

衛研発第 3234 号
平成 15 年 7 月 24 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等に係る医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

審査結果

平成 15 年 7 月 24 日作成

[販 売 名] ランタス注カート 300、ランタス注キット 300
[一 般 名] インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
[申 請 者] アベンティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 4 月 22 日

[審査結果]

有効性

インスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者 (293 例) に対する 1 日 4 回注射法 (本薬又は中間型ヒトインスリン製剤 (NPH) 1 日 1 回就寝前と速効型ヒトインスリン製剤 1 日 3 回毎食前) による非盲検並行群間比較試験 (28 週間) において、主要評価項目である HbA_{1c} の変化度 (= 「投与終了時 (16 週以上) の HbA_{1c}」 - 「投与開始時の HbA_{1c}」) は、本薬群では - 0.15 ± 0.66% (平均値 ± SD、以下同)、NPH 投与群では - 0.00 ± 0.79% であり、本薬の NPH に対する非劣性が示された (p < 0.0001 : t-検定)。

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者 (335 例) に対する経口血糖降下剤併用下での NPH を対照薬とする非盲検並行群間比較試験 (28 週間) において、主要評価項目の HbA_{1c} の変化度は、本薬投与群では - 1.10 ± 0.93%、NPH 投与群では - 1.05 ± 0.91% であり、本薬投与群の NPH 投与群に対する非劣性が示された (p < 0.0001 : t-検定)。

安全性

IDDM 患者対象試験において、本薬群では治験薬投与開始直後 (4 週間以内) の低血糖の発現頻度が対照薬と比較して有意に高かったが、それ以降は NPH 投与群との間に差を認めなかった。また、本薬群では NPH 群と比較して夜間の低血糖が少なく昼間の発現が多いなど、低血糖の発現時間帯に異なる傾向が認められた。因果関係が否定できない重篤な有害事象として本薬投与群に低血糖が 2 例認められた他は、有害事象発現頻度において対照薬群との間に有意差を認めず、発現傾向も類似していた。

NIDDM 患者対象試験において、有害事象発現頻度において対照薬群との間に有意差を認めず、本薬群で特に問題とされたものはなかった。

上記 2 試験に引き続いて実施された長期投与試験において、IDDM 群に低血糖が死因とされる死亡例が 1 例認められ、本薬又は併用薬 (速効型インスリン) との因果関係が否定できないとされた。

なお、国内において小児 IDDM 患者を対象とした試験及び IDDM 患者における NPH 1 日 2 回投与から本薬への切替え試験が実施されていないため、市販後には速やかに安全性及び切替え用量に関する十分な調査を実施し、医療現場に情報提供する必要がある。

総合評価

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

【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、初期は1日1回4～20単位をペン型注入器を用いて皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その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 15 年 6 月 30 日

審査報告 (1)

1. 申請品目

[販売名]	ランタス注カート 300、ランタス注キット 300
[一般名]	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
[申請者]	アベンティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 4 月 22 日
[剤型・含量]	1 カートリッジ中又は 1 キット中、インスリン グラルギン (遺伝子組換え) として 300 単位含有する注射剤
[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]	通常、成人では、初期は 1 日 1 回 2 ~ 20 単位をペン型注入器を用いて皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤又は経口血糖降下剤を併用することがある。注射時刻は毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その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 2 ~ 80 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。
[特記事項]	なし

2. 審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯に関する資料

糖尿病に対するインスリン強化療法は、基礎インスリン分泌に相当するインスリン需要を中間型及び持続型インスリン製剤で補い、追加分泌に相当するインスリン需要を速効型インスリン製剤により補填する療法である。しかしながら、現在の中間型インスリン製剤には血中インスリンレベルの推移が一定ではなくピークが存在すること、持続時間が不十分であること等の問題点があり、持続型インスリン製剤においても患者間での吸収のばらつきが大きい等の問題点が指摘されている。

本薬の有効成分インスリン グラルギン (遺伝子組換え) (以下、本薬) は、より生理的な基礎インスリン分泌パターンを再現することを目的として、ドイツヘキスト社 (現アベンティス ファーマ社) で開発されたインスリンアナログである。本薬では、ヒトインスリンの A 鎖 21 番目のアスパラギンをグリシンに置換し、B 鎖 C 末端に 2 個のアルギニン残基を付加することにより、
が されて 条件下での が ると共に、等電点がヒトインスリンの約 pH5.5 から約 pH6.7 に変化している。したがって、既存の中間型及び持続型製剤がプロタミン及び / 又は亜鉛を添加してインスリンを結晶化した懸濁製剤であるのに対し、本薬は投与前の混和操作を必要としない弱酸性の無色澄明の

溶液であり、投与後、皮下の生理的 pH で直ちに等電点沈殿を起こし、緩徐に溶解・吸収されることにより、1日1回投与で24時間安定した効果が期待できると説明されている。

なお、海外において、本薬は2000年4月に米国で、2000年6月にEUで承認され、現在40カ国以上で承認を取得している（平成14年4月現在）。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本薬は、遺伝子組み換え技術によりヒトインスリンのA鎖21番目のアミノ酸残基をアスパラギンからグリシンに置換し、B鎖C末端に2個のアルギニン残基を付加したインスリンアナログである。ヒトインスリンにこのような改変を施すことにより、等電点が通常のヒトインスリンの約pH5.5から約pH6.7に移行し、弱酸性条件下で溶解性が高く、生理的pHで溶解性が極めて低い特性を有している。また、A鎖21番目のアミノ酸の により、 が され、 条件下での が されたと説明されている。

1) 本薬の製造について

本薬は、本薬の前駆体である HOE901 のアミノ酸配列を含む融合タンパク質を大腸菌株 *E.coli* 内に発現させたものを分離・回収した後、高次構造を形成させて HOE901 とし、 による 処理を行って製造される。

本薬製造のための HOE901 発現ベクター は、アベンティス ファーマ社が を している の されるヒトインスリン発現ベクター の DNA 塩基配列を、ヒトインスリンのA鎖21番目のアミノ酸残基についてアスパラギンからグリシンに置換するよう、部位特異的変異法により改変されたものである。 について全 DNA 配列が示され、遺伝子発現領域の DNA 塩基配列は21番目のアミノ酸残基がグリシン残基に置換された をコードしていることが確認されている。 で大腸菌株 *E.coli* を形質転換することにより本薬製造のためのマスターセルバンク（MCB）及びワーキングセルバンク（WCB）が調製されている。MCB及びWCBについては、細胞の増殖特性、目的産物の産生、確認試験（脂肪酸プロファイル、代謝能、耐性）、生細胞数、微生物の混入、プラスミドの保持率、プラスミドのコピー数、制限酵素分析、DNA塩基配列分析の特性解析がなされ、年間保存時の安定性データが得られている。MCB及びWCBは 以下で保存され、更新手順及び更新の際の判定基準が定められている。

インビトロ細胞齢上限を超えて培養した細胞について、プラスミドの保持率、プラスミドのコピー数、目的産物の産生、融合タンパク質及びプロモーター/オペレーター領域をコードする領域の DNA 塩基配列及びプラスミドの制限酵素分析結果より、本薬発現系は安定であることが確認されている。

WCB を培養することにより、改変されたヒトインスリンの と が で に が された、融合タンパク質が生産される。精製工程

は、大腸菌の破碎、融合タンパク質の分離・洗浄、立体構造の構築、
による処理、段階のクロマトグラフィー、結晶化を組み合わせることによって行
われている。立体構造の構築では、融合タンパク質がフォールディングされ、分子内に
のジスルフィド結合を持つ HOE901 が得られる。処理により、
及び の の を が され、
クロマトグラフィーによる精製、 の 、 の 及び結晶化を経て本薬が得
られる。

精製工程における不純物の除去について、(宿主)細胞由来不純物、工程由来不純物及び
関連タンパク質の観点から検討されている。(宿主)細胞由来不純物として大腸菌由来タン
パク質及び DNA が、工程由来不純物として 、 残留溶媒、 及び が、
関連タンパク質として 処理に関連して生じる可能性のあるタンパク質が評価さ
れている。原薬中にはこれらのうち関連タンパク質の HOE901 及び
HOE901 の 種及び が確認されたほかは、いずれも精製工程中で
効率よく除去されることが確認されている。さらに、本薬は大腸菌を用いて生産されてい
るが、製造工程で使用する動物由来原料() からの外因性ウイルスの混入の
可能性が完全には否定できないとして、ウイルスバリデーションが実施され、総合的なウ
イルス安全性が担保されている。

1) 本薬の物理的・化学的及び生物学的性質について

本薬の構造については、アミノ酸組成及びアミノ酸配列分析より、A鎖 21番目が置換
され B鎖 C末端に 2個のアルギニン残基が付加された構造であることが確認された。物理
的・化学的性質として、等電点電気泳動により本薬の等電点は約 pH6.7 であり、ヒトインス
リンの等電点(約 pH5.5)と比較して約 1.2 上昇していることが確認された。水に対する
溶解性は pH において最も低く(pH における溶解度 mg/mL に対して pH 以
下は mg/mL)、これは本薬が に である を
されたことによると説明されている。また、pH ~ の範囲では、 の存在は
への に対して大きな影響を及ぼさないことも確認されている。逆相高速液体クロ
マトグラフィー(RP-HPLC)により、原薬中には、 に由来するもの、ア
ミノ酸が されたもの、 又は精製工程由来物質と反応したもの等、計 種類の関
連タンパク質が確認されている。いずれも含量は % であった。

アミノ酸配列の改変が高次構造に与える影響について、円二色性スペクトル(CD)、二
次元 ¹H-核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)及び X線回折により検討されている。CDよ
り、本薬とヒトインスリンのスペクトルパターンは類似しており、本質的な差異は認めら
れないが、アルカリ性(pH)では本薬の方が分子の会合傾向が強く、酸性(pH)では
同等であった。中性付近では本薬の溶解度が低く、十分な濃度の溶液が得られなかったこ
とから、ヒトインスリンとの比較は実施されていない。二次元 ¹H-NMR による解析では、

本薬はヒトインスリンと同様の分子構造を保持していることが確認された。X線回折により、本薬の結晶学的パラメーター、構造及び構造がヒトインスリンと比較され、には差は認められなかったが、構造について、B鎖C末端近傍のの検討から、付加された2個のアルギニン残基が構造に寄与し、でした構造を形成していることが示唆された。

生物学的性質として、本薬のヒトに対する血糖降下作用は、単回静脈内投与試験（1008試験、評価資料ト-7）の結果から速効型ヒトインスリン製剤とモル当たり同等の効果を示すことが確認されたことから、ヒトインスリンの0.0347mg（約6nmol）が1単位であるとの米国薬局方（USP）及び欧州薬局方（EP）の定義より、本薬の単位は1.0単位 = 6nmol = 約0.03638mgと定義されている。また、USPに準拠したウサギ血糖降下法によりヒトインスリン標準品を用いて本薬一次標準物質の生物活性を測定した結果も、この定義を支持すると説明されている。

2) 本薬の物理的・化学的性質と体内における挙動について

本薬は、ヒトの皮下におけるpHと近似した等電点を有することに基づき、投与後皮下で本薬が析出し、それが徐々に溶解・解離して血中に入ることを利用して薬理作用の持続化を図った薬物とされる。従来の結晶の形で投与するインスリンの持続型及び中間型製剤と比較して、投与時には1相の液体であることから、投与時及び吸収のばらつきを抑制することが可能であると説明されている。しかしながら、皮下における析出の状態、皮下における溶解、溶解後の解離挙動が明らかにされていないため、医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、申請者が本薬の特徴としているこのメカニズムについて、データに基づいて説明するよう求めた。

申請者は、皮下で析出する本薬の状態及び析出した本薬の溶解、解離に関する試験を実施し、これまでに得られている物理的・化学的性質及び臨床第I相試験の結果と併せて、本薬投与後吸収されるまでの過程、さらに、注射部位の環境変動が本薬のPK/PDパラメータに与える影響について以下(1)～(3)のように説明した。

(1) 皮下における析出 - 溶解 - 解離過程

析出過程

本薬を皮下のpHであるpHのリン酸緩衝液（PBS）に加えたところ、本薬は μ mの微粒子の凝集物として析出し、偏光顕微鏡観察及びX線粉末回折の結果、この析出物は非晶質であることが確認された。さらに、本薬をラットに皮下投与し、投与分及び時間後に注射部位の皮下組織をホルマリン固定後パラフィン包埋し、切片を抗インスリン抗体を用いた免疫染色を行って顕微鏡で観察した結果、皮下組織に本薬析出物の存在が確認された。

溶解過程

pH の PBS 中で析出させた本薬の微粒子の *in vitro* における溶出は極めて緩徐であったため、溶出試験からの考察はできなかつた。一方、*in vivo* では、2 型糖尿病患者に ^{125}I でラベルした本薬及び ^{125}I でラベルした中間型ヒトインスリン（以下、NPH）を単回皮下投与したときの注射部位における放射能残存率の推移は、NPH 投与群より本薬投与群で緩やかな減衰であり、24 時間後も注射部位に放射能の残存が確認されている（へ項「1」(5) ヒトにおける薬物動態」）。

また、速効型インスリン（レギュラーインスリン）及び超速効型インスリンに相当する B9-Asp,B27-Glu ヒトインスリンの注射部位からの放射能残存率の推移^{1,2)}と本薬及び NPH の推移³⁾とを比較したとき、前二者は投与後速やかに注射部位より消失しているのに対し、持続型インスリン製剤である NPH 及び本薬は緩やかな速度で注射部位から減衰しており、本薬の減衰は NPH よりも緩やかであった。

以上の結果から、皮下で析出した本薬は、溶解後、速効型インスリン及び B9-Asp,B27-Glu ヒトインスリンと同様に拡散、吸収され、注射部位より速やかに消失していくものと考えられた。したがって、投与後の注射部位からの消失挙動は、皮下で析出した本薬の溶出挙動を示すものであり、その溶解速度は NPH インスリンよりも緩やかであることが示唆された。

また、1 型糖尿病患者に本薬を反復皮下投与したとき、血清中遊離インスリン濃度は、投与 2 日目までに定常状態に達し、蓄積性は認められなかつたこと（1020 試験、参考資料ト - 5）、1 型糖尿病患者大腿部に本薬又は NPH を 0.3 単位/kg、単回皮下投与したときの作用の持続時間を正常血糖クランプ法により比較したとき、本薬の作用持続時間は 22.8 時間（中央値）と NPH の 13.8 時間より有意に長かつたこと（1015 試験、参考資料ト - 6）から、投与後、皮下で析出した本薬は 20 時間以上にわたり注射部位から緩徐に溶出するものと考えられた。

1) Kang S, et al. Diabetes Care 1991; 14: 942

2) Brange J, et al. Diabetes Care 1990; 13: 923

3) Owens DR, et al. Diabetes Care 2000; 23: 813

解離過程

本薬の生理的 pH での溶解度は約 mg/mL（約 mol/L）と低く、この濃度では通常ヒトインスリンは六量体から二量体への解離が進行しているため、実験的にヒトインスリンと本薬の解離速度を比較することは困難であった。そこで、*in vitro* で本薬と pH の PBS とを混合し、得られた懸濁液及び遠心分離後の上清につき動的光散乱法で分析した。その結果、懸濁液からは本薬微粒子の凝集体と考えられる半径約 nm の物質が、上清からは残存した凝集物と本薬の六量体と推定される半径 nm の物質が確認された。

また、本薬とヒトインスリンの CD スペクトルの比較検討より、分子の会合及び解離状態に若干の相違が示唆されたものの、折りたたみ構造には様々な条件下においても本質的な差異は認められなかったことから、分子の解離過程には大きな差はないと考えられた。

さらに、臨床第 I 相試験の結果において、健康成人に本薬及び速効型ヒトインスリンを単回持続静脈内投与したときのグルコース注入率の推移はほぼ一致しており、静脈内に投与された本薬は大量の血液により希釈され、皮下投与時と異なり析出することなくヒトインスリンと同様に会合体が解離し薬理作用が発現したことを示していた(1008 試験、参考資料ト - 7)。

以上より、本薬の析出物からの溶解物はヒトインスリン同様六量体であり、その解離はヒトインスリンと同様速やかに起こるものと推定された。

(2) 投与部位の環境等の変動による本薬の PK/PD パラメータへの影響

本薬が皮下投与されてから薬理作用発現までの主なプロセスについて、既存の持続型インスリン製剤にはなく本薬のみに存在する析出過程、並びに薬理作用の持続に最も深く関与すると思われる溶解過程に注目して、注射部位の環境の変動が及ぼす影響、並びに PK/PD に及ぼす影響について考察した。

析出過程

本薬の析出過程に影響を及ぼす投与部位側の主要因は、間質液の pH 及びその緩衝能であるが、間質液の pH の変動幅である pH 7.35-7.45 では本薬の溶解度はほとんど変化せず、また、間質液の緩衝能が急激に低下することは考えにくい。したがって、本薬の析出過程に大きな影響を及ぼすことはなく、本薬の PK/PD への影響も少ないと考えられた。

しかしながら、本薬は、既存の持続型インスリン製剤より皮下での析出過程が加わる分、投与部位の環境変化の影響を受ける機会が多くなり、既存製剤よりも PK/PD に影響が出る可能性は否定できない。そのため、健康成人男子に本薬、NPH 又は持続型ヒトインスリンを 2 回繰り返し単回皮下投与したときのグルコース注入率パラメータの被験者内変動の検討(へ項 1)(5) ヒトにおける薬物動態)において、本薬投与後の早い時間帯に PK/PD のばらつきが認められたことについて、本薬の析出過程で投与部位の環境から受けた影響が原因となって生じた可能性は否定できない。

溶解過程

本薬の溶解過程に影響を及ぼす注射部位の主な環境要因としては、間質液の pH 及びその液量が考えられる。間質液の pH 変動は前述のように本薬の溶解度にはほとんど影響せず、間質液の液量によっては、既存の持続型インスリン製剤と同程度の影響を受けるものと考えられる。一方、NPH の場合は、プロタミンの酵素分解が溶解過程に参与しているため、投与部位の環境変化の影響を受ける要因が本薬よりも多いと考えられた。

物性面からは、皮下で析出した本薬は非晶質で 1-2 μm の均一な微粒子であり、粒子の大きいインスリン結晶を有する既存の持続型インスリン製剤よりも溶解速度はばらつきに

くいと考えられた。

以上のことから、溶解過程において、本薬投与後皮下で析出した微粒子の溶解機序は単純であり、既存の持続性インスリン製剤よりも投与部位の環境変化等の影響を受けにくいと考えられ、本薬の溶解過程が PK/PD に及ぼす影響も少ないと考えられた。

さらに、健康成人男子の上腕部、大腿部及び腹部に ^{125}I でラベルした本薬を単回皮下投与したとき、血清中インスリン、血清中外因性インスリン濃度及び血糖値の各パラメーターに注射部位間の差が認められなかったことから、本薬の PK/PD は注射部位の環境変化の影響を受けにくい薬剤であると考えられた。

(3) 本薬の薬物動態 / 薬理作用におけるばらつき

前述したように、本薬投与後の早い時間帯に PK/PD のばらつきが認められたことについて、本薬の析出過程で投与部位の環境から受けた影響が原因となって生じた可能性は否定できないが、投与部位の環境変化の影響を受けにくい製剤でもあり得ると考えられる。また、この PK/PD の被験者内変動の原因は、本薬が長時間作用型のインスリン製剤であり、NPH インスリンと異なり投与初期に明らかなグルコース注入率のピークを示さないこと、また、薬理作用発現開始までの時間が持続型インスリンほど長くないことなどが関与していると考えられた。

さらに、上記試験のグルコース注入率の被験者内変動について、時期（1 回目、2 回目投与）を系統的影響として扱うのではなく日間変動とみなし、被験者内変動の一部と考えてランダム変量として扱い解析した。その結果、AUC について本薬の変動係数の大きさは NPH よりは大きかったが、持続型インスリンに対しては同程度ないしは小さかった。

したがって、申請者は本薬の PK/PD の被験者内変動は、NPH よりは大きいものの、持続型インスリンよりも小さいと判断している。

審査センターは以上(1)～(3)の検討結果及び考察を了承した。

(4) 関連タンパク質の生物活性について

審査センターは、関連タンパク質（本薬製造工程中の HOE901 等のほか、本薬中のアミノ酸残基の一部が HOE901 処理に関連して生成したものを含む）の生物活性について、明らかにされていることを説明するよう求めた。

申請者は以下の通り説明した。混入の可能性のあるものも含め、すべての関連タンパク質の生物活性に関して、直接的なデータは明らかにされていない。多くの関連タンパク質のアミノ酸配列は本薬のそれと非常に類似しており、RP-HPLC では非常に近接した保持時間で溶出されるため、これらを単離するのは困難である。また、これらの関連タンパク質は、本薬中で検出限界未満かあるいは微量にしか検出されないため、多量の試料を必要とする生物活性試験は実施することができなかった。なお、ヒトインスリンについては、単量体として存在する関連タンパク質のほとんどがヒトインスリンと匹敵する生物活性を

有する一方で、二量体の生物活性については約 14%という報告があり、本薬についても同様と考えられる (Riggin et al. Analytical Chemistry of Therapeutic Proteins, Analytical Biotechnology, American Chemical Society, 1990: 125、 Olinger , International Meeting on Insulin Specifications, 1995)。

