

衛研発 第 2375 号
平成 13 年 4 月 10 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

販売名 インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、ヒューマログ注バイアルU-100、
 ヒューマログ注カート、ヒューマログ注キット

一般名 インスリンリスプロ（遺伝子組換え）

申請者名 日本イーライリリー株式会社

申請年月日 平成 11 年 9 月 28 日

薬効分類名 249（その他のホルモン剤）

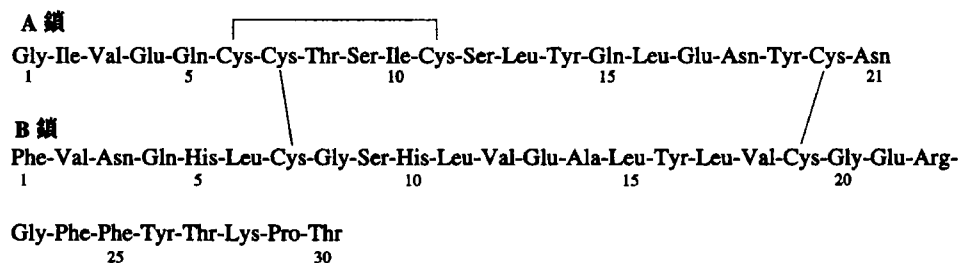
申請区分 新有効成分含有医薬品 1-（1）

化学構造式

分子式 $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

分子量 5,807.66

構造式



化学名

（日本名）ヒトプロインスリンの、B鎖28位のプロリンをリジンに、B鎖29位のリジンをプロリンに置換する変異を導入した化学合成遺伝子を作製し、この化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で産生される

して得られる51個のアミノ酸残基（ $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ ；分子量：5,807.66）からなるポリペプチド。

（英名） polypeptide consisting of 51 amino acid residues ($C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$; molecular weight: 5,807.66), yielded by
produced in a recombinant cell by expression of a chemically synthesized gene with the mutation

equivalent to substitution for proline at B chain 28 by lysine and substitution for lysine at B chain 29 by proline in human proinsulin

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 13 年 4 月 10 日作成

販売名 インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、ヒューマログ注バイアルU-100、ヒューマログ注カート、ヒューマログ注キット
一般名 インスリンリスプロ（遺伝子組換え）
申請者名 日本イーライリリー株式会社
申請年月日 平成 11 年 9 月 28 日

審査結果

有効性について

提出された資料から本剤の「インスリン療法が適応となる糖尿病」に対する有効性が示されていると判断した。

安全性について

従来 of インスリン製剤から本剤への切り換え時の低血糖発現に対する注意喚起がなされたことから、本薬の安全性は確保されたと判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

効能・効果 インスリン療法が適応となる糖尿病

[効能・効果に関連する使用上の注意]

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常、尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

用法・用量 ヒューマログ注カート、ヒューマログ注キット

本剤は、持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに投与回数を増やす。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

ヒューマログ注バイアルU-100

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、持続型インスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤は、速効型インスリン製剤に比べ、皮下からより迅速に吸収され、血糖降下作用は同等（本剤1モルと速効型インスリン製剤1モルは、同等の血糖降下作用を有する）である。したがって、その作用の発現はより速やかで作用持続の時間が短い（投与後約5時間まで）ので、速効型インスリン製剤（通常食事の30分前に投与）と異なり食直前（15分以内）に投与を行うこと。

<投与時間>

	食前
本剤	15分以内
速効型インスリン製剤	30分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態（「薬物動態」1.血清中濃度、血糖値の項参照）を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。持続型インスリン製剤を併用している患者では、持続型インスリン製剤の投与量及び投与スケジュールの調節が必要となる場合があるので注意すること。

審査報告（1）

平成 13 年 2 月 1 日

1. 申請品目

[販売名]	インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、ヒューマログ注、同キット、同バイアル U-100
[一般名]	インスリンリスプロ（遺伝子組換え）
[申請年月日]	平成 11 年 9 月 28 日
[申請者]	日本イーライリリー株式会社
[剤型・含量]	1 カートリッジ中インスリンリスプロ（遺伝子組換え）として 300 単位（ヒューマログ注、同キット）、1 バイアル中インスリンリスプロ（遺伝子組換え）として 1000 単位（ヒューマログ注バイアル U-100）を含有する。
[申請時の効能・効果]	インスリン療法が適応となる糖尿病
[申請時の用法・用量]	ヒューマログ注、同キット 本剤は、超速効型インスリンアナログである。 通常、食直前又は食直後に皮下注射するが、他のインスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。投与量は、患者の症状、検査所見、食事及びその他の生活習慣に応じて増減する。 ヒューマログ注バイアル U-100 本剤は、超速効型インスリンアナログである。 通常、食直前又は食直後に皮下注射するが、他のインスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。投与量は、患者の症状、検査所見、食事及びその他の生活習慣に応じて増減する。 必要に応じ持続皮下注入ポンプにより投与する。
[特記事項]	なし

2. 提出された資料及び審査の概略

イ. 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

本邦では現在 690 万人が糖尿病を患い、そのうち、インスリン製剤による治療を受けている患者は 50 万人いると報告されている。インスリン製剤としては近年では主として遺伝子組換えヒトインスリン製剤が使用されているが、これらの製剤ではヒトインスリンがフ

フェノール及び亜鉛の存在下で六量体を形成しているため、皮下から血中へ移行する際には二量体又は単量体に解離する必要がある。そのため皮下注射した場合、食後の血糖上昇に合わせるため食事 30～45 分前の投与が必要となっている。

インスリンリスプロ（以下リスプロ）は、ヒトインスリン分子内の B 鎖 28 位（Pro）と 29 位（Lys）を入れ替えることにより、皮下投与後において製剤中のフェノール性配位子が離れて六量体を不安定とし、単量体へ速やかに解離するようにした超速効型ヒトインスリンアナログである。その結果、リスプロでは食直前又は食直後投与が可能となり、食後血糖コントロール及び低血糖発現頻度の改善が期待される。

なお、リスプロは 1996 年に米国及び欧州で承認されており、現在では 80 カ国以上で承認されている。

ロ. 規格及び試験方法等に関する資料

リスプロは、ヒトインスリンの B 鎖 28 位のプロリンがリジンに、B 鎖 29 位のリジンがプロリンに置換された 51 個のアミノ酸残基からなる遺伝子組換えによって得られるポリペプチドである。ヒトプロインスリンの B 鎖 28 位及び 29 位にそれぞれ対応する

を導入した を作製し、この の によって される

を 、 ことにより、リスプロは製造される。

リスプロの製造に際して、発現ベクターは以下に示す方法によって作製された。

の において、 の

に を で し、 の遺

伝子を作製する。次いで、 の遺伝子の の

の を に変換し、

を作製し、 の に み、発現ベクターを調製している。

この発現ベクターを用いて を形質転換し、得られた種細胞からマスターセルバンク（MCB）及びワーキングセルバンク（WCB）が作製された。これらの工程に関して、MCB 及び WCB の調製方法、保存方法及び作製の際の試験方法並びに基準が設定されている。また WCB に関しては保存試験中の管理試験項目が設定されている。 の

を用いて 分析及び 分析などにより遺伝

的安定性が評価され、 ことが示されている。

リスプロは から構成される醗酵過程により製造される。醗酵終了後、 を した後、 することにより、 を含む を得る。 から 遺伝子産物に させて させ

る工程、から
した後、分子中のし、
工程、により精製
し、引き続き得られたを する工程、の各工程を経てインスリン
リスプロが精製される。これら醗酵及び精製工程に関して が設
定されている。

原薬の特性解析としては構造決定、物理的・化学的性質、免疫学的性質、生物学的性質、
強制分解生成物に関する分析が実施されている。即ち、
並びにの結果は、リスプロが、ヒトインスリンの B 鎖 28 位のプロリンがリ
ジンに、B 鎖 29 位のリジンがプロリンに置換された 51 個のアミノ酸残基からなるポリペ
プチドであることを支持し、また も
ことを示していた。リスプロの に関して
による構造解析並びに
などの が実施された。その結果、
は、
による を除いて、 ことが
明らかにされた。 としては、① の
が において していること、②リスプロの
の減少、③リスプロ中の
の環境の変化、 を反映すると推定される
の顕著な変化が認められている。

金属イオンを用いた溶液中のヒトインスリン及びリスプロの会合と解離の比較研究等か
ら、リスプロとヒトインスリンの会合過程が異なることが示された。即ち、リスプロは配
位子存在下ではヒトインスリンと同様 6 量体を形成するが、配位子非存在下ではリスプロ 6
量体は不安定であり、速やかに単量体へと移行することが明らかにされている。

