

審査報告書

平成 19 年 7 月 18 日

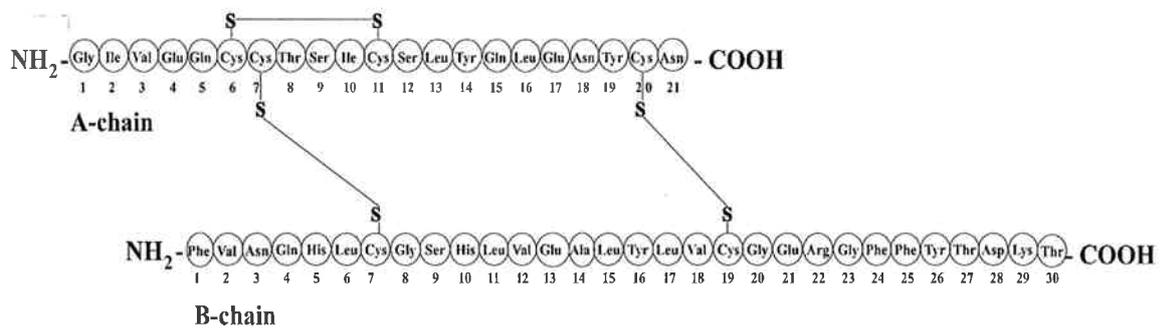
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ノボラピッド注 300 ¹⁾ 、ノボラピッド注 300 フレックスペン ²⁾ 、ノボラピッド注 100単位/mLバイアル ³⁾ 、ノボラピッド30 ミックス注 ⁴⁾ 、ノボラピッド30 ミックス注 フレックスペン ⁵⁾
[一 般 名]	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
[申 請 者]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 12 月 15 日
[剤型・含量]	1 カートリッジ ^{1),4)} 、1 筒 ^{2),5)} 又は 1 バイアル ³⁾ 中 (3mL ^{1),2),4),5)} 、10mL ³⁾)にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) として 300 ^{1),2),4),5)} 単位、1000 ³⁾ 単位を含有する製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	
構造式	別紙
化学名	
(日本名)	ヒトインスリン誘導体の前駆体の化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で産生されるヒトインスリン誘導体の前駆体から得られる B 鎖 28 位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したヒトインスリン誘導体で、51 個のアミノ酸残基 (C ₂₅₆ H ₃₈₁ N ₆₅ O ₇₉ S ₆ ; 分子量: 5825.63)からなるポリペプチド
(英 名)	Polypeptide consisting of 51 amino acid residues (C ₂₅₆ H ₃₈₁ N ₆₅ O ₇₉ S ₆ ; molecular weight:5825.63), which is a human insulin analogue with substitution for proline at position 28 of B chain by aspartic acid, obtained from a human insulin derivative precursor produced in a recombinant cell by expression of a chemically synthesized human insulin derivative precursor gene
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

(別紙)



インスリン アスパルト (遺伝子組換え) の構造式

審査結果

平成 19 年 7 月 18 日

[販 売 名]	ノボラピッド注 300、ノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル、ノボラピッド 30 ミックス注、ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン
[一 般 名]	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）
[申 請 者]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 12 月 15 日
[特 記 事 項]	なし
[審 査 結 果]	

本剤は、原薬の製造方法のみが変更されたものであり、製剤の処方及び製造方法、効能・効果及び用法・用量については、現行製剤と同じである。

提出された資料から、申請製剤（NN2000 原薬を用いて製造されたノボラピッド注及びノボラピッド 30 ミックス注）は現行製剤と品質が同等/同質であることが確認された。さらに、ノボラピッド 30 ミックス注を用いた国内臨床試験により、申請製剤とその同一処方である現行製剤の生物学的同等性が示され、2 型糖尿病患者における安全性及び有効性に大きな違いは認められていないこと、併せて、ノボラピッド 30 ミックス注とノボラピッド注の有効成分は同一であり、ノボラピッド注における製剤の処方及び製造方法は、原体の製造方法変更前後で同一であることが確認されたことから、両製剤とも申請製剤は現行製剤と同等であるとして差し支えないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】 インスリン療法が適応となる糖尿病

【用法・用量】

[販 売 名] ノボラピッド注 300

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4～100 単位である。

[販 売 名] ノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 100 単位/mL

バイアル

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。
通常、成人では、初期は1回2~20単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4~100単位である。

[販売名] ノボラピッド30ミックス注

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では、初期は1回4~20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。

[販売名] ノボラピッド30ミックス注 フレックスペン

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では、初期は1回4~20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。

審査報告 (1)

平成 19 年 6 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ノボラピッド注 300 ¹⁾ 、ノボラピッド注 300 フレックスペン ²⁾ 、ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル ³⁾ 、ノボラピッド 30 ミックス注 ⁴⁾ 、ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン ⁵⁾
[一 般 名]	インスリン アスパルト (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]	平成 17 年 12 月 15 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 カートリッジ ^{1),4)} 、1 筒 ^{2),5)} 又は 1 バイアル ³⁾ 中 (3mL ^{1),2),4),5)} 、10mL ³⁾) にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) として 300 ^{1),2),4),5)} 単位、1000 ³⁾ 単位を含有する製剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	インスリン療法が適応となる糖尿病
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	1) 本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 2~20 単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4~100 単位である。 2),3) 本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4~100 単位である。 4) 本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 3:7 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。 5) 本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 3:7 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食直前

と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。

[特記事項] なし

II. 提出された資料の概要及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ノボラピッド注及びノボラピッド30ミックス注は、有効成分としてインスリン アスパルト（遺伝子組換え）を含有する製剤である。本承認申請は、原薬の製造方法（以下、製法）の変更に伴うものであり、本邦では、現行製法によるノボラピッド注（NN-X14）が超速効型インスリンアナログ製剤として2001年10月に、ノボラピッド30ミックス注（NN-X14Mix30）が食直前投与可能な二相性インスリンアナログ製剤として2003年8月にそれぞれ承認されている。

今般、製剤の安定供給をはかるため、新たな遺伝子発現構成体が構築され、生産性の向上した原薬の製造方法（NN2000製法）が確立されたとして、製造方法変更に伴う製造販売承認申請が行われた。本申請は、原薬の製法変更のみに係るものであり、製剤の処方及び製法、効能・効果及び用法・用量については、既承認製剤と同じである。

なお、海外において、NN2000製法については、2007年5月1日現在、94カ国で承認／認可され、製法変更後のノボラピッド注は76カ国で、また、ノボラピッド30ミックス注は66カ国で販売されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概要>

今般申請された2製剤5品目は、いずれも既承認製剤と同一の販売名であるが、有効成分インスリン アスパルト（遺伝子組換え）（以下、IAsp又は本薬）を、遺伝子発現構成体を変更した新たな生産菌を用いて製造するものである。原薬の生産性を上げるために製造方法が変更された。発現ベクターに組み込まれる遺伝子が増えられたことから酵母組換え体からの分泌物であるIAsp前駆体の構造が現行と異なるが、その後の化学修飾、精製工程を経て得られる原薬は、現行と同等とされている。製法変更前後の同等性については、原薬の構造、特性、実測値、不純物プロファイル、安定性、製造工程における中間体、さらに製剤の苛酷条件での安定性等の試験成績を変更前後で比較することにより評価されている。

製造の恒常性については、原薬のプロセスバリデーション、原薬及び製剤のロット分析等の

試験成績により検討された。分析法バリデーション、製剤開発、製剤のプロセスバリデーション、製剤の安定性等については、現行品の使用経験から、新医療用医薬品としての検討は行われていない。製剤の製法は現行品とほぼ同様であるが、ノボラピッド30ミックス注の製造では添加物（塩酸：pH調節剤）の投入のタイミングの変更に伴い、実験室スケール製剤でプロセスバリデーションが実施された。

1) 原薬

(1) 原薬の特性

新たな製造方法により製造される原薬（NN2000 原薬）の構造について、N 末端アミノ酸配列、アミノ酸組成、分子量（質量分析）、ペプチドマップ、円偏光二色性スペクトル、NMR、受容体親和性、マウス生物活性及び脂肪細胞グルコース取り込みが検討され、理論値又は現行製法で製造される原薬（現行原薬）と比較された。また、一般特性（性状、分子サイズ（SDS-PAGE）、等電点（等電点電気泳動）、UV スペクトル、逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）、サイズ排除高速液体クロマトグラフィー（SE-HPLC）及びイオン交換高速液体クロマトグラフィー（IE-HPLC））についても検討され、NN2000 原薬は現行原薬と同等の結果を示すと説明された。

(2) 細胞基材の起源及び作製

本申請にあたり、現行の生産菌と比較してIAsp前駆体の収率を向上させた*Saccharomyces cerevisiae*生産菌が作製された。NN2000製法で得られるIAsp前駆体は [redacted] ペプチドで [redacted] のアミノ酸からなり、 [redacted] アミノ酸 [redacted]、ヒトインスリンB鎖 [redacted] アミノ酸残基（28位がアスパラギン酸）が、 [redacted] ヒトインスリンA鎖 [redacted] アミノ酸残基と連結している。

発現ベクターであるpAK1214.6.2Dは、 [redacted] DNAフラグメントをライゲーションして作製したプラスミドpAK1214.6.2から、アンピシリン耐性（AMP-R）遺伝子を取り除いて得た。これを現行製法と同じ宿主である*Saccharomyces cerevisiae*株MT663に導入し、イニシャルセルクローン（ICC）を得た。なお、現行製剤における発現系との比較を以下の表に示す。

表 現行製法及びNN2000製法における発現系の比較

	現行製法	NN2000 製法	変更理由
宿主	<i>S. cerevisiae</i> 株 MT663	<i>S. cerevisiae</i> 株 MT663	変更なし
発現プラスミド	[redacted]	[redacted]	[redacted] 役割をする。
	[redacted]	[redacted]	[redacted] を促進する
	[redacted] 配列を持つ N 末端伸長体	[redacted] 配列を持つ N 末端伸長体	[redacted] の効率性を上げるため [redacted] の最適化を行う
	IAsp 前駆体 [redacted] なし	IAsp 前駆体 [redacted] 有する	IAsp 前駆体の [redacted] を改善する
	アンピシリン耐性遺伝子 (AMP-R 遺伝子)を含む	AMP-R 遺伝子を含まない	AMP-R 遺伝子が環境中に広がる潜在リスクを取り除く

(3) セル・バンクシステム、特性解析及び試験方法

セル・バンクシステムは、マスターセルバンク (MCB) 及びワーキングセルバンク (WCB) からなる。MCBはICCの単一細胞から調製し、WCBはMCBの細胞を増殖して得られ、原薬の製造に用いられる。MCB、WCB及び最初に得られたWCBの細胞を培養し実生産スケールの培養[]を行った後、[]細胞 (EPC) について特性解析が行われ、製造期間中のセル・バンクシステムの安定性が確認された。

セルバンクの特性解析として、微生物学的純度、生菌数、確認試験 (遺伝子表現型)、IAsp前駆体確認試験 (HPLC) 及び制限酵素マップが、また、補足試験としてDNA配列、プラスミドコピー数、プラスミド保持率及び菌の同定が設定されている。なお、補足試験については、菌の同定はMCBについてのみ、また、他の試験項目はMCB及びEPCについてのみ実施される。また、MCB及びWCBを作製した後、1年ごとに、微生物学的純度、生菌数、確認試験 (遺伝子表現型及びIAsp前駆体) 及び制限酵素マップを試験項目として安定性試験を実施し、[]°C保存中のセルバンクの安定性を確認するとしている。

微生物学的純度試験の結果、MCB、WCB及びEPCの全てにおいて*S.cerevisiae*以外のコロニーを認めなかった。生菌数は、MCB、WCB及びEPCで、それぞれ[] CFU/mL、[] CFU/mL、[] CFU/mLであった。遺伝子表現型はMCB及びWCBの全コロニー ([]個以上) が陽性を示し、EPCにおいて陽性を示さなかったコロニーは[]%未満であった。IAsp前駆体確認試験 (HPLC) により、MCB、WCB及びEPCのいずれにおいてもIAsp前駆体が産生されることが確認された。制限酵素マップは、MCB及びWCBともにプラスミドの切断パターンは予想されたパターンと一致し、EPCにおけるプラスミドの変異は[]%未満であった。なお、補足試験として行われたプラスミドコピー数は、MCB及びEPCでそれぞれ細胞あたり[]であったが、DNA配列及びプラスミド保持率はMCB及びEPCで同じであった。また、MCBの菌を同定したところ、*S. cerevisiae* Meyen ex Hansenであった。

MCB及びWCBを[]°Cにそれぞれ[]カ月及び[]カ月保存し、微生物学的純度、生菌数、遺伝子表現型、IAsp前駆体確認試験 (HPLC) 及び制限酵素マップについて評価したところ、いずれも、それぞれの許容基準に適合していた。

