

審議結果報告書

平成 21 年 3 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アピドラ注カート、同注オプチクリック、同注ソロスター及び
同注 100 単位/mL

[一 般 名] インスリン グルリジン（遺伝子組換え）

[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 6 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 2 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 21 年 2 月 13 日

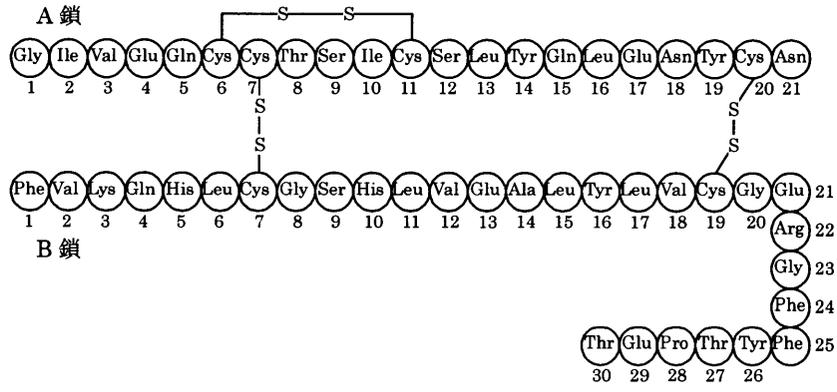
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	①アピドラ注カート、②アピドラ注オプチクリック、③アピドラ注ソロスター、④アピドラ注 100 単位/mL
[一 般 名]	インスリン グルリジン (遺伝子組換え)
[申 請 者]	サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 6 月 27 日
[剤型・含量]	①1 カートリッジ中、②1 カートリッジシステム中又は③1 キット中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 300 単位を含有する注射用製剤 ④1 バイアル中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 1000 単位を含有する注射用製剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分医薬品
[化学構造]	
構造式	別紙
化学名	
(日本名)	インスリン グルリジン (遺伝子組換え) ヒトインスリン誘導体の前駆体cDNA の発現によって組換え体で産生されるヒトインスリン誘導体前駆体より得られる、B 鎖3 番目のアスパラギンがリジンに、29 番目のリジンがグルタミン酸に置換されたヒトインスリン誘導体で、51 個のアミノ酸残基 (C ₂₅₈ H ₃₈₄ N ₆₄ O ₇₈ S ₆ ; 分子量: 5822.58) からなるポリペプチド
(英 名)	Insulin Glulisine (Genetical Recombination) Polypeptide consisting of 51 amino acid residues (C ₂₅₈ H ₃₈₄ N ₆₄ O ₇₈ S ₆ ; molecular weight: 5822.58), which is an analogue of human insulin with substitutions of Lys at position 3 of B chain for Asn and Glu at position 29 of B chain for Lys, obtained from a human insulin derivative precursor produced in a recombinant cell by expression of human insulin derivative precursor cDNA
[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 グルリジン (遺伝子組換え) の構造式

審査結果

平成21年2月13日

【販売名】	①アピドラ注カート、②アピドラ注オプチック、③アピドラ注ソロスター、④アピドラ注100単位/mL
【一般名】	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）
【申請者】	サノフィ・アベンティス株式会社
【申請年月日】	平成19年6月27日
【特記事項】	なし
【審査結果】	

提出された資料から、インスリン療法が適応となる糖尿病患者に対する本剤の有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、第Ⅲ相試験（国内外の1型糖尿病患者対象試験、国内成人2型糖尿病患者対象試験）成績等から示されたと判断する。また、安全性については、第Ⅲ相試験成績等からは大きな問題は認められていないと判断する。なお、小児や高齢者を含めた糖尿病患者における本剤の長期使用時の安全性（低血糖、注射部位反応、アナフィラキシー反応、抗体産生等）及び有効性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・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】	①② 通常、成人では1回2～20単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。 ③ 通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。 ④ 通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解

インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。

審査報告 (1)

平成 20 年 12 月 24 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①アピドラ注カート 300、②アピドラ注オプチック 300、③アピドラ注ソロスター300、④アピドラ注バイアル 1000
[一 般 名]	インスリン グルリジン (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 6 月 27 日
[剤型・含量]	①1 カートリッジ中、②1 カートリッジシステム中又は③1 キット中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 300 単位を含有する注射用製剤 ④1 バイアル中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 1000 単位を含有する注射用製剤
[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]	①② 通常、成人及び小児では1回2～20単位を毎食直前又は毎食直後にペン型注入器を用いて皮下注射するが、ときに基礎インスリン製剤又は経口血糖降下剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、基礎インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。 ③ 通常、成人及び小児では1回2～20単位を毎食直前又は毎食直後に皮下注射するが、ときに基礎インスリン製剤又は経口血糖降下剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、基礎インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。 ④ 通常、成人及び小児では1回2～20単位を毎食直前又は毎食直後に皮下注射するが、ときに基礎インスリン製剤又は経口血糖降下剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、基礎インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。 必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。
[特記事項]	なし

II. 提出された資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略

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

アピドラ注カート 300 を含む本申請に係る 4 品目は、有効成分として遺伝子組換え技術を応用して製造されたインスリン グルリジン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）を含有するヒトインスリンアナログの注射用製剤である。

本薬は、ヒトインスリンの B 鎖 3 位のアスパラギンをリジンに、B 鎖 29 位のリジンをグルタミン酸に置換することにより単量体として安定的に存在し、単量体から二量体、二量体から六量体への会合形成が抑制されている。また、本薬は製剤中において単量体として存在する割合が大きいと、皮下投与後、単量体が速やかに血流に到達することにより、速効型ヒトインスリンに比べて作用発現が早く、作用持続時間が短いという超速効型インスリンアナログの特徴を有している。国内においては、超速効型インスリンアナログとして、インスリン リスプロ（以下、「リスプロ」）及びインスリン アスパルト（以下、「アスパルト」）が上市されている。

今般申請者は、国内外の薬物動態並びに有効性及び安全性の類似性の検討に基づき、海外臨床試験成績を外挿した承認申請資料により、インスリン療法が適応となる糖尿病を効能・効果とする医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本薬は 2004 年 4 月に米国で承認されたのを始め、2008 年 5 月現在、米国及び EU を含む世界 80 カ国以上にて承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、ヒトインスリン誘導体の前駆体 cDNA の発現によって組換え体で産生されるヒトインスリン誘導体前駆体より得られる、B 鎖 3 番目のアスパラギンがリジンに、29 番目のリジンがグルタミン酸に置換されたヒトインスリン誘導体で、51 個のアミノ酸残基（ $C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$ ；分子量：5822.58）からなるポリペプチドである。今般、有効成分として本薬を 1 mL あたり 100 単位含有する無色澄明な水性注射液 3 mL をカートリッジに充てんした「アピドラ注カート 300」、医療機器であるインスリンペン型注入器オプチックの専用カートリッジである「アピドラ注オプチック 300」、医療機器であるインスリンペン型注入器ソロスターを組み合わせキット製品とした「アピドラ注ソロスター 300」及び 10 mL をバイアルに充てんした「アピドラ注バイアル 1000」が申請された。なお、これら製剤の処方は同一である。

(1) 原薬

1) 製造方法

① セルバンクシステムの構築

本薬の前駆体をコードする遺伝子を含む発現ベクターを作製するために、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXからXXXXXXXXXXインスリン cDNA がクローニングされたのち、PCR による部位特異的変異法を利用して、ヒトインスリンの B 鎖 3 番目のアスパラギンがリジンに、29 番目のリジンがグルタミン酸に置換するよう DNA 塩基配列を改変し、XXXXXXXXXXが作製された。XXXXXXXXXXは塩化カルシウム法により宿主菌株 *E. coli* K12XXXXXXXXXXに導入され、目的産物の産生能が高いクローンの一つ（イニシャルクローンシード）からマスターセルバンク（MCB）が確立され、MCB か

らワーキングセルバンク (WCB) が確立された。

② セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び医薬品製造のため *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞 (以下、「CAL」) の特性解析試験としては、細胞増殖特性、目的産物の産生、細胞の確認試験 (細胞の脂肪酸プロファイル、 及び 要求性、 又は 感受性)、生細胞数、微生物の混入、プラスミド保持率、制限酵素分析及び DNA 塩基配列分析が行われている。また、CAL についてはプラスミドのコピー数の分析も行われている。

本薬を製造するために十分な量の MCB は、アンプルを ■ 分割して保存しているが、不測の事態が生じた場合はア) を用いセルバンクの調製法に従い新たな MCB を調製する、イ) を用い新たな MCB を調製する、ウ) ■ カ所の の が 場合は、その を用い新たな MCB を調製する、あるいはエ) を用いて の を することで新たな MCB を調製する。

WCB の更新時には MCB を 1 本用いて新たな WCB を調製し、上記の WCB に関する特性解析試験を実施し適合することを確認する。

③ 製造工程

本薬の製造工程は ■ 工程からなる。本薬製造の培養工程は種培養 (第 ■ 工程)、前培養 (第 ■ 工程) 及び主培養 (第 ■ 工程) からなる。

培養した細胞を不活化後 (第 ■ 工程)、 として融合たん白質を含む細胞を回収する (第 ■ 工程)。細胞を で破碎 (第 ■ 工程) し得られた融合たん白質の に、 (第 ■ 工程)、 を加え、さらに 溶液で pH ■.■ ~ ■.■ に調整し、■ °C 以下で融合たん白質を した後、pH ■.■ ~ ■.■ に調整し、■ ~ ■ °C でフォールディングすることにより、立体構造が構築されて、^{*目的物質由来不純物A-}インスリン グルリジン (第 ■ 工程) となる。その後、pH ■.■ ~ ■.■ に調整し ■ ~ ■ °C でトリプシン処理により 及び の ■ 個の 残基を除く ^{*目的物質由来不純物D} が切断され ^{*目的物質由来不純物B-}インスリン グルリジン となる (第 ■ 工程)。得られた ^{*目的物質由来不純物B-}インスリン グルリジン は、 クロマトグラフィーによる予備精製後 (第 ■ 工程)、陽イオン交換クロマトグラフィーにより精製される (第 ■ 工程)。^{*目的物質由来不純物B-}インスリン グルリジン 溶出画分はカルボキシペプチダーゼ B (以下、「CPB」) 処理により の ■ 個の 残基が切断され (第 ■ 工程)、目的物質である本薬に転換される。さらに、逆相クロマトグラフィー (第 ■ 工程)、 (第 ■ 工程)、乾燥 (第 ■ 工程) 及び混合工程 (第 ■ 工程) を経て原薬を得る。

④ 重要工程及び重要中間体の管理

前培養 (第 ■ 工程)、主培養 (第 ■ 工程)、細胞の不活化 (第 ■ 工程)、融合たん白質の分離・洗浄 (第 ■ 工程)、トリプシンによる切断 (第 ■ 工程)、 クロマトグラフィーによる予備精製 (第 ■ 工程)、陽イオン交換クロマトグラフィー (第 ■ 工程)、CPB による切断 (第 ■ 工程)、逆相クロマトグラフィー (第 ■ 工程)、 (第 ■ 工程) 及び乾燥 (第 ■ 工程) が重要工

が存在することが確認された。また、質量スペクトルでは、分子量が 5818.4 と求められ、理論値とよく一致していた。¹H-核磁気共鳴スペクトルでは、たん白質の構造の [] を反映するとされている [] 領域 ([] ~ [] ppm) において、ヒトインスリンスペクトルとの [] が認められた。結晶 X 線構造解析では、単量体が安定化され、かつ、二量体及び六量体の形成が抑制されることが示された。また、円二色性スペクトルにより本薬とヒトインスリンは [] において [] であることが示された。さらに、*物質Aが [] しない溶液において、ヒトインスリンと比較して、本薬は自己会合が抑制され、単量体の存在比率がより大きいことが示唆された。

3) 不純物

原薬中の製造工程由来不純物として、大腸菌由来たん白質、DNA、トリプシン、CPB、*目的物質由来不純物N-インスリン、グルリジン、[]、イオン性化合物、クロマトグラフィー工程で使用する試薬 ([] 及び [])、有機溶媒 ([]) 及びカラム樹脂からの漏出物について検討された。その結果、実生産スケール又はそれよりも小規模スケールで、製造工程由来不純物は一貫して分析法の定量限界未満、検出限界付近又は規格値未満にまで除去されることが確認されたと申請者は説明している。

また、原薬中の目的物質由来不純物 (融合たん白質、インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物B-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物C-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物D、*目的物質由来不純物E-インスリン、グルリジン、及び *目的物質由来不純物F-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物G-インスリン、グルリジン、21^A-デスアミド-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物21^A-デスアミド-B-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物H-インスリン、グルリジン、及び *目的物質由来不純物I-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物J-インスリン、グルリジン、及び *目的物質由来不純物K-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物L-インスリン、グルリジン、及び *目的物質由来不純物M-高分子量たん白質) について検討された。

前述の目的物質由来不純物のうち、HPLC 法により検出される原薬の不純物は、*目的物質由来不純物J-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物B-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物H-インスリン、グルリジン、21^A-デスアミド-インスリン、グルリジン、及び *目的物質由来不純物I-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物K-インスリン、グルリジン、*目的物質由来不純物L-インスリン、グルリジン、及び *目的物質由来不純物M-高分子量たん白質) であり、[]%未満から []%であった。また、高分子量たん白質は []%以下であった (いずれも毒性試験、臨床試験及び安定性試験に用いたロット)。第 [] 工程において、*目的物質由来不純物C-インスリン、グルリジン、第 [] 工程において、溶出画分の *目的物質由来不純物G-インスリン、グルリジン、第 [] 工程において、*目的物質由来不純物B-インスリン、グルリジン、第 [] 工程及び第 [] 工程において、21^A-デスアミド-インスリン、グルリジン、その他の個々の関連たん白質及び関連たん白質の総量が工程内管理値により管理されている。さらに、21^A-デスアミド-インスリン、グルリジン、その他の個々の関連たん白質、関連たん白質の総量及び高分子量たん白質は原薬規格により管理されている。

4) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (ペプチドマッピング)、純度試験 (高分子量たん白質、関連たん白質 (21^A-デスアミド-インスリン、グルリジン、その他の個々の関連たん白質、総量)、大腸菌由来たん白質、*目的物質由来不純物N-インスリン、グルリジン、[])、水分、エ

ンドトキシン試験、微生物限度試験及び含量が設定されている。なお、開発時には、生物活性、
[] 及び DNA が検討された。しかし、生物活性については、HPLC 法による含量と
生物活性に適切な相関があり、HPLC 法による含量測定の方が特異性、正確性及び再現性に優
れていること、また、[] については、ガイドラインで規定された値から考えて十
分に低く、安全性上問題がないと考えられたこと、DNA については、いずれのバッチでも定量
限界以下であった（定量限界；大腸菌由来：[] ppb、プラスミド由来：[] ppb）ことから、申
請規格には設定されていない。

5) 標準物質

一次標準物質は、原薬と同様の製造方法により製造され、常用標準物質の確認試験及びグル
リジン含量の定量に使用される。性状、確認試験（アミノ酸配列、分子量）、純度試験（高分子
量たん白質、関連たん白質、大腸菌由来たん白質、*目的物質由来不純物N-
[]、
[]、イオン性化合物及び []）、エンドトキシン、微生物限度試験、窒素含量、
[] 及び水分が規格及び試験方法として設定されている。[] に充てん
され、[]°C未満で遮光して保存した時 [] 期間は [] 年と設定されている。

常用標準物質の主な用途は、原薬の確認試験及びグルリジン含量の定量に使用される。性状、
確認試験（ペプチドマッピング）、純度試験（高分子量たん白質、関連たん白質、大腸菌由来た
ん白質及び *目的物質由来不純物N-
[]、
[]）、水分、エンドトキシン、微生物限度試
験及び含量が規格及び試験方法として設定されている。[] に充てんされ、[]°C未
満で保存した時 [] 期間は [] 年と設定されている。

6) 容器及び施栓系

本薬は、ステンレススチール製ドラムを保存容器として使用し、施栓系として、シール部が
シリコンエラストマーからなるステンレス製の蓋が使用される。

7) 安定性

実生産スケールの原薬 6 バッチについて、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験が実施され
た。6 バッチはいずれもゴム栓付き無色ガラスバイアルに充てんし、加えて 6 バッチのうち 2
バッチは実生産原薬の保存用と同じ材質のステンレス栓（シール部：シリコンエラストマー）
付きステンレススチールドラム（約 [] mL）が用いられた。光安定性試験は 1 バッチをゴム栓
付き無色ガラスバイアルに充てんし、実施された。また、製造にはブタ由来あるいは遺伝子組
換えのトリプシン及び CPB が用いられるため、由来の異なるこれらの酵素で製造された原薬の
安定性の挙動が同等であることを確認するために、ブタ由来トリプシン使用原薬 1 バッチ、遺
伝子組換えトリプシン使用原薬 2 バッチ（いずれもブタ由来 CPB 使用）、ブタ由来 CPB 使用原
薬 1 バッチ、遺伝子組換え CPB 使用原薬 2 バッチ（いずれもブタ由来トリプシン使用）を用い
て、安定性試験（長期保存試験（ $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}/$ [] ヶ月）及び加速試験（ $[] \pm []^{\circ}\text{C}/$ [] ヶ月））が実施さ
れた。実生産スケールの原薬 6 バッチについては、長期保存試験（ $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}/36$ ヶ月）及び加速
試験（ $[] \pm []^{\circ}\text{C}/$ [] ヶ月）が実施され、試験項目として、性状、確認試験（ペプチドマッピング）、

高分子量たん白質、関連たん白質、含量、水分及び生物活性が設定された。その結果、 $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で36ヵ月間保存した場合、いずれの結果も規格の範囲内であった。しかし、水分については、■ヵ月後ガラスバイアルでは顕著な変化が認められなかったのに対し、ステンレススチールドラムにおいては最大で■.■%までの増加が認められた。これは、ステンレススチールドラムの容量約■mLに対し、原薬を■g充てんしたため、多量の空気が存在し、サンプリングポイントでの容器の開閉の繰り返しにより水分が増加したためとされ、実際の製造条件下では、十分量の原薬を充てんし、通常製剤の製造まで容器を開封しないことから、水分増加は顕著ではないと説明している。一方、■ \pm ■ $^{\circ}\text{C}$ で■ヵ月間保存した場合、高分子量たん白質の最大増加量は■.■%であり、規格に適合しなかった。21^A-デスアミド-インスリン グルリジン、関連たん白質の総量は■ヵ月保存時にそれぞれ最大■.■%、■.■%増加し、グルリジン含量が最大■.■%減少したが、■ヵ月までの測定値はいずれも規格の範囲内であった。また、水分に関しては、長期保存試験と同様にステンレススチールドラムに保存した場合のみ最大で■.■%の増加がみられた。

苛酷試験として、原薬については、温度に対する安定性 (■ \pm ■ $^{\circ}\text{C}$ /■ \pm ■%RH/■ヵ月) 及び光に対する安定性 (■lx \cdot hr、■W \cdot hr/m²) が検討された。温度に対する安定性では、■ \pm ■ $^{\circ}\text{C}$ /■ \pm ■%RHで■ヵ月保存後、高分子量たん白質、21^A-デスアミド-インスリン グルリジン、その他の個々の関連たん白質及び関連たん白質の総量が規格に適合しなかった。また、これらのいずれも、■ヵ月保存後においても規格に適合しなかった。光に対する安定性では、高分子量たん白質及び関連たん白質の総量が規格に適合しなかった。

由来の異なるトリプシン及びCPBを用いて製造した原薬での安定性試験では、 $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で■ヵ月保存した場合、いずれにおいても、顕著な変化は認められず、トリプシンあるいはCPBにおいても、由来が違うことによる影響は認められなかった。

以上より申請者は、原薬は $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で気密容器にて遮光保存する時36ヵ月間安定であるとしている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

アピドラ注は、有効成分として本薬を1 mL中100単位含有する無色澄明な水性注射液である。有効成分の他、安定剤 (ポリソルベート20)、緩衝剤 (トロメタモール)、等張化剤 (塩化ナトリウム)、保存剤 (*m*-クレゾール)、pH調節剤 (水酸化ナトリウム及び塩酸) 及び溶剤 (注射用水) を含有する。カートリッジ製剤の一次包装は、容量3 mLの無色ガラスカートリッジである。カートリッジ製剤は、アピドラ注オプチック300の構成部分であり、アピドラ注オプチック300は、繰り返し使用が可能なインスリンペン型注入器オプチックに装着して使用する。また、アピドラ注ソロスター300は、インスリンペン型注入器であるソロスターと3 mLカートリッジを組み合わせた使い捨てキット製剤であり、ソロスターの性能は医療用ペン型注入器の国際規格であるISO-11608-1の適用可能項目に適合し、JIS T 3226-1及び承認基準に適合することが確認され、本邦で承認済み (承認番号: 21900BZX00812000) である。アピドラ注バイアル1000の一次包装は、容量10 mLの無色ガラスバイアルである。アピドラ注

バイアル 1000 はポータブルインスリン用輸液ポンプでの投与も予定していることから、ディセトロニック社製、メドトロニック社製及びニプロ社製のポータブルインスリン用輸液ポンプ及びそれらに専用の輸液セットとの適合性についても評価された。その結果、適合性が確認され、最大 48 時間ごとにリザーバー中の本薬及び輸液セットを交換する必要があることが示された。

2) 製剤開発

製剤開発において、初期の毒性試験及び第 I 相臨床試験の一部の試験においては亜鉛を ■■■ µg/mL 又は ■■■ µg/mL 含有する製剤が用いられたが、その後、亜鉛が■■■■作用における■■■■を阻害することが明らかになったため、亜鉛を含まない処方用いられた。また、物理的・化学的安定性を向上させるためにポリソルベート 20 が加えられた。その他、等張化剤を■■■■から塩化ナトリウムに変更し、*m*-クレゾールの増量が行われた。

3) 製造

カートリッジ製剤及びバイアル製剤の製造工程は、■■■及び■■■■(第■工程)、■■■(第■工程)、■■■及び■■■■(第■工程)、ろ過(第■工程)、充てん及び密封(第■工程)、表示(第■工程)及び包装(第■工程)からなり、現在■■■Lから■■■Lのバッチサイズにて製造されるが、今後最大■■■Lまでスケールアップする可能性があるとされている。第■工程、第■工程及び第■工程が重要工程とされ、■■■及び使用前後の滅菌フィルターの完全性が管理される。

なお、アピドラ注オプチック 300 のカートリッジは、カートリッジ製剤の第■工程まで終了したカートリッジを■■■■に入れ、最終組立て後、表示、包装がなされる。アピドラ注ソロスター 300 は、カートリッジ製剤の第■工程まで終了したカートリッジを取り外しができないよう注入器と組立て、表示、包装がなされる。

4) 不純物

製剤の製造時及び保存中に生成する製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物については、原薬の不純物プロファイルと同等である。製剤の規格には、高分子量たん白質、21^A-デスアミド-インスリン グルリジン、その他の個々の関連たん白質及び関連たん白質の総量が設定されている。

5) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、pH、確認試験 (HPLC 法)、純度試験 (高分子量たん白質、関連たん白質 (21^A-デスアミド-インスリン グルリジン、その他の個々の関連たん白質及び総量))、製剤試験 (不溶性微粒子試験、不溶性異物検査、無菌試験、エンドトキシン試験、採取容量試験) 及び含量 (グルリジン、*m*-クレゾール) が設定されている。なお、生物活性については HPLC 法による含量との高い相関性が確認されたことから規格には設定されていない。

6) 安定性

① 貯法及び有効期間に係る安定性試験

製剤の安定性について、以下のように検討された。

実生産スケールで製造したカートリッジ製剤及びバイアル製剤それぞれ3バッチにおいて、長期保存試験（ $5 \pm 3^\circ\text{C}/24$ ヶ月）、加速試験（ $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}/6$ ヶ月）、苛酷試験（ $37 \pm 2^\circ\text{C}/1$ ヶ月）が実施され、性状、確認試験、高分子量たん白質、関連たん白質、グルリジン含量、*m*-クレゾール含量、pH、不溶性微粒子試験、不溶性異物検査、物質A、保存効力試験、ポリソルベート20及び容器気密性試験が試験項目として検討された（以下の試験項目についてはカートリッジ製剤のみ実施：長期保存試験－確認試験・不溶性異物検査、加速試験－確認試験・不溶性微粒子試験・不溶性異物検査・物質A、保存効力試験・容器気密性試験、苛酷試験－不溶性異物検査・物質A、ポリソルベート20）。長期保存試験のバイアル製剤においては、無菌試験及びエンドトキシンも試験項目とされた。

長期保存試験では、24 ヶ月間保存した場合、高分子量たん白質、関連たん白質の総量及びその他の個々の関連たん白質における最大増加量はそれぞれ $\blacksquare\%$ 、 $\blacksquare\%$ 及び $\blacksquare\%$ であった。その他の項目については、顕著な変化は認められなかった。

加速試験では、6 ヶ月間保存した場合、高分子量たん白質及び関連たん白質の総量が規格に適合しなかったが、3 ヶ月間保存した場合はいずれの項目においても規格に適合した。

苛酷試験では、1 ヶ月間保存した場合、いずれの項目においても規格に適合した。

また、カートリッジ製剤3バッチ、バイアル製剤1バッチ（一次包装）及びそれらを遮光した試料について、光安定性試験（120万lx・hr、200W・hr/m²）が実施され、性状、確認試験、高分子量たん白質、関連たん白質、グルリジン含量、*m*-クレゾール含量、pH及び物質Aが試験項目として検討された（物質Aについてはカートリッジ製剤のみ実施）。その結果、遮光した試料ではいずれの項目においても、顕著な変化は認められなかったが、光曝露した試料では高分子量たん白質、関連たん白質の総量及びその他の個々の関連たん白質の増加が認められ、グルリジン含量も減少し、いずれも規格を逸脱した。また、性状は澄明微褐色となった。

