分は軽度であり、本剤群では重篤な事象は認められていないことを踏まえると、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比較して、本剤により末梢性浮腫の発現リスクが上昇する傾向は認められていないと考える。

7.R.2.8 心血管障害

申請者は、以下のように説明している。4つの国際共同第 III 相試験（4477 試験、4478 試験、4480 試験及び 4625 試験）における治験依頼者が設置した独立したイベント判定委員会により判定された心血管系イベント（急性冠動脈症候群、脳卒中、心不全又は心血管死）の発現割合は表 87 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。

表 87 イベント判定委員会により心血管障害と判定された事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	4477 試験		4478 試験		4480 試験		4625 試験	
	本剤群 (492 例)	IGlar 群 (492 例)	本剤群 (262 例)	IDeg 群 (263 例)	本剤群 (291 例)	IGlar 群 (291 例)	本剤群 (290 例)	IDeg 群 (292 例)
急性冠動脈症候群	2.2 (11)	1.4 (7)	0.8 (2)	0.4 (1)	1.4 (4)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.7 (2)
脳卒中	0.4 (2)	0.8 (4)	0.8 (2)	0.8 (2)	0 (0)	0.3 (1)	0.7 (2)	0.3 (1)
心不全	0.4 (2)	0.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0.3 (1)	0 (0)
心血管死	0.2 (1)	0.4 (2)	0 (0)	0.4 (1)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

4477 試験：主要+延長期間（投与 78 週間）、4625 試験：主要+延長期間（投与 52 週間）

急性冠動脈症候群：急性心筋梗塞、入院を要する不安定狭心症

脳卒中：虚血性脳卒中、出血性卒中、原因不明の脳卒中

心不全：入院を要する心不全、心不全による緊急来院

第 III 相試験併合データ（MACE 解析用）⁴⁸⁾における主要な心血管系イベント（MACE-3：心血管死、急性心筋梗塞、脳卒中）の発現割合⁴³⁾は、本剤群で 1.0%（22 例）、対照群で 1.2%（26 例）、MACE の最初の発現までの期間に関する対照群に対する本剤群のハザード比とその 95%信頼区間⁴⁹⁾は 0.84 [0.48, 1.49] 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。

第 III 相試験併合データ⁴²⁾における心電図の結果について、ベースラインの心電図が「正常」の被験者の割合は、本剤群で 64.0%（1389 例）、対照群で 64.1%（1392 例）であり、このうち投与終了時に「異常、臨床的に問題あり」となった被験者の割合は、本剤群で 0.1%（2 例）、対照群で 0.6%（13 例）と、同程度であった。

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群で心血管系事象の発現リスクが上昇する可能性は示されなかった。

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により心血管系事象の発現リスクが上昇する傾向は認められていないと考える。

7.R.2.9 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。4つの国際共同第 III 相試験（4477 試験、4478 試験、4480 試験及

⁴⁸⁾ 4つの国際共同第 III 相試験（4477 試験、4478 試験、4480 試験及び 4625 試験）及びインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験（4479 試験及び 4481 試験）の併合データ（総曝露期間は本剤群 1707.1 人・年（2170 例）、対照群 1702.1 人・年（2170 例））。対照群は IDeg 群、IGlar 群（100 単位/mL）群及び連日投与の Basal インスリン製剤（IDeg 又は IGlar（100 単位/mL）又は 300 単位/mL）群から構成される。

⁴⁹⁾ 試験を層別因子とし、投与群を説明変数とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出された。

び4625試験)において、注射部位反応に関連する事象⁵⁰⁾の発現割合に本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった(表72～表74及び表78)。第Ⅲ相試験併合データ⁴²⁾における注射部位反応に関連する事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数⁴³⁾は、本剤群で1.9%及び6.04件/100人・年、対照群で1.7%及び3.97件/100人・年と、単位時間あたりの発現件数は対照群と比較して本剤群が多かった。認められた事象のうち、56.8%(84/148件)はダブルダミー法による二重盲検試験として実施された海外第Ⅲ相試験(4479試験)で報告されたものであり、4479試験における注射部位反応に関連する事象の発現割合は、本剤群で8.5%(25/293例、62件)、対照群で4.4%(13/294例、22件)であった。本剤群で認められた62件のうち24件は2例からの報告であったことが、対照群と比較して本剤群で発現件数が多かった要因と考えた。第Ⅲ相試験併合データのいずれかの投与群で0.5%以上に認められた事象は、注射部位反応(本剤群0.7%及び2.23件/100人・年、対照群0.3%及び0.46件/100人・年)、注射部位疼痛(本剤群0.1%及び0.24件/100人・年、対照群0.6%及び1.67件/100人・年)であった。重篤な事象又は重症度が重度の事象は認められず、ほとんどの事象は軽度及び転帰は回復又は軽快であった。

第Ⅲ相試験併合データ⁴²⁾におけるリポジストロフィー⁵¹⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数⁴³⁾は、本剤群0.0%及び0.05件/100人・年、対照群0.1%及び0.13件/100人・年と、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。重篤な事象は認められず、重症度はいずれも軽度であった。また、第Ⅲ相試験併合データにおいて限局性アミロイドーシス⁵²⁾は認められなかった。

以上より、臨床試験成績から、注射部位反応又はリポジストロフィーを発現した被験者は少数であり、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と比較して本剤により注射部位反応の発現リスクが上昇する可能性は示されなかった。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、リポジストロフィー等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。第Ⅲ相試験併合データにおける注射部位反応に関連する事象の発現件数は対照群と比較して本剤群でやや高い傾向が認められたものの、重篤又は重症度が重度の事象は認められず、大部分の事象の重症度は軽度で転帰は回復又は軽快であった。また、リポジストロフィーの発現頻度は本剤群と対照群で大きな違いが認められない。したがって、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と同様に、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及びリポジストロフィー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。

7.R.2.10 過敏症反応

申請者は、以下のように説明している。4つの国際共同第Ⅲ相試験(4477試験、4478試験、4480試験及び4625試験)において、過敏症反応に関連する事象⁵³⁾の発現割合に本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった(表72～表74及び表78)。第Ⅲ相試験併合データ⁴²⁾における過敏症反応に関連する事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数⁴³⁾は、本剤群で3.8%及び6.20件/100人・年、対照群で4.4%及び7.47件/100人・年と、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。いずれかの投与群で0.5%以上に認められた事象は、発疹(本剤群0.6%及び0.95件/100人・年、対照群0.5%及び0.62件

⁵⁰⁾ HLT「投与部位反応 NEC」、「適用および滴下投与部位反応」、「注入部位反応」又は「注射部位反応」に該当する事象

⁵¹⁾ HLT「リポジストロフィー」に該当する事象

⁵²⁾ PTの皮膚アミロイドーシス又はアミロイドーシスに該当する事象

⁵³⁾ SMQのアナフィラキシー反応、血管浮腫、重症皮膚副作用、アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態又は過敏症に該当する事象

/100人・年)、湿疹(本剤群 0.5%及び 0.56 件/100人・年、対照群 0.3%及び 0.50 件/100人・年)、接触皮膚炎(本剤群 0.3%及び 0.47 件/100人・年、対照群 0.6%及び 1.00 件/100人・年)、蕁麻疹(本剤群 0.3%及び 0.45 件/100人・年、対照群 0.6%及び 0.72 件/100人・年)及び医療機器使用部位皮膚炎(本剤群 0.3%及び 0.67 件/100人・年、対照群 0.5%及び 1.03 件/100人・年)であった。大部分の事象の重症度は軽度であり、重篤な事象は、本剤群で 2 例 2 件(アナフィラキシー反応、蕁麻疹)及び対照群で 1 例 1 件(アナフィラキシー反応)に認められた。本剤群の 1 例(アナフィラキシー反応)は鎮痛薬の投与に関連するものであったため、治験薬との因果関係は否定され、もう 1 例(蕁麻疹)は全身性の蕁麻疹により投与中止に至り、転帰は回復、副作用と判断された。対照群の 1 例(アナフィラキシー反応)は投与中止に至り、転帰は回復、副作用と判断された。

また、全身性過敏症反応について、有害事象としての報告の他、治験責任医師が専用の調査票を用いて報告することとされた。第III相試験併合データ⁴²⁾における全身性過敏症反応の発現割合及び単位時間あたりの発現件数⁴³⁾は、本剤群で 0.6%及び 0.89 件/100人・年、対照群で 0.4%及び 0.52 件/100人・年と、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。重篤な全身性過敏症反応と判断された事象は、過敏症反応に関連する事象のうち重篤な事象と判断された本剤群 2 例及び対照群 1 例と同一であった。本剤群 1 例(蕁麻疹、非重篤で重症度は重度)及び対照群 1 例(アレルギー性鼻炎、非重篤で重症度は軽度)を除き、転帰は回復又は消失であった。転帰が死亡の事象は認められなかった。本剤群で認められた全身性過敏症反応 12 例のうち、治験薬との因果関係が否定された 5 例を除く 7 例で抗体検査⁵⁴⁾が実施され、採血タイミングが遅かった 2 例を除く 5 例中 2 例では、本剤に関連する全身性反応であると考えられた。なお、対照群では抗体検査の実施は計画されなかった。

臨床試験成績から、本剤群で全身性過敏症反応は認められているものの、本剤群と対照群で過敏症反応に関連する事象及び治験責任医師の報告に基づく全身性過敏症反応の発現割合に大きな違いは認められなかったことから、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比較して本剤により過敏症反応の発現リスクが上昇する可能性は示されなかった。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、アナフィラキシーショックを含む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。本剤投与によるものと考えられる蕁麻疹等の全身性過敏症反応が認められており、注意すべき本剤投与時のリスクの一つと言えるものの、ほとんどの事象の転帰は回復又は消失であり、臨床試験における過敏症反応及び全身性過敏症反応の発現割合は本剤群と対照群で大きな違いは認められていない。以上を踏まえると、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と同様に添付文書においてアナフィラキシーショックを含む過敏症反応のリスクに関して注意喚起することで、本剤投与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。

7.R.2.11 抗体産生

申請者は、以下のように説明している。6 つの第 III 相試験のうち、4 試験(4478 試験、4479 試験、4480 試験及び 4625 試験)で抗体検査が実施された。日本人が参加した 4478 試験、4480 試験及び 4625 試験の本剤群における本剤投与後の抗本薬抗体の産生状況は、表 88 のとおりであった。

⁵⁴⁾ 抗本薬 IgE 抗体、抗ヒトインスリン IgE 抗体、総 IgE 抗体及び抗本薬抗体が測定された。

表 88 本剤投与後の抗本薬抗体の産生状況 (安全性解析対象集団)

	4478 試験 (262 例)	4480 試験 (288 例)	4625 試験 (288 例)
抗本薬抗体陽性	70.2 (184)	71.2 (205)	75.3 (217)
ヒトインスリンに対する交差抗体陽性	67.9 (178)	66.7 (192)	72.2 (208)
ベースラインで抗本薬抗体が陰性でその後陽性	54.2 (142)	41.0 (118)	28.1 (81)
ベースラインで抗本薬抗体が陽性で、試験期間中に いて抗体価が4倍以上上昇	11.1 (29)	19.1 (55)	27.8 (80)

割合% (該当被験者数)

4625 試験：主要期間 (投与 26 週間)

4478 試験、4480 試験及び 4625 試験における抗体産生の有無別の注射部位反応に関連する事象⁵⁰⁾及び過敏症反応に関連する事象⁵³⁾の発現状況は表 89 のとおりであり、部分集団間で発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 89 抗本薬抗体の有無別での注射部位反応及び過敏症反応の発現状況

	4478 試験		4480 試験		4625 試験	
	陰性 (79 例)	陽性 (183 例)	陰性 (85 例)	陽性 (202 例)	陰性 (72 例)	陽性 (216 例)
注射部位反応	0 (0)	1.6 (3)	1.2 (1)	0.5 (1)	1.4 (1)	0 (0)
	0 [0]	2.75 [3]	2.04 [1]	0.85 [1]	5.55 [2]	0 [0]
過敏症反応	5.1 (4)	2.7 (5)	1.2 (1)	2.5 (5)	13.9 (10)	6.5 (14)
	8.66 [4]	4.58 [5]	2.04 [1]	4.24 [5]	30.53 [11]	13.18 [14]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数/100 人・年 [発現件数]、MedDRA/J ver.24.1

4625 試験：主要期間 (投与 26 週間)

4478 試験、4480 試験及び 4625 試験において、抗本薬抗体が陰性の部分集団、陽性例は抗体価の 4 分位に基づき 4 つの部分集団に分けた場合の、レベル 2 又は 3 の低血糖の発現状況及びベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量は表 90 及び表 91 のとおりであり、部分集団間で低血糖の発現状況及び HbA1c 変化量に大きな違いは認められなかった。

表 90 抗本薬抗体の有無別でのレベル 2 又は 3 の低血糖の発現状況

		4478 試験 (262 例)	4480 試験 (288 例)	4625 試験 (288 例)
陰性		20.5 (16/78)	55.4 (46/83)	92.9 (52/56)
		47.27 [22]	533.87 [260]	1707.13 [1029]
陽性	第 1 四分位	5.3 (3/57)	52.5 (32/61)	94.9 (74/78)
		64.88 [22]	567.99 [203]	1645.49 [1396]
	第 2 四分位	16.0 (8/50)	54.5 (24/44)	85.2 (52/61)
		103.74 [31]	635.62 [166]	1456.33 [935]
	第 3 四分位	8.1 (3/37)	55.1 (27/49)	94.9 (37/39)
		17.97 [4]	482.13 [140]	2000.49 [837]
第 4 四分位	17.5 (7/40)	41.2 (21/51)	88.9 (48/54)	
	141.63 [34]	601.28 [181]	1634.75 [913]	

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

4625 試験：主要+延長期間 (投与 52 週間)

