

(2) 第Ⅱ相臨床試験

① インスリン非依存型糖尿病患者における 4 週間投与試験 (評価資料ト-2)

中間型混合ヒトインスリン製剤 (3:7) の朝夕 2 回、食事 30 分前投与により治療中のインスリン非依存型糖尿病患者(30 例)を対象に、本剤の朝夕 2 回、食直前投与への切替えによる血糖コントロール及び安全性について探索的に検討する目的で、4 週間のオープン (非盲検、非対照) 試験が行われた。安全性解析対象例(FAS)は 29 例、有効性解析対象例は 28 例であった。なお、有効性解析対象の 28 例中 1 例は、投与後 2 週以降の投与量が観察期間における投与量から変更されたため、投与後 2 週より後の有効性に関するデータは解析から除外された。なお、前治療には、全例がノボ ノルディスク社製の中間型混合ヒトインスリン製剤を使用していた。

有効性では、baseline 及び投与終了時はそれぞれ早朝空腹時血糖値 (平均値±SD) : 162.0 ± 57.1mg/dL 及び 176.5 ± 46.4mg/dL、食後 2 時間血糖値 : 229.1 ± 71.5mg/dL 及び 223.0 ± 75.4mg/dL、フルクトサミン値 : 371.5 ± 60.7 μ mol/L 及び 368.7 ± 64.4 μ mol/L、グリコアルブミン値 : 25.29 ± 4.27% 及び 25.05 ± 4.44% であった。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 13 例 (44.8%) 23 件に認められた。因果関係が否定できない有害事象は 9 例 (31.0%) 17 件であり、主なものは低血糖 7 例 (24.1%) 8 件とかぜ症候群 2 例 (6.9%) 2 件であった。臨床検査値では、平均値と中央値の変化において臨床的に特記すべき変動を示したと考えられる項目はなかった。

(3) 第Ⅲ相臨床試験

① 2 型糖尿病患者における 48 週間投与試験 (評価資料ト-3)

中間型混合ヒトインスリン製剤 (3:7) の 1 日 2 回 (朝食前及び夕食前) 投与により治療中の 2 型糖尿病患者(428 例)を対象に有効性及び安全性の検討 (第Ⅰ期 : 24 週間)、抗体の評価を主眼においた安全性の検討 (第Ⅱ期 : 続く 24 週間) を目的として BHI30 を対照薬とした非盲検、3:1 無作為割り付け並行群間比較試験が実施された。安全性解析対象例及び FAS は本剤群 : 321 例、BHI30 投与群 : 107 例、投与後 24 週の HbA_{1c} に関する PPS は本剤群 : 284 例、BHI30 投与群 : 98 例、投与後 48 週の HbA_{1c} に関する PPS は本剤群 : 268 例、BHI30 投与群 : 90 例であった。患者の人口統計学的及び他の基準値の特性は両群間で偏りはないと考えられた。なお、前治療の中間型混合ヒトインスリン製剤としては、FAS とされた患者のうち 82% (350/428 例) はノボ ノルディスク社製、18% (78/428 例) は製を使用していた。

有効性では、HbA_{1c} の推移は baseline、投与後 24 週、投与後 48 週でそれぞれ本剤群 : 7.47 ± 1.11%、7.32 ± 0.98% 及び 7.35 ± 1.03%、BHI30 群 : 7.33 ± 1.06%、7.13 ± 0.93% 及び 7.24 ± 0.99% (平均値±SD) であった。主要評価項目である投与後 24 週の HbA_{1c} は、