② 使用時の安定性に係る試験

使用時の安定性を検討するため、カートリッジ製剤1バッチ及びバイアル製剤1バッチが $5 \pm 3^\circ\text{C}$ で24 ヶ月間保存され、その後、 $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ で4週間保存された。4週間の保存中、ゴム栓に1日 \blacksquare 回、 \blacksquare 針で針刺しが行われ、約 \blacksquare 単位（ \blacksquare mL）ずつ抜き取った。性状、高分子量たん白質、関連たん白質、グルリジン含量、*m*-クレゾール含量、pHが試験項目とされ、確認試験、不溶性微粒子試験、不溶性異物検査、物質A及び総好気性微生物数はカートリッジ製剤でのみ試験項目とされた。その結果、4週間後の試料では、高分子量たん白質、関連たん白質の総量及びその他の個々の関連たん白質の増加が認められたものの、試験項目全てにおいて、規格に適合した。

サイクルテストはカートリッジ製剤1バッチ及びバイアル製剤1バッチが $\blacksquare \pm \blacksquare^\circ\text{C}$ で \blacksquare ヶ月間保存され、その後、 $\blacksquare \pm \blacksquare^\circ\text{C}/\blacksquare \pm \blacksquare\% \text{RH}$ で \blacksquare 日間及び $\blacksquare \pm \blacksquare^\circ\text{C}$ で \blacksquare 日間を1サイクルとして \blacksquare サイクル保存することにより実施された。その結果、高分子量たん白質、関連たん白質の総量はわずかに増加したものの、その他の試験項目においては、いずれも顕著な変化は認められ

なかった。

振動に対する安定性では、カートリッジ製剤1バッチが \pm ℃でヵ月保存され、その後、 \pm ℃/ \pm %RHで週間、1日時間、毎分回転でに回転させ試験が実施された。その結果、高分子量たん白質はわずかに増加したものの、その他の試験項目においては、いずれも顕著な変化は認められなかった。

以上の試験成績より、製剤の有効期間は2~8℃の遮光保存において24ヵ月間とされ、使用開始後の使用期間は4週間とされた。

<審査の概略>

(1) 生物活性について

機構は、生物活性において1 mg=28.62 単位と設定した根拠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。ヒトインスリン誘導体は、モル当たりヒトインスリンと同等の血糖降下作用を有すると定義しうることが既に報告されている (Vølund A *et al.*, *Diabetic Medicine*, 1991; 8; 839-847) ことから、本薬についてもヒトインスリンと同様に1 単位=約 6 nmol とし、本薬の分子量 5822.58 から本薬 1 mg=28.62 単位と設定した。また、本薬の一次標準物質、常用標準物質及び原薬について米国薬局方 INSULIN ASSAYS、Rabbit Blood Sugar Method-Quantitative に従い生物活性を求めた。なお、本薬の一次標準物質は米国薬局方ヒトインスリン標準品を用いて、常用標準物質は一次標準物質を用いて、原薬は常用標準物質を用いて生物活性を求めた。その結果、本薬の一次標準物質、常用標準物質及び原薬の生物活性は. 単位/mg、. 単位/mg 及び. ~. 単位/mg であり、1 mg=28.62 単位と定義することは適切であることが示された。

機構は、回答を了承した。

(2) 高分子量たん白質及び関連たん白質の規格について

機構は、製剤の高分子量たん白質及び関連たん白質の規格が、実測値と比較し幅広く設定されていることについて、本薬の有効性及び安全性を踏まえて再検討することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。規格はバッチ分析結果の平均値とばらつき、長期保存試験における最大保存期間に当たる24ヵ月間の成績、使用時の安定性試験の4週間の成績を考慮した。規格値上限レベルでの高分子量たん白質及び関連たん白質の安全性は毒性試験において十分に評価されており、安全性上の懸念は極めて低いと考えられる。また、臨床試験においても高分子量たん白質及び関連たん白質に起因する有効性の低下あるいは有害事象は認められていない。これらから、規格は適切に設定されていると考える。

機構は、高分子量たん白質及び関連たん白質の規格値が欧州及び米国より高い値に設定されていたことから、本邦において海外と同等の品質の製剤が供給されるよう、規格値について再検討するよう求めた。

申請者は、本邦における製剤の品質を海外と同等に維持するため、規格値を欧州及び米国の規格値に合わせて設定することとすると回答した。

機構は、回答を了承した。

(3) 新添加物（トロメタモール）について

本薬には、新添加物としてトロメタモールが緩衝剤の目的で含有されている。

本添加物は局外規適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性については問題ないものと判断した。

安全性については、既に静脈内投与において十分な高用量の投与実績があることより、全身毒性に関する問題はないものと判断した。また、局所刺激性についても臨床データや眼科用剤における高濃度の使用実績がある点を考慮すると問題ないものと判断した。さらに、本添加物は有効成分として、アシドーシスの治療にも用いられているが、今回の使用量で薬理作用を示す可能性は極めて低いと考えられ、添加物としての使用に差し支えはないものと判断した。

以上、機構は本薬における本添加物の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

以上を踏まえ機構は、原薬及び製剤について設定された製造方法、規格及び試験方法、保存条件及び有効期間はいずれも妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* 試験では本薬のヒトインスリン受容体との結合親和性及び代謝活性に対する作用、*in vivo* 試験ではラット及びイヌにおける血糖降下作用が検討されている。副次的薬理試験として、*in vitro* において本薬のインスリン様成長因子-I（以下、「IGF-I」）受容体結合親和性及び DNA 合成誘発能が検討されている。安全性薬理試験として、本薬皮下投与時の血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び体温に及ぼす影響についてイヌテレメトリー試験により検討されている。なお、本薬の中枢神経系に及ぼす影響については、ラット、マウス及びイヌ単回投与毒性試験（4.2.3.1-1～4.2.3.1-5）の結果から説明されている。薬力学的薬物相互作用試験として、本薬とNPHヒトインスリンを投与直前に混合し、イヌに投与した時の血糖降下作用が検討されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序

① 受容体結合能及び代謝活性化能

ア) ヒトインスリン受容体との結合親和性（4.2.1.1-1）

ヒトインスリン受容体を過剰発現しているヒト胎児腎細胞株 293HEK 細胞より精製されたインスリン受容体において、¹²⁵I-標識ヒトインスリン 1.25 pM 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結合親和性を IC₅₀ 値で比較したところ、実験 1 ではそれぞれ 9.823 及び 14.41 pM、実験 2 では 6.165 及び 8.668 pM であり、本薬のインスリン受容体への結合親和性は、ヒトインスリンとほぼ同程度あるいは若干低かった。

イ) ヒトインスリン受容体との結合動態 (4.2.1.1-2)

インスリン受容体結合後の情報伝達に関して、ヒトインスリン受容体を過剰発現（細胞あたり 1.25×10^6 個）しているラット線維芽細胞株 Rat-1 細胞を用いて、本薬 (^{125}I -標識体、 0.0035 nM) のインスリン受容体結合量及び本薬 (1 nM) によるインスリン受容体の自己リン酸化・脱リン酸化について、ヒトインスリン及び高い細胞分裂誘発能を有するとされているヒトインスリンアナログである Asp(B10) (Milazzo G *et al.*, *Mol Carcinog*, 1997; 18: 19-25) と比較検討された。その結果、本薬とヒトインスリンではほぼ同様であったが、Asp(B10)のインスリン受容体結合量はヒトインスリンより高く、ヒトインスリンよりも長期にわたる自己リン酸化・脱リン酸化が認められた。

② インスリン受容体基質活性化能 (4.2.1.1-3)

ラット K6 筋芽細胞、ヒト筋芽細胞（腹直筋由来）及び成熟ラット由来心筋細胞を用いて、 500 nM の本薬、ヒトインスリン及び Asp(B10)のインスリン受容体基質 1（以下、「IRS-1」）及び 2（以下、「IRS-2」）の活性化能がチロシンリン酸化増加率により検討された。IRS-1 活性化能について、薬剤未添加時を 100% とした時の本薬添加時のチロシンリン酸化増加率（平均値 \pm 標準誤差）は、ラット K6 筋芽細胞、ヒト筋芽細胞及び成熟ラット由来心筋細胞でそれぞれ 330 ± 65 、 603 ± 198 、 $205 \pm 62\%$ であり、ヒトインスリン（それぞれ 3533 ± 64.3 、 3508 ± 582 及び $2130 \pm 492\%$ ）と比較して有意に低かった ($p < 0.05$, t-test)。また、IRS-2 活性化能については、ラット K6 筋芽細胞及び成熟ラット由来心筋細胞では本薬とヒトインスリンで同程度であったが、ヒト筋芽細胞における本薬添加時のチロシンリン酸化増加率は $3475 \pm 118\%$ であり、ヒトインスリン ($2250 \pm 119\%$) と比較して有意に高かった ($p < 0.05$, t-test)。一方、Asp(B10)による IRS-1 及び IRS-2 のリン酸化能は、ヒトインスリンと比べて低かった。

③ 糖輸送能 (4.2.1.1-3)

成熟ラット由来心筋細胞において、本薬 (5 及び 500 nM) の糖輸送能は、ヒトインスリン (5 及び 500 nM) 及び Asp(B10) (5 及び 500 nM) と同程度であった。

④ 脂肪合成能及び糖輸送能 (4.2.1.1-4)

ラット精巣上体周囲の脂肪組織から単離された脂肪細胞を用いて、脂肪合成能及び糖輸送能に対する本薬及びヒトインスリン ($0.002 \sim 50 \text{ nM}$) の作用が検討された。その結果、本薬による脂肪合成能及び糖輸送能の最大反応はヒトインスリンと同程度であったが、本薬による脂肪合成能及び糖輸送能 (EC_{50} 値 (平均値 \pm 標準偏差) : $0.126 \pm 0.011 \text{ nM}$ 及び $0.110 \pm 0.023 \text{ nM}$) はヒトインスリン ($0.055 \pm 0.009 \text{ nM}$ 及び $0.049 \pm 0.011 \text{ nM}$) の約 45% の活性を示した。

2) 血糖降下作用

① ラットにおける血糖降下作用 (4.2.1.1-5)

一晩絶食させた麻酔下の雄性ラット（各群 6~7 例）に、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリンを 0.5 単位/kg 単回皮下投与したところ、いずれも投与直後より血糖降下作用が認められ

た。

② イヌにおける血糖降下作用

投与開始 20 時間前より絶食させた雄性イヌを用いて、クロスオーバーデザインによる正常血糖クランプ試験が実施され、本薬の血糖降下作用、並びにたん白安定化の目的で用いられる亜鉛及びポリソルベート 20 (Tween 20) の血糖降下作用に及ぼす影響が検討された。なお、これらのイヌを用いた検討において、試験期間中に動物の異常を示唆する所見は認められなかった。

ア) 速効型ヒトインスリン及びリスプロとの比較 (4.2.1.1-6)

雄性イヌ (17~18 例) に、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリン (Insuman Rapid、Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) が 0.3 単位/kg 単回皮下投与された。その結果、血糖降下作用発現時間 (平均値±標準偏差、以下同様) は、本薬及びリスプロでそれぞれ 11.34 ± 3.08 及び 13.28 ± 5.84 分であり、速効型ヒトインスリンの 29.07 ± 17.44 分と有意差が認められた。また、最大グルコース注入量到達時間は、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリンでそれぞれ 76.11 ± 24.41 、 65.00 ± 15.51 及び 93.89 ± 27.42 分であった。血糖降下作用の重心時間 (単位時間当たりの血糖値 AUC と平均時間の積の総和を総 AUC で除した数値) は、本薬及びリスプロではそれぞれ 93.59 ± 12.69 及び 99.46 ± 12.64 分であり、速効型ヒトインスリン (116.04 ± 13.03 分) と有意差 ($p < 0.05$ 、Holm の連続棄却型多重比較法) が認められたが、本薬とリスプロの間には有意差は認められなかった。

イ) 亜鉛含量の検討 (4.2.1.1-7)

雄性イヌ (12 例) に本薬の亜鉛 (5、10、15 及び 30 $\mu\text{g/mL}$) 含有製剤及び非含有製剤、あるいは速効型ヒトインスリンを 0.3 単位/kg 単回皮下投与したところ、グルコース注入量 AUC については各投与群間で有意差は認められなかったが、亜鉛含量の増加に伴い、本薬の超速効型インスリンアナログとしての作用-時間プロファイルは著しく減弱した。すなわち、血糖降下作用の重心時間 (平均値±標準偏差) は、亜鉛非含有製剤及び亜鉛含有製剤 (10 $\mu\text{g/mL}$) でそれぞれ 96.38 ± 7.04 及び 98.57 ± 11.42 分であり、速効型ヒトインスリン (118.76 ± 12.20 分) と比較して有意に低値を示したが ($p < 0.05$ 、Holm の連続棄却型多重比較法)、亜鉛含有製剤 (30 $\mu\text{g/mL}$) では 117.54 ± 19.32 分であり、速効型ヒトインスリンと同程度の値であった。以上より申請者は、10 $\mu\text{g/mL}$ より高濃度の亜鉛を含有する場合、本薬の超速効型インスリンアナログとしての作用プロファイルが減弱もしくは消失することが示されたため、臨床試験においては 10 $\mu\text{g/mL}$ 以下の亜鉛含有製剤が用いられることになったと説明している。

ウ) ポリソルベート 20 の検討 (4.2.1.1-8)

雄性イヌ (17 例) に、ポリソルベート 20 (0.01 mg/mL) 含有製剤及び非含有製剤、あるいは速効型ヒトインスリンが 0.3 単位/kg 単回皮下投与された。血糖降下作用の発現時間 (平均値±標準偏差、以下同様) は、ポリソルベート 20 含有製剤及び非含有製剤でそれぞれ 15.5 ± 6.05 及び 11.6 ± 3.02 分であり、速効型ヒトインスリン (29.5 ± 17.88 分) との間には有意差が認められ

た ($p<0.05$ 、Holm の連続棄却型多重比較法)。また、最大グルコース注入量到達時間は、ポリソルベート 20 含有製剤、非含有製剤及び速効型ヒトインスリンでそれぞれ 76.2 ± 15.26 、 77.9 ± 23.85 及び 94.7 ± 28.03 分であった。血糖降下作用の重心時間は、ポリソルベート 20 含有製剤及び非含有製剤でそれぞれ 98.7 ± 13.22 及び 94.1 ± 12.88 分であり、速効型ヒトインスリン (115.8 ± 13.37 分) との間に有意差が認められた ($p<0.05$ 、Holm の連続棄却型多重比較法)。以上より申請者は、ポリソルベート 20 (0.01 mg/mL) 含有製剤は非含有製剤と同様に、超速効型インスリンアナログとしての作用プロファイルを有すると説明している。

(2) 副次的薬理試験

1) IGF-I 受容体との結合親和性

① ヒト骨肉腫 B10 細胞 (4.2.1.2-1)

IGF-I 受容体をインスリン受容体の 30 倍発現しているヒト骨肉腫細胞株 B10 細胞において、 ^{125}I -IGF-I 50 pM を用いた時の IGF-I 受容体に対する本薬、IGF-I、ヒトインスリン及びヒトインスリンアナログ 7.6 pM~32 μM の結合親和性が検討された。その結果、IGF-I の IC_{50} 値 (平均値) は 0.042 nM であったのに対し、ヒトインスリン及び本薬ではそれぞれ 512.9 及び 3162.2 nM と高かった。ヒトインスリンを 100 %とした時の相対的結合率は、本薬、リスプロ、アスパルト及び Asp(B10)でそれぞれ 16.2 %、145.4 %、74.2 %及び 359.8 %であった。

② ラット K6 筋芽細胞 (4.2.1.2-2)

MAPK カスケード活性化の中心的役割を担うたん白である Shc (Src homology α -collagen related) たん白の下流に位置する MAP キナーゼ (mitogen-activated protein kinase) /ERK (extracellular signal-regulated kinase) の活性化は、細胞の分裂・分化の調節に関与している。また、分化過程にある筋組織では、インスリンの細胞分裂活性は主に IGF-I 受容体を介して引き起こされる。これらを踏まえ、IGF-I 受容体を発現 (細胞あたり 7×10^3 個) しているラット心筋細胞株 K6 筋芽細胞を用いて、本薬、ヒトインスリン及び Asp(B10)の IGF-I 受容体結合能、IGF-I 受容体自己リン酸化能、Shc たん白と MAP キナーゼ (ERK1 及び ERK2) のチロシンリン酸化能が検討された。なお、本薬の濃度は、受容体結合能の検討においては ^{125}I -標識体 0.05 nM (10 nM の未標識体存在下)、リン酸化能の検討においては 500 nM が用いられた。本薬による IGF-I 受容体結合能はヒトインスリンと同程度であったが、IGF-I 受容体の自己リン酸化能は有意に高かった ($p<0.05$ 、t-test)。また、Shc たん白のリン酸化はヒトインスリンと同程度であったが、ERK1 及び ERK2 のリン酸化はヒトインスリンよりも低かった。これに対して、Asp(B10)ではいずれの項目においてもヒトインスリンより高かった。

2) DNA 合成誘発能

① ヒト乳腺上皮 MCF10 細胞 (4.2.1.2-3)

インスリン受容体及び IGF-I 受容体を同程度に発現しているヒト乳腺上皮細胞株 MCF10 細胞を用いて、本薬 (0.01、0.1、1、10、50 及び 100 nM) の DNA 合成誘発能がヒトインスリン及び Asp(B10)と比較検討された。その結果、細胞への ^3H -チミジン取り込みに対する本薬の作用

は、0.01～1 nM ではヒトインスリンと同程度であったが、10～100 nM ではヒトインスリンよりも低く、100 nM で有意差が認められた ($p<0.01$, t-test)。一方、100 nM の Asp(B10)ではヒトインスリンよりも有意に高かった ($p<0.05$, t-test)。

② Rat-1 線維芽細胞 (4.2.1.1-2)

ヒトインスリン受容体を過剰発現しているラット線維芽細胞株 Rat-1 細胞を用いて、本薬 0.01、0.1、1 及び 10 nM の DNA 合成誘発能がヒトインスリン及び Asp(B10)と比較検討された。その結果、細胞への $[^3\text{H}]$ -チミジン取り込みに対する本薬の作用は、0.01 及び 0.1 nM ではヒトインスリンと同程度であったが、1 及び 10 nM では、ヒトインスリン及び Asp(B10)よりもやや低かった。

③ ラット K6 筋芽細胞 (4.2.1.2-2)

IGF-I 受容体を発現しているラット心筋細胞株 K6 筋芽細胞を用いて、本薬 500 nM の DNA 合成誘発能が IGF-I、ヒトインスリン及び Asp(B10)と比較検討された。細胞へのプロモデオキシウリジン取り込みに対する本薬及びインスリンの作用は、薬剤未添加時に対する変化量 (平均値 \pm 標準誤差) がそれぞれ $162 \pm 23\%$ 及び $172 \pm 4.7\%$ と同程度であり、IGF-I 及び Asp(B10) (それぞれ $345 \pm 30\%$ 及び $255 \pm 32\%$) よりも低かった。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1)

本薬皮下投与時の血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び体温に及ぼす影響についてイヌテレメトリー試験により検討された。なお、本試験は 1999 年に一般薬理試験として実施され GLP 基準に非適合であるが、申請者は適切な社内 QC を行い試験の信頼性は確保されていると説明している。18 時間絶食させた雌雄イヌ (各群 3 例) に本薬 0.3 及び 1.0 単位/kg を単回皮下投与したところ、対照 (溶媒投与) 群と比較して、収縮期血圧の低下傾向が認められたが、拡張期及び平均血圧に明らかな変動は認められなかった。本薬 0.3 及び 1.0 単位/kg 群のいずれにおいても投与 30 分後から急激な心拍数の増加が認められ、両群とも 2 時間後には最大値となり、試験開始時と比較してそれぞれ最大 46 回/分 (65%) 及び最大 43 回/分 (60%) の増加が認められた。投与 4 時間後には減少傾向を示したが、初期値より高かった。PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔に異常は認められなかったが、Bazette の補正式により補正された QT 間隔については、0.3 及び 1.0 単位/kg 群で、試験開始時と比較してそれぞれ最大 42 ms (18%) 及び最大 52 ms (23%) の有意な延長が認められた ($p=0.003$, ANOVA)。さらに、呼吸数については、0.3 及び 1.0 単位/kg 群で、試験開始時と比較してそれぞれ最大 8 回/分及び最大 7 回/分の増加が認められた。なお、体温に変化は認められなかった。

本薬の中樞神経系への影響については、上記試験の体温に及ぼす影響に加え、マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1～4.2.3.1-5) の一般状態観察により評価された。マウス皮下、ラット皮下及び静脈内単回投与試験では、一般状態に異常は認められず概略の致死量はいずれも 1000 単位/kg であった。イヌ (雄のみ) 単回皮下投与試験においては本薬 20 及び 40 単位/kg が投与され、40 単位/kg 群の 1/2 例が死亡したが、死亡例及び他の生存例ともに

一般状態に異常は認められなかったとされた（機構注：低血糖、AST・ALT・トリグリセリド等の増加、心外・内膜に赤色巣、肺、気管、気管支に泡沫液貯留等が認められた、(iii) 毒性試験成績の概略の項を参照）。

（４）薬力学的薬物相互作用試験（4.2.1.4-1）

20 時間絶食させた雄性イヌ（各群 11～12 例）に、本薬、リスプロあるいは速効型ヒトインスリン 0.2 単位/kg と NPH ヒトインスリン 0.1 単位/kg をそれぞれ投与直前に混合して単回皮下投与した時、並びに本薬 0.2 単位/kg 及び NPH ヒトインスリン 0.1 単位/kg を混合せず個別に皮下投与した時の血糖降下作用が検討された。血糖降下作用の重心時間及び作用発現時間（いずれも平均値±標準偏差）は、本薬と NPH ヒトインスリンを混合せず個別に投与した群でそれぞれ 2.11 ± 0.49 時間及び 0.14 ± 0.04 時間であり、本薬混合投与（NPH ヒトインスリンと混合して投与、以下同様）群（それぞれ 2.60 ± 0.40 時間及び 0.26 ± 0.17 時間）と比較して有意に短かった（ $p < 0.05$, t-test）。リスプロ混合投与群では、血糖降下作用の重心時間及び作用発現時間はそれぞれ 2.52 ± 0.41 時間及び 0.25 ± 0.16 時間であり、本薬混合投与群と同程度の値であった。これに対して、速効型ヒトインスリン混合投与群では重心時間及び作用発現時間のいずれも本薬混合投与群及びリスプロ混合投与群と比較して長かった（それぞれ 2.88 ± 0.40 時間及び 0.33 ± 0.15 時間）。しかしながら、血糖値 AUC に群間差は認められなかった。なお、試験期間中に異常所見、又は低血糖を示唆する所見は認められなかった。

以上より、申請者は、投与直前に本薬及び NPH ヒトインスリンを混合し投与できる可能性がある」と説明している。

<審査の概略>

（１）心血管系に及ぼす影響について

申請者は、安全性薬理試験で認められた QTc 延長について、以下のように説明した。イヌに本薬 0.3 及び 1.0 単位/kg を単回皮下投与し、テレメトリー法により投与 4 時間後まで検討を行った試験では、Bazette の補正式による補正を行った QT 間隔は投与 30 分後から延長が認められ、両群とも 120 分をピークに 180～240 分後まで QT 間隔延長がみられた。本試験では血糖値の測定を行っていないが、イヌ正常血糖クランプ試験（4.2.1.1-6）の結果より、QTc 延長が認められた時間帯においては血糖値が低下していることが示唆される。また、イヌ 1 ヶ月間皮下投与毒性試験（4.2.3.2-6）では 1、3 及び 10 単位/kg、6 ヶ月間皮下投与毒性試験（4.2.3.2-8）では 0.5、1 及び 2 単位/kg が投与されたが、投与期間中及び最終投与時のいずれの測定時期においても、投与 18～20 時間後の心電図に異常は認められなかった。なお、病理組織学的検査の結果、心臓での毒性学的変化は認められていない。さらに、外国人健康成人対象持続静脈内投与試験（定常状態における検討）（HMR1964A/1016 試験）において、本薬及び速効型ヒトインスリン 0.8 m 単位/kg/min を 120 分間持続静脈内注入し、注入開始 360 分後まで正常血糖値を維持したところ、注入直後、注入後 90 分及び 360 分のいずれの時間においても、本薬及び速効型ヒトインスリンは QTc 間隔に対して影響を及ぼさなかった。また、ヒトにおいて、インスリン投与による低血糖時に QTc 間隔の延長が認められることが報告されている（Eckert B, Agardh CD. *Clin Physiol*,

1998; 18: 570-5, Marques JLB *et al.*, *Diabetic Medicine*, 1997; 14: 648-54)。Eckert らは、健康被験者において、インスリン及びグルコースを持続注入することにより低血糖を維持し、低血糖時及びその後の回復期間の QTc の変化を観察したところ、血糖低下に伴い速やかに QTc 延長が認められたが、血糖の正常化に伴い回復することを報告した。この QTc 延長と同時に血中アドレナリンの増加、カリウムの低下が認められており、このカリウムの低下はインスリン及びアドレナリンの増加によるものであることが示唆されたとしている。また、Marques らは糖尿病患者を対象とした高インスリンクランプ試験における 2 時間の正常血糖及び低血糖期間中の変化について報告している。即ち、正常血糖時には血中カリウム減少は認められたが、アドレナリンは変化せず、QTc 延長もわずかであった。一方、低血糖時には血中カリウム減少、アドレナリン増加、QTc 延長が認められた。これらの報告においてインスリン投与による血糖低下と QTc 延長に関連がみられること、本薬は循環血中ではヒトインスリンとほぼ同様の作用を示すと考えられること等を踏まえると、安全性薬理試験で認められた QTc 延長は低血糖を介した二次的な作用によるものと考えられる。

機構は、安全性薬理試験では血糖値は測定されていないこと、1 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復投与毒性試験では心電図が測定されたものの、短時間の測定であること等を踏まえると、安全性薬理試験で認められた QTc 延長が低血糖を介した二次的な作用によるものと結論づけることは困難であると考えられる。しかしながら、外国人健康成人対象持続静脈内投与試験において QTc 延長が認められなかったこと、毒性試験において心臓に毒性学的変化が認められなかったこと等から、本薬の心血管系リスクについて、大きな問題はないものと判断した。

(2) 中枢神経系に及ぼす影響について

機構は、中枢神経系に及ぼす影響については安全性コアバッテリー項目とされているが、本薬はマウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~4.2.3.1-5) の一般状態観察により検討されていることから、安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 902 号) を踏まえ、本薬が中枢神経系に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。安全性薬理試験ガイドラインでは、中枢神経系の検討項目として「運動量、行動変化、協調性、感覚/運動反射反応および体温について評価すべきである」との記載がある。マウス及びラット単回投与毒性試験では、いずれの投与群においても一般状態の変化は観察されず、本薬による特異的な中枢神経系に及ぼす影響はないことが推察された。以上の結果から、本薬の中枢神経系に及ぼす影響について、上記の単回投与毒性試験成績により適切に評価できたと判断している。