及びその の生物活性
より検討した結果、 。この結果に
基づき、リスプロの比活性は 単位/mg と定義されている。

リスプロ原薬は、開発段階において醗酵工程、回収工程、酵素処理工程、精製工程の各
段階において製造方法に変更が加えられている。このため変更前後の製造方法によって得
られた原体（旧製法原薬及び新製法原薬）につき物理化学的性質が比較検討され、両者の
品質は同一であることが示されている。

リスプロ原薬の規格及び試験法として性状、確認試験
、純度試験

、乾燥減量、エンドトキシン、微生物限度、

及び定量法が設定されている。

製剤としてはバイアル、カートリッジ及びキットの 3 製剤が開発されている。バイアルとカートリッジは同一処方で充填量のみ異なる製剤であることから、共通の規格及び試験法が設定されており、またキット製剤は、カートリッジ製剤をペン型注射器に装着しただけのものであることから、カートリッジ製剤の規格が適用されている。製剤の規格及び試験法として性状、確認試験、
、純度試験

、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、
及び定量法が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、申請時概要及び申請書の製造方法に関する記載は、リスプロが適切に製造され、品質の恒常性が維持されているかを判断するために十分でなかったため、発現ベクターの構築方法、MCB 及び WCB の特性解析試験とセルバンク作成時の基準並びに醗酵及び精製工程に関して、記載の修正を求めた。申請者は指摘に応じて製造方法に関する概要の記載を修正するとともに、対応する申請書の箇所を変更した。審査センターは申請書の事項で十分にリスプロの品質の恒常性を保つことができるか否かを審査中である。また、精製工程において、リスプロの
工程に代替工程が設定されているので、代替工程を選択する基準とその妥当性を尋ねた。これに対し、申請者は代替工程は計画のみで、実際の検討は行われていないことから、代替工程に関する事項を削除すると回答した。

審査センターは、原薬及び製剤の
、
に関して、実測値から判断する限りより厳格な基準を設定することが可能であると想定されたので、規格設定変更が可能かを考察を求めた。これに対して申請者は実生産における旧製法原薬
ロット及び新製法原薬
ロットの統計解析を行い、算出された規格値の
許容範囲並びに安定性試験
保存時における規格値の変化の
から現行の規格は適切に設定されていると主張した。

審査センターはこれらの回答及び規格値が適切に設定されているかを審査中である。

ハ. 安定性に関する資料

旧製法原薬に関しては長期保存試験
、加速試験
及び
強制分解試験

が実施された。長期保存試験では、
が増加したものの、その他の試験項目に関しては殆ど変化を認めず、安定であることが示され、
加速試験においても

等の僅かな増加を認めたものの、品質は規格を満たしており安定であった。

一方、新製法原薬に関しても長期保存試験
、加速試験
が実施されている。
までの長期保存試験では
に変動を認めたもの

の、その他の試験項目に関してはほとんど変化を認めず安定であることが示された。また加速試験においても、いくつかの試験項目において若干の変動を認めたものの、その変化の程度は旧製法原薬と同程度であった。申請者は、これらの結果から新製法原薬も旧製法原薬と同程度の安定性を有しており、
で保存するとき、
は安定であると
考えられると結論している。なお、新製法原薬の
までの長期保存試験が現在継続中
である。

バイアル製剤に関する安定性試験は長期保存試験
、加速
試験
、苛酷試験

が、カートリッジ製剤に関しては長期保存試験
、加速試験
、苛酷試験
が実施さ

れた。バイアル製剤及びカートリッジ製剤は長期保存試験において

に僅かな増加等を認めたものの安定であり、また加速試験においても上記項目に関して値の増加を認めたものの規格の範囲内であった。これらの結果から申請者は遮光条件下 2~8℃で 2 年間安定であると結論している。

審査センターは、安定性試験について審査中である。

ニ. 毒性に関する資料

単回投与毒性は皮下投与においてラット (10U/kg)、イヌ (2U/kg) で、静脈内投与においてラット (10U/kg)、イヌ (0.1U/kg) で検討されており、いずれも死亡動物は認められていない。

反復投与毒性もラット及びイヌを用いて検討されている。ラットでは 1 カ月、6 カ月及び 1 年間の皮下投与試験が実施されており、いずれの試験においても最高投与量まで臓器毒性は観察されず、無毒性量はそれぞれ、3、20 及び 200U/kg/日を超えるものと判断されている。なお、ラット 1 年間皮下投与試験において中和抗体は検出されなかった。イヌでは 1 カ月及び 1 年間の皮下投与試験が実施されている。両試験において低血糖に起因すると考えられる心電図の変化が認められているが、臓器毒性は最高投与量まで観察されず、無毒性量はいずれも 2U/kg/日を超えるものと判断されている。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて皮下投与で実施されている。雄ラットの授胎能については、6 カ月間皮下投与試験の雄動物を用いて検討されており、最高投与量の 20U/kg/日まで影響は認められていない。ラット胎児検査を含む一世代試験では、F₀ 及び F₁ 世代の生殖能には最高投与量の 20U/kg/日まで影響は認められなかったが、20U/kg/日投与群では、胎児 (F₁) 体重の低値及び矮小児数の増加が認められ、F₁ 動物の聴覚性驚愕反応試験においても反応の増強が観察され、胎児毒性に関する無毒性量は 5U/kg/日と判断されている。催奇形性作用は認められていない。ウサギの器官形成期投与試験では、最高投与量の 0.75U/kg/日まで母動物及び胎児に何ら影響は認められていない。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、

マウスを用いた小核試験、不定期 DNA 合成試験及び培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施されており、いずれも陰性の結果が得られている。

抗原性試験はサルを用いて筋肉内投与で他のインスリン製剤（インスリン R 製剤及びブタ精製インスリン）と比較して検討されており、いずれのインスリン製剤においても抗原性は極めて弱いと推察されている。

がん原性試験は実施されていない。

審査センターでは、本薬のラット単回投与試験において、推定臨床最大 1 日量（100U/日、インスリン R と同等として試算）と比較して約 5 倍の安全域しかなく、イヌの 1 カ月及び 1 年間投与試験では、推定臨床最大 1 日量とほぼ同等の用量までしか検討されておらず、この用量設定の妥当性について質した。申請者より、ラット単回投与試験においては、確かに推定臨床最大 1 日量と比較すると約 5 倍の安全域しかないが、推定平均維持量（30U/日以下）と比較すると約 17 倍、推定臨床最大 1 回量（20U/回）と比較すると約 25 倍の安全域が得られる。また、ヒトインスリンではラットに対し、4000U/kg までの投与によっても毒性が観察されなかったという報告もあり、生物学的活性がヒトインスリンと同等と考えられるリスプロについても同様の結果が得られることが推察される。イヌの反復投与試験においては、推定臨床最大 1 日量と同等であるが、推定平均維持量（30U/日以下）と比較すると約 3 倍、推定臨床最大 1 回量（20U/回）と比較すると約 5 倍の安全域が得られる。また、イヌはインスリンに対し感受性が高く、顕著な血糖低下作用が観察されるため、これらの試験で用いた最高用量はイヌにおいて実施可能な最大量であったと考えられるとの回答を得、これを了承した。

反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において低血糖に起因すると考えられる死亡動物等が観察されているにも関わらず、全て薬理作用の延長線上にある変化として、無毒性量設定の根拠とされていない点について質した。申請者より、低血糖による可能性を否定できない死亡例は毒性として考慮し、ラット 1 年間皮下投与毒性試験においては、無毒性量を 20U/kg/日に、ラット胎児検査を含む一世代試験では F₀ 世代の一般毒性に対する無毒性量を 1U/kg/日に変更するとの回答を得、これを了承した。

ウサギを用いた器官形成期投与試験においては最高投与量が 0.75U/kg と低く、これは推定平均維持量（30U/日以下）とほぼ同等である。本用量までの検討で催奇形性に対する安全性を担保出来るかどうかを申請者に質したところ、高用量のインスリンを動物に投与した際に認められる胎児異常は、母体のホメオスタシスの崩壊に起因するものと考えられ、さらにヒトにおいてもインスリンによる催奇形性はないものと考えられているため、これ以上の用量での検討を実施しなかったとの回答を得、現在、回答内容の妥当性について検討中である。

小核試験においては最高用量が 10U/kg で実施されており、この用量の妥当性について質した。申請者より、小核試験の用量は十分ではなかったが、その他の遺伝毒性試験はいずれも陰性結果であり、インスリン製剤に関してがん原性を示唆するような報告もないこと

から、本薬の遺伝毒性/がん原性に関する懸念は極めて低いと考えるとの回答を得、現在、回答内容の妥当性について検討中である。

以上、審査センターではウサギを用いた器官形成期投与試験及び遺伝毒性の評価の妥当性に関する点を除けば、ヒトへの臨床適用に対して毒性学的に大きな問題はないものと判断している。