MCB及びWCBの更新は、通常、それぞれの残数が[]～[]バイアル及び[]～[]バイアルになった時点で実施されるが、製造に対する需要に鑑みて調製される。

(4) 原薬の製造

NN2000原薬は現行原薬と同じNovo Nordisk A/S, Denmarkにおいて製造される。申請製法 (NN2000製法) は、4段階 (Stage 0～Stage 3)、16 Step (Step 1～Step 16) からなり、各段階の終点 (Step 7、Step 11、Step 14) 及びStep 15で得られる沈殿は、中間体として保存可能とされている ((5) 重要工程及び中間体の管理の項参照)。Stage 0 (Step 1～Step 7) では、培養工程 (Step 1～Step 3) で酵母から分泌されるIAsp前駆体を、回収工程 (Step 4～Step 7) において培養液から単離、濃縮する。なお、培養工程において得られるIAsp前駆体は、現行製法で得られ

る前駆体とは構造が異なっている。Stage 1 (Step 8～Step 11)、Stage 2 (Step 12～Step 14) 及び Stage 3 (Step 15及び16) からなる精製工程において、IAsp前駆体を [] により [] に変換し、 [] と [] とし、 [] IAspを得る。Stage 1では [] 後、逆相液体クロマトグラフィー (RP-LC) により添加された酵素 [] 及び [] が除去され、さらにイオン交換液体クロマトグラフィー (IE-LC) により [] 及びその他の目的物質由来不純物を除去して [] 沈殿物を得る (Step 11)。Stage 2では [] 未精製IAspを得、RP-HPLCにより不純物を除去してIAspを単離する (Step 14)。Stage 3は、 [] 及び [] (Step 15) 及び乾燥 (Step 16) からなり、Step 15で得られた沈殿物はStep 16に移行するか [] °Cでポリプロピレン製容器に保存し、Step 16で得られた乾燥原薬は、ポリエチレン製容器に入れ-35°C～-16°Cで保存することとされている。なお、Step 7、Step 11及びStep 14で得られる中間体及びStep 15で得られる沈殿は製造プラントで製造、保存されるため、他の場所へ移送することはないとしている。

(5) 重要工程及び中間体の管理

NN2000 製法において、Step3 (主培養)、Step8 ([] による IAsp 前駆体の [])、Step11 (2 回目の沈殿化及び単離)、Step12 ([])、Step13 (RP-HPLC)、Step14 (3 回目の沈殿化及び単離)、及び Step15 (最終の沈殿化及び単離) が重要工程として位置づけられ、試験項目は以下の表のように設定され管理されている。

表 重要工程の工程内管理

Step	工程/中間体	試験項目
3	接種前の主培養槽の培地	無菌状態の管理
	種培養槽の細胞 (Step 2) を接種後の主培養槽、終了前の主培養槽	培養後の主培養槽の汚染管理、コロニーの同定(連続培養の最終試料)、プラスミド変異 (連続培養の最終試料)
8	[] を用いた前駆体の []	pH、温度
11	Step 10 で得られた画分の沈殿。遠心分離による沈殿物の単離	沈殿の純度
12	0.2 mol/L 水酸化ナトリウムの調製	濃度
	[]	[] と水酸化ナトリウムの割合、温度、時間
13	IAsp の RP-HPLC 精製	負荷量、溶離液の pH、塩化カルシウム、温度、NRV [†]
	画分の採取	画分採取の開始及び終了基準
14	Step 13 で得られた画分の沈殿。遠心分離による沈殿の単離	沈殿の純度
15	Step 14 で得られた沈殿の溶解	時間

NRV[†]: 溶離開始時から画分採取の中間地点までに用いた溶媒がカラム体積の何倍かを示す数

回収、精製工程の Step7、Step11、Step14 及び Step15 で得られる沈殿物 (中間体) について、ポリプロピレン製容器中、 [] °Cにおける安定性が検討され、審査の過程で提出された試験成績により保存期間は、次ページ表のように設定された。なお、保存期間については、安定性試験の結果により延長される予定とされている。

表 中間体の保存

中間体	保存期間 ([] °C)
K2, IAsp 前駆体 (Step 7)	カ月間
K3, [] (Step 11)	カ月間
K4, IAsp (Step 14)	カ月間
K5, IAsp (Step 15)	カ月間

(6) 不純物

NN2000製法と現行製法とでは、IAsp前駆体の構造が異なるため、現行製法と共通する不純物に加え、NN2000製法のみで存在する目的物質由来不純物（新規目的物質由来不純物）が考えられる。他に、工程由来不純物、目的物質関連物質について検討された。

実生産スケールで製造されたNN2000原薬3ロットと現行原薬3ロットについて不純物プロファイルの同等性が検討されている。まず、「不純物プロファイルの比較検討」には、物理的・化学的性質の検討に用いられた試験である① SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動、② 等電点電気泳動、③ UVスペクトル、④ SE-HPLC、⑤ RP-HPLC ([] 条件)、⑥ IE-HPLCの結果が用いられた。また、「不純物含量の比較検討」として、目的物質関連物質及び不純物の含量、工程由来不純物、混入物質及び塩類の実測値の範囲が比較された。その結果、両製法に共通する目的物質由来不純物において、クロマトグラム上わずかな差がみられたが、新規不純物は [] %以下であった。また、各不純物、混入物質、塩類は、NN2000原薬と現行原薬で同等のプロファイルを示した。

これらの結果と、特性解析を比較した結果（(1) 原薬の特性の項 参照）を併せ、申請者はNN2000原薬と現行原薬の品質の同等性が確認されたと説明している。

(7) NN2000製法のスケールアップ

NN2000パイロットスケール原薬由来ノボラピッド注を用いて生物学的同等性試験及び6か月投与試験が実施されたことから、NN2000原薬のパイロットスケールロット及び実生産スケールロットの構造及び物理的・化学的特質について比較された。また、不純物プロファイルについても検討された結果、いずれも同等であることが確認されたと申請者は説明している。

(8) 原薬の管理

NN2000原薬の規格及び試験方法として、性状（目視）、確認試験（ペプチドマップ）、定量法（RP-HPLC、乾燥減量、強熱残分）、純度試験（RP-HPLC<B28 isoAspIAsp、デスアミド、IAsp由来不純物>、SE-HPLC<高分子たん白質>）、乾燥減量（日局）、強熱残分（日局）、生菌数（日局）が設定されている。既承認のインスリン アスパルト ノボ・ノルディスク（承認番号21300AMY00445000）の規格及び試験方法のうち、宿主由来たん白質は工程内管理試験項目とされ、「比活性」及び「窒素含量」は削除された。

(9) 標準品又は標準物質

現行原薬である既承認の「インスリン アスパルト ノボ・ノルディスク」の規格及び試験方法に用いられている標準物質と同一である。

(10) 原薬の安定性

NN2000原薬のパイロットスケール3ロット及びプロセスバリデーションに用いられた最初の実生産スケール3ロットについて、長期保存試験（ $-18^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、成り行き湿度、36か月＜パイロットスケール＞又は18か月＜実生産スケール＞）及び加速試験（ $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、成り行き湿度、12か月）が実施され、現行原薬の実生産スケールの長期保存試験（ $-18^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、成り行き湿度、36か月）及び加速試験（ $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、成り行き湿度、12か月）の試験成績と比較された。試験項目は、HPLC定量法、B28isoAsp IAsp、デスアミド、IAsp関連不純物、高分子たん白質及び乾燥減量とされた。その結果、パイロットスケール、実生産スケールとも、NN2000原薬の長期保存試験成績はいずれも規格の範囲内であり、現行原薬の試験成績と同等と考えられた。また、加速試験成績についても、同等と考えられた。現行原薬においては $-30\pm 5^{\circ}\text{C}$ と $-18^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ における安定性プロファイルが同等であることが示されており、申請者は、NN2000原薬についても $-30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保存が適用できるものと考えている。また、現行原薬が $-35^{\circ}\text{C}\sim -16^{\circ}\text{C}$ で保存するとき60か月安定であることから、NN2000原薬についても同様と考えている。なお、NN2000原薬のパイロットスケール及び最初の実生産スケール3ロットの長期保存試験は、60か月まで継続して実施される予定とされている。

2) 製剤

(1) 製剤及び処方

既承認製剤ノボラピッド注は、IAspを有効成分として100単位/mL含有する水性注射剤であり、ノボラピッド注300、ノボラピッド注100単位/mLバイアル及びノボラピッド注300フレックスペンの3品目が現行製法による原薬を用いて製される製剤として承認されている。また、ノボラピッド30ミックス注は、IAspを有効成分として100単位/mL含有する懸濁注射剤で、溶解性画分とプロタミン結晶画分を3:7の割合で含有しており、ノボラピッド30ミックス注及びノボラピッド30ミックス注フレックスペンの2品目が現行原薬を用いて製される製剤として承認されている。今般、承認申請された製剤は、いずれもNN2000原薬を用いて製されるもので（以下、NN2000製剤）、製法変更前後の原薬で品質の同等性が示され、原薬の変更により製品の安全性及び有効性に影響を及ぼさないとして既承認製剤と同一の品目名で承認申請されている。なお、製剤の処方、容器・施栓系、規格及び試験方法による管理、並びにキット製品（ノボラピッド注300フレックスペン及びノボラピッド30ミックス注フレックスペン）の医療機器部分は、既承認品目と同一である。

(2) 製剤の製造

定期 DNA 合成試験が実施され、いずれも陰性結果が得られている。

がん原性試験について、ヒトインスリンアナログとして長年にわたる臨床経験を持つものにブタインスリンを主とした動物インスリンがあり、その安全性と有効性は広く認められている。本剤のがん原性試験は実施していないが、遺伝毒性試験の結果がすべて陰性であったこと、ラット 52 週間反復投与毒性試験においてみられた乳腺腫瘍の発生率はヒトインスリンと比較して同等又は同等以下であったこと、疫学的調査において女性の乳がんインスリンとの関係についての一貫した成績は得られなかったこと等から本剤の臨床における発がん性のリスクはヒトインスリンを超えるものではないと考察されている。

局所刺激性試験はウサギを用いて皮膚及び眼粘膜で実施されており、いずれも刺激性は認められていない。

抗原性試験はモルモットを用いた ASA 試験、同種 PCA 試験、接触感作性試験及びマウス・ラットを用いた異種 PCA 試験が実施されており、いずれの試験においても陰性の結果が得られている。

類縁物質の毒性に関しては試験を実施せずに反復投与試験等の結果から毒性学的に問題ないものと考察している。

審査センターはラット及びイヌで求められた無毒性量をもとにヒトでの安全性について考察を求めた。申請者より国内臨床第Ⅲ相試験における最高投与量は 87 単位/日であり（資料 494 頁）、ヒトの体重を 50kg として換算すると約 1.7 単位/kg/日、イヌの試験における無毒性量（1.0～4.0 単位/kg）はヒトでの臨床最高用量と同程度であった。しかし、これらの試験では健常イヌを用いており、生理的に必要なインスリンレベルが維持されているところへ本剤を投与しているのに対し、治療のためのヒトにおける本剤の投与は、生理的に必要とされるレベルまでインスリンを補うものである。このことから、イヌの試験において観察された所見は、ヒトでの臨床使用時より高い血中インスリン濃度で発現する変化であると考えられる。また、本剤は血糖コントロールを目的とし、患者ごとに HbA_{1c} や血糖値を指標として投与量を調整しながら使用する薬剤であることから、イヌの反復投与毒性試験において認められた、過剰な薬理作用による毒性変化が、ヒトの臨床使用時に発現する可能性は低いと考えるとの回答が得られ、これを了承した。

審査センターはラット 52 週間反復投与試験の高用量群（200 単位/kg、2 回分割投与/日）で約 6 割の動物が死亡し、途中で投与量及び投与方法を変更しており、また、その後に実施された腫瘍発生率の検討試験では同じ投与量（200 単位/kg、1 回投与/日）にもかかわらず比較的少数の死亡例しか認められていないことから、この差は何に起因するかと考えるのか申請者の見解を求めた。申請者より、52 週反復投与毒性試験と腫瘍発生率検討試験における死亡発生率の差については、52 週反復投与毒性試験の本剤及びヒトインスリン投与群の血中グルコース濃度は対照群の約 30～50%（資料 272

頁、表ニ-10) まで低下し、2回投与によりこの低血糖状態が比較的長時間持続していたと考えられ、一般症状及び剖検所見からも低血糖が死亡原因であると思われる。一方、腫瘍発生率検討試験では血漿中グルコース濃度は測定していないが、1回投与であることから低血糖状態の持続時間は2回投与時に比べ短かったと考えられる。単回投与毒性試験において4000単位/kgを投与しても死亡が発現しなかったことから、血糖降下作用が大きくともその持続時間が短い場合は致命的とはならないことが示唆されており、低血糖状態の持続時間が短かったため52週反復投与試験より腫瘍発生検討試験の方が生存率が高かったものと考えられるとの回答が得られ、これを了承した。