機構は、回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概略

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ^{125}I 標識体をラット又はイヌに静脈内及び皮下投与した時の薬物動態が検討された。本薬の血清 (漿) 中濃度は抗ラットインスリンモルモット抗体を用いたラジオイムノアッセイ (以下、「RIA」) 法で測定された (測定範囲: \blacksquare ~10 ng/mL)。RIA 法における交差反

応性はヒトインスリン ■■■ %、リスプロ ■■■ %、ラットインスリン ■■■ %、ブタインスリン ■■■ %、des-(B1-B3)-グルリジン ■■■ %であった。

(1) 吸収

1) 単回投与 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

雄性ラット (24 例) に本薬 0.5 mg/kg (14.3 単位/kg) を静脈内投与した時、血清中消失半減期は 0.25 時間であり、雄性ラット (24 例) に本薬 2 mg/kg (57.3 単位/kg) を皮下投与した時、血清中濃度は、投与後約 10 分で最高濃度に達し半減期 0.35 時間で消失した (4.2.2.2-1)。一方、雄性イヌ (3 例) に本薬 0.05 mg/kg (1.43 単位/kg) を静脈内投与した時、血清中消失半減期は 0.92 時間であり、雄性イヌ (3 例) に本薬 0.05 mg/kg を皮下投与した時、血清中濃度は、投与後 1 時間で最高濃度に達し半減期 1.11 時間で消失した (4.2.2.2-2)。静脈内及び皮下投与時の AUC から算出した吸収率は、ラットで約 100 %、イヌで 42 %であった。

2) 反復投与 (4.2.3.2-3、4.2.3.2-4、4.2.3.2-8、4.2.3.2-9)

雌雄ラット (各 20 例) に本薬 0、0.18、0.7、2.8 mg/kg (0、5、20 又は 80 単位/kg) を 1 日 1 回、6 ヶ月間皮下投与し、薬物動態 (最大 10 例) を検討した。AUC 及び C_{max} は用量の増加に伴い増加した。投与 22 回目と 176 又は 181 回目の AUC 及び C_{max} を比較すると、雌雄ともに増加はみられず、雌雄差もみられなかった (4.2.3.2-3、4.2.3.2-4)。

雌雄イヌ (各 4~5 例) に本薬 0、18、35、70 µg/kg (0、0.5、1 又は 2 単位/kg) を 1 日 1 回 6 ヶ月間皮下投与し、薬物動態 (4~5 例) を検討した。AUC 及び C_{max} は用量の増加に伴い増加した。投与 30 回目と 176 回目の AUC 及び C_{max} を比較すると、雌雄ともに増加はみられず、雌雄差はみられなかった (4.2.3.2-8、4.2.3.2-9)。

(2) 分布 (4.2.2.3-1~4)

雄性ラット (8 例) に本薬 (^{125}I 標識体) を 1.75 mg/kg (50 単位/kg) で単回皮下投与し、全身オートラジオグラフィーで組織内分布を検討した。放射能はほぼ全身の組織へ分布したが、中枢神経への分布は低かった。投与後 30 分では投与部位に最も高い放射能が認められ、次いで甲状腺、膀胱、腎臓、胃内容物、膀胱内尿、皮膚、副腎、膵臓、血液、腸内容物、脾臓、肺、肝臓の順に高く、この分布パターンは投与後 1 時間、2 時間及び 4 時間においても類似していた。投与後 8 時間では全体の放射能は低下した (4.2.2.3-1)。ヒトインスリン (^{125}I 標識体) を雄性ラット (5 例) に 2.2 mg/kg (57 単位/kg) で皮下投与後 1、4、8 時間の分布パターンは、本薬 (^{125}I 標識体) と類似していた。甲状腺も含めほとんどの組織、臓器で投与後の時間とともに放射能は減少した (4.2.2.3-4)。しかし、投与部位からの消失は異なり、ヒトインスリン (^{125}I 標識体) では皮下投与 8 時間後も投与部位で放射能が検出されたが、本薬 (^{125}I 標識体) では投与 4 時間後には、放射能は投与部位でほとんど検出されなかった。この消失の差は、本薬が投与部位から全身へより速く移行することを示唆していると考えられた。

妊娠 18 日目のラット (10 例) に本薬 (^{125}I 標識体) を 1.75 mg/kg 単回皮下投与した時、胎児の甲状腺及び腸内容物以外ので胎児組織中には母体血液より低い均一な放射能分布が認められ

た (4.2.2.3-2)。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4)

ヒト及びラット血漿に本薬 (^{125}I 標識体、10 ng/mL) を添加し代謝を検討した。ヒト血漿中において本薬は安定であり、37°C で 8 時間後にわずかに分解がみられたが、ラット血漿中での本薬の残存率は 5 %未満であった (4.2.2.4-1)。本薬の構造上ヒトインスリンと異なる部位は B 鎖 3 番目のリジン残基であり、血漿中ペプチダーゼのターゲットとなる可能性が考えられた。しかし、ヒト及びラット血漿中での *in vitro* 代謝試験において、B 鎖 3 番目のリジン残基が解裂して生じる (B1-B3) グルリジンは検出されず、生体内では、本薬はヒトインスリン同様のたん白質分解を受けることを示唆していると考えられた。

ヒト、ラット、イヌ、マウス、ウサギの肝又は腎臓の 9000 g 画分と本薬 (0.1 μM)、肝臓の 9000 g 画分とヒトインスリン (0.1 μM) を 37°C で 15 分間インキュベーションし代謝を検討した。15 分後にマウス肝臓 9000 g 画分で 53 %の未変化体が残存していたが、他の動物種では定量限界付近又はそれ以下であり、肝臓の 9000 g 画分において本薬は迅速に分解された。ヒトインスリンも同様に迅速な分解を示し、15 分後においてウサギ肝臓 9000 g 画分で 52 %、マウスで 34 %の未変化体が残存していたが、他の動物種では定量限界以下であった。本薬は腎臓の 9000 g 画分においても迅速に分解され、15 分後、イヌで 46 %の未変化体が残存していたが、他の動物種では定量限界付近又はそれ以下であった (4.2.2.4-4)。ラットの肝臓、腎臓のホモジネートと本薬 (10 $\mu\text{g/mL}$) を 37°C でインキュベーションした時、1 時間後には主な分解物 (未同定) の生成を認め、未変化体は腎ホモジネートで 1 %未満が残存し、肝では残存は認められなかった (4.2.2.4-2、4.2.2.4-3)。

(4) 排泄 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

雄性ラット (3 例) に本薬 (^{125}I 標識体) を 1.75 mg/kg (50 単位/kg) で単回皮下投与した時、放射能は、投与後 168 時間までに尿中に 87.0 %、糞中に 8.9 %が排泄された。168 時間後までの尿において TCA 処理で沈殿した放射能は投与量の 3.7 %であり、放射能の多くは遊離の ^{125}I 又は低分子のペプチドであると考えられた (4.2.2.3-1)。分娩後 9~10 日の哺育中のラット (9 例) に本薬 (^{125}I 標識体) を 1.75 mg/kg (50 単位/kg) で皮下投与したとき、血漿中及び乳汁中放射能濃度は、それぞれ投与後 30 分及び 4 時間で最高濃度に達し、消失半減期 2.2 時間及び 1.3 日で消失した。また、乳汁中に未変化体は検出されなかった (4.2.2.3-2)。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

該当する資料は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、本薬の単回皮下投与後の吸収率はラットでほぼ 100 %であったのに対し、イヌで 42 %と低値を示した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。実験に供したラットは 6~10 週齢で、投与部位である頸

部の皮下脂肪は少ないと考えられるが、イヌは約2歳齢で、投与部位の胸部皮下脂肪は比較的多いと考えられる。このため、皮下投与された本薬の投与部位からの吸収はラットに比しイヌで遅くなったと推察される。皮下投与後の T_{max} はラットの0.167時間に比し、イヌでは1時間と長く、この推察を裏付けている。吸収が遅いため、本薬は投与部位で代謝をより多く受け、イヌで吸収率が低くなったと考えられる。

機構は、回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~5)

マウス及びラット単回皮下投与試験においては1000単位/kg、ラット単回静脈内投与試験では100、1000単位/kg投与され、死亡及び一般状態の異常は認められず、概略の致死量は1000単位/kgより大きいと判断された。

イヌ(雄のみ)単回皮下投与試験においては20、40単位/kg投与され、40単位/kgの1/2例が死亡した。低血糖、AST・ALT・トリグリセリド等の増加、心外・内膜に赤色巣、肺、気管、気管支に泡沫液貯留等が認められた。概略の致死量は40単位/kgと判断された。

(2) 反復投与毒性試験

ラット(4週間、6ヵ月間、12ヵ月間)、イヌ(1ヵ月、6ヵ月間)の皮下投与試験が実施された。これらの試験で、本薬又はヒトインスリン投与により血糖降下が認められている。

1) ラット4週間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

0、50、150、500単位/kg/day投与したところ、500単位/kg/day雄9/20例、雌3/20例、150単位/kg/day雄2/20例が死亡・切迫殺され、低血糖によるものと考えられた。500単位/kg/dayで注射部位の肥厚・赤色化の増加、雄で自発運動低下が認められた。無毒性量は50単位/kg/dayと判断された。

2) ラット6ヵ月間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

0、5、20、80単位/kg/day投与したところ、80単位/kg/day雄11/20例、雌2/20例、20単位/kg/day雄3/20例、雌1/20例が死亡・切迫殺され、低血糖によるものと考えられた。80単位/kg/dayで横臥、雌で網状赤血球の増加等、20単位/kg/day以上でプロトロンビン時間(以下、「PT」)延長、雄で肝相対重量の減少等が認められた。4週間の休薬試験が実施されたが、80単位/kg/day雄のPT延長、肝相対重量は回復しなかった。無毒性量は5単位/kg/dayと判断された。

3) イヌ1ヵ月間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

0、1、3、10単位/kg/day投与したところ、10単位/kg/day雄1/3例、3単位/kg/day雌1/3例が強直性間代性痙攣を伴う低血糖症状のため、切迫殺された。10単位/kg/day雄で精巣胚上皮壊死、脾臓へのヘモジデリン沈着、3単位/kg/day以上で、痙攣、運動低下等、雄で精巣上体の脱落生殖

細胞が認められた。3 単位/kg/day 雄の精巣上体の脱落生殖細胞は、4 週間の休薬試験において回復が認められた。無毒性量は 1 単位/kg/day と判断された。

4) イヌ 6 ヶ月間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-8、4.2.3.2-10)

0、0.5、1、2 単位/kg/day 投与したところ、2 単位/kg/day 雄 1/5 例、雌 1/5 例が強直性間代性痙攣を伴う低血糖症状のため、切迫殺された。死亡例の雄で海馬の神経細胞壊死が認められ、本薬の薬理作用に伴う低血糖が原因と判断されている。2 単位/kg/day 雌で体重減少が認められた。無毒性量は 1 単位/kg/day と判断された。

投与 30 及び 176 日目に血清中インスリン抗体濃度を測定したところ、1、2 単位/kg/day でトレーサー結合率の増加が少数認められ、インスリン抗体の産生があったことが示唆されるが、平均血清グルコース濃度は用量依存性に低下がみられていることから、本薬に対する中和作用は認められないと判断された。

5) ラット 12 ヶ月間皮下投与毒性試験 (4.2.3.4.2-3、4.2.3.4.2-4)

0、5、10、40、100 単位/kg/day、比較対照 (ヒトインスリン 10、40、100 単位/kg/day) をそれぞれ 1 日 2 回に分け (1/2 量/回、約 8 時間間隔) 投与したところ、各群 30 例中本薬 100 単位/kg/day 雄 20 例、雌 16 例、40 単位/kg/day 雄 9 例、雌 7 例、10 単位/kg/day 雌雄各 2 例、5 単位/kg/day 雄 4 例、雌 2 例、ヒトインスリン 100 単位/kg/day 雄 28 例、雌 26 例、40 単位/kg/day 雄 21 例、雌 11 例、10 単位/kg/day 雄 6 例、雌 3 例が死亡・切迫殺され、低血糖によるものと考えられた。試験終了前の死亡例で海馬の好酸性神経細胞壊死が認められ、一般状態の変化 (横臥、痙攣など) から、著しい低血糖によるものと判断された。体重増加、注射部位の創傷、痂皮形成、PT の軽度な延長、乳腺腫瘍等が認められた。これらの所見は比較対照群でも認められ、毒性的意義は乏しいと判断された。

最終投与後に血清中グルリジン及びインスリン抗体濃度を測定したところ、ヒトインスリン投与群雌でトレーサー結合率の増加が認められ、インスリン抗体の産生があったことが示唆された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1)

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類を用いる小核試験が行われ、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。がん原性については、ラットの 12 ヶ月間皮下投与毒性試験、ラットの 6 ヶ月間及び 12 ヶ月間皮下投与毒性試験における乳腺の細胞分裂活性検討試験 (retrospective 試験) の成績によって評価され、本薬の細胞増殖活性はヒトインスリンと同程度であり、がん原性のリスクが既存のヒトインスリンを超える可能性は低いと考えられた。

1) ラット 12 ヶ月間皮下投与毒性試験 (4.2.3.4.2-3、4) におけるがん原性の有無の評価

本薬 5、10、40 単位/kg/day 群、ヒトインスリン 40、100 単位/kg/day 群で乳腺の肉眼的異常が認められ、全投与群に乳腺腫瘍が認められた。本薬 5、40 単位/kg/day 群、ヒトインスリン 40 単位/kg/day 群では溶媒対照群と比べて有意に高かったが (p<0.05、Fisher の直接確率法片側検定)、用量依存的な増加は認められず、本薬群とヒトインスリン群では有意差は認められなかったこと、並びに背景データと同程度の発生頻度であったことから、自然発生的であると判断された。

2) Retrospective 試験 (4.2.3.2.-3、4.2.3.4.2-3、4.2.3.4.2-4)

発がん過程での細胞分裂活性を検出するため、ラット 6 ヶ月間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-3) で得られた 80 単位/kg/day 群及び溶媒対照群の標本の皮膚/乳腺及び腸管/腸間膜リンパ節 (陽性対照) について、マウス抗ラット Ki-67 抗体、ストレプトアビジン-ビオチンペルオキシダーゼ複合体等を用いて増殖細胞を検出し、H₂O₂/AEC の基質/発色基質の混合物で酵素活性を可視化後、対比染色を行い、ラベル指数が算出された。また、ラット 12 ヶ月間皮下投与毒性試験 (4.2.3.4.2-3、4.2.3.4.2-4) の本薬 40、100 単位/kg/day 群、ヒトインスリン 40 単位/kg/day 群及び溶媒対照群の雌の非腫瘍性乳腺組織についても同様に検討された。

その結果、いずれも本薬又はヒトインスリン投与群と溶媒対照群との間に差異は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が、いずれも皮下投与で行われた。これらの試験で、本薬又はヒトインスリン投与により血糖降下が認められている。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

0、1、3.15、10 単位/kg/day、ヒトインスリン 1、10 単位/kg/day (比較対照) 投与したところ、親動物において、本薬 10 単位/kg/day 雌及びヒトインスリン 10 単位/kg/day 雌雄で各 2/23 例が死亡し、低血糖によるものと考えられた。無毒性量は、親動物の一般毒性について雄 10 単位/kg/day、雌 3.15 単位/kg/day、生殖能及び胎児について 10 単位/kg/day と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2)

0、1、3.15、10 単位/kg/day、ヒトインスリン 1、10 単位/kg/day (比較対照) 投与したところ、本薬 10 単位/kg/day 雌 2/20 例、ヒトインスリン 10 単位/kg/day 雌 4/23 例が妊娠 6~14 日目に死亡し、低血糖によるものと考えられた。母動物において、本薬 10 単位/kg/day 群で体重増加抑制が認められた。胎児において、本薬及びヒトインスリン 10 単位/kg/day 群で波状又は肥厚肋骨が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性について 3.15 単位/kg/day、生殖能 10 単位/kg/day、胎児 3.15 単位/kg/day と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-6)

0、0.25、0.5、1.5 単位/kg/day、ヒトインスリン 0.25、1.5 単位/kg/day（比較対照）投与したところ、本薬 1.5 単位/kg/day 雌 4/22 例、ヒトインスリン 1.5 単位/kg/day 雌 6/24 例が妊娠 8 日以降、死亡・切迫殺され、主に低血糖によるものと考えられた。母動物において、1.5 単位/kg/day 群で流産又は全胚吸収、摂餌量増加、0.5 単位/kg/day 以上で横・腹臥等、胎児において 1.5 単位/kg/day 群で骨格異常（脊柱及び肋骨の欠損）、0.5 単位/kg/day 以上で平均吸収胚及び平均着床後死亡率の増加傾向が認められ、これらの所見は、比較対照でも同様に認められた。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び胎児について 0.25 単位/kg/day と判断された。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

0、1、3.15、8 単位/kg/day、ヒトインスリン 1、8 単位/kg/day（比較対照）投与したところ、本薬 8 単位/kg/day 雌 4/18 例、ヒトインスリン 8 単位/kg/day 雌 9/19 例が死亡し、低血糖によるものと考えられた。母動物の 8 単位/kg/day 群で体重減少、摂餌量低下が認められた。3.15 単位/kg/day 以下で認められた体重減少は一過性であり、対照群とほぼ同様の体重推移に回復していることから毒性学的意義は低いと判断された。この他には、母動物、出生児 F1、F2 とも投与に関連した所見は認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性 3.15 単位/kg/day、生殖能及び出生児 8 単位/kg/day と判断された。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-1)

10 単位の皮下及び静脈周囲投与並びに 50 単位の静脈内及び筋肉内投与 24 及び 120 時間後の局所反応について、ウサギを用いて生理食塩液と病理組織学的に比較検討された。皮下及び静脈内投与部位でみられた変化は生理食塩液投与時と差はなく、良好な忍容性が認められた。静脈周囲投与では皮下組織に顆粒球浸潤、筋肉内投与では壊死、組織球浸潤等が認められたが、重篤な刺激性は認められなかった。

(7) 免疫原性試験 (4.2.3.7.1-1)

ウサギにおける本薬の免疫原性検討試験が実施され、本薬の免疫原性は、ウシインスリンとヒトインスリンの間と判断された。

<審査の概略>

(1) がん原性について

機構は、本薬のがん原性の評価の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のがん原性試験は実施していないが、ラット 12 ヶ月皮下投与毒性試験に加えて、細胞増殖の感度指標を検討する試験を実施することで、本薬のがん原性の有無を評価することが可能と考えた。

乳腺腫瘍の感受性が高い SD ラットによる 12 ヶ月皮下投与毒性試験の結果、本薬及びヒトインスリン投与群で同程度の発生頻度の乳腺腫瘍が認められ、用量依存性は認められなかった。さらに、非腫瘍性組織の細胞分裂活性の検討のために、ラット 6 ヶ月及び 12 ヶ月皮下投与毒性試験の乳腺組織について病理組織検査、並びにラットに特異的であり、BrdU と十分比較されて

いる Ki-67 染色を用いて評価を行った。その結果、細胞分裂活性について、本薬群、ヒトインスリン群及び対照群との間に有意差は認められなかった。また、*in vitro* 試験においても、本薬とヒトインスリンとの間に細胞分裂活性に関して有意差は認められなかった。これらの結果に基づき、本薬のがん原性を示唆する証拠はみられないと判断した。

機構は、2年間投与がん原性試験の代替として、*in vivo* 及び *in vitro* での様々な検討がなされており、本薬のがん原性についてある程度の検討がなされていると考える。これらの検討結果から、本薬の細胞増殖活性はヒトインスリンと同程度であり、がん原性のリスクが既存のヒトインスリンを超える可能性は低いと推察した申請者の見解は妥当と考える。

(2) 海馬の好酸性神経細胞壊死について

イヌ6ヵ月間皮下投与試験及びラット12ヵ月間皮下投与毒性試験の死亡例でみられた海馬の好酸性神経細胞壊死が著しい低血糖によると判断されていることについて、本薬の直接的な影響の可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。インスリンノーマを有するイヌで、低血糖による海馬及び大脳皮質の神経細胞壊死が認められており (Shimada A *et al.*, *J Comp Pathol*, 2000; 122: 67-71)、ラット 12 ヶ月間皮下投与毒性試験の死亡例の海馬の好酸性神経細胞壊死の発生率は、本薬群 12.9 % (8/62 例)、ヒトインスリン群 14.7 % (14/95 例) であり、障害の程度は同程度であり、さらに持効型インスリンであるインスリン グラルギン (以下、「グラルギン」) によるラット毒性試験の死亡例でも海馬又は大脳皮質に神経細胞壊死が認められている (Stammberger I *et al.*, *Int J Toxicol*, 2000; 21: 171-179)。また、本薬は高分子であり血液-脳関門を通過しないと考えられること、本薬の放射活性体によるラット全身オートラジオグラフィーでも中枢神経における放射活性は低いことから、本薬が直接脳に作用する可能性は極めて低く、本薬の薬理作用による低血糖により誘発されたものと考えられる。

機構は、回答を了承した。

(3) 生殖発生毒性について

機構は、生殖発生毒性試験における胎児異常を本薬の薬理作用による低血糖によるものと結論づけていることについて、本薬の直接的な影響は考えられないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット胚・胎児発生に関する試験において波状又は肥厚肋骨が、ウサギ胚・胎児発生に関する試験において骨格変異が認められたが、同様の所見がヒトインスリン投与群でも認められていること、並びに正常妊娠動物の器官形成期に動物インスリン又は血糖降下剤を投与すると胎児の異常及び変異が発現することが報告されていること (催奇形性等発生毒性に関する薬品情報 第2版, 1986: 922) から、本薬の直接的な影響ではなく、低血糖に関連するものと考えられた。

機構は、これらの所見が臨床で問題とならないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、妊娠中、産後期及び授乳期には、インスリンの需要量に変化しやすく、かつ厳格な血糖コントロールを行う上で慎重投与が要求されることから、血糖が正常に管理される限りにおいて、本薬がヒトインスリンを超えるリスクを有する可能性は低いものと考えたと回答し

た。

機構は、本薬の直接的な影響を明確に否定する科学的知見は得られていないことから、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない旨の記載をし、注意喚起がなされていることは適切と判断した。

(4) 不純物に関する検討

機構は、不純物に関する試験が特に実施されていないことから、不純物の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、不純物のうち、製造工程及び保存中に生成する 21^A-デスアミド-インスリン グルリジン及び高分子たん白質 (HMWP) の血糖降下作用、免疫原性及び局所忍容性について以下のように回答した。

血糖降下作用については、不純物総量の規格値が製剤の ■%以下であり少量と考えられることから、大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。免疫原性に関連して、関連不純物がたん白質であることから免疫原性を示す可能性はあるが、親化合物の免疫原性が低いと判断されること、並びに 21^A-デスアミド-インスリン グルリジン及び多量体、オリゴマー、ポリマー等が天然型インスリンより免疫原性が高いとは言えないとされる報告 (Brange J et al., *Acta Pharm Nord*, 1992; 4: 223-232) から判断すると、規格値以下の関連不純物が高い免疫原性を示すとは考えにくい。局所忍容性については、不純物を含む製剤を用いた試験で良好な忍容性が認められている。したがって、規格値以下の不純物が重大な安全性のリスクを有する可能性は極めて低いと考える。

機構は、不純物の含量が異なるバッチで実施されたラット及びイヌの反復投与毒性試験で所見に大きな差がみられていないこと、非臨床試験及び臨床試験で用いられた製剤の各バッチの不純物プロファイルは本質的に同等と判断されることから、規格値以下の不純物が重大な安全性のリスクを有する可能性は極めて低いとする申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

<提出された資料の概略>

血清中の本薬の定量は、海外で実施した初期の第 I 相試験である HMR1964A/1001 試験、HMR1964A/1002 試験及び HMR1964A/1003 試験では非特異的 RIA 法を用いたが (定量下限: ■ μ 単位/mL (■ ng/mL))、それ以降に実施された試験では 2 種類の特異的 RIA 法を用いた。HMR1964A/1001~1003 試験以外の試験では特異的 RIA 法 (定量下限: ■ μ 単位/mL (■ ng/mL)) を用い本薬を定量した。HMR1964A/1102、HMR1964A/1005、HMR1964A/1006、HMR1964A/1008、HMR1964A/1019、HMR1964A/1017 試験では、インスリン抗体と結合している本薬を除くため、ポリエチレングリコールにより検体を処理し、特異的な RIA 法により非結合の本薬濃度を定量した (定量下限: ■ μ 単位/mL (■ ng/mL))。対照薬として用いた速効型ヒトインスリン及びリスプロの定量には、インスリン非特異的 RIA 法 (定量下限: ■ μ 単位/mL (■ ng/mL)) を用いたが、HMR1964A/1502 試験におけるリスプロの定量にはリスプロ特異的 RIA 法 (定量

下限：■■■ μ 単位/mL) を用いた。インスリン非特異的 RIA 法を用いた場合は、内因性のインスリンを差し引いた外因性インスリンとして血清中濃度を求めるため、Owens の式を用いて C-ペプチド濃度に基づく補正を行った。血清中 C-ペプチド濃度については、市販の RIA 定量キットを用いた (定量下限：■■■ nmol/L)。本薬又はリスプロに特異的な RIA 法を用いた場合は、C-ペプチド濃度に基づく補正は行わなかった。HMR1964A/1102、HMR1964A/1005、HMR1964A/1006、HMR1964A/1008、HMR1964A/1019 及び HMR1964A/1017 試験では、抗体と結合しているインスリンアナログ又はインスリンを除くため、ポリエチレングリコールにより検体を処理し、ヒトインスリンの非特異的定量法により (非結合のヒトインスリン及びリスプロに対する) 非結合の免疫反応性インスリンとして定量した (定量下限：■■■ μ 単位/mL (■■■ ng/mL))。

(1) 外国人健康成人対象持続静脈内投与試験 (定常状態における検討) (5.3.1.1-2 : 試験番号 HMR1964A/1016 < 20■■年 ■月 ~ 20■■年 ■月 >)

