

衛研発第 2210 号
平成 15 年 2 月 12 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等に係る医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

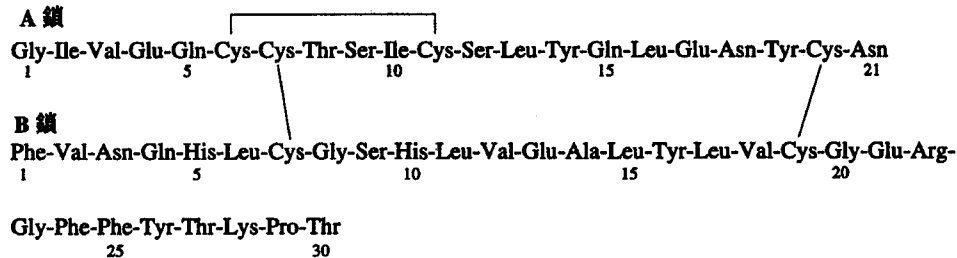
- [販売名] ヒューマログ N 注カート、ヒューマログ N 注キット、ヒューマログ
ミックス 25 注カート、ヒューマログミックス 25 注キット、ヒュー
マログミックス 50 注カート、ヒューマログミックス 50 注キット
- [一般名] インスリン リスプロ (遺伝子組換え)
- [申請者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 平成 11 年 9 月 28 日 (輸入承認申請)
- [申請区分] 1-(6)(7) 新用量医薬品、剤型追加医薬品

[化学構造式]

分子式 $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

分子量 5,807.57

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: 5,807.57) 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: 5,807.57), 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] 特になし

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 15 年 2 月 12 日作成

[販 売 名] ヒューマログ N 注カート、ヒューマログ N 注キット、ヒューマログ
ミックス 25 注カート、ヒューマログミックス 25 注キット、ヒュー
マログミックス 50 注カート、ヒューマログミックス 50 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] 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（輸入承認申請）

[審査結果]

ヒューマログ N 注カート、ヒューマログ N 注キット

国内において患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、外国第Ⅲ相試験は適切な使用方法（強化インスリン療法等）での試験成績ではないという問題点はあるが、薬物動態及び薬力学的特性において中間型ヒトインスリン製剤との間に大きな差がないこと、本剤の成分はヒューマログミックス 25 注及び 50 注の成分であり、混合製剤については有効性及び安全性が確認されていることを踏まえて、ヒューマログ N 注の有効性及び安全性は確認されていると判断する。ただし、国内において適切な使用法による成績を市販後に確認する必要があると判断する。

ヒューマログミックス 25 注カート、50 注カート、ヒューマログミックス 25 注キット、50 注キット

国内第Ⅲ相及び外国第Ⅲ相試験において、インスリン混合 30/70 製剤からヒューマログミックス 25 注へ切り替えた場合について、2 型糖尿病患者を中心に評価した結果、国内外ともに切り替え後の HbA1c 値の変化量や安全性評価項目について臨床的に有意と考えられる違いは認められなかったことより、外国人 2 型糖尿病患者を対象としたヒューマログミックス 25 注及び 50 注の外国試験成績を外挿することは可能であると判断する。また、1 型糖尿病患者については、その病態が絶対的インスリン欠乏状態であり、国内外での民族的要因の違いが有効性及び安全性における評価項目に与える影響は少ないと思われるため、外国人 1 型糖尿病患者での外国試験成績を外挿する必要性は乏しく、国内試験成績のみで有効性及び安全性は評価可能であると判断する。さらに、国内の 1 型及び 2 型糖尿病患者についてインスリン混合 30/70 製剤からヒューマログミックス 25 注又はインスリン混合 50/50 からヒューマログミックス 50 注への切り替え状況を調べた結果、切り替え直後の低血糖に十分注意すれば、これらの対象について切り替え前とほぼ同用量の使用で有効性と安全性を確保できると判断した。

抗体産生について

国内長期投与試験において、インスリンーリスプロ交叉抗体価（結合率）が 10%を越えた症例にインスリン投与量の増加は見られなかったものの交叉抗体の産生頻度は有意差をもって上昇しており、また、外国試験でも交叉抗体価が上昇した試験があること並びに抗体価とインスリン投与量の双方が増加している症例が確認されていることから、各製剤について市販後に抗体価に関する調査を実施し、抗体の産生状況を把握することが必要である。

総合評価

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

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

【用法・用量】

ヒューマログ N 注カート、ヒューマログ N 注キット

通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を朝食直前に皮下注射する。ときに投与回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。

以後患者の症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

ヒューマログミックス 25 注カート、ヒューマログミックス 25 注キット

本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロを 25 : 75 の割合で含有する混合製剤である。