ホ. 薬理作用に関する資料

[¹²⁵I]-インスリン及び[¹²⁵I]-IGF-Iを用いて、本薬のヒトインスリン及びIGF-I受容体への結合親和性をヒトインスリンと比較した結果、相対値はヒト胎盤及びIM9リンパ細胞（ヒトBリンパ球細胞系）のインスリン受容体に対してそれぞれ0.84及び1.14であり、ヒト胎盤のIGF-I受容体に対して1.57であった。また、本薬のIGF-I受容体に対する親和性はIGF-Iの約1/450であった。一方、HepG2ヒトヘパトーマ細胞から調製したインスリン受容体からの解離定数を[¹²⁵I]標識したヒトインスリン及び本薬で比較したところ差がないことが示された。さらに、ラット肝細胞を用い本薬の細胞内代謝を検討した結果、結合、細胞内移行、分解率、分解/結合比及び細胞抽出物の経時的なクロマトグラフィープロファイルはヒトインスリンと差がないことが示された。

ヒト及びラット脂肪細胞へのグルコース輸送に対する本薬のヒトインスリンに対する相対活性は、ヒト脂肪細胞に対し2.1、ラット脂肪細胞に対し0.85であった。また、ヒト乳腺上皮細胞増殖促進能について検討した結果、本薬の相対活性はヒトインスリンに対し0.9、IGF-Iに対し1/63であった。申請者はこれらの本薬の活性についてもヒトインスリンと同等であると結論している。

グルコースクランプ法を用いて、ブタにおける皮下投与による吸収速度及び血糖降下作用についてインスリンR製剤と本薬の比較を行った。皮下吸収速度に関しては、最大吸収速度 (pmol/kg/分)、 t_{max} (分) 及び90%吸収時間 (分) について、インスリンR製剤ではそれぞれ 29.6 ± 2.7 、 36 ± 11 、 174 ± 12 であったのに対し、本薬では 61.6 ± 10.5 、 24 ± 4 、 106 ± 23 であったが、総吸収量及び総吸収率は両者で差は認められなかった。血糖降下作用に関しては、 t_{max} (分) 及び $t_{1/2}$ (分) について、インスリンR製剤ではそれぞれ 168 ± 8 、 232 ± 8 であったのに対し、本薬では 100 ± 28 、 190 ± 13 であったが、最大グルコース注入速度及び総グルコース注入量は両者で差は認められなかった。また、本実験系を用い、薬理試験で用いている用時調製試料と実際の製剤処方とを比較した結果、経時的吸収推移及び総グルコース注入量から評価した血糖降下作用はほぼ同等であった。

絶食ラットを用い本薬とインスリンR製剤の皮下投与における血糖降下作用を比較した結果、ED₅₀値は両者で差が認められなかった。また、絶食ウサギに本薬及びインスリンR製剤の0.2U/kgを皮下投与すると、AUC及び血糖最低値は類似していたが、本薬の作用発現はインスリンR製剤よりも早く、20分後において血糖降下作用に有意な差が認められた。さらに絶食したイヌを用い、本薬とインスリンR製剤を皮下投与すると、両者とも同様に、

用量に依存して血清中インスリン濃度を増加させ、血糖値を低下させた。0.1U/kg を皮下投与し薬物動態と血糖低下作用を比較すると、血清中インスリン値の C_{max} (pmol/L) はインスリン R 製剤で 227.9 ± 28.2 、本薬で 306.5 ± 16.1 であり差が認められたが、AUC には差がなかった。一方 t_{max} (分) はインスリン R 製剤で 45.0 ± 4.5 、本薬で 24.4 ± 3.7 であり、本薬の方が速やかに吸収されることが示された。なおその際、血糖低下作用の最大活性は両者で差が認められなかったが、最大活性を示した時間 (分) はインスリン R 製剤で 108 ± 6.6 、本薬で 61.9 ± 4.4 であり、本薬の作用発現が早いことが示された。また、血糖値のベースラインへの復帰に関しても本薬の方が速やかであった。

本薬の中樞神経系に対する一般薬理試験において、3U/kg の皮下投与で自発的活動の低下、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長及び聴覚性驚愕反射の低下が認められたが、運動機能 (握力) に有意な変化が認められなかったことより、血糖降下作用に関連する二次的鎮静作用に起因していると考えられた。また、循環器系において、0.1U/kg の静脈内投与で QRS 間隔及び QT_c 間隔が軽度延長したが、本薬投与後に認められる血糖値の顕著な低下に伴う血中カリウム濃度の軽度の低下に基づくものであろうと考察されている。さらに、水及び電解質代謝において、本薬 6U/kg 皮下投与は、観察された尿オスモル及び浸透圧クリアランス上昇の原因であると考えられる尿電解質排泄亢進を誘発することが示唆されたが、血清ナトリウム及び血清浸透圧に対して影響しなかったことから、本用量の投与後に観察された摂餌量増加の代償作用を反映したものと解釈されている。分画ナトリウム排泄の上昇が 3%以下を維持していたこと及び腎クレアチニンクリアランスが変化しなかったことから示唆されるように、尿細管機能障害又は糸球体濾過速度の変化は認められていない。

審査センターは、ヒト脂肪細胞へのグルコース輸送に対する本薬の作用について、ヒトインスリンに比較し 2.1 倍になっているにもかかわらずヒトインスリンと同等であると判断していることについて説明を求めた。その結果、個々のデータが示され、本試験系におけるデータの変動からみると意味のある差とは考えられないとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。また、本薬の一般薬理試験結果について、ヒトインスリンとの相違点があれば明確にするよう求めたところ、血糖低下作用の発現が早いという点以外には相違は認められていないとの説明がなされた。

へ. 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料

本薬の実験動物に対する薬物動態はラット及びイヌを用いて検討されている。

雄ラットにリスプロを単回皮下投与し、血漿中のインスリン様免疫反応性物質濃度をラジオイムノアッセイにより測定した。本薬 2 及び 4U/kg を投与した後、リスプロは急速に全身の循環血流中に移行し、それぞれ、投与後約 10 及び 20 分において C_{max} に達した。その時の C_{max} 値は、それぞれ 7.07 及び 19.9 nmol/L、 $AUC_{0-6 \text{ hr}}$ はそれぞれ 4.49 及び 12.3 nmol·h/L、 $t_{1/2}$ は、それぞれ 17.8 及び 19.0 分であった。血漿中に存在する本薬は投与後 150~180

分までには検出限界未満のレベルとなった。イヌに本薬 1U/kg を投与したときも、本薬は速やかに全身循環血流に移行 (t_{max} 45 分、 $t_{1/2}$ 69.1 分) した。申請者は、これらの実験動物の結果から本薬の投与量と AUC の間には用量依存性が認められ、併せて測定された血中グルコース濃度の結果から、血漿中リスプロ濃度とグルコース濃度には直接的関連性があると結論している。ラットに本薬 2U/kg を 7 日間連続反復皮下投与したところ、 $t_{1/2}$ は一定であり、 C_{max} 及び AUC は同程度であることから、本薬の血漿中動態は反復投与により変化しないと申請者は考察している。

ラットに $[^{125}I]$ リスプロを静脈内あるいは皮下投与し、放射能の分布及び血漿中代謝物の検討を行った。投与後 72 時間には甲状腺、肝臓、腎臓に多量の放射能を検出した。組織及び血漿中の放射能をトリクロロ酢酸沈降実験及び硝酸銀沈降実験を用いて検討したところ、リスプロから速やかに小ペプチド、 $[^{125}I]$ モノヨードチロシン及び無機 ^{125}I が産生されることが明らかにされた。これらの知見から申請者は、 $[^{125}I]$ リスプロを投与したときの肝臓及び腎臓中放射能濃度あるいは血漿中放射能濃度は、臓器内あるいは血中におけるリスプロあるいはその代謝物の濃度及び薬物動態を正確に反映するものではないと結論している。

ラットに $[^{125}I]$ リスプロを 45ng/kg の用量で皮下投与したときの、放射活性物質の尿及び糞中排泄を調べた。放射活性物質は投与後速やかに尿中に認められ、投与 8 及び 24 時間までに投与量のそれぞれ 40 及び 73% が尿中から回収され、投与 72 時間までに、尿及び糞中から投与した放射能のそれぞれ 79 及び 4% が回収された。この放射能の多くは小ペプチド、 $[^{125}I]$ モノヨードチロシン及び無機 ^{125}I によるものと推定されている。