外国人健康成人男性 (16 例) を対象に、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬又は速効型ヒトインスリンをともに 0.8 m 単位/kg/min の速度で 2 時間にわたり持続静脈内投与することとされ、各期の washout は少なくとも 7 日間とされた。

薬物動態について、定常状態 (投与開始 1.5~2.0 時間) におけるグルコース注入率 (GIR_{ss}) 及び区間グルコース利用量 (GIR-AUC_{ss})、並びに総グルコース利用量 (GIR-AUC_(0-clamp end)) を評価し、本薬と速効型ヒトインスリンの同一用量 (モル換算) による血糖降下作用は生物学的に同等であると判断された。

安全性について、総投与症例数 16 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象は本薬投与 6 日後の頭痛 (1 例) のみであり、治験薬との因果関係は否定された。

(2) バイオアベイラビリティ (5.3.1.1-1 : 試験番号 HMR1964A/1004 < 20■■年 ■月 ~ 20■■年 ■月 >)

外国人健康成人男性 (16 例) を対象に、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.1 単位/kg を急速静脈内投与、腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与することとされ、各期の washout は少なくとも 7 日間とされた。

薬物動態について、無限大までの血清中インスリン濃度時間曲線下面積 (INS-AUC_(inf)) の比 (皮下投与/静脈投与) から求めた絶対バイオアベイラビリティは腹部で 73 %、上腕部で 71 %、大腿部で 68 %であった。また、腹部投与時に対する上腕部及び大腿部投与時の相対バイオアベイラビリティは 98 %及び 93 %であった。正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は投与部位によらず同様であった。

総投与症例数 16 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象は 6 例 9 件認められた。内訳は頭痛 (5 例 8 件) 及び咽頭炎 (1 例 1 件) であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、健康成人を対象とした第 I 相試験 (HMR1964A/1013 試験、HMR1964A/1103 試験及び HMR1964A/1009 試験)、成人 1 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験 (HMR1964A/1102 試験、HMR1964A/1005 試験、HMR1964A/1008 試験及び HMR1964A/1019 試験)、肥満非糖尿病成人を対象とした第 I 相試験 (HMR1964A/1010 試験及び HMR1964A/1502 試験)、腎機能障害を有する非糖尿病成人を対象とした第 I 相試験 (HMR1964A/1011 試験) 及び小児 1 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験 (HMR1964A/1017 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、健康成人を対象とした第 I 相試験 (HMR1964A/1001~3 試験、HMR1964A/1012 試験) 及び成人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験 (HMR1964A/1006 試験) の成績等が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3-3、4.2.2.4-1、4.2.2.4-4)

本薬 (^{125}I 標識体) 又はヒトインスリン (^{125}I 標識体) のヒト血漿におけるたん白結合率を検討したところ、両化合物とも約 11% のたん白結合率を示した (4.2.2.3-3)。

ヒト血漿に本薬 (^{125}I 標識体) を添加し (10 ng/mL)、代謝を検討したところ、37°C で 8 時間後にわずかに分解がみられたのみであった。生体内において本薬はヒトインスリンと同様のたん白質分解を受けることが示唆された (4.2.2.4-1)。ヒトの肝又は腎臓の 9000 g 画分と本薬 (0.1 μM)、肝臓の 9000 g 画分とヒトインスリン (0.1 μM) を 37°C、15 分間インキュベーションし、本薬の代謝を検討したところ、肝臓の 9000 g 画分において本薬及びヒトインスリンともに迅速な分解を示した (4.2.2.4-4)。

(2) 臨床薬物動態

1) 健康成人

① 日本人及び外国人健康成人 (5.3.3.1-1 : 試験番号 HMR1964A/1013 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

ドイツ在住の日本人 (12 例) 及び外国人健康成人男性 (12 例) を対象に、無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリンをそれぞれ 0.2 単位/kg、3 期にわたり腹部に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は少なくとも 6 日間とされた。

薬物動態について、日本人における本薬及びリスプロの最高血清中インスリン濃度 (C_{max}) は速効型ヒトインスリン (63.8 μ 単位/mL) に比べて約 2 倍高く (それぞれ 130.2 及び 121.2 μ 単位/mL)、投与後初期の区間血清中インスリン濃度時間曲線下面積 (以下、「投与後初期の区間 AUC」; $\text{INS-AUC}_{(0-1\text{h})}$ 、 $\text{INS-AUC}_{(0-1.5\text{h})}$ 、 $\text{INS-AUC}_{(0-2\text{h})}$) が大きかったものの、総血清中インスリン濃度時間曲線下面積 (以下、「総 AUC」; $\text{INS-AUC}_{(0-\text{clamp end})}$) に大きな違いはみられず (本薬 : 16464.3、リスプロ : 14408.9、速効型ヒトインスリン : 14805.8 μ 単位 min/mL)、外国人においても同様であった。また、本薬の最高血清中インスリン濃度到達時間 ($\text{INS-T}_{\text{max}}$) 及び平均滞留時間 (MRT) は、それぞれ 45 分 (中央値) 及び 90 分 (平均値) であり、速効型ヒトイ

ンスリン（79分及び168分）の約2分の1であった。

薬力学について、日本人における最大グルコース注入率（ GIR_{max} ）は全ての薬物で同様であり、総グルコース利用量（ $GIR-AUC_{(0-clamp\ end)}$ ）及び区間 AUC（ $GIR-AUC_{(0-1h)}$ 、 $GIR-AUC_{(0-1.5h)}$ 、 $GIR-AUC_{(0-2h)}$ ）は本薬及びリスプロで同様であった。本薬及びリスプロは、速効型ヒトインスリンと比較して作用発現が速く作用時間は短かった。本薬及びリスプロと速効型ヒトインスリンの薬力学の差異は外国人においても同様にみられた。

総投与症例数 24 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象は 2 例 4 件（日本人 1 例 2 件、外国人 1 例 2 件）認められた。内訳は、軽度の頭痛（日本人 1 例 1 件、外国人 1 例 2 件）及び軽度のめまい（日本人 1 例 1 件）であり、頭痛については治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

② 日本人及び韓国人健康成人（5.3.3.1-2：試験番号 HMR1964A/1103<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本在住の日本人（13 例）及び韓国人健康成人男性（12 例）を対象に、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬及び速効型ヒトインスリンをそれぞれ 0.2 単位/kg、2 期にわたり腹部に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は 6 日以上 13 日を超えないとされた。

薬物動態について、日本人及び韓国人のいずれにおいても、速効型ヒトインスリンに比べて、本薬の C_{max} 、投与後初期の区間 AUC 及び総 AUC は大きかった。本薬の $INS-T_{max}$ 及び MRT は、速効型ヒトインスリンに比べて短かった。

薬力学について、日本人及び韓国人のいずれにおいても、速効型ヒトインスリンに比べて投与後初期の本薬の区間グルコース利用量 $GIR-AUC_{(0-2h)}$ は大きく、20%グルコース利用量到達時間 $GIR-T_{20\%-AUC}$ が短い GIR 推移を示した。 GIR_{max} 及び $GIR-AUC_{(0-clamp\ end)}$ はほぼ同様であった。

総投与症例数 25 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象は、速効型ヒトインスリン投与時に韓国人に頭痛（1 例 1 件）が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、無処置で消失した。

③ 外国人健康成人（5.3.3.1-3：試験番号 HMR1964A/1009<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康成人男性 16 例を対象に、無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.1 又は 0.3 単位/kg、リスプロ及び速効型ヒトインスリンをそれぞれ 0.3 単位/kg、4 期にわたり腹部に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は少なくとも 7 日間とされた。

薬物動態について、本薬及びリスプロは、速効型ヒトインスリンに比べて C_{max} 及び投与後初期の区間 AUC が約 2 倍大きく、総 AUC も約 35% 大きかった。また、本薬及びリスプロの $INS-T_{max}$ 及び MRT は、速効型ヒトインスリンに比べて短かった。

薬力学について、外国人において、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリンの GIR_{max} 及び $GIR-AUC_{(0-clamp\ end)}$ は同様であったが、それ以外の薬力学パラメータでは、本薬及びリスプロと速効型ヒトインスリンで差異が認められた。

総投与症例数 16 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象は、本薬 0.1 単位/kg 投与時 12.5 % (2/16 例)、同 0.3 単位/kg 投与時 25.0 % (4/16 例)、リスプロ投与時 43.8 % (7/16 例)、速効型ヒトインスリン投与時 31.3 % (5/16 例) 認められた。内訳は、頭痛 (本薬 0.1 単位/kg 投与時 12.5 % (2/16 例)、本薬 0.3 単位/kg 投与時 25.0 % (4/16 例)、リスプロ投与時 31.3 % (5/16 例)、速効型ヒトインスリン投与時 25.0 % (4/16 例))、鼻咽頭炎 (リスプロ投与時 1 例、速効型ヒトインスリン投与時 1 例)、低血糖症 (リスプロ投与時 1 例) であった。これらのうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、低血糖症のみであった。重篤な有害事象は認められなかった。

2) 成人 1 型糖尿病患者

① 日本人成人 1 型糖尿病患者 (5.3.3.2-1 : 試験番号 HMR1964A/1102 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人成人 1 型糖尿病患者 15 例 (男性 9 例、女性 6 例) を対象に、無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリンをそれぞれ 0.2 単位/kg、3 期にわたり腹部に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は 3 日以上 13 日以内とされた。

薬物動態について、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリンの C_{max} (平均値) は、それぞれ 131.7、159.5 及び 110.0 μ 単位/mL であり、本薬及びリスプロの C_{max} 及び投与後初期の区間 AUC は、速効型ヒトインスリンと比べて大きかった。総 AUC (平均値) は、それぞれ 17354.2、21325.7 及び 21402.5 μ 単位 min/mL であった。また、 T_{max} (中央値) は、50 分、40 分及び 40 分、INS- $T_{20\%AUC}$ (幾何平均) は、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリンで 45.7 分、56.8 分及び 83.7 分、MRT (平均値) は 100.6 分、191.6 分及び 229.7 分であった。なお、本試験では、リスプロ及び速効型ヒトインスリンの血清中濃度は基礎インスリン濃度が加算されているが、各ヒトインスリンの経時的推移を比較し、薬物動態プロファイルを特徴付けることは可能と判断された。

薬力学について、本薬及びリスプロは、速効型ヒトインスリンに比べて投与後初期の区間グルコース利用量が大きく、GIR- $T_{20\%AUC}$ 及び GIR- $T_{(90\%AUC-10\%AUC)}$ が短い GIR 推移を示した。本薬の GIR- $_{max}$ 及び GIR- $AUC_{(0-clamp\ end)}$ は、速効型ヒトインスリンとほぼ同様であった。

総投与症例数 15 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象として、速効型ヒトインスリン投与時に頭痛及び悪心 (1 例 2 件) が認められ治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、いずれも軽度であった。

② 外国人成人 1 型糖尿病患者 (5.3.3.2-2 : 試験番号 HMR1964A/1005 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人成人 1 型糖尿病患者 24 例 (男性 21 例、女性 3 例) を対象に、1 被験者当たり 3 剤中 2 剤による 4 期クロスオーバー不完備ブロックデザインにより試験が実施された。

用法・用量は、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリンをそれぞれ 0.2 単位/kg、1 剤につき 2 期ずつ腹部に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は少なくとも 3 日間とさ

れた。

薬物動態について、本薬及びリスプロは、速効型ヒトインスリンに比べて C_{max} 及び投与後初期の区間 AUC が大きかったものの、総 AUC は同様であった。また、本薬及びリスプロの $INS-T_{max}$ 及び MRT は速効型ヒトインスリンに比べて短く、本薬の MRT は、リスプロに比べてより短かった。

薬力学について、本薬及びリスプロは、速効型ヒトインスリンに比べて投与後初期の区間グルコース利用量及び GIR_{max} が大きく、 $GIR-T_{max}$ が短い GIR 推移を示した。 $GIR-AUC_{(0-clamp\ end)}$ は同様であった。

総投与症例数 24 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象は 15 例 45 件認められ、最も多かった事象は頭痛（5 例 13 件）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は認められなかった。

③ 外国人成人 1 型糖尿病患者（5.3.3.2-4：試験番号 HMR1964A/1019<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人成人 1 型糖尿病男性患者 18 例を対象に、無作為化単盲検、2 剤、3 期 3 用量クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬及び速効型ヒトインスリンをそれぞれ 0.075、0.15 及び 0.3 単位/kg、腹部に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は 2 日から 21 日間とされた。

薬物動態について、本薬投与時の C_{max} 、 $INS-AUC_{(0-2h)}$ 及び総 AUC は、0.075～0.3 単位/kg の範囲で用量比例的に増大した。また、本薬は、速効型ヒトインスリンに比べて 10 %AUC 到達時間（以下、「 $INS-T_{10\%AUC}$ 」：総 AUC の 10 %相当に到達するまでの所要時間）が約 2 分の 1 であり、90 %AUC 到達時間（以下、「 $INS-T_{90\%AUC}$ 」：総 AUC の 90 %相当に到達するまでの所要時間）がいずれの用量においても約 2 時間以上短かった。

薬力学について、本薬の $GIR-AUC_{(0-clamp\ end)}$ は 0.075～0.15 単位/kg の範囲で用量比例的に、 $GIR-AUC_{(0-2h)}$ は用量の増加とともに増大した他、 $GIR-T_{max}$ は用量の増加とともにやや延長する傾向を示した。

総投与症例数 18 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象は 3 例 5 件（本薬 0.3 単位/kg 投与時：頭痛及び悪心 1 例、頭痛 2 例、本薬 0.15 単位/kg 投与時：下痢 1 例）認められた。悪心以外は全て治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、それらは軽症であった。

④ 外国人 1 型糖尿病患者（食事と投与のタイミング）（5.3.3.2-3：試験番号 HMR1964A/1008<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人成人 1 型糖尿病患者 21 例（男性 18 例、女性 3 例）を対象に、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.15 単位/kg を標準食の食直前（食事開始前 2 分以内）又は食直後（食事開始 15 分後）に、速効型ヒトインスリン 0.15 単位/kg を食前（食事開始 30 分前）又は食直前（食事開始前 2 分以内）に、それぞれ腹部に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は少なくとも 3 日間とされた。

薬物動態について、投与後 2 時間までのインスリンの血清中濃度時間曲線下面積 ($AUC_{(0-2h)}$ 、 $\mu\text{U}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 、幾何平均) は、本薬食直前投与 7278.1、同食直後投与 6959.0、速効型ヒトインスリン食前投与 4257.9、同食直前投与 4091.0、本薬の C_{max} は約 2 倍大きく、 T_{max} は約 2 分の 1 であり、速効型インスリンよりも速やかに吸収された。血清中濃度推移は、投与のタイミングにかかわらず、薬剤ごとに同様であった。

薬力学について、4 投与群の血中グルコース濃度のベースライン値は同様であり、 $AUC_{(0-2h)}$ ($\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$ 、幾何平均) は、本薬食直前投与 278.9、同食直後投与 336.7、速効型ヒトインスリン食前投与 260.5、同食直前投与 333.8 であった。本薬では、速効型ヒトインスリンに比べて作用発現が速く、より生理的な食後血糖応答を示した。

総投与症例数 21 例 (男性 18 例、女性 3 例) 全例が安全性解析対象とされ、有害事象は、本薬投与時に 5 例 5 件 (頭痛 3 件、カテーテル留置部位血腫 1 件、急性気管支炎 1 件)、速効型ヒトインスリン投与時に 5 例 6 件 (頭痛 2 件、鼻炎 2 件、下痢 1 件、錯感覚 1 件) 認められた。いずれの有害事象も、治験薬との因果関係は否定された。なお、急性気管支炎が認められた 1 例は、有害事象のため治験中止となった。臨床上問題となる臨床検査値の異常はみられず、投与部位反応も認められなかった。

3) 外国人成人 2 型糖尿病患者 (参考資料) (5.3.3.2-5 : 試験番号 HMR1964A/1006 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人成人 2 型糖尿病患者 24 例 (男性 17 例、女性 7 例) を対象に、1 被験者当たり 3 剤中 2 剤による 4 期クロスオーバー不完備ブロックデザインにより試験が実施された。

用法・用量は、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリンをそれぞれ 0.2 単位/kg、腹部に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は少なくとも 4 日間とされた。

薬物動態について、本薬及びリスプロは、速効型ヒトインスリンに比べて C_{max} が約 2 倍となり、投与後初期の区間 AUC も大きかったものの、総 AUC はほぼ同様であった。また、本薬の MRT は速効型ヒトインスリンに比べて短かった。本薬とリスプロの比較では、投与後初期の区間 AUC 及び総 AUC、並びに、INS- T_{max} 及び C_{max} はほぼ同様の値を示した。

薬力学について、本薬は、速効型ヒトインスリンに比べて投与後初期の区間グルコース利用量が大きかったが、本薬の GIR- $AUC_{(0\text{-clamp end})}$ は速効型ヒトインスリンと同様であった。

総投与症例数 24 例 (男性 17 例、女 7 例) 全例が安全性解析対象とされ、有害事象は、本薬投与時に 3 例 (嘔吐、頭痛、インフルエンザ各 1 例)、速効型ヒトインスリン投与時に 4 例 (嘔吐、頭痛、静脈炎、四肢痛、非ホジキンリンパ腫各 1 例) に認められた。嘔吐を除き、治験薬との因果関係は否定された。四肢痛及び非ホジキンリンパ腫は、重篤な有害事象とされた。臨床上問題となる臨床検査値の異常はみられず、投与部位反応も認められなかった。

4) 特別な背景を有する患者集団

① 外国人肥満非糖尿病成人 (5.3.3.3-1 : 試験番号 HMR1964A/1010 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人肥満非糖尿病成人 18 例 (BMI : 30.1~40.0 kg/m^2 、男性 10 例、女性 8 例) を対象に、

無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬、リスプロ及び速効型ヒトインスリンをそれぞれ 0.3 単位/kg、腹部に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は少なくとも 7 日間とされた。

薬物動態について、本薬及びリスプロは、速効型ヒトインスリンに比べて C_{max} 及び $INS-AUC_{(0-2h)}$ が大きく、 $INS-T_{max}$ 及び MRT が短い血清中濃度推移を示した。さらに、本薬は、リスプロに比べて $INS-T_{max}$ 及び MRT が短い傾向を示した。

薬力学について、本薬及びリスプロは、速効型ヒトインスリンに比べて GIR_{max} 及び投与後初期の区間グルコース利用量が大きく、 $GIR-T_{80\%AUC}$ が短い GIR 推移を示し、本薬はリスプロに比べて投与後初期の区間グルコース利用量がより大きく、 $GIR-T_{20\%AUC}$ が短い傾向を示した。

総投与症例数 18 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象は、10 例 28 件認められた。内訳は、本薬投与時 33.3 % (6/18 例：頭痛 3 例、頭痛/悪心 1 例、頭痛/上気道炎 1 例、頭痛/浮動性めまい 1 例)、リスプロ投与時 33.3 % (6/18 例：頭痛 4 例、悪心/嘔吐/頭痛 1 例、関節痛 1 例)、速効型ヒトインスリン投与時 27.8 % (5/18 例：頭痛 4 例、頭痛/悪心 1 例) であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。頭痛の報告頻度が最も高く (9 例 20 件)、19 件が中等症で 17 件に薬物治療を必要としたが、いずれも回復した。

② 外国人非肥満及び肥満非糖尿病成人 (5.3.3.3-2 : 試験番号 HMR1964A/1502 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人非肥満 (普通体重群 : $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) 及び肥満 (軽度肥満群 : $25 \leq BMI < 30$ 、中等度肥満群 $30 \leq BMI < 35$ 、重度肥満群 $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) 非糖尿病成人 83 例 (男性 43 例、女性 40 例) を対象に、無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬及びリスプロをそれぞれ 0.2 及び 0.4 単位/kg、腹部に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は 2 日から 14 日間とされた。

薬物動態について、脱落 3 例を除く 80 例 (20 例/各 BMI 群) が解析対象集団とされ、BMI の増加とともに、本薬及びリスプロの投与後 1 時間の区間 AUC ($INS-AUC_{(0-1h)}$) は低下する傾向を、20 % AUC 到達時間 ($INS-T_{20\%AUC}$) は延長する傾向をそれぞれ示した。

薬力学について、BMI の増加とともに、本薬及びリスプロの投与後 1 時間の区間グルコース利用量 ($GIR-AUC_{(0-1h)}$) は低下し、 $GIR-T_{20\%AUC}$ は延長する傾向を示し、本薬はリスプロに比べて $GIR-AUC_{(0-1h)}$ が大きく、 $GIR-T_{10\%AUC}$ が短かった。

総投与症例数 83 例 (男性 43 例、女性 40 例) 全例が安全性解析対象とされ、有害事象は 39.8 % (33/83 例) 63 件認められた。最も発現頻度の高かった有害事象は軽度から中程度の頭痛で、本薬 0.2 単位/kg 投与時 6 % (5/80 例)、本薬 0.4 単位/kg 投与時 6 % (5/82 例)、リスプロ 0.2 単位/kg 投与時 6 % (5/81 例)、リスプロ 0.4 単位/kg 投与時 10 % (8/81 例) に認められた。本薬投与後に低血糖症は発現せず、リスプロ 0.2 単位/kg 投与時 1 % (1/81 例)、0.4 単位/kg 投与時 2 % (2/81 例) に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による治験中止例は、第 1 期に本薬 0.4 単位/kg を投与した 1 例 (重度の瞼及びその周囲の浮腫) で、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

③ 外国人腎機能障害を有する非糖尿病成人 (5.3.3.3-3 : 試験番号 HMR1964A/1011<20■■年■■月~20■■年■■月>)

腎機能障害を有する外国人非糖尿病成人 25 例 (男性 14 例、女性 11 例) を対象に、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬及び速効型ヒトインスリンをそれぞれ 0.15 単位/kg、腹部臍周囲に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は少なくとも 6 日間とされた。投与群は、クレアチニンクリアランス (血清クレアチニン濃度及び 24 時間尿中クレアチニン濃度から算出) に基づく腎機能障害別 (正常群 : > 80 mL/min、中等度障害群 : 30 以上 50 mL/min 以下、重度障害群 : 30 mL/min 未満で血液透析を必要としない) に 3 群に分けられた。

薬物動態について、脱落 1 例 (女性) を除く 24 例が解析対象集団とされ、本薬の C_{max} 及び投与後初期の区間 AUC 並びに $INS-T_{max}$ と腎機能の程度との間に明らかな関連性は認められなかった。

薬力学について、本薬食直前投与時の食後血糖値の経時的推移は、腎機能障害の程度に関係なく同様であり、速効型ヒトインスリン食前投与に比べて全般的に低く推移した。

総投与症例数 25 例 (正常群 8 例、中等度障害群 9 例、重度障害群 8 例) 全例が安全性解析対象とされ、有害事象は 10 例 18 件認められた。最も発現頻度が高かった有害事象は低血糖症で、正常群 5 例 (本薬投与時 3 例、速効型ヒトインスリン投与時 2 例)、中等度障害群 1 例 (速効型ヒトインスリン投与時 1 例)、重度障害群 5 例 (本薬投与時 2 例、速効型ヒトインスリン投与時 3 例) に認められた。低血糖症は全て治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、中等症の 1 例 (正常群で速効型ヒトインスリン投与時の 1 例が中等度であった) 以外は軽症であった。

④ 外国人小児 1 型糖尿病患者 (5.3.3.3-4 : 試験番号 HMR1964A/1017<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人小児 1 型糖尿病患者 20 例 (児童 10 例 ; 7~11 歳、青少年 10 例 ; 12~16 歳) を対象に、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬及び速効型ヒトインスリンをそれぞれ 0.15 単位/kg、食直前 (食事開始前 2 分以内) に腹部臍周囲に単回皮下投与することとされ、各期の washout 期間は 3 日から 14 日間とされた。

薬物動態について、本薬は速効型ヒトインスリンに比べて C_{max} 及び投与後初期の区間 AUC が大きく、 $INS-T_{max}$ 及び MRT が短い血清中濃度推移を示した。

薬力学について、本薬食直前投与時の食後血糖値の経時的推移は、速効型ヒトインスリン食直前投与に比べて全般的に低く推移した。

総投与例数 20 例 (児童群 : 男女各 5 例、青少年群 : 男子 4 例・女子 6 例) 全例が安全性解析対象とされ、有害事象は 9 例 19 件認められた。内訳は、児童群 2/10 例 5 件 : 鼻炎 (速効型ヒトインスリン投与時) / 下痢及び上気道感染 (本薬投与時) 1 例、嘔吐 1 例 2 件 (速効型ヒトインスリン投与時、本薬投与時)、青少年群 7/10 例 14 件 : 咳嗽 (速効型ヒトインスリン投与時) 1 例、上気道感染 2 例 (本薬及び速効型ヒトインスリン投与時各 1 例)、蕁麻疹 (速効型ヒトイ

ンスリン投与時)、肋間神経痛(速効型ヒトインスリン投与時)、ウイルス感染(速効型ヒトインスリン投与時)、浮動性めまい(本薬投与時)各1例であった。これらのうち、速効型ヒトインスリン投与時の蕁麻疹1例のみが治験薬との因果関係は否定できないと判断された。また、治験期間中に12例18件の症候性低血糖症¹が報告され、これらのうち治験薬投与後に発現したのは3例4件(本薬投与時2例2件、速効型ヒトインスリン投与時1例2件)であった。発現した低血糖症全てにおいて、糖分摂取の処置を必要とした。局所忍容性は良好であった。