平均の差（本剤群－BHI30 群）の点推定値は 0.10%（95%信頼区間；－0.04, 0.25）であり、95%信頼区間の上限が非劣性の許容限界とした 0.6%未満であり非劣性が検証された。投与 48 週時の HbA_{1c}でも同様に点推定値は 0.02%（95%信頼区間；－0.15, 0.18）であり非劣性が検証された。副次評価項目である血糖値に関し baseline と投与後 24 週の平均値±SD は、朝食前血糖値が本剤群で 167.8±48.3mg/dL 及び 161.5±44.5mg/dL、BHI30 投与群で 159.3±50.6mg/dL 及び 143.0±45.5mg/dL であり、投与後 24 週の平均の差（本剤群－BHI30 群）の点推定値は 14.9 mg/dL（95%信頼区間；6.0, 23.7）であり、本剤群で有意に高かった。朝食後 90 分血糖値については baseline と投与後 24 週につき本剤群で 265.8±76.3mg/dL 及び 232.8±69.6mg/dL、BHI30 投与群で 266.1±78.5mg/dL 及び 249.5±70.0mg/dL であり、投与後 24 週の平均の差は-13.8 mg/dL（95%信頼区間；－27.0, －0.5）と本剤群で有意に低かった。

インスリン 1 日総投与量の推移は baseline、投与後 20 週（20 から 24 週にかけての指示投与量）、投与後 44 週（44 から 48 週にかけての指示投与量）の平均値±SD（単位）でそれぞれ本剤群：24.3±12.3、27.6±14.3、29.2±15.7、BHI30 群：23.1±10.7、24.8±11.7、26.2±13.3 と両群とも大きな変動はなかったが本剤群で増加量が多かった。投与後 20 週、44 週の 1 日総投与量の差（本剤群－BHI30 群）の点推定値はそれぞれ 1.6 単位（95%信頼区間；0.5, 2.6）、1.5 単位（95%信頼区間；0.2, 2.9）であり、本剤群で有意に多かった。内訳ではいずれの時点でも朝食前には有意差がなく、夕食前投与量に有意差を認めた。

安全性では、死亡例は本剤群 1 例（咽頭悪性腫瘍による）であり、この咽頭悪性腫瘍は治験薬投与前に発症していたものであるため、因果関係は否定された。重篤な有害事象は本剤群 40 例（12.5%）51 件、BHI30 投与群 11 例（10.3%）15 件発現し、本剤群の 1 例（めまい）を除いては治験薬との因果関係が否定された。有害事象発現頻度は本剤群 302 例（94.1%）2678 件、BHI30 投与群 98 例（91.6%）1100 件、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現頻度は、本剤群 191 例（59.5%）1503 件、BHI30 投与群 61 例（57.0%）732 件であり、主な有害事象は関節痛、頭痛、背（部）痛、便秘、鼻炎（以上、本剤群）、湿疹、知覚減退、白内障、倦怠（感）（以上、BHI30 投与群）、胃炎、咽頭炎、上気道感染、真菌性皮膚炎、低血糖、不眠（症）、網膜障害、かぜ症候群、損傷（以上、両群）であった。臨床検査値異常では、5%以上に異常変動が認められた項目には、AST、中性脂肪（以上、本剤群）、白血球数、AST（以上、BHI30 投与群）、総コレステロール（以上、両群）であり、これらの項目のうち、中性脂肪の異常変動は BHI30 投与群（3 例、2.8%）と比べ本剤群（19 例、6.0%）で高頻度であった。アレルギー反応に関連する可能性のある有害事象（投与部位反応、湿疹、インフルエンザ様症候群、注射部反応、浮腫、そう痒（症）、発疹、蕁麻疹、潮紅、喉頭浮腫、顔面浮腫、ほてり）は、本剤群で 30 例（9.3%）35 件、BHI 投与群で 15 例（14.0%）16 件認められ、本剤群の 1 例で認められた発疹はリンパ球刺激試験が陽性であり、アスパルトーヒトインスリン交叉抗体価（アスパルト及びヒトインスリンと血清中の抗体との結合比（%Bound/Total））は、baseline の 0.0%から 82.4%に

上昇しており、交叉抗体価の上昇と何らかの関係がある可能性も否定できなかった。

重大な低血糖の発現頻度は本剤群 7 例 (2.2%) 9 件、BHI30 投与群 4 例 (3.7%) 5 件であり、重大でない低血糖発現頻度は本剤群 179 例 (55.8%) 1436 件、BHI30 投与群 61 例 (57.0%) 714 件であった。低血糖の発現は両群とも午前 10~12 時に多く認められた。