ヒトにおける試験は、標準速効型製剤であるヒトインスリン製剤、インスリン R 製剤を対照とし、日本あるいは外国で実施されている。なお、血漿中本薬濃度は、インスリン R 濃度と同様、Immunoreactive Insulin (IRI) として測定されている。本測定に用いたインスリン抗体はリスプロとヒトインスリンに対して同等の交叉反応性を有していることから、以下の記述ではリスプロの濃度もインスリン濃度として取り扱う。

日本人健常成人にリスプロ及びインスリン R 製剤を単回皮下投与したときの薬物動態学及び薬力学パラメータの比較検討が 0.025U/kg 及び 0.05U/kg の投与量で実施されている。両投与量において、リスプロはインスリン R 製剤に比べ、血清中インスリンは有意に高い C_{max} を示すとともに (0.025U/kg ; リスプロ : 0.87 ± 0.25 ng/mL (平均 \pm SD)、インスリン R 製剤 : 0.48 ± 0.13 ng/mL、0.05U/kg ; リスプロ : 1.78 ± 0.48 ng/mL、インスリン R 製剤 : 0.80 ± 0.21 ng/mL)、有意に速い t_{max} を示した (0.025U/kg ; リスプロ : 36.67 ± 8.88 分、インスリン R 製剤 : 85.42 ± 41.26 分、0.05U/kg ; リスプロ : 40.83 ± 9.96 分、インスリン R 製剤 : 78.33 ± 19.70 分)。また、 $t_{1/2}$ は 0.05U/kg 投与時において、リスプロはインスリン R 製剤に比べ有意に小さい値を示し (リスプロ : 43.67 ± 10.01 分、インスリン R 製剤 : 108.43 ± 44.04 分)、AUC $_{0-\infty}$ ではリスプロ及びインスリン R 製剤間で有意差は認められなかった。これらの結果から、申請者は、リスプロはインスリン R 製剤に比し、吸収が速やかであり、速やかに高濃度に達するとともに短時間で血中より消失するインスリン製剤であると結論

している。薬力学パラメータを検討した結果では、リスプロはインスリン R 製剤に比べ、最高 Δ 血糖値（投与前値－投与後値）は有意に大きく、最高 Δ 血糖値到達時間は短かった。

血清中 C-ペプチド濃度で補正した血清中インスリン濃度に対応する血糖値及び血糖降下作用の発現時間において、高齢者及び非高齢者に差がないことが、日本人を対象とした試験から推定されている

外国で健常成人を対象としたリスプロ及びインスリン R 製剤の単回投与試験が実施されており、その体内動態は対応する日本人健常成人を対象とした試験の結果と類似していた。海外試験において、グルコースクランプ法による累積グルコース注入量が、両製剤間で類似していたことが明らかにされており、リスプロの作用活性はインスリン R 製剤とほぼ同様であることが推察されている。また、リスプロ皮下投与時の投与量と薬物動態学パラメータの間には 0.05～0.2U/kg の用量範囲において、薬力学パラメータの間には 0.05～0.4U/kg の用量範囲において直線性が認められている。

日本人糖尿病患者を対象とし、クロスオーバー法により、リスプロ及びインスリン R 製剤の単回皮下投与時の薬物動態学及び薬力学パラメータを比較した。薬物動態学パラメータに関しては、健常人の場合と同様、リスプロ投与時の血清中 C_{max} あるいは t_{max} はインスリン R 投与時の値よりも有意に高値 (C_{max}) あるいは低値 (t_{max}) を示した。一方、薬力学パラメータの比較では、インスリン R 製剤投与の方が Δ 血糖値時間曲線下面積を有意に低下させたものの、最高 Δ 血糖値、最高 Δ 血糖値到達時間においては両製剤間に有意差は認められていない。

腎機能障害を有する II 型糖尿病患者を対象とし、リスプロの薬物動態学及び薬力学パラメータをインスリン R 製剤と比較検討したところ、腎機能障害患者にリスプロを投与した場合の血糖降下作用は、インスリン R 製剤と同様に重症度に従い強くなることが推察されている。また、肝機能障害を有する II 型糖尿病患者及び肝機能障害の既往のない II 型糖尿病患者を対象とした本薬投与時の薬物動態学及び薬力学パラメータの結果検討では、リスプロはインスリン R 製剤と同様に、肝機能低下を有する患者においても肝機能障害の既往のない患者と同様の薬物動態学及び薬力学特性を有することが示された。

本薬開発過程で 2 通りの生物学的同等性試験が実施された。1 つは、インスリンリスプロ製剤として、1mL 中に 100 単位インスリンリスプロを有する U-100 製剤（申請製剤と同濃度）と 40 単位を有する U-40 製剤（わが国では未申請であるが、承認申請資料である一部臨床試験に使用）が開発され、臨床試験に供されたことに伴う、両者の生物学的同等性試験である。U-40 製剤は U-100 製剤に比して、 C_{max} が若干低下していることが示唆されたが、AUC の値は同等であると判断され、両剤は同等であると申請者は結論した。審査センターは、両剤の Δ 血糖値の薬力学的パラメータ（AUCt、 C_{max} ）は同程度の値を示したことも考慮し、両製剤を臨床試験を解釈する上では同等と見なして差し支えないと判断した。2 つ目の試験は、開発の過程で原体の製造方法が変更され、また製剤処方についても保存剤の含量が変更されたことに伴う試験である。変更製造及び処方変更後の U-100 製剤と従前の

U-100 製剤ならびに変更後 U-40 製剤との間で生物学的同等性試験が実施され、変更後 U-100 製剤は変更後の U-40 製剤並びに従前の U-100 製剤と同等であると C_{max} 及び AUC の値から申請者は結論している。審査センターは本結論を妥当と判断した。

審査センターでは、本薬はヒトインスリンとはアミノ酸配列が 2 箇所において異なることから、本薬とヒトインスリンの動態（分解）の差異について比較考察を求めた。これに対して申請者はラット肝単離細胞における本薬、ヒトインスリンの分解試験において、Sephadex G50 カラムクロマトグラフィーにより、代謝分解物を分析したところ、代謝分解物に関して、本薬はヒトインスリンと差異が認められなかったと回答した。また、インスリンの細胞内分解の初期過程に関与していると考えられているインスリン分解酵素で処理すると本薬はヒトインスリンと同じ速度で分解されたことから、本薬の代謝分解はヒトインスリンと本質的に同じであると結論されると申請者は回答した。審査センターは本回答を妥当と判断した。

審査センターは、吸収、分布、代謝及び排泄の観点から本剤をヒトに適用した際の有効性及び安全性は概ね問題ないと判断した。

ト．臨床試験成績に関する資料

提出された臨床試験成績の概要

(1) 第 I 相試験

第 I 相試験では、以下 1) から 4) の試験が行なわれた。

- 1) 健常成人を対象としたリスプロ単回皮下投与試験（本剤並びにインスリン R 製剤 0.025U/kg 及び 0.05U/kg）
- 2) U-40 製剤と U-100 製剤の生物学的同等性試験
健常成人を対象としてリスプロ U-40 製剤と U-100 製剤の単回皮下投与時の生物学的同等性の検討。
- 3) 製造方法、処方変更に伴う生物学的同等性試験
健常成人を対象としてそれぞれの製剤の生物学的同等性を単回皮下投与による検討
- 4) 高齢者の臨床薬理作用（血糖降下作用）、薬物動態、安全性を検討する目的の健常高齢者を対象とした単回投与試験（0.025U/kg）

いずれの試験においても自覚症状、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、12 誘導心電図及び臨床検査に及ぼす本剤の影響が検討されたが、安全性に特に問題は認められなかった。また単回投与時の高齢者に対する安全性にも特に問題は認められなかった。

健常成人及び高齢者での薬物動態についてはへ項に記載した結果が得られた。

(2) 前期第 II 相試験

1) 単回投与試験

インスリン治療中の血糖値の安定した糖尿病患者 19 例を対象に、クロスオーバー法によ

り本剤（40U/mL、100U/mL）とインスリン R 製剤（40U/mL、100U/mL）の単回投与時の作用特性が比較検討された。用量は個々の症例において血糖コントロールに要する投与量とし、用法は朝食直前に皮下に注入するものとされた。

その結果、本剤群はインスリン R 群と比較し、 C_{max} は有意に高く、 t_{max} は有意に小さかった。血糖値、 Δ 血糖値の比較では、 Δ 血糖 AUC においてインスリン R 製剤の方が有意に低い値を示したが、他のいずれのパラメータ（ C_{max} 、 t_{max} 、AUC）においても薬剤間に有意差は認められなかった。

安全性については本試験において重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象は本剤投与時 2 例、インスリン R 製剤投与時に 3 例に認められた。本剤はインスリン R 製剤と比較し安全性に関して差は認められなかった。また優劣評価においても有意な差は認められなかった。