<審査の概略>

(1) 薬物動態及び薬力学について

1) 日本人患者と外国人患者の薬物動態及び薬力学の比較について

機構は、日本人患者と外国人患者の薬物動態及び薬力学の比較に関する主な説明が1型糖尿病患者に0.2単位/kgを投与した限られた成績に基づいていることから、本薬の薬物動態の線形性や影響を与える内因性民族的要因なども考慮した上で、両民族間の薬物動態及び薬力学について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人1型糖尿病患者を対象に本薬及び速効型ヒトインスリンを0.075~0.3単位/kg単回皮下投与した時(HMR1964A/1019試験)、本薬の薬物動態及び薬力学パラメータは用量と対応して増加していることが認められている。また、初期の血糖降下作用を反映するGIR-T₂₀ %AUCにおける本薬と速効型ヒトインスリンの差(点推定値)は、0.075、0.15及び0.3単位/kgでそれぞれ49、51及び44分とほぼ同様であり、本薬と速効型ヒトインスリンの薬力学プロファイルの関係は用量によらず保たれることが確認された。GIR-T₈₀ %AUC並びに薬物動態における初期のインスリンへの曝露を反映するINS-T₂₀ %AUC等のパラメータについても上述のGIR-T₂₀ %AUCと同様の傾向がみられた。以上の本薬投与時の薬物動態及び薬力学パラメータと用量との関係、及び本薬と速効型ヒトインスリンとの相対的な関係は用量に依存せずほぼ同様であることから、本薬の平均的な用量として0.2単位/kgを投与したHMR1964A/1102試験及びHMR1964A/1005試験の成績に基づいた結論は他の用量においても成立するものと判断した。また、外国人1型糖尿病患者(HMR1964A/1005試験)及び2型糖尿病患者(HMR1964A/1006試験)において、本薬のINS-T₂₀ %AUC及びGIR-T₂₀ %AUCを速効型ヒトインスリンで基準化した場合の差は、いずれも1型糖尿病患者より2型糖尿病患者の方が大きかった。したがって、2型糖尿病患者においても、超速効型インスリンアナログの特徴が1型糖尿病患者と同様に認められ、本薬の薬物動態及び薬力学プロファイルは1型又は2型の違いによって影響を受けないと考えられた。その他の内因性民族的要因として、性、年齢、身長、体重、肝・腎機能、受容体の感受性、人種、遺伝多型などの要因について検討した結果、本薬の薬物動態に体格が影響を及ぼすことが示唆されたが、人種、年齢、性別、疾患、腎機能は影響を及ぼさないことが示唆された。また、本薬の民族的要因による影響の受けやすさは、既に医療現場で使用され有効性及び安全性の評価が十分に行われている他の超速効型インスリンアナログ及び速効型ヒトインスリンと同じであると考えられた。なお、インスリン療法において

¹ 本試験では、低血糖症状を伴いつつ血糖値50 mg/dL以下の状態を症候性低血糖と定義し、症例報告にのみ記載するとされている。

は、動物及びヒトインスリンの長い使用経験から、性、年齢、受容体の感受性等に民族差があるとの報告はない。

2) 小児及び成人の1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学について

機構は、小児及び成人の1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学について、データをもとに説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。成人を対象とした臨床薬理試験において、本薬は速効型ヒトインスリンに比べて速やかに吸収され、最高血清中インスリン濃度が高く、MRTが短い薬物動態プロファイルを示すこと及び速効型ヒトインスリンに比べて作用発現が速く、作用持続が短い薬力学プロファイルが確認されている。本薬のこのようなプロファイルは、普通体重及び肥満者、1型及び2型糖尿病患者、腎機能の低下した被験者、日本人など様々な背景の被験者で同様に認められている (HMR1964A/1004~1006、HMR1964A/1008~1011、HMR1964A/1013及びHMR1964A/1019試験)。小児における薬物動態及び薬力学は小児1型糖尿病患者を対象とした海外臨床試験 (HMR1964A/1017試験) において、7~11歳の児童10例と12~16歳の青少年10例で検討され、両群において、本薬は速効型ヒトインスリンと比較して、投与後のインスリン血中濃度の経時推移は異なり C_{max} 及び区間 AUC は大きく、 T_{max} (中央値) 及び MRT (平均値) は、それぞれ本薬で54分及び88分、速効型ヒトインスリンで66分及び137分であり、吸収が速やかであり、全身循環における滞留時間が短いことが示された。この結果は、成人1型糖尿病患者での成績 (HMR1964A/1008試験) と同様であり、成人と比較して小児において超速効型インスリンアナログに特徴的な薬物動態プロファイルが大きく異なる傾向は認められず、児童群と青少年群で同様であった。また、薬力学プロファイルに関しては、小児群全体あるいは児童群及び青少年群それぞれにおいて、本薬の食直前投与では、 $AUC_{(0-2h)}$ 、 $AUC_{(0-4h)}$ 、 $AUC_{(0-6h)}$ 、 GLU_{max-4h} 、 ΔGLU_{max-4h} などのパラメータが速効型ヒトインスリンに比べて低値であり、投与後の食後血糖値は低く推移することが示された。以上の結果から、小児及び成人の1型糖尿病患者では、ほぼ同様の薬物動態及び薬力学プロファイルであることが示された。

機構は、本薬の薬物動態及び薬力学について、以下のように考える。日本人2型糖尿病患者及び小児におけるデータはなく、日本人患者と外国人患者の薬物動態及び薬力学の比較は、1型糖尿病患者に0.2単位/kgの用量を投与した成績 (HMR1964A/1102試験及びHMR1964A/1005試験) に基づいている。また、HMR1964A/1011試験は単回投与のみの検討であり症例数も少ないことから、腎機能が与える影響はない旨の説明については判断の根拠とするデータに限界があると考えられる。しかしながら、本薬に関する複数用量の検討結果及びインスリン療法に関する既存の情報等を踏まえ、提出された第I相試験の成績から、本薬は、吸収が速く体内滞留時間が短い薬物動態プロファイルを示し、作用発現が速く作用持続時間が短い薬力学プロファイルを示し、超速効型インスリンアナログとしての特徴を日本人及び外国人患者、小児及び成人の1型糖尿病患者において同様に示すとの申請者の説明を了承できるものと判断した。

(2) 投与タイミングについて

機構は、HMR1964A/1008 試験で用いられた食事の詳細を提示するとともに、日本人においても投与タイミング（食直前又は食直後）にかかわらず同様な薬物動態及び薬力学を示すのか申請者に説明を求めた。

申請者は、HMR1964A/1008 試験で用いられた食事（エネルギー618.2 kcal、炭水化物 99.4 g、脂質 11.9 g、たん白質 26.2 g、午前 8 時 30 分頃に朝食として摂取）は、日本糖尿病学会が推奨する三大栄養素の比率（糖質 55～60 %、たん白質 16 %、脂質 26 %以下：医学のあゆみ. 1999; 188: 477-481）と大きく異なるものではなく食後血糖値の推移をモニターできる食事内容であったと考えること、本薬の GIR-T_{20%-AUC}を速効型ヒトインスリンで基準化した場合の差は日本人と外国人で同様か、日本人でむしろ拡大したこと、第Ⅲ相試験（HMR1964A/3101 試験及び HMR1964A/3001 試験）では追加インスリン投与量に国内外で差がみられなかったことから、本薬の薬物動態及び薬力学が投与タイミングにかかわらず同様であることが示された外国人 1 型糖尿病患者での成績は、国内外で食事内容に相違があっても日本人 1 型糖尿病患者に適用可能であるとする旨を説明した。

機構は、HMR1964A/1008 試験において、1 型糖尿病患者に本薬を食直前投与したとき、薬力学の主要評価項目とされた血中グルコース AUC_(0-2h)及び血中グルコース濃度推移のパターンは、食直後投与と比較してより好ましいプロファイルを示していると考えられること、食直後投与においては食事にかかる時間や食事内容によって本薬の有効性及び安全性が影響を受ける可能性が否定できないこと等から、提出された資料に基づき、本薬の食直後投与を食直前投与同様に最も推奨される用法として設定することは適当ではないと考える。なお、食直後投与を用法として設定することの適否については、食直前投与と食直後投与の比較がなされた海外 HMR1964A/3004 試験の成績も含めて判断する必要があると考える（4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略<審査の概略>（5）用法・用量について 1）投与タイミングについての項を参照）。

（3）被験者間変動について

機構は、本薬の薬物動態及び薬力学における被験者間変動について、類薬と比較し説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。1 型糖尿病患者を対象とした HMR1964A/1005 試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした HMR1964A/1006 試験における薬物動態及び薬力学パラメータの被験者間変動について、Chinchilli らの方法（Chinchilli VM, Esinhart DJ., *Statistics*, 1996; 15: 1619-1634）に従って推定し比較したところ、1 型糖尿病患者では、INS-T_{max} と MRT 以外の薬物動態パラメータにおいて、本薬は速効型ヒトインスリンより被験者間変動が小さく、本薬とリスプロは同程度か、本薬がやや小さかった。薬力学における被験者間変動は、Onset_of Action と Late_t₅₀ 以外の薬力学パラメータにおいて、本薬が速効型ヒトインスリンより大きく、本薬とリスプロはほぼ同程度であった。2 型糖尿病患者では、CL/F と MRT を除く多くの薬物動態パラメータについて、被験者間変動は本薬の方が小さく、本薬とリスプロの被験者間変動は、INS-T_{max} を除き同程度であった。薬力学における被験者間変動は、GIR-T_{max} と Late_t₅₀ 以外の薬力学パラメータにおいて、本薬の方が速効型ヒトインスリンより大きく、本薬とリスプロの被

験者間変動は、GIR- T_{max} を除き同程度か本薬の方が小さかった。また、アスパルトの被験者間変動は、速効型ヒトインスリンと比べて C_{max} で有意に大きく、 T_{max} で有意に小さかった以外、速効型ヒトインスリンと同程度であったこと、GIR $_{max}$ についても統計的な有意差が認められていないことから、臨床的にも問題となるものではないと結論されている（ノボラピッド注、アスパルト：平成13年10月承認時の申請資料概要 p.413、http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_hanbaimei_index.html）。

以上より、薬物動態及び薬力学パラメータの被験者間変動の推定値は、いずれも他の超速効型インスリンアナログ（リスプロ及びアスパルト）や速効型ヒトインスリンと同程度であり、他のインスリンとの間に実質的な差異はないと考えられた。

機構は、回答を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、健康成人を対象とした第I相試験（HMR1964A/1004試験、HMR1964A/1016試験、HMR1964A/1013試験、HMR1964A/1103試験及びHMR1964A/1009試験）、成人1型糖尿病患者を対象とした第I相試験（HMR1964A/1102試験、HMR1964A/1005試験、HMR1964A/1008試験及びHMR1964A/1019試験）、肥満非糖尿病成人を対象とした第I相試験（HMR1964A/1010試験及びHMR1964A/1502試験）、腎機能障害を有する非糖尿病成人を対象とした第I相試験（HMR1964A/1011試験）、小児1型糖尿病患者を対象とした第I相試験（HMR1964A/1017試験）、成人1型糖尿病患者を対象とした第III相試験（HMR1964A/3101試験、HMR1964A/3001試験、HMR1964A/3011試験、HMR1964A/3004試験及びHMR1964A/3006試験）、小児1型糖尿病患者を対象とした第III相試験（HMR1964A/D3001試験）、成人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験（HMR1964A/3102試験）の成績が提出された。

(1) 第I相試験

第I相試験の成績については、4. 臨床に関する資料(ii) 臨床薬理試験成績の概略の項を参照。

(2) 第III相試験

1) 1型糖尿病患者対象試験

① 日本人1型糖尿病患者対象試験（5.3.5.1-1：試験番号HMR1964A/3101<2004年12月～2006年3月>）

18歳以上の日本人1型糖尿病患者²（目標症例数250例、各群125例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、リスプロを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、4週間の導入期にリスプロを適宜増減³した後、治験薬投与期に導入期終了時

² スクリーニング時の食後2時間血清C-ペプチドが1.0 ng/mL未満で、HbA_{1c}が6.0%以上11.0%以下。

³ 食後2時間血糖値128～172 mg/dLが目標とされた。

のリスプロと同単位の本薬又はリスプロを開始用量として⁴投与し、適宜増減³しながら毎食直前（0～15分前）に28週間皮下投与することとされた。なお、基礎インスリンとしてのグラルギンは1日1回就寝前に皮下投与されたが、導入期には投与量が適宜増減⁵され、治験薬投与期は、原則として導入期終了時のグラルギンと同単位から投与が開始され、以後は導入期と同様に投与量が調節された。

総投与症例数267例（本薬群132例、リスプロ群135例）全例がITT（Intention-to-treat）集団とされ、安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始時から最終観測時（投与開始以降に得られた最終の測定時点）におけるHbA_{1c}の変化量は、表1のとおりであった。変化量の調整平均⁶の群間差±標準誤差〔両側95%信頼区間〕は、0.06±0.08%〔-0.09, 0.21〕であり、両側95%信頼区間の上限が事前に設定された非劣性限界値0.45%を下回ったことから、本薬群のリスプロ群に対する非劣性が検証された。

表1 投与開始時から最終観測時（投与開始以降に得られた最終の測定時点）におけるHbA_{1c}の変化量（ITT集団）

	本薬群 (n=132)	リスプロ群 (n=134)
投与開始時 HbA _{1c} (%) *	7.44 (0.93)	7.50 (0.96)
最終観測時 HbA _{1c} (%) *	7.54 (0.97)	7.54 (0.98)
投与開始時から最終観測時における変化量**	0.10 (0.05)	0.04 (0.05)

投与開始時の値及び最終観測時の値が得られた被験者のみを解析対象とした

*平均値（標準偏差）

**調整平均（標準誤差）：投与群及び投与開始時のHbA_{1c}を因子とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現頻度は、本薬群75.0%（99/132例）287件、リスプロ群80.0%（108/135例）295件で、副作用の発現頻度は、本薬群9.1%（12/132例）22件、リスプロ群6.7%（9/135例）20件であった。いずれかの群で3%以上の被験者に発現した有害事象及び副作用は、表2のとおりであった。

⁴ 血糖コントロール状況等により投与量の変更が必要と判断される場合には変更可能とされた。

⁵ 朝食前の空腹時血糖値95～128 mg/dLが目標とされた。

⁶ 投与群及び投与開始時のHbA_{1c}を因子とした共分散分析

表2 いずれかの群で3%以上の被験者に発現した有害事象及び副作用 (ITT集団)

	有害事象		副作用	
	本薬群	リスプロ群	本薬群	リスプロ群
解析対象例数	132	135	132	135
全体	75.0 (99)	80.0 (108)	9.1 (12)	6.7 (9)
鼻咽頭炎	27.3 (36)	29.6 (40)	0.0 (0)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	9.8 (13)	10.4 (14)	0.8 (1)	0.0 (0)
上気道の炎症	6.1 (8)	14.1 (19)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃腸炎	5.3 (7)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	4.5 (6)	5.9 (8)	0.0 (0)	0.7 (1)
咽頭炎	4.5 (6)	3.0 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)
低血糖症 ^a	3.8 (5)	3.7 (5)	3.8 (5)	3.7 (5)
湿疹	3.8 (5)	2.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
腸炎	3.8 (5)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
悪心	3.0 (4)	3.0 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃炎	3.0 (4)	2.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
背部痛	3.0 (4)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
肩部痛	3.0 (4)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
齲蝕	3.0 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
下痢	0.8 (1)	4.4 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)
咳嗽	0.8 (1)	3.0 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)
白内障	0.0 (0)	3.7 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数) MedDRA/Jバージョン 9.0

a 重症低血糖及び治験責任医師又は治験分担医師が重篤な有害事象の基準に合致すると判断した低血糖は、重篤な有害事象とみなし、副作用と判定された

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、本薬群7.6% (10/132例)、リスプロ群5.9% (8/135例)であり、このうち低血糖に関連する重篤な有害事象の発現頻度は、本薬群6.8% (9/132例：低血糖症5例、低血糖性てんかん発作2例、低血糖昏睡2例)、リスプロ群4.4% (6/135例：低血糖症5例、低血糖昏睡3例)であった。全ての症候性低血糖⁷の発現頻度は、本薬群93.2% (123/132例)、リスプロ群85.9% (116/135例)であった。

インスリン抗体について、最終観測時における本薬特異抗体価の中央値は0.070%B/T (結合量/総量)であり、投与開始時のリスプロ群におけるリスプロ特異抗体価の中央値0.270%B/Tよりも低値であった。また、投与開始時から最終観測時における*E.coli*たん白抗体の異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、1型糖尿病患者に対して本薬は忍容性が良好であり、リスプロと同様に有効であることが検証された旨を説明している。

② 外国人1型糖尿病患者対象試験 (5.3.5.1-2 : 試験番号HMR1964A/3001 < 20■■年■■月～20■■年■■月 >)

⁷ 低血糖については、以下のように定義された。

症候性低血糖：低血糖に起因すると考えられる症状を伴う事象。

重症低血糖：症候性低血糖のうち他人の介助を必要とし、かつ、以下のいずれかの条件を満たすもの。

① 血糖値が35 mg/dL未満 (血漿値) もしくは36 mg/dL (2.0 mmol/L) 未満 (全血値) である。

② 糖分の経口摂取、ブドウ糖又はグルカゴンの注射により、回復する。

夜間低血糖：症候性低血糖のうち、夜の就寝後、朝目覚めるまでの間に発現した事象。ただし、HMR1964A/D3001試験では、症候性低血糖のうち0:00～6:00の間に発現した事象とした。

重症夜間低血糖：重症低血糖かつ夜間低血糖

なお、成人を対象とした第Ⅲ相試験において、全ての重症低血糖は、「重篤な有害事象」とする。また、HMR1964A/3101試験及びHMR1964A/3102試験では、治験責任医師又は治験分担医師が、「重篤な有害事象」の定義に合致すると判断した低血糖も、「重篤な有害事象」とする。重症低血糖以外の症候性低血糖は有害事象としない。

18歳以上（オーストリアでは19歳以上）の外国人1型糖尿病患者⁸（目標症例数588例、各群294例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、リスプロを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、4週間の導入期にリスプロを適宜増減⁹した後、治験薬投与期に導入期終了時のリスプロと同単位の本薬又はリスプロを開始用量として投与し、適宜増減⁹しながら毎食直前（0～15分前）に26週間皮下投与することとされた。なお、基礎インスリンとしてのグラルギンは適宜増減¹⁰され、1日1回夕食時（ただし、HOE901/4007試験に参加していた被験者は朝食時も可）に皮下投与とされた。

総投与症例数672例（本薬群339例、リスプロ群333例）全例がITT集団とされ、安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始時から最終観測時（投与開始以降に得られた最終の測定時点）における糖化ヘモグロビン（以下、「GHb」）の変化量は、表3のとおりであった。変化量の調整平均¹¹の群間差±標準誤差〔両側95%信頼区間〕は $0.00 \pm 0.05\%$ 〔-0.09, 0.10〕であり、両側95%信頼区間の上限が事前に設定された非劣性限界値0.4%を下回ったことから、本薬群のリスプロ群に対する非劣性が検証された。

表3 投与開始時から最終観測時（投与開始以降に得られた最終の測定時点）におけるGHbの変化量（ITT集団）

	本薬群 (n=331)	リスプロ群 (n=322)
投与開始時 GHb (%) *	7.60 (0.97)	7.58 (0.89)
最終観測時 GHb (%) *	7.46 (0.91)	7.45 (0.92)
投与開始時から最終観測時における変化量**	-0.14 (0.04)	-0.14 (0.04)

投与開始時の値及び最終観測時の値が得られた被験者のみを解析対象とした

*平均値（標準偏差）

**調整平均（標準誤差）：投与群、センター及び投与開始時のGHbを因子とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現頻度は本薬群64.6%（219/339例）626件、リスプロ群61.6%（205/333例）540件、副作用の発現頻度は、本薬群15.9%（54/339例）89件、リスプロ群12.6%（42/333例）64件であった。いずれかの群で3%以上の被験者に認められた有害事象及び副作用は、表4のとおりであった。

⁸ スクリーニング時のHbA_{1c}が6.0%以上11.0%以下。

⁹ 食後2時間血糖値120～160mg/dLが目標とされた。

¹⁰ 朝食前の空腹時血糖値90～120mg/dLが目標とされた。

¹¹ 投与群、センター及び投与開始時のGHbを因子とした共分散分析

表4 いずれかの群で3%以上の被験者に発現した有害事象及び副作用 (ITT集団)

	有害事象		副作用	
	本薬群	リスプロ群	本薬群	リスプロ群
解析対象例数	339	333	339	333
全体	64.6 (219)	61.6 (205)	15.9 (54)	12.6 (42)
鼻咽頭炎	15.3 (52)	16.5 (55)	0.3 (1)	0.0 (0)
低血糖症 ^a	7.4 (25)	5.1 (17)	7.4 (25)	5.1 (17)
インフルエンザ	5.9 (20)	6.3 (21)	0.0 (0)	0.0 (0)
低血糖昏睡 ^a	4.1 (14)	2.7 (9)	4.1 (14)	2.7 (9)
胃腸炎	3.8 (13)	3.9 (13)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道感染	3.5 (12)	2.1 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)
気管支炎	3.5 (12)	1.8 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)
背部痛	3.5 (12)	3.0 (10)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	3.2 (11)	3.3 (11)	0.0 (0)	0.0 (0)
副鼻腔炎	1.2 (4)	3.3 (11)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数) MedDRA/J バージョン 9.0

a 重症低血糖は、重篤な有害事象とみなし、副作用と判定された

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、本薬群が16.2% (55/339例)、リスプロ群が12.6% (42/333例)であった。このうち低血糖に関連する重篤な有害事象は、本薬群で11.5% (39/339例：低血糖症25例、低血糖性てんかん発作8例、低血糖昏睡14例、重複例を含む)、リスプロ群で8.7% (29/333例：低血糖症17例、低血糖性てんかん発作5例、低血糖昏睡9例、重複例を含む)認められた。治験中止の原因となった有害事象は、本薬群2例 (糖尿病性網膜症1例、急性心筋梗塞1例)、リスプロ群3例 (無自覚性低血糖1例、注射部位萎縮1例、卵巣癌1例)であった。リスプロ群の1例に認められた無自覚性低血糖は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

全ての症候性低血糖⁷の発現頻度は、本薬群87.3% (296/339例)、リスプロ群82.3% (274/333例)であった。

インスリン抗体については、本薬群では抗体価は不変かわずかな上昇に留まり、いずれの群でも交差抗体価の変化量が臨床的に問題となることはなかった。*E.coli*たん白抗体が陰性から陽性に変動した症例が本薬群で5例、リスプロ群で3例に認められた。

以上より申請者は、1型糖尿病患者における本薬群のリスプロ群に対する非劣性が検証され、また、本薬は1日の基礎インスリン投与量を増加させず、症候性低血糖の発現頻度においても両群間に注目すべき差は認められなかったことから、本薬の忍容性は良好であり、リスプロと同様に有効であることが検証された旨を説明している。

③ 外国人1型糖尿病患者対象継続投与試験 (5.3.5.1-3 : 試験番号HMR1964A/3011<20■■年■■月～20■■年■■月>)

HMR1964A/3001 試験において26週間の投与を終了し、かつ26週間の継続投与に同意した外国人1型糖尿病患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性を検討するため、リスプロを対照とした非盲検長期継続投与試験が実施された。

用法・用量は、HMR1964A/3001 試験の26週間投与終了時と同単位の本薬又はリスプロを開始用量として適宜増減¹²し、毎食直前 (0～15分前) に26週間皮下投与することとされた。ま

¹² 食後2時間血糖値 120～160 mg/dL が目標とされた。

た、基礎インスリンとしてグラルギンを適宜増減¹³し、1日1回 HMR1964A/3001 試験と同様に皮下投与された。

継続投与症例数589例（本薬群302例、リスプロ群287例）全例がITT集団とされ、安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性について、26週間継続投与開始時（HMR1964A/3011 試験の投与開始時）から最終観測時（26週間継続投与期開始以降に得られた最終の測定時点）における GHb の変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、本薬群 $0.14 \pm 0.62\%$ 、リスプロ群 $0.15 \pm 0.56\%$ と、両群とも増加しており、52週間治験薬投与開始時（HMR1964A/3001 試験の投与開始時）から最終観測時における GHb の変化量は、本薬群 $-0.02 \pm 0.73\%$ 、リスプロ群 $0.00 \pm 0.75\%$ であった。26週間継続投与開始時から最終観測時における1日合計インスリン投与量の変化量は、本薬群 0.39 ± 6.01 単位、リスプロ群 0.81 ± 7.00 単位であった。1日基礎インスリン投与量の変化量は、本薬群で -0.07 ± 2.74 単位、リスプロ群で 0.22 ± 3.29 単位であった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、26週間継続投与期¹⁴では本薬群41.7%（126/302例）、リスプロ群40.4%（116/287例）、副作用の発現頻度は、本薬群8.6%（26/302例）、リスプロ群5.9%（17/287例）、52週間治験薬投与期¹⁵の有害事象の発現頻度は、本薬群72.3%（245/339例）、リスプロ群68.8%（229/333例）、副作用の発現頻度は、本薬群19.2%（65/339例）、リスプロ群16.5%（55/333例）であった。いずれかの群で3%以上の被験者に発現した有害事象は、表5及び表6のとおりであった。

表5 いずれかの群で3%以上の被験者に発現した有害事象（26週間継続投与期*）（ITT集団）

	本薬群 (n=302)	リスプロ群 (n=287)
全ての有害事象	41.7 (126)	40.4 (116)
鼻咽頭炎	4.3 (13)	4.2 (12)
低血糖昏睡 ^b	3.3 (10)	1.4 (4)
低血糖症 ^b	3.0 (9)	2.1 (6)
胃腸炎	3.0 (9)	1.7 (5)

発現頻度%（発現例数）MedDRA/Jバージョン9.0

a HMR1964A/3001 試験の治験薬の最終投与翌日から HMR1964A/3011 継続投与試験の治験薬の最終投与日までの期間

b 重症低血糖は、重篤な有害事象とみなし、副作用と判定された

¹³ 朝食前空腹時血糖値 90~120 mg/dL が目標とされた。

¹⁴ HMR1964A/3001 試験の治験薬の最終投与翌日から HMR1964A/3011 継続投与試験の治験薬の最終投与日までの期間

¹⁵ HMR1964A/3001 試験の治験薬投与開始日から HMR1964A/3011 継続投与試験の治験薬の最終投与日までの期間

表6 いずれかの群で3%以上の被験者に発現した有害事象（52週間治験薬投与期^a）（ITT 集団）

	本薬群 (n=339)	リスプロ群 (n=333)
全ての有害事象	72.3 (245)	68.8 (229)
鼻咽頭炎	17.4 (59)	18.6 (62)
低血糖症 ^b	8.8 (30)	6.6 (22)
インフルエンザ	7.1 (24)	6.6 (22)
低血糖昏睡 ^b	6.2 (21)	3.9 (13)
胃腸炎	5.9 (20)	5.4 (18)
咽頭炎	3.2 (11)	2.1 (7)
上気道感染	4.4 (15)	3.6 (12)
頭痛	4.1 (14)	4.5 (15)
背部痛	4.1 (14)	4.2 (14)
気管支炎	3.8 (13)	1.8 (6)
下痢	3.2 (11)	2.1 (7)
副鼻腔炎	2.1 (7)	3.6 (12)
注射部位肥厚	2.1 (7)	3.0 (10)
尿路感染	1.5 (5)	3.0 (10)