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

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。

ヒューマログミックス 50 注カート、ヒューマログミックス 50 注キット

本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロを 50 : 50 の割合で含有する混合製剤である。

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

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。

審査報告 (1)

平成 14 年 7 月 23 日作成

1. 申請品目

[販 売 名]	ヒューマログ NPL 注、ヒューマログ NPL 注キット、 ヒューマログ 25 注、ヒューマログ 25 注キット、 ヒューマログ 50 注、ヒューマログ 50 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]	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 (輸入承認申請)
[剤型・含量]	注射剤：1 カートリッジ又は 1 キット中にインスリンリスプロ (遺伝子組換え) として 300 単位を含有する。
[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]	<u>ヒューマログ NPL 注、ヒューマログ NPL 注キット：</u> 本剤は、中間型インスリンリスプロ製剤である。 通常、食直前に皮下注射する。また、就寝前にも投与できる。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。 <u>ヒューマログ 25 注、ヒューマログ 25 注キット、ヒューマログ 50 注、ヒューマログ 50 注キット：</u> 本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロ と中間型インスリンリスプロである NPL の混合製剤である。 通常、食直前又は食直後に皮下注射するが、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。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

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

本剤の有効成分であるインスリン リスプロ (遺伝子組換え) (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、ヒトインスリンに比べ二量体の形成能を弱め、皮下投与後、六量体から単量体へ速やかに解離するようにしたインスリンアナログである。生理的なインスリン分泌は基礎分泌と食後分泌の 2 つの要素より成っており、インスリン治療においては、これらのそれぞれを補充するために中間型インスリン製剤と速効型インスリン製剤の併用投与が広く行われる。このため、予め中間型インスリン製剤と速効型インスリン製剤を種々の比率で組み合わせたインスリン混合製剤が市販されている。リスプロにおいても、超速効型リスプロ製剤 (以下「リスプロ単剤」) に加え、リスプロにプロタミンを添加して製剤化した中間型リスプロ

(Neutral Protamine Lispro) 製剤 (以下「NPL 製剤」)、リスプロ 25%/NPL75%混合製剤 (以下「リスプロ混合-25」)、リスプロ 50%/NPL50%混合製剤 (以下「リスプロ混合-50」) が米国イーライリリー社により 1992 年に開発された。既に欧州においては、1998 年 11 月にリスプロ混合-25、リスプロ混合-50、NPL 製剤が承認され、米国においては、1999 年 12 月にリスプロ混合-25、リスプロ混合-50 が承認されている。

本邦においては、リスプロ単剤、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50、NPL 製剤が同時に承認申請されたが、リスプロ単剤を除いては国内臨床データがなかったため、審査センターは、ブリッジングによる外挿可能性の判断は困難であると考え、追加臨床データの提出を求めた経緯があり、リスプロ単剤のみが、速効型インスリン製剤との非劣性を検証した国内第Ⅲ相比較試験等の成績に基づき、平成 13 年 6 月に承認されている。このリスプロ単剤の承認に伴い、NPL 製剤 (ヒューマログ NPL 注他)、リスプロ混合-25 (ヒューマログ 25 注他)、リスプロ混合-50 (ヒューマログ 50 注他) の販売名及び用法・用量が下記のとおり変更されている。

販売名	用法・用量
ヒューマログ NPL 注カート、 ヒューマログ NPL 注キット	本剤は、中間型インスリンリスプロ製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を食直前に皮下注射する。また、就寝前にも投与できる。ときに投与回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。 以後患者の症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。
ヒューマログミックス 25 注カート、 ヒューマログミックス 25 注キット、 ヒューマログミックス 50 注カート、 ヒューマログミックス 50 注キット	本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロである NPL の混合製剤である。 通常、成人では 1 回 4～20 単位を 1 日 2 回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

NPL 製剤はリスプロのプロタミン共結晶のみを含有し、リスプロ混合-25 は溶存リスプロ 25%に共結晶 75%、リスプロ混合-50 は溶存リスプロ 50%に共結晶 50%を含有する。各製剤は、法により調製したり
リスプロ・プロタミン共結晶懸濁液と、リスプロ溶液を、それぞれの比率で混合することにより調製されている。

