

投与量の変更なく切り替えが行われた。そのうち4～8週時に1日投与量が減量されていた症例は47例中9例で、これら9例全例で4～8週間の低血糖発現件数は低下した。残り37例（試験中止例1例を除く）のうち、31例で4～8週間の低血糖発現件数が低下していた。

以上より、一般に血糖値は患者の代謝状態、食事摂取量、運動量、血糖目標値等に基づくインスリン必要量と治療薬として投与されるインスリンの種類及び投与量等により規定されるため、特にインスリンの種類を変えた直後はこれらの因子の変動に注意を払い、必要に応じ血糖値に基づく投与量の調節を行うことが重要と考えられる。また、低血糖あるいは高血糖が原因となって投与量の調節が行われていると考えられる症例が認められたが、時間経過により大多数の症例で低血糖を含む血糖コントロールが改善し、切り替え後の血糖コントロールに変動のある症例においても投与量の調節を適切に行うことで有効性及び安全性は十分に確保できると考える。

<インスリン混合50/50からリスプロ混合-50への切り替えにおける個々症例での検討>

審査センターは、国内Ⅲ-①試験のリスプロ混合-50投与症例について症例ごとの評価を行うよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。リスプロ混合-50投与症例について国内Ⅲ-①試験において、切り替え前後で大きく変動の見られた個々の症例ごとの評価を行った。1型糖尿病患者では、朝食後2時間血糖値、HbA1c値や4週時の朝食時投与量、1日投与量と12週時の朝食時投与量、1日投与量に切り替え前後で大きくはずれた症例はなかった。安全性では、切り替え直後の4週間で低血糖発現件数の上昇が認められた症例が5例中3例認められ、いずれの症例においても、試験全期間において1日投与量の変更はなく、重症な低血糖も認められなかった。

2型糖尿病患者では、切り替え前後で朝食後2時間血糖値に大きく変動の見られた症例は2例であり、いずれの症例も低血糖の発現頻度に有意な変動を認めず12週時のHbA1c値は改善した。切り替え前後でHbA1c値に大きく変動の見られた症例は2例であり、低血糖発現頻度の上昇を認め投与量が漸減されたと考えられる症例と投与量を維持した症例であり、いずれも良好なコントロールが得られた。切り替え前後で投与量に大きく変動の見られた症例については4週時の朝食時投与量、1日投与量と12週時の朝食時投与量、1日投与量の検討を行い、低血糖あるいは高血糖に伴い投与量の調節が行われ、大多数の症例で低血糖を含む血糖コントロールが改善していた。47例中12例が切り替え後の4週間に低血糖発現頻度の上昇を認め、このうち開始時から8週時までに投与量が有意に減量(>1単位)された症例は2例のみであったが、10例において低血糖発現頻度は改善した。

以上より、全体として、ほぼ同等投与量を用いた切り替えにより、食後2時間血糖値の改善及びHbA1c値の若干の改善が得られ、また試験全体を通じた低血糖の発現頻度に有意な変動はないが、このような経過をとらない症例も散見される。インスリン治療において

は個々の患者の血糖コントロールを慎重に観察しつつ投与量の調節を行うことが必要であり、リスプロ混合製剤についても従来のインスリン治療と同様、一般的な経過を念頭に置きつつ、個々の症例に合わせて治療を行うことが重要と考える。

審査センターは、以上の回答を了承した。リスプロ混合-25、リスプロ混合-50の切り替え時の有効性及び安全性は、主たる投与対象の2型糖尿病患者で評価したが、今回の国内第Ⅲ相試験に組み入れられた22例の1型糖尿病患者についても確認し、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50が1型糖尿病患者に対して、切り替え使用された場合であっても、特に切り替え直後の低血糖発現頻度の増加に注意すれば、問題はないものと判断している。

NPL製剤について

審査センターは、少なくとも健康成人においては、薬物動態学及び薬力学的特性でNPL製剤とNPH製剤との間には大きな差がないこと（へ項参照）、リスプロ混合製剤はリスプロ単剤とNPL製剤を混合したものであるが、先に述べたとおり、リスプロ混合製剤の日本人糖尿病患者に対する有効性は確認されていると判断したことから、NPL製剤の有効性に関しては、大きな問題はないと考える。しかし、安全性に関しては、国内で患者のデータがないこと（抗体産生の問題も含む）、外国では患者のデータ（外国Ⅲ-④試験：添付資料ト-9）があるものの、適切な使用方法、すなわち毎食前3回の（超）速効型インスリン（アナログ）製剤とあわせた、中間型インスリン（アナログ）製剤の就寝前（又は就寝前及び朝食前）投与方法での試験成績ではないと考えられること等、十分とはいえないと考える。そこで、医療現場での適切な使用方法下での安全性を、市販後に確認する必要があると考える。この点に関しては、専門委員の意見を参考のうえ、判断したい。