発現頻度%（発現例数）MedDRA/Jバージョン9.0

a HMR1964A/3001 試験の治験薬投与開始日から HMR1964A/3011 継続投与試験の治験薬の最終投与日までの期間

b 重症低血糖は、重篤な有害事象とみなし、副作用と判定された

死亡例は、本薬群の1例（糖尿病性ケトアシドーシス後の心停止）に認められたが、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頻度は、26週間継続投与期では本薬群11.6%（35/302例）、リスプロ群5.6%（16/287例）、52週間治験薬投与期では、本薬群22.1%（75/339例）、リスプロ群16.5%（55/333例）であり、重篤な副作用の発現頻度は、26週間継続投与期では、本薬群7.6%（23/302例）、リスプロ群3.5%（10/287例）、52週間治験薬投与期では、本薬群14.5%（49/339例）、リスプロ群11.4%（38/333例）であった。26週間継続投与期における重篤な副作用は本薬群の過量投与の1例以外は低血糖に関連する事象であった。

低血糖に関連する重篤な有害事象については、26週間継続投与期では本薬群7.3%（22/302例：低血糖症9例、低血糖性てんかん発作4例、低血糖昏睡10例）、リスプロ群3.5%（10/287例：低血糖症6例、低血糖性てんかん発作2例、低血糖昏睡4例）、52週間治験薬投与期では本薬群14.2%（48/339例：低血糖症30例、低血糖性てんかん発作9例、低血糖昏睡21例）、リスプロ群11.4%（38/333例：低血糖症22例、低血糖性てんかん発作7例、低血糖昏睡13例）に認められた。

症候性低血糖⁷の発現頻度は、26週間継続投与期では本薬群71.9%（217/302例）、リスプロ群73.2%（210/287例）で、52週間治験薬投与期では本薬群88.8%（301/339例）、リスプロ群86.5%（288/333例）であった。

インスリン抗体については、両群において抗体価の上昇が認められないか、わずかな上昇に留まった。

以上より申請者は、1型糖尿病患者に対して、本薬は長期投与時にもリスプロと同様に忍容性が良好であり、有効であることが検証された旨を説明している。

④ 外国人1型糖尿病患者対象試験（5.3.5.1-4：試験番号HMR1964A/3004<20■■年■■月～20■■年■■月>）

18歳以上の外国人1型糖尿病患者¹⁶（目標症例数828例、各群276例）を対象に、本薬の食直前及び食直後投与で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を対照とした無

¹⁶ GHbが6.0%以上11.0%以下。

作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、4週間の導入期に速効型ヒトインスリンで適宜増減¹⁷した後、治験薬投与期は、本薬を食直前（0～15分前）又は食直後（食事終了直後あるいは食事開始後20分のいずれか早い時点）もしくは速効型ヒトインスリンを食前30～45分に12週間皮下投与することとされた。なお、治験薬投与期の本薬の開始用量は、導入期終了時の速効型ヒトインスリンと同単位とされ、適宜増減¹⁸された。基礎インスリンとして、グラルギンが適宜増減¹⁹され、1日1回就寝前に皮下投与された。

総投与症例数860例（本薬食直前群286例、本薬食直後群296例、速効型ヒトインスリン食前群278例）全例がITT集団とされ、安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始時から最終観測時（投与開始以降に得られた最終の測定時点）におけるGHbの変化量は、表7のとおりであった。変化量の調整平均²⁰の群間差±標準誤差〔両側98.33%信頼区間〕（Bonferroni型の多重性の調整）は、それぞれ本薬食直後群－速効型ヒトインスリン食前群が $0.02 \pm 0.06\%$ 〔-0.11, 0.16〕、本薬食直前群－速効型ヒトインスリン食前群が $-0.13 \pm 0.06\%$ 〔-0.26, 0.01〕、本薬食直後群－本薬食直前群が $0.15 \pm 0.06\%$ 〔0.02, 0.29〕であり、いずれにおいても両側98.33%信頼区間の上限が事前に設定された非劣性限界値である0.4%を下回ったことから、本薬食直後群の速効型ヒトインスリン食前群に対する非劣性、本薬食直前群の速効型ヒトインスリン食前群に対する非劣性及び本薬食直後群の本薬食直前群に対する非劣性が検証された。

表7 投与開始時から最終観測時（投与開始以降に得られた最終の測定時点）におけるGHbの変化量（ITT集団）

	本薬食直前群 (n=268)	本薬食直後群 (n=276)	速効型ヒトインスリン食前 群 (n=257)
投与開始時 GHb (%) *	7.72 (0.92)	7.70 (0.91)	7.65 (0.92)
最終観測時 GHb (%) *	7.45 (0.93)	7.58 (0.99)	7.53 (1.03)
投与開始時から最終観測 時における変化量**	-0.26 (0.04)	-0.11 (0.04)	-0.13 (0.04)

投与開始時の値及び最終観測時の値が得られた被験者のみを解析対象とした

*平均値（標準偏差）

**調整平均（標準誤差）：投与群、センター及び投与開始時のGHbを因子とした共分散分析

投与開始時から最終観測時における1日の合計インスリン投与量の変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、本薬食直前群で 0.12 ± 10.11 単位、本薬食直後群で -0.03 ± 8.25 単位、速効型ヒトインスリン食前群で 2.32 ± 9.78 単位、1日の追加インスリン投与量の変化量は、本薬食直前群で -0.80 ± 8.18 単位、本薬食直後群で -0.25 ± 7.06 単位、速効型ヒトインスリン食前群で 1.93 ± 8.79 単位であった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、本薬食直前群60.8%（174/286例）372件、本薬食直後群66.2%（196/296例）443件、速効型ヒトインスリン食前群62.6%（174/278例）393件であり、副作用は、本薬食直前群13.3%（38/286例）55件、本薬食直後群11.8%（35/296例）59件、速効型ヒトインスリン食前群12.2%（34/278例）49件であった。いずれかの群で3%以上の被験者に発現した有害事象は、表8のとおりであった。

¹⁷ 食後2時間血糖値120～160 mg/dLが目標とされた。

¹⁸ 食後2時間血糖値120～160 mg/dLが目標とされた。

¹⁹ 朝食前空腹時血糖値90～120 mg/dLが目標とされた。

²⁰ 投与群、センター及び投与開始時のGHbを因子とした共分散分析

表8 いずれかの群で3%以上の被験者に発現した有害事象 (ITT集団)

	本薬食直前群 (n=286)	本薬食直後群 (n=296)	速効型ヒトインスリン食前群 (n=278)
全有害事象	60.8 (174)	66.2 (196)	62.6 (174)
上気道感染	8.4 (24)	8.1 (24)	8.6 (24)
低血糖症 ^a	5.9 (17)	5.7 (17)	6.8 (19)
鼻咽頭炎	5.6 (16)	7.4 (22)	5.8 (16)
関節痛	1.7 (5)	2.0 (6)	3.2 (9)
インフルエンザ	4.5 (13)	3.4 (10)	6.8 (19)
低血糖昏睡 ^a	2.8 (8)	3.4 (10)	2.9 (8)
副鼻腔炎	2.8 (8)	2.7 (8)	4.0 (11)
頭痛	2.1 (6)	3.4 (10)	4.0 (11)
悪心	1.4 (4)	3.7 (11)	1.4 (4)
咽喉頭疼痛	1.0 (3)	4.1 (12)	1.1 (3)

発現頻度% (発現例数) MedDRA/Jバージョン 9.0

a 重症低血糖は、重篤な有害事象とみなし、副作用と判定された

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬食直前群10.1% (29/286例)、本薬食直後群9.5% (28/296例)、速効型ヒトインスリン食前群12.6% (35/278例) に認められた。症候性低血糖⁷の発現頻度は、本薬食直前群81.8% (234/286例)、本薬食直後群83.8% (248/296例)、速効型ヒトインスリン食前群82.0% (228/278例) に認められた。低血糖に関連する重篤な有害事象は、本薬食直前群8.4% (24/286例)、本薬食直後群8.4% (25/296例)、速効型ヒトインスリン食前群10.4% (29/278例) に認められた。

以上より申請者は、本薬の食直後投与は、本薬食直前投与及び速効型ヒトインスリン食前投与と比較して良好な忍容性及び有効性が示されたと説明している。

⑤ 外国人1型糖尿病患者対象持続皮下注入試験 (5.3.5.1-5: 試験番号HMR1964A/3006<20■■年■■月~20■■年■■月>)

18歳を超えた外国人1型糖尿病患者²¹ (目標症例数60例、各群30例)を対象に、ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いた場合の本薬の安全性及び適合性を比較検討するため、アスパルトを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、4週間の導入期はアスパルトを適宜増減²²し、治験薬投与期は、本薬又はアスパルトを導入期終了時のアスパルトと同単位から投与を開始することとし、ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて、Basal-Bolus療法にて被験者ごとに調節して投与された。

総投与症例数59例 (本薬群29例、アスパルト群30例) 全例がITT集団とされ、安全性解析対象とされた。

安全性について、有害事象の発現頻度は、本薬群48.3% (14/29例) 24件、アスパルト群66.7% (20/30例) 46件、副作用の発現頻度は、本薬群10.3% (3/29例) 3件、アスパルト群13.3% (4/30例) 4件であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、本薬群17.2% (5/29例)、アスパルト群13.3% (4/30例) であった。低血糖に関連する重篤な有害事象は、本薬群6.9% (2/29例: 低血糖症1例、低血糖昏睡1例)、アスパルト群6.7% (2/30例: 低血糖症) で認められ

²¹ 同意取得前3ヵ月以上にわたり、同じ型のポータブルインスリン用輸液ポンプを使用し、GHbが8.5%以下。

²² 食後2時間血糖値120~160mg/dL、朝食前空腹時血糖値90~120mg/dLを目標。

た。原因不明の高血糖²³は、本薬群20.7 % (6/29例)、アスパルト群40.0 % (12/30例) で認められたが、糖尿病性ケトアシドーシスは認められなかった。注入部位反応は、本薬群3例 (注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位そう痒感各1例)、アスパルト群4例 (注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位感染各1例) で認められ、本薬群の注射部位そう痒感の1例のみ副作用と判断された。1ヵ月間におけるカテーテル閉塞の発現頻度 (平均値) は、本薬群0.08件、アスパルト群0.15件で、両群でほぼ同程度であった。

以上より申請者は、ポータブルインスリン用輸液ポンプを介した持続皮下インスリン注入療法において、本薬を投与した場合の安全性が確認されたと説明している。

⑥ 外国人小児1型糖尿病患者対象試験 (5.3.5.1-10 : 試験番号HMR1964A/D3001<2005年4月～2006年11月>)

4歳以上17歳以下の外国人小児1型糖尿病患者²⁴ (目標症例数560例、各群280例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、リスプロを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、目標血糖値の達成を目指し、本薬又はリスプロを目標血糖値 (表9) の達成を目指して適宜増減し、1日2回以上食直前 (0～15分前) に皮下投与することとされた。基礎インスリンとして、NPHインスリン1日2回朝食前及び夕食前投与又はグラルギン1日1回夕食前投与を併用することとされ、導入期は4週間、投与期は26週間とされた。

表9 目標血糖値

	食前又は空腹時血糖値		食後2時間血糖値	
	8歳以上	8歳未満	8歳以上	8歳未満
血糖値 (mg/dL)	95～150	106～150	106～172	128～194
全血値 (mg/dL)	90～140	100～140	100～160	120～180

総投与症例数572例 (本薬群277例、リスプロ群295例) 全例が安全性解析対象とされ、投与後の評価欠測2例を除く570例 (本薬群275例、リスプロ群295例) がmITT (modified intention-to-treat) 集団とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始時から最終観測時 (投与開始以降に得られた最終の測定時点) におけるGHbの変化量は、表10のとおりであった。変化量の調整平均²⁵の群間差±標準誤差 [両側95%信頼区間] は、 $-0.06 \pm 0.09\%$ $[-0.24, 0.12]$ であり、両側95%信頼区間の上限が事前に設定された非劣性限界値である0.4%を下回ったことから、本薬群のリスプロ群に対する非劣性が検証された。

²³ 明らかな医学的原因 (感染、注射部位異常及び治療による修飾)、食事や単位調節による原因、ポンプ作動不良がなく、血糖が350 mg/dLを超える場合。

²⁴ スクリーニング時のHbA_{1c}が6.0%以上11.0%以下。

²⁵ 投与群、割付時の基礎インスリンの種類、センター及び投与開始時のGHbを因子とした共分散分析

表 10 投与開始時から最終観測時（投与開始以降に得られた最終の測定時点）における GHb の変化量（mITT 集団）

	本薬群 (n=271)	リスプロ群 (n=291)
投与開始時 GHb (%) *	8.20 (1.05)	8.17 (1.02)
最終観測時 GHb (%) *	8.31 (1.37)	8.37 (1.32)
投与開始時から最終観測時における変化量**	0.10 (0.08)	0.16 (0.07)

投与開始時の値及び最終観測時の値が得られた被験者のみが解析対象とされた

*平均値（標準偏差）

**調整平均（標準誤差）：投与群、割付時の基礎インスリンの種類、センター及び投与開始時の GHb を因子とした共分散分析

投与開始時から最終観測時における 1 日の追加インスリン投与量の変化量の調整平均±標準誤差は、本薬群 1.36 ± 0.52 単位、リスプロ群 2.71 ± 0.49 単位であり、群間に有意差が認められた ($p=0.047$ 、投与群、センター及び投与開始時の 1 日の追加インスリン投与量を因子とした共分散分析)。群間差とその両側 95 %信頼区間は -1.35% [$-2.67, -0.02$] であった。1 日の合計インスリン投与量の変化量の調整平均±標準誤差は、本薬群 2.53 ± 0.68 単位、リスプロ群 4.91 ± 0.65 単位であり、群間に有意差が認められた ($p=0.007$ 、投与群、センター及び投与開始時の 1 日の合計インスリン投与量を因子とした共分散分析)。群間差とその両側 95 %信頼区間は -2.38% [$-4.12, -0.64$] であった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、本薬群 53.4 % (148/277例)、リスプロ群 58.6 % (173/295例)、副作用の発現頻度は、本薬群 9.0 % (25/277例)、リスプロ群 9.5 % (28/295例)、主な副作用（いずれかの群で 1 %以上の被験者に発現した副作用）は、低血糖性痙攣（本薬群 6.1 % (17/277例)、リスプロ群 4.7 % (14/295例)）、低血糖症（本薬群 2.2 % (6/277例)、リスプロ群 2.4 % (7/295例)）、注射部位肥厚（本薬群 1.1 % (3/277例)、リスプロ群 0.3 % (1/295例)）、低血糖昏睡（本薬群 0.4 % (1/277例)、リスプロ群 1.0 % (3/295例)）であった。いずれかの群で 3 %以上の被験者に発現した有害事象は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 3 %以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬群 (n=277)	リスプロ群 (n=295)
全ての有害事象	53.4 (148)	58.6 (173)
鼻咽頭炎	9.0 (25)	9.5 (28)
上気道感染	8.3 (23)	10.8 (32)
頭痛	6.9 (19)	11.2 (33)
低血糖性痙攣*	6.1 (17)	4.7 (14)
インフルエンザ	4.7 (13)	1.7 (5)
嘔吐	4.3 (12)	3.7 (11)
胃腸炎	4.0 (11)	2.7 (8)
咳嗽	4.0 (11)	1.0 (3)
耳感染	3.2 (9)	1.4 (4)
上腹部痛	2.9 (8)	4.1 (12)
咽頭炎	2.9 (8)	3.4 (10)
咽喉頭疼痛	2.5 (7)	4.7 (14)
腹痛	2.5 (7)	3.1 (9)
下痢	1.1 (3)	3.4 (10)

発現頻度%（発現例数）MedDRA/J バージョン 9.1

a 症候性低血糖のうち、重篤な低血糖の定義に合致した事象が、重篤な有害事象として報告された

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、本薬群 10.8 % (30/277 例)、リスプロ群 12.5 % (37/295 例) であった。治験中止の原因となった有害事象は、注射部位腫脹（本薬群 1 例）であり、副作用と判断された。症候性低血糖⁷の発現頻度は、本薬群 83.0 % (230/277 例)、リスプロ群 80.7 % (238/295 例) であり、夜間低血糖の発現頻度は、本薬群 39.7 % (110/277

例)、リスプロ群 30.5 % (90/295 例) であった。低血糖と関連のある重篤な有害事象²⁶は、本薬群で 7.2 % (20/277 例：低血糖性痙攣 17 例、低血糖症 6 例、低血糖昏睡 1 例)、リスプロ群で 8.1 % (24/295 例：低血糖性痙攣 14 例、低血糖症 7 例、低血糖昏睡 3 例) 発現した。

投与開始時から最終観測時における交差抗体価の変化量の中央値は、本薬群では上昇したが (0.260 %B/T)、リスプロ群では低下した (-0.190 %B/T)。このことは、治験組入れ時に既に約 41 %の被験者がリスプロを投与されていたため、交差抗体の形成が既に平衡状態に達していたことによるものと考えられた。

以上より申請者は、リスプロ群に対する本薬群の非劣性が検証され、小児 1 型糖尿病患者において本薬はリスプロと同様に有効であり、また、本薬の忍容性が良好であることが示されたと説明している。

2) 成人2型糖尿病患者対象試験 (5.3.5.1-6 : 試験番号HMR1964A/3102<2003年12月~2005年12月>)

経口血糖降下剤 (以下、「OHA」) で治療中の日本人及び韓国人の成人 2 型糖尿病患者²⁷ (目標症例数 390 例、各群 130 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、OHA による治療法を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬は 0.2 単位/kg/day 以上から投与を開始し、適宜増減²⁸することとし、1 日 3 回、毎食直前 (0~15 分前) に 16 週間皮下投与することとされた。OHA については、本薬+OHA 群及び OHA 単独群では、治験期間を通じて同意取得前 8 週間の用法・用量を変更しないこととされた。

総投与症例数387例 (本薬+OHA群130例、本薬単独群127例、OHA単独群130例) 全例がITT 集団とされ、安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始時から最終観測時 (投与開始以降に得られた最終の測定時点) における HbA_{1c} の変化量は、表 12 のとおりであった。

表 12 投与開始時から最終観測時 (投与開始以降に得られた最終の測定時点) における HbA_{1c} の変化量 (ITT 集団)

	本薬+OHA 群 (n=128)	本薬単独群 (n=124)	OHA 単独群 (n=128)
投与開始時 HbA _{1c} (%) *	8.99 (0.81)	9.02 (0.94)	9.04 (0.85)
最終観測時 HbA _{1c} (%) *	6.93 (0.89)	7.76 (1.15)	8.42 (1.27)
投与開始時から最終観測時における変化量**	-2.07 (0.09)	-1.25 (0.09)	-0.61 (0.09)

投与開始時の値及び最終観測時の値が得られた被験者のみが解析対象とされた

*平均値 (標準偏差)

**調整平均 (標準誤差) : 治療法群、国及び投与開始時の HbA_{1c} を因子とした共分散分析

本薬+OHA 群と OHA 単独群の変化量の調整平均の群間差±標準誤差 [両側 95 %信頼区間] は、

²⁶ 以下のいずれかの条件を満たす症候性低血糖が重篤な低血糖と定義され、重篤な有害事象として報告された。

① 意識の消失を来した、第三者による非経口的な対処療法が行われたもの

② 痙攣を惹起したもの

③ 治療のため救急科を訪れたもの、あるいは入院に至ったもの

④ 治験責任医師が重篤と判断したもの、あるいは別に治験依頼者が重篤な有害事象と定義した基準の少なくとも一つに合致した症候性低血糖

²⁷ HbA_{1c} が 8.0 %以上 11.0 %以下。スルホニルウレア剤 (以下、「SU 剤」) もしくは SU 剤+ビッグアナイド系薬剤のみを使用し、同意取得前 8 週間用法・用量を変更していない者。ただし、SU 剤については、グリベンクラミド 5 mg/日以上、グリメピリド 3 mg/日以上、グリクラジド 80 mg/日以上のいずれか 1 剤を使用している者。

²⁸ 食後 2 時間血糖値 128~172 mg/dL が目標とされた。

-1.46 ± 0.12 % [-1.69, -1.22] であり、本薬+OHA 群の OHA 単独群に対する優越性が検証された (p<0.001、治療法群、国及び投与開始時の HbA_{1c} を因子とした共分散分析、以下同様)。本薬+OHA 群の OHA 単独群に対する優越性が検証されたため、閉手順に基づき、本薬単独群の OHA 単独群に対する優越性について検討した結果、変化量の調整平均の群間差±標準誤差 [両側 95 % 信頼区間] は、-0.64 ± 0.12 % [-0.88,-0.41] であり、本薬単独群の OHA 単独群に対する優越性が検証された (p<0.001)。

副次評価項目であるインスリン投与量 (平均値±標準偏差) は、本薬+OHA 群では投与開始時 13.3 ± 2.3 単位、最終観測時 22.5 ± 12.5 単位、本薬単独群ではそれぞれ 14.2 ± 3.0 単位及び 38.0 ± 16.7 単位であった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、本薬+OHA群61.5 % (80/130例) 164件、本薬単独群62.2 % (79/127例) 192件、OHA単独群62.3 % (81/130例) 184件、本薬の副作用の発現頻度は、本薬+OHA群6.2 % (8/130例) 12件、本薬単独群7.9 % (10/127例) 15件であった。いずれかの群で3%以上の被験者に発現した有害事象は、表13のとおりであった。

表 13 いずれかの群で3%以上の被験者に発現した有害事象 (ITT 集団)

	本薬+OHA 群 (n=130)	本薬単独群 (n=127)	OHA 単独群 (n=130)
全ての有害事象	61.5 (80)	62.2 (79)	62.3 (81)
鼻咽頭炎	9.2 (12)	14.2 (18)	10.0 (13)
糖尿病性網膜症	7.7 (10)	7.9 (10)	7.7 (10)
上気道の炎症	3.8 (5)	6.3 (8)	3.8 (5)
動脈硬化症	3.1 (4)	3.9 (5)	1.5 (2)
白内障	3.1 (4)	0.8 (1)	3.1 (4)
便秘	3.1 (4)	0.8 (1)	1.5 (2)
頭痛	1.5 (2)	3.1 (4)	4.6 (6)

発現頻度% (発現例数) MedDRA/J バージョン 9.0

死亡例が本薬+OHA群に1例 (原因不明の死亡)、OHA単独群に1例 (肝の悪性新生物) 認められ、本薬+OHA群の1例については、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。重篤な有害事象は、本薬+OHA群6.9 % (9/130例: 脳幹梗塞、脳血管発作、低血糖昏睡、狭心症、心筋虚血、背部痛、椎間板突出、尿管結石、原因不明の死亡各1例)、本薬単独群2.4 % (3/127例: 急性腹症、骨の良性新生物、鎖骨骨折各1例)、OHA単独群3.1 % (4/130例: 尿管結石、食中毒、高血糖、肝の悪性新生物各1例) であった。治験中止の原因となった有害事象は、本薬+OHA群0.8 % (1/130例: 注射部位発疹)、本薬単独群1.6 % (2/127例: 筋痛、骨の良性新生物各1例) に認められ、OHA単独群では認められなかった。全ての症候性低血糖⁷の発現頻度は、本薬+OHA群64.6 % (84/130例)、本薬単独群59.8 % (76/127例)、OHA単独群14.6 % (19/130例) であった。本薬+OHA群で1例の重症低血糖 (低血糖昏睡) が認められた。

以上より申請者は、2型糖尿病患者において、本薬単独療法及び本薬と OHA の併用療法の有効性が認められ、問題となる安全性所見は認められなかったことから、OHA で良好な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対する本薬の忍容性及び有効性が示されたと説明している。

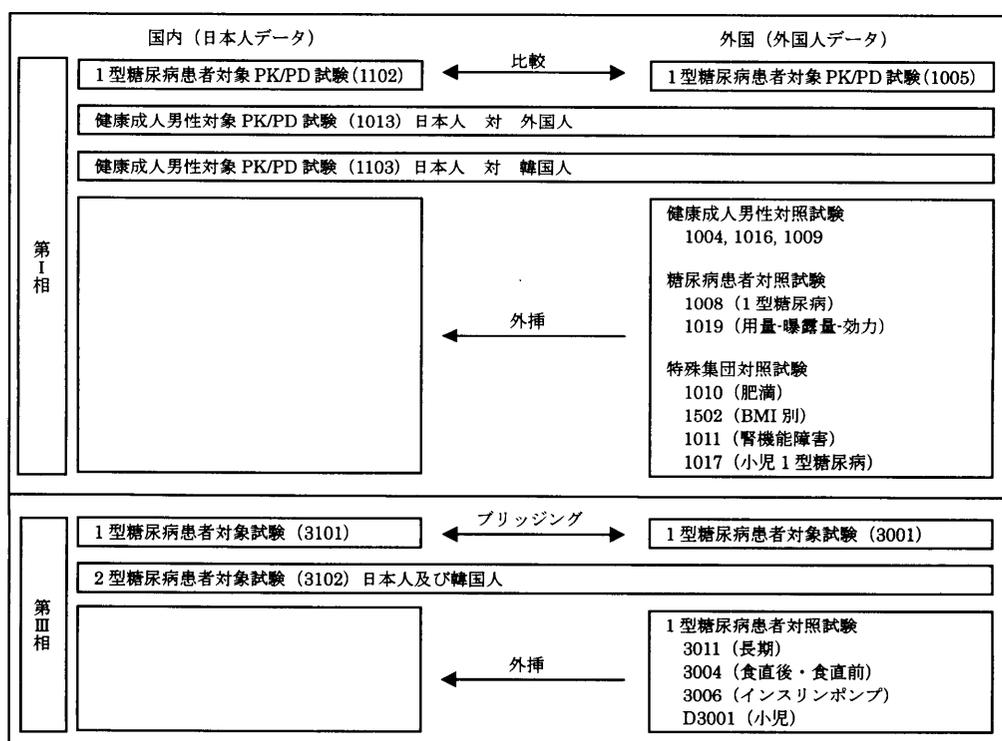
<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本薬の位置付け及び対象患者について