審査センターは、リスプロ・プロタミンの共結晶の物理的・化学的性質に関して、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。リスプロ・プロタミン共結晶の結晶構造解析は実施されていないため結晶構造は不明であるが、インスリン・プロタミン共結晶と比較したとき、①共結晶の形成に 及び の調整が必要であること、②共結晶形成の際の比率（ ）はインスリン共結晶が （インスリン：プロタミン）でリスプロ共結晶では であること、③ による観察で両者ともに幅、長さ の結晶として観察されること、④ による粒度分布で両者ともに平均粒子径は μm であること、等の類似点が確認された。結晶の については、 の結果リスプロ共結晶の方が 単位低いことが確認されており、若干の性質の差異は認められるものの、リスプロ共結晶及びインスリン共結晶について、イヌを用いた試験結果より、薬物動態及び薬力学的に有意な差は見いだされなかった (DeFelippis MR, et al. *J Pharm Sci* 1998; 87: 170-176)。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ ）、pH、純度試験（類縁物質、高分子量たん白質）、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、 、溶存リスプロ（NPL製剤）、定量（全リスプロ、溶存リスプロ（リスプロ混合-25 及び 50 のみ））が設定されている。既承認のリスプロ単剤と多くの項目は共通しているが、本剤について独自に設定されている試験は、
・粒子径の確認、保存剤として添加されている の含量、溶存リスプロの限度値（NPL製剤のみ）並びに溶存リスプロ含量（リスプロ混合-25 及び 50 のみ）である。

審査センターは、中間型及び混合製剤においては、 が生体内薬理作用に重要な影響を及ぼすと考えられるため、 性の観点から、 濃度の規格設定根拠について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。 の品質について 及び粒子径分布について検討した結果、 濃度が 単位の時に安定して良好な結晶が得られることが確認され、製剤中の の安定性を保証するために 含量の規格値を 単位（ただし、リスプロ混合-50 では製剤中での十分な再分散性を得るため 単位）とした。審査センターは規格値が適切に設定されたことを確認し、本回答を了承した。

審査センターは、混合製剤においては結晶と溶存リスプロの比率が保存中も一定に保たれることが必要であることから、溶存リスプロと の安定化に重要な要素について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。 を正しく保つためにはまず製造工程において の を厳密にコントロールして に 成分が ようにすることが重要で、工程内管理試験により の 溶液の濃度

を測定して調整している。この他に重要な点としては、① 濃度、② 、③ が挙げられるが、①設定した 濃度の規格値の範囲において溶存リスプロ含量の最大の変動幅はリスプロ混合-25で 単位である、② が 以上で が認められるが、 により を適正な範囲に維持している（規格値の上限は に設定）、③ ℃で保存したときに経時的に溶存リスプロ含量が減少する（ハ項参照）ため、保存条件を2～8℃に設定している。設定された規格幅において の変動は問題がない程度であることを確認している。また、 の安定化には も必須であるが、 の安定化に必要な量は として必要な濃度と比較するとごくわずかであり、規格幅内であれば溶存リスプロ含量に影響しない。審査センターは本回答を了承し、これらの要因について品質保証のために適切に規格設定されていることを確認するとともに、重要な製造工程について申請書の製造方法欄に明記するよう求め、これを確認した。

審査センターは、溶存リスプロの規格値として、リスプロ混合-25で %、リスプロ混合-50では %と設定した根拠について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。安全性及び有効性を考慮して規格幅を設定した。例えば、 単位を投与する場合、設定した規格幅では溶存リスプロの

単位となるが、この程度の溶存リスプロの含量差は臨床的にも糖尿病患者の薬物動態学的試験においても区別できないこと、また、 設定しているのは、速効型のリスプロが過剰に投与された場合低血糖に傾く危険性があることを考慮したためである。これらの点を考慮のうえ、実生産ロット（リスプロ混合-25は ロット、リスプロ混合-50は ロット）のバラツキに安定性変化予測値を加味した値として規格幅を設定した。審査センターは、本回答を了承した。

審査センターは、本剤が懸濁液剤であるにもかかわらず、再分散性に関する試験が設定されていないことの妥当性について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。患者の投与手法を模してリスプロの 試験を行ったところ、NPL 製剤、リスプロ混合-25及び50の の相対標準偏差はそれぞれ 、及び であり、いずれの製剤においても標準的な分散操作手順を守る以上、リスプロの は製剤を冷蔵庫から取り出してからの経過時間及び容器内残存薬液量によらず一定であることを確認した。従って、投与前の懸濁操作を標準化することで一定の投与量が得られることが確認され、更に性状の項において「本品は穏やかに振り混ぜるとき白色の懸濁液である」と規定していることから、再分散性について改めて規格設定する必要はないと考える。審査センターは、標準的な分散操作手順が患者向け取扱説明書に記載されることをふまえ、本回答を了承した。

審査センターは、使用中の本剤の取扱いについて、添付文書の「適用上の注意」の項の記載のうち、「万年筆型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと」及び「カートリッジの壁や底に白色の霜状粒子が付着することがある」について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。カートリッジ製剤を注入器に装着したまま、もしくは