審査センターは、以上の回答を了承した。

(5) 本薬の高次構造について

審査センターは、本薬の高次構造に関し、解析結果について詳細に説明し結論との関係を明らかにするよう求めた。

申請者は、両者の 2D-¹H-NOESY スペクトルに基づき、指紋領域、芳香族領域及び芳香族-メチル領域におけるプロトン相互作用について具体的に説明した。また、X 線回折についてモデルを提示し以下のように回答した。インスリン とインスリン との に関して報告されている ~ のアミノ酸残基部分について、本薬とヒトインスリンの配座モデルを比較したところ、三次元構造は の の を除いて同様であることが確認された。この は に 位置し、ある程度の を持って ができるが、 では 位置に する 中の の の に近接しているため、 作用によって の の 、ヒトインスリンの場合とは若干 を 示すと考えられる。 が した際には、前述の の の との 作用が するため、 中の の の はヒトインスリンの場合と同様であると推定される。

審査センターは回答を了承した。

3) 原薬の規格及び試験方法について

原薬の規格及び試験方法として、申請時には、性状、確認試験(ペプチドマッピング法)、純度試験(高分子量タンパク質、関連タンパク質)、 含量、水分、エンドトキシン、微生物限度、定量法(RP-HPLC法)が設定されている。

実測データ及び規格値から判断して、本薬ではヒトインスリンに比して高分子タンパク質の生成が少ないと思われたためその理由を尋ねた。申請者は、インスリンの高分子量タンパク質の多くを占める二量体のうち、主要なものは A 鎖 C 末端のアスパラギン残基の側鎖と B 鎖 N 末端のフェニルアラニン残基の分子間相互作用により生成することが報告されている (Brange, et al. Acta Pharm Nord 1992; 4: 209) とし、本薬では A 鎖 C 末端のアスパラギン残基がグリシン残基に置換されているため前述の二量体が形成されず、高分子量タンパク質の量が大幅に少なくなると考えられる、と回答した。

審査センターは、大腸菌由来タンパク質及び HOE901 様免疫反応性について、申請者は精製工程における十分な除去効率が確認でき、さらに実生産スケールで製造された原

薬について定量限界以下あるいは十分に小さな値であったとして規格に設定しないとしていたが、精製工程の恒常性管理の観点から規格試験として設定するよう求めた。申請者は、規格に設定し管理すると回答したことから、これを了承した。

また、原薬が吸湿性と思われることから、含量を乾燥物に換算することが適当と思われるため申請者に検討を求めたところ、申請者は、本薬の含量を脱水物に換算して表記することとし、規格値（脱水物換算）を最新のものも含めたロットの分析結果より % と設定すると回答した。審査センターは了承した。

確認試験のペプチドマップ法に関し、指標となる一つのピークについて保持時間だけでなくピーク高さについても規定するよう求め、適切に設定されたのでこれを了承した。

4) 製剤の規格及び試験方法

製剤は、原薬に安定剤の塩化亜鉛、 m -クレゾール、等張化剤及び pH 調節剤を添加した注射剤である。生理的 pH に等電点を有するという本薬の特徴を生かすために、緩衝剤を含まない弱酸性の無色澄明な溶液とし、投与後皮下の生理的 pH で直ちに本薬が等電点沈殿するように設計されており、これにより、従来の持続型インスリン製剤のような懸濁製剤ではなく、澄明な液剤でありながらインスリン作用の持続化を達成したと説明されている。

製剤の規格及び試験方法として、申請時には、性状、pH、確認試験（RP-HPLC 法）純度試験（高分子量タンパク質、関連タンパク質）注射剤に関連する製剤試験、定量法（インスリン グラルギン（RP-HPLC 法）亜鉛、 m -クレゾール）が設定されている。の含量については、及び $\mu\text{g/mL}$ の 3 種類について製剤の安定性及びに臨床上の有効性及び安全性について検討した結果、不必要な添加を避け、安定でかつ臨床効果が期待できる量として $\mu\text{g/mL}$ に設定されている。この他、キット製剤に関しては、既承認ヒトインスリン（遺伝子組換え）に使用されているものと同じディスポーザブルペン型注入器が使用されており、既承認薬を用いたときの注入精度に関する検討結果が示されている。

審査センターは、純度試験における不純物の規格値について、製剤使用開始後には室温条件に置かれることを考慮して加速試験における増加を加味して設定されていたことから、製剤の品質保証の点から再度設定を検討するよう求めた。申請者より、長期保存試験の結果等に基づいて規格設定の妥当性が示されたため、これを了承した。

製剤の液性が約 pH4 であることから、審査センターは本薬の局所刺激性について尋ねた。申請者は、製剤の酸性度はわずかな間質液に触れることで中和され、同時に酸性刺激も消失すると考えられることより、製剤の局所刺激は皮下投与直後には生じる可能性があるが、投与部位で酸性刺激が長く持続することはないと考えとし、臨床試験で認められた注射部位疼痛の原因が本薬の酸性 pH による可能性は否定できないものの、海外の 1 例を除いて軽度なものであることから、NPH との比較考察の結果より、刺激性は危惧するほどの

ものではないと回答した。審査センターは以上の回答を了承した。

5) 生物活性試験について

申請時、原薬及び製剤の定量法として RP-HPLC 法による理化学的な測定法が設定され、生物活性試験は規格として設定されていなかった。申請者は生物活性試験を設定しなかった理由を、以下のように述べている。

原薬及び製剤の生物活性試験を品質試験の一部として実施することについて、日本薬局方に収載されているヒトインスリン（遺伝子組換え）でも定量法として RP-HPLC 法が採用されていること、RP-HPLC 法は精度が高い方法であること、安定性試験において劣化した本薬及びその製剤の定量値の減少を的確に評価できることが示されたこと、さらに本薬は基本的にヒトインスリンの高次構造を保持し速効型ヒトインスリン製剤とモルあたり同等の血糖降下作用を有することが確認されていることから、その必要性は極めて低いと判断している。また、本薬について日局各条とほぼ同一の試験法である USP のウサギ血糖降下法で生物活性を測定した結果があるが、生物活性と RP-HPLC 法による定量値が一致しないこともあり、血液採取時間等試験方法の最適化を試みたが改善は見られなかった。これは、本薬が皮下で析出して血糖降下作用のピークをほとんど示さずかつ作用時間が持続するという、ヒトインスリンと異なる特有のプロファイルを示すことに起因すると考えられ、本薬の生物活性の測定には速効型インスリン製剤のプロファイルを示す試料のためにデザインされた試験法は適していないと考える。さらに、製剤を苛酷条件下で保存した場合に、RP-HPLC 法による定量値は分解物の増加に伴い減少するのに対し、生物活性は比較的高い値を示し、劣化が進んだ製剤に対して生物活性試験が適切な感度を示さないか、分解物も生物活性を示すことが示唆された。以上より、定量法としては RP-HPLC 法を採用し、生物活性試験は設定しなかった。

審査センターは、タンパク質製剤においては、理化学的試験法の結果が生物活性試験結果と一致する場合に限り、定量法として理化学的試験法のみを採用が可能であると考え。しかしながら、申請者は上述のように両者が関連しないにもかかわらず、理化学的な定量法のみでタンパク質の品質確保が可能であると結論していることから、その妥当性について詳しい説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。原薬及び製剤の未処理あるいは長期保存試験及び加速試験サンプルでは、RP-HPLC 法による定量値の多くは生物活性の 95%信頼区間に入っていた。また、製剤を種々の苛酷条件下に保存した場合、RP-HPLC 法による定量値は生物活性より低い傾向を示すが、定量値と関連タンパク質（いずれも RP-HPLC 法により測定）の合計は生物活性の値と近似した。したがって、生物活性試験特有の結果のばらつきの大さを考慮した場合、劣化が進んだ場合においても、本薬及びその製剤の RP-HPLC 法による結果（定量値と関連タンパク質の合計）とウサギ血糖降下法による生物活性は、ある程度の相関を示すものと考えられる。

苛酷条件下で劣化が進んだ試料について、RP-HPLC 法による定量値の方が生物活性より低い値を示す傾向は、既にインスリン製剤において報告されており、原因のひとつとしてインスリン及びその誘導体の分解物が生物活性を有することが挙げられている (Fisher, et al. J Pharm Biomed Anal 1986; 4: 377, Riggin et al. , Analytical Chemistry of Therapeutic Proteins ,Analytical Biotechnology ,American Chemical Society, 1990: 125, Olinger, International Meeting on Insulin Specifications, 1995)。したがって、生物活性試験を原薬及び製剤の定量法として規格に設定した場合、関連タンパク質の生物活性が加味されることによって誤った結論を導く危険性が予想される。一方、RP-HPLC 法による定量では、本薬のみを選択的に定量することができるため、より厳格な品質管理が可能である。

審査センターは、苛酷試験の一部 (人工太陽光 日間照射) に、申請者の説明とは相違して RP-HPLC 法による定量値が生物活性試験よりも高値を示したロットがあったことから、両法の相関性について更に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の通り回答した。生物活性試験法では生物活性の 95%信頼区間が基準を満たすまで試験を繰り返して値を収束させる方法をとるが、安定性試験では繰り返しを実施しなかったため、大きなばらつきを許容してしまった結果と考えられる。安定性試験において測定されたすべての生物活性試験結果を総合的に考慮すると、含量にほとんど変化がないとみなせる場合には、両者に良好な相関関係が存在した。また、劣化が進んだ場合には、ヒトインスリンの場合と同様に生物活性は定量値よりも大きい傾向を示した。

審査センターは申請者の回答を了承し、RP-HPLC 法を原薬及び製剤の定量試験方法として採用することを了承した。

6) 標準物質

本薬について一次標準物質及び常用標準物質が設定されており、確認試験及び定量に用いられている。審査センターは、一次標準物質については使用の目的が定量及び常用標準物質の確認試験の標準にのみ用いられる場合でも適切に特性解析が行われている必要があることから、一次標準物質の規格及び規格値について再度検討するよう求めた。申請者は、現在までのデータで可能な限りの規格を設定すると共に、一次標準物質の確認試験としてアミノ酸配列に加えて分子量を新たに設定すると回答した。審査センターは回答を了承した。

八．安定性に関する資料

原薬について、長期保存試験 (-20 ± 5 、24 カ月、無色ガラスアンプル及びステンレス容器)、加速試験 (5 ± 3 、24 カ月、無色ガラスアンプル及びステンレス容器)、苛酷試験 (温度 [25 ± 2 / $60 \pm 5\%RH$ 、6 カ月、無色ガラスアンプル]、光 [120 万 Lx・hr、200W・hr/m²、無色ガラスアンプル]) が実施されている。

長期保存試験及び加速試験において、ステンレス容器保存品で経時的に水分含量の増加が認められたほかは、検討されたいずれの項目についても変化は認められず、水分含量の増加についても、実生産スケールで長期保存した場合には 年経過後も水分含量には影響がないことを確認したと説明されている。苛酷試験において、温度に対する安定性では、高分子量タンパク質のわずかな増加が認められたほかには変化はなく、光に対する安定性では、関連タンパク質の増加（ % ）が認められた。以上の結果を踏まえ、原薬の有効期間は「気密容器中、 -20 ± 5 で遮光保存するとき 2 年」とされている。

製剤については、一次包装である無色ガラスカートリッジ充填品について長期保存試験（ 5 ± 3 、24 カ月）、加速試験（ 25 ± 2 / $60 \pm 5\%RH$ 、24 カ月）、苛酷試験（温度 [37 ± 2 、1 カ月]、光 [120 万 $Lx \cdot hr$ 、 $200W \cdot hr/m^2$]、サイクルテスト [サイクル（ \pm / $\pm\%RH$ 及び \pm 、サイクル）] サイクル（ \pm / $\pm\%RH$ 及び \pm 、サイクル））、物理的振動 [、 \pm 保存、]）及び使用時安定性試験（ \pm / $\pm\%RH$ 又は \pm 、週間保存、その間）が実施されている。長期保存試験においては、検討されたいずれの項目についても変化は認められなかった。加速試験においては、経時的に高分子量タンパク質及び関連タンパク質の増加並びに本薬含量の低下が認められた。苛酷試験において、カ月保存品、光照射品及び物理的振動では関連タンパク質及び高分子量タンパク質の増加が認められ、サイクルテスト及び使用時安定性試験ではほとんど変化は認められなかった。

以上より、申請者は製剤の有効期間を「凍結を避けて 2~8 に遮光して保存するとき 2 年」としている。審査センターは、有効期間の設定を妥当と判断した。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続中である。

二．毒性に関する資料

1) 単回投与試験

単回投与毒性試験はマウス、ラット、イヌでの皮下投与及びラットでの静脈内投与で実施された。

(1) 単回皮下投与試験

マウスの単回皮下投与試験は 2 回実施され、1 回目の試験では 1,000 単位/kg（約 36.38mg/kg）投与で死亡動物が認められなかったが、2 回目の試験では雌雄各 1 例が投与後 24 時間~2 日目に死亡したことより、マウスでの概略の致死量は約 1,000 単位/kg と判定されている。

ラットでは、濃度の異なる本薬溶液（濃度 及び $\mu g/mL$ ）をそれぞれ 1,000 単位/kg 単回皮下投与後 3 週間観察した試験、濃度 $\mu g/mL$ の本薬溶液を 1,000 単位/kg 単回皮下投与後 2 週間観察した試験、並びに 濃度 $\mu g/mL$ の本薬溶

液（申請製剤とほぼ同濃度）を 500 及び 1,000 単位/kg 単回皮下投与後 2 週間観察した試験が実施された。濃度 $\mu\text{g/mL}$ を用いた試験では雌雄各 1 例が投与後 1~2 日目に死亡したが、濃度 $\mu\text{g/mL}$ を用いた試験では死亡動物は認められなかった。濃度 $\mu\text{g/mL}$ を用いた試験では雌雄各 1 例に歩行失調が認められているが死亡動物は認められなかった。濃度 $\mu\text{g/mL}$ を用いた試験では、1,000 単位/kg 投与群の雄 1 例に軟便が認められたのみで死亡動物は認められなかった。以上の結果から、ラットにおける概略の致死量は 1,000 単位/kg と判定されている。

イヌの単回皮下投与毒性試験では、本薬溶液（濃度 $\mu\text{g/mL}$ ）を 10 単位/kg（0.364mg/kg に相当）投与した予備試験において、投与後 5 時間目の血糖値が投与前の約 1/4 まで低下したが死亡動物はみられなかったことより、10 及び 20 単位/kg（0.728mg/kg に相当）について本試験が実施された。本試験では投与後 3~8 時間で血糖値が投与前の約 1/2 まで低下し、投与翌日までに低血糖が原因で 10 及び 20 単位/kg 両群の全例が死亡した。以上の結果から、イヌでの概略の致死量は、10 単位/kg 未満と判定されている。

(2) 単回静脈内投与試験

ラットの単回静脈内投与毒性試験では、2 種類の濃度（及び $\mu\text{g/mL}$ ）の本薬溶液 1,000 単位/kg（約 36.38mg/kg）が投与された。濃度 $\mu\text{g/mL}$ を用いた試験で雄 1 例に投与後 2~5 時間目に歩行失調が認められたが、死亡動物は認められず、概略の致死量は 1,000 単位/kg を超える量と判定されている。

(3) マウスを用いた試験による死亡例について

審査センターはマウスを用いた 2 回の試験及びイヌを用いた予備試験と本試験において、それぞれ同用量を投与したにも拘わらず死亡例の発現に違いがあったことについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウスの場合は動物数が雌雄各 2 匹と少ない上に、実験に用いたマウスの系統及び投与時の体重の違いによる投与量の増減がこのような差異を生じたと考えられたが、概略の致死量は二試験を総合して算定した。イヌの予備試験では 10 単位/kg 投与で投与後 5 時間時の血糖値が投与前の 24%に低下しても死亡せず、本試験では 30%の低下で死亡した。その理由として、イヌの個体により血糖値が最低値に達するまでの時間とその低下率に違いがあること、さらに採血時が最低血糖値を示すとは限らないこと、また同じ血糖低下率でも個体差により必ず死亡するとは限らないことが考えられる。審査センターはこの回答を了承した。

(4) 臨床における安全性について

審査センターは、イヌ単回皮下投与試験での概略の致死量が 10 単位/kg 未満であり、ヒトの臨床用量と安全域が約 6 倍しかないことについて臨床使用での安全性について考察を

求めた。

申請者は、以下の通り回答した。試験に供したイヌは正常動物で血糖値が正常値であるため、本薬の低用量投与でも容易に低血糖に陥りやすい。イヌの単回投与試験で認められた毒性所見は低血糖に起因したものであったこと、本薬投与の目的は糖尿病患者の基礎インスリン濃度を維持し高血糖を是正すること、臨床試験において低血糖の発現頻度がヒトインスリン中間型製剤（NPH）と差がなかったこと、糖尿病患者ではインスリン療法導入時は自己注射指導が行われ低血糖時の対処法が指導されていること、糖尿病患者は血糖値を常にモニターしているため長時間の低血糖が持続する可能性は低いことなどの理由から、安全域は小さいながら、ヒトにおいて血糖コントロールが十分に管理されていれば安全性には問題はないものとする。

審査センターはこの回答を了承した。

2) 反復投与試験

反復投与毒性試験はマウス、ラット、イヌで行われている。

(1) マウスを用いた試験

マウスでは 5、10 及び 20 単位/kg/日の本薬が 3 カ月間反復皮下投与された。投与期間中に 5 単位/kg/日投与群の雄 2 例、20 単位/kg/日投与群の雌 3 例が死亡した。また 10 単位/kg/日投与群の雌 1 例が瀕死のために安楽致死された。5 単位/kg/日投与群の死亡した雄 2 例は一般所見や病理組織学的検査で異常所見はなく、さらに 10 及び 20 単位/kg/日投与群の雄に死亡例がみられなかったことから偶発的な死亡と考えられている。血液学的検査で、本薬投与群の雌に網状赤血球数の増加がみられているが対照群の雌が低値であったこと、用量相関性がみられないこと、またいずれの試験での本薬投与群も正常範囲内であったことから、偶発的な変化であり本薬投与の関連はないと判断されている。血液生化学的検査において、最終投与翌日の血糖値がいずれの本薬投与群とも高値傾向であったが、本薬投与後の低血糖のリバウンド現象と考察されている。病理組織学的検査においては、10 及び 20 単位/kg/日投与群に膵島 細胞内顆粒減少がみられた。以上の結果より、マウス 3 カ月間皮下投与における無毒性量は 5 単位/kg/日と判定された。

(5) ラットを用いた試験

ヒトインスリン誘導体である Asp(B10)インスリン誘導体について、ラット 1 年間反復投与で乳腺腫瘍が発現することが報告されており、この腫瘍発現の原因が内分泌の変動によるものと考えられていることから、ラットの 1 カ月間反復皮下投与毒性試験は、本薬、Asp(B10)インスリン誘導体（I92 4885）、速効型ヒトインスリン製剤及び NPH を反復皮下投与しホルモンについて比較検討されている。投与量は、本薬、I92 4885 及び速効型ヒトインスリン製剤については 100 単位/kg/日、NPH については 40 単位/kg/日を設定して

いたが、本薬及びNPH投与群で投与初日にそれぞれ1例が死亡したため、投与2日目以降の投与量をそれぞれ50単位/kg/日及び20単位/kg/日と半量にして投与されている。死亡した動物を除き、本薬及び他のインスリン投与群とも、一般状態、体重、摂餌量に影響は認められず、血糖値はいずれの投与群の雌雄とも対照群に比べて明らかな低値を示した。下垂体中のプロラクチン及び成長ホルモン量はいずれの投与群の雌雄とも対照群と差がみられなかった。臓器重量においては速効型ヒトインスリン製剤投与群の雄に下垂体重量(絶対重量)の低値、NPH投与群の雄で精嚢重量(体重に対する相対重量)の低値がみられたが、病理組織学的に異常はみられなかった。病理組織学的検査では、本薬投与群の雌雄及びI92 4885投与群の雄に被験物質に起因した膵島の細胞内顆粒減少がみられた。

ラットでの3カ月間反復皮下投与毒性試験は、40単位/kg/日(1.455mg/kg/日に相当)を高用量とし、中間用量を12.5単位/kg/日(0.4547mg/kg/日に相当)、低用量を4単位/kg/日(0.1455mg/kg/日に相当)で実施された。さらに、関連タンパク質濃度の高い本薬(グラルギンNF、関連タンパク質を3.8%含有)を12.5単位/kg/日(0.4547mg/kg/日に相当)投与して比較し、トキシコキネティクス及び抗体産生についても検討された。本試験中に*Bacillus piliformis*感染が2例にみられ、投与開始3及び5日目に死亡した。

本薬40単位/kg/日投与群の雄11例及び雌7例(*Bacillus piliformis*感染した1例は除く)、グラルギンNF投与群の雄2例及び雌1例で低血糖に起因すると思われる死亡がみられている。血液学的検査においては、グラルギンNF投与群の雌雄に赤血球数の減少がみられ本薬投与群での赤血球数、ヘマトクリット値、白血球数などの減少、低値が散見された。血液生化学的検査においては、血中電解質及び尿酸に変動がみられ、尿検査では、40単位/kg/日投与群の雄に尿量の増加がみられた。これら血液学的、血液生化学的及び尿検査にみられた変化は用量に依存した変化ではなかったことから、本薬投与に起因した変化ではないと判断されている。病理組織学的検査において40単位/kg/日投与群及びグラルギンNF投与群の死亡例での脳に、神経細胞壊死あるいは梗塞がみられたが、これらの変化は持続した低血糖に起因したものと考察されている。また、12.5及び40単位/kg/日投与群、並びにグラルギンNF投与群の膵臓で、細胞内顆粒減少がみられ外因性インスリン作用を有する本薬投与により内因性のインスリンの生成が抑制されたものと考察されている。