ト-2-4 安全性について

低血糖について

審査センターは、糖尿病の病型及び国内外を問わず、インスリン製剤から本剤に切り替え後に、低血糖が増加している試験があるため、その原因について説明するよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。たしかに国内外の試験で切り替え後に低血糖の発現件数や発現率が増加している試験が認められる。原因の特定は困難であるが、試験薬の開始直後の時期であることから、患者・医療従事者の観察がより注意深く行われた結果として、低血糖の発現件数や発現率が数字上増加した可能性は一部否定できないと考える。

これに対し審査センターは、切り替え後、低血糖は一時的に増加するが、その後ほとんどの症例で再び減少すること、低血糖の発現時間帯も一定の傾向が見られないことを確認したが、特に切り替え時には低血糖に十分注意する必要があると考える。

抗体価について

審査センターは、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 及び NPL 製剤は、リスプロ単剤より投与部位に長時間にわたり留まることから、リスプロ単剤に比べて抗体価が上昇する可能性はないか、また NPL 製剤に関しては国内でデータがないため不明な部分があると考えられ、説明するよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。外国試験ではいずれの試験においても開始時から試験終了時まで抗体価が有意な変動を認めていない。また、仮に NPL 製剤がリスプロ混合-25 及び 50 と比較して抗体産生能が高いとすれば、国内Ⅲ-①試験でも、NPL 製剤成分の含有量が高いリスプロ混合-25 ではリスプロ混合-50 と比較して抗体価の変動がより大きいことが予測されるが、このような傾向は認められなかった。

これに対し審査センターは、抗体価を全体で比較するよりも個々の症例について検討する必要があると考え、臨床的に有意なインスリンの抗体結合は抗体価が約 10%を越える場合に認めるとされている報告 (Walford, et al. 1982) に基づき、抗体価の上昇が 10%を超えた症例を検討するよう求めた。

申請者は、それぞれの試験で症例をまとめ、インスリン-リスプロ交叉抗体価に 10%以上の変動を認めた症例は 601 例中 17 例 (2.8%) と少なく、またこれらの症例について、インスリン抵抗性等、臨床的に問題となる抗体価の変動を認めた症例は存在しなかったと説明した。

審査センターは、国内長期投与試験において、インスリン-リスプロ交叉抗体は有意差をもって上昇しているが、抗体価が 10%を越える 225 例中 3 症例 (1.3%) について、いずれの症例もインスリン投与量の増加は見られないことを確認した。しかし、外国試験では、抗体価の上昇している症例でインスリン量も増加している症例もあり、全体としてインスリン-リスプロ交叉抗体は有意差をもって上昇している試験もある。また NPL 製剤に関しては日本人患者のデータがなく、健康成人に単回投与した薬物動態試験結果だけでは判断できないため、抗体価に関しては市販後も注意が必要であると考え。この点に関しては、専門委員の意見を参考のうえ、判断したい。

海外市販後におけるリスプロ製剤と既存のインスリン製剤との安全性の比較について

審査センターでは、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 及び NPL 製剤は、従来のインスリン混合製剤及び NPL 製剤に比べて安全性に差がないか、今回提出された資料以外の市販後調査成績や文献を用いて説明するよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。欧州においてリスプロ混合製剤が初めて発売された 1998 年 5 月 1 日から 2001 年 10 月 31 日までに報告された有害事象について検討を行った結果、器官別有害事象の発現頻度は既存のインスリン製剤と同程度であり、いずれの器官における有害事象の発現頻度も、臨床的に問題となる特有の有害事象の増加は認められなかった。また、リスプロ混合製剤の安全性について、既存のインスリン混合製剤との比較を行った結果でも、高齢者及び非高齢者とも両製剤に違いは認められなかった。審査セ