2) 連続投与試験

インスリン治療中のインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）患者 51 例を対象に本剤投与による血糖日内変動をインスリン R 製剤投与時と比較検討するため、クロスオーバー法による無作為割付け、非盲検比較試験が行なわれた。用法としては、本剤は 1 日 2 回食直前に、インスリン R 製剤は食事 30 分前に腹部の皮下より投与された。また同時に基礎インスリン製剤も腹部に投与された。用量は I 期では各症例における血糖コントロールに要する量とし II 期では I 期での最終日投与量と同単位とされた。期間は I 期 3～10 日間、II 期 3～7 日間とされた。

有効性については Δ 血糖値、血糖 AUC、 Δ 血糖 AUC 及び M 値についてはいずれの項目においても有意な薬剤間差はみとめられなかった。また安全性について、有害事象は本剤投与時 10 例（20.4%）に、インスリン R 製剤投与時 7 例（15.6%）に認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値の異常変動については本剤投与時 4 例 7 件、インスリン R 製剤群に 7 例 13 件に認めた。

3) 頻回投与試験

糖尿病患者 144 例を対象に本剤を頻回投与した場合の血糖コントロール度と安全性を検討するために、8 週間頻回注射法（毎食前投与）により、インスリン R 製剤を対照とした無作為割付け、非盲検並行群間試験が行なわれた。用法については、本剤は 1 日 3 回毎食直前に、インスリン R 製剤は 1 日 3 回毎食事 30 分前に腹部に皮下注射を行い、基礎インスリンは必要に応じて 1 日 1 回投与とされた。

試験開始時から 8 週時の間で、病型にかかわらず臨床上有意と考えられる速効型及び基礎インスリンの投与量の変化は認められなかった。食後 2 時間の血糖値の開始時からの変化は薬剤間に有意な差が認められた（血糖値の変化量 \pm 標準偏差 本剤： -47.7 ± 84.3 mg/dL インスリン R 製剤： -6.4 ± 110.2 mg/dL）。また、HbA1c 値、グリコアルブミン値については 8 週時における開始時からの変化量に本剤群とインスリン R 製剤群で統計的な有意な薬剤間差を認めなかった。血糖コントロール改善度については、8 週時において

本剤群とインスリン R 製剤群で統計的な有意な薬剤間差を認めなかった。

安全性について、重篤な有害事象を含めた自覚症状は本剤群 19 例 (29.2%) 22 件、インスリン R 製剤群 24 例 (34.8%) 25 件に認められ、副作用は本剤群 14 例 (21.5%) インスリン R 製剤群 18 例 (26.1%) と判定された。臨床検査値の異常変動は本剤群で 30 例 (46.9%) 47 件に認められ、インスリン R 製剤群では 31 例 (46.3%) 76 件に認められた。このうち、副作用は本剤群で 4 例 4 件 (尿糖 2 件、尿ケトン体 1 件、LDH 低下 1 件)、インスリン R 製剤群では 6 例 8 件 (GOT 1 件、GPT 1 件、 γ -GTP 1 件、TG 1 件、尿糖 4 件) と判定された。本剤群では重篤な有害事象として死亡例はなかった。対照薬であるインスリン R 製剤が用いた 1 例で白内障治療を実施するために入院にした症例を認めた。抗体価を含む他の安全性評価項目において薬剤間に有意な差は認めなかった。インスリン使用に対する意識調査が試験開始時及び 8 週時に実施された。意識調査の 5 項目「インスリン療法のために食事の時間が制限される」、「指示された注射時間を正しく守っている」、「指示された注射時間は都合がよい」、「指示された注射時間に注射することを忘れることがある」及び「指示されたインスリン療法に満足している」について本剤群は開始時の平均値と 8 週時の平均値の間に有意差を示し、一方、インスリン R 製剤群では意識調査項目 1 項目「インスリン注射のために外食はしないようにしている」において有意差を認め、本剤による治療のコンプライアンスの改善、利便性の向上及び満足度の向上を示す変化を認めたとされた。

第Ⅱ相試験の結果より本剤の食直前投与により対照薬とほぼ同等の血糖コントロールが得られ安全性についても差はみられないとされた。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 群間比較試験

インスリン治療を必要とする糖尿病患者 [インスリン依存型糖尿病 (IDDM) と NIDDM] 453 例を対象にインスリン R 製剤を対照薬とし無作為割付け、非盲検並行群間試験が行なわれた。用法用量は本薬は 1 日 3 回毎食直前、対照薬は 1 日 3 回毎食事 30 分前とし、いずれの薬剤も投与量は患者の血糖コントロールに必要な量とし、基礎インスリンは 1 日 1 回もしくは 2 回とした。前期比較試験では投与量、投与回数は固定とし、後期比較試験では調節可とされた。投与期間は前期比較試験 12 週間、後期比較試験 24 週間とされた。検証すべき仮説は、前期比較試験では、本剤の食後 2 時間血糖値の低下量が、インスリン R 製剤に比べて優れること、かつ HbA1c 値の上昇量がインスリン R 製剤より 0.25%以上劣らないこととされ、後期比較試験では、本剤の HbA1c 値の上昇量がインスリン R 製剤と比べて 0.25%以上劣らないこととされた。

有効性について、12 週、24 週におけるインスリン投与量の平均値は速効型インスリン、基礎インスリン及び 1 日総インスリン投与量のいずれも開始時から大きな変化はなかった。IDDM 及び NIDDM を対象とした食後 2 時間血糖値は、前期比較試験では、開始時から 12

週時までの変化量の分散分析において有意な薬剤主効果を認めた ($p=0.004$)。HbA1c 値については、前期比較試験では、本剤群及びインスリン R 製剤群それぞれの平均値±標準偏差は開始時 $7.53\pm 1.07\%$ 、及び $7.51\pm 1.06\%$ 、12 週では $7.61\pm 1.18\%$ 、及び $7.54\pm 1.10\%$ であり HbA1c に与える効果について本剤群はインスリン R 製剤群と比較し非劣性が検証された (HbA1c 値変化量の薬剤間差の 90%信頼区間 $-0.07\sim 0.15\%$)。また 24 週において HbA1c は本剤群 $7.46\pm 1.18\%$ 、及びインスリン R 製剤群 $7.57\pm 1.23\%$ であり、同様に非劣性が検証された (HbA1c 値変化量の薬剤間差の 90%信頼区間 $-0.25\sim 0.03\%$)。更に、HbA1c 値の開始時から変化量の推移を検討した結果、インスリン R 製剤群では上昇傾向であったのに対し、本剤群では下降傾向が示され、有意差が認められた。食後 2 時間血糖値については、前期比較試験 (IDDM 及び NIDDM 対象) における本剤群とインスリン R 製剤群それぞれの平均値±標準偏差は、開始時 $162.6\pm 83.1\text{mg/dL}$ 、 $160.1\pm 79.2\text{mg/dL}$ 、12 週時 $141.1\pm 76.9\text{mg/dL}$ 、 $166.7\pm 82.1\text{mg/dL}$ であった。また、後期比較試験の 24 週時における解析でも本剤群 $141.1\pm 76.2\text{mg/dL}$ 、 $162.9\pm 79.7\text{mg/dL}$ であった。このことより本剤はインスリン R 製剤とほぼ同投与量を食直前に投与した場合食後の血糖コントロールを改善し、HbA1c 値についてもインスリン R 製剤に劣らない効果を示し、長期投与において改善の傾向を示したとされた。

安全性については、対照薬であるインスリン R 製剤及び NPH 製剤の投与を受けていた 5 歳 NIDDM 男性患者で死亡例 1 例を認めた。本症例は投与開始後 20 週目に呼吸停止状態で発見され、このときの血糖値は 86mg/dL であった。担当医師は病理解剖所見より死因は肥大型心筋症によるものとし治験薬との因果関係は「多分なし」とした。その他の重篤な有害事象 (死亡例を除く) は本剤群で 9 例、インスリン R 製剤群で 12 例に発現した。このうち因果関係が「あり」または「可能性あり」とされたのは低血糖反応 (本剤 2 例、インスリン R 製剤 2 例) のみであり、他の症例は因果関係「なし」、または「多分なし」と判定された。有害事象は本剤群で 84 例 (39.4%)、インスリン R 製剤群で 76 例 (35.7%) に認められたが同程度であり、有害事象の種類についても薬剤間に差はなかった。更に臨床検査値及び抗体価の試験開始時からの変化については、インスリン-インスリンリスプロ交叉抗体の 24 週時における開始時からの変化量についてインスリン R 製剤群で有意な上昇を認めた他には薬剤間に変化はなく、概括安全度においても有意な差はないとされた。また、インスリン使用に対する意識調査において、本剤がインスリン R 製剤と比較して患者が認識する低血糖の頻度を減少させること及び糖尿病治療に対する患者の満足度を向上させる効果を持つことが示されたとされた。