表 91 抗本薬抗体の有無別でのベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量

		4478 試験 (262 例)	4480 試験 (288 例)	4625 試験 (288 例)
陰性		-0.94±0.96 (76 例)	-1.11±0.70 (80 例)	-0.49±0.74 (69 例)
陽性	第 1 四分位	-0.95±0.74 (56 例)	-1.19±0.73 (56 例)	-0.38±0.86 (80 例)
	第 2 四分位	-1.08±0.92 (48 例)	-1.28±0.88 (43 例)	-0.52±0.57 (47 例)
	第 3 四分位	-0.89±0.95 (36 例)	-1.13±0.78 (46 例)	-0.59±0.79 (36 例)
	第 4 四分位	-0.90±0.90 (40 例)	-1.42±1.08 (50 例)	-0.52±0.86 (42 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

4625 試験：主要期間 (投与 26 週間)

以上より、臨床試験成績から、本剤投与後に抗本薬抗体が認められた被験者の割合は高かったが、抗本薬抗体の産生により本剤の安全性及び有効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、抗体産生に関する成績が提出された臨床試験において本剤投与後に抗体産生が認められたが、抗体産生の有無別の検討等から、抗体産生が本剤の安全性及び有効性に大きな影響を及ぼしていないことから、現時点では抗本薬抗体産生が臨床的に問題となるような安全性及び有効性への影響を示す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。糖尿病治療の主要な目的は、糖尿病合併症を未然に防ぐために血糖値を正常化する又は正常に近づけることである (Diabetes Care 2018; 41: S1-S159)。インスリン治療を受けている糖尿病患者の約3分の1はアドヒアランスが不良であり、臨床的に意味のあるHbA1cの目標値が達成できていない (Diabet Med 2012; 29: 682-9)。インスリン治療のアドヒアランスはHbA1c低下の予測因子であるため (QJM 2007; 100: 345-50)、アドヒアランスの改善がより良好な血糖コントロールにつながると考える。また、2型糖尿病患者では、病状の進行に伴いインスリンによる治療が推奨されるが、注射回数が多いことは特に2型糖尿病患者におけるインスリン治療導入の障壁となる可能性がある (Prim Care Diabetes 2017; 11: 3-12、Adv Ther 2018; 35: 1735-45)。また、インスリン治療導入や治療強化に対する患者の抵抗が、合併症予防のための目標血糖値を達成できない要因の一つとされている (N Engl J Med 2013; 368: 1613-24、Diabetes Metab 2012; 38 Suppl 3: S27-8)。さらに、Basal-Bolus療法では、通常1日4回以上の注射が必要であり、患者や医師の負担となっている (Diabet Med 2012; 29: 682-9)。

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で結果として臨床的転帰を改善することが期待される (Int J Clin Pract 2021; 75: e13731、Diabetes Obes Metab 2011; 13: 144-9)。本剤の臨床試験で、本剤投与後1週間にわたって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型糖尿病患者及び1型糖尿病患者それぞれ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り、1型糖尿病患者ではIDegと比較して本剤で低血糖の発現件数が多い結果であったものの、本剤投与時に認められた低血糖の性質は既存の連日投与のBasalインスリン製剤で知られている低血糖と異なるものではないことから、適切な注意喚起を行うことで既存の連日投与のBasalインスリン製剤と同様に管理可能と考える。以上より、本剤は、Basalインスリン治療を必要とする患者において新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において本剤の有効性が示され (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性プロファイルは1型糖尿病患者における低血糖の発現件数を除き既存の連日投与のBasalインスリン製剤と同様であり、低血糖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 安全性について」の項を参照)。インスリン導入の課題の1つとして注射回数が多いことが指摘されていること、インスリン療法において注射回数の減少による治療負担の軽減が期待されている状況を踏まえると、週1回投与の本剤はインスリン療法が適用となる糖尿病患者に対する新たな治療選択肢になり得る。

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。インスリン治療歴なし、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3つの国際共同第III相試験 (4477試験、4478試験及び4480試験) 及び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

(4625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変化量及びその他の血糖パラメータの結果から本剤の有効性は示されており(「7.R.1 有効性について」の項を参照)、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 安全性について」の項を参照)。4625試験の結果から、1型糖尿病患者では、IDeg投与時と比較して本剤投与時で低血糖の発現リスクが高いと考えられたが、IDeg群と比較して本剤群で低血糖の単位時間あたりの発現件数が多かったことは、主に低血糖を20件以上報告した一部の被験者によるものであり、本剤投与時に認められた低血糖の性質及び低血糖の発現件数が多い被験者の特徴は、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と同様であったことから、低血糖に関する適切な注意喚起を行うことで、本剤の低血糖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考える(「7.R.2.3 低血糖」の項を参照)。

実臨床において、糖尿病患者のインスリン治療におけるアドヒアランスの不良が報告されており、週1回投与の本剤による治療は、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で結果として臨床的転帰を改善することが期待される(「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項を参照)。1型糖尿病患者を対象とした4625試験において、特に日本人部分集団においてHbA1cがベースラインから1%を超えて上昇した被験者が認められたが、1型糖尿病の病態を踏まえると、本剤及び既存の連日投与のBasalインスリン製剤のいずれであっても、一部の1型糖尿病患者においては患者個々のインスリン需要やそれぞれの生活様式に適したBasal及びBolusインスリンの投与量調節に困難を伴う場合がある。本剤がすべての1型糖尿病患者に有用なBasalインスリンではない可能性は考えられ、4625試験の成績からは、本剤特有の投与量調節が困難である患者を特徴づける因子は特定できていないが、実臨床においては、臨床試験で規定した投与量調節アルゴリズムだけでなく、個々の患者の血糖プロファイル及び生活様式に応じて、投与量調節の頻度や血糖管理の目標値を患者毎に設定することにより、本剤の最適化された投与量調節が可能であると考えられる。

以上より、本剤は2型糖尿病患者及び一定数の1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。効能・効果は「インスリン療法が適応となる糖尿病」とした上で、1型糖尿病患者に対しては、低血糖を繰り返し発現する場合を含め、適切な血糖コントロールが困難な場合には既存の連日投与のBasalインスリン製剤への変更を検討する旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国際共同第III相試験(4477試験、4478試験及び4480試験)の結果から、2型糖尿病患者において本剤のベネフィットリスクバランスは良好であるとする申請者の説明は妥当である。1型糖尿病患者においては、4625試験の主要評価項目で本剤の有効性は示されたが(「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性については、本剤群とIDeg群での有害事象の発現状況に大きな違いは認められていないものの、低血糖の発現件数がIDeg群と比較して本剤群で多い結果であった(「7.R.2 安全性について」の項を参照)。また、4625試験の結果から、1型糖尿病患者ではIDegと比較して本剤では良好な血糖コントロールが得られない患者の存在が示唆されており、IDeg群と比較して本剤群で低血糖の発現件数が多かった理由の1つと考えられた「レベル2又は3の低血糖を20件以上発現した被験者の割合」はIDeg群と比較して本剤群で高かったものの、本剤により良好な血糖コントロールが得られにくい患者や低血糖の発現件数が多い患者を本剤投与前に判断できる因子の特定はできなかった。したがって、1型糖尿病患者では、本薬のベネフィットリスクバランスが2型糖尿病患者とはやや異なる可能性があるが、1型糖尿病患者においても注射回数に関する治療の負担を減らす新たな治療選択肢が求められている。以上を考慮すると、特に低血糖を来しやすい1型糖尿病患者に本剤を投与する際は、慎重な血糖モニタリングの実施や、適切な血糖コントロールが困難な場合の既存の連日投与

のインスリン製剤への変更の検討も含め、低血糖に関する添付文書での注意喚起と資材等を用いた適正使用を図った上であれば、本剤の効能・効果を既承認の Basal インスリン製剤と同様に「インスリン療法が適応となる糖尿病」とすることは可能である。ただし、1 型糖尿病患者に対する本剤の適用は、本剤投与により得られる血糖コントロール及び低血糖の発現リスクを十分に理解し、連日投与の Basal インスリン等を用いたインスリン治療の実施についても検討した上で、患者毎に判断する旨を注意喚起する必要がある。本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。用法について、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者を対象としたグルコースクランプに関する臨床薬理試験結果から、本剤は週1回投与に適した薬物動態プロファイルを有し、1週間を通じて血糖降下作用が持続することを確認した（「6.R.1 本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特徴について」の項を参照）。また、用量について、本薬はヒトインスリンアナログであり、前述の臨床薬理試験等の結果から、インスリン ヒト（遺伝子組換え）と同様に1単位は6 nmolとした。1型糖尿病又は2型糖尿病患者を対象とした第I相試験において、IDeg又はIGlarと本剤とでは、母集団薬物動態/薬力学解析²³⁾によりモル用量で補正した1週間あたりのグルコース注入速度－時間曲線下面積（AUC_{GIR}）は同程度であった（IDeg又はIGlarに対する本剤の比とその95%信頼区間：4314試験 103 [74, 144] %、4225試験 119 [100, 143] %、4422試験 101 [82, 124] %）。

したがって、本剤の用法は週1回とし、用量は既存の連日投与のBasalインスリン製剤から切り替える場合は、Basalインスリン1日投与量の7倍量とすること、及び本剤投与開始前にBasalインスリン製剤を投与していない場合は、既存の連日投与のBasalインスリン製剤の開始用量10単位に基づき70単位として、第III相試験を実施した。なお、第III相試験に用いた製剤及び市販予定製剤のペン型注入器は10単位刻みでの調節となるため、Basalインスリン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の倍数になるよう四捨五入した。

インスリン治療歴なし、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3つの国際共同第III相試験（4477試験、4478試験及び4480試験）及び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（4625試験）では、いずれの試験においても、主要評価項目であるベースラインからのHbA_{1c}変化量について、本剤のIGlar（100単位/mL）又はIDegに対する非劣性が示された（表30、表40、表47及び表55）。各試験における試験終了時の投与量は、4477試験では本剤群とIGlar群で大きな違いは認められず（表32）、4478試験ではIDeg群と比較して本剤群で多く（表41）、4480試験のインスリン投与量の合計はIGlar群と比較して本剤群で少なく（表48）、4625試験のインスリン投与量の合計は本剤群とIDeg群で大きな違いは認められなかった（表57）。各試験における体重あたりのインスリン投与量は表92のとおりであり、4477試験及び4478試験のBasalインスリン投与量並びに4480試験及び4625試験の総インスリン投与量は、本剤群と対照群で同程度又は対照群と比較して本剤群でやや少なかった。Basal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病患者及び1型糖尿病患者それぞれを対象とした4480試験及び4625試験では、Basalインスリン投与量は対照群と比較して本剤群で多く、Bolusインスリン投与量は対照群と比較して本剤群で少なかったが、当該傾向は本剤が週1回投与の作用プロファイルを示すこと及び本剤の投与量調節に投与量調節前の2日間及び当日のSMBG値に基づくアルゴリズムを用いたこと、並びに最初の8週間は安全性の理由により必要とされる場合を除いてBolusイ

ンスリンの投与量の調節は実施しないこと等が影響した可能性がある。Basalインスリンに本剤を用いる場合と、既存の連日投与のBasalインスリン製剤を用いる場合とでは、総インスリン投与量に対するBasalインスリン投与量の比が変わる可能性があるものの、個々の患者のインスリン必要量は変化しないと考ええる。

表92 治験薬投与終了前2週間における体重あたりのインスリン投与量

		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群	対照群	本剤群	対照群
4477 試験 (インスリン治療歴のない2型糖尿病患者)	Basal インスリン	1.84 (81.49) (75 例)	1.96 (65.60) (83 例)	2.63 (75.49) (459 例)	2.75 (70.97) (466 例)
4478 試験 (Basal インスリンにより治療中の2型糖尿病患者)	Basal インスリン	2.21 (56.35) (50 例)	2.71 (60.70) (48 例)	3.10 (69.15) (249 例)	3.21 (63.48) (252 例)
4480 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中の2型糖尿病患者)	合計	4.77 (53.78) (42 例)	5.28 (47.56) (41 例)	5.97 (58.52) (273 例)	6.85 (50.05) (266 例)
	Basal インスリン	2.34 (67.79) (42 例)	2.38 (62.76) (41 例)	3.79 (58.08) (261 例)	3.41 (60.76) (264 例)
	Bolus インスリン	2.24 (65.20) (42 例)	2.69 (54.47) (41 例)	2.26 (81.75) (271 例)	3.15 (66.79) (266 例)
4625 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中の1型糖尿病患者)	合計	4.14 (40.75) (31 例)	4.00 (40.91) (48 例)	3.87 (52.06) (258 例)	4.10 (40.68) (272 例)
	Basal インスリン	2.01 (52.33) (31 例)	1.54 (56.06) (48 例)	2.29 (48.11) (250 例)	1.95 (50.22) (272 例)
	Bolus インスリン	1.95 (53.28) (31 例)	2.31 (50.94) (48 例)	1.61 (68.83) (249 例)	1.99 (56.37) (271 例)

単位：単位/週/kg、幾何平均値 (変動係数%) (評価例数)

対照群：4477試験及び4480試験はIGlar群、4478試験及び4625試験はIDeg群

治験薬投与終了前2週間におけるインスリン投与量の合計が1週間あたり560単位 (1日あたり80単位)以下の被験者の割合は表93のとおりであり、全体集団及び日本人部分集団ともに、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。いずれの試験においても、全体集団と比較して日本人部分集団でインスリン投与量が少なく、1週間あたりの総インスリン投与量の合計が560単位以下の被験者の割合も高かった。

表93 治験薬投与終了前2週間におけるインスリン投与量の合計が1週間あたり560単位以下の被験者の割合 (%)

	日本人部分集団		全体集団	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群
4477 試験	98.7 (74/75)	100.0 (83/83)	89.8 (412/459)	90.3 (421/466)
4478 試験	96.0 (48/50)	93.8 (45/48)	86.7 (221/255)	87.7 (221/252)
4480 試験	71.4 (30/42)	75.6 (31/41)	51.6 (141/273)	48.1 (128/266)
4625 試験	96.8 (30/31)	95.8 (46/48)	88.8 (229/258)	89.7 (245/273)

割合% (該当例数/評価例数)

4477試験：主要+延長期間 (投与78週間)、4625試験：主要+延長期間 (投与52週間)