ンターは、本回答を了承した。

妊婦等への投与の安全性について

審査センターは、リスプロ混合-25 及びリスプロ混合-50 の妊婦等への投与の有効性及び安全性について、市販後調査成績や文献等を用いて、説明するよう求めた。

申請者は、定期的安全性最新報告書（PSUR）で報告された 1 例とリスプロ混合製剤の臨床試験で 2 例の症例の詳細を示し、一般に妊娠糖尿病患者に対しては、強化療法が行われる例が多く、混合製剤が用いられることはまれであると思われるが、リスプロ混合製剤の妊婦等における有効性及び安全性は、リスプロにおいて集積された成績と大きな違いはないものと推測すると回答した。

審査センターは、リスプロ混合製剤の妊婦等への投与の安全性は、症例数が少なく現時点では評価できないと考える。なお、NPL 製剤については現在照会中である。

小児等への投与の安全性について

審査センターでは、リスプロ混合-25 及びリスプロ混合-50 の小児への投与の有効性及び安全性について、市販後調査成績や文献等を用いて、説明するよう求めた。

申請者は次のとおり回答した。小児を対象としたリスプロ混合製剤の臨床試験は国内外で実施されておらず、小児における使用は米国及び欧州において承認されていないことから、国内においても、使用上の注意の小児等への投与には「安全性及び有効性は確立していない」旨を明記した。小児患者でのデータに関しては、文献検索を行った範囲では、リスプロ混合製剤の小児に対する使用報告はなかったが、PSUR には小児患者 5 例 7 件の有害事象報告があり、低血糖等のインスリン製剤に一般的な事象であった。もっとも、リスプロには小児での臨床成績があり、リスプロはリスプロ混合製剤の有効成分であることから、リスプロ混合製剤の小児投与時の有効性及び安全性は、リスプロにおいて集積された成績と大きな違いはないものと推測している。

審査センターは、小児では 1 型糖尿病が多く、混合製剤は主に 2 型糖尿病で使用されることを考慮し、本回答を了承した。なお、NPL 製剤については現在照会中である。

3. 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調査を実施したところ、一部に不適合が認められたものの、審査センターとしては、添付資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

2) 医薬品機構による国内 GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構による実地調査を行った結果、GCP 不適合に該当する違反事例はなかったこ

とから、審査センターとしては、添付資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

3) 審査センターによる海外 GCP 実地調査について

審査センターは、外国試験成績に関する資料の GCP 適合性に関して、実地調査を行った。同調査結果は、後日報告する。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、混合製剤の主たる投与対象は 2 型糖尿病であることから、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 の有効性及び安全性については、2 型糖尿病患者での成績を中心に評価することが重要であると判断した。このため、国内第Ⅲ相試験のうち日本人 2 型糖尿病患者での成績をブリッジング試験成績として位置付け、外国人 2 型糖尿病患者での外国試験成績との間で、有効性及び安全性に関する平均値の経時的推移を比較した結果、既存のインスリン製剤 30/70 からリスプロ混合-25 への切り替えという観点で国内外に類似性が認められ、インスリン製剤との非劣性を検証した外国第Ⅲ相比較試験成績（リスプロ混合-25、リスプロ混合-50）を国内に外挿することは可能であると判断した。ただし、申請者が国内第Ⅲ相試験をブリッジング試験と位置付けるのであれば、試験計画の段階で前向き（prospective）に設定しておくべきであったと考える。

また、審査センターは、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 の切り替え使用における有効性及び安全性に関して、国内第Ⅲ相試験で個々の症例について検討し、2 型糖尿病患者、1 型糖尿病患者とも、特に切り替え直後の低血糖発現頻度の増加に注意すれば、問題はないものと判断した。

このように、リスプロ混合製剤の日本人糖尿病患者に対する有効性は確認されているとの判断に基づき、リスプロ混合製剤には一定の割合で NPL 製剤が含有されていることを考慮すると、少なくとも健康成人においては、薬物動態学及び薬力学的特性で NPL 製剤と NPH 製剤との間に差がないことから、NPL 製剤の日本人糖尿病患者に対する有効性は確認されると判断した。しかし、国内で患者のデータがないこと（抗体産生の問題も含む）、外国では患者のデータがあるものの、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こと等、NPL 製剤の安全性に関しては、十分に確保されたとはいえないと判断し、市販後の確認が必要であるとする。

以上、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 及び NPL 製剤とも承認することは可能であるとするが、専門協議での議論をふまえて、最終的な判断を下したい。

審査報告 (2)