使用中のキット製剤を冷蔵庫で保存することは注入器の故障の原因となり得るために、室温で保存するよう求めた。また、霜状結晶とは容器壁面や底に比較的強固に付着した共結晶であり、生成機構は不明であるが、製剤を極端な高温又は低温条件下においた場合、あるいは過度の機械的刺激を与えた場合にのみ生じることが確認され、インスリン・プロタミン共結晶を含有する製剤でも同様な現象が確認されている。更に、本剤の懸濁成分はわずかな振盪により容易に再分散するので、霜状粒子は容易に目視で識別でき、患者用説明文書においてカートリッジ壁面又は液中に塊が認められた製剤は使用しないよう注意喚起を行うことを予定している。審査センターは、本回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

各製剤について、長期保存試験（5℃、暗所、24 カ月）、苛酷試験（熱 [℃、カ月]、凍結融解 []、光 [約 ℃、万 lux・時間]) の条件について、規格試験の各項目（確認試験及び不溶性異物を除く）及び 試験が実施されている。なお、安定性試験は平成 年 月に開始されたため、試験条件の設定は平成 3 年 2 月 15 日薬審第 43 号及び平成 9 年 5 月 28 日薬審第 422 号に従っている。

長期保存試験において、いずれの製剤も経時的に弱い凝集体の生成傾向が認められたが、再分散性は良好であったとしている。この他、高分子量たん白質の増加並びにリスプロ混合-25 及び 50 では R1 以外の類縁物質の増加が認められたが、いずれもわずかであり、品質に影響はないとされた。

熱に対する苛酷試験では、いずれの製剤でも経時に従って において と からなる弱い凝集体の形成が認められたほか、全リスプロ含量及び溶存リスプロ含量の低下並びに R1 及び高分子量たん白質の増加が認められ、品質の低下が確認された。

凍結融解に対しては、 した結果、いずれの製剤も結晶の破壊と凝集体の生成が認められた。

光に対する苛酷試験では、いずれの製剤でも色調変化（微帯黄白色）、R1 以外の類縁物質及び高分子量たん白質の著しい増加と、全リスプロ及び溶存リスプロ含量の著しい低下を認めた。

以上の結果より、申請者は製剤の保存条件を「密封容器中、遮光して 2～8℃に保存する」とし、有効期間を 2 年としている。審査センターは、保存条件及び有効期間の設定を妥当と判断した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

今回、本剤を用いた試験成績は提出されていない。この点について、申請者は次のとおり説明している。本剤はリスプロの混合製剤であり、リスプロについては既に各種の毒性

R1 : 新薬承認情報提供時に加筆修正

試験成績が評価されている。リスプロとプロタミンの相互作用の可能性については、リスプロ単量体の生物活性がインスリン単量体と同等であること、プロタミンはブタ、ウシ及びヒトインスリン等のインスリン製剤の安定化剤として長期間にわたり使用されてきているが、これらインスリンとプロタミンとの相互作用を示すような報告はなく、明らかな毒性は認められないことから、他のインスリン製剤と同様、リスプロにプロタミンを加えることによって新たな毒性が生じる可能性はないと推察される。このため、追加の試験成績は必要ないと考える。以上の説明を審査センターは了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

今回、本剤を用いた試験成績は提出されていない。この点について、申請者は次のとおり説明している。本剤はリスプロの混合製剤であり、リスプロについては既に薬理試験成績が評価され、糖尿病に対する種々の薬理作用が確認されているため、今回も同一の効能・効果である以上、追加の試験成績は必要ないと考える。NPL 製剤については、イヌにおける薬物動態及び血糖降下作用に関する試験並びにウサギにおける血糖降下作用に関する試験が実施されており、これらのデータは薬物動態の項に記載した（へ項参照）。以上の説明を審査センターは了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

速効成分であるリスプロが 0、25、50、100%の比率で混合された製剤を用いた試験成績が提出されている。

1. 動物における成績

NPL 製剤について、イヌでの薬物動態及び血糖降下作用に関する試験（添付資料へー1）並びにウサギでの血糖降下作用に関する試験（添付資料へー2）が実施された。リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 を用いた試験は実施されていない。

グルコースクランプ法を用いたイヌモデルに皮下投与 (0.5U/kg) したとき、NPL 製剤、中間型ヒトインスリン (Neutral Protamine Hagedorn) 製剤 (以下「NPH 製剤」) の作用時間プロファイルは類似していた。リスプロはプロタミンと結晶化させることにより、その作用時間プロファイルが延長することが示された。これらの知見は、ウサギでの試験結果からも支持された。