対照群：4477試験及び4480試験はIGlar群、4478試験及び4625試験はIDeg群

以上より、本剤の用法は週1回とし、用量は既存の連日投与のBasalインスリン製剤の用量に基づき、その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、必要により当該用量を超えて使用することがある旨設定することが妥当と考えた。また、添付文書においては、既存の連日投与のBasalインスリン製剤における注意喚起の内容を踏まえ、本剤の作用特性と患者の病状に留意し、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に本剤を投与する旨、併用するBolusインスリンや他の糖尿病用薬の用量や投与スケジュールの調整が必要となることがある旨等を注意喚起する予定である。なお、本剤投与開始前にBasalインスリンの投与を受けていない患者に対する開始用量及びBasalインスリンからの切替え時における開始用量については、「7.R.5.2 Basalインスリンの投与を受けていない糖尿病患者における開始用量について」及び「7.R.5.3 他のBasalインスリンからの切替え時における開始用量について」の項で述べる。

また、本剤から他のBasalインスリン製剤への切替えについて、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と比較して本剤は半減期が長いこと、本剤の最終投与後も作用が持続することを考慮し、2型糖尿病患者を対象とした4477試験、4478試験及び4480試験では、最後の本剤投与の2週間後から他のBasalインスリンの投与を開始するとされ、2週間より早い時点で朝食前SMBG値が180 mg/dLを超えた場合はその時点でBasalインスリンの投与を開始することを検討するとされた。1型糖尿病患者を対象とした4625試験では、朝食前SMBG値が180 mg/dLを超えた際に他のBasalインスリンの投与を開始するとされた。いずれの試験も切替え時の他のBasalインスリン投与量は、直近の本剤の投与量を7で割った量を1日投与量とし、その後は朝食前SMBG値に基づき各国の添付文書に従って週1～2回Basalインスリンの投与量を調節することとされた。添付文書においては、本剤から他のBasalインスリン製剤への切替え時には、本剤の作用特性を考慮し、朝食前自己血糖測定値を参照して、Basalインスリン製剤の投与開始時期を検討する旨、並びに切替え時及びその後しばらくの間は血糖モニタリングを慎重に行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の用法について、臨床試験成績を踏まえると週1回投与とすることは妥当である。用量について、本剤はヒトインスリンアナログであり、インスリン ヒト（遺伝子組換え）と同様に本剤の1単位は6 nmolとし、グルコースクランプを用いた試験成績には試験間でばらつきはあるものの、モル用量で補正した1週間あたりの薬力学的作用は、IGlar (100単位/mL) 又はIDegと本剤で概ね同様であった。既存の連日投与のBasalインスリン製剤の1日投与量の7倍量を本剤の開始用量として実施した第III相試験において、本剤のIGlar (100単位/mL) 又はIDegに対する非劣性が示されている（「7.R.1 有効性について」の項を参照）。また、治験薬投与終了時のインスリン投与量は、インスリン治療歴なし及びBasalインスリンにより治療中の2型糖尿病患者それぞれを対象とした4477試験及び4478試験では本剤と連日投与のBasalインスリンとでインスリン投与量の範囲及び体重あたりのインスリン投与量に大きな違いは認められなかった。Basal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病患者及び1型糖尿病患者それぞれを対象とした4480試験及び4625試験において、対照群と比較して本剤群ではBasalインスリンの投与量が多く、Bolusインスリンの投与量が少ない傾向が認められたが、総インスリン投与量の範囲には本剤群と対照群で大きな違いは認められず、申請者の説明のように本剤が週1回投与の作用プロファイルを示すことが本剤及びBolusインスリンの用量調節に影響した可能性がある。したがって、本剤の用量は既存の連日投与のBasalインスリンの用量（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）を参考に、初期は1週間に1回30～140単位とすること、維持用量は他のインスリン製剤の投与量を含めた用量として記載すること、及び維持用量は通常1週30～560単位とすることが適切である。また、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との規定を設けることも適切である。添付文書における注意喚起については、申請者が予定している注意喚起の内容は妥当と考えるが、本剤から他のBasalインスリン製剤への切替えに関しては、切替え時の投与量の目安も情報提供する必要がある。

本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 Basalインスリンの投与を受けていない糖尿病患者における開始用量について

申請者は、以下のように説明している。インスリン治療歴なしの2型糖尿病患者を対象とした4477試験では、開始用量は本剤70単位及びIGlar (100単位/mL) 10単位とされ、その後は毎週又は隔週、投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節することとされた。

4477試験における実際の本剤の開始用量について、日本人被験者の78例中8例で70単位未満で投与を開始していたが(40単位1例、50単位5例、60単位2例)、それ以外の被験者は70単位で投与を開始していた。安全性上の問題を回避するために開始用量を含む投与量は治験責任医師の判断で変更することが可能とされており、70単位未満の用量で投与を開始した8例のうち7例は同じ治験実施施設で組み入れられた被験者であったが、性別、年齢、体重、BMI、血糖値等の患者背景に特定の傾向は認められなかった。投与0~4週時までのCGMに基づくTIR(血糖値が70~180 mg/dL内の時間)の割合(平均値±標準偏差)は、本剤群で50.12±26.83%(470例)、IGlar群で52.51±26.13%(463例)と投与群間で大きな違いは認められず、空腹時血糖も本剤群とIGlar群と同様に低下した。投与開始後1カ月間のレベル2又は3の低血糖の単位時間あたりの発現件数は、本剤群4.87件/100人・年、IGlar群9.77件/100人・年と、投与群間で大きな違いは認められなかった。したがって、インスリン治療歴なしの2型糖尿病患者において、IGlar 10単位の7倍量である本剤70単位で投与を開始する場合の安全性及び有効性の問題は認められなかった。本剤の1単位の効力は他のBasalインスリン製剤と同等と考えるため、4477試験で本剤70単位を超える開始用量の検討は実施していないが、既存の連日投与のBasalインスリン製剤の初期の用量範囲を踏まえると、実臨床においては本剤70単位を超える用量で投与を開始する必要がある場合もあると考えることから、既存の連日投与のBasalインスリン製剤の初期用量1日4~20単位に相当する、1週間に1回30~140単位の範囲で、患者の状態に応じて開始用量を選択できる用法・用量とすることは適切と考える。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、インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、低用量から開始する等、本剤の作用特性を考慮の上慎重に投与を行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。4477試験では、本剤の開始用量は70単位とされ、IGlar群と比較して投与初期の安全性及び有効性に問題は認められていない。申請者は、既存の連日投与のBasalインスリンと同様に、実臨床においては初期用量の範囲で70単位を超える用量での投与開始が必要となる場合も考えられる旨を説明している。実臨床において開始用量は、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と同様に個々の患者の状態に応じてその開始用量が決定されている実態があるものの、4477試験の本剤の開始用量は70単位であり、日本人被験者では70単位未満の用量で本剤の投与を開始した被験者が認められていることを踏まえると、本剤の投与を開始する際にBasalインスリンの投与を受けていない患者においては、70単位以下を目安に本剤の投与を開始する旨を注意喚起する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.3 他のBasalインスリンからの切替え時における開始用量について

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4478試験及び4480試験では、初回投与は、割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量をさらに1.5倍した量、次週は割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量、その後は毎週、投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節することとされた。Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者を対象とした4625試験では、4478試験及び4480試験の規定に加えて、スクリーニング時のHbA1cが8%以上の被験者(ただし、BasalインスリンがIGlar(300単位/mL)の被験者又はBasalインスリンを1日2回投与している被験者を除く)での初回投与は、割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量をさらに2倍した量とされた。

既存の連日投与のBasalインスリン製剤から本剤への切替えにおいては、一時的な高血糖のリスクを伴

うことなく、良好な血糖コントロールを確保することが重要である。切替え時における本剤の初回投与量を増量する目的は、連日投与のBasalインスリン製剤から半減期の長い本剤に切り替える際の血糖値の上昇を回避することであった。Basalインスリンにより治療中の2型糖尿病患者を対象とした海外第II相試験(4466試験⁵⁵⁾)において、初回投与量を割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量とする群(以下、「本剤群(増量なし)」)と、割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量をさらに2倍した量とする群(以下、「本剤群(増量あり)」)を設定して検討した結果は表94及び図8のとおりであり、本剤の初回投与量を増量することで初期の血糖値の上昇が抑えられたと考える。また、レベル2又は3の低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤群(増量なし)と比較して本剤群(増量あり)で多かったが、本剤群(増量あり)とIGlar群で大きな違いは認められなかった。レベル2又は3の夜間低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤群(増量なし)と本剤群(増量あり)で大きな違いは認められず、IGlar群と比較していずれの本剤群も少なかった。これらの結果等から、Basalインスリンからの切替えにおいて本剤の初回投与量を増量することは有用と考え、第III相試験実施前に得られた臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態/薬力学解析の結果に基づき4477試験、4480試験及び4625試験の開始用量の増量幅を決定した。

55) Basal インスリンにより治療中の2型糖尿病患者を対象に、IGlar(100単位/mL)を対照とした16週間の無作為化非盲検並行群間比較試験。主な選択基準は、18歳以上75歳以下の2型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた(①スクリーニング時の90日以上前から1日投与量10～50単位でBasalインスリン製剤(IDeg、IDet又はIGlar(100単位/mL又は300単位/mL)の1日1回又は1日2回の投与を受けている、②スクリーニング時の90日以上前から安定した用量で、メトホルミン単独、メトホルミン及びDPP-4阻害薬又はSGLT2阻害薬、若しくはメトホルミン、DPP-4阻害薬及びSGLT2阻害薬の3剤の投与を受けている、③スクリーニング時のHbA1cが7.0～10.0%、④BMIが40.0kg/m²以下)。用法は、本剤を週1回又はIGlar(100単位/mL)を1日1回皮下投与とされた。用量は、割付け前のBasalインスリン1日投与量(ただし、Basalインスリン製剤の1日2回投与又はIGlar(300単位/mL)の投与を受けていた場合は、割付け前のインスリン1日投与量を20%減量した投与量)に基づき、本剤はその7倍の量、IGlarは同量とされ、本剤群のうち初回用量を2倍とする群では、初回投与量のみ割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍をさらに2倍した量とされた。投与量調節は、朝食前のSMBG値に従い、目標範囲(80～130mg/dL)の上限を上回った場合は本剤28単位又はIGlar4単位増量、下限を下回った場合は本剤28単位又はIGlar4単位減量とされた。

表94 投与16週時における血糖パラメータ及び低血糖の発現状況 (4466試験)

	本剤群 (増量なし) (50例)	本剤群 (増量あり) (54例)	IGlar群 (50例)	
血糖値が70~180 mg/dL内の時間 (%) ^{a)}	64.78±17.69 (45例)	73.98±15.28 (53例)	65.45±18.76 (48例)	
ベースラインからのHbA1c変化量 (%)	-0.53±0.60 (48例)	-0.73±0.92 (52例)	-0.59±0.78 (49例)	
ベースラインからの空腹時血糖変化量 (mg/dL)	投与8週時	3.72±43.63 (48例)	-8.73±40.57 (51例)	-14.87±44.56 (48例)
	投与16週時	-15.00±46.01 (46例)	-10.96±33.21 (50例)	-11.81±42.22 (47例)
インスリン投与量 (単位/週) ^{b)}	224.0 (70.0, 714.0) (49例)	196.0 (70.0, 616.0) (53例)	204.6 (21.0, 518.0) (49例)	
レベル2又は3の低血糖	4.0 (2)	7.4 (4)	12.0 (6)	
	19.34 [3]	101.91 [17]	102.98 [16]	
レベル2又は3の夜間低血糖	4.0 (2)	3.7 (2)	8.0 (4)	
	12.89 [2]	11.99 [2]	70.80 [11]	

平均値±標準偏差 (評価例数)、インスリン投与量は中央値 (最小, 最大)、低血糖は上段: 発現割合% (発現例数)、下段: 発現件数/100人・年 [発現件数]

a) 投与15週時から投与16週時までのCGMの結果に基づき算出された。

b) 投与15週時から投与16週時までの平均インスリン投与量

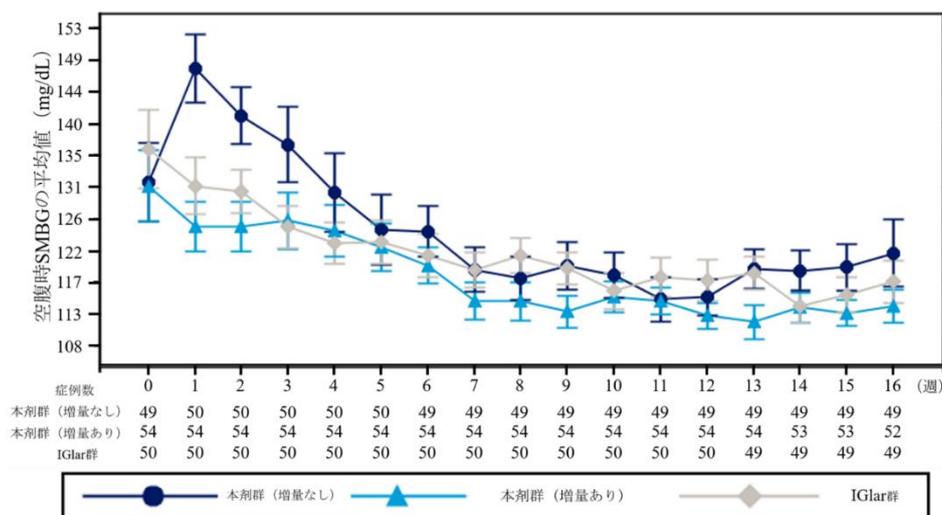


図8 空腹時SMBGの平均値の推移 (4466試験: FAS、平均値±標準誤差)