平成 15 年 2 月 12 日作成

1. 申請品目

| | |
|---------|---|
| [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 |

2. 審査内容

審査センターは、審査報告 (1) をもとに専門にかかわる委員への意見を求めた。委員との協議を含めた審査結果を報告する。なお、申請者の申し出により、医療事故防止の観点から本剤の販売名は、ヒューマログ NPL 注カート及びキットからヒューマログ N 注カート及びキットへ、ヒューマログ 25 注カート及びキット並びにヒューマログ 50 注カート及びキットからヒューマログミックス 25 注カート及びキット並びにヒューマログミックス 50 注カート及びキットへとそれぞれ変更された。

注：審査報告(2)においては、審査報告(1)に引き続き以下の略号を使用する。

NPL 製剤：ヒューマログ N 注

リスプロ混合-25：ヒューマログミックス 25 注

リスプロ混合-50：ヒューマログミックス 50 注

リスプロ単剤：ヒューマログ注

混合製剤：ヒューマログミックス 25 注及びヒューマログミックス 50 注

NPH 製剤：中間型インスリン製剤

1) 本剤使用時の安定性について

本剤に関する安定性試験としては長期保存試験及び苛酷試験が実施され、保存時の安定性が確認されているが、審査センターは、本剤が分割使用する注射剤であり、使用開始後は室温保存され頻回の振盪及び投与等の物理的影響を受けることから、実際の使用条件下における本剤の安定性について申請者に尋ねた。申請者は、使用時安定性について、使用実態を考慮した試験として実施した温度サイクリング及び再懸濁試験 (TCRT) 試験結果を提示した (TCRT 試験については、インスリン製剤に関する Shnek らの報告 (Shnek D, et al. *J Pharm Sci* 1998; 87: 1459-65) がある)。

TCRT 試験は、製剤を 25℃で 10 時間保持し、25℃から 37℃に 2 時間で上昇させた後 10 時間保持し、37℃から 25℃に 2 時間で下降させる。また、物理的ストレスとして 25℃

保持中に 時間以上の間隔をあけて1日2回の機械的懸濁操作を行い、更に投与群では1日2単位の薬液排出を行っている。試験の結果、リスプロ混合-25及びリスプロ混合-50では 及び 共に温度の影響による力価の低下と高分子量たん白質の増加が認められたが、性状、全インスリンリスプロ及び高分子量たん白質について 日の試験期間を通して欧米における規格（性状：適合、 %対表示単位、高分子量たん白質： %以下）の範囲内であるとされた。一方、NPL製剤は、21日目の時点では全インスリンリスプロ及び高分子量たん白質は欧米の規格の範囲内であったが、28日目には全インスリンリスプロが %、高分子量たん白質が % 品質の変化が認められた。 により分離されたこの高分子量たん白質は、質量分析により約 ダルトンのインスリンリスプロ単体の 会合体であるとされた。

審査センターはこの結果に対して、使用開始後の品質保持に関し、①NPL製剤において 高分子量たん白質の増加が認められたことから、21日以前のデータについて、②NPL製剤の使用状況下における品質保持、特に高分子量たん白質の増加等の品質の変化が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、③下限用量を使用した場合1カートリッジは2カ月にわたり使用される可能性があることから、 日以降の成績について、④海外における有効期間の設定状況について、⑤既存のインスリン製剤の品質保持に対する見解について、等を示した上で、使用開始後の有効期限設定の必要性に関する見解を述べるよう求めた。申請者は、これに対して2回目のTCRT試験（TCRT-2）の結果を提示した上で以下のように回答した。

① TCRT-2試験は前回提示した試験（TCRT-1）と同一の試験条件で実施し、18日から28日まで測定した。全インスリンリスプロは低下を認めたものの28日目でも規格の範囲内であった。高分子量たん白質は試験期間を通して 増加し、18日目において規格の範囲内であった。なお、 R1 及び R1 以外の類縁物質は試験期間を通して規格の範囲内であった。TCRT-2ではTCRT-1で認められた 高分子量たん白質の増加は認められなかったが、これはTCRT-1試験において試料中の

分析されたことによるものと推測された。

② TCRT-1試験において21日目では各試験項目においてEUの規格を満たしていたことから、EUではNPL製剤の使用開始後の有効期間を21日と設定している。本邦では高分子量たん白質の規格を %以下と設定しており、TCRT-2試験の結果からは18日間規格の範囲内にあると判断される。高分子量たん白質は規制すべき目的物質由来不純物であるが、規格の範囲内であり、この範囲であれば品質を担保できるものと考えられる。また、外国Ⅲ-④試験でNPL製剤を使用しているが、安全性の面で特に問題は認められなかった。品質保持の点からは、各種安定性試験において R1 を受けた場合、性状（外観）及び R1 には変化がほとんど