2. ヒトにおける成績

<NPL 製剤、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 の関係>

日本人健康成人を対象とした単回投与試験：国内 I-① I-①試験（添付資料トー1）

日本人健康成人に NPL 製剤、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50、リスプロ単剤を単回皮下投与 (0.3U/kg) した時の薬物動態学及び薬力学的検討を行った。

最高血清中インスリン濃度到達時間 (Tmax) の平均値は、NPL 製剤が 97.5 分であったのに対して、他の製剤では 50.0~52.5 分とほぼ同様であった。また、最高血清中インスリン濃度 (Cmax) 及び投与後 5 時間までの血清中インスリン濃度時間曲線下面積 (AUC₀₋₅) は、リスプロ混合比率に従って増加し、これらの薬物動態学パラメータとリスプロ混合比率との間に正の相関関係が認められた。一方、グルコースクランプ法を用いた薬力学的検討において、最大グルコース注入率到達時間 (TRmax) の平均値は、NPL 製剤が 254.2 分であったのに対して、他の製剤では 150.0~173.3 分とほぼ同様であった。また、最大グルコース注入率 (Rmax) 及び投与後 5 時間までの累積グルコース注入量 (Gtot₀₋₅) は、リスプロ混合比率に従って増加し、これらの薬力学パラメータとリスプロ混合比率との間に正の相関関係が認められた。また投与後 5 時間から 12 時間までの累積グルコース注入量 (Gtot₅₋₁₂) は、リスプロ混合比率の増加に従った減少傾向を示した。

これらの結果から、①リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 では、リスプロの速やかな効果発現という特性が保持されること、②NPL 製剤の薬物動態学及び薬力学特性は他の製剤とは異なること、③リスプロの作用がプロタミンにより持続化されたこと、④各製剤の最大血糖降下作用は、リスプロ混合比率に従って段階的に増加するが、持続性はその比率によって減弱することが示された。

外国人健康成人を対象とした単回投与試験：外国 I -①試験 (添付資料ト-4)、

外国人健康成人を対象とした単回投与試験：外国 I -②試験 (添付資料ト-5)

外国人健康成人に NPL 製剤、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50、リスプロ単剤を単回皮下投与 (0.3U/kg) した時の薬物動態学及び薬力学的検討を行ったところ、上記の国内 I -①試験における日本人健康成人での結果と同様、リスプロ混合比率に従った変化を示した。

外国人 1 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験：外国 試験 (添付資料ト-6)

外国人 1 型糖尿病患者に NPL 製剤、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50、NPH 製剤を単回皮下投与 (0.3U/kg) した時の薬物動態学及び薬力学的検討を行ったところ、上記の外国 I -①、外国 I -②試験における外国人健康成人での結果と同様、リスプロ混合比率に従った変化を示した。

<NPL 製剤と NPH 製剤との関係>

日本人健康成人を対象とした単回投与試験：国内 試験 (添付資料ト-3)

日本人健康成人に NPL 製剤、NPH 製剤を単回皮下投与 (0.2U/kg) した時の薬物動態学及び薬力学の比較を行った。

NPL 製剤は NPH 製剤に比べて、Tmax が短縮し、Cmax 及び AUC で高値を示した。しかし、投与後 3~4 時間以降の血清中インスリン濃度推移は両製剤でほぼ同様であった。一

方、薬力学パラメータは、Cmin 及び Tmin が両製剤でほぼ同様であり、血糖変化量時間曲線上面積 (AOC) において、NPL 製剤が高値を示した。

これらの結果から、NPL 製剤は、薬物動態学及び薬力学特性からみて、NPH 製剤に類似していることから、中間型製剤としての特性を有すると考えられた。

外国人 1 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験：外国 試験 (参考資料ト-1、Diabetes Care 1997; 20: 1870-1873)

外国人 1 型糖尿病患者における夜間血糖コントロール及び薬物動態について、NPL 製剤と NPH 製剤との間で比較した。夕食直前にリスプロ単剤を投与し、18:00 にテストミールを摂取、就寝前の 22:00 に NPL 製剤又は NPH 製剤を投与した時、薬物動態学的及び薬学的プロファイルは NPL 製剤と NPH 製剤で類似しており、同様に夜間血糖コントロールに対して有効であることが示された。なお就寝前の NPL 製剤の投与時には、リスプロ単剤の投与開始後 4 時間が経過しており、その大部分が血中より消失しているため、リスプロ単剤の影響はほぼないと考えられた。

<リスプロ混合-25 とインスリン混合 30/70 との関係>

日本人健康成人を対象とした単回投与試験：国内 試験 (添付資料ト-2)