トキシコキネティクスにおいては、雌雄とも内因性のインスリン値よりも高値を示し、抗体産生は雄の4及び12.5単位/kg/日投与群でそれぞれ2例、雌ではそれぞれ2例、1例、4及び12.5単位/kg/日投与群のそれぞれ2、1及び40単位/kg/日の6例にみられた。以上の結果から、本試験での無毒性量は4単位/kg/日と推定されている。

ラットの6カ月間反復皮下投与毒性試験では、3カ月間反復投与毒性試験の結果から、投与用量が2、6.3及び20単位/kg/日(それぞれ0.073、0.230及び0.730mg/kg/日に相当)と設定された。20単位/kg/日投与群の雄6例、雌3例が死亡し、死亡前には腹臥、横臥及び自発運動減少などの症状がみられ、生存例にも同様の症状がみられた。病理組織学的検

査においては、20 単位/kg/日投与群の死亡例で、海馬の神経節細胞壊死及び皮質に海綿状変化がみられた。また、いずれの本薬投与群にも膵臓細胞内の顆粒減少がみられ、その程度は投与用量に依存した変化であり、外因性のインスリン投与に起因した変化と判断されている。トキシコキネティクスにおいては、雌雄とも投与用量に依存した C_{max} 及び AUC の増加がみられた。本試験条件下における本薬の無毒性量は 2 単位/kg/日と推定されている。

ラットの 12 カ月間反復皮下投与毒性試験では、乳腺腫瘍の好発系である SD 系ラットを用い、1～111 日目に 40 単位/kg/日 (1.455mg/kg/日に相当) 112 日目以降から 12 カ月目まで 20 単位/kg/日 (0.728 mg/kg/日に相当) の本薬が反復皮下投与され、乳腺への影響が検討された。雄 20 例及び雌 14 例が死亡又は試験途中で安楽致死されたが、その原因は低血糖によるものと判断されている。病理組織学的検査において、本薬の薬理作用に起因した膵臓の細胞内の顆粒減少がみられたが、腫瘍性の変化は乳腺はじめ他の臓器にもみられないとし、本薬はラットに長期投与しても乳腺腫瘍を誘発させる作用はないと判断されている。

(6) イヌを用いた試験

イヌの 3 カ月間反復皮下投与毒性試験は、本薬の 1 及び 5 単位/kg/日 (それぞれ 0.036mg/kg/日及び 0.182mg/kg/日に相当) により実施された。一般状態では対照群を含め、投与時に回避行動がみられたがこの行動は酸性の投与液を用いたことに起因していると考えられている。剖検により投与部位にはいずれの投与群にも浮腫がみられ、また病理組織学的検査でも投与部位に出血、円形細胞浸潤及び壊死などの所見がみられた。しかし溶媒対照群でも同様の所見がみられ、本薬による直接的な刺激に起因するものではなく酸性溶媒が原因と考察されている。以上より、本試験条件下における本薬の無毒性量は 1 単位/kg/日と推定されている。

イヌの 6 カ月間反復皮下投与毒性試験は、本薬の 1 及び 3 単位/kg/日 (それぞれ 0.036mg/kg/日及び 0.109mg/kg/日に相当) により実施された。投与用量は、イヌの 3 カ月間反復皮下投与毒性試験における血糖降下の成績から軽度の血糖降下作用を示した 1 単位/kg/日を低用量とし、3 単位/kg/日を高用量と設定された。3 単位/kg/日投与群の雌雄全例に低血糖による強直性あるいは間代性痙攣がみられ、全例が昏睡に陥ったため、雄は投与 13～79 日目に、雌は投与 20～69 日目に全例が安楽致死された。剖検時の観察において、1 単位/kg/日投与群の雌 1 例及び 3 単位/kg/日投与群の雌 3 例に幽門部領域に出血あるいは赤色化がみられた。また、3 単位/kg/日投与群の雌 1 例の膵臓で浮腫状の所見が認められた。病理組織学的検査において、1 及び 3 単位/kg/日投与群の全例に膵臓の細胞内の顆粒減少がみられた。また、3 単位/kg/日投与群の雄 1 例及び雌 3 例で大脳皮質の海綿状変化、雄 1 例又は雌 1 例で幽門部に糜爛又は潰瘍等がみられた。インスリン抗体産生はいずれの投与群でも認められなかった。以上より、本薬の無毒性量は 1 単位/kg/日未満と推定

されている。

(7) 試験の信頼性について

審査センターはラット 3 カ月反復投与試験で投与開始 3 及び 5 日目に Tyzzer 病で死亡動物が認められたことに関し、試験の信頼性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。資料概要中で「*Bacillus piliformis* 感染による毒性評価への影響について」で説明しているように、単回投与毒性試験、抗原性試験、発熱性試験を除く毒性試験はすべてドイツヘキスト AG(現アベンティス ファーマ社)の GLP 適合施設で実施された。1974 年から 1997 年までは当該施設で自家繁殖されたラットを実験に供していたが、その間に Tyzzer 病が発生した実験は 7 試験、18 匹であり、そのうち免疫抑制剤関連の試験が 5 試験 15 匹を占めた。1998 年以降は動物はすべて外部の動物業者から搬入し Tyzzer 病の発生はみられていない。Tyzzer 病を発症した動物は検疫及び順化期間では一般症状や体重に異常はみられず、試験開始後死亡した。感染した動物の由来や観察記録及び処置についての記載記録が存在することより GLP に準拠した試験として問題はないと考える。

審査センターは試験内容についての信頼性は資料概要中に記載されている説明で了承し、GPL 準拠による試験であることも了解した。

(8) ヒトにおける安全性について

審査センターはラット 6 カ月反復皮下投与並びにイヌ 3 カ月及びイヌ 6 カ月反復皮下投与の無毒性量がそれぞれ 2 単位/kg/日、1 単位/kg/日及び 1 単位/kg/日未満であり、臨床用量と近似していることから、ヒトでの安全性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。反復投与毒性試験で発現した主な毒性所見は、投与部位の脱毛、痂皮などを除けば、重度の低血糖の結果が偶発的な変化であった。試験に供した動物は正常動物であり、低用量の本薬投与により低血糖症状を発現したものと考えられる。ヒトではインスリン療法導入時は自己注射指導が徹底され、さらに低血糖時の対処法が周知されているため、動物で発現したような長期の低血糖状態に陥る可能性は低いと考えられる。

審査センターはこの回答を了承した。

(9) 本薬投与時に認められた大脳の所見について

審査センターはラット、イヌの反復投与試験で認められた大脳の所見について考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。グルコースを主たるエネルギー源としている脳では、血糖値が著しく低下すると機能に不可逆的な障害が生じることが知られている。損傷部位は大脳皮質あるいは海馬などが主であり、原因として低血糖によるエネルギー源の欠乏か

ら Ca^{2+} 排泄機能障害が起こり、細胞内 Ca^{2+} が上昇することによる細胞死が誘発されるものと考えられている。さらに、低血糖によって海馬には海綿状の変化がみられることも知られている。本薬投与により、ラット3及び6カ月間反復皮下投与毒性試験、並びにイヌ6カ月間反復皮下投与毒性試験の高用量投与群に、神経細胞壊死及び海綿状変化がみられた。ラットでは本薬投与後の血糖値は測定されていないが、ラット及びイヌとも血中インスリン濃度が用量依存的に増加していたことより血糖値の低下が示唆される。また、低血糖に起因した変化と思われる自発運動の減少及び痙攣などの一般状態の異常、さらに外因性のインスリン製剤を投与したことによる膵島細胞の顆粒数の減少が用量依存的に増加していたことから、重度の低血糖状態が誘発されていたものと考えられる。一方、[¹²⁵I]でラベルした本薬を皮下投与したときの組織内分布において脳への分布はわずかであることが示されている。したがって、反復皮下投与毒性試験でみられた神経細胞壊死及び海綿状の変化は、低血糖状態によって誘発された変化と思われ、本薬による脳への直接作用ではないと考えられる。

審査センターは以上の回答を了承した。

3) 生殖・発生毒性試験

(10)ラットにおける受胎能試験並びに出生前及び出生後発生試験

ラットにおける受胎能試験は、予備試験の結果より受胎能に影響がみられると予想された10単位/kg/日(0.360mg/kg/日に相当)を高用量、臨床での最大使用量に相当する1単位/kg/日(0.036mg/kg/日に相当)を低用量とし、中間用量を3単位/kg/日(0.108 mg/kg/日に相当)として実施された。本薬及びNPHを投与したいずれの群にも雌雄に低血糖が惹起され、本薬の10単位/kg/日投与群の母動物が妊娠末期から出産時に3例死亡、授乳期に1例死亡した。NPHの3単位/kg/日投与群では妊娠末期に1例が死亡し、分娩時間の延長が1例にみられたが、受胎能、妊娠/授乳期の母動物、受胎産物及び出生児(F1)の発生、性成熟、行動及びF1の受胎能に本薬及びNPH投与群とも異常は認められなかったことから、無毒性量は、雄親動物10単位/kg/日、雌親動物3単位/kg/日、次世代児10単位/kg/日と推定されている。

ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験は、予備試験の成績から、投与用量が2、6.3及び20単位/kg/日(それぞれ0.072、0.227及び0.720mg/kg/日に相当)に設定された。本薬投与群及びNPH投与群の母動物には異常が認められなかったが、胎児の腰椎肋骨の増加が認められた。腰椎肋骨の発生頻度の増加は、いずれも背景データの範囲内(15.5~62.4%)であったこと、用量に依存した変化ではなかったこと、低血糖のストレスによって腰椎肋骨の発生頻度が高くなることなどから、本薬の直接的な影響ではないと考察されている。以上より、無毒性量は、親動物及び胎児とも、20単位/kg/日と推定されている。

(11) ウサギにおける出生前及び出生後発生試験

ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験では、予備試験の結果から、投与用量が0.5、1及び2単位/kg/日（それぞれ0.018、0.036及び0.072 mg/kg/日に相当）に設定され、妊娠ウサギの妊娠6から18日目に皮下投与して母動物及び胚・胎児の発生について検討された。比較薬物対照群には1.0単位/kg/日のNPHが、陰性対照群には溶媒のみが同様に投与された。1及び2単位/kg/日投与群に流産の増加が認められ、流産を起こした動物に赤色尿が認められたが、それ以外の体重、摂餌量及び黄体数など母動物に及ぼす影響は認められなかった。2単位/kg/日投与群では死亡受胎産物のみであった母動物が2例みられ、また生存胎児数の減少傾向も認められた。胎児の内臓検査において、2単位/kg/日投与群に脳室拡張及び胸腔内出血が認められた。胎児にみられた胸腔内出血を除くと、母動物及び胎児にみられた異常はいずれも低血糖に起因した変化と考察されている。また、低血糖によって発現したと思われる眼の異常が1単位/kg/日投与群及びNPH投与群に認められた。以上より、無毒性量は、母動物及び胎児とも0.5単位/kg/日と推定されている。

審査センターはラットにおける胚・胎児発生への試験で腰椎肋骨が有意に増加した原因とその発生意味さらにヒトに対する安全性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。器官形成期に血糖降下剤を投与したとき、ラットの胎児では低血糖によるストレスが原因と思われる腰椎肋骨の発生頻度の増加、並びにウサギ胎児に脳、顔面及び胸腔内出血が認められた。腰椎肋骨の増加は母動物の拘束などのストレスによっても増加するとされている。さらに正常動物の器官形成期に動物インスリンあるいは経口血糖降下剤を投与すると、マウス胎児に中枢神経系の異常及び肋骨の奇形、ラット胎児に無眼球、骨化遅延、肋骨の癒合及び波状肋骨、ウサギ母動物の流産あるいは死亡、ウサギ胎児に中枢神経、眼及び四肢の奇形が発生するなどの報告がある。また、インスリンの投与による眼の奇形は、血糖とその持続時間が深く関係していること、本薬そのものは胎児にほとんど移行しないと考えられることから、本薬投与でみられた胎児の異常は、母動物における過度の血糖降下及び持続に起因したものと考えられる。さらに、妊娠初期の血糖値がうまくコントロールされていない（高血糖）場合にも胎児異常が誘発されることが知られており、本薬を妊婦（糖尿病患者）に投与する場合には、インスリン投与時と同様に、厳格な血糖コントロールが要求される。さらに、本薬を用いた生殖発生毒性試験のいずれにおいても、比較対照薬としてNPHを同様に投与して比較検討したが、NPHのリスクを超えるものではないと判断された。以上のことから、糖尿病患者の血糖値を本薬によって正常にコントロールしている限りにおいては、受胎能及び次世代児に影響を及ぼす可能性はないものと考えられる。と回答した。

審査センターは回答を了承した。

2) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537 及び TA98 並びに大腸菌 WP2*uvrA* を用い

た復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HGPRT 試験) 並びにチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた染色体異常試験 (750 単位/kg を単回皮下投与) が実施され、いずれの試験も結果は陰性と判断されている。

3) がん原性試験

(1) マウスがん原性試験

12.5 単位/kg/日を高用量、最大臨床用量の約 2 倍である 2 単位/kg/日を低用量、その中間の 5 単位/kg/日を中間用量に設定し、24 カ月間反復皮下投与された。比較対照物質として生理食塩液 (対照群) 溶媒 (溶媒対照群) 及び 12.5 単位/kg/日の NPH (比較対照群) が同様に投与された。

一般状態においては、投与部位の変化 (痂皮、硬化、腫脹等) の発現頻度が、溶媒対照群及び本薬投与群で対照群に比べて高く、剖検時の観察においても投与部位の硬化及び角質肥厚の頻度が、溶媒対照群及び本薬投与群で高頻度に観察されている。病理組織学的検査では、2 単位/kg/日投与群の雄に投与部位における悪性線維性組織球腫 (MFH) の発現が高頻度に見られているが、MFH は投与量に依存した変化ではなく溶媒対照群にもみられていることから、本薬に直接起因したのではなく、pH の低い酸性溶媒を長期間皮下投与した刺激が原因と考察されている。肝細胞腺腫の発現が、溶媒投与群を含む 2 及び 5 単位/kg/日投与群の雄に高頻度に見られたが、12.5 単位/kg/日投与群で頻度が低く、さらに雄のみの変化であったことから、偶発的な変化であると考察されている。さらに、ラットのがん原性試験では肝臓での発がんを示唆する所見が認められず、肝臓がんが誘発された可能性はないものと推測されることから、本薬はマウスで発がん性を有しないと判断されている。

(2) ラットがん原性試験

12.5 単位/kg/日を高用量に、最大臨床用量の約 2 倍である 2 単位/kg/日を低用量に、その中間の 5 単位/kg/日を中間用量に設定し、24 カ月間反復皮下投与された。比較対照物質として、生理食塩液 (対照群) 溶媒 (溶媒対照群) 及び 5 単位/kg/日の NPH (比較対照群) が同様に投与された。一般状態においては、投与用量に依存した増加ではなかったが、投与部位の変化 (痂皮、硬化、腫脹など) の発現頻度が溶媒対照群及び本薬投与群で対照群に比べて高かった。対照群、本薬投与群及び比較対照群の雄ラットで、対照群に比べ死亡動物が多くみられ、雌ラットでは、12.5 単位/kg/日投与群及び比較対照群で対照群より死亡動物が多くみられ、投与用量に依存して死亡数が増加していた。抗体産生が陽性化した動物数は投与用量に依存して増加したが、投与期間が長くなるにつれて抗体陽性動物数が減少する傾向がみられた。病理組織学的検査では、投与部位において、溶媒対照群及び本薬投与群の雄に MFH の発現が高頻度に見られた。しかしながら、MFH の発現に用量

依存性は認められず、溶媒対照群（pH4.0）にもみられる一方で、NPH 投与群（pH7.3）で発症がみられなかったことから、本薬に直接起因したものではなく、低い pH の溶媒を長期に渡って皮下投与したために発現したものと考察されている。MFH 以外には本薬投与に起因した腫瘍性変化は認められず、本薬はラットにおいても発がん性を有さないと判断されている。

(3) MFH の多発について

審査センターはがん原性試験で投与部位に MFH が多発したことについて、本薬の物性との関連も踏まえて考察を求めた。

申請者は以下の通り回答した。皮下に投与された約 pH4 の本薬溶液は、徐々に生理的 pH（中性）に移行することにより皮下で本薬が析出するものと思われる。この析出により皮下組織で異物反応が起き、主に間葉系の腫瘍が誘発される可能性が考えられる。本薬投与により腫瘍が誘発される可能性は否定できないが、次の理由から、がん原性試験でみられた MFH の発症は本薬の結晶に起因していると言うよりもむしろ投与液が酸性であることに起因しているものと判断した。溶媒群でも MFH の発生頻度が本薬投与群とほぼ同等であった。本薬投与群で発生した MFH は投与量との相関が認められない。NPH 投与群では MFH の発生が認められていない。

また、ヒトにおいて MFH が発現する可能性については、ヒトにおいて、ブタあるいはウシインスリン製剤（約 pH3）が長年使用されているが、MFH の発生報告例がない。

ヒトでは、皮下への投与可能面積がラットあるいはマウスに比べて広範囲であり、同一部位に繰り返して投与することが避けられる。イヌの 3 及び 6 カ月間反復皮下投与試験では、本薬投与群の投与部位に脱毛あるいは痂皮などの異常所見が認められなかった。これらの理由から、ヒトでは MFH がおこる可能性はないと考えられる。

審査センターはこの回答を了承した。

4) その他の毒性試験

(1) 局所刺激性試験

100 単位/mL 溶液の本薬（Lot No.29 及び 29a）を雌ウサギの皮下及び静脈周囲に 0.1mL、筋肉内及び静脈内に 0.5mL 単回投与することにより実施された。皮下、静脈内及び静脈周囲では本薬と対照群（生理食塩水）との間に差はなく、局所刺激性は認められなかったが、筋肉内投与で対照群に比べて軽度な刺激性が認められた。本薬は皮下に投与されること、同一部位に連続して投与される可能性はないことなどから、ヒトにおいて危惧する必要はないと考察されている。

(2) 抗原性試験

モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚アナフィ

ラキシー反応試験

本薬、大腸菌由来たん白質(MCP)、HOE901、21^A-Gly-ヒトインスリン及び21^A-Gly-des-30^B-Thr-ヒトインスリンをモルモットに皮下投与した能動的全身性アナフィラキシー反応(ASA 反応)試験が実施され、さらにこれらの動物より得られた血清を他のモルモットに投与した受身皮膚アナフィラキシー反応(PCA 反応)試験が実施された。

ASA 反応では、本薬、HOE901、21^A-Gly-ヒトインスリン及び21^A-Gly-des-30^B-Thr-ヒトインスリンを感作した群で、同一物質で惹起した場合に陽性反応が認められた。他の物質で惹起した場合には、21^A-Gly-des-30^B-Thr-ヒトインスリン+アジュバントで感作した群にMCPで誘発したときにのみ陽性がみられた。PCA 反応においても、ASA 反応と同様に感作に用いた物質と同じもので惹起した場合、同様に陽性が認められたが、他の物質で誘発した場合はいずれの投与群でも陰性と判断されている。

マウス - ラットを用いた抗原性試験

BALB/c 及び C3H/He 系マウスの腹腔内に、本薬 20 単位/kg と水酸化アルミニウムゲル(Alum)との混合物、又は大腸菌由来たん白質(MCP)1mg/kg と Alum との混合物を週 1 回 3 週間投与し、最終感作後 14 日目に感作動物から採血し、その血清を PCA 反応試験に供された。本薬+Alum あるいは MCP+Alum で感作した血清の抗体価は、本薬あるいは MCP のいずれで惹起しても 5 未満で陰性の結果であった。

その他

ウサギ及びモルモットに対して本薬並びにヒト、ブタ及びウシインスリンを投与し免疫原性を検討した試験、並びにブタに本薬及びヒトインスリンを投与し免疫原性を検討した試験の成績が、参考資料として提出されている(GLP 非適合試験)。

5) 毒性のまとめ

審査センターは既存インスリン製剤と比べ血糖低下による変化以外本薬での新たな毒性は見いだせなかった。しかし、本薬の特徴である体内注入後に等電点沈殿物として凝集することについて異物反応は認められなかったものの、溶媒の pH(酸性)による局所障害、長期投与では悪性繊維性組織球腫(MFH)が確認されている。臨床使用上の注意が必要と考えている。

ホ . 薬理に関する資料

1) 提出された資料の概略

(1) 効力を裏付ける薬理試験

血糖降下作用

絶食下のイヌに本薬、速効型ヒトインスリン及び NPH インスリンをそれぞれ 0.15 及び

0.30 単位/kg 単回皮下投与することにより血糖降下作用が認められた。各薬物を 0.30 単位/kg 投与した時の最小血糖値及び最大血糖降下量は、それぞれ 4.13 ± 0.05 (投与前) 3.14 ± 0.10 mmol/L (8 時間値) 及び 0.96 ± 0.11 mmol/L、 4.41 ± 0.05 (投与前) 2.12 ± 0.09 mmol/L (2 時間値) 及び 1.87 ± 0.08 mmol/L 並びに 4.30 ± 0.09 (投与前) 2.80 ± 0.15 mmol/L (4 時間値) 及び 1.33 ± 0.14 mmol/L であり、速効型ヒトインスリン製剤による血糖降下作用が他剤と比較して強かった。

また、本薬 0.30 単位/kg を投与した時の血糖降下作用開始時間及び血糖降下持続時間は、 4.28 ± 0.35 h 及び >8.31 h であり、速効型ヒトインスリン (0.31 ± 0.03 h 及び >4.05 h) 及び NPH インスリン (1.52 ± 0.37 h 及び 6.02 ± 0.52 h) と比較して、持続的な血糖降下作用を有するとされた。