R1 : 新薬承認情報提供時に加筆修正

ど認められないが、含量の低下及び主に高分子量たん白質の増加によると考えられるその他の類縁物質総量の増加が認められる。しかしながら、熱に対する苛酷試験（℃）において、高分子量たん白質は NPL 製剤及び混合製剤について 2 カ月以上規格の範囲内であった。また、TCRT-1 試験から の影響は 日間で %程度と考えられる。したがって、安定性試験の結果より、最悪の条件として 24 カ月の有効期間終了直前のカートリッジについて使用を開始したとしても、すべての製剤について少なくとも 28 日間は規格の範囲内と考えられる。

- ③ TCRT 試験は 日目までしか実施されていない。外国Ⅲ-④試験における最小投与量の患者では 1 カートリッジは約 23 日間で消費されたことになる。また、国内試験での NPH 製剤の使用量調査から、1 カートリッジは 日で消費されており、国内外で同様となっている。このように、多くの典型的な患者では NPL 製剤を 1 カ月で使い切ると推測される。また、混合製剤については、国内Ⅲ-①においてリスプロ混合-25 で 4/162 例及びリスプロ混合-50 で 1/51 例を除いて約 21 日以内に消費している計算となる。したがって用量の下限である 4 単位が投与される患者の例はまれと推測されるが、使用後の安定性に関する情報は医療関係者や患者に適切に情報提供することを考えている。
- ④ 海外における使用開始後の有効期間は、EU では NPL 製剤が 21 日及び混合製剤が 28 日と設定され、米国では混合製剤が 10 日と設定されている（米国では NPL 製剤は未承認）。米国において EU より短い有効期間が設定されている理由は、TCRT 試験より苛酷な HTEAT 試験（37℃保存、毎日 4 時間 30rpm で機械的に回転させ、さらに 10 回転倒を 3 セット実施）の結果が考慮されたためである。
- ⑤ 既存のインスリン製剤について調査した結果、これまでに申請者が販売したインスリン製剤について使用時の安定性に関連した問題を生じた例は報告されていない。インスリン製剤の使用開始後、適正な条件下に保管することによりその品質は十分確保できると考えられる。

以上の点より、本邦においては欧米のようにインスリン製剤の使用時安定性試験の条件が確立されておらず、また患者の使用実態よりも遙かに厳しいこれらの試験条件で本剤の使用時安定性を評価し有効期間を設定することが適切であるかについて、さらに考慮する余地がある。使用開始後の安定性については、本剤キットの取扱説明書に 30℃以下の室温で保存することを記載していることから、この上限温度での使用開始後の安定性を考えた場合、熱に対する苛酷試験のデータや TCRT-1 試験における の影響に関するデータなどから見て、高分子量タンパク質量は少なくとも使用開始後 28 日間は規格の範囲内にあり、通常の使用において本剤の使用時の品質を確保できるものとする。申請者は、本剤の使用時安定性について以上のような見解を示した。

審査センターは、2 回の TCRT 試験結果が NPL 製剤において一致していないことについて、本試験が十分バリデートされたものであったか、評価の妥当性については疑問の余

地があると考えている。しかしながら、常温～体温付近の温度変化及び投与時を模した振盪操作等、使用時の状況を想定して申請者により設定された試験条件であり、一般的な使用状況から見て苛酷に過ぎるとして本試験結果を考慮しないと判断できるだけの根拠は示されていない。2回の試験とも NPL 製剤において 21 日目までに高分子量たん白質の含量が国内において設定された規格値（%以下）前後まで増加すること、さらに他の安定性試験及び臨床試験の結果を考慮し、使用開始後の使用期間を NPL 製剤については TCRT-2 試験で規格の範囲内であることが確認された 18 日、混合製剤については TCRT-1 試験結果より 28 日とし、適切に使用すればこの範囲内では品質に影響はないと判断できるのではないかと考える。この使用開始後の使用期間については適切な使用方法とともに添付文書に記載し、また医療機関においてこれらの情報を患者に情報提供することが必要である。

2) 臨床について

(1) 海外臨床試験の外挿について

申請者は 1 型糖尿病と 2 型糖尿病をまとめて 1 つの集団として検討をしていたが、病態が異なるため評価は病態毎に行うとした審査センターの判断、並びにリスプロ混合製剤は臨床では 2 型糖尿病で使用されることが多いため主に 2 型糖尿病を中心に評価を行うとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。また、既存のインスリン製剤からリスプロ混合製剤への切り替えに関して問題がないか個々の症例について確認した結果が国内外で大きく異なることから、外国第Ⅲ相比較臨床試験を外挿することは可能であるとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。したがって、審査センターは、本剤について審査報告(1)の p.26、図に記載した臨床パッケージにて評価を実施したことは妥当であると判断した。