4478試験、4480試験及び4625試験における投与1週時及び2週時の実際のインスリンの投与量は表95のとおりであり、本剤群の大部分の被験者で指示された用量と実際の投与量は一致しており、各試験の本剤群の投与2週時のインスリン投与量と対照群の投与1週時及び2週時の投与量に大きな違いは認められなかった。また、各試験における投与早期のCGMに関する評価項目の結果は表96、空腹時SMBG値の推移及び低血糖の発現状況は図9のとおりであり、2型糖尿病患者を対象とした4478試験及び4480試験では本剤群と対照群でのCGMに関する評価項目及び空腹時SMBG値並びにレベル2又は3の低血糖の発現状況に大きな違いは認められなかった。1型糖尿病患者を対象とした4625試験では、空腹時SMBG値は本剤群及びIDeg群ともに低下し、投与0~4週時までのCGMに関する評価項目に本剤群とIDeg群で大きな違いは認められなかった。レベル2又は3の低血糖の発現状況は、投与2週時までは本剤群とIDeg群で同様であったが、その後は本剤群が多かった。

表95 投与1週時及び2週時のインスリン投与量

			日本人部分集団		全体集団	
			本剤群	対照群	本剤群	対照群
4478 試験 (Basal インスリンにより治療中の2型糖尿病患者)	Basal インスリン	投与1週時	130.0 (8.3, 530.0) (50例)	105.0 (28.0, 448.0) (49例)	250.0 (8.3, 950.0) (253例)	182.0 (28.0, 945.0) (263例)
		投与2週時	80.0 (8.6, 350.0) (51例)	123.0 (19.8, 462.0) (49例)	180.0 (8.6, 880.0) (258例)	189.0 (19.8, 1102.5) (260例)
4480 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中の2型糖尿病患者)	合計	投与1週時	293.5 (106.0, 1470.0) (44例)	272.0 (38.3, 744.0) (41例)	504.5 (84.0, 1960.0) (290例)	448.0 (38.3, 1750.0) (291例)
		投与2週時	270.0 (100.0, 1380.0) (43例)	275.0 (63.0, 706.0) (41例)	422.5 (70.0, 1970.0) (286例)	450.0 (63.0, 1832.9) (284例)
	Basal インスリン	投与1週時	130.0 (25.0, 630.0) (43例)	84.0 (12.3, 392.0) (41例)	320.0 (25.0, 1260.0) (282例)	210.0 (12.3, 840.0) (290例)
		投与2週時	100.0 (15.0, 420.0) (43例)	97.0 (35.0, 407.0) (41例)	220.0 (15.0, 1050.0) (278例)	224.0 (29.0, 819.0) (283例)
	Bolus インスリン	投与1週時	160.0 (66.0, 840.0) (44例)	140.0 (26.0, 452.0) (41例)	190.2 (4.2, 848.0) (290例)	210.0 (26.0, 1180.0) (289例)
		投与2週時	168.0 (70.0, 960.0) (43例)	140.0 (28.0, 464.0) (41例)	196.0 (28.0, 960.0) (286例)	204.0 (28.0, 1467.7) (283例)
4625 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中の1型糖尿病患者)	合計	投与1週時	394.5 (145.0, 930.0) (32例)	253.0 (101.0, 548.0) (48例)	410.0 (9.0, 1574.0) (289例)	307.0 (92.0, 1055.0) (291例)
		投与2週時	322.0 (119.0, 848.0) (32例)	260.0 (95.0, 625.0) (48例)	325.0 (39.7, 1226.0) (289例)	312.0 (95.0, 1019.0) (291例)
	Basal インスリン	投与1週時	190.0 (30.0, 600.0) (32例)	84.0 (16.0, 294.0) (48例)	250.0 (30.0, 980.0) (282例)	142.0 (16.0, 644.0) (291例)
		投与2週時	110.0 (20.0, 300.0) (32例)	89.5 (14.0, 270.0) (48例)	170.0 (20.0, 550.0) (285例)	143.0 (14.0, 644.0) (291例)
	Bolus インスリン	投与1週時	178.0 (59.0, 540.0) (32例)	162.0 (44.0, 364.0) (48例)	161.0 (3.5, 918.0) (286例)	163.0 (12.0, 586.0) (289例)
		投与2週時	190.5 (72.0, 588.0) (32例)	165.0 (46.0, 415.0) (48例)	159.0 (18.0, 930.0) (286例)	164.0 (42.0, 567.0) (288例)

中央値 (最小, 最大) (評価例数)

対照群: 4478試験及び4625試験はIDeg群、4480試験はIGlar群

表96 投与0~4週時までのCGMに関する評価項目の結果

		日本人部分集団		全体集団	
		本剤群	対照群	本剤群	対照群
4478 試験	TIR	43.50±16.99 (50例)	49.00±22.00 (46例)	51.17±21.42 (252例)	53.42±20.16 (244例)
	TBR	0.28±1.28 (50例)	0.17±0.37 (46例)	0.76±1.77 (252例)	0.69±1.91 (244例)
	TAR	56.21±17.28 (50例)	50.83±22.08 (46例)	48.08±21.89 (252例)	45.89±20.76 (244例)
4480 試験	TIR	58.67±16.85 (41例)	52.15±23.34 (40例)	56.58±20.96 (268例)	56.14±20.11 (262例)
	TBR	0.97±1.79 (41例)	0.54±1.05 (40例)	1.87±3.18 (268例)	1.68±2.62 (262例)
	TAR	40.36±17.26 (41例)	47.31±23.58 (40例)	41.55±21.90 (268例)	42.18±20.82 (262例)
4625 試験	TIR	54.18±12.09 (32例)	56.75±15.81 (48例)	60.73±14.78 (284例)	63.20±14.66 (284例)
	TBR	3.04±2.46 (32例)	2.37±3.63 (48例)	3.56±3.15 (284例)	3.19±3.16 (284例)
	TAR	42.77±13.20 (32例)	40.88±17.24 (48例)	35.70±15.31 (284例)	33.62±15.34 (284例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

対照群: 4478試験及び4625試験はIDeg群、4480試験はIGlar群

TIR: 血糖値が70~180 mg/dL内の時間 (%), TBR: 血糖値が70 mg/dL未満の時間 (%), TAR: 血糖値が180 mg/dL超の時間 (%)

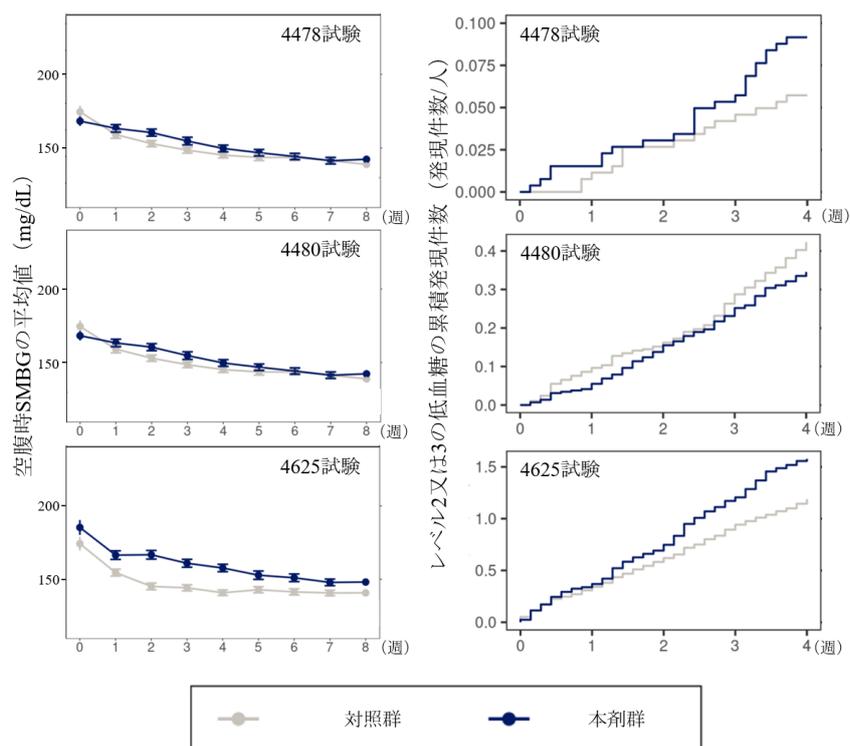


図9 空腹時SMBGの平均値及び低血糖の発現件数の推移
(左図：空腹時SMBGの平均値±標準誤差、右図：レベル2又は3の低血糖の累積発現件数)

以上より、2型糖尿病患者において他のBasalインスリン製剤から本剤に切り替える際、初回投与量を切替え用量の目安(既存の連日投与のBasalインスリン1日投与量の7倍)の1.5倍とすることに安全性及び有効性に関する問題は認められなかった。4478試験及び4480試験は、すべての被験者で本剤の初回投与量は1.5倍として実施されたが、当該試験から得られたデータを用い、初回投与量の増量の有無が平均朝食前SMBG値等に及ぼす影響をモデル⁵⁶⁾により検討したところ、投与2～3週時の平均朝食前SMBG値は、初回投与量を増量しない場合でも一時的な高血糖は認められなかった。したがって、2型糖尿病患者においては初回投与量を増量しない場合でも、血糖コントロールに臨床的に問題となる影響は生じないと考えたが、血糖コントロールの最適化をより早く行う必要がある患者に対しては、初回投与量を1.5倍とすることは有用と考えるため、添付文書においては、初回投与量を1.5倍に増量することが推奨されるが、増量の必要性は患者の血糖コントロール及び低血糖の発現リスクを考慮して判断する旨を注意喚起する予定である。

また、1型糖尿病患者を対象とした4625試験では、初回投与量の増量は1.5倍又は2倍としていたことから、増量幅の適切性について、以下のように検討した。スクリーニング時のHbA1cが8%以上の被験者(ただし、BasalインスリンがIGlar(300単位/mL)の被験者又はBasalインスリンを1日2回投与している被験者を除く)の部分集団(以下、「本剤の初回投与量は2倍とされた部分集団」と、それ以外の部分集団(以下、「本剤の初回投与量は1.5倍とされた部分集団」)の空腹時SMBGの平均値の推移は図10のとおりであり、本剤群で初回投与量は2倍とされた部分集団では、投与0～1週時までに空腹時SMBG値が急激に低下したが、その後5週間ではさらなる低下は認められず、本剤群で初回投与量は1.5倍とされた部分集団では投与6週時までに徐々に低下した。ベースラインから投与26週時までのHbA1cは各部分集団の本剤群

⁵⁶⁾ 2型糖尿病を対象とした5つの第III相試験(4477試験、4478試験、4479試験、4480試験及び4625試験)の成績に基づき構築された母集団薬物動態/薬力学モデル

と対照群で同様の推移を示した。その際の本剤群におけるレベル2又は3の低血糖の単位時間あたりの発現件数は、初回投与量は2倍とされた部分集団で2091.70件/100人・年、初回投与量は1.5倍とされた部分集団で2086.34件/100人・年と、部分集団間で同様であった。

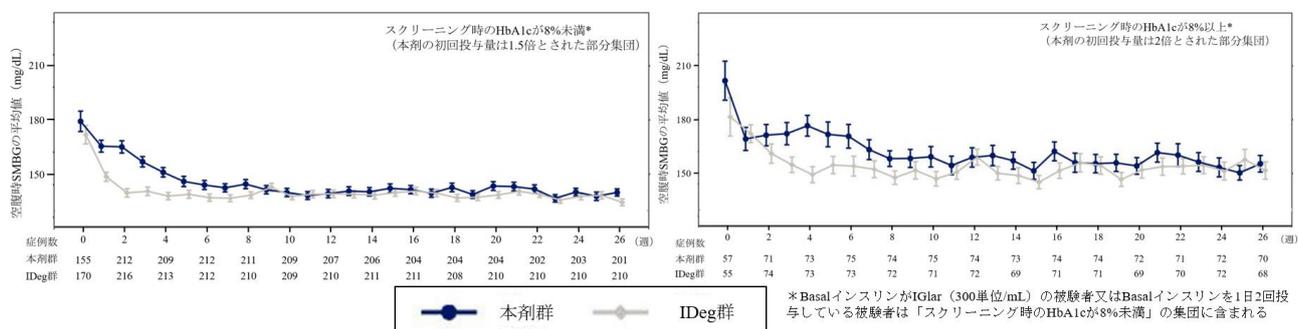


図10 空腹時SMBGの平均値の推移 (4625試験：FAS、平均値±標準誤差)

一方、投与1週時及び2週時におけるCGMを用いた評価項目について、本剤の初回投与量は2倍とされた部分集団では、IDeg群と比較して本剤群で血糖値が54 mg/dL未満の時間の割合が高値を示す日が数日あったため、空腹時SMBGの平均値の推移も考慮すると、初回投与量を2倍とすることは血糖値の一時的な上昇を避けるために必要な量よりも多い可能性が考えられた。

以上、1型糖尿病患者において他のBasalインスリン製剤から本剤に切り替える際、初回投与量を切替え用量の目安（既存の連日投与のBasalインスリン1日投与量の7倍）の1.5倍又は2倍にすることに安全性及び有効性に関する問題は認められなかった。一方で、血糖値に関する結果を踏まえるとHbA1cが8%以上の被験者に対して初回投与量を2倍にすることは血糖値の一時的な上昇を避けるために必要な量よりも多い可能性があると考えたこと、1型糖尿病患者に対して2種類の切替え方法を推奨することは本剤の投与に際して不必要な複雑さが生じることを踏まえ、初回投与量の増量はBasal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病と同じ1.5倍とすることが適切と考えた。1型糖尿病患者において初回投与量を1.5倍増量とすることについて、実臨床においても4625試験の規定と同様に原則実施することが適切と考えるが、血糖コントロールが良好、低血糖の再発が認められる又は血糖値の変動が大きい患者では、初回投与量の増量により、低血糖の発現リスクの増加が懸念されるため、初回投与量を1.5倍に増量する必要性については、患者の血糖コントロールと低血糖のリスクのバランスを考慮して慎重に判断する旨を注意喚起する予定である。

なお、初回投与から空腹時SMBG値が目標範囲（80～130 mg/dL）に達するまでの時間の中央値は、4478試験の本剤群で5週、IDeg群で3週、4480試験の本剤群で8週、IGlar群で4週、4625試験の本剤群で6週、IDeg群で3週と、対照群と比較して本剤群で長かった。このような傾向は、いずれの試験でも本剤群は投与2週目に投与量調節は実施されなかった一方、対照群では投与量調節が実施されていたこと、本剤が定常状態に達するまでには3～4週間かかることが要因となった可能性がある。添付文書においては、本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。Basalインスリンにより治療中の2型糖尿病患者を対象とした4466試験の結果を踏まえると、初回投与量を増量することは、連日投与のBasalインスリンから本剤に切り替える