絶食下のイヌにおいて正常血糖クランプ試験を行ったところ、速効型ヒトインスリンあるいは本薬を 3 時間にわたり 1.2 ミリ単位/kg/分を持続静脈内注入した時、血糖値はほぼ一定の値に維持され、クランプ期間のグルコース注入率について、速効型ヒトインスリン (定常期: 8.28 mg/kg/分) と本薬 (8.29 mg/kg/分) との間に有意な差は認められなかった。

以上から、本薬皮下投与後には本薬が皮下組織から徐々に溶解、吸収されることにより、持続性の血糖降下作用を示すものと結論された。

インスリン受容体及びインスリン様成長因子-I (IGF-I)受容体への親和性

ヒト肝がん細胞株 Hep G2 細胞において、 125 I-インスリンを用いた時のインスリン受容体に対するヒトインスリン及び本薬の親和性は同程度であったが (IC_{50} の中央値: 1.9 nM 及び 3.3 nM)、 125 I-IGF-I を用いた時の本薬の IGF-I 受容体に対する結合親和性の IC_{50} 値は 236 nM であり、ヒトインスリン ($1,400$ nM) の約 6 倍、ラットで乳腺腫瘍の発生が報告されている 10^B -Asp-ヒトインスリン (Asp (B10)) (925 nM) の約 4 倍高値と、本薬におけるインスリン受容体に対する親和性は、IGF-I 受容体に対するよりも高いことが示唆された。

健康成人及び 2 型糖尿病患者におけるヒト外側広筋 (Vastus lateralis muscle) 由来の培養細胞において、本薬及びヒトインスリンはいずれの細胞に対しても 125 I-インスリンの結合を阻害したが、本薬の結合阻害作用はヒトインスリンと同程度あるいはそれより低かった (IC_{50} 値は本薬について 1.07 ± 0.29 nM 及び 1.59 ± 0.62 nM、並びにヒトインスリンについて 0.72 ± 0.26 nM 及び 0.71 ± 0.16 nM)。また、健康成人由来細胞では約 10 nM 以上の濃度で、2 型糖尿病患者由来細胞では約 2 nM 以上の濃度で、本薬はヒトインスリンに比べ高い IGF-I 受容体結合親和性を示す傾向がみられた。さらに、ヒトインスリン及び本薬は、両細胞で用量依存的な細胞増殖活性の増加を示し、本薬の作用はヒトインスリンに比べ同等以下であった。

また、IGF-I 受容体発現ヒト骨肉腫細胞株 B10 細胞において、IGF-I 受容体に対する本薬の親和性 (IC_{50} 値: 140 nM) はヒトインスリン ($1,100$ nM) の 7.6 倍であり、細胞増殖

活性はヒトインスリンの約 5 倍であった。ヒト投与時の血中濃度に相当する濃度は 0.2nM 以下の濃度であり（へ項「1)(5)ヒトにおける薬物動態」参照：日本人健康成人男子に単回皮下投与時の C_{max} (31.1 マイクロ単位/mL)より換算）本薬をヒトに投与した場合でも、IGF-I 受容体を介して作用を示す可能性は低いとされた。

IGF-I 受容体発現ラット心筋細胞株 H9C2 細胞において、本薬 (IC_{50} 値：70nM)、ヒトインスリン (101nM) 及び Asp (B10) (44nM) は ^{125}I -IGF-I の結合を抑制し、ヒトインスリン及び本薬 500nM による細胞増殖活性は未処理時に比べ約 2 倍となり、Asp (B10) 500nM において細胞増殖活性は最大値を示した。さらに、ヒトインスリン及び本薬は、IRS-1 のチロシンリン酸化を未処理時の約 2 倍に増加させ、Asp (B10)では約 2.5 倍の増加が認められた。本薬の IGF-I 受容体結合能、細胞増殖活性及び IRS-1 のチロシンリン酸化に対する作用は、いずれも Asp (B10)に比し軽度であった。

ラット胎児線維芽細胞株 Rat-1 細胞にヒトインスリン受容体アイソフォーム A 及び B を過剰発現させた細胞 (HIR A 及び HIR B 細胞) において、本薬はインスリン受容体アイソフォーム A からの解離がヒトインスリンより遅い傾向にあったが、アイソフォーム B からの解離、両アイソフォームへの結合及びインスリン受容体自己リン酸化についてはヒトインスリンとほぼ同様であった。HIR B 細胞において、本薬及びヒトインスリンはインスリン受容体基質-1 (IRS-1) の脱リン酸化及び細胞増殖活性に関してほぼ同様の作用を示した。一方、Asp (B10)では、インスリン受容体アイソフォーム A からの解離は遅延する傾向を示し、インスリン受容体の自己リン酸化及び IRS-1 の脱リン酸化の持続性が認められた。さらに、Asp (B10)の 3H -チミジンの取り込みを指標とした細胞増殖活性は、本薬及びヒトインスリンに比し高い傾向にあった。

以上から、本薬のインスリン受容体に対する親和性はヒトインスリンと同等あるいはそれ以下であるが、インスリン受容体結合後のリン酸化に対しては同様の作用を示すことが示唆された。また、本薬の IGF-I 受容体結合親和性はヒトインスリンと比較して高いものの、IGF-I 受容体結合後のリン酸化に対する作用はほぼ同様であった。さらに、本薬の IGF-I 受容体に対する結合親和性は、インスリン受容体に対するより低いことが示唆された。本薬の細胞増殖活性は、用いた細胞種により異なるものの、臨床使用時の血中濃度付近では明らかな細胞増殖活性の増加がみられておらず、ヒトインスリンと同じ程度であると結論された。

代謝活性に対する作用

単離ラット脂肪細胞 (脂肪合成能、糖輸送能、GLUT4 転送能、脂肪分解抑制能、cAMP 依存性プロテインキナーゼ A 抑制能、グリコシルホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼ C 活性)、ラット横隔膜組織 (グリコーゲン合成酵素活性) 及び 3T3 脂肪細胞 (cAMP 特異的ホスホジエステラーゼ活性) において、本薬及びヒトインスリンが代謝活性に及ぼす作用について比較したところ、本薬の EC_{50} 値 (0.12 ~ 1.00nM) はヒトインス

リン(0.05~0.61nM)に比べて高値を示し、本薬の代謝活性に対する相対作用強度はヒトインスリンに比べて弱いことが示唆された。

(2) 作用機序

生体内でのインスリンの主な標的組織は、筋肉、脂肪組織及び肝臓である。インスリンは筋肉では糖、アミノ酸及び K^+ の取り込みを促進し、グリコーゲン合成及びタンパク合成を促進する。脂肪組織では、糖の取り込み、糖利用及び脂肪合成を促進し、脂肪分解を抑制する。更に肝臓ではグリコーゲン合成の促進、グリコーゲン分解の抑制、タンパク合成の促進、糖新生の抑制等の作用を誘発する。

本薬のインスリン受容体に対する結合親和性はヒトインスリンと同等あるいはそれ以下であるが、インスリン受容体結合後のリン酸化に対しては同様の作用を示すことが示唆された。また、本薬の代謝活性はヒトインスリンの39~66%であったが、本薬及び速効型ヒトインスリンを持続静脈内投与したときの血糖降下作用は同等であったことから、代謝活性の差は血糖降下作用に影響しない程度であることが示唆された。

したがって、皮下投与後に血中に吸収された本薬は、ヒトインスリンと同様に標的臓器のインスリン受容体に結合し、同様の血糖降下作用を引き起こすことが示唆された。

(3) 代謝物の薬理作用

本薬をラットに皮下投与後、血中にはM1~M3の代謝物の存在が確認され、その大部分がM1あるいはM2であった(へ項「1)(3)代謝」参照)。健康成人に本薬を0.6単位/kg(0.022mg/kg)単回皮下投与した時、投与6時間後の投与部位組織における本薬と代謝物(M1又はM2)との存在比は、57:43であったことから、代謝物の薬理作用としてはM1及びM2について本薬との比較が行われた。

本薬及びM1は単離ラット脂肪細胞において同様の脂肪合成能及び糖輸送能を有したが、M2は本薬の約2倍の活性を認めた。いずれの作用もヒトインスリンの0.29~0.56倍と低値であった。また、絶食下のラットにおいて、本薬、M1及びM2を2単位/kg単回皮下投与後の血糖降下作用は、いずれもほぼ同様の推移を示し、両代謝物が本薬自体の血糖降下作用に悪影響を及ぼす可能性は低いとされた。

IGF-I受容体発現B10細胞において、M1及びM2はヒトインスリンと同様のIGF-I受容体結合能を示した。M1及びM2の細胞増殖活性もヒトインスリンより低値であり、両代謝物の作用はインスリンと同様あるいはそれ以下であると結論された。

(4) 一般薬理作用

一般症状及び行動に及ぼす影響、中枢神経系に及ぼす影響、自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響、呼吸及び循環器系に及ぼす影響並びに水及び電解質代謝に及ぼす影響について検討された。

本薬 3～30 単位/kg をマウスに皮下投与した時、鎮静、呼吸抑制、伏臥姿勢等が認められ、30 単位/kg 投与群では更に 6 例中 1 例に強い呼吸抑制を伴い死亡がみられた。いずれも、本薬の血糖降下作用による二次的な作用とされた。

本薬 0.3 及び 1 単位/kg をマウスに皮下投与した時、ペントバルビタール睡眠時間が短縮したが、3 単位/kg 投与では睡眠時間の短縮はみられず、投与用量との関連性が認められなかったことから、影響はないものとされた。また、3 単位/kg の皮下投与でエチルアルコール睡眠時間が短縮した。

摘出モルモット回腸標本において、本薬 (1 μ mol) はヒスタミン収縮反応を抑制した。

本薬 3～30 単位/kg を麻酔ラットに皮下投与した時、投与 30～60 分以降の血圧はほぼ用量に依存して下降したが (10 単位/kg で約 40%、30 単位/kg で約 42%拡張期血圧低下)、心拍数に影響は認められなかった。0.3～3 単位/kg を静脈内投与した時には、血糖値の低下 (3 単位/kg では 240 分で約 85%低下) に伴って末梢血管抵抗の減少、血圧低下、更に心拍数、心収縮力 (dp/dt_{max}) 及び心拍出量が増加した。低血糖により心拍数の増加及び QTc 間隔の延長等の異常が発現するとされていることから、本薬でみられた循環器系の異常は低血糖に起因すると推察された。

水及び電解質代謝に及ぼす影響について、本薬 10 単位/kg をラットに皮下投与した時、尿 Na^+ 及び Cl^- の排泄増加並びに尿浸透圧及び Na^+/K^+ 比が増大し、これらは低血糖に起因した変化であると推察された。

その他、特記すべき事項は認められていない。

2) 審査センターによる審査の概略

(1) ヒトインスリンと本薬との相違点

審査センターは、ヒトインスリンと本薬を薬理的に比較し、両者の相違点について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の IGF-I 受容体結合能がヒトインスリンと同様あるいはそれ以上であることから、細胞増殖活性に対する作用が強いことが懸念されたが、*in vitro* 試験ではそのような結果は得られていない。本薬とヒトインスリンの異なる点として、代謝活性に対する作用が本薬ではより軽度であること及び皮下投与後の血糖降下作用が本薬で持続的であることが挙げられる。しかしながら、循環血中での本薬の作用は基本的にヒトインスリンと同様であり、*in vitro* での代謝活性における差異は大きな影響を及ぼしていないと考えられる。

審査センターは、回答を了承した。

(2) 血糖降下作用について

審査センターは、動物における試験結果からヒトでの血糖降下作用発現をどう類推するのか説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬開発初期の前臨床試験において、本薬投与時の血糖降下作用は、イヌではラットに比べ発現が遅く持続性を示した。イヌにおいて、速効型ヒトインスリンあるいは NPH インスリンの血糖降下作用に比べ本薬では作用の持続性が認められたが、持続静脈内注入によるイヌ正常血糖クランプ試験では、本薬と速効型ヒトインスリンの血糖降下作用に明らかな差は認められなかったことから、本薬投与による血糖降下作用の持続性は、本薬の皮下組織からの吸収に関連することが示唆された。

また、代謝物の薬理作用については、皮下からの吸収が速やかであるとされているラットに皮下投与して検討した。その結果、M1 及び M2 は、本薬とほぼ同様の作用を示したことから、本薬、M1 及び M2 の 3 者が本薬の皮下投与による血糖降下作用に寄与しているものと考えられる。

審査センターは、種差等も考慮に入れた回答が望ましいと考えるが、本薬の血糖降下作用は示されていることから、回答を了承した。

(3) 血糖降下作用の持続性について

審査センターは、本薬の代謝物に薬理活性が認められており、インスリン受容体に対する解離がヒトインスリンより若干遅いと思われることから、本薬の持続性に影響を及ぼしている可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。雄性ラットに本薬、代謝物 M1 及び M2 の 2 単位/kg を単回皮下投与した成績では、3 者はほぼ同様の血糖降下作用を有した。また、雄性ラットに本薬の約 55 単位/kg (2mg/kg) を皮下投与した時、投与 1~4 時間後の血漿中 M1 及び M2 濃度は、本薬の約 5~14 倍高値を示した。代謝物濃度は、投与 1 時間後で本薬より高値であったことから、本薬の代謝物への代謝速度が持続性に影響を及ぼしている可能性は低いと考えられる。

また、ヒトインスリン受容体アイソフォーム A による試験において、ヒトインスリンが 100%解離した時間は約 20 分であったのに対し、本薬では約 120 分であり遅い傾向にあった。本薬皮下投与後の血糖降下作用がイヌでは約 16 時間、ヒトでは約 24 時間持続したことから、インスリン受容体からの解離が遅いことが本薬の持続性に影響を及ぼしている可能性は低いと推察される。

以上より、本薬の代謝速度及び本薬のヒトインスリン受容体からの解離速度は、持続性に大きな関与はしていないものと考えられる。

審査センターは、回答を了承した。

(4) 他の受容体に対する影響について

審査センターは、他の受容体に対する影響について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の受容体への作用に関しては、インスリン受容体及び IGF-I 受容体以外に対する作用は検討していない。インスリンとその受容体との結合

には、インスリンのアミノ酸配列のうち Gly (A1)、Gln (A5)、Tyr (A19)、Asn (A21)、Val (B12)、Tyr (B16)、Gly (B23)、Phe (B24)及び Phe (B25)の各アミノ酸が重要と考えられている。本薬は、ヒトインスリンのアミノ酸配列中、A 鎖 21 番目の Asn を Gly に置換し、更に B 鎖 C 末端に 2 個の Arg 残基を付加したアナログであり、基本的な骨格はヒトインスリンと変わらない。構造変化が少なく、本薬のインスリン受容体及び IGF-I 受容体結合能はヒトインスリンとほぼ同様であり、血糖降下作用にも持続性以外に明らかな差はみられていないことから、Asn (A21)の置換は本薬の生物活性に大きな変化をもたらしていない。

審査センターは、一般にアミノ酸配列を置換することによって他の受容体やイオンチャネル等に影響を及ぼす可能性はあるが、本薬に関する限りは一般薬理試験で認められた影響が類薬と比べてかけ離れたものではないことから、本回答を了承した。

(5) QT 延長について

審査センターは、本薬が QT 延長を示す可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。イヌにおける 3 カ月反復皮下投与毒性試験（評価資料二 - 15）及びイヌにおける 6 カ月反復皮下投与毒性試験（評価資料二 - 16）において心電図検査が実施され、QT 間隔に影響はみられなかった。インスリン製剤により強い低血糖状態を引き起こした場合、細胞内外のカリウムレベルの変動により QT あるいは QTc 間隔の延長が起こるとされている。両試験における血清中カリウム濃度には明らかな変化が認められなかったことから、正常血糖値レベルでは本薬の投与により QT 間隔の延長がおこらないと考えられるが、低血糖状態においては QT 間隔への影響を完全に否定できない。しかしながら、本薬の臨床使用量で血糖値を正常に調整しながら使用される場合には、QT 間隔の延長が発現する可能性は少ないと考えられる。

審査センターは、薬理的には本回答を了承するが、臨床現場での安全性については、臨床試験の項において総合的に判断する必要があると考える。

(6) 代謝物の一般薬理試験について

審査センターは、代謝物にも活性があることから、代謝物の一般薬理について確認する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬をラットに皮下投与し、本薬と各代謝物の血中濃度を比較すると、投与 1 時間後には M1 と M2 をあわせた血中濃度は血中本薬濃度の約 5 倍であり、代謝物と本薬の血糖降下作用は同程度であった。これらのことから、本薬皮下投与による低血糖に起因した変化と考えられる一般症状、心血管系及び尿排泄の変化は、本薬のみによるものではなく代謝物が関与していた可能性が考えられる。

代謝物は本薬の B 鎖の C 末端のアミノ酸が 1~3 個少ないだけであり、本薬が有する作用を代謝物も同様に有している可能性は高く、*in vitro* で実施された自律神経系及び平滑

筋に及ぼす影響試験において、血糖降下作用、脂肪合成能及び糖輸送能並びに IGF-I 受容体結合能及び細胞増殖活性について、代謝物は本薬同様の作用を有していた。1 型糖尿病患者に平均 23.9 単位の本薬を反復皮下投与した時の投与 12 日目の血清中遊離インスリン濃度（本薬換算）の C_{max} である 1.62ng/mL（平均値）と *in vitro* 試験で使用した本薬の濃度を比較すると、モルモット摘出回腸標本におけるヒスタミン収縮抑制作用に関する試験では、 C_{max} の約 1.1×10^3 倍の濃度で本薬による影響はみられなかったことから、代謝物が本薬と同様の作用を有するとしても、自律神経系及び平滑筋に作用を及ぼす可能性はないものと推察される。

以上から、代謝物の作用は本薬の一般薬理試験でみられた作用以外に発現する可能性はないものと考えられた。

審査センターは、本回答は代謝物が本薬と同じ薬理学的プロファイルを示すことを前提としたものではあるが、*in vivo* において本薬を投与した際の一般薬理試験を確認していることから、実使用時に影響を与える可能性は少ないとした本回答を了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1) 提出された資料の概略

(1) 吸収

雄ラットに本薬 0.5mg/kg（約 14 単位/kg）を単回静脈内投与した時、血清中インスリン濃度（本薬及びその代謝物並びに内因性インスリンを含む、以下同じ）は 2 相性に減少し、半減期($t_{1/2}$)は、0.2 時間（第 相）及び 1.2 時間（第 相）であった。

雄イヌに本薬 0.05 mg/kg（約 1.4 単位/kg）を単回静脈内投与した時、血清中インスリン濃度は 2 相性に減少し、 $t_{1/2}$ は、0.2 時間（第 相）及び 1.8 時間（第 相）であった。

雄ラットに本薬 2mg/kg（約 55 単位/kg）を単回皮下投与した時、血漿中インスリン濃度推移は、投与後 2 時間で最高濃度(C_{max})（134.3ng/mL）に達し、その後 4.3 時間の $t_{1/2}$ で減少した。

雄イヌに本薬 0.05mg/kg（約 1.4 単位/kg）を単回皮下投与した時、血漿中インスリン濃度推移は、投与後 4 時間で C_{max} （8.36ng/mL）に達し、その後 5.4 時間の $t_{1/2}$ で減少した。

雄イヌに本薬 1 単位/kg（約 0.036mg/kg）及び 5 単位/kg（約 0.182mg/kg）を 1 日 1 回 87 日間反復皮下投与した時、いずれの投与量においても、投与 8、52 及び 87 日目における投与 3 時間後の血清中インスリン濃度及び AUC_{0-20hr} に明らかな差は認められず、投与 8 日目までには定常状態に達していることが示唆された。

(2) 分布

雄ラットに $[^{125}I]$ 標識した本薬 1.5mg/kg（約 41 単位/kg）を単回皮下投与し、全身オートラジオグラフィにより経時的な放射能分布が検討された。投与 5 分後では投与部位のみに放射能が局在したが、投与 1 時間後には、甲状腺、副腎皮質、膀胱、胃、肝臓、膵臓、

脾臓及び投与部位に分布がみられた。放射能濃度は投与 4 時間後にほとんどの臓器で最大となり、甲状腺、副腎皮質、膀胱、胃及び投与部位で特に高かった。一方、脳への分布はみられなかった。投与 24 時間後では甲状腺、投与部位、胃、皮膚、消化管及び肝臓において放射能が認められた。

雌雄ラットに¹²⁵I標識した本薬 1.5mg/kg (約 41 単位)を単回皮下投与し、各組織における放射能が測定された。雄ラットにおいて、投与 1 時間後において最も高い放射能濃度を示したのは投与部位であり、血漿より高い濃度を示した組織は、投与部位及び甲状腺以外では、濃度の高い順に腎臓、胃、膀胱、屍体及び小腸であった。投与部位を除き、いずれの組織においても 4～24 時間に最高濃度に達し、その後減少した。投与部位においては、投与 48 時間後で 1 時間後の約 3%に減少した。申請者は、甲状腺に存在する放射能は遊離した ¹²⁵I が取り込まれたものと考えており、また、胃にもヨードが分泌されることが知られていることから、胃における放射能は本薬又は代謝物ではないと考察している。脳における放射能濃度は低かった。雌においても雄とほぼ同様な分布及び組織内濃度推移を示し、雌雄において生殖腺に特異的な分布はみられなかった。

妊娠 18 日目のラットに¹²⁵I標識した本薬 1.5 mg/kg (約 41 単位/kg)を単回皮下投与した時、投与後 1 時間、4 時間及び 24 時間のいずれの時点においても、羊水への移行は低く、胎児の血漿及び組織内放射能濃度は母動物血漿の 18%以下であった。