(2) 有効性・安全性の評価について

インスリン製剤は用法・用量が一律に定まらず個々の患者で異なるため、平均値のレベルでの評価だけではなく、個々の症例について、特に切り替え時の有効性及び安全性を日本人糖尿病患者で評価することで本剤の有用性を確認できたとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。専門委員から、今回の臨床試験では症例数に限りがあるため市販後に調査が必要であると意見がだされた。審査センターは、本剤について市販後調査を実施すること及びその骨子(案)を提出することを求め、調査内容を確認した（市販後調査の内容については(7)に記載）。

(3) NPL 製剤について

NPL 製剤については、薬物動態学及び薬力学的特性で NPH 製剤との間に大きな差がなく、さらにリスプロ混合製剤の有効性が確認されているとの前提において、NPL 製剤の有効性

に問題はないが、国内で患者のデータがないこと（抗体産生の問題も含む）、外国では患者のデータがあるものの適切な使用方法（強化インスリン療法等）での試験成績ではないことから、医療現場での適切な使用方法下での安全性を市販後に確認する必要があるとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。審査センターは、協議の結果をもとに NPL 製剤については承認が可能と判断し、市販後における調査を求めることとした（市販後調査の内容については(7)に記載）。

(4) 抗体価について

抗体価について、インスリンーリスプロ交叉抗体が本剤投与後に上昇している臨床試験があるため、市販後も抗体価に関する調査が必要であるとした審査センターの判断は専門委員により支持された。また、混合製剤ではリスプロ単剤より抗体ができやすい可能性もあるため調査の必要があるとの意見が専門委員から出されたことを踏まえ、審査センターは、市販後における抗体価測定の実施について申請者に尋ねた。申請者は、医療現場からの求めに応じて抗体価の測定を実施する予定であるほか、抗体に関する市販後調査を実施すると回答した（市販後調査の内容については(7)に記載）。

(5) 妊婦及び小児への安全性について

妊婦や小児では強化療法がおこなわれることが多く、NPL 製剤が使用される可能性が高いため、審査センターでは妊婦及び小児に対する安全性に問題はないか申請者に尋ねた。

申請者は、欧米では妊婦及び小児に関しては医師が明らかに必要とした場合のみ使用されるため市販後の使用実績が少なくデータが少ないため、国内においても添付文書に「安全性が確立されていない」と記載すると回答した。また、小児に関してはリスプロ製剤の有効性及び安全性は確立しているため問題が起きる可能性は少ないと回答した。しかし、妊婦及び小児への投与の有効性及び安全性の確保については、十分な情報提供を鋭意おこない、妊婦に本剤が投与された際には情報を集積し、小児患者では特別調査で確認すると回答した。

審査センターは、リスプロ混合-25、50 及び NPL 製剤の妊婦及び小児における使用について、添付文書への記載並びに有効性及び安全性に関する市販後調査を行い情報を集積するとの回答を了承した。

(6) 特殊な患者集団に対する有効性及び安全性について

専門協議において、肝機能障害、腎機能障害、自律神経障害(胃腸障害)及び甲状腺疾患を合併する糖尿病患者に対する有効性・安全性を検討する必要性が指摘された。この点について申請者に照会したところ、肝機能障害（肝硬変を含む）及び腎機能障害を有する糖尿病患者において、本剤の主薬であるリスプロの作用特性は変わらないことが示されているため、リスプロ混合-25、50 及び NPL 製剤についても作用特性が変わらないことが推測さ

れるが、これらの合併症は糖尿病患者に頻繁に認められるため、臨床データを収集する事は重要であると回答した。また、自律神経障害を有する患者の使用経験に関する情報は無いが、このような患者で胃不全麻痺が認められる場合には食物の胃排泄が遅延することから、超速効型インスリンの投与により食後低血糖のリスクが増大することが懸念されるため慎重に投与する必要があると回答した。また、臨床データを収集することは意義があると回答した。また、甲状腺疾患を有する患者への使用経験に関する情報は無いが、リスプロ混合剤の PK・PD プロファイルが変化するとは考え難く、甲状腺疾患を合併する症例は多くないためこれらの症例に特化した臨床データの収集は必要ないと回答した。以上より、自律神経障害、特に胃排出麻痺を有する患者、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者を対象に本剤の有効性及び安全性を確認するため、特別調査を実施すると回答した。