抗体価に関しては、投与後 48 週までのアスパルト特異抗体、ヒトインスリン特異抗体に関しては本剤群と BHI30 投与群ともに、明らかな変動は認められなかった。アスパルトーヒトインスリン交叉抗体に関しては、本剤群では、baseline、投与後 12 週、24 週、36 週及び 48 週における抗体価の平均値は、それぞれ 13.16%、16.11%、17.21%、14.94%及び 14.73%であり、BHI30 投与群では、15.62%、16.49%、17.31%、14.27%及び 14.04%と、両群ともに投与後 24 週にかけて上昇し、その後、減少した。いずれの時点においても baseline からの変化量には両群間で統計的な有意差が認められ、本剤投与群で大きかった。

(4) 臨床薬理試験

① 2 型糖尿病患者におけるグルコースクランプ試験 (評価資料ト-4)

2 型糖尿病患者(10 例)を対象に、本剤及びアスパルト混合 50 (速効型画分：中間型画分=5:5) の薬物動態及び薬力学的作用の検討を目的として、グルコースクランプ施行下に二重盲検、2 剤 2 期クロスオーバー法で単回投与試験が行われた。有効性及び安全性解析対象例は 10 例であった。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象はなかった。有害事象発現頻度は 5 例 9 件に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、薬物動態及び薬力学的作用についてはへ項参照のこと。

3) 審査センターにおける審査内容

(1) 混合比率

本剤は中間型混合インスリンアナログ製剤であり速効型画分と中間型画分を 3:7 の割合で含有するものであるが、この混合比率が設定された根拠について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。中間型混合ヒトインスリン製剤の速効型画分 (追加分泌相当分) と中間型画分 (基礎分泌相当分) の混合比率には、1:9 から 5:5 まで種々の製剤が存在するが、混合比率 3:7 の製剤が最も繁用されている。本剤は、この 3:7 という混合比率を用い、食直前投与によっても食後血糖コントロールが可能という利便性を提供し、さらにヒトインスリン製剤に比べ高い血中濃度ピークにより食後過血糖の低下を図ることを目的として開発された。本剤の速効型画分であるアスパルトの血中濃度プロファイルは、現在市販されている速効型ヒトインスリンに比べて生理的インスリン分泌動態により近いと考えられた。

審査センターは、ヒトインスリン混合製剤では 1:9 から 5:5 まで種々の混合比率の製剤が存在するが、3:7 の混合比率の製剤のみ市販することに関して、臨床現場で問題とならない

か尋ねた。

申請者は、と
して本剤のほか、及び

であると説明した。食直前投与のメリットをすべての対象患者に提供すべきであるという観点からは、他の混合比率製剤の必要性も否定できないが、速効型画分の割合が、、、%の製剤の使用頻度は限定されており、最も医療上の必要性が高い本剤をいち早く医療現場に供給することが重要であると考え、海外と同様、本剤の承認申請を行ったと説明した。

審査センターはこの回答を了承した。

(2) 1型糖尿病患者に対する本剤の有用性

審査センターは、日本人 1 型糖尿病患者に対する中間型混合製剤の使用方法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。日本では 2 型糖尿病で中間型混合ヒトインスリン製剤が多く使用される。1 型糖尿病患者の現時点における理想的な治療法は basal-bolus 療法(基礎/追加分泌補充療法)であり、中間型混合製剤の 1 日 2 回投与法は次善の策として行われる。例えば、患者の年齢、日常生活、食事時間などを考慮して 2 回若しくは 3 回注射法が選択されることがあり¹⁾、インスリン療法導入時にも中間型混合製剤が用いられることがある²⁾。特に低年齢小児の場合、頻回注射法の実施が事実上不可能なため、1 日 2 回注射法が基本的治療法とされている³⁾。1 日 2 回注射法を用いる患者の比率は低年齢では高く、年齢が進むにつれて 1 日 4 回以上の頻回注射法に移行すると報告されている⁴⁾。

審査センターは、今回提出されたデータパッケージでは 1 型糖尿病患者に本剤の使用経験がないためその理由及び妥当性について尋ねた。

申請者は、本剤投与時の交叉抗体の推移を検討するべく患者背景を均一化するために対象を 2 型糖尿病患者に限ったこと、また、約 1 年間、1 型糖尿病患者により理想的な basal-bolus 療法ができない状況も考慮したと説明した。