審査センターは、生殖発生毒性試験でみられた胎児に対する影響について、類薬を含め考察することを求めた。インスリンを妊娠動物に投与すると胎児に奇形が認められるとの報告があり、その原因は母動物の低血糖に関連するものであると考えられている。Miyamotoら (Cong. Anom. 17: 31-37, 1977) は、持続型のウルトラレンテインスリンを妊娠ラットに皮下投与した場合、眼球等の異常が観察されたが、その影響は血糖降下作用と持続時間が関与していると記述している。Hannahら (Teratology 4: 135-140, 1971) はプロタミン亜鉛インスリンを妊娠ラットに皮下投与し、胎児を観察したところ、インスリン非投与の絶食群の胎児と比較して、過剰肋骨及び胸椎中心重複の発生頻度が増加したと報告しており、母動物の血中グルコース濃度減少に関連するものと考察している。

Buchananら (J. Clin. Invest. 78: 643-649, 1986) は妊娠ラットに速効型ヒトインスリンを投与し、妊娠12日に体節数、頭臀長、タンパク量、DNA量を測定したところ、無投与対照群の胎児に比べ投与群の胎児は何れも有意に低値を示し、発育の遅れが確認されたと報告している。また、この試験ではブドウ糖投与によりインスリン投与中の血糖値を投与前レベルに維持した群も設けられたが、妊娠12日の体節数、頭臀長、タンパク量、DNA量は対照群と差が認められなかった。インスリン単独投与群と比較すると、血中インスリンは同程度の濃度推移を示していることから、胎児で認められた変化はインスリン自体の作用ではないと記述している。本剤の生殖発生毒性試験(資料

282~288頁参照)で認められた、ラットの胎児の着床前・後死亡率と早期胚死亡の増加、生存胎児数の減少、眼の異常、内臓異常及び腰肋増加等の所見は比較対照であるヒトインスリン投与群で同等又はそれ以上の変化が認められていることから、本剤の催奇形性は各種インスリン製剤で認められたものと同様な性質のものであり、胚や胎児の発育への直接作用ではなく、母動物に生じた低血糖に起因するものと考えられたとの回答が得られ、これを了承した。

審査センターは、がん原性について他のインスリンを含め考察することを求めた。申請者から乳腺腫瘍発生に及ぼすインスリンの影響については、乳腺腫瘍を有するラットにおいてインスリン投与が腫瘍成長を促進すること (Eur. J. Cancer, 6: 346-351, 1970, Cancer Res. 32: 233-238, 1972)、反対にこのラットの膵臓ラ島の β 細胞を破壊するこ

とにより乳腺腫瘍が退縮すること等が報告 (Cancer Res. 32: 226-232, 1972、Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148: 339-343, 1975) されている。一方、インスリンはラット乳腺腫瘍の発生を促進しないとの報告もある (Carcinogenesis 19: 699-702, 1998)。52 週間反復投与毒性試験で、本剤高用量群で自然発生乳腺腫瘍のわずかな増加が認められ、前述の情報を考慮すると、インスリンの腫瘍細胞増殖促進作用が関与している可能性が考えられるが、ヒトインスリン群との間に差はなく、また、腫瘍発生検討試験では、ヒトインスリン投与群のみで乳腺腫瘍のわずかな増加が認められている。すなわち、これら 2 試験では本剤投与群とヒトインスリン投与群で腫瘍発生率に差は認められなかった。さらに国内の臨床第Ⅲ相試験における最高投与量は 87 単位/日で (資料 494 頁、表ト-50 参照)、ヒトの体重を 50 kg として換算すると約 1.7 単位/kg/日となり、本剤高用量群の投与量 200 単位/kg/日は臨床最高用量の約 120 倍に相当する。本剤は血糖のコントロールを目的とし、患者ごとに HbA_{1c} や血糖値を指標として投与量を調整しながら使用する薬剤であることから、ラット反復投与毒性試験のような高濃度曝露による治療が行われることはない。また、中間用量の 50 単位/kg/日、すなわち臨床最高用量の約 30 倍において腫瘍の増加が認められていないことから、臨床使用時にヒトの安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えるとの回答が得られ、これを了承した。

以上の結果より、審査センターは本剤の毒性に関する申請資料について毒性学的に大きな問題は無いものと判断している。

ホ. 薬理作用に関する資料

[¹²⁵I]-ヒトインスリンを用いて、本剤のヒトインスリン受容体に対する結合親和性をヒトインスリンと比較した結果、本剤及びヒトインスリンの IC₅₀ 値は、ヒト肝がん由来の Hep G2 細胞においてそれぞれ 0.98nmol/L 及び 0.93nmol/L、ヒトの受容体を発現させた BHK 細胞 (ハムスター腎細胞由来) から調製した可溶化受容体においてはそれぞれ 11.1pmol/L 及び 10.2pmol/L であった。また、[¹²⁵I]-IGF-I を用いて同様にヒト IGF-I 受容体への結合親和性をヒトインスリンと比較した結果、本剤及びヒトインスリンの IC₅₀ 値は、Hep G2 細胞においてそれぞれ 0.33µmol/L 及び 0.22µmol/L、ヒトの受容体を発現させた BHK 細胞から調製した可溶化受容体においては 0.66µmol/L 及び 0.87µmol/L、ヒト骨肉腫由来の B10 細胞において 0.50µmol/L 及び 0.37µmol/L であった。なお、BHK 細胞から調製した可溶化受容体において、ヒト IGF-I を 100 とした場合の相対値は本剤において約 0.05、ヒトインスリンでは約 0.03 であった。受容体結合後のチロシンキナーゼ活性化能をヒトインスリン受容体を発現させた CHO 細胞を用いて検討したところ、EC₅₀ 値は本剤で 2.16nM、ヒトインスリンで 2.31nM であった。また、本剤の細胞分裂誘発能をヒトインスリンと比較したところ、ヒトインスリンを 100 とした場合の相対活性値は、ヒト乳癌線維芽細胞である MCF-7 細胞においては約 120 (本剤の EC₅₀ 値は 3.78~17.8nmol/L)、ヒト IGF-I 受容体を発現させた B10 細胞において約 58 (本剤

の EC₅₀ 値は 5.72~9.42nmol/L) であった。さらに、本剤による脂肪細胞へのグルコース取り込み促進作用を、マウスの副睾丸脂肪組織から遊離した細胞を用いてヒトインスリンと比較したところ、EC₅₀ 値は本剤で 57.47pmol/L、ヒトインスリンで 57.05pmol/L であった。その他、参考資料によると、本剤のヒトインスリン受容体での結合速度定数は Hep G2 細胞においてヒトインスリンと一致し 3.3×10^5 L/mol・秒であり、解離速度定数は本剤及びヒトインスリンで Hep G2 細胞においてはそれぞれ 0.017/分及び 0.015/分、ヒト受容体発現 CHO 細胞においてはそれぞれ 0.045/分及び 0.055/分であることが示されている。

本剤の血糖低下作用を一晩絶食した雌性ブタを用いて、ヒトインスリンと比較した。0.025 単位/kg を単回静脈内投与したところ、最大作用発現時間は本剤で 16.8±3 分、ヒトインスリンで 18.6±3 分であり、血漿中グルコース濃度の経時変化はほぼ一致した。本剤とヒトインスリンで最大血糖降下度を比較すると、それぞれ 2.15±0.36 mmol/L 及び 2.23±0.15 mmol/L であり、投与後 100 分までの血糖値推移曲線上面積 (AOC₀₋₁₀₀) 値は、それぞれ 71±27 mmol/L・分及び 65±12 mmol/L・分であった。次に 0.1 単位/kg を皮下投与したところ、本剤による血糖降下作用はヒトインスリンに比べ速やかに発現し、最大作用発現時間は本剤で 105±21 分、ヒトインスリンで 145±35 分であった。その際、本剤及びヒトインスリンで最大血糖降下度を比較すると、それぞれ 2.50±0.21 mmol/L 及び 2.29±0.38 mmol/L であり、AOC₀₋₃₀₀ 値は 457±38 mmol/L・分及び 483±78 mmol/L・分であった。また、0.2 単位/kg を皮下投与した場合、本剤及びヒトインスリンの作用を比較すると、最大作用発現時間、最大血糖降下度、AOC₀₋₃₀₀ 値はそれぞれ 80±31 分、3.34±0.53 mmol/L、720±89 mmol/L・分及び 163±87 分、2.88±0.54 mmol/L、715±112 mmol/L・分であり、血漿中インスリン濃度推移を本剤及びヒトインスリンで比較すると、T_{max} 値、C_{max} 値、AUC₀₋₃₀₀ 値はそれぞれ 42±7 分、416±51 pmol/L、58937±5966 pmol/L・分及び 83±68 分、300±98 pmol/L、60114±15684 pmol/L・分であった。一方、自然発症糖尿病モデルである ob/ob C57BL/6J マウスを用い、1 単位/kg の皮下投与により本剤とヒトインスリンで血糖降下作用推移を比較した場合は明確な差は認められなかった。AOC₀₋₂₄₀ 近似値で比較すると、本剤及びヒトインスリンではそれぞれ 722±85 mmol/L・分及び 524±60 mmol/L・分であった。

本剤の類縁物質である B28isoAsp 体、デスアミド体-1、デスアミド体-2 の受容体結合親和性をヒト受容体発現 BHK 細胞から調製した可溶化受容体を用いて検討したところ、相対インスリン受容体親和性はヒトインスリンを 100 とすると、それぞれ約 83、約 90、約 100 であり、相対 IGF-I 受容体親和性は IGF-1 を 100 とすると、それぞれ約 0.03、約 0.05、約 0.07 であった。なお、本剤の相対インスリン受容体親和性は約 92、相対 IGF-I 受容体親和性は約 0.05 であり、ヒトインスリンの相対 IGF-I 受容体親和性は約 0.03 であった。

本剤の一般薬理試験については一般症状及び行動・中枢神経系に及ぼす影響、自律神

経系に及ぼす影響、呼吸・循環器系に及ぼす影響、消化器系に及ぼす影響及び水及び電解質代謝に及ぼす影響が静脈内投与により検討されている。その結果、マウスにおいて1~100単位/kgでエタノール誘発睡眠時間の延長傾向及び死亡率の上昇が認められ、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間も10~100単位/kgで延長させた。その他、100単位/kgでマウスの自発運動量の軽度低下、1単位/kgでブタの心拍数軽度減少、4単位/kgで血圧の軽度低下、10~100単位/kgでラットの尿中総タンパク及びクレアチニンの排泄量の増加、100単位/kgで尿中Na⁺、Cl⁻、尿量の増加が認められたが、循環器系への影響以外は対照として用いたヒトインスリン100単位/kgにおいても同様の変化が認められた。しかし、確認された作用はほとんどヒトインスリンと共通であること及び本剤の皮下投与での用量より高用量であることから考えて、臨床上問題となるものではないと判断された。

審査センターは、ob/ob C57BL/6Jマウスに1単位/kgを皮下投与した場合、本剤とヒトインスリンとの血糖降下作用推移を比較した場合は明確な差は認められなかったことについて考察を求めた。それに対し、薬物動態試験においてもヒトやブタに比較して疎性な皮下組織を有するラット及びイヌはヒトインスリンでも皮下投与により速やかに吸収され、本剤と動態に差が認められなかったことから、マウスにおいても皮膚構造の相違がその原因であると考えられるとの回答がなされた。次に、類縁物質について受容体親和性だけではなく、薬理活性の資料を求めたところ、欧州薬局方のマウス血糖降下法による比較によると、ヒトインスリンの活性を100とした場合、本剤で94.9、B28isoAsp体で92.3、B3Asp体で97.4、B3isoAsp体(デスアミド体-2)で98.3、A21Asp体で119.6であることが示され(B3Asp体 + A21Asp体 = デスアミド体-1)、本剤及びヒトインスリンとほぼ同等の活性を有することが示された。また、一般薬理試験において、ブタ心拍数に対し、ヒトインスリンでは増加傾向、本剤では減少傾向で差が認められたことについて考察を求めた。これに対し、具体的なデータが示され、ヒトインスリンにおいても本剤においても認められた変化は軽度であり、用量依存性もないことから偶発的なものであるとの回答がなされた。

審査センターはこれらの回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料

本剤(非放射能標識体)の血中濃度はヒトインスリン測定用キットによるヒトインスリンラジオイムノアッセイ(RIA)法により測定されている。IAsp血中濃度を算出にあたっては、ヒトインスリン濃度の測定とは異なり、補正が行われている。なお、動物実験では血中IAsp又はインスリン濃度のC-ペプチドによる補正は行われていない。

本剤の動物における薬物動態はラット、イヌ及びブタを用いて検討されている。

ラット、イヌ及びブタにIAspを単回静脈内投与した場合には、約15分以内の $T_{1/2}$ で血漿中から消失し、ヒトインスリン投与時と同様の薬物動態プロファイルを示した。

単回皮下投与では、ラットに本剤（2.0、4.0、6.0 単位/kg）を投与すると、本剤の血中濃度は T_{max} 15 分で C_{max} に達し、半減期 23~24 分で血漿中から消失した。2.0 単位/kg 皮下投与時の生物学的利用率は 82%であった。一方、ヒトインスリンを皮下投与したときにも T_{max} は IAsp と同じ 15 分であり、薬物動態プロファイルには差が認められなかった。イヌに IAsp 及びヒトインスリンを単回皮下投与（0.05、0.1、0.2 単位/kg）した場合においても、 T_{max} は 30~48 分（IAsp）あるいは 40~68 分（ヒトインスリン）であり、両者の薬物動態プロファイルに明確な差が認められていない。