以上より本剤の 24 週間の投与において本剤がインスリン R 製剤と同投与量試験で食直前投与を行った場合の有効性及び安全性が示されたとされた。

2) 長期継続投与試験

長期の安全性を検討するために、第Ⅲ相比較試験で本剤が 24 週間投与された糖尿病患者

181 例を対象に、さらに 24 週にわたって本剤を投与する試験が行われた。用法用量は 1 日 3 回毎食直前に投与、投与量は患者の血糖コントロールに必要な量とし、適宜増減可とされた。基礎インスリンは必要に応じて 1 日 1 回あるいは 2 回投与とされた。

有効性について、インスリン投与量については本剤及び基礎インスリンのいずれも投与開始時より臨床的に有意と考えられる変動は認めず、HbA1c 値についても治験開始時と 48 週時の間に LOCF (Last observation carried forward) 値に差がないことが示された。

安全性について死亡例はなく 7 例に重篤な有害事象が発現した。このうち本剤との因果関係がありとされたのは低血糖反応の 2 例であった。重篤な有害事象を含む有害事象は 96 例 (53.0%) に認められた。副作用とされた有害事象は高血糖、低血糖などがほとんどを占めたが、その他、網膜症の悪化、低血糖発作に伴う横紋筋融解、及びクレアチニン上昇を認めた。その他の臨床検査値の異常変動、臨床検査値及び抗体価の検討において、比較試験と比較し長期投与における安全性の問題は認められなかった。

以上より 48 週間にわたる長期投与においても本剤の血糖コントロールに対する有効性及び安全性が示されたとされた。

3) 小児試験

小児における安全性を検討するために、インスリン治療を必要とする小児インスリン依存性糖尿病患者 46 例を対象に、頻回投与法により本剤を投与する非盲検一般臨床試験が行われた。用法用量は、1 日 3 回毎食直前、患者の血糖コントロールに必要な量とし、適宜増減可とされた。また基礎インスリンの投与が行われた。投与期間は 24 週間とされた。

有効性について、体重 1kg あたりの投与開始時と 24 週時の総インスリン量の比較では有意差を認めなかった。開始時の HbA1c は $7.3 \pm 1.2\%$ 、24 週時は $7.4 \pm 1.0\%$ で開始時からの変化量には有意な差は認められなかった。開始時の食後 2 時間血糖値と比較し 24 週時の変化量は $-77.8 \pm 100.4 \text{mg/dL}$ であり、有意な低下が認められた (t 検定: $p < 0.001$)。

安全性について、死亡例はなく、重篤な有害事象は 2 例 (痙攣による入院、糖尿病性ケトアシドーシスによる入院) を認めた。重篤な有害事象を含む有害事象は 11 例 (25.6%) であった。臨床検査値の異常変動は 5 例であったが、このうち 1 例のみが本剤による異常変動とされた。また、臨床検査値、抗体価の試験開始時からの変動において臨床的に問題となる所見は認められなかった。以上より本剤は小児糖尿病のインスリン治療において有用な薬剤であるとされた。

4) 一般臨床試験・薬物動態学及び薬力学試験

IDDM 患者 20 例を対象に頻回投与法により本剤を一定期間投与し、血糖コントロールが安定した状態での薬物動態学的及び薬力学的検討が行われた。用法用量は本剤 1 日 3 回毎食直前とし、基礎インスリン製剤は 1 日 1 回就寝前投与とした。投与期間は 24 週間とされた。有効性については HbA1c の有意な悪化を認めず、インスリン投与量の大きな変化も認

められなかった。安全性について、重篤な有害事象として感冒様症状の悪化による入院が 1 例みられたが、他には臨床上問題となる所見は認めなかった。

なお、PK、PD についてはへ項に記載した。

(4) インスリン持続皮下注入療法 (CSII)

1) CSII による一般臨床試験

インスリン持続皮下注入療法 (以下 CSII) を行なっている IDDM 及び NIDDM 患者 34 例を対象に本剤で CSII を行った場合の血糖コントロール及び安全性を検討するために非盲検一般臨床試験が行われた。用法用量は患者の血糖コントロールに要する単位とし投与期間は 24 週とされた。有効性について、試験期間を通じて本剤の投与量に大きな変動は認められなかった。また HbA1c 値についても有意な変化は認められなかった。朝食後 2 時間血糖値は開始時 $161.7 \pm 68.6 \text{mg/dL}$ 、24 週時 $183.1 \pm 96.3 \text{mg/dL}$ で変化量は $19.8 \pm 84.9 \text{mg/dL}$ であり有意差を認めなかった。安全性について、死亡例はなく、重篤な有害事象は 2 例 (腎盂腎炎の悪化による入院、上気道感染による入院) が認められた。重篤な有害事象を含む有害事象は 17 例 (51.5%) であった。臨床検査値については臨床上有意な変動は認めないとされた。また抗体価については 3 例 (インスリンリスプロ抗体:2 例、インスリン抗体:1 例) において開始時の 2 倍を超える上昇を認めたが、臨床上問題とされなかった。

2) CSII による外国臨床試験

CSII を行なっている患者の血糖コントロール、安全性の検討するために、CSII を行っている患者を対象として、クロスオーバー法により本剤とインスリン R 製剤を投与する無作為割付け、二重盲検比較試験が行われた。用法用量として、インスリン投与量は空腹時及び就寝時血糖 $72 \sim 126 \text{mg/dL}$ 、食後 1 時間血糖 $126 \sim 180 \text{mg/dL}$ を目標とし良好な血糖コントロールが得られるよう調節された。投与症例は 30 例、投与期間は 3 カ月とされた。有効性について、本剤の投与によりインスリン R 製剤と比較し、HbA1c 値及び朝食後 1 時間血糖値の有意な低下が認められた。安全性については有害事象及び低血糖発現頻度に基づく評価において本剤とインスリン R 製剤と比較し差は認められなかった。

審査センターにおける審査の概要

(1) 有効性に関する評価

1) 本剤とインスリン R 製剤との切り換えについて

審査センターは、従来の各インスリン製剤から本剤に切り換える場合に必要となるデータとしてどのようなものがあるか検討するよう尋ねた。

これに対し申請者は、本剤は従来速効型インスリンが使用されてきた患者及び臨床症状のほとんどに対して、代替使用が可能と考えられる製剤であること、一般的にインスリン製剤の変更は、血糖値の測定を含め個々の患者の臨床症状を十分モニターしつつ実施する

ことが最も重要である、と回答した。そのうえで、試験 において本剤の投与量、血糖コントロールの変化について、本剤のインスリン R 製剤との非劣性が示され、切り換え時には、ほぼ同量で同程度の血糖コントロールが得られるとした。このことよりインスリン R 製剤から本剤へ切り換える際には、それまで投与していたインスリン R 製剤の投与量を簡便な指標としてよいと考えられると回答した。

さらに、審査センターは試験 において本剤投与時に低血糖を多く認めていることから、本剤に切り換えた直後に低血糖が高頻度に起こる可能性について尋ねた。

これに対し申請者は、試験 において低血糖の発現頻度は低いことから切り換え直後に低血糖の発現頻度は低いと主張したが、試験 で低血糖発現頻度が高かったとし、他のインスリン製剤からの切り換えは慎重に行うべきと考え、情報提供のため、添付文書の変更を行うと回答した。

審査センターは試験 において高血糖が統計的に有意ではないが本剤群に多く発現していることについて尋ねた。

これに対し申請者は、本剤で高頻度に高血糖が発現する可能性は低いが、本剤が投与された一部の国内症例について経過中に高血糖が認められていたことから、従来のインスリン R 製剤から本剤に変更する際には、本剤の作用持続時間が短いことに留意し、低血糖の発現に留意しつつも、個々の血糖コントロールに必要な十分な用量を投与すべきであると考え、添付文書の変更を行うと回答した。

審査センターはこれを了承した。

2) 本剤の投与時間について

従来製剤と異なる本剤の主な特徴は、本剤の投与時間が食直前（15 分以内）となっていることである。申請者は、この特徴は、投与時間を遵守しやすく、患者のコンプライアンスを高めることが期待され生活の質を向上させるとしている。また、特に小児など一日の生活が不規則になりやすく、インスリン投与から食事までの時間を 30 分待たせることが困難な場合などに、食直前に本剤を投与し、インスリン R 製剤とほぼ同等の血糖コントロールを得られると主張した。審査センターはこの主張を妥当であると判断している。