¹²⁵I標識した本薬及び¹²⁵I標識したヒトインスリンのヒト血漿タンパクとの結合について、Sephadex G-75 カラムにおける放射能の溶出パターンから検討された。本薬はヒトインスリンと同様にヒト血漿とインキュベーション後においても溶出位置が変化せず、ヒト血漿タンパクとの結合をほとんど示さなかった。

(3) 代謝

雄ラットに本薬 2mg/kg (約 55 単位/kg)を単回皮下投与し、投与後 1、2 及び 4 時間における血漿中及び 0～8 時間の尿中の代謝物が測定された。血漿中では、いずれの時間においても M1 (des-31^B-Arg-des-32^B-Arg 体) 及び M2 (des-30^B-Thr-des-31^B-Arg-des-32^B-Arg 体) の合計濃度 (HPLC で分離不能) が最も高かった。未変化体及び M3 (des-32^B-Arg 体) 濃度は、M1 及び M2 の合計濃度の 1/5～1/20 であった。尿中においては、生体成分以外に 3 つのピークが出現したが、このピークからは未変化体、M1、M2 及び M3 は検出されなかった。

(4) 排泄

雄イヌに本薬 0.05mg/kg (約 1.4 単位/kg)を単回皮下投与した時、投与後 24 時間までに投与量の 0.37%が未変化体として尿中に排泄された。

雄ラットに¹²⁵I標識した本薬 0.9～1.6mg/kg (約 25～44 単位/kg)を単回皮下投与した時、胆汁中において、放射能は投与後 4～6 時間に排泄のピークを示したが投与量の約 0.3%

にすぎず、投与後 8 時間までに投与量の約 0.9%の放射能が排泄されたのみであった。

分娩後 7～14 日の哺育中ラットに ^{125}I 標識した本薬 50 単位/kg (約 1.8mg/kg) を単回皮下投与した時、血漿に比して乳汁において高い放射能がみられ、投与後 2、6、10 及び 24 時間における乳汁を分析した結果、検出された未変化体は乳汁中に移行した放射能の 7.8%以下であり、他は遊離の ^{125}I 又は ^{125}I -ペプチドであった。

(5) ヒトにおける薬物動態

日本人健康成人男性 18 例を対象に、本薬 0.1、0.2 及び 0.3 単位/kg を腹部に単回皮下投与した試験 (1101 試験、国内 - 評価) において、血清中インスリン濃度推移が測定された。なお、本試験においては、低血糖の発現を避けるため、被験者には食事摂取を可 (投与後約 6 時間までは 2 時間おきに摂取) とされた。いずれの投与量においても食事摂取に応じた血清中インスリン濃度の上昇が認められたが、本薬の投与量に応じた変動は認められず、平均血清中インスリン濃度においても、投与量間に差は認められなかった。申請者は、インスリン濃度推移に関しては本薬よりも食事の影響が大きかったため、本薬による変動が確認できなかったと考察している。

海外在住日本人健康成人男性 15 例を対象に、二重盲検下、3 期クロスオーバー法により、0.4 単位/kg の本薬及びヒトインスリン中間型製剤 (NPH) 並びにプラセボを腹部に単回皮下投与した試験 (1019 試験、国内 - 評価) において、30 時間のグルコースクランプ施行下で薬力学的作用及び薬物動態が比較検討された。本薬投与時のグルコース注入率 (GIR) は最初に上昇した後比較的一定に推移したのに対し、NPH 投与時の GIR の推移は、投与後 2～6 時間の間に明らかなピークを示し、本薬投与時の GIR 上昇は NPH よりも持続する傾向が認められた。GIR の $\text{AUC}_{0-30\text{hr}}$ の平均値の比 (本薬/NPH) は 90.9% であった。一方、血清中インスリン濃度は、NPH 投与後においては、2.5～15 時間の間比較的高い濃度を示した後減少したのに対し、本薬では最初に上昇した後の変動は NPH と比較し小さく持続的であった。インスリン濃度測定における本薬の交差反応性は 56% であるため正確な比較はできないが、本薬及び NPH の血清中インスリン濃度推移の C_{max} はそれぞれ 31.1×10^{-6} 単位/mL 及び 34.1×10^{-6} 単位/mL、 $\text{AUC}_{0-30\text{hr}}$ はそれぞれ 602.4×10^{-6} 単位・hr/mL 及び 618.7×10^{-6} 単位・hr/mL であった。同様の傾向が血清中外因性インスリン濃度推移においても確認された。

外国人健康成人男性 15 例を対象に、1019 試験と同デザインの試験 (1018 試験、参考資料ト - 2、実施国：ドイツ) が実施された。本薬投与時において、GIR は最初に上昇した後、投与約 4 時間後から比較的平坦に推移し、ピークは明確ではなかったのに対し、NPH 投与時の GIR は投与後 2～6 時間の間に明らかなピークを示した後低下し、投与 15 時間後以降ほぼ平坦な推移を示した。GIR の $\text{AUC}_{0-30\text{hr}}$ の平均値の比 (本薬/NPH) は 85.8% であり、その差は統計学的に有意であった。一方、血清中インスリン濃度は、本薬投与時では最初に上昇し、その後のクランプの間比較的平坦な推移を示したのに対し、NPH 投

与時では、投与後 5 時間以内に明らかなピークが認められた。インスリン濃度測定における本薬の交差反応性は 56%であるため正確な比較はできないが、本薬及び NPH の血清中インスリン濃度推移の C_{max} はそれぞれ 23.8×10^{-6} 単位/mL 及び 32.8×10^{-6} 単位/mL、 AUC_{0-30hr} はそれぞれ 508.2×10^{-6} 単位・hr/mL 及び 590.0×10^{-6} 単位・hr/mL であった。同様の傾向が血清中外因性インスリン濃度推移においても確認された。

外国人健康成人男女 20 例を対象に、二重盲検下、2 期クロスオーバー法により、0.1 単位/kg の本薬及び速効型ヒトインスリン製剤を 30 分間持続静脈内投与した試験（1008 試験、参考資料ト - 7、実施国：南アフリカ）において、6 時間グルコースクランプ施行下で薬力学的作用及び薬物動態が比較検討されている。GIR の推移パターンは両製剤で同様であり、0.5 時間後のピークの後速やかに減少し、3 時間後に消失した。GIR_{max} の比の 90% 信頼区間は 82.9 ~ 100%、 AUC_{0-6hr} の比の 90% 信頼区間は 84.6 ~ 96.7% であり同等と判断された。一方、血清中外因性インスリン濃度については、インスリン濃度測定における本薬の交差反応性は 56%であるため正確な比較はできないが、本薬及び速効型ヒトインスリン製剤の血清中インスリン濃度推移の C_{max} はそれぞれ 151.2×10^{-6} 単位/mL 及び 202.2×10^{-6} 単位/mL、 AUC_{0-6hr} はそれぞれ 86.6×10^{-6} 単位・hr/mL 及び 107.2×10^{-6} 単位・hr/mL であった。

外国人健康成人男性 36 例を対象に、二重盲検下、並行群間法により、本薬、NPH 及び持続型ヒトインスリン製剤 0.4 単位/kg を腹部に単回皮下投与した試験（1012 試験、参考資料ト - 4、実施国：南アフリカ）において、24 時間グルコースクランプ施行下で薬力学的作用及び薬物動態の被験者内変動が比較検討された。投与薬剤は被験者毎に異なり、同一被験者が 3 製剤のうち 1 製剤の投与を 2 回繰り返して受け、得られた測定パラメーターの変動係数（CV 値）により被験者内変動が評価された。GIR 推移について、投与後 12 時間までは、NPH 投与時では本薬及び持続型ヒトインスリン投与時と比べて被験者内変動は小さく、本薬、NPH 及び持続型ヒトインスリン製剤における AUC_{0-12hr} の CV 値はそれぞれ 66%、20%及び 37%であった。これに対し、作用が持続する投与後 12 時間以降では、持続型ヒトインスリン投与時での被験者内変動は大きく、本薬、NPH 及び持続型ヒトインスリン製剤における $AUC_{12-24hr}$ の CV 値はそれぞれ 23%、29%及び 55%であった。一方、血清中外因性インスリン濃度推移について、本薬、NPH 及び持続型ヒトインスリン製剤における C_{max} の CV 値はそれぞれ 28%、15%及び 67%、 AUC_{0-24hr} の CV 値はそれぞれ 14%、16%及び 70%であり、持続型ヒトインスリン投与時に比べ、本薬及び NPH 投与時では被験者内変動は小さかった。

外国人健康成人男性 12 例を対象に、非盲検下、3 期クロスオーバー法により、 $[^{125}I]$ 標識した本薬 0.2 単位/kg を単回皮下投与し、投与部位（上腕部、大腿部及び腹部）により吸収に差がないか比較検討した試験（1010 試験、評価資料へ - 19、実施国：英国）において、主要評価項目である放射能が 25%消失する時間（ $T_{75\%}$ ）については、上腕部、大腿部及び腹部の各投与部位でそれぞれ 11.9 時間、15.3 時間及び 13.2 時間、投与 24 時間後

の放射能残存率については、それぞれ 47.7%、56.3%及び 57.2%であり、大腿部と上腕部との間に投与 24 時間後の放射能残存率で有意差が認められた。また、これらの評価項目において、申請者が定めた 90%信頼区間による同等性基準を満たしたのは、大腿部と腹部を比較したときの投与 24 時間後の放射能残存率のみであった。一方、副次的評価項目である血清中インスリン濃度及び血清中外因性インスリン濃度の AUC 及び C_{max} 並びに血糖値の AUC 及び最大降下度に、投与部位間で有意な差は認められなかった。また、血糖値推移に投与部位間で差は認められなかった。申請者は、放射能残存率に投与部位間で差がみられたが、本薬の薬力学的作用には投与部位による差はないと判断している。

外国人健康成人男性 4 例を対象に本薬 0.6 単位/kg(0.022mg/kg)を単回皮下投与し、投与 6 時間後の投与部位皮下組織を採取し分析した試験(1016 試験、評価資料へ - 16、実施国：ドイツ)において、未変化体及び M1 (又は M2)のみが検出され、未変化体と代謝物との存在比は、57:43 であった。また、血漿中においては、投与部位と同様に未変化体及び M1 (又は M2)の他に M3 も検出された。

NPH 1 日 2 回投与あるいはインスリン持続皮下注入療法 (CSII) を 1 年以上受けている外国人 1 型糖尿病患者 15 例を対象に、本薬を腹部に就寝時 11 日間反復皮下投与した試験 (1020 試験、参考資料ト - 5、実施国：ドイツ)において、薬物動態が検討された。本試験においては、11 日間の投与期に入る前に、各被験者は 7~21 日間の導入期で本薬の至適投与量を求め、それまでのインスリン療法を行う休薬期において投与期に入った。なお、導入期及び投与期では、本薬の他に、食前に超速効型ヒトインスリン製剤であるインスリンリスプロが投与された。15 例の本薬の投与量は平均 23.9 単位であった。投与 1 回目、4 回目及び 11 回目における血清中遊離インスリン濃度 (検体中の抗インスリン抗体除去後に測定した濃度) の C_{max} はそれぞれ 1.38ng/mL、1.24ng/mL 及び 1.62ng/mL、投与 24 時間後トラフ値はそれぞれ 0.51ng/mL、0.50ng/mL 及び 0.55ng/mL、 AUC_{0-24hr} はそれぞれ 19.5ng·hr/mL、17.7ng·hr/mL 及び 20.3ng·hr/mL であり、申請者は本薬の反復皮下投与時において蓄積性は認められず、投与 1 回目の翌日に定常状態に達すると考えている。

外国人 1 型糖尿病患者 20 例を対象に、二重盲検下、2 期クロスオーバー法により、本薬及び NPH0.3 単位/kg を大腿部に単回皮下投与した試験 (1015 試験、参考資料ト - 6、実施国：イタリア)において、24 時間までのグルコースクランプ施行下で作用持続時間が比較検討された。本試験において、作用発現時刻は被験者の血糖値を一定に維持するために投与開始前から注入している速効型ヒトインスリンの注入速度が治験薬投与後に投与前の 20 分間に記録した平均注入速度の 50%に低下した時点とし、作用消失時刻はグルコースの注入中断後、血漿中グルコース濃度が 200mg/dL を越えた時点、あるいはクランプを終了する投与 24 時間後として、この作用発現時刻から作用消失時刻までが作用持続時間と定義された。本薬投与時の GIR は NPH 投与時と比べて平坦に推移し、明らかなピークを認めず、本薬投与時の作用持続時間の中央値は 22.8 時間であり、NP 投与時の 13.8 時間よりも有意に長かった。なお、本薬投与時の 20 例中 14 例では作用が消失する前に 24 時

間でクランプを終了している。投与から作用消失までの時間は、本薬投与時では中央値で 24 時間、NPH 投与時で 14.5 時間であった。NPH 投与後の血清中遊離インスリン濃度推移は約 5～6 時間後に明らかなピークを認めたが、本薬投与時ではクランプの期間を通じてほぼ平坦な推移であった。インスリン濃度測定における本薬の交差反応性は 56%であるため正確な比較はできないが、本薬投与時及び NPH 投与時における血清中遊離インスリン濃度の C_{max} はそれぞれ 19.3×10^{-6} 単位/mL 及び 27.4×10^{-6} 単位/mL、AUC は 224×10^{-6} 単位・hr/mL 及び 228×10^{-6} 単位・hr/mL であった。

外国人 2 型糖尿病患者 14 例を対象に、二重盲検下、2 期クロスオーバー法により、 $[^{125}I]$ 標識した本薬及び $[^{125}I]$ 標識した NPH 0.3 単位/kg を腹部に単回皮下投与したときの吸収速度を比較検討した試験 (1017 試験、評価資料へ - 20、実施国：英国) において、注射部位から放射能が消失するのに要する時間 (中央値) は、本薬投与時及び NPH 投与時における $T_{75\%}$ がそれぞれ 15.0 時間及び 6.5 時間、 $T_{50\%}$ がそれぞれ 26.3 時間及び 13.4 時間、 $T_{25\%}$ がそれぞれ 42.4 時間及び 26.6 時間であり、本薬投与時が有意に長かった。また、投与 24、36 及び 48 時間後における放射能残存率も、NPH と比較し本薬投与時で高く、本薬は投与部位からの吸収が遅いことが示された。一方、血清中インスリン濃度推移において、NPH 投与時では投与後 5 時間以内に明確なピークが認められたが、本薬投与時では明らかなピークは認められなかった。インスリン濃度測定における本薬の交差反応性は 56%であるため正確な比較はできないが、本薬投与時及び NPH 投与時における血清中インスリン濃度の C_{max} はそれぞれ 16.1×10^{-6} 単位/mL 及び 29.1×10^{-6} 単位/mL、 AUC_{0-24hr} は 290×10^{-6} 単位・hr/mL 及び 391×10^{-6} 単位・hr/mL であった。血清中外因性インスリン濃度推移において、血清中インスリン濃度推移と同様の傾向が認められた。

4) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、本申請資料において日本人での検討データは限られることから、日本人における本薬の PK/PD について、海外データをそのまま参考にできるのかどうか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。同じデザインで実施された 1019 試験(日本人)と 1018 試験(外国人)の比較において、体格を表す身長、体重及び BMI はいずれも日本人より外国人の方がやや高かった。本薬投与時の GIR のパラメーターは日本人と外国人でほぼ同じであり、初期の上昇の後、一定に推移する GIR の推移パターンもほぼ同様とみなされた。血清中インスリン濃度については、パラメーターは日本人の方が相対的にやや高い値を示したが、投与後最初に上昇した後、比較的一定の濃度で推移するという特徴的推移パターンに日本人と外国人で変わりはない。また、NPH とプラセボ投与時でも、PK/PD の推移パターンに日本人と外国人に差異はなかった。健康成人男性及び 1 型糖尿病患者を対象として速効型インスリン製剤を皮下投与したとき、インスリンの吸収速度は皮下血流量に正相関し、皮下血流量は BMI や皮下脂肪組織の厚さに負相関することが報告されてい

る (Diabetes Care 1992; 15; 1484 及び Diabetic Medicine 1993; 10: 736)。そこで今回、日本人と外国人の体格の差が PK/PD の若干の差につながった理由の 1 つではないかと推測される。なお、この 2 つの報告では、健康成人男性及び 1 型糖尿病患者のインスリン吸収性はほぼ同様であることも示唆されている。以上より、本薬の日本人における PK/PD を考察する上で、外国人のデータは参考にできるものと考えられた。したがって、日本人における本薬の PK/PD について、健康人並びに糖尿病患者とも投与後初期に上昇した後、明確なピークを示すことなく比較的一定に推移し、また、糖尿病患者を対象とした試験結果 (1015 試験 (参考資料ト - 6) 及び 1020 試験 (参考資料ト - 5)) から、投与から作用が消失するまでの持続時間はほぼ 24 時間であり、蓄積性はないと考えられる。

審査センターは、本薬が患者個人ごとに用量調節して用いられる薬剤であることも勘案し、日本人と外国人との間で PK/PD に大きな差はなく、外国人のデータを参考とすることは可能との回答内容は許容できると判断した。

ト．臨床に関する資料

今回提出された臨床試験のインスリン依存型糖尿病 (IDDM) やインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) とは、日本糖尿病学会 (1982 年) の診断基準に従い現在の日本糖尿病学会の病型分類 (糖尿病診断基準委員会 1999) とは異なる。

なお、低血糖は以下のように定義された。

- a) 症候性低血糖：症状を有する低血糖
- b) 夜間低血糖：就寝前投与後から朝起床までの就寝中に発現した症候性低血糖
- c) 重症低血糖：他人の介護が必要であり、かつ血糖値が 50mg/dL 未満であるか、糖分の補給、ブドウ糖又はグルカゴン注射後回復した症候性低血糖

また、これらの定義とは別に安全性の評価で「重篤な低血糖」とは重篤な有害事象とみなされた低血糖である。

1) 提出された臨床試験結果の概略

評価資料として、第 相試験 2 試験、第 / 相試験 2 試験及び長期投与試験 1 試験が提出された。

(1) 第 相臨床試験 評価資料ト - 1、2

第 相臨床試験(国内 - 、)評価資料ト - 1、2

日本人健康成人男子(18 例)を対象に、本薬 0.1、0.2 及び 0.3 単位/kg の非盲検、単回皮下投与試験 (国内 - 、 評価資料ト - 1) が実施された。低血糖の発現を避けるため投与約 6 時間後までの間、2 時間おきに食物を摂取させた。安全性では注射部位の異常及び低血糖様症状も含めて自他覚症候はいずれの被験者にも認められず、また、すべての安全

性に関する検査並びに観察項目において本薬投与に起因すると考えられる異常変動あるいは異常所見は認められなかった。

海外在住の日本人健康成人男子(15例)を対象とした単回皮下投与の二重盲検、プラセボ対照3期クロスオーバー試験(国内 - 、評価資料ト-2)にて、正常血糖クランプ法により、本薬及びNPHの薬理作用が比較された。被験者には、本薬及びNPH0.4単位/kg並びにプラセボが7日間以上の間においてクロスオーバー投与された。安全性では重篤な有害事象は認められなかった。自覚症状は静脈穿刺に関連する疼痛が1例2件に認められた。いずれの治験薬とも因果関係があると判断された有害事象は認められなかった。なお、薬物動態に関してはへ項「1)(5)ヒトにおける薬物動態」参照のこと。

(2) 国内第 / 相臨床試験(国内IDDM患者試験、国内NIDDM患者試験)評価資料ト-3、4

インスリン依存型糖尿病(IDDM)患者試験(3101試験、国内IDDM患者試験)評価資料ト-3

インスリン依存型糖尿病(IDDM)患者(293例)に対する1日4回(中間型ヒトインスリン製剤1日1回就寝前と速効型ヒトインスリン製剤1日3回毎食前)注射法における本薬の有効性と安全性を検討するために、NPHを対照薬として非盲検並行群間比較試験(28週間)が実施された。前治療の中間型インスリンは、両群ともNPHインスリン製剤が98%以上を占め、残りはヒト結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液であった。本薬又はNPHの投与開始用量は、前治療の中間型インスリンと同単位とされ、就寝前に1日1回皮下注射された。患者背景について群間の分布の一様性が確認され、両群は比較可能な集団と判断された。安全性解析対象例(ITT)は282例(本薬群138例、NPH群144例)、有効性解析対象集団(PPS)は258例(本薬群128例、NPH群130)であった。

有効性に関して主要評価項目はHbA_{1c}の変化度(=「投与終了時^{*}」のHbA_{1c} - 「投与開始時のHbA_{1c}」)とされた。(*:「投与終了時」を16週以上投与症例の最終データを集計した時点と定義する。)HbA_{1c}について、本薬投与群では投与開始時は7.71±0.84%(平均値±SD、以下同)、投与終了時は7.57±0.95%で、変化度は-0.15±0.66%であった。NPH投与群では、投与開始時は7.84±0.87%、投与終了時は7.83±0.92%で、変化度は-0.00±0.79%であり、本薬のNPHに対する非劣性(p<0.0001;t-検定、95%信頼区間:-0.322,0.036)が示された。

副次評価項目の朝食前空腹時血中グルコース(FBG)について、本薬投与群では投与開始時の176.9±69.9mg/dL(平均値±SD、以下同)から投与終了時139.2±58.5mg/dLと有意に低下した(変化度-37.7±83.7mg/dL、p<0.0001;対応のあるt-検定)。NPH投与群では投与開始時の169.4±75.8mg/dLから173.8±78.9mg/dLと有意な変化がなく(変化度4.4±94.0mg/dL)、両群間の変化度において本薬投与群の変化度が大きいことが示された(p=0.0003;Wilcoxon順位和検定)。