ラット及びイヌとは異なり、ブタに ^{125}I 標識 IAsp 及び ^{125}I 標識ヒトインスリンを単回皮下投与すると、投与部位の放射能残存時間は ^{125}I 標識 IAsp の方が有意に少なく、 ^{125}I 標識 IAsp の方が吸収が速やかであることが示されていた。

ラット及びイヌにおいて、IAsp 及びヒトインスリンを反復投与（ラット 7 日間、イヌ 8 日間）したとき投与初日と投与最終日の薬物動態パラメータは類似しており、薬物動態に蓄積性は認められていない。

ラット及びイヌに ^{125}I 標識 IAsp 1.0 単位/kg を単回皮下投与したとき、放射能は投与後速やかに吸収され、検討したすべての臓器及び組織に分布することが認められた。甲状腺において特に高濃度の放射能の蓄積が認められたが、遊離 ^{125}I 又はペプチド断片が取り込まれたためと推定されている。ラット及びイヌに ^{125}I 標識 IAsp 1.0 単位/kg を単回皮下投与したときの血漿、尿、糞（イヌのみ）、臓器及び組織中の代謝物がラジオクロマトグラフィーにより検討されている。その結果、本剤の代謝は速やかであり、主要な放射能ピークは、遊離 ^{125}I 又は ^{125}I 標識 IAsp、さらには遊離 ^{125}I を取り込んだ内因性タンパク質が異化されたペプチド又はアミノ酸と推定されている。

本剤のタンパク結合率は低く（ヒト血漿タンパク結合率 10%以下）、また血球移行性もわずかしか認められていない。

健常人を対象とした薬物動態試験として、国内における成人男子を対象とした絶食下单回投与試験、摂食下反復投与試験及び海外における成人男子を対象とした単回皮下投与試験が評価資料として提出されている。なお、血中インスリン濃度は C-ペプチド量から算出される内因性ペプチドで補正後の値として評価されている。

日本人健常成人男子に対する薬物動態試験は、速効型ヒトインスリン製剤としてペンフィル R 製剤を対照製剤とし、0.025 単位/kg 及び 0.05 単位/kg の投与量で単回皮下投与試験が実施されている。血中インスリンの T_{max} は、0.025 単位/kg 投与においては、IAsp では 30.8 ± 13.8 分、速効型ヒトインスリンでは 61.3 ± 14.6 分、0.05 単位/kg 投与においては、IAsp では 39.2 ± 18.8 分、速効型ヒトインスリンでは 99.2 ± 53.8 分であり、IAsp 投与の方が有意に短く、また、 C_{max} も IAsp 投与で有意に高値を示した。AUC については、両投与量ともに両剤間で有意差は認められなかった。これらの結果から IAsp は速効型ヒトインスリン製剤に比べて速やかに吸収され、短時間で C_{max} に達することが示されたと申請者は結論している。

日本人健常成人に対する IAsp の摂食下反復投与試験 [毎食直前に 1 日 3 回、6 日間 (投与量 : 1 単位/回、2 単位/回、4 単位/回 : 各 2 日間)] が実施され、薬物動態を検討されている。AUC 及び C_{max} は投与量の増加に伴い有意に上昇したが、血中 IAsp 濃度の T_{max} は、用量間で差を認めず、ほぼ一定の値約 38 分を示した。申請者は IAsp 投与を実施しない場合の内因性インスリン濃度の T_{max} の平均値は 63.8 分であったことから、食直前投与においても、IAsp は生理的なインスリン分泌に遅れることなく速やかに吸収され、 C_{max} に達するものと考察している。

海外においても健常成人 (コーカシアン) 男子を対象とした単回皮下投与試験が 0.1 単位/kg で実施されている。本薬物動態試験の主要評価項目である平均体内滞留時間 (MRT) は IAsp で 149.2 ± 25.5 分、速効型ヒトインスリンで 216.8 ± 30.3 分を示し、有意に IAsp の MRT が短縮していた。またその時の IAsp 及び速効型ヒトインスリンの T_{max} はそれぞれ 51.8 ± 23 分及び 144.8 ± 93.3 分であり、また C_{max} はそれぞれ $40.9 \pm 11.2 \mu$ 単位/mL 及び 17.5μ 単位/mL であったことから、海外試験においても IAsp は速効型ヒトインスリンよりも速やかに吸収され、高い血中濃度に達することが明らかとされている。

国内において、インスリン治療歴のないインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者 11 例を対象に薬物動態試験が実施され、2 剤 3 期のクロスオーバー法により、1 日 3 回毎食前に IAsp (食直前投与) 又は速効型ヒトインスリン (食事 30 分前投与) を 1 回 4 単位 (12 単位/日) 投与したときの薬物動態が比較検討されている。食事開始直後から食後 120 分までの血中インスリン濃度が測定され、 C_{max} は IAsp 投与が速効型ヒトインスリン投与よりも有意に高値を示した。一方、 T_{max} については、両剤の間で統計的な有意差は認められていないが、申請者は T_{max} に差が認められなかった原因として、朝食後の採血ポイントの間隔が広いことに起因すると考察している。

参考資料として、海外で実施した健常人及び糖尿病患者における下記の臨床薬理試験が提出されている。

- ① グルコースクランプ法施行下で IAsp と速効型ヒトインスリン製剤の単回皮下投与で健常成人を対象に検討された。MRT 及び T_{max} が IAsp は有意に短縮され、本条件下においても、IAsp は速やかに吸収されることが示された。
- ② グルコースクランプ施行下 IAsp の投与部位の違いによる臨床薬理試験が実施された。 T_{max} 及び C_{max} に関しては投与部位 (三角筋、腹部、大腿部) の違いによる有意な差は認められていないが、AUC 及び MRT に関しては、大腿部投与は腹部投与に比べて C_{max} は有意に低く、MRT は有意に高いことが示された。
- ③ 1 型糖尿病患者を対象とした IAsp (食直前投与) と速効型ヒトインスリン (食直前あるいは食前 30 分投与) とのクロスオーバーによる臨床薬理試験が、0.15 単位/kg の投与量で実施された。その結果、IAsp 投与の血中インスリン濃度の C_{max} 及び AUC は、速効型ヒトインスリンの投与時期に依存せず、有意に高いことが示された。

- ④ 小児 1 型糖尿病患者を対象に、IAsp と速効型ヒトインスリン製剤とのクロスオーバー法により単回投与時の薬物動態が検討された。血中インスリン濃度の C_{max} 、AUC 及び T_{max} の結果から、小児における IAsp の薬物動態は、成人を対象とした場合と同様、IAsp はより速やかに吸収され、高い C_{max} に達すると申請者は結論している。主要評価項目である C_{max} について、年齢グループ（6～12 歳、13～17 歳）ごとで年齢による効果が認められた。本臨床薬理試験においては体重 kg あたりの投与量設定が行われていることから、年齢効果の原因については明らかにされていない。

IAsp は、第Ⅲ相試験の開始前に製造方法が変更されている。これに伴い製剤の処方も変更したため、生物学的同等性試験が海外で実施された。血中インスリン濃度は 23 例を対象に解析した結果、投与後 10 時間までの AUC 及び C_{max} についての旧処方製剤に対する新製剤の比の 90%信頼区間はそれぞれ (0.68, 1.03) 及び (0.72, 0.96) であり、生物学的同等性ガイドラインの基準である 80～125%の範囲外であった。しかしながら、解析対象症例中の 2 例は、新製法・新処方の IAsp の血中インスリン濃度が著しく低く、規定された用量が投与されなかったと申請者は考察し、当該 2 例を除外した追加解析が実施されたところ、AUC 及び C_{max} について、比の 90%信頼区間はそれぞれ (0.91, 1.09) 及び (0.88, 1.01) を示した。これらの結果から、新旧両製剤は生物学的に同等であると考えられると申請者は結論した。

審査センターは新旧両製剤の生物学的同等性試験の解析に関して、血中インスリン濃度が低値を示した 2 症例を除外した詳細な理由を尋ねた。申請者は、除外した 2 症例に使用したカートリッジ製剤のピストンの移動距離を検証したところ、この 2 症例は他のケースに比べて著しく短いことから、規定用量が正しく注入されなかったと推定したと回答した。注入が正確に実施されなかった理由として、本剤は新しいカートリッジを用いる場合にはカートリッジ内の空気抜きを行う必要があるが、投与者が不慣れのため、適切に実施されなかった可能性があるとして述べた。審査センターは本回答を了承した。

審査センターは IAsp の異化がヒトインスリンと差があるか尋ねた。これに対して申請者は下記の回答をした。ヒトインスリンの異化酵素として Insulin-degrading enzyme (IDE)、glutathion insulin transhydrogenase (GIT) 及び 高分子型 insulin degraded enzyme 等が関与するが、ヒトインスリンの開裂部位については、例えば IDE ではヒトインスリン A 鎖の A13-A14 位及び A14-A15 位並びにヒトインスリン B 鎖の B9-B10 位、B13-B14 位、B16-B17 位及び B25-B26 位が開裂部位である。IAsp はヒトインスリン B 鎖 28 位のプロリンをアスパラギン酸に置換したものであり、タンパク質としての三次元構造がヒトインスリンと比べ大きな差異があるとは考えがたいこと並びに IAsp の置換部位は上記の開裂部位とは位置が異なることから開裂への影響は想定しがたく、IAsp もヒトインスリンと共通の酵素により異化されると考えられると回答した。審査センターは本回答を妥当と判断した。

審査センターは IAsp とヒトインスリンの皮下投与試験における薬物動態の種差につ

いて尋ねた。これに対して、イヌ及びラットは皮下脂肪が少ないため、IAsp 及びヒトインスリンは速やかに拡散し吸収されるために、両者の動態に差が認められなかったが、ブタ及びヒトは皮下脂肪が厚いため両者の動態に差が観察されたと考察した。審査センターは本回答を了承した。

ト. 臨床試験成績に関する資料

糖尿病の病型分類の記載は、申請資料 及び回答中で「IDDM」、「NIDDM」、「1 型糖尿病」、「2 型糖尿病」、「I 型糖尿病」、「II 型糖尿病」等が混在し使用されている。申請資料 、回答中の記載については、病型の記載をそのまま踏襲した。また、審査センターの意見については、1999 年の日本糖尿病分類に従い 1 型糖尿病、2 型糖尿病を基準とした。

提出された臨床試験成績の概略

(1) 第 I 相試験 () : 国内試験)

国内における第 I 相試験として、健常成人男子を対象とした絶食下单回投与試験及び摂食下反復投与試験 が実施された。

1) 絶食下单回投与試験

健常成人男子 24 例を対象に、速効型ヒトインスリン製剤を対照とし、非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー法による絶食下单回投与比較試験が施行され、本剤の安全性、薬物動態及び薬理作用が検討された。

安全性については、0.025 単位/kg と 0.05 単位/kg を単回皮下投与した結果、関連性を否定できない有害事象は 3 件（本剤群：2 件、速効型ヒトインスリン群：1 件）であり、その他臨床上問題となる臨床検査値異常変動や所見は認められなかった。

薬物動態及び薬理作用についてはへ項に示した。

2) 摂食下反復投与試験

健常成人男子 8 例を対象に、非盲検無作為化法による 6 日間の反復投与試験が施行された。本剤を毎食直前に 1 日 3 回、6 日間（投与量：1 単位/回、2 単位/回、4 単位/回：各 2 日間）投与したときの薬物動態、薬理作用及び安全性が検討された。有害事象として 2 例 6 件を認めたが重篤な有害事象は認められなかった。1 例に軟便が認められた。また、1 例の被験者は有害事象が 4 件発現し、治験を中止したが、これらの事象は感冒が原因と考えられた。その他、臨床上問題となる臨床検査値異常変動や所見は認められなかったことから、本治験における投与量の範囲での安全性には問題がないと考えられた。

薬物動態及び薬理作用の検討については、へ項に示した。

以上の結果より、第 I 相試験に用いた投与量において、本剤の期待される薬物動態及び薬理作用が確認され、本剤の食直前投与により既存の速効型ヒトインスリン製剤の食事 30 分前投与と同様の血糖コントロールが期待された。安全性については問題となる所見は認められなかったことから、前期第 II 相試験に移行した。

(2) 前期第 II 相試験 () : 国内試験)

前期第 II 相試験として、インスリン治療歴のない NIDDM 患者を対象とした薬物動態、薬理作用及び安全性の検討 ()、並びに NIDDM 患者、IDDM 患者における速効型ヒトインスリン製剤から本剤への切換え試験 () の 2 試験が行われた。

1) NIDDM 患者を対象とした薬物動態、薬理作用と安全性の検討

インスリン治療歴のない NIDDM 患者 11 例を対象に速効型ヒトインスリン製剤を対照とした非盲検 2 剤 3 期クロスオーバー試験が施行された。

血糖降下作用に関する評価として、空腹時血糖値、食後 1 時間血糖値及び食後 2 時間血糖値より血糖応答状態を評価した結果、対象症例が 1 群 5 例と少数であり検出力が低かったことから、統計的な有意差は認められなかったが、本剤の食直前投与により、速効型ヒトインスリンの食事 30 分前投与と同様の血糖コントロールが得られることが示唆された。