また、申請者は、1 型糖尿病のインスリン治療の基本は basal-bolus 療法であり、実施可能性の面から本剤の 2 回投与による治療を選択した患者においても、頻回注射を行う意欲が低かった患者の理解が得られた場合や、小児において年齢を考慮して basal-bolus 療法の実施が可能となった場合には本剤から移行すべきであると説明した。

審査センターでは以下のように考える。1 型糖尿病患者では申請者の回答にあるように、主な治療方法は basal-bolus 療法である。中間型混合製剤は主に 2 型糖尿病患者に使われているため、日本人 2 型糖尿病患者に対する有効性・安全性を検討した結果を評価することで本剤の有用性は評価できる。申請者の回答にも示されたように 1 型糖尿病患者にも使用されることがあるため、そのような患者については市販後に検討する必要がある。

- 1) 日本糖尿病学会編: 糖尿病治療ガイド: 23-24, 2002
- 2) 財団法人日本糖尿病財団編: 在宅インスリン自己注射マニュアル、1995: 18-20
- 3) 日本糖尿病学会編: 小児・思春期 糖尿病管理の手びき、2001: 58-60
- 4) Mortensen HB, et al. Diabetes Care 1997; 20: 714-720

(3) 有効性

申請者は平均値や標準偏差の算出により投与集団の挙動を把握しているが、審査センターでは本剤のようなインスリン（アナログ）製剤は用量が一律に定まっているものではなく、個々の患者の血糖値を参考に細かく投与量を調節するため、各個体の経時的変動を検討することも重要であり、個々の症例レベルでの解析が必要であると考え。このような観点から散布図やヒストグラム等を利用し、特徴ある症例（例えば、外れプロットやすそに存在する症例）については、他の情報も含めて詳細に考察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

① インスリン投与量について

第Ⅲ相臨床試験における1日総インスリン投与量が **baseline** に比べて投与後44週までのいずれかの時点で10単位以上増加した症例は、本剤投与群で321例中63例（FASに対する比率：19.6%）、BHI30投与群で107例中8例（同：7.5%）であった。

このうち、治験期間中の投与量調整では良好な血糖コントロールが得られず、投与終了時（投与後48週又は中止時）のHbA_{1c}が **baseline** と比べて0.6%（本試験で設定した非劣性の許容限界）以上高かった症例は、本剤投与群で1.9%（6/321例）、BHI30投与群で2.8%（3/107例）と、両群で大きな違いはなかった。これらの症例の被験者背景等に特記すべき傾向や特徴は認められなかったが、食事・運動療法の遵守が徹底していない期間がみられる症例が多かった。しかしながら、上述の症例のうち、本剤投与群の1例は問題となるような投与量の増加と考えられた。本症例は **baseline** の1日総投与量26単位を4週後に56単位まで増量したが、治験薬の効果不足（高血糖）のため、投与中止に至った（投与期間：6.1週間）。本症例では、治験薬投与開始後から投与後4週までの運動療法の遵守状況が良好ではなかったが、効果不足をきたした理由は明らかではなく、アスパルトーヒトインスリン交叉抗体価の上昇もみられなかった。

また、1日総インスリン投与量が10単位以上増加した症例における交叉抗体価の上昇の程度は、他の症例と比べて特に大きいものではなかった。本剤投与群の該当症例63例中、抗体価が30%以上上昇した症例は4例（6.3%）と、本剤投与群全体に占める抗体価30%以上上昇症例の比率（8.7%；28/321例）と比較しても高くなかった。なお、これらの4例に共通した特徴も特に認められなかった。うち1例では交叉抗体の大幅な上昇も認められたが（**baseline**：16.9%、投与後12週：70.5%、その後は低下し、投与終了時：33.3%）、投与期間中の投与量の調節パターンは交叉抗体の推移を反映しているとは考えられず、また、**baseline** からの投与量の増加は、この症例では最大でも10単位/日であった。