1 日血糖プロファイル(7 時点 BG : 毎食前・後、就寝前)を 0 週と 28 週時で比べると、本薬投与群では、朝食前(変化度の平均 - 18.4mg/dL)、夕食前(- 32.8mg/dL)及び夕食後(- 24.8mg/dL)の血糖値が 28 週時で有意に低下したが、NPH 投与群では、夕食前(- 22.4mg/dL)の血糖値のみ有意に低下した。また、群間において朝食前及び夕食後に有意な差がみられた。

基礎インスリン投与量として本薬と NPH の投与量を比較すると、本薬投与群では投与開始時 12.1 ± 6.1 単位(平均値 \pm SD、以下同)から 28 週時 12.5 ± 5.7 単位と変化が認められなかったが、NPH 投与群では 13.5 ± 7.2 単位から 28 週時 14.2 ± 6.7 単位と僅かな増加を認めた($p=0.0055$: signed rank 検定)。併用された速効型ヒトインスリンの 1 日投与量は、本薬投与群では投与開始時 28.8 ± 10.5 単位から 28 週時 27.9 ± 10.5 単位へと有意な減少($p=0.0023$: signed rank 検定)が認められ、NPH 投与群は投与開始時 28.9 ± 11.3 単位、28 週時 29.4 ± 11.5 単位で不変であった。これらを合計した一日総インスリン投与量は、本薬投与群では投与開始時 40.88 ± 13.9 単位から 28 週時 40.4 ± 13.9 単位と変化はなかったが、NPH 投与群は 42.2 ± 15.8 単位から 28 週時 43.2 ± 16.1 単位とわずかに増加する傾向にあった($p=0.0533$: signed rank 検定)。

低血糖に関して、症候性低血糖の総発現例数及び一人あたり 4 週間の平均発現件数は、本薬投与群が 117 例(91.4%)及び 2.68 ± 0.27 件(平均 \pm SE、以下同)、NPH 投与群が 112 例(86.2%)及び 3.03 ± 0.35 件であった。切り替え直後の時期に当たる投与開始~4 週後までは、本薬投与群で 99 例(77.3%)及び 3.71 ± 0.42 件、NPH 投与群で 75 例(57.7%)及び 3.04 ± 0.41 件と、本薬投与群で症候性低血糖発現例数が多かったが(発現例数について $p=0.0009$: Fisher の直接確率法、平均発現件数について $p=0.0127$: Wilcoxon 順位和検定、以下同) 5 週目以降では両群同程度であった。時間帯では、投与開始~4 週後で主に 5~7 時、10~12 時、及び 17~19 時といった食前の時間帯において本薬投与群の方が NPH 投与群より低血糖が多くみられたが、終了時には同程度であった。夜間低血糖の総発現数及び一人あたり 4 週間の平均発現件数は、本薬投与群が 81 例(63.3%)及び 0.51 ± 0.07 件、NPH 投与群が 84 例(64.6%)及び 0.79 ± 0.11 件であり例数及び平均件数とも差を認めず($p=0.8969$ 、 0.2881)、投与開始~4 週後などで区切っても同様であった。重症低血糖は、本薬投与群で 26 例(20.3%)及び NPH 投与群で 19 例(14.6%)に認められ、一人あたり 4 週間の平均発現件数は、本薬投与群で 0.07 件及び NPH 投与群で 0.05 件であり、例数及び平均件数とも有意差を認めなかった($p=0.2533$ 、 0.2075)。

安全性に関して、NPH に心筋梗塞による死亡例が 1 例あったが因果関係は否定された。重篤な有害事象は本薬投与群に 7 例 7 件(低血糖症 2 例、尿管結石、蜂巣炎、急性扁桃炎、糖尿病性網膜症及び腸炎)及び NPH 投与群に 7 例 8 件(糖尿病性ケトアシドーシス 2 例、低血糖症、胃腸炎、骨折、自然流産、新生物及び心筋梗塞)認められたが、本薬群の低血糖 2 例以外は因果関係が否定された。有害事象発現頻度は、本薬投与群 90 例(65.2%) 210 件及び NPH 投与群 101 例(70.1%) 206 件であり、発現率で群間に有意差を認めず、本薬

群に 3 例以上発現した事象に着目しても、特に NPH 群より多いものはなかった。

投与開始時と投与終了時の抗インスリン抗体について、本薬又はヒトインスリンと血清中の抗体との結合比 (%Bound/Total) により測定され、本薬に対する抗体 (以下、抗 HOE901 抗体) は本薬投与群で $19.5 \pm 15.8\%$ B/T (平均値 \pm SD、以下同) が $24.1 \pm 16.2\%$ B/T へ、NPH 投与群では $18.8 \pm 15.7\%$ B/T が $18.2 \pm 14.3\%$ B/T へと変化し、本薬投与群で増加の傾向があったが、群間に有意差は認められなかった ($p=0.0608$: Wilcoxon 順位和検定)。また、抗ヒトインスリン抗体は本薬投与群では $19.1 \pm 16.6\%$ B/T が $20.2 \pm 14.4\%$ B/T へ、NPH 投与群では $18.2 \pm 16.1\%$ B/T が $17.7 \pm 15.0\%$ B/T へと変化したが、群間に有意差は認められなかった ($p=0.6778$: Wilcoxon 順位和検定)。

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者対象試験 (3102 試験、国内 NIDDM 患者試験) 評価資料ト - 4

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者 (335 例) に対する経口血糖降下剤併用時の本薬の有効性と安全性を検討するために、NPH を対照薬として非盲検並行群間比較試験 (28 週間) が実施された。治験開始前に 12 週間以上 SU 剤単剤又は SU 剤に α -グルコシダーゼ阻害剤又は / 及びビグアナイド剤を併用しているインスリン治療が必要な患者に対し、本薬又は NPH 製剤が少量から投与された。なお、併用している経口血糖降下剤の投与量は、原則変更しないこととされた。患者背景については群間に不均衡は認められず、両群は比較可能な集団と判断された。安全性解析対象例 (ITT): 317 例 (本薬群 158 例、NPH 群 159 例)、有効性解析対象集団 (PPS): 275 例 (本薬群 141 例、NPH 群 134 例) であった。

有効性では、主要評価項目の HbA_{1c} の変化度は、本薬投与群では $-1.10 \pm 0.93\%$ (平均値 \pm SD、以下同) (投与開始時 $9.07 \pm 1.05\%$ 投与終了時 $7.97 \pm 1.02\%$)、NPH 投与群では $-1.05 \pm 0.91\%$ (投与開始時 $9.11 \pm 0.98\%$ 投与終了時 $8.06 \pm 1.05\%$) であり、本薬投与群の NPH 投与群に対する非劣性 ($p < 0.0001$: t-検定、95%信頼区間: $-0.273, 0.166$) が示された。

副次評価項目の朝食前空腹時血漿中グルコース濃度 (FPG) について、本薬投与群では投与開始時 204.4 ± 52.2 mg/dL (平均値 \pm SD、以下同) から投与終了時に有意に低下した (変化度 -46.3 ± 54.7 mg/dL、 $p < 0.0001$: signed rank 検定)。NPH 投与群も 200.9 ± 45.2 mg/dL から有意に低下し (変化度 -27.9 ± 44.1 mg/dL、 $p < 0.0001$: signed rank 検定)。両群間の変化度の検定においては、本薬投与群の変化度が大きかった ($p = 0.0052$: Wilcoxon 順位和検定)。

インスリン投与量は、本薬投与群は投与開始時 4.8 ± 2.2 単位 (平均値 \pm SD、以下同) から 28 週時 11.1 ± 5.9 単位、NPH 投与群は 5.0 ± 2.3 単位から 28 週時 10.8 ± 6.2 単位と推移し、群間に差を認めなかった ($p = 0.6499$: Wilcoxon 順位和検定)。

低血糖では、症候性低血糖の総発現数及び一人あたり 4 週間の平均発現件数は、本薬投

与群が 55 例(39.0%) 0.30 ± 0.05 件(平均値 \pm SE、以下同)、NPH 投与群が 55 例(41.0%) 0.33 ± 0.08 件であった。4 週毎の発現状況は投与期間中群間に大きな差は認められなかった。夜間低血糖の総発現数及び一人あたり 4 週間の平均発現件数は、本薬投与群が 7 例(5.0%) 0.02 ± 0.01 件、NPH 投与群が 3 例(2.2%) 0.01 ± 0.01 件であった。重症低血糖は本薬投与群で 2 例(1.4%)、NPH 投与群で 0 例(0.0%)であった。

安全性では、死亡例はなかった。重篤な有害事象は、本薬投与群に 4 例(低血糖 0 例、胆管癌、糖尿病性壊疽、椎間板ヘルニア及び胆道炎)及び NPH 投与群に 5 例(低血糖 0 例、心筋梗塞、膀胱癌、体位性低血圧、心不全及び椎間板ヘルニア)発現した。有害事象は、本薬投与群 110 例(69.6%) 240 件、NPH 投与群 113 例(71.1%) 252 件に発現し、発現率で群間に有意差を認めず、本薬群に 4 件以上発現した事象に着目すると、口内炎が本薬群で 5 件、NPH 群には認めず、湿疹が本薬群に 4 件、NPH 群に 1 件と本薬群に多い傾向を認めたが、いずれも因果関係が否定された。

投与開始時と投与終了時の抗インスリン抗体は、抗 HOE901 抗体は本薬投与群では $7.8 \pm 1.4\%$ B/T(平均値 \pm SD、以下同)が $15.6 \pm 15.6\%$ B/T へ、NPH 投与群では $7.8 \pm 2.3\%$ B/T が $11.9 \pm 8.9\%$ B/T へと変化した。抗ヒトインスリン抗体は、本薬投与群では $7.0 \pm 1.6\%$ B/T が $12.7 \pm 13.9\%$ B/T へ、NPH 投与群では $7.1 \pm 2.4\%$ B/T が $10.9 \pm 10.1\%$ B/T へと変化した。いずれも群間に有意差は認められなかった($p=0.4888$: Wilcoxon 順位和検定)。

(3) 国内長期投与試験

糖尿病患者を対象とした長期投与試験(国内長期試験) 評価資料ト追 - 1

国内 IDDM 患者試験、又は国内 NIDDM 患者試験で本薬投与群に割り付けられた患者を対象として、長期投与における本薬の安全性と有効性を検討するために、無対照、非盲検試験が実施された。本試験に割り付けられた症例は 137 例(IDDM 群 : 74 例、NIDDM 群 63 例)であった。また割り付け症例のうち、長期試験において投薬された 135 例(IDDM 群 : 73 例、NIDDM 群 : 62 例)を長期試験対象集団(ITT)として、前試験から引き続き 28 週間、合計 56 週間本薬が投与された。

中止・脱落症例は、7 例(IDDM 群 : 5 例、NIDDM 群 : 2 例)であった。そのうち 1 例(IDDM 群)は、死亡による中止であり、その他の理由としては、「有害事象の発現のため」が 2 例(IDDM 群 : 1 例、NIDDM 群 : 1 例)であった。

HbA_{1c}の推移において、IDDM 群では HbA_{1c}が前試験開始時(0 週時) $7.89 \pm 0.88\%$ (平均値 \pm SD、以下同)から 4 週時に $7.64 \pm 0.83\%$ と低下した後、開始時(0 週時)に比べ悪化することなく 56 週時には $7.80 \pm 1.01\%$ となり、ほぼ一定の血糖コントロールが得られた。一方、NIDDM 群では開始時(0 週時) $8.82 \pm 0.95\%$ から 16 週時に $7.86 \pm 0.99\%$ に低下した後、ほぼ一定の推移を示しながら、56 週時には $7.72 \pm 0.87\%$ となった。

インスリン投与量の推移において、IDDM 群では本薬投与量が開始時(0 週時) 12.4 ± 6.9 単位(平均値 \pm SD、以下同)から 56 週時には 12.6 ± 5.9 単位、1 日総レギュラーイン

スリン投与量が開始時（0週時） 29.0 ± 11.5 単位から 56 週時には 27.9 ± 11.2 単位と、いずれも投与期間を通して開始時（0週時）の投与量とほぼ同量のまま推移した。一方、NIDDM 群では、本薬投与量は開始時（0週時） 4.1 ± 2.1 単位から徐々に増加し、28 週時に 9.8 ± 4.6 単位、56 週時には 12.0 ± 6.8 単位となった。

すべての有害事象の発現率は、IDDM 群で 86.3% (63/73 例)、NIDDM 群で 87.1% (54/62 例) であり、合計では 86.7% (117/135 例) であった。また、因果関係の否定できない有害事象の発現率は、IDDM 群で 13.7% (10/73 例)、NIDDM 群で 16.1% (10/62 例) であり、合計では 14.8% (20/135 例) であった。すべての有害事象に対して発現率を発現時期別に検討したところ、前試験では 72.6% (98/135 例)、長期試験移行後では 67.4% (91/135 例) と、増加することはなかった。

因果関係が否定できない有害事象は、IDDM 群では、高コレステロール血症、死亡、注射部位そう痒感、注射部位硬結、低血糖、調節障害（眼）各 1 例、鼻咽頭炎 1 例 2 件、貧血 1 例 2 件及び糖尿病性網膜症 2 例 3 件であった。長期試験移行後に発現したのは、高コレステロール血症、死亡、注射部位硬結各 1 例、糖尿病性網膜症及び貧血各 1 例 1 件であった。NIDDM 群では 10 例あり、前試験中に発現した上肢浮腫、咳嗽、喀痰増加、高タンパク血症、LDH 増加、心筋虚血各 1 例及び糖尿病性網膜症 2 例と、長期試験移行後に発現した高カリウム血症、糖尿病性網膜症、甲状腺機能亢進症、血中アルカリホスファターゼ増加、高脂血症、AST 増加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増加、羞明、高血圧各 1 例及び ALT 増加 2 例であった。

重篤な有害事象は、長期投与試験（56 週間）として 11 例（IDDM 群：9 例、NIDDM 群：2 例）で発現した。重篤度分類でみると、「死に至るもの」に該当した 1 例以外は、すべて「治療のための入院期間の延長が必要となるもの」に該当した。そのうち因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、前試験中に発現した低血糖症と、長期試験移行後に発現した死亡及び糖尿病性網膜症であった。

長期試験移行後に死亡した症例が IDDM 群で 1 例認められた。3 才の男性で、体調不良の連絡で欠勤した翌日から無断欠勤となり、5 日後自宅で死亡していたのが発見された。死後硬直の程度や状況より、低血糖が死因で、欠勤初日夜～翌朝にかけて死亡したとの監察医の判断で剖検せず、死因は低血糖によるものと判定され、主治医によるコメントは「剖検されていないので確定はできないが、監察医の判断もあり、低血糖が死因である可能性がある。原因が治験薬か併用薬かについては、判断できない。」であった。また、治験薬との因果関係については「多分関連あり」と判定された。

臨床検査値について、開始時と長期試験終了時の比較において有意な変動がみられた項目は、IDDM 群では、血小板、HDL、クレアチニン及び AI-P であり、NIDDM 群では白血球数、LDH、尿酸、Cl、クレアチニン、AI-P 及び抗 HOE901 抗体であった。

抗 HOE901 抗体は、IDDM 群では前試験開始時 $19.1 \pm 15.6\%B/T$ （平均値 \pm SD、以下同）、前試験終了時には $24.6 \pm 15.8\%B/T$ と増加したが、長期試験終了時には $22.8 \pm$

16.1%B/T と減少した。NIDDM 群では、前試験開始時 $7.8 \pm 1.8\%$ B/T、前試験終了時には $14.7 \pm 14.0\%$ B/T と増加し、長期試験終了時には $13.9 \pm 12.4\%$ B/T と変化しなかった。抗ヒトインスリン抗体は、IDDM 群では前試験開始時 $18.6 \pm 15.9\%$ B/T、前試験終了時には $20.7 \pm 13.8\%$ B/T と増加し、長期試験終了時には $18.8 \pm 14.0\%$ B/T と減少した。NIDDM 群では、前試験開始時 $7.0 \pm 2.1\%$ B/T、前試験終了時に $12.0 \pm 12.1\%$ B/T、長期試験終了時には $10.3 \pm 9.1\%$ B/T と推移した。抗ヒトインスリン抗体の開始時と終了時の前後変動は、IDDM 群及び NIDDM 群ともに有意な変化はみられなかった。

症候性低血糖は IDDM 患者試験からの移行では 70/73 例 95.9% に発現し、NIDDM 患者試験からの移行では 24/62 例 38.7% に発現した。4 週毎の低血糖発現例数について、IDDM 群において、24 週から 28 週までは 48 例、52 週から 56 週まででは 41 例であり、長期試験の始めと終わりで同程度の症候性低血糖の発現が認められた。一方、NIDDM 群においては、24 週から 28 週まででは 14 例、52 週から 56 週では 4 例であった。夜間低血糖の総発現数は、IDDM 群が 54 例 (74.0%)、NIDDM 群が 5 例 (8.1%) であり、4 週ごとの発現数には特定の傾向を認めなかった。重症低血糖は IDDM 群で 18 例 (24.7%) 発現したが、NIDDM 群での発現は認められなかった。重篤な低血糖は IDDM 群で 1 例 (1.4%) 1 件発現したが NIDDM 群では認められなかった。この重篤な低血糖は前試験中の投与開始後 145 日目に発現し、本薬の処置を変更せず、ブドウ糖注射により回復したが、長期試験移行後では認められなかった。なお、低血糖が死因と考えられた死亡例については、低血糖の発現が確証できなかったことから重篤な低血糖としては取り扱わず、重篤な有害事象「死亡」として取り扱った。

2) 審査センターにおける審査内容

(1) 本薬の位置づけについて

審査センターではインスリン製剤の中での本薬の位置づけについて申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように説明した。本薬は基礎インスリン分泌補填のためのインスリン製剤 (基礎インスリン製剤) として臨床的に位置づけられる。つまり、生理的な基礎インスリン分泌に近づけようとするとき、中間型インスリン製剤では 1 日 1 回投与では作用時間が短いという欠点と、血糖降下作用にピークがみられるため、低血糖の発現が危惧されるという欠点がある。また、持続型インスリン製剤には血糖降下作用にバラツキがあるために予期せぬ高血糖・低血糖が発生するという欠点と、ペン型注入器を使用できない不便さがある。それに対して本薬は、中間型インスリン製剤に比べ明らかな血糖降下作用のピークを示さず、ほぼ 24 時間にわたる血糖降下作用プロファイルを有し、また、ペン型注入器で投与する無色澄明なカートリッジ製剤であり、使用時に混和操作を行う必要がないことから常に設定した量を確実に投与できる。以上より、本薬は、従来の中間型及び持続型インスリン製剤が本来の治療目的としながらも達成できていなかった、生理的な基礎インス

リン分泌に近い理想的なプロファイルを示す基礎インスリン製剤であると考える。

審査センターは、有効性に関しては、本薬をインスリン分泌の低下した患者に（超）速効型インスリンと組み合わせて使うことにより、basal-bolus 療法の観点から特に有益であるという意味では申請者の回答を了承した。しかしながら、安全性に関しては、本薬が長時間にわたり血糖を低下させるため、一旦起こった低血糖が遷延する、あるいは通常のインスリン療法の時とは異なる時間帯に低血糖が起こるなどの可能性があり、従来のインスリン療法と比較しても、より十分に注意する必要があると考える。低血糖については「(6) 低血糖について」に詳述する。

(2) データパッケージについて

申請時、申請者は外国人を対象として実施した海外第 相試験及び欧州で小児 1 型糖尿病患者を対象として実施した試験の成績を、ブリッジングによる外挿という観点からではなく、単に日本人糖尿病患者に適用できるとの考えから評価資料としていた。初回面談の議論を経て、申請者は臨床データパッケージの見直しを行い、日本人を対象として実施した第 相試験及び国内第 / 相試験から本薬の有効性及び安全性は十分に確認されていると判断し、小児を含む外国人対象試験成績を評価資料としては利用しないこととした。

審査センターでは、この見直しについて了承した。なお、図 1 は審査センターが考えるデータパッケージである。

臨床データパッケージ	
第 相臨床試験	
第 相臨床試験(国内 - ~)評価資料ト - 1~2	
国内第 / 相臨床試験	
<u>インスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者試験 (国内 IDDM 患者試験) 評価資料ト - 3</u>	
<u>インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者対象試験 (国内 NIDDM 患者試験) 評価資料ト - 4</u>	
国内長期投与試験	
糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (国内長期) 評価資料ト追 - 1	

図 1 本申請におけるデータパッケージ

(3) 特殊集団について

申請者は、特殊集団におけるデータの取扱いについて以下のように述べた。特殊集団のうち高齢者については、国内第 / 相試験からデータを集積し、その安全性及び有効性のデータを補完するために海外第 相試験の成績を利用した。さらに 1 型小児糖尿病患者を対象として実施した海外試験については、日本人小児糖尿病患者への適正使用に関する有用な情報として提供することを目的として利用したが、添付文書には小児に対する国内での使用経験はない旨を記載する。

審査センターでは、特殊集団について以下のように考える。高齢者に対するデータの取扱いについて、安全性に関しては今回提出された海外第 Ⅲ 相試験の成績をもって補完することは可能である。しかしながら、小児に関しては、国内で臨床試験が実施されておらず投与経験も全くないため、特に安全性を確認するため国内で小児に対する臨床試験が必要であると考え（(6) 小児に対する投与についての項を参照のこと）。