安全性については、有害事象は計 2 例 7 件 (軽度の自他覚症状 : 2 例 3 件、臨床検査値異常変動 : 1 例 4 件) 報告されたが、いずれについても治験薬との関連はないと判断された。

薬物動態、薬理作用についてはへ項に示した。

2) NIDDM 及び IDDM 患者における本剤の開始用量の探索的検討

速効型ヒトインスリン製剤で治療中の NIDDM 患者及び IDDM 患者 25 例を対象として、本剤の食直前投与への切換え試験 (条件付き用量漸増法による非盲検無作為化試験) が実施された。用法・用量は投与開始時、前治療期の速効型ヒトインスリン製剤の 1 日量の 75% を前治療に近い比率に各食前に配分し、血糖コントロールが不十分なときには増量とされた。維持量に達したと判断されたのち当該用量で 4 週間以上の観察を行った後、投与期間 8 週間とされ、本剤の患者での有効性、安全性の検討が行われた。

有効性について、HbA_{1c} は、投与開始時 7.53%、8 週間投与終了時 7.64% であり、開始時と終了時の平均値の差は 0.11% と投与前後で同様の値を示した。空腹時血糖値は投与前後で同様の値を示した (投与開始時 : 187.7mg/dL、投与後 8 週 : 190.1mg/dL)。食後 2 時間血糖値に投与前後で統計的有意差は認められなかったが、低下が確認された (投与開始時 : 181.1mg/dL、投与後 8 週 : 149.3mg/dL)。

安全性について、有害事象は13例35件に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は10例に計20件（低血糖9例17件、胸やけ、尿糖及び血清コレステロール上昇各1件）報告された。低血糖は比較的高頻度に発現したが、その程度はいずれも軽度であり、特に問題となるものではなかった。概括安全度については、安全であると評価された症例が25例中13例（52.0%）を占め、残り12例についても「ほぼ安全」と判定された。

本試験では、開始時の本剤の投与量を前治療期の速効型ヒトインスリンの75%量と減量し、その後4週間を漸増期間とした。投与量について検討した結果、前治療期の速効型ヒトインスリンに対する投与後8週の本剤の投与量の比は約1.07であり、本剤の維持量は速効型ヒトインスリンとほぼ同量であると考えられた。

以上、前期第Ⅱ相試験より、1) 本剤は、食直前投与によって、従来の速効型ヒトインスリンの食事30分前投与と同様な血糖コントロールが得られる。2) 本剤は新規にインスリン治療を開始する患者あるいはインスリン治療を開始して間もない患者においても、速効型ヒトインスリン製剤と同様に使用することが可能である。3) NIDDM患者及びIDDM患者を対象に行った本剤の食直前投与への切換え試験では、本剤で治療を開始する際には、速効型ヒトインスリンから同量で安全に切換えることが可能であることが確認されたとされた。

臨床試験計画の見直し

1998年2月に海外の臨床試験成績を国内に適用する「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」のICHガイドライン（E5、step4）が発行されたことを受けて、国内における前期第Ⅱ相試験の終了時に臨床試験計画の見直しが行われた。その結果、海外では既に第Ⅲ相試験が実施されており、特に問題となる副作用も発現していないこと、インスリン療法は患者個々に投与量を設定すること、既に国内前期第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験等から速効型ヒトインスリン製剤から本剤に切換える場合、本剤の投与量は同量で問題ないことが確認されていたこと等から、投与量設定を目的とした後期第Ⅱ相試験を改めて国内で実施する必要はないとされた。しかしながら、既に実施されていた第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ相試験（2試験）をブリッジング試験とするには、現時点では日本と海外とでは食事療法に対する考え方が異なること、また日本では目標とする血糖コントロールがより厳格であること等より困難と考えられた。また、第Ⅲ相試験として日本人において安全性プロファイルが確認できる期間の治療試験を実施する必要があると考えられた。そこで、第Ⅲ相試験として、海外で実施された第Ⅲ相比較試験に準じてBasal-Bolus療法を実施中のIDDM患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を検討する試験が計画された。本試験結果を海外の同様の試験成績と比較し、国内と海外での試験成績に相違がなければ、国内の第Ⅲ相試験の例数が限られているこ

とを補う目的で、海外での多数例での本剤の有効性と安全性、さらに1年の長期安全性試験成績を国内に適用することが可能と考えられた。

(3) 国内第Ⅲ相試験

1) Basal-Bolus療法を実施中のIDDM患者における速効型ヒトインスリン製剤を対照薬とした非盲検無作為化群間比較試験

第Ⅲ相試験として、追加分泌相当インスリン（追加インスリン）を速効型ヒトインスリン製剤の食事30分前投与から本剤の食直前投与に切替えたときの有効性及び安全性を検討するため、速効型ヒトインスリン製剤との非盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験が施行された。Basal-Bolus療法を実施中の12歳以上のIDDM患者214例を対象とし、投与期間は24週間とされた。

有効性（血糖コントロール）について、インスリン治療を24週間（約6カ月間）実施した結果、本剤投与群のHbA_{1c}は投与開始時7.51%、投与終了時7.36%と低下が認められたが、速効型ヒトインスリン投与群ではそれぞれ7.57%及び7.59%とほぼ同様の値を示した。主要評価項目である投与開始時と投与終了時のHbA_{1c}の変化量は、本剤投与群では-0.15%、速効型ヒトインスリン投与群では0.02%であり、変化量の差は-0.17%であった。差の95%信頼区間は（-0.40、0.06）であり、信頼区間の上限は非劣性の許容限界として定められた0.6%未満であったことから、本剤の速効型ヒトインスリン製剤に対する非劣性が示された。また、食後90分血糖値については、速効型ヒトインスリン投与群と比較して、本剤投与群で投与開始時から投与後24週の変化量（低下量）が有意に大きかったことから、本剤は食後血糖の上昇に対する効果が高いと考えられたとされた。

インスリン投与について、投与開始時及び投与終了時の変化量は、追加インスリン投与量、基礎インスリン投与量及び1日総インスリン投与量において、本剤投与群で有意に高値を示した。これは、本剤の作用時間が短いことから、本剤による治療においてはインスリン投与量の増加が必要になったためと示唆されるが、本剤は患者ごとに投与量を調整するインスリンアナログ製剤であり、投与量を増加したことにより低血糖症状の発現が増加することもなく、本剤の食直前の投与により良好な血糖コントロールが得られたことから、臨床上問題となる増量ではなかったと考えられるとされた。

安全性について、本剤の薬剤効果に起因する低血糖及び低血糖症状の発現が多く認められることが予想されたため、有害事象の器官分類の1項目として、「低血糖症状」のカテゴリー（器官分類）が設けられた。両剤の低血糖の発現頻度を比較した結果、本剤投与群における低血糖の発現数は53例（37.1%）404件、速効型ヒトインスリン投与群では25例（41.0%）122件であり、総暴露期間（本剤投与群/速効型ヒトインスリン投与群：3,401週/1,495週）を考慮した発現件数は、本剤投与群で多かった。しかし、自覚症状として報告された「低血糖」に振戦、多汗等の低血糖の諸症状を含めた「低

血糖症状」の器官分類における総数では、本剤で 67 例 (46.9%) 550 件、速効型ヒトインスリン 33 例 (53.2%) 261 件と、発現頻度は本剤投与群においてやや低く、総暴露期間を考慮した発現件数は同程度であった。重篤な有害事象として判断された低血糖は、本剤投与群 2 例 2 件 (低血糖及び低血糖性昏睡)、速効型ヒトインスリン投与群で 2 例 2 件 (低血糖及び低血糖性反応) 報告されたとした。

有害事象は本剤群及び速効型ヒトインスリン投与群でそれぞれ 102 例 (71.3%) 734 件及び 47 例 (75.8%) 348 件であった。このうち重篤な有害事象の発現率は、本剤投与群では 5 例 (3.5%) 6 件、速効型ヒトインスリン投与群では 3 例 (4.9%) 3 件と同程度の発現率であり、内容では低血糖に関連した事象が多かった。アレルギーに関連した有害事象の検討では、両群間に違いは認められず、ヒトインスリンアナログ製剤である本剤によりアレルギー症状の発現頻度が高くなることはないと考えられた。その他、有害事象、臨床検査、バイタルサインにおいても、本剤投与群は速効型ヒトインスリン投与群と同様のプロフィールを示し、特記すべき差異は認められなかった。抗体に関して、投与開始時から投与終了時まで大きな変動は認められず、投与開始時から投与後 24 週までの変化量については両群間で統計的な有意差は認められなかったとされた。

海外臨床試験成績を国内に適用できると判断した理由

インスリンあるいはインスリン受容体、その後のシグナル伝達には人種差はなく、インスリン注射療法は患者個々に投与量が設定され、速効型インスリン製剤の使用法、特に強化インスリン療法は国内外で同様であるとされた。また、本剤の国内で実施した IDDM 患者を対象とした Basal-Bolus 療法における第Ⅲ相比較臨床試験成績と海外の 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相比較試験成績は、有効性の評価項目及び安全性の評価項目で類似した結果が得られたことから、海外で実施された本剤の第Ⅲ相試験は国内における本剤の有効性、安全性評価に適用できるとされた。IAsp 及びヒトインスリンに対する抗体並びに IAsp-ヒトインスリン交叉抗体については、国内試験では 24 週間 (約 6 カ月間) の試験期間中変動は認められなかったが、海外試験においては交叉抗体は投与後 12 週に上昇が認められ、その後経時的に低下する推移を示した。しかしながら、散布図から検討した結果、抗体と血糖コントロール (HbA_{1c}) 及びインスリン投与量には相関は認められず、海外臨床試験で認められた交叉抗体の上昇は臨床的に問題となるものではないとされた。なお、国内第Ⅲ相比較臨床試験成績は延長試験を実施中であり (本剤の承認時まで継続して実施する予定)、安全性データはさらに蓄積される予定である。また、海外における健常成人男子を対象とした単回投与試験の結果を用いて、薬物動態及び薬力学パラメータについて、国内外の試験の結果が比較された。

以上のことから、欧州及び米国で実施した第Ⅲ相試験 3 試験

と の投与期間を 6 カ月延長した試験 が本剤

の有効性及び安全性の評価資料とされた。

(4) 海外第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験 3 試験 は、1 型糖尿病患者を対象とし、いずれも投与期間 6 カ月、主要評価項目を HbA_{1c} とした非盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験とした。 の延長試験 では、投与期間を 6 カ月間延長し、有効性及び安全性を検討した。

1) 1 型糖尿病患者を対象とした欧州及び米国 6 カ月間投与試験

1 型糖尿病患者を対象として欧州及び米国でそれぞれ長期投与試験が非盲検無作為化法による実薬対照並行群間比較試験として施行された (本剤投与群 : 707 例、速効型ヒトインスリン投与群 : 358 例、及び 本剤投与群 : 596 例、速効型ヒトインスリン投与群 : 286 例)。

有効性について、インスリン治療を 6 カ月間実施した結果、主要評価項目である HbA_{1c} は、欧州長期投与試験では本剤投与群及び速効型ヒトインスリン投与群において、それぞれ 7.88% 及び 8.00%、米国長期投与試験では 7.78% 及び 7.93% であり、本剤投与群において有意に低値を示した (各々、変化量は、-0.12% 及び -0.15%)。投与後 6 カ月における 8 測定点の血糖値 (朝食前、朝食後 90 分、昼食前、昼食後 90 分、夕食前、夕食後 90 分、就寝前、深夜 2 時) の検討では、食後 90 分血糖値は速効型ヒトインスリン投与群に比較して有意に低値を示し、また食後血糖値の変動量は本剤投与群において少なかった。インスリン投与量に関する検討では、基礎インスリンに対する追加インスリンの投与量比の変化量が、本剤投与群で有意に低値を示し、1 日総インスリン投与量の変化量は本剤投与群で有意に高値を示した。これは、本剤の作用時間が短いことから、本剤による治療においては基礎インスリン投与量の増加が必要となったと示唆されるが、基礎インスリン投与量を増加することにより、低血糖の発現頻度が増加することもなく、本剤の食直前の投与により良好な血糖コントロールが得られたことから臨床上問題となることではないと考えられた。

低血糖に関する検討では、実施国、観察期間の低血糖の発現件数、治験薬の暴露期間、有意差が認められた患者背景因子を加味した統計モデルで両剤の発現頻度を比較し、重大な低血糖 (第三者の処置あるいはグルカゴン/グルコース投与を要したもの) の発現する相対危険を検出した結果、統計的な有意差は認められなかったが、1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験では、本剤投与群における低血糖発現の相対危険は、速効型ヒトインスリン投与群より低いと考えられた。