際の一時的な血糖値の上昇を回避する上で有用と考えられる。4478試験、4480試験及び4625試験において、本剤の初回投与量をBasalインスリンからの切替え用量の目安（既存の連日投与のBasalインスリン1日投与量の7倍）の1.5倍（4625試験では一部の被験者で2倍）として実施した結果、本剤の投与早期の血糖コントロール及び低血糖の発現状況に大きな問題は認められなかったことから、連日投与のBasalインスリンで治療中の2型糖尿病患者における本剤の初回投与量を連日投与のBasalインスリンからの切替え用量の1.5倍とすることが妥当である。また、Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者における本剤への切替え時の初回投与量の増量幅については、臨床試験では2種類の方法が設定されていたが、空腹時血糖値の推移等を踏まえると、本剤の初回投与量をBasalインスリンからの切替え用量の2倍とすることは、血糖値の一時的な上昇を避けるために必要な量よりも多い可能性があり、1型糖尿病患者での本剤投与による低血糖の発現リスクを考慮すると、Basal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病患者と同様に連日投与のBasalインスリンからの切替え用量の1.5倍とすることが適切である。

連日投与のBasalインスリンで治療中の患者に対して本剤へ切り替える際に、本剤の初回投与量の増量を必須とするか否かについて、4478試験、4480試験及び4625試験では、すべての被験者で初回投与量の増量を実施された。申請者は、2型糖尿病患者について、第III相試験の成績に基づき構築された母集団薬物動態/薬力学モデルによる検討から初回投与量を増量しない場合でも一時的な高血糖は認められなかったと説明しているが、初回投与量の増量を実施されたデータのみに基づく当該モデルによる推定を以て初回投与量を増量しない場合の空腹時SMBG値の推移等を十分な精度で予測できるとは言い難い。一方で、4466試験において、初回投与量を増量しなかった群と比較して初回投与量を2倍増加した群では、レベル2又はレベル3の低血糖の発現割合及び発現件数が多かったことを踏まえると、初回投与量を増量しない場合と比較して初回投与量の増量は低血糖の発現リスクとなるおそれがある。加えて、4466試験での本剤群（増量なし）での投与早期の空腹時SMBG値の上昇の程度を踏まえると、2型糖尿病患者では、臨床試験の規定を踏まえた初回投与量の増量を推奨し、増量の必要性については患者の血糖コントロール及び低血糖の発現状況を考慮した上で、患者毎に判断することが適切である。また、1型糖尿病患者においては、4625試験における投与初期の空腹時SMBG値の推移等を踏まえ、原則、初回投与量を増量することは適切と考えるが、1型糖尿病患者ではIDegと比較して本剤の低血糖の発現件数が多く、初回投与量の増量が低血糖の発現リスクとなる可能性を踏まえると、本剤投与の適切性を慎重に判断した上で本剤を投与する場合には、申請者の説明するとおり、患者の血糖コントロール及び低血糖の発現リスクを考慮して初回投与量の増量の要否を慎重に判断することが適切である。なお、他のBasalインスリンからの切替え時及びその後の血糖モニタリングを十分に行う旨を注意喚起することは適切であるが、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と比較して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旨も情報提供する必要がある。

以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

7.R.6.1 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験において、本剤 1.5 単位/kg を皮下投与した際に腎機能障害の程度により本薬の曝露量に大きな違いは認められなかった（「6.2.3.1 腎機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）。国際共同第 III 相試験（4477 試験、4478 試験、4480 試験及び 4625 試験）及び第 III 相試験併合データ⁴²⁾における腎機能の程度別（ベース

ラインの eGFR⁵⁷⁾ (mL/min/1.73 m²) 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) の有害事象の発現状況は表 97 及び表 98 のとおりであり、腎機能障害が中等度の部分集団の被験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、各部分集団の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及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いは認められなかった。なお、4481 試験を除き、第 III 相試験では eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外された。

表 97 各国際共同第 III 相試験における腎機能の程度別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	腎機能	4477 試験		4478 試験		4480 試験		4625 試験	
		本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群
例数	正常	224	222	94	109	123	127	197	190
	軽度	223	213	134	108	121	120	88	93
	中等度	45	57 ^{a)}	34	46	47	44	5	9
すべての有害事象	正常	78.1 (175)	77.9 (173)	61.7 (58)	47.7 (52)	52.0 (64)	44.9 (57)	81.7 (161)	77.9 (148)
		229.58 [801]	201.71 [704]	298.05 [165]	205.63 [129]	262.92 [186]	307.26 [223]	303.20 [623]	299.25 [598]
	軽度	83.0 (185)	80.8 (172)	59.7 (80)	54.6 (59)	62.0 (75)	67.5 (81)	85.2 (75)	86.0 (80)
		258.44 [902]	254.28 [845]	309.83 [248]	210.00 [133]	282.28 [197]	330.34 [232]	368.75 [329]	518.62 [518]
	中等度	82.2 (37)	77.2 (44)	67.6 (23)	50.0 (23)	68.1 (32)	65.9 (29)	80.0 (4)	88.9 (8)
		264.87 [179]	320.70 [274]	267.08 [53]	247.14 [66]	268.35 [72]	396.01 [95]	237.89 [13]	303.95 [30]
重篤な有害事象	正常	9.8 (22)	11.7 (26)	6.4 (6)	3.7 (4)	4.9 (6)	7.9 (10)	7.1 (14)	6.8 (13)
		9.46 [33]	10.03 [35]	19.87 [11]	11.16 [7]	24.03 [17]	23.42 [17]	12.17 [25]	8.01 [16]
	軽度	13.9 (31)	16.4 (35)	8.2 (11)	6.5 (7)	9.9 (12)	6.7 (8)	11.4 (10)	4.3 (4)
		12.61 [44]	19.26 [64]	14.99 [12]	11.05 [7]	20.06 [14]	11.39 [8]	15.69 [14]	5.01 [5]
	中等度	24.4 (11)	17.5 (10)	14.7 (5)	10.9 (5)	8.5 (4)	15.9 (7)	0 (0)	33.3 (3)
		26.63 [18]	23.41 [20]	35.28 [7]	22.47 [6]	14.91 [4]	33.35 [8]	0 [0]	40.53 [4]

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

4477 試験 : 主要+延長期間 (投与 78 週間)、4625 試験 : 主要+延長期間 (投与 52 週間)

a) 腎機能障害が重度の被験者 1 例を含む

表 98 第 III 相試験併合データにおける腎機能の程度別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	腎機能	本剤群	対照群
例数	正常	1121	1137
	軽度	837	791
	中等度 又は重度	211	241
すべての有害事象	正常	59.2 (663)	56.5 (641)
		241.66 [1934]	233.04 [1870]
	軽度	63.9 (534)	60.7 (481)
		279.10 [1693]	267.73 [1513]
	中等度 又は重度	62.2 (131)	58.5 (141)
		229.64 [358]	274.89 [495]
重篤な有害事象	正常	5.8 (65)	6.2 (70)
		11.84 [101]	11.51 [100]
	軽度	8.6 (72)	7.7 (61)
		15.85 [100]	11.36 [75]
	中等度 又は重度	13.8 (29)	16.0 (38)
		27.39 [44]	32.49 [63]

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

国際共同第 III 相試験 (4477 試験、4478 試験、4480 試験及び 4625 試験) における腎機能の程度別の低血糖の発現状況は、表 99 のとおりであり、いずれの投与群においても、腎機能が正常の部分集団と比較して腎機能障害が軽度又は中度の部分集団で発現割合及び単位時間あたりの発現件数が明らかな高値を示す傾向は認められなかった。

⁵⁷⁾ CKD-EPI 式を用いて算出

表 99 各国際共同第 III 相試験における腎機能の程度別の低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

腎機能	4477 試験		4478 試験		4480 試験		4625 試験		
	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群	
例数	正常	224	222	94	109	123	127	197	190
	軽度	223	213	134	108	121	120	88	93
	中等度	45	57 ^{a)}	34	46	47	44	5	9
レベル 2 又は 3 の 低血糖	正常	13.8 (31)	15.8 (35)	13.8 (13)	7.3 (8)	47.2 (58)	53.5 (68)	90.4 (178)	86.8 (165)
		16.62 [58]	19.20 [67]	75.87 [42]	28.69 [18]	585.21 [414]	509.80 [370]	1658.13 [3407]	915.76 [1830]
	軽度	10.8 (24)	11.7 (25)	11.2 (15)	6.5 (7)	53.7 (65)	58.3 (70)	93.2 (82)	82.8 (77)
		44.41 [155]	12.94 [43]	66.21 [53]	18.95 [12]	545.94 [381]	546.76 [384]	1822.44 [1626]	955.15 [954]
	中等度	13.3 (6)	16.1 (9)	26.5 (9)	8.7 (4)	57.4 (27)	54.5 (24)	60.0 (3)	88.9 (8)
		20.72 [14]	11.93 [10]	90.71 [18]	44.94 [12]	555.33 [149]	767.02 [184]	1280.94 [70]	526.85 [52]
レベル 3 の 低血糖	正常	0.4 (1)	0.9 (2)	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)	0.8 (1)	5.1 (10)	4.7 (9)
		0.29 [1]	0.86 [3]	0 [0]	0 [0]	7.07 [5]	2.76 [2]	23.36 [48]	11.01 [22]
	軽度	0 (0)	0.9 (2)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)	3.4 (3)	2.2 (2)
		0 [0]	0.60 [2]	0 [0]	0 [0]	2.87 [2]	0 [0]	8.97 [8]	2.00 [2]
	中等度	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)	2.3 (1)	0 (0)	11.1 (1)
		0 [0]	2.39 [2]	0 [0]	3.74 [1]	0 [0]	4.17 [1]	0 [0]	10.13 [1]
レベル 2 又は 3 の 夜間低血糖	正常	3.1 (7)	3.2 (7)	7.4 (7)	3.7 (4)	16.3 (20)	20.5 (26)	60.4 (119)	50.0 (95)
		2.87 [10]	2.87 [10]	32.51 [18]	12.75 [8]	89.05 [63]	88.18 [64]	269.62 [554]	138.62 [277]
	軽度	0.9 (2)	3.3 (7)	5.2 (7)	2.8 (3)	19.0 (23)	30.8 (37)	58.0 (51)	46.2 (43)
		4.58 [16]	3.61 [12]	14.99 [12]	4.74 [3]	74.51 [52]	123.88 [87]	329.52 [294]	181.22 [181]
	中等度	0 (0)	3.6 (2)	5.9 (2)	4.3 (2)	23.4 (11)	20.5 (9)	20.0 (1)	22.2 (2)
		0 [0]	2.39 [2]	10.08 [2]	7.49 [2]	59.63 [16]	91.71 [22]	402.58 [22]	40.53 [4]

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

4477 試験：主要+延長期間 (投与 78 週間)、4625 試験：主要+延長期間 (投与 52 週間)

レベル 2 の低血糖：血糖値が 54 mg/dL 未満

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

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

a) 腎機能障害が重度の被験者 1 例を含む

腎機能障害に関する除外基準を設定していない臨床試験である、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験 (4481 試験⁴⁵⁾) における、腎機能の程度別の低血糖の発現状況は、表 100 のとおりであった。腎機能障害が重度の部分集団の被験者は限られているため、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発現割合及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いは認められなかった。

表 100 4481 試験における腎機能の程度別の低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

	投与群	腎機能			
		正常	軽度	中等度	重度
例数	本剤群	311	174	52	5
	対照群	304	169	61	3
レベル 2 又は 3 の 低血糖	本剤群	11.3 (35)	11.5 (20)	15.4 (8)	20.0 (1)
		14.55 [47]	25.15 [45]	20.93 [11]	19.75 [1]
	対照群	8.2 (25)	7.1 (12)	13.1 (8)	0 (0)
		12.19 [39]	18.42 [32]	15.79 [10]	0 [0]
レベル 3 の 低血糖	本剤群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
	対照群	1.0 (3)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
		1.25 [4]	0 [0]	1.58 [1]	0 [0]
レベル 2 又は 3 の 夜間低血糖	本剤群	2.3 (7)	1.7 (3)	1.9 (1)	0 (0)
		2.17 [7]	2.79 [5]	1.90 [1]	0 [0]
	対照群	2.0 (6)	3.6 (6)	0 (0)	0 (0)
		2.19 [7]	6.91 [12]	0 [0]	0 [0]

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

対照群：連日投与の Basal インスリン製剤 (IDeg 又は IGlar (100 単位/mL 又は 300 単位/mL))

低血糖の定義は表 99 と同じ

以上より、重度腎機能障害を有する患者の検討例数は限られているものの、対照群と比較して本剤群で有害事象及び低血糖の発現状況に腎機能の程度が影響する傾向は認められなかった。しかしながら、

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意喚起が必要と考え、重度の腎機能障害のある患者では特に低血糖を起こすおそれがある旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験において、腎機能障害の程度により本薬の曝露量に大きな違いは認められていない。また、第 III 相試験における腎機能の程度別の検討から、対照群と比較して本剤群において、腎機能が正常の部分集団と比較して腎機能障害の悪化に伴い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、重度腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与経験が限られているため厳密な比較は困難であることから、現時点では、添付文書において、既存の Basal インスリン製剤と同様に重度の腎機能障害患者に対する注意喚起を行うことは適切である。

7.R.6.2 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験において、本剤 1.5 単位/kg を皮下投与した際に肝機能障害の程度により本薬の曝露量に大きな違いは認められなかった（「6.2.3.2 肝機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）。国際共同第 III 相試験（4477 試験、4478 試験、4480 試験及び 4625 試験）における肝機能障害の有無別（ベースラインにおいて 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 101 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。なお、4481 試験を除き、第 III 相試験では ALT 値が正常値上限の 2.5 倍以上、ビリルビン値が正常値上限の 1.5 倍を超える患者は除外され、第 III 相試験併合データ⁴²⁾において、ビリルビン値及びアルブミン値に基づく修正 Child-Pugh 分類により合計スコアが 2 を超えた被験者は、本剤群で 8 例、対照群で 7 例と両群ともに非常に少なかったため、該当した被験者の部分集団とその他の被験者の部分集団で有害事象の発現頻度の比較はできなかった。