(4) 国内第 Ⅲ 相試験について

日本人 1 型糖尿病（資料中ではインスリン依存型糖尿病）患者における臨床試験について

審査センターは、申請者に対し、国内 IDDM 患者試験において、NPH 製剤から本薬への切替え後に投与量に変更された症例についての詳細と、これらの症例がどのような理由で投与量が調整されたのかを説明するよう求め、それに基づき新たに注意すべき点はないか検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。インスリン量に関しては、0 週から 24 週までの治験期間を通して基礎インスリン投与量を変えない症例が最も多かった（両群とも約 80%）。基礎インスリン投与量を増量した症例では、両群ともに FBG が 140mg/dL を超えた症例が多い傾向がみられた。増量の変化量をみると、その最大値は本薬群 11 単位、NPH 群 8 単位であった。治験薬に切り替えた直後である 4 週時に基礎インスリン投与量を増量した症例は、本薬群 19 例及び NPH 群 20 例であり、うち FBG が目標値の 140mg/dL に達していない症例は、本薬群 12 例及び NPH 群 15 例であった。また、HbA_{1c} が 0 週時より 0.5%以上悪化した症例は、本薬群 2 例及び NPH 群 3 例であった。いずれも、HbA_{1c} 又は FBG の改善がみられない症例で、基礎インスリン投与量の増量を行っていると考えられた。

4 週時に基礎インスリン投与量を減量した症例は、本薬群 22 例及び NPH 群 15 例であり、うち FBG が目標値の 140mg/dL に達していないにもかかわらず減量した症例は、本薬群 16 例/22 例及び NPH 群 9 例/15 例であった。それらの症例のうち、HbA_{1c} が 0.5%以上低下した症例は、本薬群 9 例/16 例及び NPH 群 1 例/9 例であり、本薬群において HbA_{1c} の改善を認めた症例が多く、また、0 週から 4 週までの夜間低血糖の発現状況をみると、本薬群 8 例/16 例及び NPH 群 8 例/9 例、重症低血糖の発現状況は、本薬群 1 例及び NPH 群 1 例と、特に本薬群に多く発現してはいなかった。減量した症例における 4 週時の速効型インスリン投与量については、本薬群では変更しなかった症例が多かった。したがって、本薬群における切替え時の減量は、夜間低血糖の発現によるものではなく、HbA_{1c} が NPH 群よりも改善したことが要因の一つとして考えられた。なお、全体としては、速効型インスリンの投与量は、両群共にいずれの週数においても前回の指示量から変えない症例が最も多かった。

審査センターは、回答前半の増量症例についての説明は了承するものの、回答後半の減量症例について、本薬群で夜間低血糖が原因による減量ではないという申請者の主張は、

以下の理由で公平性を欠いていると考える。基礎インスリン量の決定には FBG、HbA_{1c}のみならず血糖日内変動、コントロール改善の速度など種々の因子が勘案されるものであり、申請者が述べたように減量症例のうち本薬群の方が HbA_{1c} の改善が認められた症例が多かったとしても、測定誤差を考えれば、4 週間後の HbA_{1c} が 0.5～1.0% 程度低下したのみで積極的に減量を考えるほどの影響があったとは考えにくい。一方、申請者が言及していない 0～4 週時の症候性低血糖については、FBG が 140mg/dL に達していないにもかかわらず減量した症例中、本薬群 14 例/16 例及び NPH 群 8 例/9 例に発生しており、両群で減量の主要な因子であったことがうかがわれる。0～4 週時の全症例については夜間低血糖に群間の差を認めず、本薬群ではむしろ日中食前に低血糖が多く、症候性低血糖発現は本薬投与群では 99 例（77.3%）、NPH 投与群で 75 例（57.7%）と本薬投与群が多かったという結果が得られている。ただし、これは NPH 群では実質的に殆どの症例が治験薬投与開始前後で基礎インスリンが NPH のまま切り替わらなかったという状態と本薬群では全例で切り替わったという状態での比較であり、切り替え直後に本薬群で低血糖が多く発現するということはある程度予想されるものであるため、十分な注意喚起をすればこの点に関する安全確保は可能であると考ええる。

日本人 2 型糖尿病（資料中ではインスリン非依存型糖尿病）患者における臨床試験について

国内 NIDDM 患者試験は、経口血糖降下剤（SU 剤単剤又は SU 剤 + 他の経口血糖降下剤）と本薬の併用療法で検討され、併用されている経口血糖降下剤の投与量は臨床試験期間中、原則変更しないこととされた。申請者は糖尿病を専門とする医師 147 名を対象としたアンケート調査で、インスリンを導入する場合に 経口剤を中止する場合と 経口剤と併用する場合のインスリンによる治療方法を調査した（平成 年 月、月実施）。それによると、経口剤を中止する割合は約 60% であり、その中では追加インスリン分泌を補填することが主なインスリン治療の目的であり、NPH 単独投与による治療は全体でみると約 6% と少ないものであった。また、経口血糖降下剤と併用してインスリンが導入される割合は約 40% であり、うち NPH 単独投与が約 50%（全体では約 20%）であったとされ、この結果より、本薬の 2 型糖尿病患者における評価を経口血糖降下剤併用で実施することは、使用実態と本薬のプロファイルから考えて妥当と考えたと説明した。

審査センターは、このアンケートはインスリン導入時に経口剤を中止するかしないか、インスリンは何を用いるかを問うたものであり、経口血糖降下剤と併用してインスリンを導入するとの回答は、必ずしも経口血糖降下剤の同一用量を継続して併用することを前提にしていないと考える。実施された国内 NIDDM 患者試験は SU 剤の用量を変更せずインスリンを併用した際の有効性・安全性を検討したものであったことから、その用法の妥当性を裏付けるには適切なアンケートではないと考え、審査センターは日本人 2 型糖尿病患者への本薬の投与方法の妥当性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。2 型糖尿病患者におけるインスリン治療は、従来は経口血糖降下剤の高用量で治療していても血糖コントロール改善がみられない状態になってインスリン治療への切替えが行われていたが、糖尿病学会編の糖尿病治療ガイド¹⁾に、2 型糖尿病の SU 剤治療の患者からインスリン治療を開始する場合には、切替え又は併用して行うとある。(審査センター注：原文では「SU 薬投与中止の翌朝よりインスリン注射を開始する場合と、SU 剤を減量してインスリンを併用する場合とがある。」)また、海外の臨床試験である UKPDS²⁾やメタアナリシスに関する論文^{3) 4)}では、SU 剤とインスリン製剤の併用療法はインスリン製剤単独療法より血糖コントロールが改善するとある。本薬は基礎インスリン製剤であるので、基礎インスリン分泌の低下に対する補填を目的として 2 型糖尿病で使用される。インスリン分泌が低下した患者では、本薬と内因性インスリン分泌を促進する経口血糖降下剤との併用が考えられ、さらに高度にインスリン分泌が低下した患者では、本薬と速効型インスリンとの併用療法が行われる。したがって、2 型糖尿病において想定される主な投与方法は、追加インスリン分泌の補填を目的とした経口血糖降下剤との併用療法となると考えられる。

審査センターでは以下のように考える。SU 剤を使用しても血糖コントロールが改善せず(一次無効や二次無効)インスリンに切り替える時には、SU 剤を中止しインスリンに切り替える場合と、移行時に SU 剤を減量してインスリンと併用し徐々に SU 剤を中止する方法がある¹⁾。しかしながら、今回の国内 NIDDM 患者試験では SU 剤の投与量を変更しないままインスリンとの併用療法を開始する試験であり、SU 剤からインスリンへ切り替えの検討を行った試験ではない。また、申請者が引用した糖尿病治療ガイド¹⁾には、SU 剤とインスリン製剤の併用については、移行時に減量しつつ併用することがあるという意味での記載があるのみである。さらに糖尿病専門医研修ガイドブック⁵⁾には、二次無効時にインスリン治療の併用や切替えを考慮するとあるのみで、これが経口剤の投与量を変更せずに併用することを意味するかは明確ではない。さらに、血中インスリン濃度のプロファイルを考慮しても、SU 剤は作用時間が長いことから追加インスリン分泌を補填する(超)速効型インスリン等のプロファイルとは異なり、基礎インスリン分泌・追加インスリン分泌という生理的な反応に近づけることにはならない。以上より、SU 剤による治療を行っている患者に対し、その用量を維持したままインスリン製剤を併用投与するという当該臨床試験のプロトコールは、2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤の有効性及び安全性を検討する試験として代表的な治療方法とまでは言いがたく、当該試験の妥当性については、専門委員の意見も参考に判断することとした。

- 1) 糖尿病学会編、糖尿病治療ガイド、2002-2003
- 2) UKPDS 57, *Diabetes Care* 2002; 25: 330-336
- 3) *Combination Therapies With Insulin in Type 2 Diabetes*, *Diabetes Care* 2001; 24: 758

- 4) Efficacy of Insulin and Sulfonylurea Combination Therapy in Type II Diabetes, Arch Intern Med 1996; 156: 259-264
- 5) 日本糖尿病学会編、糖尿病専門医研修ガイドブック、2001

臨床試験の評価のまとめ

審査センターでは、臨床試験の評価について以下のように考える。

本薬は基礎インスリン分泌を補充するための製剤であることから、特に基礎インスリン分泌が低下している 1 型糖尿病における有用性が期待され、その点では、日本人 IDDM 患者試験により有効性及び安全性が評価可能と考える。一方、日本人 2 型糖尿病患者については、国内 NIDDM 患者試験において本薬の有効性及び安全性が SU 剤との併用で検討されており、2 型糖尿病に対する併用療法の有用性自体について意見がわかれているため、その評価については専門委員の意見を参考に判断したい。

(5) 用法・用量について

用法について

本薬の用法に関し、申請時には時間を特定せず「注射時刻は毎日一定」とされていた。米国で承認された用法は「就寝前投与 (at bedtime)」、欧州では「夕食時投与 (in the evening)」であり、国内 IDDM 患者試験では「就寝前投与」、国内 NIDDM 患者試験では「朝食前投与」にて実施されていたことから、申請用法の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。本薬の血糖降下作用プロファイルは、健康成人及び 1 型糖尿病患者で実施されたグルコースクランプ試験において、平坦でほぼ 24 時間に渡ることが示されているため、投与時期を問わずいつでも投与可能であると考え。また、国内 IDDM 患者試験では、本薬を就寝前 1 回投与し、国内 NIDDM 患者試験では、本薬を朝食前 1 回投与で検討が行われており、いずれも 24 時間にわたる血糖降下作用が示された。安全性に関しては有害事象の発現率等に群間に大きな差はみられなかった。以上の試験結果を踏まえ、投与時刻については「注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。」と変更すると回答した。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

また、国内申請後に、欧州の用法が「毎日同じ時間であればいつでも投与可能」と変更されたことから、審査センターはその経緯について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。海外における本薬の承認後、患者の利便性を考慮した用法の承認事項一部変更承認申請を計画し、 年 月に FDA 及び EMEA に承認事項一部変更承認申請を行った。1 日 1 回投与のための申請のパッケージとして、以下の試験成績を提出した。

4007 試験

本薬を朝食前、夕食前若しくは就寝前に投与したときの有効性と安全性を検討した。

4001 試験

本薬を glimepiride と併用して朝食前又は就寝前投与に投与し、就寝前投与の中間型インスリンと有効性と安全性を比較検討した。

その結果、本薬の朝食前及び夕食前投与は、本薬の就寝前投与及び中間型インスリンの就寝前投与と同等の HbA_{1c} の血糖降下作用を示し、安全性についても、朝食前、夕食前若しくは就寝前投与で有害事象、注射部位反応、抗体及び臨床検査データにおいて投与群間に差はみられなかった。したがって、投与時間の違いによる安全性を危惧する結果ではなかった。

以上の成績に基づき、 年 月に CPMP より「本薬は長時間作用するインスリンアナログであるので 1 日 1 回の投与が可能であるが、投与時間は毎日同じとする」と肯定的見解を得て、2002 年 12 月 5 日に欧州で用法の変更が承認された。なお、米国でも 2003 年 5 月 1 日に承認された。

切替え時の用量について

申請時、治療中のインスリン製剤からの切替え用量として「1 日 1 回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本薬に変更する場合、通常初期用量は、中間型又は持続型インスリン製剤の 1 日投与量と同単位を目安として投与を開始する」「1 日 2 回投与の中間型インスリン製剤から本薬に変更する場合、通常初期用量は、中間型インスリン製剤の 1 日投与量の約 20% を減量して投与を開始する」とされていた。申請者は、この設定根拠について以下のように説明している。

海外における単回投与時のグルコースクランプ試験の結果より、本薬は静脈内投与時には速効型ヒトインスリンと同単位で同程度の血糖降下作用を有すること、NPH よりピークが平坦で作用持続時間が長いことを確認し、海外第 相試験の結果、就寝前の NPH と同単位から開始した群では、4 週終了時まで本薬投与量はほぼ同単位で推移したため、国内 IDDM 患者試験では NPH 製剤と本薬を 1:1 で切り替えて試験を行った。その結果、本薬投与量の中央値は 0 週時 10.0 単位及び 4 週時 10.0 単位であり、ほぼ同単位で切り替えられたことを確認した。以上、国内外の成績より、NPH1 回投与から同単位での本薬への切替えは、投与量が大きく増減することはなく可能と考えられた。

また、前治療 1 日 2 回 NPH 投与から切り替える際の投与量については、1 型糖尿病患者に対する海外臨床試験において前治療が 1 日 2 回 NPH 投与であった患者の 4 週時投与量は、第 相試験の 2 試験では本薬群は NPH 投与量に比べそれぞれ - 20% 及び - 17% であり、第 相試験の 2 試験はそれぞれ - 14% 及び - 21% であった。前治療 1 日 2 回 NPH 投与からの切替えについて、米国の添付文書では前投与量から 20% 減ずる、ヨーロッパの添付文書では同じく 20 ~ 30% 減ずると記載されている。国内では、NPH1 日 2 回投与からの切替えに関するデータはないが、以上より、国内においても低血糖の発生を考慮して約

20%減じて投与を開始することにより、より安全に本薬を使用できると考える。なお、切り替え用量については病型（1型、2型）による区別は不要であると考えられる。

審査センターは、1型糖尿病患者については、国内 IDDM 臨床試験の結果から本薬を NPH 製剤と同単位で切り替えた際に概ね問題がなかったことから、NPH 製剤の1日1回投与から切り替える場合の用量に関してはこの判断を妥当と考える。また、1型糖尿病患者で NPH 製剤の1日2回投与から本薬への切り替えに関する検討並びに2型糖尿病で NPH 製剤から本薬への切り替えに関しては、国内では検討されていないものの、海外の臨床試験において得られた20~30%減ずるという成績は、臨床での経験則に一致しており、市販後調査でその妥当性を確認することが可能と考える。なお、他のインスリン製剤から本薬へ切り替える際に、切り替え直後は低血糖が増加する可能性があるため、いずれにせよ血糖測定を通常より密に行うなど十分注意する必要があるため、この点が守られれば安全確保は可能と考える。

(6) 安全性について

低血糖について

審査センターは、国内 IDDM 患者試験では、NPH 製剤から本薬への切り替え直後に低血糖の発現が増加していることに関して、申請者にその理由及び対処について尋ねた。

申請者は、切り替え直後(投与開始から4週間)に症候性低血糖の発現が増加したのは、前治療のインスリンと本薬のプロファイルが異なるためであり、切り替え直後は低血糖に注意する必要があるため、添付文書に注意喚起を行うと回答した。

審査センターはこの回答を了承した。

また審査センターは、国内 IDDM 患者試験及び国内 NIDDM 患者試験において、本薬群では NPH 群に比べて重症低血糖がやや多い点について考察し、本薬の安全性について説明するよう求めた。

申請者は下記のように回答した。1日4回頻回注射法において就寝前の NPH を本薬に切り替えた国内 IDDM 患者試験の場合、全投与期間における本薬群の重症低血糖の発現率は20.3% (26例62件)、NPH 群は14.6% (19例42件)であり、群間に有意な差はみられなかった ($p=0.2533$: Fisher の直接確率法)。切り替え直後の4週間と5週以降の投与時期に分けてみても、切り替え直後に本薬群の重症低血糖が NPH 群と比較して多くなる傾向はみられなかった (0週~4週では本薬群6.3% (8例12件) 及び NPH 群3.1% (4例5件): $p=0.2526$ 、5週~終了時では本薬群18.0% (23例50件) 及び NPH 群13.1% (17例37件): $p=0.3054$ (Fisher の直接確率法))。一方、発現時間帯については、NPH 群の重症低血糖が主に夕方から翌朝の就寝時間帯に集中して起こるのに対して、本薬群では夜間に特定されず昼間の時間帯にも発生し、重症低血糖の発生する時間帯が他のインスリン製剤とは変化する可能性があることが示された。1日4回頻回注射法において昼間に発生する低血糖は、医師や患者がインスリン製剤のプロファイルの違いを認識して予測し、

本薬だけでなく併用する速効型インスリンの投与量を調節することで回避可能であると考ええる。

また、インスリンを初めて注射する2型糖尿病患者に対して経口血糖降下剤を併用しながら低用量から投与開始した国内NIDDM患者試験の場合においては、本薬群の重症低血糖の発現率は1.4%(2例2件)でありNPH群の0.0%(0例)に比べて有意な差はみられなかった。本薬群の2件のうち1件は糖分の経口摂取で回復し、もう1件は処置なしで回復したが、発生時に他人の介護を必要としたため重症低血糖に分類されたものであり、本薬群に特に多く重症低血糖が発生したとは考えられない。したがって経口剤と併用しながら新規にインスリン療法を開始し、本薬を低用量から投与開始する糖尿病患者に対しては、一般的な安全性上の注意と同様でよいと考える。

審査センターは重症低血糖の発現はNPH群と比して有意に多くはないものの、発生する時間帯が他のインスリン製剤とは異なる可能性があることに関して、適切な注意喚起が十分されれば安全性は確保されると判断しこの回答を了承した。

審査センターは、海外市販後の安全性情報において朝方の低血糖の発現が散見されたため、国内外の臨床試験及び海外市販後副作用報告の死亡又は重篤な低血糖のうち、起床時に生じていた(若しくは朝死亡していた)低血糖症例について示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬は現在までにアメリカ、ドイツ及びイギリスにおいて約1,400,000人の患者に使用されていると推定されている。すべての低血糖に関して、

年月日までに集積されたデータをAventisの副作用データベースで検索した結果、国内外の臨床試験及び市販後副作用報告で重篤な低血糖(MedDRAのPT:低血糖症 NOS、低血糖昏睡、低血糖ショック、低血糖てんかん発作、神経低糖症、高インスリン血症、高インスリン症 NOS、新生児低血糖症、乳児間脳症候群及び血中ブドウ糖減少)は881例(臨床試験で647例、市販後自発報告では194例及びIntensified Monitoring(以下、IM)試験では40例)が報告されている。このうち夜中～起床時(原則的に発現時刻が23:00～6:00のもの、発現時刻不明の場合は就寝時投与～起床時までのもの)に低血糖状態が生じた例は225例(臨床試験で182例、市販後自発報告では35例及びIM試験では8例)であった。225例中、転帰不明の3例を除き全例回復した。全低血糖発現症例に対する夜間低血糖発現割合は、臨床試験で20.7%、市販後自発報告で4.0%及びIM試験で0.9%であり、本薬の低血糖状態の発現が夜間に集中している事はなかった。

年月日までのデータの検索では23例の死亡例が報告され、夜間死亡したものは4例のみであった。うち1例は心疾患に罹患し死亡したと担当医が判断し、他の3例は死因が特定されなかった。

審査センターは、本薬は作用の持続時間が長いものの、特に夜間に低血糖の発現が集中してはいないということを了承した。「2)(4)日本人1型糖尿病(資料中ではインスリン依存型糖尿病)患者における臨床試験について」の項でも述べたが、同試験において夜間低血糖について0～4週時に本薬群とNPH群間に差を認めず、本薬群では日中食前に低血

糖の発現が多いという結果が得られており、本薬の作用プロファイルを考慮すると、NPH に比し夜間の低血糖は少なくなる可能性がある。一方で、本薬は血糖降下作用が長時間続くため、一旦低血糖が生じると遷延する可能性があることが臨床上問題と考える。例えば、投与翌日であっても寝坊により朝食が遅れた場合や、仕事上昼食が取れなかった場合等については、既存の製剤に増して低血糖の発現に十分注意する必要がある。この点に関しては注意喚起の方法などを専門委員の意見を参考に判断したいと考えている。

抗体価について

審査センターでは、本薬投与により抗体価が上昇している症例が散見されたため、安全性に問題がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 IDDM 患者試験では、抗 HOE 抗体価の投与前後における差は、本薬群では $4.6 \pm 1.4\%B/T$ (平均値 \pm SD、以下同) 及び NPH 群では $-0.6 \pm 0.4\%B/T$ であった。評価の基準として設定した抗 HOE901 抗体の $20\%B/T$ 増加症例数は、本薬群で 21 例及び NPH 群 1 例であり、血糖コントロールの改善以外を目的とした投与量の増加、HbA_{1c} の著しい上昇、低血糖発現件数が顕著に増加した症例並びにアレルギー反応など、抗体価上昇に起因して臨床症状が発現したと判断される症例はなかった。また、海外臨床試験でも抗 HOE901 抗体価が $20\%B/T$ 増加し、かつインスリン投与量が増加した症例は散見されるが、全身性及び局所過敏反応は認められなかった。一方、国内 NIDDM 患者試験で抗 HOE901 抗体の前後差は、本薬群で $7.8 \pm 1.3\%B/T$ であり、NPH 群では $4.1 \pm 0.7\%B/T$ であった。抗 HOE901 抗体の $20\%B/T$ 増加症例は、本薬群で 23 例及び NPH 群で 9 例であり、血糖コントロールの改善以外を目的とした投与量の増加、抗体価上昇症例において HbA_{1c} の上昇、低血糖の顕著な増加並びにアレルギー反応等、臨床症状が発現したと判断される症例はなかった。