安全性においては、有害事象、臨床検査、バイタルサインのいずれにおいても本剤投与群は速効型ヒトインスリン投与群と同様のプロフィールを示した。有害事象の大部分

は、軽度であり、治験薬との関連性は、「なし」あるいは「不明/判断保留」と判定された。「関連あり」又は「可能性あり」と評価された有害事象の多くは、低血糖に起因すると考えられる症状であった。欧州長期投与試験では、本剤投与群の1例が治験期間中に心筋梗塞で死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現率は、欧州長期投与試験では本剤投与群では4%、米国長期投与試験では5%、速効型ヒトインスリン投与群ではそれぞれ6%及び5%と同程度の発現率であり、頻度の高かった事象は、両試験とも低血糖及び低血糖性昏睡であった。

アレルギーに関連した有害事象の検討においても両群間に違いは認められず、本剤によりアレルギーに関連した有害事象の発現頻度が高くなることはないと考えられた。

抗体に関しては、本剤投与群で IAsp-ヒトインスリン (HI) 交叉抗体の上昇が認められた。投与後6カ月の交叉抗体は、投与開始時と比較して、速効型ヒトインスリン投与群では変化がないかあるいは低下がみられたが、本剤投与群では上昇し、両群間で有意差が認められた。しかし、交叉抗体の変化量について臨床的影響を検討した結果、抗体の上昇と血糖コントロール (HbA_{1c}) 及びインスリン投与量との間に関連は認められず、臨床的に問題となる変動であるとは考えられなかった。

英国において実施した治療満足度調査の結果では、本剤投与後6カ月の全般的な満足度は、速効型ヒトインスリン投与群と比較して高かった。

2) 1型糖尿病患者における長期投与延長試験：12カ月間投与

米国における6カ月間長期投与試験に参加した1型糖尿病患者のうち、試験を継続する意思のある被験者を対象として (本剤：494例、速効型ヒトインスリン：220例)、当該試験と同様の割り付けで長期投与延長試験が行われ、12カ月間投与における有効性及び安全性が検討された。

有効性について、HbA_{1c}は、投与後6カ月以降も本剤投与群及び速効型ヒトインスリン投与群ともに同様の値が維持され、投与後12カ月においても投与後6カ月と同様に速効型ヒトインスリン投与群に対し本剤投与群における統計的な有意差が確認された。投与後12カ月の本剤投与群及び速効型ヒトインスリン投与群のHbA_{1c}は、7.78%及び7.91%であり、投与後12カ月における両群のHbA_{1c}の差は-0.14%であった。8測定点の血糖値及び食後血糖値変動量から評価した投与後12カ月後の血糖プロフィールの比較では、投与後6カ月と同様に本剤投与群において良好な血糖コントロールが得られ、低血糖の発現頻度が本剤投与群で高くなることはなかった。インスリン投与量については、基礎インスリン投与量及び1日総インスリン投与量の変化量は本剤投与群で有意に高値を示した。これは、投与後6カ月においても認められたことであり、本剤の作用時間が短いことから、基礎インスリンの必要量が増加し、これが1日の総インスリン投与量の増加につながったと考えられる。安全性については、12カ月間の投与においても本剤投与群は速効型ヒトインスリン投与群と同様のプロフィールを示し、長期投与にお

ける安全性に問題はないと考えられた。抗体の検討では、本剤投与群において投与開始後 3 カ月までに認められた交叉抗体の上昇は、以降経時的に低下し、投与後 12 カ月には投与前値に復し、投与開始時から投与後 12 カ月までの変化量では、交叉抗体、IAsp 及び HI 特異抗体のいずれも両群間で統計的な有意差は認められなかった。

以上のことから、12 カ月間の投与においても 6 カ月間投与において得られた良好な血糖コントロールが維持され、安全性についても問題はないとされた。

3) 2 型糖尿病患者を対象とした 6 カ月間投与試験（海外；米国、 ）

2 型糖尿病患者を対象とした 6 カ月間投与試験が非盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験として施行された。本剤は、糖尿病患者において、Basal-Bolus 療法施行時、食直前投与で速効型ヒトインスリン製剤の食事 30 分前投与と同様の血糖コントロールが得られ、安全性も同様であった。

審査センターにおける審査の概略

(1) 有効性の評価について

1) 本剤と速効型インスリンの切換えについて

審査センターは、本剤は速効型インスリンのように食前 30 分前ではなく食直前に投与することができ、利便性で従来のものに優れると考えられるが、国内試験では本剤において基礎インスリン投与量、追加インスリン投与量ともに対照薬に比し増加していることに関し、本剤に切換えを行う際の投与量に対する配慮及びその他の危険性について尋ねた。

これに対し申請者は、国内第Ⅲ相試験において、従来のヒトインスリン製剤による Basal-Bolus 療法から本剤を用いた Basal-Bolus 療法に切換えた場合に、追加インスリン及び基礎インスリン投与量ともにわずかではあるが有意な増加がみられた（増加量：追加インスリン 2.9 ± 5.9 単位/日、基礎インスリン 1.0 ± 2.3 単位/日、いずれも Mean \pm SD）。これは本剤の特徴として立ち上がりが高く持続時間が短いため速効型ヒトインスリンでは食間まで十分効果が持続していたが、本剤では食間の効果減弱を補うために増量が必要になり、基礎インスリンについても同様に、夕食前の本剤投与により持続時間が短くなった分を補うためにわずかな増量が必要となったと考えられる。しかしながらこの増加は投与後 12 週までが顕著であり、その後はほぼ安定化した。このことから、投与量の増加はインスリン製剤切り替えに伴う切り替え後数週間から数カ月の血糖コントロール調整の結果であると回答した。そのうえで切換え時には基本的にいずれも原則的に前治療と同量とすることで問題はなく、その後の投与量の調整により血糖コントロールが可能であったとした。また、切換え初期にはインスリン投与量の増量が必要となる場合があることをふまえ、「用法・用量に関する使用上の注意」の項には、「本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、

初回の投与から数週間あるいは数ヵ月必要になる」旨の記載を設けたと回答した。

審査センターは、試験期間中にインスリン投与量に切換え前後で有意な差が生じていることもあり、既存のインスリン製剤と同等とはいえないが、既存のインスリン製剤の投与量を切換え時の投与量の目安とし、同量で切換えをしたのちに個々の患者において投与量を調整することにより安全かつ有効に使用可能であると考えている。

2) 投与時間について

審査センターは、本剤は従来の速効型インスリン製剤のように食事の 30 分前にはなく食直前に投与することのできる利点について尋ねた。

これに対し申請者は国内第Ⅲ相試験で投与後 24 週に行われたアンケート調査から、既存の速効型インスリンでは食事の 30 分前に投与することが指導されているにもかかわらず、約 25%の患者しか投与方法を遵守しておらず、食直前に投与のできる本剤の使用について「とても便利になった」、「便利になった」、「是非使いたい」、「できれば使いたい」との回答が非常に高頻度であったと回答した。また、海外第Ⅲ相試験

においても糖尿病治療満足度調査が行われ、同様な結果が得られたとした。本剤のメリットとして申請者は、本剤は食直前の投与が可能であり、速効型ヒトインスリン製剤の食事 30 分前投与に比較して、患者の生活が改善され、精神的負担を軽減する意義があると主張した。また本剤は、長期投与（24 週間）により食直前投与においても速効型ヒトインスリン製剤の食事 30 分前投与と同様の血糖コントロール（HbA_{1c}）が得られ、速効型ヒトインスリン製剤の食事 30 分前投与と比較して、食後 90 分血糖値は有意に低下することも利点として主張した。

審査センターはこれを了承した。

3) 海外臨床試験とのブリッジングの組立について（図 1 参照）

審査センターはブリッジングの概念について再整備し、目的及び構造を明確にするよう求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。

海外と国内の患者では食生活、体格に差があることは明らかである。しかしながら、本剤の Basal-Bolus 療法の対象となるインスリン分泌が高度に欠乏した、あるいは枯渇したインスリン依存状態にある糖尿病における代謝異常状態は類似していると考えられること、食事療法に対する厳格さの違いも、IDDM 患者では海外と国内で差が小さいと考えられること、食事内容については国内外で違いがあると考えられるが、追加インスリン投与量に国内外で差がみられないことから、この影響も少ないと考えられた。以上より、食生活の差、民族差の上からは本剤の海外 IDDM 患者の臨床試験成績は、国内患者に外挿することは可能であると考えられた。また、国内と海外の IDDM 患者の Baseline については、追加インスリン投与量及び 1 日総インスリン投与量に大きな差

異は認められないこと、基礎インスリン投与量は海外試験で高いが今回の臨床試験の本来の目的である追加インスリン投与量の評価に対しては影響が少ないこと、血糖コントロールについてはHbA_{1c}の差は0.5%程度と小さいこと、食後90分血糖値には国内外で差がみられないこと等から、Baselineに問題となる違いはないと考えられた。従って、対照薬との差のみで類似性を議論することに問題はないと考えられた。さらに、国内と海外では基本的に病型分類や疾患定義に差がない。以上より、IDDM患者における本剤の試験成績について、国内と海外の臨床試験成績における有効性及び安全性が類似していた場合、ブリッジが成立していると判断でき、IDDM患者を対象とした海外第Ⅲ相試験成績を日本人に外挿することが可能であると考えられた。

申請者が回答に際し、国内臨床試験では「IDDM患者 (Slowly progressive IDDMを含む)」を1型糖尿病、2型糖尿病にかかわらず、インスリン依存状態の患者群を意味すると定義を変更し、海外の臨床試験では対象群を「1型糖尿病」から「IDDM」と変更したことについての妥当性の判断を審査センターは保留したうえで、ブリッジングに対する審査センターの判断を以下に示す。国内及び海外臨床試験の患者群は、糖尿病の成因分類について議論はあるもののインスリンが枯渇し Basal-Bolus 療法を行っている患者群としており、両患者群はほぼ同じ病態の患者群と考えられる。内的要因及び外的要因について、本剤の対象群においては日本人及びコーカシアンの体格についてBMIに有意差は認めないとしているものの食習慣、治療習慣等の外的要因において相異がないとは認められない。しかし、本剤は、糖尿病患者を対象としたインスリンアナログであり、国内外の糖尿病患者におけるインスリンに対する反応性はほぼ同様である。しかも同じ民族内においても個体間に差があり、国内、海外ともに個々の患者において血糖値を頻回にモニターしながら投与量の調整を行うため、海外臨床試験によって示される本剤の有効性、安全性について評価可能であることを審査センターは了承した。