機構は、以下のように考える。超速効型インスリンアナログとして、リスプロ及びアスパルトが既に国内で上市されており、本薬もそれらの類薬と同様に使用されることを企図して、臨床試験が実施された。その結果、薬物動態、薬力学、臨床的有効性及び安全性が類薬と同様であることが示されたことから（次項の（2）臨床データパッケージについての項を参照）、本薬の位置付け及び対象患者も類薬と同様であり、1型及び2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するための追加インスリンとして、本薬は選択肢の1つになり得ると考える。

(2) 臨床データパッケージについて



各試験番号について、「HMR1964A/」は省略した。

図1 臨床データパッケージ

申請者は、本臨床データパッケージにおいて、成人 1 型糖尿病患者を対象とした国内 HMR1964A/3101 試験と海外 HMR1964A/3001 試験との間にブリッジングが成立したと考える根拠を以下のように説明している。

1 型糖尿病患者を対象とした海外臨床試験成績を日本人に外挿可能か否か、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) E5 ガイドライン (平成 10 年 8 月 11 日 医薬審第 672 号) に基づき、内因性・外因性民族的要因及び医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ、日本人と外国人における本薬の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を比較検討した。

内因性民族的要因については、体格及び 1 型糖尿病の発症率に民族差があり、また、外因性民族的要因については、食事習慣等が異なるものの、ほとんどの民族的要因における差は小さ

く、加えてヒトインスリンアナログである本薬は国内外ともに患者ごとに投与量が調節されるため、本薬は民族的要因による影響を受けにくいものと判断した。医薬品の民族的要因による影響の受けやすさについては、本薬は既に医療現場で長い間使用され有効性及び安全性の評価が十分になされているヒトインスリンと同等であると判断した。

薬物動態及び薬力学については、日本人と外国人を比較した結果、吸収及び血糖降下作用発現は速効型ヒトインスリンに比べて本薬の方が両民族とも速く、また、体内滞留時間及び作用持続時間は速効型ヒトインスリンに比べて本薬の方が両民族とも短かったことから、日本人及び外国人の健康成人及び1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学は類似していると判断した。

有効性及び安全性については、1型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（HMR1964A/3001試験）をブリッジング対象試験、同様の治験デザインである国内第Ⅲ相試験（HMR1964A/3101試験）をブリッジング試験と位置付けて実施した。その結果、有効性については、主要評価項目である投与開始時から最終観測時におけるHbA_{1c}の変化量（HMR1964A/3101試験）又はGHbの変化量（HMR1964A/3001試験）について、それぞれ本薬群のリスプロ群に対する非劣性が示された。安全性については、症候性低血糖及び有害事象の発現状況並びに抗インスリン抗体産生に関して、両試験において投与群間に臨床的に意味のある差はみられなかった（表14、表15）。したがって、HMR1964A/3001試験及びHMR1964A/3101試験において、有効性及び安全性の結果がほぼ類似していることが示されたと判断した。

表14 1型糖尿病患者における症候性低血糖の発現頻度（HMR1964A/3101試験、HMR1964A/3001試験）（ITT集団）

	HMR1964A/3101 試験				HMR1964A/3001 試験			
	本薬群 (n=132)		リスプロ群 (n=135)		本薬群 (n=339)		リスプロ群 (n=333)	
	発現頻度 % (発現例数)	発現 件数						
全ての有害事象	75.0 (99)	287	80.0 (108)	295	64.6 (219)	626	61.6 (205)	540
全ての副作用	9.1 (12)	22	6.7 (9)	20	15.9 (54)	89	12.6 (42)	64
全ての症候性低血糖	93.2 (123)	3307	85.9 (116)	3226	87.3 (296)	7447	82.3 (274)	6771
重症低血糖	6.8 (9)	13	4.4 (6)	12	11.2 (38)	62	8.7 (29)	47
夜間低血糖	62.1 (82)	641	51.9 (70)	567	62.2 (211)	1114	58.0 (193)	1038
重症夜間低血糖	3.0 (4)	4	3.0 (4)	7	6.2 (21)	26	3.0 (10)	15

表15 HMR1964A/3101試験及びHMR1964A/3001試験における抗インスリン抗体価の推移（ITT集団）

	抗体価の測定時期	交差抗体価		ヒトインスリン 特異抗体価		本薬及びリスプロ 特異抗体価*	
		本薬群	リスプロ群	本薬群	リスプロ群	本薬群	リスプロ群
		本薬群	リスプロ群	本薬群	リスプロ群	本薬群	リスプロ群
HMR1964A/3101 試験	投与開始時（中央値）	0.595 (130)	0.655 (134)	0.240 (130)	0.170 (134)	0.060 (130)	0.270 (134)
投与開始時 からの 変化量（中央値）	12週時	0.030 (127)	-0.030 (130)	-0.040 (127)	-0.020 (130)	-0.010 (127)	0.010 (130)
	28週時	-0.025 (120)	-0.130 (121)	-0.040 (120)	-0.050 (121)	0.015 (120)	-0.010 (121)
	最終観測時	-0.020 (130)	-0.110 (134)	-0.055 (130)	-0.040 (134)	0.010 (130)	0.000 (134)
HMR1964A/3001 試験	投与開始時（中央値）	0.700 (333)	0.890 (324)	0.250 (333)	0.110 (324)	0.080 (333)	0.270 (324)
投与開始時 からの 変化量（中央値）	12週時	0.050 (297)	-0.115 (290)	-0.040 (297)	-0.010 (290)	0.040 (297)	0.010 (290)
	26週時	-0.010 (281)	-0.180 (281)	-0.070 (281)	-0.010 (281)	0.070 (281)	-0.005 (281)
	最終観測時	-0.020 (333)	-0.175 (324)	-0.070 (333)	-0.020 (324)	0.070 (333)	-0.010 (324)

上段：インスリン抗体価 単位：%B/T（結合量/総量）、下段：解析症例数

*：本薬群では本薬特異抗体価、リスプロ群ではリスプロ特異抗体価を示す

以上のことから、ブリッジングが成立したと考え、海外第Ⅰ相試験（健康成人、1型糖尿病患者及び特殊集団対象）及び海外第Ⅲ相試験（1型糖尿病患者対象：HMR1964A/3001試験、HMR1964A/3011試験、HMR1964A/3004試験、HMR1964A/3006試験及びHMR1964A/D3001試験）の成績を日本人に外挿することは可能と判断した。

機構は、以下のように考える。本薬は日本人と外国人において、超速効型インスリンアナログとしての薬物動態及び薬力学プロファイルを同様に示していること（4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概略（2）臨床薬物動態の項を参照）、1型糖尿病患者を対象とした国内HMR1964A/3101試験と海外HMR1964A/3001試験における本薬の有効性及び安全性が類似していることが示されたこと（4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概略（2）第Ⅲ相試験の項を参照）から、1型糖尿病患者を対象とした海外臨床試験成績を含めて本薬の有効性及び安全性を評価することに問題はないと判断した。

（3）有効性について

1）成人1型糖尿病患者に対する有効性について

機構は、有効性の主要評価項目がブリッジング対象試験（海外HMR1964A/3001試験）ではGHb、ブリッジング試験（国内HMR1964A/3101試験）ではHbA_{1c}と異なっていることから、主要評価項目の相違がブリッジング評価に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。ブリッジング試験では、陽イオン交換HPLC法によるHbA_{1c}を有効性の主要評価項目としたが、多国間多施設共同試験のブリッジング対象試験では検体を集中測定実施機関に輸送するまでに時間を要することから、安定性の高いホウ酸アフィニティクロマトグラフィ法であるPrimus corporationのPrimus Boronate Affinity HPLCによるGHbを有効性の主要評価項目とした。米国では、National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）において、Bio-Rex 70を用いた陽イオン交換HPLC法をCentral Primary Reference Laboratory（CPRL）methodと位置付け、その他の測定方法との相関性を取れるシステムを構築しており、ブリッジング対象試験でGHb測定に使用したホウ酸アフィニティクロマトグラフィ法は、NGSPでSecondary Reference Laboratory（SRL）methodとして認められている（Little RR *et al.*, *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1985-92）。また、集中測定機関とされたDiabetes Diagnostic Laboratoryは、ホウ酸アフィニティHPLCの測定施設としてNGSPから認定されている（<http://www.ngsp.org/prog/index.html>）。ホウ酸アフィニティクロマトグラフィ法は、β鎖N末端バリンにブドウ糖が結合したいわゆるHbA_{1c}のみでなく、ブドウ糖がヘモグロビンのα鎖やβ鎖のリジンと結合したGHbも検出することから、陽イオン交換HPLC法によるHbA_{1c}値に合わせるには何らかの換算が必要であるが、Primus Boronate Affinity HPLC法による測定値とBio-Rex 70を用いた陽イオン交換HPLC法によるHbA_{1c}値との間には、換算式 $[y = 1.078x - 0.583]$ が得られ、そこから換算されたHbA_{1c}等価GHb値は、Bio-Rex 70を用いた陽イオン交換HPLC法のHbA_{1c}値とほとんど同じでCV値は3%前後であることが確認されている（CAP GH2 Data UPDATED 05/08（<http://www.ngsp.org/prog/index.html>））。さらに、日本のHbA_{1c}測定に使用さ

れているJDS（日本糖尿病学会）値と比較する場合は、HbA_{1c}等価GHb値から0.3 %を減じることでJDS値に換算することができる（Tominaga M *et al.*, 糖尿病 2002; 45: 385-8）。したがって、ブリッジング対象試験で用いたGHbとブリッジング試験で用いたHbA_{1c}のそれぞれの変化量は等価であると考えられ、両試験における本薬の有効性を比較検討することは可能と判断した。

機構は、GHbとHbA_{1c}（JDS値）の換算関係が示されており、ブリッジング対象試験とブリッジング試験における本薬の有効性を比較検討することに問題はないと考えることから、申請者の回答を了承し、提出された試験成績に基づき、成人1型糖尿病患者における本薬の有効性は示されていると判断した。

2) 成人2型糖尿病患者に対する有効性について

成人2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（HMR1964A/3102試験）において、有効性の主要評価項目である投与開始時から最終観測時におけるHbA_{1c}について、本薬+OHA群とOHA単独群の変化量の調整平均の群間差±標準誤差〔両側95%信頼区間〕は、 $-1.46 \pm 0.12\%$ 〔-1.69,-1.22〕であり、OHA単独群に対する本薬+OHA群の優越性が検証された（ $p < 0.001$ 、治療法群、国及び投与開始時のHbA_{1c}を因子とした共分散分析、以下同様）。また、閉手順に基づき、本薬単独群のOHA単独群に対する優越性について検討した結果、変化量の調整平均の群間差±標準誤差〔両側95%信頼区間〕は、 $-0.64 \pm 0.12\%$ 〔-0.88,-0.41〕であり、本薬単独群のOHA単独群に対する優越性が検証された（ $p < 0.001$ ）。

機構は、HMR1964A/3102試験の対象が日本人と韓国人であったことから、本薬の有効性が両民族間で異なるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。HMR1964A/3102試験における投与開始時から最終観測時におけるHbA_{1c}の変化量は、日本人及び韓国人のいずれにおいてもOHA単独群に対する本薬+OHA群と本薬単独群の優越性が示された（表16）。また、HbA_{1c}、空腹時血糖及び食後血糖2時間値の経時的推移についても、両民族で同様であった。

表16 HMR1964A/3102試験における民族別のHbA_{1c}の変化量（ITT集団）

HbA _{1c} (%)	日本人			韓国人		
	本薬+OHA群 n=67	本薬単独群 n=65	OHA単独群 n=65	本薬+OHA群 n=61	本薬単独群 n=59	OHA単独群 n=63
投与開始時から最終観測時における変化量*	-2.21 (0.10)	-1.31 (0.10)	-0.45 (0.10)	-1.91 (0.14)	-1.20 (0.14)	-0.77 (0.13)
群間差 ¹ [95%信頼区間]	-1.76 (0.15)	[-2.04, -1.47]	$p < 0.001^{**}$	-1.14 (0.19)	[-1.52, -0.76]	$p < 0.001^{**}$
群間差 ² [95%信頼区間]	-0.86 (0.15)	[-1.15, -0.56]	$p < 0.001^{**}$	-0.44 (0.19)	[-0.82, -0.06]	$p = 0.025^{**}$

*調整平均（標準誤差）：投与開始時のHbA_{1c}により調整

**治療法群及び投与開始時のHbA_{1c}を因子とした共分散分析

群間差¹：（本薬+OHA群）－（OHA単独群）

群間差²：（本薬単独群）－（OHA単独群）

機構は、HMR1964A/3102試験においてOHA単独群に対する本薬+OHA群の優越性、及びOHA単独群に対する本薬単独群の優越性が示されたこと、日本人と韓国人における有効性に大きな違いは認められなかったことから、成人2型糖尿病患者に対する本薬の有効性は示されて

いと判断した。しかしながら、HMR1964A/3102 試験における OHA は SU 剤単独又は SU 剤とビッグアナイド系薬剤（以下、「BG 剤」）併用に限られていたため、製造販売後調査において、本薬と他の OHA 併用時の有効性について情報収集する必要があると考える。

3) 長期投与時の有効性について

機構は、日本人に長期投与した時の有効性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。成人 1 型糖尿病患者において、ブリッジング試験、ブリッジング対象試験及び HMR1964A/3011 試験（HMR1964A/3001 試験の継続試験）における投与開始時及び最終観測時の HbA_{1c} 又は GHb を比較したところ、ブリッジング試験の 28 週時における HbA_{1c} とブリッジング対象試験の 26 週時における GHb は同程度であった（表 17）。さらに、ブリッジング対象試験の 26 週時と海外 HMR1964A/3011 試験の 52 週時及び 27 週～52 週時も同程度であったことから、本薬の長期投与時の有効性は示されたと考える。

表 17 成人 1 型糖尿病患者の投与開始時から最終観測時における HbA_{1c} 又は GHb (ITT 集団)

試験 (主要評価項目)	HMR1964A/3101 試験 (HbA _{1c} %)		HMR1964A/3001 試験 (GHb%)		HMR1964A/3011 試験 (HMR1964A/3001 試験から継続して計 52 週) (GHb%)			
	28 週		26 週		0 週～52 週		27 週～52 週	
評価期間								
投与群	本薬群 n=132	リスプロ群 n=134	本薬群 n=331	リスプロ群 n=322	本薬群 n=331	リスプロ群 n=322	本薬群 n=299	リスプロ群 n=285
投与開始時又は 継続投与開始時*	7.44 0.93	7.50 0.96	7.60 0.97	7.58 0.89	7.60 0.97	7.58 0.89	7.42 0.90	7.44 0.94
最終観測時	7.54 0.97	7.54 0.98	7.46 0.91	7.45 0.92	7.58 0.99	7.57 1.04	7.56 1.00	7.58 1.06

上段：平均値、下段：標準偏差、

*継続投与開始時：HMR1964A/3011 試験の継続投与期（27 週～52 週）開始時

成人 2 型糖尿病患者においては、参考資料とした海外 HMR1964A/3002 試験及び HMR1964A/3012 試験（HMR1964A/3002 試験の継続試験）の合計 52 週間投与の成績が、本薬と基礎インスリン併用療法（Basal-Bolus 療法）の有効性が示されている。本薬は超速効型インスリンアナログであり、糖尿病型にかかわらず患者の血糖値及び症状などをモニターしながら投与量が調節され、また、成人日本人 2 型糖尿病患者においても Basal-Bolus 療法はインスリン分泌能の低下した患者に行われ、患者個々に必要なインスリンが補充されることから、成人 1 型糖尿病患者と同様に成人 2 型糖尿病患者においても長期投与時の有効性は期待できると考える。

機構は、長期投与時の有効性について、以下のとおり考える。成人 1 型糖尿病患者については、ブリッジング対象試験及び HMR1964A/3011 試験において本薬群ではリスプロ群と同程度の成績が得られていること、ブリッジング試験とブリッジング対象試験の成績が同様であったこと、本薬が患者の状態に応じて投与量が調節される薬剤であること等から、日本人成人 1 型糖尿病患者においても長期投与時の有効性は期待できると考える。一方、2 型糖尿病についてはブリッジングによらずに開発されたこと、成人 2 型糖尿病患者を対象とした国内 HMR1964A/3102 試験における投与期間は 16 週間であり、当該試験の対象とされた日本人成人 2 型糖尿病患者のインスリン治療法は Basal-Bolus 療法ではなく Basal-Bolus 療法で実施された海外 HMR1964A/3002 試験及び HMR1964A/3012 試験とは患者背景が異なること等から、海外

HMR1964A/3002 試験及び HMR1964A/3012 試験（投与期間は合計 52 週間）の成績と比較することは困難と考える。しかしながら、本薬の使用方法は、成人 2 型糖尿病患者においても成人 1 型糖尿病患者と同様に患者の状態に応じて投与量が調節されること、国内外の 2 型糖尿病患者に対するインスリン治療法に大きな差はないと考えられること、海外では 2 型糖尿病患者に対する本薬の長期投与時の有効性が示されていること等から、実施した試験の成績に基づく適切な情報提供、及び製造販売後調査において日本人成人 2 型糖尿病患者における長期投与時の有効性の確認は必要と考えるものの、日本人成人 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験を追加実施する必要はないと判断した。

（４）安全性について

1) 低血糖について

機構は、成人日本人1型糖尿病患者を対象としたブリッジング試験において、本薬群の方がリスプロ群に比べて症候性低血糖の発現頻度が高い傾向がみられたことについて、申請者に考察するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。HMR1964A/3101試験の治験薬投与期における全ての症候性低血糖の発現頻度は、本薬群93.2%（123/132例）、リスプロ群85.9%（116/135例）で、本薬群の方がやや高い傾向がみられた（ $p=0.053$ 、 χ^2 検定）。また、1例あたりの1ヵ月間における症候性低血糖の発現率（ 365.25 〔日〕/ $12 \times$ 発現件数/対象期間〔日数〕）は、投与開始から4週目（1ヵ月目）までは本薬群5.76件、リスプロ群4.56件と本薬群が有意に高かったが（ $p=0.010$ 、薬剤群、スクリーニング期/導入期の症候性低血糖の発現率（ランクスコア）及び投与開始時のHbA_{1c}値（ランクスコア）を因子とした共分散分析、以下同様）、投与後2ヵ月目から治験薬投与終了までは本薬群3.61件、リスプロ群3.68件と有意差はみられなかった（ $p=0.348$ ）。したがって、治験薬投与開始時のリスプロから本薬への切換えによる血糖の変動が安定するのに4週間を要したと考えられる。

機構は、日本人2型糖尿病患者において、本薬とOHAを併用することで低血糖発現に影響する可能性について考察するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。HMR1964A/3102試験における日本人の投与後1ヵ月目及び治験薬投与期全体での全ての症候性低血糖の発現頻度及び発現率（発現率= 365.25 （日）/ $12 \times$ 発現件数/対象期間（日））は、表18に示すとおり、本薬+OHA群では本薬単独群よりも高値であった。夜間低血糖についても、治験薬投与期全体での発現頻度は、本薬+OHA群11.9%（8/67例）、本薬単独群3.1%（2/65例）、OHA単独群0%（0/66例）と、本薬+OHA群の方が本薬単独群よりも高値であった。韓国人においても同様の結果であった。重症低血糖は日本人には発現せず、韓国人の1例（本薬+OHA群）のみに発現した。以上より、日本人2型糖尿病患者では、本薬とOHA群の方が本薬単独群よりも症候性低血糖の発現頻度が高くなったが、本薬+OHA群では本薬単独群よりもHbA_{1c}が大きく改善しており、高血糖から正常血糖値へ低下した場合の症状（血糖降下作用に起因する相対的低血糖）が多かったことが原因と考えられる。さらに、併用するOHAごとの低血糖発現頻度をみたところ（表19）、日本人被験者においてSU剤+BG剤併用群の方がSU剤単独併用群よりも高かったが、最終観測時のHbA_{1c}値が、SU剤単独併用群では約7

～8%、SU剤+BG剤併用群では約5～7%の値を達成しており、SU剤+BG剤併用群でより大きくHbA_{1c}が改善したことが原因と考えられる。実際の医療現場においては、低血糖の発現状況は患者個々で異なるため、患者の状態に応じて本薬の投与量を調節するとともに、併用するOHAの投与量及び投与スケジュールの調整が必要であると考ええる。よって、用法・用量に関連する使用上の注意において、OHAから本薬に変更する場合及びOHAと併用する場合には、投与にあたっては低用量から開始するなど、本薬の作用特性を考慮の上投与する旨、また、OHAの投与量及び投与スケジュールの調整が必要になる旨を記載し、注意喚起を行うことを考えている。

表 18 日本人と韓国人における投与群ごとの全ての症候性低血糖の発現頻度及び発現率 (HMR1964A/3102 試験)

		日本人			韓国人		
		本薬+OHA群	本薬単独群	OHA単独群	本薬+OHA群	本薬単独群	OHA単独群
投与後 1ヵ月目	対象例数	67	65	66	63	62	64
	発現頻度% (発現例数)	37.3 (25)	16.9 (11)	6.1 (4)	46.0 (29)	33.9 (21)	9.4 (6)
	発現率	1.31	0.33	0.16	1.17	0.98	0.20
治験薬投与 期全体	対象例数	67	65	66	63	62	64
	発現頻度% (発現例数)	64.2 (43)	58.5 (38)	12.1 (8)	65.1 (41)	61.3 (38)	17.2 (11)
	発現率	1.03	0.58	0.19	0.96	0.90	0.10

発現率=365.25 (日) / 12 × 発現件数 / 対象期間 (日)

表 19 日本人と韓国人におけるOHAごとの全ての症候性低血糖の発現頻度及び発現率 (HMR1964A/3102 試験)

		日本人		韓国人	
		SU剤	SU剤+BG剤	SU剤	SU剤+BG剤
投与後 1ヵ月目	発現頻度% (発現例数)	22.7 (5/22)	44.4 (20/45)	44.4 (4/9)	46.3 (25/54)
	発現率	0.59	1.67	1.21	1.17
治験薬投与 期全体	発現頻度% (発現例数)	59.1 (13/22)	66.7 (30/45)	77.8 (7/9)	63.0 (34/54)
	発現率	0.76	1.16	0.92	0.96

発現率=365.25 (日) / 12 × 発現件数 / 対象期間 (日数)

BG剤 ビグアナイド系薬剤

機構は、インスリン投与時には糖尿病の病型にかかわらず、低血糖の発現には十分留意する必要がある、特に類薬から本薬に切替えた場合や、本薬と併用する類薬又はOHAの種類や用量を変更した場合に低血糖の発現頻度が変動する可能性があることから、添付文書において注意喚起を行うことは必要と考える。加えて、製造販売後調査において低血糖の発現状況を確認する必要があると考える。

2) アレルギー関連事象について

機構は、本薬によるアレルギー関連事象の発現について、国内外の臨床試験成績及び海外製造販売後調査結果を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。成人第Ⅲ相試験併合データ (HMR1964A/3101試験、HMR1964A/3001/3011試験、HMR1964A/3004試験、HMR1964A/3006試験、HMR1964A/3102試験、HMR1964A/3002/3012試験及びHMR1964A/3005試験) における全身性アレルギー反応 (即時型過敏及びアナフィラキシー反応、又は過敏反応) の有害事象発現頻度は、併合本薬群で10.1% (225/2222例)、併合対照群で11.3% (188/1659例) であった。副作用発現頻度は、併合本薬群0.4% (9/2222例)、併合対照群0.1% (1/1659例) であり、いずれも軽度又は中等度の事象であった。国内HMR1964A/3101試験における全身性アレルギー反応の有害事象発現頻度は、本薬群8.3% (11/132例)、リスプロ群13.3% (18/135例) であった。国内 HMR1964A/3102試験では同

様に、本薬+OHA群10.4% (7/67例)、本薬単独群4.6% (3/65例)であり、両試験の全ての事象において本薬との因果関係は否定された。以上より、国内において本薬投与の際に本薬に起因した全身性アレルギー反応の有害事象が多発する可能性は否定できると判断したが、類薬と同様に添付文書の重大な副作用の項にショック、アナフィラキシー様症状について記載し注意喚起を行う。また、製造販売後調査においてアレルギー関連事象の発現状況を検討し、当該結果を速やかに医療現場へ情報提供する予定である。

機構は、回答を了承した。

3) 抗インスリン抗体産生について

機構は、抗インスリン抗体産生が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。1型糖尿病患者を対象にしたHMR1964A/3101試験及びHMR1964A/3001/3011試験において、ヒトインスリンに対する交差抗体価、ヒトインスリン特異抗体価、本薬特異抗体価及びリスプロ特異抗体価を測定し、また、2型糖尿病患者を対象にしたHMR1964A/3102試験及びHMR1964A/3002/3012試験において、ヒトインスリンに対する交差抗体価、本薬特異抗体価及びリスプロ特異抗体価を測定した。抗インスリン抗体価の推移について(表20)、交差抗体価及びヒトインスリン特異抗体価はいずれの試験においても大きな変化は認められず、ヒトインスリン特異抗体価はわずかに低下し、リスプロ特異抗体価はほとんど変化しなかった。本薬特異抗体価については、HMR1964A/3101試験及びHMR1964A/3001/3011試験でわずかに上昇したが、HMR1964A/3102試験及びHMR1964A/3002/3012試験ではほとんど変化しなかった。

抗体価の変化が本薬の有効性に及ぼす影響については、交差抗体価の変化量とHbA_{1c}又はGHbの変化量、もしくは1日インスリン投与量との間に相関性は認められなかった。安全性に及ぼす影響については、交差抗体価の変化量と安全性プロファイルを検討したところ、交差抗体価の変化量が95%点より上昇した症例においても特段問題となるような有害事象及び低血糖の発現頻度の増加は認められなかった。以上より、確認されたインスリン抗体価の変化は、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと考える。

表 20 成人第Ⅲ相試験(HMR1964A/3101 試験、HMR1964A/3001/3011 試験、HMR1964A/3102 試験及び HMR1964A/3002/3012 試験)における抗インスリン抗体価の推移 (ITT 集団)