審査センターでは、個々の症例を確認し、因果関係については判定が難しいものの、抗体価が上昇した症例で HbA_{1c} 値やインスリン量が上昇した症例を数例確認した。したがって、今後も抗体価に関しては調査し、データを集積することが必要と判断する。なお、抗 HOE901 抗体が $20\%B/T$ 以上増加した症例で、インスリンアレルギーを生じた症例はなかった。

小児に対する投与について

国内では小児を対象とした臨床試験が実施されておらず、投与経験もないため、審査センターではその旨添付文書に記載する必要があるとあり、市販後に臨床試験が必要と考え、申請者に小児に対する本薬の有用性に対する見解を示すよう求めた。

申請者は添付文書に、小児に対する安全性は確立していないと記載するとし、日本人小児に対する使用については、市販後に特別調査を実施し、小児に対する本薬の安全性及び有効性について情報を得ていく考えであると述べた。

審査センターでは、本申請はブリッジング申請ではなく小児糖尿病治療における外因性民族的要因の影響について検討されていないことから、海外の成績の外挿可能性は不明であり、国内における小児に対する切替え用量を確認し安全性を確保するためには、市販後特別調査ではなく科学的な評価が可能な臨床試験が必要と考える。以下に欧州で実施された小児1型糖尿病患者におけるNPHとの比較試験(3003試験、参考資料ト-18)における安全性について、低血糖を中心に概説しその理由を述べる。

年齢6~15歳の小児1型糖尿病患者を対象とし、本薬群に174例が組み入れられた。低血糖に関して投与1カ月目における症候性低血糖の発現率は、本薬投与群が109/174例(62.6%)572件でありNPH投与群の101/175例(57.7%)493件に比べてやや高かったが、有意な差はみられなかった($p=0.32$: Cochran-Mantel-Haenszel検定)。投与2カ月目以降及び投与期全体では、両群間に特記すべき違いは認められなかった。前治療基礎インスリンの投与が1日2回以上であった症例は全体の37~39%で、そのうち投与1カ月目における症候性低血糖の発現率は、本薬投与群では42/68例(61.8%)であり、NPH1日2回群32/58例(55.2%)に比べて高かった。夜間低血糖に関しては全体では特に両群間に差を認めなかったが、前治療基礎インスリンが1日2回以上であった症例の投与1カ月目における夜間低血糖の発現率は、本薬投与群では14/68(20.6%)であり、NPH1日2回群10/58(17.2%)に比べて高かった。重症低血糖は、本薬投与群では18/174(10.3%)であり、NPH群23/175(13.1%)よりやや少ないが、有意差を認めなかった。

有害事象に関しては、本薬投与群、NPH投与群ともに発現傾向は類似していたが、因果関係が否定できない注射部位反応の発現率において、本薬投与群(5.2%)はNPH投与群(2.9%)に比べてやや高かった。死亡例は認めなかった。重篤な有害事象で、高血糖は本薬投与群で1例(0.6%)、NPH投与群で3例(1.7%)であり、低血糖反応が本薬投与群で3例(1.7%)、NPH投与群で7例(4.0%)であった。ケトーシスが本薬投与群で1例(0.6%)、NPH投与群で4例(2.3%)発現した。

以上から、参考資料中には国内の小児に対する本薬の投与を禁忌とするほどの事象はないものの、懸念材料として、前治療がNPH1日2回以上投与群において切り替え後の低血糖がやや多い傾向にあるということが挙げられる。

切替え用量に関して、「2)(5) 切替え時の用量について」の項で、海外試験の成人においても前治療が1日NPH2回以上投与の症例についてはNPH単位数合計から-14~-21%減量されていることが示されていたが、上記小児1型糖尿病対象試験(3003試験)では-29%と切替え後の減量がやや大きく、小児例における切替え時の用量設定の難しさを表している。また、前治療基礎インスリンが1日2回以上投与されていた症例の割合そのものも、小児においては同試験で37~39%と多い。国内においても、小児1型糖尿病においては4回注射法が少なく、2~3回注射法で治療されている割合が5~9歳では75%、10~14歳では38.9%(小児内科2000; 32: 2170)等と高いことが報告されており、国内においても小児ではNPH1日2回投与が多いことがうかがえる。こういった状況の中で、

国内では小児について NPH1 回投与からの切替え用量の検討すらされていない事が、切替え時の安全性の確保を困難にしていると考える。

また、「2(6) 低血糖について」でも述べたが、本薬投与により死因の特定されない夜間の死亡例や国内長期試験で一人暮らしの男性の死亡例が認められているなど、本薬の作用時間が長いことから、重篤な低血糖が発現した場合に発見が遅れると生命にかかわる可能性が否定できない。特に小児は一般的に症状を特定しにくく、低血糖の発見が遅れたり遷延したりする可能性があり得るため、特別な注意が必要と考えられる。

したがって本薬は本申請資料からは国内小児症例における安全性が担保されていないため原則小児には投与しないこととし、市販後に臨床試験で早急に小児における安全性、有効性を検証することを承認条件として求めることが妥当と思われる。

高齢者に対する安全性について

申請者は 65 歳以上の高齢者に対する本薬の安全性について下記のように述べている。

国内 IDDM 患者試験（年齢上限 65 歳）における 65 歳以上の高齢者は 138 例中 1 例であり、国内 NIDDM 患者試験（年齢上限 70 歳）では 158 例中 23 例であった。海外における 1 型糖尿病患者試験の高齢者は 1058 例中 29 例であり、2 型糖尿病患者試験では 612 例中 204 例であった。海外試験では年齢上限が 80 歳であった。

因果関係を否定できない有害事象の発現数は、国内 NIDDM 患者試験では高齢者層で 2/23 例（8.7%）、非高齢者層で 9/135 例（6.7%）と同程度の発現率であった。さらに、海外での 1 型糖尿病患者試験では高齢者層で 6/29 例（20.7%）、非高齢者層で 177/1029 例（17.2%）であった。海外での 2 型糖尿病患者試験では高齢者層で 15/204 例（7.4%）及び非高齢者層で 31/408 例（7.6%）であった。本邦及び海外の成績から高齢者層と非高齢者層で発現率に大きな違いはみられなかった。また、国内試験における重篤な低血糖は、高齢者には認められなかったものの、海外での 1 型糖尿病患者試験では高齢者層で 2 例（6.9%）、非高齢者層で 53 例（5.2%）、2 型糖尿病患者試験では高齢者層で 2 例（1.0%）、非高齢者層で 2 例（0.5%）であった。

審査センターは、国内臨床試験では年齢条件から高齢者が少なく層別解析が有効であるほどの症例があるとは考えないものの、比較的多くの高齢者を組み入れた海外の 2 型糖尿病を対象とした試験の統合解析において特に副作用が増加する傾向は認められないため、この回答を了承した。

妊婦に対する安全性について

審査センターでは、妊婦に対する安全性について申請者に尋ねた。

申請者は、妊婦については本薬の使用に関する十分な臨床試験が行われていないため、使用上の注意の項に、「妊娠中の投与に関する安全性は確立していない」と追記するとし、現在までの安全性情報について以下のように回答した。

アベンティス Global Pharmacovigilance & Epidemiology (GPE) は、すべての情報源 (臨床試験及び自発報告が中心) から本薬投与中の妊娠の報告を受け、その結果を追跡している。少なくとも 133 例の本薬に関連する妊娠症例を把握し (年 月 日) 44 症例の転帰情報をこれまでに入手した。28 症例は自然分娩 (合併症は 3 例) 11 症例は自然流産 (合併症は 1 例) 及び 5 症例は中絶した (合併症なし)。自然流産をした 11 症例について、本薬との因果関係が強く疑われるものはなかった。

審査センターも妊娠時の使用に対する安全性は確立していないと考えており、添付文書上での注意喚起を了承した。

臨床検査値異常について

審査センターは国内 IDDM 患者試験及び国内 NIDDM 患者試験について臨床検査値のグレード分類を行い、グレード 3 の症例は詳細を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。グレード分類の結果、白血球数及びカリウム値において、グレード 3 に該当する症例が認められた。白血球数がグレード 3 に該当した症例は、本薬群 1 例、NPH 群 1 例であった。いずれも白血球の低下であり、開始時より認められ、終了時に悪化していないことより、治験薬による影響ではないと考える。

また、カリウム値が 6.0 以上又は 2.5 未満であったのは、本薬群 5 例及び NPH 群 3 例であった。カリウムが高値であった上記症例すべてにおいて、いずれもグレード 3 に該当するようなクレアチニン又は BUN の上昇を認めず、また心電図上も高カリウム血症に伴う T 波の増高も認めず、腎障害又は代謝・電解質異常に伴う症状が見られていないことから、治験薬に関連した重篤な事象ではなく、むしろ検査検体の冷蔵保存によるカリウムの溶出の結果、カリウム値が上昇した可能性が高いと考えられた。

審査センターはこの回答を了承した。

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

医薬品機構により書面調査を実施したところ、一部に治験実施計画書からの逸脱が認められたものの、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに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

医薬品機構により GCP 実地調査を実施したところ、モニタリングにおける不備等の問題が指摘されたが、GCP 不適合に該当する違反事例はないと判断し、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

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、1型糖尿病患者に対しては、申請用法・用量における本薬の有効性は判断できるものとする。

また2型糖尿病患者における有効性については、SU剤との併用で実施された国内NIDDM患者試験に対する専門委員の評価を参考にして判断したい。

安全性については、本薬の特性から、一旦発現した低血糖が遷延する可能性及び低血糖の発生する時間帯が他のインスリン製剤とは変化する可能性があることの注意喚起が必要とする。

小児への適応に関しては、特に1型糖尿病児に対して臨床上の必要性が高いと考えられるものの、本申請資料では国内の小児に対する安全性が確認できず、市販後には速やかに臨床試験を実施して、切替え用量及び安全性を確認することを承認条件として求めることが必要と判断している。

以上より、審査センターは、本薬の承認の可否については専門協議の議論を踏まえて判断したいと考えるが、上述の他に特段の問題がなければ、承認は可能と考える。

審査報告(2)

平成 15 年 7 月 24 日作成

1. 申請品目

[販売名] ランタス注カート 300、ランタス注キット 300
[一般名] インスリン グラルギン(遺伝子組換え)
[申請者] アベンティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 4 月 22 日

2. 審査内容

審査センターは引き続き審査を実施するほか、審査報告(1)をもとに専門委員に意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ハ. 安定性について

製剤の長期保存試験(5±3)及び加速試験(25±2/60±5%RH)の36カ月までの成績が提出された。長期保存試験において関連タンパク質の総量がわずかに増加(～%)したほかは検討されたいずれの項目についても変化は認められず、加速試験においては高分子量タンパク質及び関連タンパク質総量の著しい増加(36カ月時点でそれぞれ～%及び～%)並びに本薬含量の低下(36カ月時点で～%)が認められた。36カ月までの試験結果を踏まえ、申請者は凍結を避けて2～8℃に遮光して保存するとき3年間安定であるとしている。審査センターは、貯法及び有効期間の設定を妥当と判断した。

また、ペン型注入器の不具合を招く恐れがあるため使用開始後の製剤は冷蔵庫に保存しないこととされているため、審査センターは使用開始後の製剤の安定性について申請者に尋ねた。申請者は、使用時安定性試験、サイクル試験及び物理的振動試験の結果を踏まえ、これらの試験条件下でわずかに関連タンパク質総量の増加が認められた他はいずれの試験項目にも顕著な変化が認められず、遮光状態(キャップを閉めた状態)で室温保存した場合4週間までの安定性は担保されていると考えられたことから、使用開始後の使用期間を4週間と設定し、添付文書にもその旨を記載すると回答した。審査センターは回答を了承した。

ト. 臨床について

1) SU剤と本薬を併用で用いた国内NIDDM患者試験の評価について

国内NIDDM患者試験は、使用していたSU剤に本薬を上乗せする形で有効性及び安全性が検証された。このような用法によって有効性及び安全性を確認したことは、医療現場における2型糖尿病患者に対するインスリン療法の現状を考慮すると必ずしも適当ではな

かったのではないかと審査センターは考え、当該試験で評価された有効性及び安全性をもって、2型糖尿病における本薬の有用性が評価されたとする事の妥当性について、専門委員に意見を求めた。

専門委員からはSU剤で十分にコントロール出来ない2型糖尿病患者にインスリンを導入する時には通常、SU剤を減量しつつ行うものの、そのような臨床試験をもし行ったとしても複数の糖尿病薬が変化することになり評価が困難であったと考えられ、今回の試験プロトコールについてはやむを得なかったのではないかといった意見が出された。当該試験は2型糖尿病患者の中でもインスリン治療が必要な患者に対して実施されており、この試験結果をもって本来経口剤で十分な患者群に本薬が濫用される可能性は少ないと考えるとの意見も出された。また、申請者がSU剤とインスリンを併用することの有効性を示す論文として引用したUKPDS 57 (Diabetes Care 2002; 25: 330-336)などの研究については、専門医の間で合意に達したエビデンスと呼べる段階ではないとの意見であった。

審査センターは専門委員の意見を受け、本薬の有用性を当該試験で評価することを是認するものの、市販後の適正使用を徹底するため以下の点について申請者に照会した。用法・用量(案)について本薬はインスリン療法に用いる製剤であることから、経口血糖降下剤との併用可能性を示唆する記載は適切ではないと考えられ表現を改めるよう求めた。これに対して申請者は「ときに他のインスリン製剤を併用することがある。」とすると回答した。

また、2型糖尿病に対する本薬の使用について、本薬はインスリン療法が必要と診断された患者に限り投与されるものであることから、審査センターは市販後の適正使用の方策について他剤と併用したときの安全性を含めて具体的に示すことを求めた。申請者は以下のように回答した。インスリンの使用経験豊富な専門医を中心に適正使用を目的とした情報提供を行っていく。特に他剤と併用された際の安全性に関する情報を中心に収集する目的で「使用成績調査」及び「その他の特別調査(2)」(後述)を実施する。収集した適正使用情報は速やかに医療現場にフィードバックする予定である。

審査センターはこれらの回答を了承した。

2) 切替え時の用量について

1型糖尿病患者でNPH製剤の1日2回投与から本薬への切替え、並びに2型糖尿病患者でNPH製剤から本薬への切替えに関しては、国内では試験は実施されていない。特に、NPH製剤の1日2回投与から本薬への切替えについては、海外の臨床試験成績で前治療における投与量の20~30%の減量が必要であることが示されていることから、審査センターは国内においてもこれら切替え用量の妥当性について、市販後調査で確認する必要があると考えた。以上の審査センターの判断に対して専門委員の同意を得た。

3) 本薬の低血糖発現様式が既存薬と異なる事に対する注意喚起の方法について

本薬では中間型製剤と比較して夜間低血糖が少なく昼間の低血糖が比較的多く見られる傾向があることから、血糖降下時間プロファイルの変化に関する添付文書、医師、患者向け説明文書等での注意喚起について具体的に示すことを申請者に求めた。申請者は、添付文書の「重要な基本的注意」欄に「本剤の作用は明らかなピークを示さず、ほぼ 24 時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切替え時など、低血糖の発現状態の変化に充分注意すること。」との記載(案)を示した。審査センターはこれを了承した。

4) 小児 1 型糖尿病例に対する適応の判断について

小児については、国内において臨床試験成績がなく、有効性及び安全性が確認されていないこと、海外の小児に対する臨床試験成績において前治療が NPH 製剤の 1 日 2 回以上投与群において本薬への切替え後の低血糖がやや多い傾向にあることから、小児に対する投与については懸念される点がある。したがって、市販後早急に臨床試験を実施して国内の小児における安全性、有効性及び切替え用量の確認をすることを承認条件とすることが妥当と審査センターは考えた。しかしながら、国内の小児に対して本薬の投与を禁忌とするほどの事象は海外の臨床試験成績に認められず、専門委員からも、市販後臨床試験を求めることによって本薬の臨床上の必要性が高いと考えられる小児 1 型糖尿病症例に対して投与できる機会が相当期間遅れることは出来るだけ避けるべきである、との意見が出された。さらに、小児 1 型糖尿病症例はほとんどの場合糖尿病専門医が治療しているため、市販後臨床試験ではなく、むしろ承認当初の投薬を専門医に限り、全症例について調査をして特に安全性について評価できる体制を作れば、小児においても安全性は確保できるのではないかとこの意見が出された。

以上の議論を受けて審査センターは申請者に対し、市販直後には専門医のもとでのみ使用することとし、市販後には小児症例全例を対象とした特別調査を実施して速やかに安全性及び切替え用量に関する情報を収集し、医療現場にフィードバックすることを求めた。

申請者は、小児の 1 型糖尿病患児を管理している全国の大学付属病院及び国公立の小児病院等の小児内分泌・代謝を専門とした約 150 の施設を中心に中央登録方式で全例調査を実施し、また、中間型ヒトインスリン製剤 1 日 2 回投与からの切替えでは海外の小児対象試験で確認され海外で推奨されている「20～30%減じて投与する」ことの妥当性の検討を目的とし、収集された情報は速やかに医療現場にフィードバックする、と回答した。審査センターはこの回答を了承した。

5) 市販後調査(案)

以上の議論を受けて申請者は以下の点に関して市販後調査の計画案を提出した。

(1) 使用成績調査

2 型糖尿病患者を対象として本薬単独若しくは他のインスリン製剤との併用投与における安全性・有効性に関する情報を収集する。

(2) 特別調査

小児に対する調査

市販開始後 6 カ月間に投薬を受ける全症例について、安全性及び切替え用量等の調査。

長期使用に関する調査

長期投与時の安全性等の調査。

その他の特別調査(1)

1 型糖尿病患者を対象とした使用実態下における安全性及び切替え用量等の調査。ただし、中間型製剤 1 日 2 回投与からの切替え症例は、市販開始後 6 カ月間に投薬を受ける全症例を調査対象とする。

その他の特別調査(2)

2 型糖尿病患者で経口血糖降下剤を併用する患者の安全性・有効性に関する情報を収集する。

審査センターはこの回答を了承した。

6) 最小用量について

本薬の用法・用量は、申請時には「初期は 1 日 1 回 2～20 単位」「維持量は、通常 1 日 2～80 単位」とされていたが、中間型インスリン製剤と同様に使用すると想定であれば、用法・用量も同様に「4～」単位との記載でよく、あえて「2～」単位とする必要性も妥当性もないと審査センターは考え、申請者に再考を求めた。

申請者は以下のように回答した。申請時には本薬の初期用量については国内で実施した 2 型糖尿病患者に対する試験結果から、本薬群で実際に投与開始された最小単位及び実際に維持量とされた最小単位を根拠に「2 単位～」と設定した。しかしながら、本薬は中間型インスリン製剤と同じ目的で使用されることが想定され、NPH 製剤の添付文書上の初期用量である 1 回 4～20 単位の範囲内で治療を開始した症例の割合は、NPH 投与群 88.8% (111/125) に対して、本薬投与群は 89.6% (112/125) とほぼ同程度であったことから、NPH 製剤の用法・用量と同じ「初期量 4～20 単位」、「維持量 4～80 単位」と変更する。

審査センターはこの回答を了承した。

3. ランタス注審査報告(1)修正箇所

審査報告(1)について、以下の点を修正する。なお、これらの修正は、審査報告(1)における本薬の評価に影響しない。

- ・ p.5、29 行目「以下」は「より低温」に修正する。
- ・ p.14、25 行目「一次標準物質については使用の目的が定量及び常用標準物質の確認試験の標準にのみ用いられる場合でも」は「一次標準物質については使用の目的が常用標準物質の定量及び確認試験の標準にのみ用いられる場合でも」に修正する。
- ・ p.31、36 行目の「*in vitro*で実施された自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響試験において、血糖降下作用、脂肪合成能及び糖輸送能並びに IGF-I 受容体結合能及び細胞増殖活性について、代謝物は本薬同様の作用を有していた。」との記載は、「血糖降下作用、脂肪合成能及び糖輸送能並びに IGF-I 受容体結合能及び細胞増殖活性について、代謝物は本薬同様の作用を有していた。」に修正する。
- ・ p.40、7 行目～14 行目までの「28 週時」は「投与終了時」に修正する。また、p.40、8 行目「28 週時 14.2 ± 6.7 単位」は「投与終了時 14.0 ± 6.7 単位」に修正する。
- ・ p.41、34 行目「28 週時 11.1 ± 5.9 単位」は、「投与終了時 10.7 ± 5.8 単位」に、「28 週時 10.8 ± 6.2 単位」は「投与終了時 10.5 ± 6.1 単位」にそれぞれ修正する。
- ・ p.44、1 行目「前試験終了時には 14.7 ± 14.0%B/T」は「前試験終了時には 14.7 ± 14.1%B/T」に修正する。
- ・ p.53、12 行目、「(平均値 ± SD、以下同)」は「(平均値 ± SE、以下同)」に修正する。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、用法・用量を以下のように改めた上で本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年が適当であると考える。また、原薬及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断した。

(変更後の用法・用量)

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4 ~ 20 単位をペン型注入器を用いて皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。

注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その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。