3) 小児への投与における有用性について

海外では小児における用法について承認されているが、審査センターは小児への投与における有用性を申請者に尋ねた。

これに対し申請者は 1) 食直前のインスリン投与が可能であること、2) 食後血糖の低下は糖毒性の軽減に寄与すること並びに 3) 低血糖発作、特に夜間低血糖及び重症低血糖の頻度が低下する可能性があることを本剤の有用性とした。

審査センターはこれを了承した。

4) インスリン製剤のアレルギーについて

インスリンアレルギー患者が本剤を用いて改善した報告がされていることについて申請者の意見を尋ねた。

これに対し、申請者はインスリンアレルギー患者、抗インスリン抗体によるインスリン抵抗性を持つ患者に対し本剤の有効性を認めているが、その改善の機序については不明としている。現在のところ考えられる機序として 1) 本剤が他剤と比較し皮下から最も速やかに吸収されることから抗原性が低いこと (Chance RE, Root MA, Galloway JA, et.al.: the immunogenicity of insulin preparations. Acta Endocrinol 1976; 83: 185-198、Fineberg NS, Fineberg SE, Mahler RJ, et.al: Is regular human insulin less immunogenic than repository? Diabetes 1986; 35: 91A)、2) 本剤が皮下組織に残留する時間がヒトインスリンと比較し非常に短いため抗体が本剤に到達し、結合するまでの時間が短く、その結果、アレルギー反応が認められないことを挙げた。

審査センターは 1 年を越えた長期試験の成績がないこと、機序が不明なことより本剤のインスリンアレルギー患者における有用性について明らかでないと考えている。

(2) 評価変数の妥当性について

審査センターは第Ⅲ相試験において HbA1c の非劣性検証を行った際の許容できる差を 0.25%としたことについて、その臨床的な妥当性を尋ねた。

申請者は許容できる差として、糖尿病専門医の考える HbA1c の測定上の変動とみなす値、糖尿病の病態の変動とみなす値から第Ⅲ相試験において対象とした 9.5%以下の HbA1c について臨床的に意味のある最小の変化とされた値の半分であり、測定上の変動と判定される最小の値である 0.25%という値を選んでおり、妥当であると考えて回答した。

審査センターはこれを了承した。

(3) 安全性に関する評価

1) 低血糖症状の発現について

第Ⅱ相試験及び国内試験のまとめにおいて本剤がインスリン R 製剤と比較し「安全性に問題がある」と判定された症例が多い傾向を認めるため、申請者の意見を尋ねた。

これに対し申請者は第Ⅱ相試験において「安全性に問題がある」とされた症例は 6 例で、いずれも低血糖症状が発現した症例であるが、両剤の投与時ともに低血糖症状を認めた症例が 2 例、インスリン R 製剤投与時にのみ認めた例が 1 例、本剤投与時にのみ認めた例が 3 例であった。本剤投与時にのみ認めた 3 例のうち 2 例は砂糖等の摂取で症状は消失しており軽度と考えられた。残る 1 例は本剤以外の要因による低血糖と考えられる症例であった。また、国内試験全体を比較しても低血糖症状の出現は両薬剤群でほぼ同数であり重篤

な副作用とされた症例数にも有意差はなかった。これらのことより本剤がインスリン R 製剤に比べて安全性の上で劣っているとはいえないと回答した。

審査センターはこれを了承した。

2) 腎障害の発現について

審査センターは本剤投与群とインスリン R 製剤投与群との比較において腎に与える影響について尋ねた。

これに対し申請者は、本剤群、インスリン R 製剤群において、BUN 上昇はそれぞれ 2.0% (4/204 例)、0.5% (1/200 例)、クレアチニン上昇は 2.0% (4/204 例)、0.5% (1/201 例)、尿タンパク陽性は 3.6% (7/197 例)、3.7% (7/191 例) であり、有意な薬剤間差は認められなかった。また、個々の症例の検討において、本剤あるいはインスリン R 製剤との因果関係が疑われる症例は認められていないと回答した。

審査センターはこれを了承した。

3) 本剤使用による糖尿病合併症の進展阻止について

審査センターは、糖尿病治療の主たる目標である合併症、大血管障害の予防について、本剤の効果についての説明を申請者に求めた。これに対し申請者はインスリン R 製剤を対照薬とした本剤の比較対照試験 10 試験 (3634 例) のメタアナリシス (Glazer NB, Zalani S, Anderson JH. et.al. Safety of Insulin in Lispro: Pooled Data for Clinical trials. Am J Health-Syst Pharm. 1999; 56: 542-547) を示し、考察している。つまり、試験期間 (2 カ月~1 年) に発症した有害事象に 7 例の死亡例 (本剤群に 4 例、インスリン R 群に 3 例) を認めたが、いずれも薬剤との関連性なしとされた。また、発現した各有害事象の発現数に有意差を認めなかったが、有害事象を発現しなかった症例の比率については有意差を認めたとされた (本剤群 33.8%、インスリン R 製剤群 36.3%、 $p=0.043$)。網膜症、神経障害、心血管障害の発現頻度とその進展について薬剤間の差は認めず、更に腎障害に進展についても両群に有意な悪化を認めず、インスリン R 製剤と比較し本剤による合併症の発現増加、進展増加は認められないとした。

審査センターは、試験期間が限定されているため、本試験では長期投与による合併症進展阻止について評価することは困難であると考えている。

4) 小児の安全性について

審査センターは、小児 I 型糖尿病患者を対象とした小児試験 において消化器症状と低血糖症状について尋ねた。また高血糖の発現についても本剤とインスリン R 製剤との発現頻度の差について尋ねた。

これに対し申請者は、本剤投与群は「嘔吐」をインスリン R 製剤投与群と比較し多く認

めたが、統計学的有意差は認めず、また、「悪心」、「胃腸炎」についても同様に統計学的有意差を認めなかった。また、高血糖については本剤投与群において高血糖による有害事象の発現率はインスリン R 製剤群と比較し若干高かったが、有意差はなく、臨床上問題となる事象は認められなかったと回答した。

審査センターは、インスリンの抗体価の上昇について小児への投与における安全性及び英国の添付文書で 12 歳以下の小児にはインスリン R 製剤と比較し benefit があるときに使用することとしている点について申請者の意見を尋ねた。

これに対し申請者は、小児試験においてリスプロ抗体及びインスリン-インスリンリスプロ交叉抗体において有意な上昇を認めたが、臨床上有意となる上昇は認めず、外国の 523 例の小児における臨床試験でも有意な上昇を認めなかった。英国規制当局に対しこの点について添付文書の削除を申請し、平成 年 月に変更される予定であるとした。これに関し、審査センターは英国添付文書の提出を求めている。また、改訂された米国添付文書については参考資料として申請者から提出された。

5) 先天奇形について

本剤による治療が行なわれた妊娠女性に心血管、中枢神経の先天奇形児が報告されていることについて申請者の意見を尋ねた。

これに対し申請者は、イ) 過去に集積されたデータから、糖尿病女性患者及びその胎児、新生児において自然流産、奇形など妊娠に伴う危険性が増大することは周知の事実であり、ロ) 本剤による動物実験では異常を認めず、ハ) 臨床試験では、奇形、先天性障害の発現数上昇は認められず、ニ) 本剤の妊娠に関する報告は 130 件でありこのうち正常児は 69 例、選択的中絶 8 例、自然流産 8 例、死産 2 例、異常新生児 8 例、転帰不明など 35 例であり本剤が他のインスリン製剤と比較し先天奇形の発現頻度を増大させるとのデータはないと回答した。

審査センターはこれを了承した。

6) α -グリコシダーゼ阻害薬 (α GI 剤) の併用について

本剤の作用として食後血糖をより抑える効果があるとしているが、 α GI 剤との併用上の注意について尋ねた。

これに対し申請者は、本剤と α GI を併用して行った臨床試験はないが、併用については本剤の添付文書においてヒトインスリンと同様、 α GI 剤を併用注意薬剤として挙げ、慎重投与、相互作用及び副作用の項で併用に対する注意を喚起して対応しているとしている。

審査センターはこれを了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

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

GCP 評価会議の結果、診療録が紛失していた1症例（第Ⅱ相試験）がGCP不適合となり、除外された。審査センターとしてはそれらの症例を除外した上で提出された承認審査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する。

4. 総合評価

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

になり」という記述に関し、そのメカニズム及び と規格値との関係について尋ねた。申請者は、以下の回答を提出した。

が増加することがインスリン製剤において知られていた。そのメカニズムに関しては不明であるが、 と

のではないかと考えられている。このような によって、最終的には が されることとなる。 が

以下の場合、 に与える の ほとんどない。 が 以上になった場合では、 が する可能性があり、 に影響することも考えられる。このような を参考に、本薬中の を規制することとしたと申請者は説明した。審査センターはこれを了承した。