日本人健康成人にリスプロ混合-25、インスリン混合 30/70 を単回皮下投与 (0.2U/kg) した時の薬物動態学及び薬力学の比較を行った。

リスプロ混合-25 では、インスリン混合 30/70 に比べて、Tmax が有意に短縮し (リスプロ混合-25 : 47.2±10.95 分、インスリン混合 30/70 : 91.6±41.74 分)、Cmax が有意に高値を示した (リスプロ混合-25 : 2.23±0.69ng/mL、インスリン混合 30/70 : 1.22±0.26ng/mL)。最低血糖値 (Cmin) 及び最低血糖値到達時間 (Tmin) に有意差は認められなかったが、食間時間に相当する投与後 4 時間までの最低血糖値 (BGmin₀₋₄) はリスプロ混合-25 の方が有意に低い値を示し (リスプロ混合-25 : 56.1±13.9mg/dL、インスリン混合 30/70 : 63.1±10.2 mg/dL)、投与後 4 時間までの最低血糖値到達時間 (TBGmin₀₋₄) は有意に短縮した (リスプロ混合-25 : 71.9±19.3 分、インスリン混合 30/70 : 149.1±52.7 分)。

これらの結果から、リスプロ混合-25 は、速効成分であるリスプロの特性に基づき、インスリン混合 30/70 に比べて、より速やかに血中に移行し、その血糖降下作用の発現もより速やかであることが示された。

外国人 1 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験：外国 試験 (添付資料ト-7)

外国人 1 型糖尿病患者を対象として、リスプロ混合-25 の食直前投与とインスリン混合 30/70 の食事 30 分前投与における薬物動態学及び薬力学的検討を行った。

最高血清中遊離リスプロ濃度又は血清中遊離インスリン濃度 (Cmax) には両製剤で差が

認められなかったが、最高血清中遊離リスプロ濃度又は血清中遊離インスリン濃度到達時間 (Tmax) はリスプロ混合-25 で有意に短縮した。一方、投与後 4 時間までの食直前値からの血糖値変化量は両製剤でほぼ同様であった。

<リスプロ混合-50 とインスリン混合 50/50 との関係>

外国人 1 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験：外国Ⅲ-③試験（添付資料ト-12）

外国Ⅲ-③試験のなかで、一部の外国人 1 型糖尿病患者を PK/PD Sub-study に組み入れ、リスプロ混合-50、インスリン混合 50/50 を皮下投与した時の薬物動態学及び薬力学の比較を行った。

リスプロ混合-50 の血清中遊離インスリン様免疫反応性物質 (FIRI) 濃度は、インスリン混合 50/50 よりも有意に速く上昇し、かつ、より高値に達した。投与量 30 単位に換算し、かつ投与前値で補正した血清中 FIRI 濃度を用いた血清中 FIRI 濃度時間曲線下面積 (NAUC) のうち、投与後 5 時間までの NAUC (NAUC₀₋₅) 及び投与時から最終測定時点までの NAUC (NAUC_{0-end}) に関しては、リスプロ混合-50 で有意に高値を示した。両製剤の血糖値変化量はほぼ同様の推移を示し、それぞれの投与時間の差にかかわらず、ともに血糖値の低下は食後 3 から 4 時間で最大となった。また、両製剤とも食後 5 時間以降の血糖値は食直前値よりも高値で推移した。

これらの結果から、リスプロ混合-50 は食直前投与でインスリン混合 50/50 の食後 30 分前投与とほぼ同様の血糖コントロールが可能であることが示された。

リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 のリスプロ混合比率（製剤濃度）の妥当性について

審査センターは、インスリン製剤とリスプロ混合製剤との関係について、インスリン混合 50/50 にリスプロ混合-50 が対応するとすれば、インスリン混合 30/70 にはリスプロ混合-「30」なる製剤が対応するはずであり、なぜリスプロ混合-25 が対応するのか、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。まず混合比率の選択にあたっては、世界中で最も繁用されているのがインスリン混合 30/70 であることを考慮し、より生理的なインスリンを提供する目的で、リスプロ混合-25 が設計された。設計に際しては以下の点を考慮した。リスプロとインスリンの投与後のプロファイルを比較すると、リスプロではその作用の約 85% が食後期（投与後 4 時間まで）に集中している（インスリンでは約 55%）。一方、インスリンではリスプロの 3 倍が基礎インスリンとして作用している（投与 4 時間後以降）。このような作用特性の違いから、リスプロ混合製剤においては、インスリン混合 30/70 と比較して、速効成分がより少ない 25% のリスプロ混合比率としても、十分食後血糖をコントロールできるものと考えた (30%→25%; 16.7%減量)。一方、基礎インスリン作用がより弱いことについては、残る 75% の中間型成分の NPL 製剤で補うこととした。