審査センターは、甲状腺機能障害についてどの程度の調査が可能であるかについて、申請者に市販後調査における具体的な検査項目を尋ねたところ、申請者は、日常診療において実施される各種検査（肝機能検査、生化学的検査血液学的検査、尿検査及び甲状腺機能検査）の結果について調査票に記載を求めるとし、甲状腺機能異常については、これら調査項目から背景因子として得られた情報に基づき層別解析を実施する予定であると回答した。審査センターはこの回答を了承した。

(7) 市販後調査について

審査センターが市販後調査の骨子について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

市販後調査として、2つの調査を計画している。1つは、特殊な患者集団における使用実態下での有効性及び安全性データの収集を目的としており、①胃排出遅延を有する自律神経障害、②肝機能障害、③腎機能障害のいずれかを有する患者について、例を予定症例数としてカ月間の調査を実施する。この調査は、患者背景、HbA1c 値、臨床検査値（肝機能及び腎機能）並びに有害事象（特に低血糖の発現）等に関する情報収集を目的とする。2つ目は、抗体価に関する調査であり、予定症例数例（うち NPL 製剤使用患者として例を含む）に対して有効性及び安全性に係る調査を実施するほか、インスリン抗体、リスプロ抗体及びインスリン-リスプロ交叉抗体についても測定する。なお、妊産婦、小児、甲状腺機能障害を有する患者については、上記各調査において収集された症例にて得られたデータを解析する予定である。

審査センターは、市販後調査の骨子について了承した。

3) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料に対して GCP 実地調査が行われたが、特に重大な逸脱等は認められず、本資料に基づいて審査を行うことに問題はないと判断した。

4) 審査報告 (1) の修正

審査報告 (1) の記載を下記の通り修正する。なお、この修正は審査報告 (1) における本剤の評価に影響しない。

(1) p.19、12 行目、

[修正前]

「安全性では、死亡例及び重篤な有害事象はなく、喘息、嘔吐及び発熱が「中等度」であったが、それ以外は「軽度」であった。」

[修正後]

「安全性では、死亡例及び重篤な有害事象はなく、嘔吐及び発熱が「中等度」であったが、それ以外は「軽度」であった。」

(2) p.20、16 行目、

[修正前]

「投与開始時から 12 週時の間で、116 例 (51.3%) に有害事象が認められ副作用は計 226 例中 11 例 (4.9%) 13 件に認められた。」

[修正後]

「投与開始時から 12 週時の間で、116 例 (51.3%) に有害事象が認められ副作用は計 226 例中 11 例 (4.9%) 14 件に認められた。」

(3) p.21、15 行目、

[修正前]

「2 例 (自殺企図、気管支炎) で「高度」の有害事象と判定された。」

[修正後]

「2 例 (自殺企図、気管支炎・肺炎) で「高度」の有害事象と判定された。」

(4) p.21、28 行目、

[修正前]

「高齢者 (65 歳以上) の安全性で、インスリン治療と関連が考えられる有害事象のうち頭痛、背部痛、胸痛、倦怠 (感)、下痢、関節炎、筋肉痛、異常感覚、発疹は非高齢者に比べ若干高頻度であった。」

[修正後]

「高齢者 (65 歳以上) の安全性で、非高齢者に比べ若干高頻度に認められた有害事象は頭痛、背 (部) 痛、胸痛、倦怠 (感)、下痢、関節炎、筋 (肉) 痛、異常感覚、発疹であったが、異常感覚及び発疹を除き、一般にインスリン治療とは関連がないと考えられる有害事象であった。」

(5) p.22、23 行目、

[修正前]

「長期継続投与試験中に有害事象は 56.7% (34/60 例) に発現し、」

[修正後]

「長期継続投与試験中に有害事象は 43.3% (26/60 例) に発現し、」

(6) p.24、25 行目、

[修正前]

「Mix50+Mix25 群における臨床検査値に関しては、「変動範囲」及び患者年齢・性別の正常域を逸脱した値について検討され、臨床的に有意な有害事象をもたらしたと考えられる症例は認められないとされた。」

[修正後]

「臨床検査値に関しては、「変動範囲」及び患者年齢・性別の正常域を逸脱した値について検討され、臨床的に有意な有害事象をもたらしたと考えられる症例は認められないとされた。」