表 101 各国際共同第 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	4477 試験		4478 試験		4480 試験		4625 試験	
		本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群
例数	なし	381	401	224	227	245	259	271	278
	あり	110	89	38	35	44	31	17	14
すべての有害事象	なし	80.6 (307)	79.3 (318)	58.9 (132)	46.7 (106)	58.4 (143)	56.4 (146)	82.7 (224)	82.0 (228)
		243.51 [1451]	234.59 [1462]	288.21 [383]	202.55 [266]	278.53 [390]	297.15 [441]	321.22 [900]	376.55 [1115]
	あり	80.9 (89)	78.7 (70)	76.3 (29)	77.1 (27)	61.4 (27)	64.5 (20)	82.4 (14)	57.1 (8)
		255.31 [429]	255.05 [358]	371.24 [83]	277.94 [58]	244.39 [64]	550.85 [98]	337.21 [60]	230.04 [31]
重篤な有害事象	なし	12.9 (49)	15.0 (60)	8.5 (19)	5.7 (13)	8.2 (20)	7.3 (19)	8.9 (24)	7.2 (20)
		12.08 [72]	16.69 [104]	19.57 [26]	12.94 [17]	23.57 [33]	14.15 [21]	13.92 [39]	8.44 [25]
	あり	13.6 (15)	12.4 (11)	7.9 (3)	8.6 (3)	4.5 (2)	16.1 (5)	0 (0)	0 (0)
		13.69 [23]	10.69 [15]	17.89 [4]	14.38 [3]	7.64 [2]	44.97 [8]	0 [0]	0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100人・年 [発現件数]

4477 試験：主要+延長期間（投与 78 週間）、4625 試験：主要+延長期間（投与 52 週間）

国際共同第 III 相試験（4477 試験、4478 試験、4480 試験及び 4625 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 102 のとおりであり、いずれの投与群においても、肝機能障害なしの部分集団と比較して肝機能障害ありの部分集団で発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高値を示す傾向は認められなかった。

表 102 各国際共同第 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	4477 試験		4478 試験		4480 試験		4625 試験	
		本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群
例数	なし	381	401	224	227	245	259	271	278
	あり	110	89	38	35	44	31	17	14
レベル 2 又は 3 の 低血糖	なし	13.9 (53)	14.7 (59)	14.7 (33)	7.9 (18)	54.7 (134)	57.9 (150)	90.0 (244)	85.6 (238)
		26.85 [160]	17.01 [106]	78.26 [104]	31.22 [41]	609.19 [853]	613.85 [911]	1731.76 [4852]	929.06 [2751]
	あり	7.3 (8)	12.4 (11)	10.5 (4)	2.9 (1)	34.1 (15)	35.5 (11)	100.0 (17)	85.7 (12)
		39.87 [67]	10.69 [15]	40.26 [9]	4.79 [1]	343.67 [90]	146.14 [26]	1343.20 [239]	630.76 [85]
レベル 3 の 低血糖	なし	0.3 (1)	1.5 (6)	0 (0)	0.4 (1)	1.6 (4)	0.8 (2)	4.8 (13)	4.3 (12)
		0.17 [1]	1.12 [7]	0 [0]	0.76 [1]	5.00 [7]	2.02 [3]	19.99 [56]	8.44 [25]
	あり	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
レベル 2 又は 3 の 夜間低血糖	なし	2.1 (8)	3.5 (14)	6.7 (15)	4.0 (9)	20.0 (49)	27.0 (70)	59.0 (160)	48.9 (136)
		4.20 [25]	3.53 [22]	23.33 [31]	9.90 [13]	82.84 [116]	115.22 [171]	293.74 [823]	154.34 [457]
	あり	0.9 (1)	2.2 (2)	2.6 (1)	0 (0)	11.4 (5)	3.2 (1)	64.7 (11)	28.6 (4)
		0.60 [1]	1.42 [2]	4.47 [1]	0 [0]	57.28 [15]	5.62 [1]	264.14 [47]	37.10 [5]

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

4477 試験：主要+延長期間 (投与 78 週間)、4625 試験：主要+延長期間 (投与 52 週間)

低血糖の定義は表 99 と同じ

肝機能障害に関する除外基準を設定していない臨床試験である、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験 (4481 試験⁴⁵⁾) における、肝機能障害の有無別の有害事象及び低血糖の発現状況は表 103 のとおりであり、いずれの投与群においても、肝機能障害なしの部分集団と比較して肝機能障害ありの部分集団で発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高値を示す傾向は認められなかった。

表 103 4481 試験における肝機能障害の有無別の有害事象及び低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

	肝機能障害	本剤群	対照群
例数	なし	439	426
	あり	95	98
すべての有害事象	なし	51.7 (227)	49.1 (209)
		138.27 [627]	134.26 [597]
	あり	50.5 (48)	54.1 (53)
		188.96 [186]	154.66 [158]
重篤な有害事象	なし	9.1 (40)	11.0 (47)
		14.11 [64]	14.39 [64]
	あり	5.3 (5)	9.2 (9)
		5.08 [5]	12.73 [13]
レベル 2 又は 3 の 低血糖	なし	12.3 (54)	7.7 (33)
		19.63 [89]	13.27 [59]
	あり	10.5 (10)	10.2 (10)
		15.24 [15]	16.64 [17]
レベル 3 の 低血糖	なし	0 (0)	0.9 (4)
		0 [0]	1.12 [5]
	あり	0 (0)	0 (0)
		0 [0]	0 [0]
レベル 2 又は 3 の 夜間低血糖	なし	1.8 (8)	2.1 (9)
		2.21 [10]	3.37 [15]
	あり	3.2 (3)	2.0 (2)
		3.05 [3]	1.96 [2]

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

対照群：連日投与の Basal インスリン製剤 (IDeg 又は IGlar (100 単位/mL 又は 300 単位/mL))

低血糖の定義は表 99 と同じ

以上より、第 III 相試験において本剤群及び対照群のいずれにおいても有害事象及び低血糖の発現状況に肝機能障害の有無による明らかな影響は認められなかった。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、重度の肝機能障害のある患者では特に低血糖を起こすおそれがある旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験において、肝機能障害の程度により本薬の曝露量に大きな違いは認められていない。また、第 III 相試験において、本剤群及び対照群のいずれにおいても、肝機能障害の有無別で有害事象及び低血糖の発現状況が異なる傾向は認められていない。しかしながら、臨床試験に組み入れられた肝機能障害を有する患者は限られているため、肝機能障害の悪化と本剤の安全性の関係を厳密に検討することは困難であることから、現時点では、添付文書において、既存の Basal インスリン製剤と同様に重度の肝機能障害患者に対する注意喚起を行うことは適切である。

7.R.6.3 高齢者

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験（4477 試験、4478 試験、4480 試験及び 4625 試験）及び第 III 相試験併合データ⁴²⁾における年齢別の有害事象の発現状況は表 104 及び表 105 のとおりであり、75 歳以上の部分集団の被験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及び単位時間あたりの発現件数に大きな違いは認められなかった。

表 104 各国際共同第 III 相試験における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	年齢 (歳)	4477 試験		4478 試験		4480 試験		4625 試験	
		本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群
例数	<65	333	332	144	149	189	184	267	271
	65 ≤ <75	134	144	99	99	92	96	20	18
	75 ≤	25	16	19	15	10	11	3	3
すべての 有害事象	<65	80.2 (267)	77.7 (258)	64.6 (93)	55.7 (83)	52.9 (100)	53.3 (98)	82.4 (220)	80.1 (217)
		231.91 [1202]	220.34 [1151]	342.28 [292]	240.34 [211]	219.70 [239]	318.28 [336]	313.83 [870]	372.63 [1068]
	65 ≤ <75	79.1 (106)	81.9 (118)	54.5 (54)	43.4 (43)	68.5 (63)	64.6 (62)	85.0 (17)	88.9 (16)
		254.15 [530]	278.42 [613]	251.00 [148]	178.45 [100]	377.81 [201]	371.16 [203]	414.16 [84]	299.55 [59]
	75 ≤	96.0 (24)	81.3 (13)	73.7 (14)	53.3 (8)	80.0 (8)	63.6 (7)	100.0 (3)	100.0 (3)
		388.01 [150]	243.58 [59]	237.00 [26]	190.12 [17]	279.10 [15]	168.32 [11]	413.77 [11]	579.76 [19]
重篤な 有害事象	<65	8.1 (27)	12.3 (41)	9.0 (13)	4.0 (6)	3.7 (7)	9.2 (17)	7.9 (21)	7.0 (19)
		7.14 [37]	10.53 [55]	17.58 [15]	6.83 [6]	6.43 [7]	23.68 [25]	11.90 [33]	8.37 [24]
	65 ≤ <75	21.6 (29)	18.1 (26)	7.1 (7)	9.1 (9)	15.2 (14)	8.3 (8)	10.0 (2)	0 (0)
		22.54 [47]	27.25 [60]	20.35 [12]	23.20 [13]	50.75 [27]	14.63 [8]	24.65 [5]	0 [0]
	75 ≤	32.0 (8)	25.0 (4)	10.5 (2)	6.7 (1)	10.0 (1)	0 (0)	33.3 (1)	33.3 (1)
		28.45 [11]	16.51 [4]	27.35 [3]	11.18 [1]	18.61 [1]	0 [0]	37.62 [1]	30.51 [1]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数/100人・年 [発現件数]

4477 試験：主要+延長期間（投与 78 週間）、4625 試験：主要+延長期間（投与 52 週間）

表 105 第 III 相試験併合データ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	本剤群	対照群
例数	<65	1501	1498
	65 ≤ <75	569	592
	75 ≤	100	80
すべての有害事象	<65	61.0 (915)	57.9 (868)
		249.05 [2649]	256.08 [2664]
	65 ≤ <75	60.7 (345)	58.2 (345)
		267.51 [1119]	240.67 [1075]
	75 ≤	67.8 (68)	62.4 (50)
		266.38 [217]	227.07 [139]
重篤な有害事象	<65	5.6 (84)	6.4 (96)
		9.81 [113]	10.63 [121]
	65 ≤ <75	12.0 (68)	10.0 (59)
		27.16 [115]	18.95 [94]
	75 ≤	13.6 (14)	17.7 (14)
		20.80 [17]	33.81 [23]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数/100人・年 [発現件数]

国際共同第 III 相試験 (4477 試験、4478 試験、4480 試験及び 4625 試験) における年齢別の低血糖の発現状況は、表 106 のとおりであり、レベル 3 又はレベル 2 の低血糖及び夜間低血糖並びにレベル 3 の低血糖について、いずれの投与群においても、65 歳未満の部分集団と比較して 65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の部分集団で発現割合及び単位時間あたりの発現件数が著しい高値を示す傾向は認められなかった。

表 106 各国際共同第 III 相試験における年齢別の低血糖の発現状況 (安全性解析対象集団)

	年齢 (歳)	4477 試験		4478 試験		4480 試験		4625 試験	
		本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群	本剤群	IGlar 群	本剤群	IDeg 群
例数	<65	333	332	144	149	189	184	267	271
	65 ≤ <75	134	144	99	99	92	96	20	18
	75 ≤	25	16	19	15	10	11	3	3
レベル 2 又は 3 の 低血糖	<65	12.6 (42)	15.7 (52)	13.2 (19)	6.7 (10)	47.6 (90)	54.3 (100)	90.6 (242)	86.3 (234)
		25.08 [130]	18.19 [95]	87.91 [75]	23.92 [21]	512.93 [558]	566.46 [598]	1730.40 [4797]	894.25 [2563]
	65 ≤ <75	13.4 (18)	11.8 (17)	15.2 (15)	9.1 (9)	59.8 (55)	57.3 (55)	95.0 (19)	72.2 (13)
		44.60 [93]	10.90 [24]	55.97 [33]	37.47 [21]	652.23 [347]	585.07 [320]	1474.21 [299]	1203.28 [237]
	75 ≤	4.0 (1)	6.2 (1)	15.8 (3)	0 (0)	50.0 (5)	63.6 (7)	66.7 (2)	100.0 (3)
		10.35 [4]	8.26 [2]	45.58 [5]	0 [0]	725.66 [39]	306.03 [20]	263.31 [7]	1098.50 [36]
レベル 3 の 低血糖	<65	0.3 (1)	1.2 (4)	0 (0)	0 (0)	1.6 (3)	0.5 (1)	4.9 (13)	3.7 (10)
		0.19 [1]	0.96 [5]	0 [0]	0 [0]	5.52 [6]	1.89 [2]	20.20 [56]	8.02 [23]
	65 ≤ <75	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)	1.0 (1)	1.1 (1)	1.0 (1)	0 (0)	5.6 (1)
		0 [0]	0.91 [2]	0 [0]	1.78 [1]	1.88 [1]	1.83 [1]	0 [0]	5.08 [1]
	75 ≤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (1)
		0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	30.51 [1]
レベル 2 又は 3 の 夜間低血糖	<65	2.7 (9)	3.9 (13)	5.6 (8)	4.0 (6)	20.1 (38)	24.5 (45)	59.9 (160)	48.3 (131)
		5.02 [26]	3.83 [20]	25.79 [22]	11.39 [10]	87.33 [95]	106.09 [112]	299.40 [830]	146.19 [419]
	65 ≤ <75	0 (0)	2.1 (3)	7.1 (7)	3.0 (3)	16.3 (15)	27.1 (26)	55.0 (11)	38.9 (7)
		0 [0]	1.82 [4]	15.26 [9]	5.35 [3]	62.03 [33]	109.70 [60]	197.22 [40]	192.93 [38]
	75 ≤	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	10.0 (1)	9.1 (1)	0 (0)	66.7 (2)
		0 [0]	0 [0]	9.12 [1]	0 [0]	55.82 [3]	15.30 [1]	0 [0]	152.57 [5]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数/100人・年 [発現件数]