2 番目に繁用される混合製剤として設計したリスプロ混合-50 についても同様に考える

と、インスリン混合 50/50 を使用している患者でより良好な食後血糖コントロールを得るためには、リスプロ混合-「40」なる製剤であっても十分と考えられる (50%→40%; 20% 減量)。しかし、リスプロ混合-50 の対象患者は、既にインスリン混合 50/50 が投与されている患者のみではなく、新たにインスリンが投与される患者の場合もあること、また実地診療では、速効成分及び中間型成分それぞれの単位数を考慮して混合製剤としての投与量が決定されることから、それぞれの単位数が容易に算出できるような混合比率であるリスプロ混合-50 とすることが望ましいと考えた。

実際の臨床試験においては、インスリン混合 30/70 からリスプロ混合-25 への切り替え (外国Ⅲ-②、外国Ⅲ-③試験)、インスリン混合製剤 20/80 からリスプロ混合-25 への切り替え (外国Ⅲ-①試験)、及びインスリン混合 50/50 からリスプロ混合-50 への切り替え (外国Ⅲ-③試験) が、ほぼ同投与量で問題なく行われたことが確認されており、前者の投与量を目安として後者の投与量を設定することが妥当であることが示された。

これに対し審査センターは、製剤設計上の理論としては整合的でないが、その理論上の不整合は、実際の使用において許容される程度のものであり、臨床上也問題が認められていないこと (ト項参照) を考慮して、本回答を了承した。国内においては 10%刻みの混合製剤が使用されてきた医療実態があり、25%との混合比率は初めてであるため、臨床現場で混乱や誤解が生じないように十分な情報提供を図ることが重要であると考えた。

3. 外国試験成績の利用可能性—内因性民族的要因に関する薬物動態学的及び薬力学的観点からの考察—

審査センターは、外国試験成績の利用に関し、内因性民族的要因について、薬物動態学的及び薬力学的観点からの考察を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。解析には、日本人健康成人及び外国人 (白人種; コーカシアン) 健康成人を対象とした 3 つの単回投与試験 (国内 I-①試験、外国 I-②、外国 I-①試験) のデータを用いた。

(1) 薬物動態学的特性における民族間での比較: 3 つの試験におけるリスプロ及びその混合製剤について、血清中インスリン濃度の推移は製剤にかかわらず、全ての試験で類似した結果が得られた。NPL 製剤を除き、速効成分であるリスプロを含む製剤 (リスプロ及びリスプロ混合製剤) では、外国試験と国内試験に共通して、投与後の速やかな血清中インスリン濃度の上昇が認められた。また NPL 製剤を含む製剤においては中間型製剤としての持続的な吸収も認められた。更に、各製剤のリスプロ混合比率と C_{max} 及び AUC_{0-5} の平均値との関係については、いずれの試験においても、リスプロ混合比率の増加に従って C_{max} と AUC_{0-5} 値は増加しており、類似の有意な相関関係が認められた。

また、 C_{max} と T_{max} 及び AUC_{0-5} について、国内 I-①試験と外国 I-②、外国 I-①試験の間並びに外国試験の間 (外国 I-②と外国 I-①試験との間) で統計的な比較を行った。

Cmax に関しては、リスプロ混合-50 及びリスプロにおいて、外国 I -②、外国 I -①試験と比較して国内試験で有意に高値を示した。AUC₀₋₅ についても、リスプロにおいて、同様の差が国内試験と外国 I -②試験の間に認められた。更に Tmax に関しては、NPL 製剤において国内試験と外国 I -②試験の間、また外国試験の間（外国 I -②と外国 I -①試験との間）に有意差が認められた。

国内試験と外国試験との間で一部の薬物動態学パラメータ（Cmax 及び AUC₀₋₅）に有意差が認められたものの、外国試験の間（外国 I -②と外国 I -①試験との間）でも一部同様の差が認められていることから、これらの差は民族間差よりも試験間の差を反映したものであるかと考えた。

以上、リスプロと NPL 製剤を含むリスプロ混合製剤の薬物動態については、試験間の差が一部認められたものの、これらの差は民族間差よりも試験間の差を反映している可能性があると考えられた。民族間差の結論については、薬物動態の結果に加えて、後述する薬力学的特性の結果も考え併せる必要があるものの、各試験での各製剤のリスプロ混合比率と Cmax あるいは AUC₀₋₅ との相関関係が類似していたことから、薬物動態学的特性については日本人とコーカシアンで大きな差はないと考えた。