一方、1日総インスリン投与量が **baseline** に比べて投与後 44 週までのいずれかの時点で 10 単位以上減少した症例は、本剤投与群で 321 例中 3 例 (0.9%)、BHI30 投与群で 107 例中 1 例 (0.9%) であった。本剤投与群の 3 例では投与開始後の早い時期に低血糖が比較的多く認められており、その対処として投与量が調節されたものと推察される。しかしながら、投与量を減じて、これらの症例では HbA_{1c} のコントロール状況は比較的良好であり、また変動も大きくなかった。

② HbA_{1c} について

第Ⅲ相臨床試験において投与終了時の HbA_{1c} が **baseline** と比べ 1.5%以上悪化した症例は、本剤投与群で 321 例中 5 例 (FAS に対する比率：1.6%)、BHI30 投与群で 107 例中 3 例 (FAS に対する比率：2.8%) であった。

本剤投与群の 5 例について、1 例は食事療法の不遵守、1 例は投与不遵守に起因するものと思われた。残り 3 例については明らかな要因は見当たらず、このうち 2 例では血糖コントロールの悪化にもかかわらず、投与量増加の措置がとられていなかった。

BHI30 投与群では、1 例は、食事療法、運動療法の不遵守、残り 2 例は明らかな要因は見当たらなかった

投与終了時の HbA_{1c} が **baseline** と比べ 1.5%以上低下 (改善) した症例を抽出した結果、本剤投与群で 14 例 (FAS に対する比率：4.4%)、BHI30 投与群で 7 例 (FAS に対する比率：6.5%) であった。これらの症例のうち、本剤投与群の 4 例、BHI30 投与群の 2 例では、1日総インスリン投与量が 10 単位以上増加しており、投与量の増加に伴い血糖コントロール状態も改善したものと考えられた。なお、これら 6 例の低血糖の発現頻度が観察期間と比べ特に増加したということはない。また、重大な低血糖は上述の 21 例のいずれにも認められなかった。

③ 低血糖発現頻度について

低血糖の発現頻度が変動した症例を抽出するために以下の基準を用いた。

- ・大きく増加：治験薬投与開始後の発現件数が観察期間の発現件数に比べて 2 件/月以上増加し、かつ比〔治験薬投与開始後の発現件数／観察期間の発現件数〕が 2 倍以上
- ・大きく減少：治験薬投与開始後の発現件数が観察期間の発現件数に比べて 2 件/月以上減少し、かつ上記の比が 1/2 以下

上述の基準に従うと、低血糖の発現頻度が大きく増加した症例は、本剤投与群で 321 例中 11 例 (3.4%)、BHI30 投与群で 107 例中 2 例 (1.9%) であった。これらの症例のうち、中止・脱落例は 6 例 (いずれも本剤投与群) であり、被験者中止希望の 1 例については、投与開始後 2 週間で 2 件の低血糖 (いずれも軽度) が発現していたことから、これが原因となった可能性も考えられたが、中止希望に至った理由は明らかではない。また、その他の 5 例については、本剤の投与に直接関連しない理由による中止であると考えられた。な

お、低血糖の発現頻度が大きく増加した症例で、重大な低血糖を発現した症例はなかった。

一方、低血糖発現頻度が大きく減少した症例は、本剤投与群で 321 例中 10 例 (3.1%)、BHI30 投与群で 107 例中 5 例 (4.7%) であった。これらの症例に中止・脱落例はなく、低血糖発現頻度が大きく減少しても血糖コントロールは悪化していなかった。