4477 試験：主要+延長期間 (投与 78 週間)、4625 試験：主要+延長期間 (投与 52 週間)

低血糖の定義は表 99 と同じ

以上より、対照群と比較して本剤群で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なかった。しかしながら、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、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予定である。

機構は、以下のように考える。第 III 相試験における年齢別の検討から、対照群と比較して本剤群において、65 歳未満の部分集団と比較して 65 歳以上の部分集団で有害事象及び低血糖の発現リスクが高い傾向は認められていない。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、高齢と本剤の安全性の関係を厳密に検討することは困難であることから、現時点では、添付文書において、既存の Basal 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ことは適切である。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

7.R.7.1 製造販売後調査について

申請者は、以下のように説明している。使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性を評価することを目的とした一般使用成績調査（中央登録方式、観察期間 1 年、調査期間 3 年、目標症例数 500 例（うち 1 型糖尿病患者が約 100 例））を実施する予定である。当該調査において、低血糖、全身性過敏症反応及び投薬過誤に関する情報を収集する予定である。低血糖に関しては、リスク最小化活動として添付文書等で注意喚起を行う予定であるが、当該リスク最小化活動を行った上での日常診療下での低血糖の発現時期、短期間で低血糖を繰り返し発現する頻度等を検討し、また、投与過誤と低血糖の関連性を検討するため、投与過誤の内容、本剤の投与状況、入手可能な症例では CGM 等の血糖パラメータの情報も収集する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験では、1 型糖尿病患者において IDeg と比較して本剤では良好な血糖コントロールが得られない患者の存在が示唆され、低血糖の発現が多い傾向が認められたが、臨床試験の成績からは、本剤による血糖コントロールが難しい患者や本剤投与下で低血糖のリスクが高い患者を特徴づける因子の特定はできなかった。また、本剤は既存の Basal インスリン製剤とは大きく異なる薬物動態特性を有するため、既存のデータを用いた検討には限界があり、特に本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性のある低血糖及び全身性過敏症反応に関するリスクについて、実臨床で使用が想定される様々な患者背景をもつ患者に対して十分な症例数での検討はできていない。以上を踏まえると、患者背景等とこれらの事象の発現及び血糖コントロールの関係の検討は、本剤のベネフィットリスクバランスを製造販売後も引き続き検討していく上で必要である。また、投与過誤は低血糖等のリスクと関係するため、日常診療下での投与過誤と低血糖の関係を製造販売後に検討することは重要である。したがって、申請者の提案する低血糖、全身性過敏症反応及び投薬過誤といった安全性検討事項も含め、患者背景と本剤の安全性及び血糖コントロールの関係について検討するために一般使用成績調査を実施することは適切と考えるが、製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7.2 追加の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。本剤は 700 単位/mL の週 1 回投与のインスリン製剤であり、本剤の 1 回投与量は既存の連日投与の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍を目安とするため、既存の連日投与の Basal インスリン製剤と取り違えた場合に投薬過誤による高血糖又は低血糖のリスクがある。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、本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すべきである旨を

注意喚起した上で、医療従事者向け資材及び患者向け資材も用いて周知する。また、本剤は週 1 回投与製剤であることから、誤って連日投与された場合には低血糖のリスクがあるため、本剤のラベルには週 1 回投与である旨を表示し、医療従事者向け資材及び患者向け資材を用いて本剤は週 1 回投与の製剤であることを周知する予定である。

本剤の投与量について、既存の連日投与の Basal インスリン製剤から本剤に切り替える際の投与量は、初回投与時のみ 1.5 倍に増量することを 2 型糖尿病患者に対しては推奨、1 型糖尿病患者に対しては原則とすることから、初回投与の次の投与量を誤って 1.5 倍量のままとした場合にも低血糖のリスクがある。また、特に 1 型糖尿病患者においては、IDeg と比較して本剤で低血糖の発現リスクが高いことから、より慎重な血糖コントロールのモニタリング及び用量調整が必要である。これらについても、添付文書での注意喚起に加えて、医療従事者向け資材及び患者向け資材を用いて情報提供することで適正使用を促す予定である。なお、本剤は予め薬液が充填されたカートリッジが専用のペン型注入器に装着された製剤で、10 単位刻みでの投与量設定になることから、添付文書においてその旨を注意喚起することに加え、包装資材並びに医療従事者向け資材及び患者向け資材においても 1 目盛りが 10 単位である旨を周知する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の取り違いや投与過誤及びそれらに伴う低血糖のリスクに対するリスク最小化活動について、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十分な情報提供を行うことが重要である。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して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、CTD5.3.5.1-8) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のインスリン療法が適応となる糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は週 1 回の投与が可能なインスリン製剤であり、インスリン療法が適応となる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られる。

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

以上

審査報告 (2)

令和6年5月17日

申請品目

[販 売 名] ①アウイクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位、②同注 フレックスタッチ 総量 700 単位

[一 般 名] インスリン イコデク (遺伝子組換え)

[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 令和5年8月10日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。2型糖尿病に対する有効性について、インスリン治療歴なし、Basal インスリンにより治療中及び Basal-Bolus 療法を実施中の2型糖尿病患者のそれぞれを対象とした3つの国際共同第III相試験(4477試験、4478試験及び4480試験)のいずれにおいても、主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量について対照薬に対する本剤の非劣性が示された。長期投与時の有効性について、4477試験で本剤投与による HbA1c の低下効果は投与78週時まで維持された。日本人における有効性について、いずれの試験においても日本人部分集団と全体集団で一貫した成績が得られ、全体集団で確認された有効性は日本人患者においても期待できると判断した。

1型糖尿病に対する有効性について、Basal-Bolus 療法を実施中の1型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験(4625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 IDeg に対する本剤の非劣性が示された。長期投与時の有効性について、投与52週時までの HbA1c 変化量の推移からは本剤群と IDeg 群とともに有効性が経時的に低下する傾向が認められたが、本剤投与による HbA1c の低下効果は投与52週時まで維持された。日本人における有効性について、日本人部分集団の本剤群における HbA1c 変化量は、投与26週時で全体集団の本剤群と比較して小さく、その後ベースライン値まで上昇して投与52週時まで推移する傾向が認められた。この原因の一つとして、投与終了時にベースラインから HbA1c が1%を超えて上昇するような血糖コントロールが困難な被験者が、日本人部分集団では本剤群に偏って組み入れられたことが考えられ、空腹時血糖、CGMに関する評価項目等の副次評価項目では日本人部分集団と全体集団で同様の傾向であったことも踏まえると、日本人部分集団と全体集団の有効性は、総合的には一貫していると判断した。したがって、全体集団で確認された有効性は日本人患者においても期待できると判断した。

以上より、本剤はインスリン療法が適応となる糖尿病患者において臨床的意義のある有効性を示すものと判断した。

ただし、1型糖尿病患者では IDeg 群と比較して本剤群で有効性が低い傾向が認められ、特に日本人部分集団において HbA1c がベースラインから 1%を超えて上昇した被験者が認められており、1型糖尿病患者の一部では適切な血糖コントロールが得られない可能性が示唆されていること、低血糖等の安全性に関する懸念が示されたこと（審査報告(1)、「7.R.2.3 低血糖」の項を参照）から、1型糖尿病患者への本剤投与に関する特段の注意喚起が必要と判断した（「1.3 臨床的位置付け及び効能又は効果について」の項を参照）。

専門協議において、以上の判断について、日本人1型糖尿病患者においても有効性は期待できるとの判断及び1型糖尿病患者に対する本剤投与に関する注意喚起の必要性も含めて、専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。2型糖尿病患者を対象とした 4477 試験、4478 試験及び 4480 試験、並びに 1型糖尿病患者を対象とした 4625 試験の結果からは、一部の試験で低血糖の発現件数が対照群と比べて本剤群で多かったことを除き、本剤群と対照群で、有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。また、いずれの試験においても、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なかった。

以上の検討に加えて、本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえて、低血糖を含む本剤投与時に注目すべき有害事象に関する適切な注意喚起がなされた上であれば、本剤の安全性は、既存の連日投与の Basal インスリン製剤のように管理可能と判断した。

専門協議において、以上の判断は、専門委員により支持された。

1.2.1 低血糖について

機構は、以下のように考えた。2型糖尿病患者を対象とした 4477 試験、4478 試験及び 4480 試験のうち、4478 試験ではレベル 2 又は 3 の低血糖及び夜間低血糖の発現が IDeg 群と比較して本剤群で多い傾向が認められたものの、4477 試験及び 4480 試験においては本剤群と対照群で低血糖の発現状況は同程度であった。また、いずれの試験でもレベル 3 の低血糖又は夜間低血糖の発現状況に大きな群間差は認められなかった。1型糖尿病患者を対象とした 4625 試験では、IDeg 群と比較して本剤群でレベル 2 又は 3 の低血糖及び夜間低血糖の発現が多く認められた。主要期間に本剤群で認められたレベル 3 の低血糖 47 件のうち 33 件は、1例の被験者で認められたいずれも非重篤の低血糖であったこと等を踏まえれば、レベル 3 の低血糖の発現リスクに本質的な群間差は認められないものと推定できる。また、2型糖尿病患者を対象とした 4462 試験での本剤の過量投与に関する検討において、低血糖の程度と回復までの期間は本剤と IGlax で大きな違いは認められず、本剤の臨床試験においては、一般的な低血糖の対処方法により重大な転帰に至った事象は認められなかった。

以上の状況等から、臨床試験成績からは、既存のインスリン製剤で実施されている低血糖に関する患者指導を含めた対処方法は本剤においても有効であり、適切な注意喚起を行うことで、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者における本剤投与時の低血糖の発現リスクは、既存の Basal インスリン製剤使用時と同様に管理可能と判断した。ただし、添付文書においては、既存の連日投与の Basal インスリン製剤における低血糖に関する注意喚起内容に加えて、本剤投与時には各投与の 2~4 日後に低血糖の発現が

多く認められる旨を注意喚起し、特に 1 型糖尿病患者に本剤を投与する場合は、CGM 等の実施も考慮の上で、慎重に血糖推移のモニタリングをしながら患者の状態を注意深く観察し、適切な血糖コントロールが得られない場合は既存の連日投与の Basal インスリン製剤に切り替えるよう、添付文書及び情報提供資材で注意喚起することが適切と考えた。

専門協議において、以上の判断は、専門委員に支持された。他に、以下の意見も出された。

- ・ 夜間低血糖は患者が自覚しにくく、レベル 3 の低血糖の発現リスクとなることから、対照薬に比較して本剤で夜間低血糖の発現が多かったことを適切に注意喚起する必要がある。
- ・ 血糖変動の大きい 1 型糖尿病患者では低血糖リスクが高いことから、低血糖に関する十分な注意喚起は特に 1 型糖尿病患者において重要である。また、既存の Basal インスリン製剤から本剤への切替え時には低血糖発現の注意が必要であり、CGM 等による血糖モニタリングの強化も有用と考える。
- ・ 本剤は半減期が長いいため、本剤投与により発現した低血糖は遷延する可能性が懸念されることから、低血糖発現後の対処法について、これまでのインスリン療法で行われている低血糖への対応で十分対処可能であるかは、製造販売後においても引き続き情報収集する必要がある。

機構は、以上を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項で以下に示すような注意喚起を行うとともに、臨床試験における低血糖及び夜間低血糖の発現状況について、添付文書の他にも、医療従事者向け資材等を用いて情報提供すること、及び遷延する低血糖の発現状況及びその対処方法について製造販売後調査において情報収集することが適切と判断し、いずれについても申請者は適切に対応した。

[用法・用量に関連する注意] (関連する項目のみ抜粋)

- ・ 特に 1 型糖尿病患者においては、生活様式の変化により血糖値が変動しやすいことから、慎重な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。低血糖を繰り返し発現する場合も含め、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。
- ・ 本剤の投与開始時及びその後血糖コントロールが安定するまでの間は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。また、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や投与スケジュールの調整が必要となることがある。

1.3 臨床的位置付け及び効能又は効果について

機構は、以下のように考えた。臨床的位置付けについて、インスリン療法において注射回数の減少による治療負担の軽減が期待されることから、週 1 回投与のインスリン製剤は、1 型糖尿病患者を含め、インスリン療法が適応となる患者に対する新たな治療選択肢として求められているものとする。

効能・効果について、4477 試験、4478 試験及び 4480 試験の結果から、2 型糖尿病患者において本剤のベネフィットリスクバランスは良好であるとする申請者の説明は妥当である。一方、1 型糖尿病患者を対象とした 4625 試験では、主要評価項目で本剤の有効性は示されたものの、低血糖の発現件数は IDeg 群と比較して本剤群で多く認められ、レベル 2 又は 3 の低血糖を 20 件以上発現した被験者の割合も高く、本剤では良好な血糖コントロールが得られない患者の存在が示唆されている。したがって、1 型糖

尿病患者では、本剤のベネフィットリスクバランスが2型糖尿病患者とはやや異なる可能性があり、特に低血糖を来しやすい1型糖尿病患者に本剤を投与する際には注意が必要である。しかしながら、1型糖尿病患者においても注射回数に関する治療の負担を減らすことに意義はあり、慎重な血糖モニタリングの実施や、適切な血糖コントロールが困難な場合の既存の連日投与のインスリン製剤への変更の検討等、低血糖に関する適切な注意喚起を行った上であれば、本剤の効能・効果を既承認の Basal インスリン製剤と同様に「インスリン療法が適応となる糖尿病」とすることは可能である。

専門協議において、以上の判断は、専門委員に支持された。他に、以下の意見も出された。

- ・ 連日投与の Basal インスリン製剤を投与する必要があるにも関わらず、それが困難な場合がある高齢の1型糖尿病患者に対して、本剤は特に有用であると考えられる。また、インスリン治療が必要な高齢の2型糖尿病患者においても、自己注射及び自己管理が困難である場合もあり、そのような患者に対しても本剤投与により良好な血糖コントロールが可能となり、患者や家族、介護者の負担軽減にもつながることから、有用である。
- ・ 特に2型糖尿病患者では、経口剤ではなく注射剤を導入することに対する心理的な抵抗もあり、インスリン治療の導入が遅れる傾向にあることから、本剤の週1回の投与により連日投与の Basal インスリン製剤と同程度の効果が期待できることは、早期のインスリン導入による良好な血糖コントロールを得るという点からはメリットが大きい。
- ・ 例えばシックデイや内因性基礎インスリン分泌が顕著に低下している場合や著明なインスリン抵抗性状態等病状が不安定な場合等、連日投与の Basal インスリン製剤での治療が望ましい患者も存在すると考えられることから、これらの患者に対しては、本剤ではなく連日投与の Basal インスリン製剤での治療を検討するよう注意喚起を行うことが適切である。