試験 (投与期間)	抗インスリン抗体価	交差抗体価		ヒトインスリン 特異抗体価		本薬及びリスプロ 特異抗体価*	
		本薬群	リスプロ 群	本薬群	リスプロ 群	本薬群	リスプロ 群
国内 HMR1964A/3101 試験 (28 週間)	投与開始時の中央値	0.595	0.655	0.240	0.170	0.060	0.270
	最終観測時の変化量	-0.020	-0.110	-0.055	-0.040	0.010	0.000
海外 HMR1964A/3001/3011 試験 (52 週間)	投与開始時の中央値	0.700	0.880	0.250	0.110	0.080	0.270
	最終観測時の変化量	-0.210	-0.260	-0.100	-0.060	0.060	-0.010
国内 HMR1964A/3102 試験** (16 週間)	投与開始時の中央値 最終観測時の変化量	本薬 +OHA 群	本薬群	本薬 +OHA 群	本薬群	本薬 +OHA 群	本薬群
		0.100	0.120	0.070	0.060	0.030	0.030
		0.040	0.045	0.000	0.000	0.010	0.040
海外 HMR1964A/3002/3012 試験 (52 週間)	投与開始時の中央値 最終観測時の変化量	本薬群	RHI 群	本薬群	—	本薬群	—
		0.130	0.200	0.140	—	0.070	—
		0.030	0.060	-0.040	—	0.000	—

単位 %B/T (結合量/総量) * 本薬群では本薬特異抗体価、リスプロ群ではリスプロ特異抗体価を示す

** 日本人のみのデータ (韓国人を除く)

RHI 速効型ヒトインスリン

機構は、国内外の臨床試験において、抗インスリン抗体産生が本薬の有効性及び安全性に特段の影響を及ぼさなかったとした申請者の説明は理解するが、日本人患者において28週間を超えて本薬が投与されたときの抗体産生に関する情報がないことから、製造販売後調査において抗体産生に関する情報を収集する必要があると考える。

4) 長期投与時の安全性について

機構は、日本人における長期投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。成人1型糖尿病患者については、表21に示したように、国内 HMR1964A/3101 試験及び海外 HMR1964A/3001 試験について、全ての有害事象、重篤な有害事象、全ての副作用及び重篤な副作用の発現頻度を検討したところ、投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。また、HMR1964A/3001 試験の継続試験である HMR1964A/3011 試験においても、継続投与期 (27 週～52 週) での有害事象発現頻度は、HMR1964A/3001 試験と比較して両群ともに減少していた。2 型糖尿病患者については、表 22 に示したように、HMR1964A/3102 試験 (投与期間 16 週間)、HMR1964A/3002/3012 試験 (投与期間合計 52 週間) における本薬の時期別の有害事象、重篤な有害事象、副作用及び全ての症候性低血糖の発現頻度については、全ての症候性低血糖の発現頻度が本薬+OHA 群でわずかに高かったのみで、日本人、韓国人及び外国人 (韓国人以外) との間に大きな差は認められなかった。また、外国人において、本薬の長期投与によりこれらの発現頻度が高くなる傾向はなく、OHA の有無による差が小さかった。以上より、外国人2型糖尿病患者と同様に、日本人2型糖尿病患者においても本薬の長期投与時の安全性は示されたと考える。

表 21 成人1型糖尿病患者における有害事象及び副作用の発現頻度 (HMR1964A/3101 試験、HMR1964A/3001 試験、HMR1964A/3011 試験) (ITT 集団)

	HMR1964A/3101 試験		HMR1964A/3001 試験		HMR1964A/3011 試験	
	28 週間		26 週間		HMR1964A/3001 試験から継続して計 52 週間	
	本薬群 n=132	リスプロ群 n=135	本薬群 n=339	リスプロ群 n=333	本薬群 n=339	リスプロ群 n=333
有害事象全体	75.0 (99)	80.0 (108)	64.6 (219)	61.6 (205)	72.3 (245)	68.8 (229)
重篤な有害事象	7.6 (10)	5.9 (8)	16.2 (55)	12.6 (42)	22.1 (75)	16.5 (55)
副作用	9.1 (12)	6.7 (9)	15.9 (54)	12.6 (42)	19.2 (65)	16.5 (55)
重篤な副作用	6.8 (9)	4.4 (6)	11.5 (39)	8.7 (29)	14.5 (49)	11.4 (38)

発現頻度 % (発現例数)

重篤な有害事象として報告された低血糖は全て副作用として扱った

表22 成人2型糖尿病患者における有害事象、副作用及び全ての症候性低血糖の発現頻度 (HMR1964A/3102試験及びHMR1964A/3002/3012試験)

	時期	HMR1964A/3102 試験 (16 週間)				HMR1964A/3002/3012 試験 (計 52 週間)	
		日本人		韓国人		外国人	
		本薬単独群	本薬+OHA 群	本薬単独群	本薬+OHA 群	本薬+NPH 群	本薬+NPH+OHA 群
有害事象全体	1~16 週	78.5 (51/65)	76.1 (51/67)	45.2 (28/62)	46.0 (29/63)	68.4 (130/190)	68.6 (168/245)
	17~26 週	—	—	—	—	38.2 (68/178)	47.3 (112/237)
	27~52 週	—	—	—	—	54.8 (91/166)	63.3 (145/229)
重篤な有害事象	1~16 週	3.1 (2/65)	3.0 (2/67)	1.6 (1/62)	11.1 (7/63)	12.6 (24/190)	6.5 (16/245)
	17~26 週	—	—	—	—	3.9 (7/178)	5.9 (14/237)
	27~52 週	—	—	—	—	12.0 (20/166)	9.6 (22/229)
副作用	1~16 週	6.2 (4/65)	6.0 (4/67)	9.7 (6/62)	6.3 (4/63)	7.9 (15/190)	6.1 (15/245)
	17~26 週	—	—	—	—	0.6 (1/178)	3.4 (8/237)
	27~52 週	—	—	—	—	3.6 (6/166)	2.6 (6/229)
全ての症候性低血糖	1~16 週	58.5 (38/65)	64.2 (43/67)	61.3 (38/62)	65.1 (41/63)	64.7 (123/190)	72.2 (177/245)
	17~26 週	—	—	—	—	39.3 (70/178)	48.5 (115/237)
	27~52 週	—	—	—	—	52.4 (87/166)	48.9 (112/229)

発現頻度 % (発現例数/対象例数)

機構は、臨床試験では1型、2型糖尿病ともに安全性について国内外で大きな差は認められておらず、致死的な副作用も生じていないことから、日本人における本薬の長期投与時の安全性について大きな問題はないと判断した。なお、表21において1型糖尿病患者を対象とした国内外の3試験ともに本薬群での重篤な有害事象及び副作用の発現頻度がリスプロ群と比べてやや高い傾向にあることも踏まえ、製造販売後調査において本薬の長期投与時の安全性について確認する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

機構は、本薬の位置付け及び対象患者は類薬(リスプロ及びアスパルト)と同様であり、また、患者の状態に応じて投与量が調節されることも同様であることから、医療現場での誤解が生じることがないように、類薬と同様にOHAとの併用について用法・用量に記載せず、また、

小児の用法・用量を設定しないこと（「通常、成人では（以下略）」と記載）が適切と考える。以上のことを踏まえ、用法・用量に小児及び OHA との併用を含めることの適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は血糖値の推移をみながら投与量を調節していくもので、用法・用量において成人と小児を分けて記載することに意味がないことを考慮し、「成人及び小児」を削除する。また、OHA については既承認のいずれのヒトインスリンにおいても、用法・用量欄での記載はなく、医療現場での誤解を避けるため記載を削除する。

機構は、OHA との併用を削除することについては適切と考える。しかしながら、成人及び小児を用法・用量から削除するとの申請者の説明については、成人及び小児ともに削除するよりも、類薬と同様に小児のみを削除して「通常、成人では（以下略）」とすることが適切と考えるが、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したい。

1) 投与タイミングについて

申請者は、本薬の用法・用量を「通常、1回2～20単位を毎食直前又は毎食直後に（以下略）」と設定している。

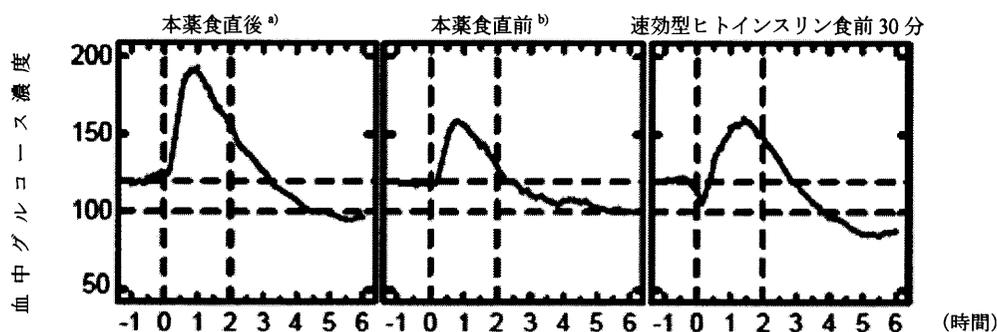
機構は、以下のように考える。糖尿病治療では、合併症の発症進展抑制のために厳格な血糖コントロールを目指しており、本薬の役割として HbA_{1c} の改善のみならず食後高血糖の是正も重要である。しかしながら、海外 HMR1964A/3004 試験において、本薬食直前群と食直後群との間で、朝食及び夕食の2時間後における血糖値（速効型ヒトインスリン食前群との差）は、治験薬投与期を通じ一貫して食直前群の方が食直後群より低く、表 23 に示すように、最終時点で本薬食直後群と食直前群との間に大きな差がみられる。また、海外 HMR1964A/1008 試験の本薬単回皮下投与時の食後血糖プロファイルにおいて、本薬食直前投与時と速効型ヒトインスリン食前投与時では血糖の上昇が抑えられているが、本薬食直後投与時では血糖の上昇が大きいことが示されている（図 2）。以上を踏まえると、本薬の食直後投与によって食直前投与と同様に血糖コントロールが可能とは判断できないことから、食直後投与を食直前投与と同様に本薬の用法に設定することは適当ではなく、本薬の用法から食直後投与を削除することが適当と考えるが、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したい。

表 23 最終観測時における朝食及び夕食前後の血糖値の比較（HMR1964A/3004 試験）

	本薬食直後群 －速効型ヒトインスリン食前群*		本薬食直前群 －速効型ヒトインスリン食前群*		本薬食直後群 －食直前群*	
	直前	2時間後	直前	2時間後	直前	2時間後
朝食時 (mmol/L)	0.00	-0.55	-0.25	-1.31	0.25	0.76
夕食時 (mmol/L)	0.47	-0.47	0.58	-1.13	-0.10	0.66

注) 血糖値の換算：mg/dL=mmol/L×18

* 共分散分析による調整平均の群間差



a) 食後 15 分、b) 食前 2 分以内

図2 1型糖尿病患者における投与タイミングと血中グルコース濃度の関係 (HMR1964A/1008 試験)

2) 他の追加インスリンからの変更時の用量について

申請者は、他の追加インスリンから本薬へ変更した際の本薬の用量について、以下のように説明している。

速効型ヒトインスリンからの変更については、外国人健康成人対象持続静脈内投与試験（定常状態における検討）（HMR1964A/1016試験）において、本薬及び速効型ヒトインスリンを同じ投与量で静脈内投与したときに、定常状態でのグルコース利用量及び総グルコース利用量は同様であった。超速効型インスリンアナログからの変更については、1型糖尿病患者を対象とした有効性を評価するための試験においては、変更時の本薬の開始用量を原則として導入期終了時の追加インスリンと同単位としたところ、国内HMR1964A/3101試験において、1日の合計インスリン、追加インスリン及び基礎インスリン投与量は、リスプロから本薬への変更前後でいずれもほとんど変化せず、良好な血糖コントロールが得られた。したがって、速効型ヒトインスリンと超速効型インスリンアナログのいずれにおいても、同単位で本薬への変更が可能であると判断した。しかしながら、類薬の添付文書と同様に、本薬の添付文書の重要な基本的注意の項に、類薬から本薬への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある旨を記載し注意喚起を行うこととしている。

機構は、申請者の注意喚起の方法に問題はないと判断し、回答を了承した。

(6) 特別な背景を有する患者集団について

1) 高齢者について

申請者は、高齢者における本薬の低血糖リスクについて、以下のように説明している。

成人1型糖尿病患者を対象とした臨床試験での65歳以上の被験者の割合は、HMR1964A/3101試験では本薬群6.1% (8/132例)、リスプロ群3.0% (4/135例)、HMR1964A/3001試験では本薬群1.5% (5/339例)、リスプロ群2.1% (7/333例)、HMR1964A/3004試験では本薬食直前群3.1% (9/286例)、本薬食直後群2.0% (6/296例)、速効型ヒトインスリン食前群2.2% (6/278例)と、65歳以上の被験者の割合が少なかったが、全ての症候性低血糖及び重症低血糖の発現頻度については、65歳以上と65歳未満で層別化しても大きな違いはみられなかった (表24)。

表24 1型糖尿病患者における症候性低血糖の発現頻度 (HMR1964A/3101試験、HMR1964A/3001試験及びHMR1964A/3004試験)

	HMR1964A/3101 試験		HMR1964A/3001 試験		HMR1964A/3004 試験		
	本薬群	リスプロ群	本薬群	リスプロ群	本薬食直前群	本薬食直後群	速効型ヒトインスリン食前群
解析対象例数	132	135	339	333	286	296	278
全ての症候性低血糖							
65歳未満	93.5 (116/124)	85.5 (112/131)	87.1 (291/334)	82.5 (269/326)	82.3 (228/277)	83.8 (243/290)	82.0 (223/272)
65歳以上	87.5 (7/8)	100.0 (4/4)	100.0 (5/5)	71.4 (5/7)	66.7 (6/9)	83.3 (5/6)	83.3 (5/6)
重症低血糖							
65歳未満	7.3 (9/124)	4.6 (6/131)	11.4 (38/334)	8.6 (28/326)	8.3 (23/277)	8.3 (24/290)	10.3 (28/272)
65歳以上	0 (0/8)	0 (0/4)	0 (0/5)	14.3 (1/7)	11.1 (1/9)	16.7 (1/6)	0 (0/6)

発現頻度% (発現例数/対象例数)

2型糖尿病患者については、HMR1964A/3102試験の日本人被験者において、全ての症候性低血糖は、本薬単独群及びOHA単独群では65歳以上の被験者の方が65歳未満の被験者より発現頻度が高かったが、本薬+OHA群では65歳未満と65歳以上の間に大きな差は認められなかった(表25)。夜間低血糖は、OHA単独群を除いて65歳以上の被験者での発現頻度が高かったが、重症低血糖はいずれの群でも認められなかった。

表25 日本人2型糖尿病患者における症候性低血糖の発現頻度 (HMR1964A/3102試験)

	65歳未満			65歳以上		
	本薬+OHA群 n=43	本薬単独群 n=45	OHA単独群 n=36	本薬+OHA群 n=24	本薬単独群 n=20	OHA単独群 n=30
全ての症候性低血糖	62.8 (27)	51.1 (23)	8.3 (3)	66.7 (16)	75.0 (15)	16.7 (5)
重症低血糖	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
夜間低血糖	7.0 (3)	2.2 (1)	0.0 (0)	20.8 (5)	5.0 (1)	0.0 (0)

発現頻度% (発現例数)

以上の結果から、65歳以上の高齢者に対する本薬の低血糖リスクについては問題ないと考えられる。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く低血糖を来しやすいとされることから、類薬と同様に、本薬の添付文書の「高齢者への投与」の項に、低血糖が起こりやすい用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与する旨を記載し注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の注意喚起の方法に問題はないと判断し、回答を了承した。なお、日本人高齢者における本薬の投与経験は少なく、かつ高齢の1型糖尿病患者は極めて少ないことから、製造販売後調査において、高齢者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考える。

2) 小児について

機構は、本薬の小児糖尿病患者を対象とした国内臨床試験成績がないことから、本薬の小児糖尿病患者に対する有効性及び安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本では小児1型糖尿病の発症率は低く (The DIAMOND Project Group. 1990-1999. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 857-866.)、18歳未満の1型糖尿病の有病率は1~2人/1万人と推定されており (Kitaoka H & Hanafusa T, 日本臨床 2001; 59 Suppl 8: 214-222)、国内で小児1型糖尿病患者を対象とした比較対照試験を実施することは困難である。成人との相違点として、小児では患者背景や成長・発育に伴う生理機能及び心理精神構造の変化に対応し

た治療が基本とされ、血糖値、HbA_{1c}の管理目標が年代別に設定されていることが挙げられる。しかしながら、膵β細胞の破壊性病変によるインスリン依存状態であること、患者ごとにインスリンの投与量を調節して用いられることについては成人と変わらない。本薬の小児に対する有効性については、外国人小児1型糖尿病患者を対象としたHMR1964A/D3001試験において、リスプロ群に対する本薬群の非劣性が検証されている。安全性についても、リスプロ群と比較して大きな違いはなく、臨床上問題となる有害事象は認められなかった。以上より、HMR1964A/D3001試験と国内外の成人1型糖尿病患者を対象とした試験における本薬の有効性及び安全性が同様であったこと、及び本薬の投与量は小児においても成人と同様に患者ごとに調節されることから、日本人小児糖尿病患者に対する本薬の有効性及び安全性は類薬と同様と考えられる。なお、日本人小児1型糖尿病患者における本薬の使用経験がないため、小児1型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査の実施を検討する予定である。

機構は、外国人小児1型糖尿病患者を対象としたHMR1964A/D3001試験において、リスプロに対する本薬の非劣性が検証されているが、日本人小児1型糖尿病患者での本薬の使用経験はなく、小児では成長・発育に応じて治療目標の変更を必要とする点で成人と異なることから、添付文書の「小児等への投与」の項において、類薬と同様に、成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うなどして投与する旨を記載することに加え、国内での使用経験がない旨を記載する必要があると考える。なお、小児1型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査を実施するとして申請者の説明は妥当であり、当該調査において本薬の小児における安全性及び有効性について情報収集する必要があると考える。

3) 腎機能障害患者について

機構は、日本人の腎機能障害患者に対する本薬の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。腎機能障害の程度が異なる非糖尿病成人を対象としたHMR1964A/1011試験において安全性及び忍容性の評価を行ったところ、特に問題となる有害事象は観察されず、腎機能障害を有する非糖尿病成人における忍容性が確認された。このことは、本薬の薬物動態が腎機能障害により変化しないことから裏付けられる。なお、添付文書には、類薬と同様に、慎重投与の項に「重篤な肝又は腎機能障害」を記載し注意喚起を行う予定である。

機構は、回答を了承した。

(7) 製造販売後調査の計画について

機構は、本薬の製造販売後調査の計画について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の製造販売後調査として、1型又は2型糖尿病患者1000例を目標とした観察期間24週間の使用成績調査、1型又は2型糖尿病患者100例を目標とした観察期間52週間の長期使用に関する特定使用成績調査、及び小児1型糖尿病患者(17歳以下)30例を目標とした観察期間24週間の特定使用成績調査を計画している。なお、日本人のポータブルインスリン用輸液ポンプ使用症例のデータがないため、使用成績調査において10

例を目標とし、本薬の安全性及び有効性の情報を収集する予定である。

機構は、低血糖、注射部位反応、アナフィラキシー反応、抗体産生等を含めた本薬の長期使用時の安全性について検討することに加えて、本薬の使用経験のない日本人小児糖尿病患者、ポータブルインスリン輸液ポンプ使用患者、本薬の使用経験が少ない高齢1型糖尿病患者等を含め、本薬の1型及び2型糖尿病患者における長期使用時の有効性を個別に解釈できるような製造販売後調査の計画を検討する必要があると考える。なお、機構は、適切な症例数、調査項目も含め、当該調査の詳細について申請者に更なる検討を求めているところである。

(8) その他

機構は、インスリン製剤販売名命名の取扱いについて（平成20年3月31日 薬食審査発第0331001号、薬食安発第0331001号）に基づき、販売名の適切性について申請者に確認を求めた。

申請者は、上記通知に基づき、販売名を以下のように変更すると説明した。

アピドラ注カート 300→アピドラ注カート

アピドラ注オブチック 300→アピドラ注オブチック

アピドラ注ソロスター300→アピドラ注ソロスター

アピドラ注バイアル 1000→アピドラ注 100 単位/mL

（下線部削除又は変更）

機構は、変更予定の販売名について大きな問題はないと考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、提出された資料に基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機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1、5.3.3.2 及び 5.3.5.1）に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において治験責任医師が作成した一部の治験分担医師の指名リストが治験期間を通じたものになっていないこと、一部の原資料（心電図チャート）が保存されていない症例、原資料と症例報告書の不整合（症例報告書への記載漏れ）、治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与開始量の不遵守、選択基準の不遵守等）が認められた。治験依頼者において上記の治験分担医師の指名に係る事項及び原資料と症例報告書の不整合に関しモニタリング手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難いが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬のインスリン療法が適応となる糖尿病に対する有効性は示されていると判断する。また、安全性については特段の問題はないが、低血糖、注射部位反応、アナフィラキシー反応、抗体産生等を含め、長期使用時の安全性を製造販売後調査において検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬のインスリン療法が適応となる糖尿病を効能・効果として承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 21 年 2 月 13 日

1. 申請品目

〔販売名〕	①アピドラ注カート、②アピドラ注オプチック、③アピドラ注ソロスター、④アピドラ注 100 単位/mL ²⁹
〔一般名〕	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）
〔申請者〕	サノフィ・アベンティス株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 6 月 27 日

2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）で以下の点について検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1.及び2.(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）用法・用量について

機構は、本薬の位置付け及び対象患者は類薬（リスプロ及びアスパルト）と同様であり、また、患者の状態に応じて投与量が調節されることも同様であることから、医療現場での誤解が生じることがないように、類薬と同様に経口血糖降下剤との併用及び小児については用法・用量に設定しないことが適切と考えた。この機構の判断は、専門委員により支持された。投与タイミングについては、海外 HMR1964A/3004 試験において、朝食及び夕食の 2 時間後における血糖値（速効型ヒトインスリン食前群との差）は、治験薬投与期を通じ一貫して食直前群の方が食直後群より低く、最終時点で本薬食直後群と食直前群との間に大きな差がみられた。また、海外 HMR1964A/1008 試験における本薬単回皮下投与時の食後血糖プロファイルについて、本薬食直前投与時と速効型ヒトインスリン食前投与時では血糖の上昇が抑えられているのに対し、本薬食直後投与時では血糖の上昇が大きく、本薬の食直後投与を食直前投与と同様な位置づけとして用法・用量において設定することは妥当ではないと判断し、機構は、本薬の用法については、類薬と同様に毎食直前投与とすることが適切と考えた。この機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ機構は、用法・用量について再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の用法・用量を以下のように変更するとともに食直後投与に関する臨床試験成績については、添付文書の臨床成績及び薬物動態欄並びに他の情報提供資材を通じて医療現場に提供すると回答した。

（変更後）

²⁹ インスリン製剤販売名命名の取扱いについて（平成 20 年 3 月 31 日 薬食審査発第 0331001 号、薬食安発第 0331001 号）を踏まえ、申請時の販売名が変更された。

①②

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

③

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

④

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。

機構は、変更後の用法・用量及び情報提供内容に問題はないと判断し、回答を了承した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、本薬の使用経験のない日本人小児糖尿病患者、ポータブルインスリン用輸液ポンプ使用患者、本薬の使用経験が少ない高齢1型糖尿病患者等を含め、本薬の1型及び2型糖尿病患者における長期使用時の有効性を個別に評価できるように製造販売後調査の計画を検討する必要があり、また、低血糖、注射部位反応、アナフィラキシー反応、抗体産生等を含めた長期使用時の安全性について検討する必要があると考える。この機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、専門委員よりポータブルインスリン用輸液ポンプを使用した際の閉塞等の不具合についても情報収集することが望ましいとの意見が出された。機構は、以上の内容を踏まえた製造販売後調査実施計画書（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示した上で、以下のように説明した。日本人における使用実態下での安全性データを得ることを目的として、使用成績調査、長期使用に係る特定使用成績調査及び小児に対する特定使用成績調査を実施する。使用成績調査（観察期間：24週間）では、安全性解析対象症例として1000例（ポータブルインスリン用輸液ポンプ使用例10例以上）を目標症例数とし、1型糖尿病患者の症例数の目安は100例とする。長期使用に係る特定使用成績調査（観察期間：52週間）では、安全性解析対象症例として100例を目標症例数とする。小児に対する特定使用成績調査（観察期間：24週間）では、安全性解析対象症例として30例を目標症例数とする。これらの調査における調査項目として、臨床経過（HbA_{1c}、空腹時血糖値、食後血糖値等）、臨床検査値、有害事象（低血糖症等）、抗インスリン抗体等を予定している。また、ポータブルインスリン用輸液ポンプを使用している患者においては、カ

テーター閉塞の有無及び頻度、注入部位障害の有無等も調査項目とする。

機構は、製造販売後調査実施計画書（案）に大きな問題はないと判断し、回答を了承した。

（3）審査報告（1）の訂正について

審査報告（1）について、誤記や内容をより適切に表現するために、以下の通り記載の一部を訂正する。なお、本記載内容の変更は、本剤の評価に影響しないと判断する。

訂正箇所は以下の通り。

22 頁下から 1 行目 腸内容物以外ので→腸内容物以外の

33 頁上から 20 行目 INS-T₂₀%AUC（幾何平均）→INS-T₂₀%AUC（平均値）

同頁上から 20～21 行目 45.7 分、56.8 分及び 83.7 分→41.5 分、49.6 分及び 71.1 分

43 頁脚注 7 重症低血糖以外の症候性低血糖は有害事象としない。→削除

51 頁上から 4 行目 -1.35 %→-1.35 単位

同頁上から 7 行目 -2.38 %→-2.38 単位

53 頁下から 14 行目 （原因不明の死亡）→（原因不明の死亡：単独での登山中の死亡）

55 頁表 15 投与開始時からの変化量（中央値）26 週時リスプロ群解析症例数（281）→（272）

64 頁表 23 本薬食直後群－食直前群*→本薬食直後群－本薬食直前群*

68 頁上から 4 行目 ポータブルインスリン輸液ポンプ→ポータブルインスリン用輸液ポンプ

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量の記載を整備した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】 インスリン療法が適応となる糖尿病

【用法・用量】 ①②

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

③

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

④

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又

は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。