④ 本剤の有効性について

審査センターは、以上の申請者の回答を踏まえて 2 型糖尿病患者において中間型混合ヒトインスリン製剤 (3:7) から本剤へ切り替えた場合 (本剤群) と BHI30 へ切り替えた場合 (BHI30 群) とを比較した際の有効性について以下のように考える。(1) インスリン投与量について本剤群で投与量が増加しており次項の「切替え量について」において述べるように血中プロファイルの違いが影響していると考えられる。10 単位以上増量した症例が本剤群で多いことから症例によってはその違いの影響が大きいことも懸念される。しかしながらそのような症例でも HbA_{1c} の悪化や、交叉抗体の増加は特にみられておらずインスリン量の調節で対応できている。(2) HbA_{1c} 値の平均値の推移については両群とも大きな変動はない。個々の症例で評価した際に本剤群で大きく変動した症例が数例あるものの、BHI30 群も同様に数例あり、食事療法の遵守状況の変化など、本剤に特異的なものとは考えられない。(3) 低血糖発現頻度の平均値は類似し、個々の症例で評価しても対照薬と大きな違いはなかった。したがって本剤に切替え後に若干の増量が必要になる可能性を認識して個々に調節を行えば、有効性に関して既存薬と比し遜色ないものと考えられる。

(4) 用法・用量

① 切替え量について

インスリン製剤は血糖値によりインスリン投与量を調節するため、一律な用量を定めることはできないが、既存製剤から切り替える際の標準用量は十分検討する必要がある。第Ⅲ相臨床試験 (評価資料ト-3) では既存製剤から本剤へ切り替える際に同量で切り替えているが、1 日インスリン投与量の平均は本剤群でその後増加しているため、その妥当性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅲ相臨床試験での、本剤投与群の 321 例中 88 例 (27.4%) では、投与後 44 週の投与量は baseline と同量であり、減量している症例も 28 例 (8.7%) 認められた。すなわち、本剤投与群の約 1/3 に相当する 36.1% の症例では、投与後 44 週の投与量は baseline と比べて同じかあるいは減量されており、この割合は、BHI30 投与群 (107 例中 43 例、40.2%) と大きく異なるものではなかった。また、44 週の時点で 10 単位を超えて増量された症例は、本剤投与群では 321 例中 44 例 (13.7%)、BHI30 投与群では 107 例中 6 例 (5.6%) と、本剤投与群で多いという結果が得られた。このように、本剤投与群において投与量を増量した症例がやや多かったこと、なかでも 10 単位を超えるような増量が必要であった症例が多かったことが影響し、投与後 44 週の投与量

に群間差（本剤－BHI30：1.5 単位）が認められたものと考えられた。一方、投与期間を通じて、低血糖の発現率は両群で同様であった。本試験でみられた投与量の増加は、本剤の特徴（薬物動態）に関連する可能性があると考えられる。ヒトインスリン混合製剤から切り替える際に、速効型画分の吸収及び消失が速やかであるという本剤の特徴を踏まえた上で、患者の病態に合わせた投与量の調節を行い、従前と同じかさらに良好な血糖コントロールを達成できるのであれば、投与量増加を問題とすることはないと考える。

審査センターは、切替え量について以下のように考える。1 日インスリン投与量の平均値では本剤群が BHI30 群より増加しているが、大きな増加量でないことや臨床現場での利便性を考慮すると同量での切替えが望ましい。投与量が増加していることについては、本剤の有効成分であるアスパルトの速効型成分のみを含有するノボラピッド注の審査報告（1）（平成 13 年 6 月 28 日衛研発第 2940 号）26 ページにあるように「本剤の特徴として立ち上がり速く持続時間が短いために速効型ヒトインスリンでは食間まで十分効果が持続していたが、本剤では食間の効果減弱」が関係していると考えられる。一般に血中プロファイルが異なるインスリン間での切替え時には低血糖が増加する可能性があることから、切替え後には、やや低い用量から開始することに問題はなく、第Ⅲ相臨床試験（評価資料ト－3）において切替え後大きな問題なく調節されていることから、切替え量を同量とする申請者の回答を了承した。

また、2:8、4:6 等の異なる配合比の中間型混合ヒトインスリン製剤から本剤に切り替えて投与されるケースがあるとすれば、どのような使用上の注意が必要か、説明することを求めた。

申請者は以下のように回答した。いずれの場合においても、切替えに際しては、本剤とヒトインスリン製剤の薬物動態プロファイルの違いを考慮し、「食直前投与」の遵守、低血糖発現に対する注意が必要である。医療従事者に対しては、糖尿病専門医の監修のもと作成した「超速効型インスリン製剤の治療の手引き」に本剤の投与量調節等に関する指針を追加し、適正使用情報の伝達を徹底する予定である。患者向けには、「注射時間」に関する注意事項をはじめとした本剤の使用上の注意をわかりやすく示した「スターターキット」という資材を作成し、情報を提供する予定である。