(7) p.24、28 行目、

[修正前]

「抗体価は、投与終了時点のインスリン-リスプロ交叉抗体価が開始時点の 2 倍以上 4 倍未満で正常域を逸脱した症例数は、Mix50+Mix25 群は第 I 期 3 例、第 II 期計 6 例であり、50/50+30/70 群は第 I 期計 2 例、第 II 期計 2 例に認められた。」

[修正後]

「抗体価は、投与終了時点のインスリン-リスプロ交叉抗体価が開始時点の 2 倍以上 4 倍未満で正常域を逸脱した症例数は、Mix50+Mix25 群は第 I 期 3 例、第 II 期計 6 例であり、50/50+30/70 群は第 I 期計 1 例、第 II 期計 2 例に認められた。」

(8) p.26、21 行目、

[修正前]

「外国人 2 型糖尿病患者での外国試験成績との比較・考察により、外国検証的比較試験成績を外挿することの可能性について、検討を行うよう申請者に指示した。」

[修正後]

「外国人 2 型糖尿病患者での外国試験成績との比較・考察により、外国比較試験成績を外挿することの可能性について、検討を行うよう申請者に指示した。」

(9) p.29、20 行目、

[修正前]

「17 例中 10 例において切り替え後 4 週間で低血糖発現件数の増加を認め、いずれの症例でも投与量の変更なく切り替えが行われ、投与量の減量後低血糖の発現件数は低下し血糖値も良好に保たれ (12 週時 HbA1c 値 6.3%)、重症低血糖を認めた 1 例を含め、第 8 週時に 1 日総投与量が開始時と比較して有意に減量 (>1 単位) された症例は 2 例のみであった。」

[修正後]

「17 例中 10 例において切り替え後 4 週間で低血糖発現件数の増加を認めており、いずれの症例でも投与量の変更なく切り替えが行われていた。1 例に重症低血糖が認められたが、減量後低血糖の発現件数は低下し血糖値も良好に保たれた (12 週時 HbA1c 値 6.3%)。第

8 週時に 1 日総投与量が開始時と比較して有意に減量 (>1 単位) された症例は 10 例中 2 例のみであった。」

(10)p.31、29 行目、

[修正前]

「切り替え後、低血糖は一時的に増加するが、その後ほとんどの症例で再び減少すること、低血糖の発現時間帯も一定の傾向が見られないことを確認したが、特に切り替え時には低血糖に十分注意する必要があると考える。」

[修正後]

「切り替え後、低血糖は一時的に増加するが、その後ほとんどの症例で投与量の変更無く再び減少すること、低血糖の発現時間帯も一定の傾向が見られないことを確認したが、特に切り替え時には低血糖に十分注意する必要があると考える。」

(11)p.32、20 行目、

[修正前]

「しかし、外国試験では、抗体価の上昇している症例でインスリン量も増加している症例もあり、全体としてインスリン-リスプロ交叉抗体は有意差をもって上昇している試験もある。」

[修正後]

「しかし、外国試験では、抗体価の上昇している症例でインスリン量も増加している症例もあり、インスリン-リスプロ交叉抗体は有意差をもって上昇している試験もある。」

(12)p.34、13 行目、

[修正前]

「インスリン製剤との非劣性を検証した外国第Ⅲ相比較試験成績 (リスプロ混合-25、リスプロ混合-50) を国内に外挿することは可能であると判断した。」

[修正後]

「インスリン混合製剤との有効性及び安全性の比較を目的とした外国第Ⅲ相比較試験成績 (リスプロ混合-25、リスプロ混合-50) を国内に外挿することは可能であると判断した。」

3. 総合判断

以上の審査結果より、審査センターは、リスプロ混合-25 及びリスプロ混合-50 について、既存のインスリン製剤から切り替えて使用したときの有効性及び安全性が確認されたこと、さらに NPL 製剤については、リスプロ混合製剤の日本人糖尿病患者に対する有効性及び NPH 製剤との薬物動態及び薬力学的類似性に基づいて、日本人糖尿病患者に対する有効性及び安全性は確認されると判断したことから、承認して差し支えないと判断する。本剤は既承認ヒューマログ注の新用量及び剤形追加医薬品にあたることから、医薬品第一部会には報告することが妥当と判断した。再審査期間はヒューマログ注の残期間とする。なお、原薬であるインスリンリスプロは既に劇薬指定を受けており、本剤も劇薬に相当する。