機構は、以上を踏まえ、本剤の効能・効果は既承認の Basal インスリン製剤と同様に「インスリン療法が適応となる糖尿病」とした上で、以下に示す注意喚起を行う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糖尿病

[効能・効果に関連する注意] (関連する項目のみ抜粋)

1型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、低血糖の発現が連日投与の Basal インスリンと比較して本剤で多かった。1型糖尿病患者においては、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、連日投与の Basal インスリン等を用いたインスリン治療を選択することも検討したうえで、本剤の適用を慎重に考慮すること。

[用法・用量に関連する注意] (関連する項目のみ抜粋)

適用にあたっては、本剤の作用特性と患者の状態に留意し、患者の状態が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。

1.4 用法及び用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の用法について、臨床試験成績を踏まえると週1回投与とすることは妥当である。

本剤の用量については、本薬はヒトインスリンアナログであり、インスリン ヒト（遺伝子組換え）と同様に本剤の1単位は6nmolとし、グルコースクランプを用いた臨床薬理試験では、モル用量で補正した1週間あたりの薬力学的作用は、本剤とIGlar（100単位/mL）又はIDegとで概ね同様であった。4478試験及び4480試験では、本剤の開始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倍量と設定されており、同試験において本剤のIGlar（100単位/mL）又はIDegに対する非劣性が示された。また、4477試験及び4478試験における治験薬投与終了時のインスリン投与量は、本剤と対照薬とで大きな違いは認められなかった（審査報告（1）、表92）。Basal-Bolus療法を実施中の患者を対象とした4480試験及び4625試験においては、対照群と比較して本剤群ではBasalインスリンの投与量が多く、Bolusインスリンの投与量が少ない傾向が認められたものの、総インスリン投与量の範囲は本剤群と対照群で大きな違いは認められず、BasalインスリンとBolusインスリン投与量の違いは、本剤が週1回投与の作用プロファイルを示すことが本剤及びBolusインスリンの用量調節に影響した結果と考えられた。

以上より、本剤の1単位は、概ね既存の連日投与のBasalインスリン製剤の1単位に相当すると判断し、本剤の用量は既存の連日投与のBasalインスリンの用量（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）を参考に、初期は1週間に1回30～140単位とすること、維持用量は他のインスリン製剤の投与量を含めた用量として記載すること、及び維持用量は通常1週30～560単位とすることが適切である。また、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との規定を設けることが適切である。

専門協議において、以上の判断は、専門委員に支持された。機構は、用法・用量を以下のとおりと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。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

1.4.1 Basalインスリンの投与を受けていない糖尿病患者における開始用量について

機構は、以下のように考えた。インスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象とした4477試験では、本剤の開始用量は70単位と設定され、IGlar群と比較して本剤群で投与初期（投与0～4週時まで）のレベル2又は3の低血糖の発現頻度、CGMに基づくTIR（血糖値が70～180mg/dL内の時間）の割合等に大きな違いは認められず、本剤を70単位で投与を開始する場合の安全性及び有効性に問題は認められなかった。実臨床においては、本剤の開始用量は、既存の連日投与のBasalインスリン製剤と同様に個々の患者の状態に応じて決定すべきであるが、4477試験の本剤の開始用量は70単位であり、日本人被験者では78例中8例で70単位未満の用量で本剤の投与を開始していたことを踏まえると、Basalインスリンの投与を受けていない糖尿病患者においては、70単位以下を目安に本剤の投与を開始するよう注意喚起する必要がある。

専門協議において、以上の判断は、専門委員に支持された。他に、以下の意見も出された。

- ・ 実臨床においては、連日投与の Basal インスリン製剤の開始用量は一般的に 4～6 単位と設定することが多く、10 単位から開始することは少ない。したがって、本剤を 70 単位から開始することは過量となる可能性があるため、低用量からの治療開始も考慮されるように注意喚起する必要がある。

機構は、以上を踏まえ、以下に示す用法・用量に関連する注意を設定すること、及び医療従事者向け資材等を用いて低用量からの治療開始が考慮されるよう注意喚起することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量に関連する注意] (関連する項目のみ抜粋)

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際には、本剤開始時の投与量は 70 単位以下を目安とし、低用量からの投与を考慮するなど慎重に投与を開始すること。

1.4.2 他の Basal インスリン製剤からの切替え時における用量について

機構は、以下のように考えた。既存の連日投与の Basal インスリン製剤から本剤への切替えにおいて、良好な血糖コントロールを確保するために、4478 試験及び 4480 試験での設定と同様に、連日投与の Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者における本剤の初回投与量を、連日投与の Basal インスリンからの切替え用量（既存の連日投与の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍）の 1.5 倍を目安とすることは妥当である。

また、Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者における本剤への切替え時の初回投与量について、4625 試験では 2 種類の増量幅（ベースラインの HbA1c 等に応じて 1.5 倍又は 2 倍）が設定されていたが、空腹時血糖値の推移等を踏まえると、1.5 倍を目安とすることが適切である。

連日投与の Basal インスリンで治療中の患者において本剤へ切り替える際には、切替え時の空腹時 SMBG 値の推移や増量することによる低血糖のリスクを踏まえ、2 型糖尿病患者では初回投与量の増量を推奨すること、1 型糖尿病患者においては、原則として初回投与量を増量することとし、いずれの患者においても患者の血糖コントロール状況及び低血糖の発現リスクを考慮して初回投与量の増量の可否を慎重に判断する旨を注意喚起することが適切である。

更に、本剤の投与開始時及び血糖コントロールが安定するまでは血糖モニタリングを十分に行うこと、及び既存の連日投与の Basal インスリン製剤と比較して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ことを注意喚起する必要がある。

専門協議において、以上の判断は、専門委員に支持された。

機構は、以上を踏まえ、以下に示す用法・用量に関連する注意を設定することに加え、医療従事者向け資材等において、2 型糖尿病患者と 1 型糖尿病患者のそれぞれにおいて既存の Basal インスリン製剤から切り替える際の適切な投与方法について情報提供することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量に関連する注意] (関連する項目のみ抜粋)

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、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上で慎重に行うこと。

- ① 本剤を1週間に1回投与する投与量は、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。
- ② 連日投与の Basal インスリン製剤から本剤への切り替え時に血糖値が上昇するおそれがある。血糖値の上昇を防ぐため、2型糖尿病患者においては、初回投与時のみ、本剤の投与量を①で示した単位数を1.5倍に増量して投与することが推奨されるが、患者の血糖コントロールと低血糖のリスクのバランスを考慮して増量の必要性を慎重に判断すること。
1型糖尿病患者においては、初回投与時のみ、原則として本剤の投与量を①で示した単位数を1.5倍に増量して投与すること。ただし、患者の血糖コントロール及び低血糖の発現リスクを踏まえ、初回投与量の増量の必要性を慎重に判断すること。
- ③ 初回投与量を増量した場合、2回目の投与の際は、①で示した単位数を投与すること。3回目以降の投与量は、血糖コントロール、低血糖の発現状況等の患者の状態に加えて、本剤の作用特性を考慮して調整すること。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、以下のように考えた。臨床試験の結果から、1型糖尿病患者の一部では、本剤では良好な血糖コントロールが得られない傾向が認められたが、臨床試験の成績からは、上記の患者集団を特徴付ける背景因子は特定できなかった。また、本剤は既存の Basal インスリン製剤とは大きく異なる薬物動態特性を有するため、Basal インスリン製剤に関する既存のデータから本剤の安全性及び有効性を評価することには限界があり、特に本剤のベネフィットとリスクのバランスに影響を及ぼす可能性のある低血糖及び全身性過敏症反応に関するリスクについて、実臨床で使用が想定される様々な患者背景を有する患者に対して十分な症例数での検討はできていない可能性がある。以上を踏まえると、患者背景等とこれらの事象の発現及び血糖コントロールの関係は、本剤のベネフィットとリスクのバランスを製造販売後も引き続き検討する必要がある。また、本剤は既存の Basal インスリン製剤とは用法や用量調節の方法が異なるため、低血糖等のリスクと関係する投薬過誤が懸念されることから、日常診療下での投薬過誤と低血糖の関係を製造販売後に検討することは重要である。したがって、低血糖、全身性過敏症反応及び投薬過誤といった安全性検討事項も含め、患者背景と本剤の安全性及び血糖コントロールの関係について検討するために、申請者の提案する一般使用成績調査を実施することは適切である。

専門協議において、以上の判断は、専門委員に支持された。他に、以下の意見も出された。

- ・ 本剤の薬物動態特性により遷延する低血糖が生じる可能性があることから、特に1型糖尿病患者におけるそのような事象の発現状況や、生じた場合の対処法を情報収集するために、十分な症例数による一般使用成績調査を実施することが適切と考えられる。
- ・ 本薬はアルブミンとの結合・解離によって期待される作用特性が発揮されることから、血中アルブミン濃度が低い肝機能障害合併患者やネフローゼ症候群患者における本剤の安全性及び有効性、また、高アルブミン結合性薬物併用時や遊離脂肪酸の存在下における本剤の安全性及び有効性についても情報収集することが適切である。

以上の検討を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 107 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 108 及び表 109 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 107 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・全身性過敏症反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・投薬過誤（インスリン製剤の取り違い） ・投薬過誤（連日投与の Basal インスリン製剤からの切替え時） ・投薬過誤（既存のインスリン製剤に比べ本剤の濃度が高いことに伴う不適切な使用） 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 108 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、有効性に関する調査・試験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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け適正使用資材の作成及び提供 ・患者向け適正使用資材の作成及び提供 ・市販直後調査による情報提供

表 109 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	インスリン療法が適応となる糖尿病
観察期間	1年間
予定症例数	630例
主な調査項目	患者背景（既往歴、糖尿病の前治療等）、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、有害事象（遷延する低血糖の発現状況を含む）、有効性（HbA1c、空腹時血糖等）、投与遵守状況等

1.6 300 単位製剤の有効期間について

申請者は、審査報告（1）で追加提出予定としていた 300 単位製剤 3 ロットの長期保存試験 30 カ月時点の試験成績を提出し、300 単位製剤の有効期間について、以下のように説明した。長期保存試験において、24 カ月時点までと同様に、30 カ月時点でも ■-UHPLC における親水性関連物質及び疎水性不純物の増加傾向、■-UHPLC における HMWP の増加傾向、m-クレゾール及びフェノールの含量の低下傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。したがって、300 単位製剤の有効期間は、700 単位製剤と同様に、一次容器として、■ゴムを接液面とする積層ゴムディスク付属アルミニウム製キャップ及び■ゴム製プランジャー付きのガラス製カートリッジを用い、専用ペン型注入器による遮光下、2～8℃で保存するとき、30 カ月と設定する。

機構は、提示された 300 単位製剤の有効期間を設定することは可能と判断した。

2. 審査報告（1）の修正事項

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

頁	行	修正前	修正後
3	26-27	結合配列 () 及び伸長配列 () を付加したアミノ酸配列	結合配列 () 及び伸長配列 () を付加したインスリン イコデク前駆体のアミノ酸配列
4	34	本薬の IR への結合による Akt のリン酸化亢進作用が確認された。	本薬の IR への結合による Akt のリン酸化が確認された。
44	表 47	群間差 [95%信頼区間] a),b) 0.02 [-0.11, 0.15]	群間差 [95%信頼区間] a) 0.02 [-0.11, 0.15] b)
47	表 55	群間差 [95%信頼区間] a),b) 0.05 [-0.13, 0.23]	群間差 [95%信頼区間] a) 0.05 [-0.13, 0.23] b)
67	図 6		
89	表 98	「例数」行における腎機能の区分：中等度	「例数」行における腎機能の区分：中等度又は重度

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて承認して差し支えないと判断する。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、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、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・効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

[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。但し、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

略語	英語	日本語
HLT	High level terms	高位語
HMEC	Human mammary epithelial cell	ヒト乳腺上皮細胞
HMWP	High molecular weight protein	高分子タンパク質
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography-radioactivity detection	高速液体クロマトグラフィー-放射能検出法
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IAsp	Insulin aspart	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
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)
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IDeg	— (該当なし)	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)
IDet	— (該当なし)	インスリン デテムル (遺伝子組換え)
IGlar	— (該当なし)	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
IR	insulin receptor	インスリン受容体
■■■■■	■■■■■	■■■■■
LEC	— (該当なし)	後期拡張培養細胞
LOCI	Luminescent oxygen channeling immunoassay	蛍光酵素チャネリング免疫測定
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管系事象
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
■■■■■	■■■■■	— (該当なし)
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
PG _{nadir}	Plasma glucose concentration at nadir	血漿グルコース濃度の底値
PT	Preferred terms	基本語
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationship	(定量的) 構造活性相関
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定
■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■■■■-UHPLC	■■■■■-ultra high performance liquid chromatography	■■■■■超高速液体クロマトグラフィー
<i>S. cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	— (該当なし)
SD	Sprague-Dawley	— (該当なし)
■■■■■-UHPLC	■■■■■-ultra high performance liquid chromatography	■■■■■超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-measured blood glucose	自己測定による血糖
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SPA	Scintillation proximity assay	シンチレーション近接アッセイ

略語	英語	日本語
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素薬
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 drug plasma/serum concentration following drug administration	最高血漿中/血清中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
ZDF ラット	Zucker diabetic fatty rat	－ (該当なし)
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
グリニド	－ (該当なし)	速効型インスリン分泌促進薬
副作用	－ (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－ (該当なし)	アウイクリ注
本薬	－ (該当なし)	インスリン イコデク (遺伝子組換え)