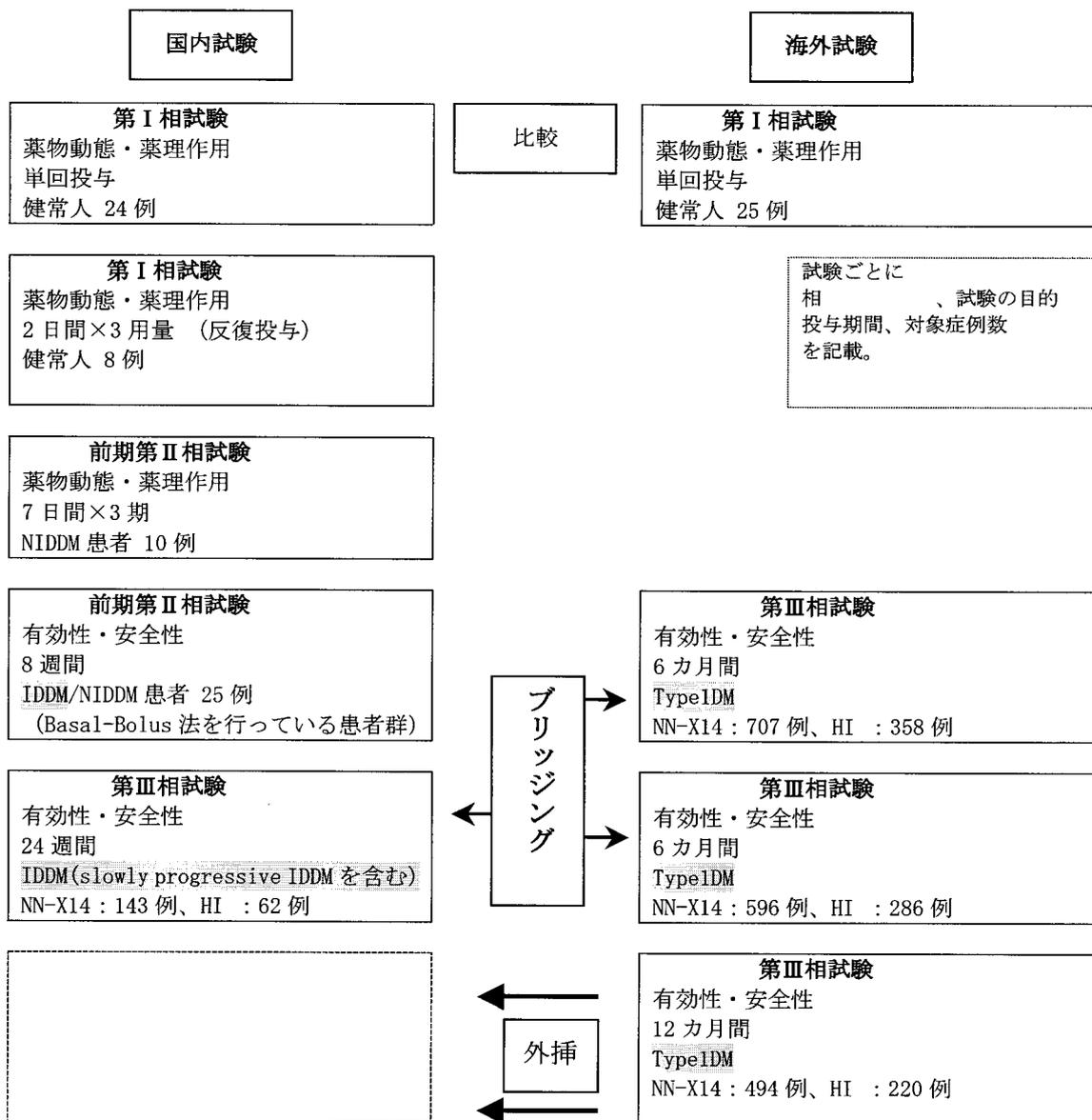


図 1 ブリッジングの組立

4) IDDM と NIDDM について

まず、簡単に臨床試験の対象患者群について記載されている病型を表1に示す。

表1 臨床検査試験対象患者群の病型

	申請時資料	修正後（面接審査会の回答）
国内第Ⅱ相試験 （Basal-Bolus法を行って いる患者の切り替え試験）		IDDM患者 修正なし NIDDM患者
国内第Ⅲ相試験	IDDM（Slowly IDDMを含む） （2型糖尿病を含めない）	IDDM（Slowly IDDMを含む） （Ⅱ型発症のインスリン 依存状態を含む）
海外第Ⅲ相試験	1型糖尿病	IDDM患者 （Ⅱ型発症のインスリン 依存状態を含む）
海外第Ⅲ相試験	1型糖尿病	IDDM患者 （Ⅱ型発症のインスリン 依存状態を含む）
	2型糖尿病	NIDDM患者

本剤の国内、海外の臨床試験（図1、表1参照）はBasal-Bolus法を行っている糖尿病患者群を対象としている。審査センターは、このBasal-Bolus法を行っている患者群を分類するにあたり「IDDM（Slowly IDDMを含む）」、「NIDDM」という国内試験の分類と「1型」、「2型」という海外試験の分類の定義の差異を臨床試験に関し尋ねた。

これに対し申請者は、1999年当時の臨床現場の認識として「NIDDM」はインスリン分泌が枯渇した場合「IDDM」と定義されるというのがごく一般的な認識であったと強く主張し、以下のように回答した。

本剤の適応となる糖尿病はインスリン依存状態にある糖尿病である。従って、指摘のインスリン非依存状態にある糖尿病患者は原則として本剤の適応ではない。国内で臨床試験を実施した当時（注 1999年実施）は、臨床現場では成因論的病型分類と病態論的病型分類の併記に伴う混乱が生じていた。この状況を考慮し、国内臨床試験では対象を「IDDM患者」と表記し、病因論的表記である「1型糖尿病」の併記記載を敢えて行わなかった。すなわち、対象患者とはインスリン依存状態にある糖尿病患者のことで、病型分類上の「インスリン依存型糖尿病（IDDM）＝1型糖尿病」とは異なっている意味を込

めた。つまり、成因論的病型分類による2型糖尿病発症のインスリン依存状態にある患者を対象から排除しないことを考慮していた。国内にはII型発症のインスリン依存状態にある糖尿病患者が2~3万人存在すると推定され、これらの患者の多くは成人であるため内科を受診している。これらの内科医師は、国内臨床試験での患者選択に際し、インスリン依存状態にあるためにBasal-Bolus療法を施行していた患者を対象としたのであり、当然この中には相当数のII型発症のインスリン依存状態の患者が含まれていたと推察される。しかしながら、1型であったかどうかについては糖尿病発症時に遡り、自己免疫あるいはウイルス感染の関与を調査する必要があり、発症から既に数年から数十年経過している場合は正確な判断は困難である。またその必要性も臨床では少ないと考えられる。つまり、治療上は患者が現在、インスリン依存状態にあるかどうかは重要で、それによって頻回注射療法導入の必要性が判断されるからである

以上より、申請者はインスリン非依存状態にある患者は原則として本剤の適応ではないこと、国内臨床試験では実際には2型糖尿病発症のインスリン依存状態にある患者が含まれており、対象とすべき患者はすべて含まれていたこと、さらに海外1型糖尿病の試験成績も国内2型糖尿病発症のインスリン依存状態にある患者に外挿できる可能性があると考えられること等から、国内でNIDDM患者(インスリン非依存状態にある患者)に対する試験を実施せずに、国内IDDM患者を対象とした試験及び海外1型糖尿病における臨床試験により安全性及び有効性を評価することは妥当であると考えた。なお、申請時には、インスリン治療を必要とする海外NIDDM患者を対象とした¹⁾も評価資料として提出したが、国内には本試験の対象となったような高度肥満によりBasal-Bolus療法が必要となる糖尿病患者はほとんど存在しないことから、本試験は参考資料に変更する。また、治験実施計画書において対象患者は1型糖尿病又は2型糖尿病と表現されているが、病態分類は1985年のWHO分類に従うと規定されておりそれぞれIDDM患者及びNIDDM患者に相当するとして、海外臨床試験の対象患者群の記載の変更を行う。

審査センターは申請者の回答に対し①申請者は、第III相試験において「IDDM患者(Slowly progressive IDDMを含む)」とは2型糖尿病患者でインスリン依存性になった患者群も対象になることを申請前(治験実施前)から予定していたという主張の妥当性、②第III相試験実施当時(1999年)の定義として、「IDDM患者(Slowly progressive IDDMを含む)」を対象とした場合、1型糖尿病患者の他に2型糖尿病患者でインスリン依存性になった患者群も対象となるという申請者の主張の妥当性について判断を保留している。以下、判断を保留した理由を中心に審査センターの意見を示す。

当初申請された資料²⁾において1)前期第II相試験ではBasal-Bolus法を行っているインスリン分泌の枯渇したNIDDM患者群とIDDM患者群のインスリン切り替え試験を行っている。2)第III相試験ではIDDM患者(Slowly progressive IDDMを含む)を対象に比較試験を施行している。そのうえでまとめとして修正前申請資料³⁾に、海外で

は2型糖尿病患者を対象とした Basal-Bolus 療法において、速効型ヒトインスリン製剤を対照とした1型糖尿病患者の試験と同様のデザインの比較試験が実施されている。当該試験において、HbA_{1c}につき、速効型ヒトインスリン製剤に対して本剤は非劣性を示し、1型糖尿病患者を対象とした場合と同様に、速効型ヒトインスリン製剤と同様の有効性及び安全性が確認された。なお、2型糖尿病患者については、国内で第Ⅲ相試験は実施していないが、本剤は Basal-Bolus 療法における追加インスリンとして用いる薬剤であるため、病型の違いによる治療法の差異は大きくなく、インスリン分泌が高度に低下あるいは枯渇した患者を対象とした薬剤であることから、「1型糖尿病患者」あるいは「2型糖尿病患者」と特段区別する必要はないと考えると記載されている。ここでは第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験において患者群の定義には変更はなく、2型糖尿病患者については第Ⅲ相試験を実施していないと明記してある。

しかし、申請者の回答によると

- ①当初申請された資料 には2型糖尿病患者については、国内で第Ⅲ相試験は実施していないと主張しているにもかかわらず回答では IDDM 患者にこれらの患者群は含まれていたと回答し、治験対象患者群の変更を行っている。
- ②IDDM 患者の定義は第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験では異なることになる。つまり第Ⅱ相試験においては「IDDM 患者」及び「NIDDM 患者」ともインスリン依存性の患者群を対象に臨床試験を行っているのにもかかわらず、1999年に施行された第Ⅲ相試験においては、「IDDM 患者群の定義として成因論的病型分類による2型糖尿病発症のインスリン依存状態にある患者を対象から排除しないことを考慮していた」と回答しており本資料 には二つの IDDM の定義が存在することになる。
- ③第Ⅱ相試験においては患者選択を適切に行っているにもかかわらず、第Ⅲ相試験実施時（1999年）に糖尿病の定義の混乱のため NIDDM 発症の患者群でインスリンが枯渇した場合 IDDM とするという申請者の認識を、国内の治験施設で担当医師らが同様に持っていたか不明である。（面接審査会で申請者は当時の認識としては当然であると強く主張した。）
- ④申請時資料 によれば、海外の臨床試験において1型糖尿病患者を対象として臨床試験を当初行ったとしていたが、これを「IDDM 患者」と変更し結果として、海外臨床試験の患者群と差はなくブリッジング可能であるとしたが、この変更は妥当なものであるか、不明である。

以上の疑問点より、これらの変更が適当なものか判断を保留し、審査報告書のなかで各臨床試験について、当初申請された患者群のまま記載を行った。

(2) 安全性の評価について

交叉抗体の発現率について

審査センターは、交叉抗体の発現率が海外と異なる理由並びに国内及び海外の試験に

において抗体産生の個人差について臨床的に問題となった症例の有無について説明を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。交叉抗体の推移について、海外第Ⅲ相試験では、本剤投与群において、投与後3カ月に交叉抗体の上昇が認められたが、投与後3カ月をピークに、経時的に低下し、投与後12カ月にはほぼBaselineの値に復した。一方、国内第Ⅲ相試験は、特段変動は認められなかったが、平均値の推移を検討すると、投与後3カ月に交叉抗体にわずかな上昇が認められ、投与後6カ月には低下する推移を示した。また、国内第Ⅲ相試験において投与期間24週を完了した被験者のうち、延長試験への移行を希望した患者を対象に、長期投与試験（延長試験）を継続して実施している。現在のところ、投与後48週までのデータが得られているが、日本人における交叉抗体は、投与後48週においても投与前値と変わりがなかった。国内試験と海外試験の交叉抗体の推移に違いが認められたことの原因は明らかではない。交叉抗体の変化量が10%以上であった症例は本剤投与群3例、速効型インスリン投与群1例であった。また、本剤投与群において変化量は10%未満であるがインスリン投与量に影響を及ぼしていることを否定できない症例を1例認めた。

以上の結果をふまえ申請者は、インスリン製剤の投与による抗体産生については、個人差が極めて大きく、既存のヒトインスリン製剤で治療を行っている症例においても、インスリン抗体価が上昇し、血糖がコントロールできなくなる症例の報告が年に数例あり、今回実施した臨床試験程度の例数では、このような特異的な症例を検知することは不可能であると考えられると回答した。

審査センターは、国内における本剤の臨床試験症例数が少ないことから提出された資料から抗体産生についての判断は困難であり仮に本剤が承認される際には市販後に適切な調査を実施することが必要であると考えている。

(3) その他

小児の有効性、安全性については現在追加照会中である。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績で試験計画からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があったが、審査センターとしてはその報告に関して承認審査資料にもとづき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、GCP 適合であり、審査センターとしては承認審査資料にもとづき審査を行うことについて支障はないものと判断する。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本剤の「インスリン療法が適応となる糖尿病」に対する効能について、承認して差し支えないのではないかと考える。

審査報告（2）

平成 13 年 6 月 28 日作成

〔販売名〕	インスリン アスパルト ノボ・ノルディスク、ノボラピッド注 150、ノボラピッド注 300、ノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 U-100 バイアル
〔一般名〕	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）
〔申請者〕	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 12 年 6 月 14 日（なお、販売名の変更に伴い、平成 13 年 6 月 26 日にノボラピッド注 300 が追加申請された。）

1. 審査内容

審査センターは、審査報告（1）をもとに専門にかかわる委員への意見を求めた。委員との協議を含めた審査結果を報告する。

(1) 規格及び試験方法並びに安定性

原薬の含量値に関して、乾燥し強熱残分を除いた脱水物あたりの含量に訂正された。また、精製工程の記載が整備された。

(2) 臨床試験

1) 対象患者群について

審査センターは、国内第Ⅲ相試験（ ）の対象患者の病型について、1型糖尿病であったか2型糖尿病であったかを可能な限り調査し、それにもとづき追加集計を行い、資料 中に項を設けてその成績を示すことを求めた。

申請者は、本試験の対象患者の糖尿病発症時の病型について、「1型糖尿病であったか2型糖尿病であったか」を調査した結果、2型糖尿病であった症例は、本剤投与群では143例中3例、速効型ヒトインスリン投与群（対照群）では62例中1例であったと回答した。審査センターはこれを了承した。

2) 国内第Ⅲ相試験におけるコンプライトクリニカルデータパッケージについて

対象患者の調査結果より、本試験は主に1型糖尿病を対象疾患として実施されていることが判明した。提出された資料からみて、2型糖尿病を対象患者とした場合の本剤の有効性及び安全性は示唆されるものの、十分ではないと考えられる。このため、2型糖尿病を対象疾患とした市販後臨床試験を行うことを求めた。また、提出された資料では海外臨床試験と国内臨床試験における対象患者が一致しておらず成績の比較が困難な