なお、申請書の製造方法欄、規格及び試験方法欄の細部の記載については調整中である。

2) 安定性

審査センターは原薬の安定性を新製法と旧製法とで比較する際に、新製法は 条件で試験が行われ、 の実測値が旧製法と異なっているが、同一条件で行わなかった理由の説明及び同一条件で行わなかったにもかかわらず新製法と旧製法の安定性が同じであると結論した理由について尋ねた。申請者より以下の回答が提出された。新旧両製法での原薬の安定性を相対比較するため、同一の 条件での試験を計画したが、新製法での原薬を保存する際に、 ことから、

できなかった。両原薬の における加速試験の結果を比較すると、試験終了時における新製法での原薬の 、 は であり、 による の顕著な増加を示しているが、旧製法での原薬では試験終了時の が となり、その と比較して明らかな差を認めた。一方、 以外の試験項目では、両原薬とも試験終了時の実測値は規格範囲内にあり、試験開始時からの変化は小さかった。また、両原薬間で変化の程度に大きな差を認めなかった。 条件

下での強制劣化試験において、これら の条件下及び対照 での試験結果を比較すると、 しても はさほど増加しないが、 時、特に の条件下では、 あるいは の場合とは試験結果に明らかな相違がみられ、 、特に が著しく増加すると共に した。このことから、この では、 は安定性に明らかな影響を及ぼすものと考えられた。しかしながら、加速試験では、新旧製法での原薬とも安定であり、上記のような の傾向を認められなかった。このことから、加速試験条件 では、この程度の の増加は安定性にほとんど影響を与えないと考えられ、異なった 条件での安定性試験結果を比較しても問題ないと判断した。よって、 が異なっているも 以外の試験結果にほとんど差がないことから、新旧製法での原薬の安定性は

ほぼ同等であると結論づけた。長期保存試験での 12カ月までのデータでは、新旧原薬ともほとんど変化が認められず安定であることから、加速試験の結果の解釈が妥当であることを示している。審査センターはこの回答を検討した結果、妥当であると考え、了承した。なお、新製法での原薬についても 12カ月の長期保存試験のデータが提出され、12カ月までの安定性が確認された。

(2) 毒性試験

ウサギを用いた器官形成期投与試験において最高投与量が十分でなかった点について、審査センター及び専門委員は、現時点のデータでは臨床推定最大用量における安全性が担保出来ないこと、また、ヒトインスリンについてはある程度のデータが存在し、その安全性についても担保することが可能と考えられるが、本薬はあくまでインスリンアナログであることより、本薬を用いた高用量でのウサギ器官形成期投与試験は必要であるとの見解に達し、申請者にその実施を求めた。なお、げっ歯類については催奇形性について安全性が担保出来ていること、ウサギについても臨床における推定平均維持量までは安全性が担保出来るであろうという観点より、試験の実施時期については承認後で差し支えないこととした。これに対し、申請者より妊娠ウサギにおける本薬の高用量投与が可能であるかどうかを判断するための予備試験を実施し、可能であれば、高用量での試験を実施するとの回答及び予備試験の骨子が提出され、審査センター及び専門委員はこれを了承した。

小核試験において最高投与量が十分でなかった点について、審査センター及び専門委員は、小核試験以外の遺伝毒性試験はいずれも陰性結果であったこと、本薬の構造から考えてもDNAや他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくいこと、また、従来のインスリン製剤に関してがん原性を示唆するような報告がないこと、本薬と同様な速効型インスリンアナログであるAsp^{B10}インスリン（ノボノルディスク社）ではラット1年間投与試験において乳腺腫瘍の増加が報告されているが（Dideroksen LH et al., *Carcinogenic effect on female rats after 12 months administration of insulin analogue B10 Asp.*, *Diabetes 41 Suppl.*, 1: 143A, 1992）、本薬では同用量をラットに1年間投与しても腫瘍の増加は認められなかったこと、本薬の生物活性はAsp^{B10}インスリンよりヒトインスリンに近いということを総合的に判断し、本薬の遺伝毒性 / がん原性に関する懸念は極めて低いと考えられるという申請者の見解を了承した。

(3) 臨床試験

1) 本剤の投与方法について

審査センターは専門協議の意見を踏まえて、①従来のインスリン製剤から本剤への切り換え時の注意について記載されている添付文書中の情報提供の仕方の再検討、及び②使用上の注意の慎重投与に記載している事項について医療機関及び臨床現場の医師への情報提供の仕方について申請者に回答を求めた。これに対し申請者は、当該作用特性を具体的に

示すため、「用法・用量に関連する使用上の注意」欄に薬物動態及び薬力学的特性が示されている添付文書の薬物動態の項を参考にする旨を記載すると回答した。また、慎重投与に記載している事項について、医療機関に配布する使用上の注意の解説において、その事項毎に慎重投与とした根拠及び背景について解説を加え、一般の医師にもわかるように情報を提供していくと回答した。審査センターはこれらの回答を了解した。

2) 本剤の安全性について

専門協議では市販後において、抗体産生についての長期的に亘る調査、小児に対する調査、及び α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時の低血糖などの有害事象の調査を行うべきとの指摘がなされた。審査センターは、これについて申請者に回答を求めた。申請者は本剤の使用実態下における重症低血糖に焦点を当てた、安全性及び有効性の確認が必要であると判断し、特別調査として実施するとした。予定症例は3,000例、予定調査期間は発売より、予定症例は (抗体産生については) を予定していると回答した。また3,000例の目標症例のうち を見込んでおり、 と考えているとされた。 α -グルコシダーゼ阻害剤の併用症例は目標症例のうち になることを見込んでいると回答された。審査センターはこれを了解した。

3) 臨床試験の評価項目について

臨床試験の結果を平均値で算出していることについて、本剤は個体差が大きい薬剤であることより、専門協議での意見を踏まえて、個々の患者での血糖値、投与量などについて特異な動きがないか調査を求めた。これに対し申請者は食後2時間血糖値及び投与量における検討を国内第Ⅲ相試験について行い、本剤に特異的な結果を得ることはなかったとし添付文書の改訂等は必要ないと回答した。審査センターはこれを了解した。

4) 英国添付文書の記載について

審査報告(1)において審査センターは、申請者の英国規制当局に本剤の使用について添付文書の改訂を申請したとの説明に対し、改訂された添付文書の提出と説明を求めていた。これについて申請者から資料が再提出された。改訂された添付文書(1999.12改訂)では、インスリンの抗体価の上昇に関する記載が削除され、対象患者として「成人および小児の糖尿病患者」とされた。しかし申請者が削除されるだろうと回答していた「12歳以下の小児にはインスリンR製剤と比較しbenefitがある時に使用する」という点については削除されなかった。審査センターは、提出された英国規制当局の添付文書の記載よりこれを確認し了解した。

2. 名称

本剤の販売名について、申請時の名称は「インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、ヒューマログ注、ヒューマログ注キット、ヒューマログ注バイアルU-100」であったが、「インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、ヒューマログ注カート、ヒューマログ注キット、ヒューマログ注バイアルU-100」に名称を変更するとの見解が申請者より示されたことより、審査センターはこれを了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは提出された申請内容について、用法・用量を以下のように適切な表現に変更の上、本剤を承認して差し支えないと判断した。

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

用法・用量 ヒューマログ注カート、ヒューマログ注キット

本剤は、持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに投与回数を増やす。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

ヒューマログ注バイアルU-100

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、持続型インスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

平成 13 年 5 月 7 日
医薬局審査管理課

審査報告書（2）

[販売名] インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、ヒューマログ注バイアル
 U-100、同カート、同キット
[一般名] インスリンリスプロ（遺伝子組換え）
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 9 月 28 日

[審査結果]

平成 13 年 4 月 10 日衛研発第 2375 号にて審査結果を報告した医薬品インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、ヒューマログ注バイアルU-100、同カート、同キットについて審査報告書を以下のように訂正する。

記

27 ページ下から 5 行目：

「 許容範囲（正規分布にいる母集団のうち %が %信頼区間で分布することを仮定した統計的許可区間）」を「 許容範囲（その範囲内に少なくとも %分布する確率が %となるように定めた範囲）」に訂正する。

以上

平成 13 年 6 月 7 日
医薬局審査管理課

審査報告書（3）

[販 売 名] インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、ヒューマログ注バイアル
 U-100、同カート、同キット
[一般的名称] インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 9 月 28 日

[審査結果]

平成 13 年 6 月 6 日に開催された平成 13 年度第 1 回医薬品名称調査会・新薬名称分科会
における審議の結果をふまえ、一般的名称を以下のように変更する。

記

「インスリン」と「リスプロ」との間にスペースを挿入し、インスリン リスプロ（遺
伝子組換え）とする。

以上