(2) 薬力学的特性における民族間での比較： 3つの試験におけるリスプロ及びその混合製剤について、グルコース注入率の推移は、製剤にかかわらず全ての試験で類似した結果が得られた。NPL 製剤を除き、速効成分であるリスプロを含む製剤（リスプロ及びリスプロ混合製剤）では、投与後早期にインスリン作用の反映であるグルコース注入率が頂値に達した。また NPL 製剤を含むリスプロ混合製剤においては中間型製剤としての持続的なインスリン作用も認められた。更に、各製剤のリスプロ混合比率と Rmax 及び Gtot₀₋₅ の平均値との関係については、いずれの試験においてもリスプロ混合比率の増加に従って Rmax 及び Gtot₀₋₅ の値は増加した。特に、国内試験と外国 I -①試験では極めて類似した相関関係を示した。

また、Rmax、TRmax、及び Gtot₀₋₅ について、国内 I -①試験と外国 I -②、外国 I -①試験の間、並びに外国試験の間（外国 I -②と外国 I -①試験との間）で統計的な比較を行った。

Rmax 値に関しては、全ての製剤において、外国 I -②試験と比較して国内試験で有意に低値を示した。また Gtot₀₋₅ 値についても、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 及びリスプロにおいて、Rmax と同様の差が国内試験と外国 I -②試験の間に認められた。TRmax に関しては、国内試験と外国試験との間に有意差は認められなかった。国内試験と外国 I -②試験との間で認められた差は、外国試験の間（外国 I -②と外国 I -①試験との間）における NPL 製剤及びリスプロ混合-25、リスプロ混合-50 でも認められていることから、外国 I -②試験の試験方法の違いによる影響が考えられた。すなわち、外国 I -②試験では内因性のインスリンの抑制を目的とした持続低用量インスリン注入の影響によって、各製剤のグルコース注入率（量）が増加したことが外国 I -②試験との差の原因であると考えられた。

しかし、外国 I-②試験では他の 2 試験（国内 I-①試験、外国 I-①試験）に比べて、試験方法の違いによる全体的な R_{max} 及び $G_{tot0.5}$ の高値を認めるものの、 TR_{max} に差はなく、グルコース注入率の推移パターンは他の試験と類似していた。

このように外国 I-②試験については持続低用量インスリン注入の影響が考えられるため、薬力学特性については、外国 I-①試験と国内試験を比較することによって、より明確な民族間差の検討が可能であると考えた。国内試験と外国 I-①試験との比較においては、製剤にかかわらず、いずれの薬力学パラメータにも有意差は認められなかった。この結果から、リスプロ及びリスプロ混合製剤の薬力学的特性においては、日本人とコーカシアンは類似していると結論できると考えられた。

(3) 民族間での比較に関する考察： 各製剤について民族間の比較を行った結果、次のような結論を得た。①薬物動態学パラメータ (C_{max} 、 T_{max} 及び AUC_{0-5}) において、国内試験と外国試験との間に若干の差が認められたが、これらは試験間の差を反映したものであると考えられた。②薬力学パラメータ (R_{max} 及び $G_{tot0.5}$) において、試験方法の違いが影響したと考えられる外国 I-②試験を除く、国内 I-①試験と外国 I-①試験との間で各製剤の薬力学パラメータは極めて類似していた。③リスプロ及びリスプロ混合製剤については、いずれの製剤においても日本人とコーカシアンとの間で薬物動態学及び薬力学的特性に類似性が認められると考えられた。

これに対し審査センターは、一部のパラメータにおいては、日本人とコーカシアンとの間で有意差が認められたものの、試験条件の違い等も考慮に入れたうえで、得られたデータを薬物動態学的及び薬力学的観点から総合的にみると、少なくとも健康成人レベルにおいては、本剤の PK/PD に民族間で差はないものと判断し、本回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

【ト-1 提出された臨床試験成績の概略】

添付（評価）資料として、以下のような国内外の 12 試験の成績が提出されている。

第 I 相試験：国内試験 3 試験、外国試験 4 試験、

第 III 相試験：国内試験 1 試験、外国試験 4 試験、

長期投与（第 III 相継続投与）試験：国内試験 1 試験、外国試験 2 試験

なお、今回提出された臨床試験において、「1 型糖尿病」、「2 型糖尿病」は糖尿病の WHO 分類に基づいて病型分類され、日本糖尿病学会の病型分類（糖尿病診断基準委員会 1999）とは異なる。

第 I 相試験（添付資料ト-1～7）

<国内試験>

日本人健康成人を対象として、リスプロ混合製剤及びリスプロが空腹時単回皮下投与さ