ため、ブリッジングにあたって、実際に対象となった患者層を記載し、資料 を整備するよう求めた。

申請者は、2型糖尿病患者 120 名を対象とした切り替え試験を市販後に実施することを回答した。また、ブリッジングにおけるデータパッケージとして提出された国内及び海外臨床試験成績は、対象患者の実態に合わせて 1 型糖尿病に変更され、1 型糖尿病についての本剤のコンプライトクリニカルデータパッケージとして提出された。審査センターは以上の回答を了承した。

3) 評価変数の妥当性について

審査センターは、国内第Ⅲ相試験において HbA_{1c} の非劣性検証を行った際、許容できる差を 0.6%としたことの臨床的な妥当性について尋ねた。

申請者は、日本糖尿病学会の HbA_{1c} の標準化に関する委員会が、約 100 名の糖尿病専門医に対してアンケートを実施した結果、臨床的に薬剤間に差がないと許容し得る HbA_{1c} の平均的な変化量は 0.6%であること、また、この値は、既承認の経口血糖降下剤の海外臨床試験にて、プラセボを対照とした場合の HbA_{1c} 変化量の差の約 1/3 に相当する値として設定された許容差の値と同じであることを回答した。

審査センターは、許容差の決定に平均値そのものを用いることが、必ずしも適切であるとは考えられないが、得られた試験結果の HbA_{1c} の値の変動に比べ、この値が小さい値であると判断できることから、本回答を了承した。

4) 臨床試験の評価項目について

審査センターは、臨床試験の平均値を中心に評価されている評価変数について、各症例の推移を検討し、特異な挙動がないか調査を求めた。

申請者は、HbA_{1c}、インスリン投与量、抗体について検討を行った結果、本剤への切り替えに際して、添付文書（案）に記載した事項に追加すべき特記事項はないと考える回答した。審査センターはこれを了承した。

5) 小児に対する本剤の有用性及び安全性について

審査センターは、小児に対する本剤の有用性及び安全性について、低血糖症状、アレルギー、抗体産生等について回答を求めた。また、小児への投与は、有効性及び安全性の観点から何歳より可能か、申請者の意見及びその根拠を求めた。

申請者は、本剤の有用性として、食直前投与が可能な本剤を使用することにより、従来のインスリン製剤で推奨されている「食事 30 分前投与」という時間的制約がなくなることから、患者の精神的負担を軽減し、生活の改善が期待され、特に学童にとっては大きなメリットになると考えると回答した。安全性については、国内第Ⅲ相試験（ ）において、治験に関して理解でき、本人からの同意取

得が可能であると考えられる12歳以上の患者（本剤投与群：14例、速効型ヒトインスリン投与群：8例）を対象に安全性が評価された。その結果、アレルギー反応に関連した有害事象では、本剤投与群及び速効型ヒトインスリン投与群の各1例1件に報告された紫斑（病）のみで、いずれも軽度であり、また治験薬との因果関係はないと判断された。低血糖症状については18歳未満の被験者では、投与期間中に低血糖症状は本剤投与群で10例（71.4%）52件、速効型ヒトインスリン投与群で3例（37.5%）9件報告された。また、治験薬に起因すると考えられる有害事象は、すべて低血糖症状のカテゴリーに分類される事象であり、その他特記すべきものはなかった。市販後には、小児糖尿病患者を対象とした調査を実施すると回答された。審査センターはこれを了承し、市販後調査の骨子を確認した。

6) 本剤の安全性について

専門協議において、本剤による抗体産生の可能性及び α -グルコシダーゼ阻害剤との併用による低血糖発作の可能性が検討された。抗体産生については、提出された資料よりインスリンの投与量に影響を及ぼしていることを否定できない症例もあり、また、国内と海外の臨床試験において交叉抗体の推移に違いがあり、安全性についての判断は困難であることされた。このため市販後に調査が必要であると指摘された。また、 α -グルコシダーゼ阻害剤の併用については、本剤の特徴として現行の速効型インスリン製剤より血糖降下速度が速いため低血糖発作を生じる可能性が高くなることが指摘された。提出された資料には α -グルコシダーゼ阻害剤の併用例は含まれておらず、 α -グルコシダーゼ阻害剤を投与したときの安全性を判断することはできないことから、市販後の調査が必要であるとされた。審査センターは、以上の議論をもとに申請者の回答を求めた。

申請者は安全性を確保するために市販後調査を行うとし、抗体産生については120例（2型糖尿病患者120名の市販後臨床試験と合わせれば240例）、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用については30例を目標に市販後調査を行うと回答した。審査センターはこれを了承し、市販後調査の骨子を確認した。

2. 名称

本剤の販売名について、医療事故防止の観点から、略号を改め含量及び剤型を表示して、申請時の「ノボラピッド注PF」を「ノボラピッド注150、ノボラピッド注300」に、「ノボラピッド注FX」を「ノボラピッド注300フレックスペン」に、「ノボラピッド注」を「ノボラピッド注U-100バイアル」に変更する（これによりノボラピッド注300を追加申請する）との見解が申請者より示された。審査センターはこれを了承した。

3. 総合評価

以上の審査をふまえ、審査センターは提出された申請内容について、用法・用量を下記のように適切な表現に変更のうえ、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品であるので、再審査期間は6年が妥当であると考えられる。また、原薬及び製剤はともに劇薬に該当すると判断した。

用法・用量 ノボラピッド注 150、ノボラピッド注 300

本剤は中間型あるいは持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型あるいは持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

ノボラピッド注 300 フレックスペン

本剤は中間型あるいは持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型あるいは持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

ノボラピッド注U-100 バイアル

本剤は中間型あるいは持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型あるいは持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

平成 13 年 7 月 18 日
医薬局審査管理課

審査報告書（2）

[販売名] インスリン アスパルト ノボ・ノルディスク、ノボラピッド注 150、ノボラピッド注 300、ノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル（ノボラピッド注 U-100 バイアルから改名）

[一般名] インスリン アスパルト（遺伝子組換え）

[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 6 月 14 日（なお、販売名の変更に伴い、平成 13 年 6 月 26 日にノボラピッド注 300 が追加申請された。）

[審査結果]

平成 13 年 7 月 13 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における審議内容をふまえ、用法・用量及び販売名を下記の通り改めたうえで、承認して差し支えない。

1) 用法・用量について

対照薬（ペンフィル R 注 300）をはじめとする他のインスリン製剤の用法・用量の記載を勘案し、「中間型あるいは」及び「ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。」の部分を削除し、以下のように記載を整備すること。

ノボラピッド注 150、ノボラピッド注 300

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4～100 単位である。

ノボラピッド注 300 フレックスペン

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4～100 単位である。

ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

2) 販売名について

販売名「ノボラピッド注 U-100 バイアル」について、ウルトラレンテ製剤の略号として広く用いられている「U」を使用することは、医療事故防止の観点から望ましくないため、「U-100」の意味内容を正確に表示する「100 単位/mL」に変更すること。

平成 13 年 11 月 9 日
医薬局審査管理課

審査報告書 (3)

[販売名] インスリン アスパルト ノボ・ノルディスク、ノボラピッド注 150、ノボラピッド注 300、ノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル

[一般名] インスリン アスパルト(遺伝子組換え)

[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 6 月 14 日、平成 13 年 6 月 26 日

[審査結果]

平成 13 年 6 月 28 日衛研発第 2940 号にて報告した本品目の審査報告書を以下のよう
に訂正する。

記

- ・ p2 「化学名(日本名)インスリン アスパルト(遺伝子組換え)」を「化学名(日本名)ヒトインスリン誘導体の前駆体の化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で産生されるヒトインスリン誘導体の前駆体から得られる B 鎖 28 位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したヒトインスリン誘導体で、51 個のアミノ酸残基 (C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆ ; 分子量 : 5825.63) からなるポリペプチド」、「(英名)insulin aspart(genetical recombination)」を「(英名)Polypeptide consisting of 51 amino acid residues (C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆;molecular weight:5825.63), which is a human insulin analogue with substitution for proline at position 28 of B chain by aspartic acid, obtained from a human insulin derivative precursor produced in a recombinant cell by expression of a chemically synthesized human insulin derivative precursor gene」と訂正する。
- ・ p8 「確認試験()」を「確認試験()」と訂正する。
- ・ p8 「 」を「 」と訂正する。
- ・ p9 「活性の低下は本類縁物質を したことにより」を「活性の低下は本類縁物質を したことにより」と訂正する。
- ・ p9 「製剤に関して乾燥重量の代わりに乾燥減量の設定を求め」を「原薬に関して乾燥重量の代わりに乾燥減量の設定を求め」と訂正する。
- ・ p9 「長期保存試験[-18~-30℃/高密度ポリエチレン/2年

-)]を「長期保存試験[-18℃及び-30℃/高密度ポリエチレン/2年]」と訂正する。
- p9 「苛酷試験(25℃/60%RH/ポリエチレン容器又はペトリ皿/56日、25℃/60%RH、2000ルクス/ポリエチレン容器又はペトリ皿/56日)」を「苛酷試験(25℃/60%RH/ポリエチレン容器又はペトリ皿/56日、25℃/15~40%RH、2000ルクス/ポリエチレン容器又はペトリ皿/32日)」と訂正する。
 - p11 「局所刺激性試験はウサギを用いて皮膚及び眼粘膜で実施されており」を「局所刺激性試験はブタを用いて皮膚で実施されており」と訂正する。
 - p11 「抗原性試験はモルモットを用いたASA試験、同種PCA試験、接触感作性試験及びマウス・ラットを用いた異種PCA試験が実施されており、いずれの試験においても陰性の結果が得られている。」を「抗原性に関しては、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において抗体産生が検討されており、ラットはイヌよりも高い抗体陽性率を示したが、イヌにおける抗体陽性率はヒトインスリン群と同等の結果が得られている。」と訂正する。
 - p16 「半減期 23~24分」を「半減期 22~24分」と訂正する。
 - p16 「単回皮下投与(0.05、0.1、0.2単位/kg)」を「単回皮下投与(0.25、0.5、1.0単位/kg)」と訂正する。
 - p16 「あるいは40~68分」を「あるいは40~60分」と訂正する。
 - p16 「C-ペプチド量から算出される内因性ペプチドで補正後の値として評価されている。」を「C-ペプチド量から算出される内因性インスリン濃度で補正後の値として評価されている。」と訂正する。
 - p17 「 T_{max} 及び C_{max} に関しては」を「 T_{max} 及びAUCに関しては」と訂正する。
 - p17 「AUC及びMRTに関しては」を「 C_{max} 及びMRTに関しては」と訂正する。
 - p19 「非盲検」を「単盲検」と訂正する。
 - p19 「非盲検無作為化法による」を「非盲検による」と訂正する。
 - p20 「非盲検無作為化試験」を「非盲検試験」と訂正する。
 - p22 「7.57%及び7.59%と」を「7.57%及び7.60%と」と訂正する。
 - p22 「速効型ヒトインスリン投与群では0.02%であり、変化量の差は-0.17%であった。差の95%信頼区間は(-0.40, 0.06)であり」を「速効型ヒトインスリン投与群では 0.03%であり、変化量の差は-0.18%であった。差の95%信頼区間は(-0.41, 0.05)であり」と訂正する。
 - p23 「25例(41.0%)122件であり」を「25例(40.3%)122件であり」と訂正する。
 - p23 「33例(53.2%)261件」を「33例(53.2%)260件」と訂正する。
 - p23 「3例(4.9%)3件」を「3例(4.8%)3件」と訂正する。
 - p24 「()」を「()」と訂正する。
 - p28 「BMIに有意差は認めない」を「BMIに違いは認めない」と訂正する。
 - p32 「NIDDM発症の患者群で」を「2型発症の患者群で」と訂正する。

以上

平成 14 年 4 月 15 日
医薬局審査管理課

審査報告書（4）

[販売名] インスリン アスパルト ノボ・ノルディスク、ノボラピッド注 150、ノボラピッド注 300、ノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル

[一般名] インスリン アスパルト(遺伝子組換え)

[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 6 月 14 日、平成 13 年 6 月 26 日

[審査結果]

平成 13 年 11 月 9 日に医薬局審査管理課より報告した本品目の審査報告書（3）を以下のように訂正する。

記

・ p2 最下行 『・ p32 「NIDDM 発症の患者群で」を「2 型発症の患者群で」と訂正する。』を削除する。

以上

従って、平成 13 年 6 月 28 日衛研発第 2940 号の審査報告書 p32 の記載は原文のまま「NIDDM 発症の患者群で」となる。

※ 現時点では概ね、NIDDM（インスリン非依存型）糖尿病⇔Ⅱ型糖尿病⇔2 型糖尿病として受け入れられているため、審査報告書（3）にて「NIDDM 発症の患者群で」を「2 型発症の患者群で」と訂正したが、審査過程における申請者の認識・主張では、「NIDDM」、「Ⅱ型」、「2 型」の用語が使い分けられていることから（審査報告書 p19、28～31 参照）、正確を期するため、原文のままの記載に戻すこととした。