審査センターはこの回答を了承した。

② 用法について

審査センターは、申請時の用法に「1 日 1 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。」とされていたことについて、本申請資料中では評価されていない 1 日 1 回投与における有効性及び安全性について尋ねた。

申請者は、全国の内科医を対象に毎年行っている糖尿病診療実態調査の 2002 年（回答数約 1400 名）の結果では、インスリン療法を実施している全患者のうち、中間型混合ヒトインスリン製剤の 1 日 1 回投与方法により治療されている患者は 18%、中間型混合ヒトインス

リン製剤の1日2回投与方法により治療されている患者は36%と1回投与方法の2倍であり、現在行われている中間型混合製剤の使用法の主流は1日2回投与方法であると説明した。インスリン分泌能がある程度保たれている病態が軽い患者やインスリン自己注射導入時には1回投与方法が用いられているが、1日1回投与方法に比べ2回投与方法を用いることにより良好な血糖コントロールが得られることは容易に推測できるため、臨床試験もすべて1日2回投与方法で実施したと説明した。また、1日1回朝食前投与方法では良好な血糖コントロールが得られない場合、また増量を試みると低血糖症状が発現する場合等には、速やかに1日2回投与方法への移行を考慮すべきと説明した。さらに、本剤の1日1回投与方法における情報は、市販後に実施予定の特別調査において収集する計画であり、血糖コントロール状況や低血糖発現状況、1日2回投与方法等の他の投与方法への切替えのタイミングに関する情報を収集する予定であるとも説明した。

審査センターは、本剤のような中間型混合製剤は1日2回投与方法が主流であるため、今回提出された資料では1日2回投与方法で臨床試験が実施された点については理解できる。また、この試験成績から、本剤の有用性を1日1回投与方法も含めて評価することは可能であり、用法の違いによる低血糖発現状況の差異などは市販後調査にて収集可能であると考えられる。

(5) 安全性

① 低血糖について

既存の中間型混合製剤と本剤では血中プロファイルが異なるため、切り替え直後に低血糖が生じる可能性があることから、申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅲ相臨床試験において認められた重大な低血糖は、投与後24週までに本剤群及びBHI30投与群でそれぞれ3例3件ずつと発現件数が少なく、発現パターンに関する考察は困難であるが、両群とも投与開始後から投与後4週までに重大な低血糖は発現していない。重大ではない低血糖の発現は以下の通りであり、本剤への切り替え直後に増加するとは考えられない。なお、いずれの群でも投与開始前より投与開始後の低血糖発現率がやや高いが、この理由として、発現した低血糖症状を被験者自身で手帳（『低血糖記録ノート』）に記録したため、治験薬投与開始後にはその記載がより徹底された可能性が考えられた。

	NN-X14Mix30		BHI30	
	n	(%) E	n	(%) E
	N=321		N=107	
重大でない低血糖	155	(48.3) 847	53	(49.5) 453
観察期間（投与開始前6週以内）※	50	(15.6) 106	19	(17.8) 58
0週（投与開始後）≤ <投与後4週	71	(22.1) 155	23	(21.5) 72
投与後4週≤ <投与後8週	61	(19.0) 140	23	(21.5) 73
投与後8週≤ <投与後12週	78	(24.3) 154	29	(27.1) 74
投与後12週≤ <投与後16週	53	(16.5) 115	31	(29.0) 78

投与後 16 週 ≤ < 投与後 20 週	62 (19.3) 152	23 (21.5) 71
投与後 20 週 ≤	57 (17.8) 131	24 (22.4) 85

n : 低血糖が報告された被験者数、% : 低血糖発現被験者数の割合、E : 低血糖発現件数

※ : 実際の期間は被験者ごとに異なる。

審査センターは、第Ⅲ相試験で本剤に切り替え直後に対照薬と比較して低血糖が多くはなかったという点を了承した。被験者に対する投与量の推移の平均値から議論すると、上記「切替え量について」の項で述べたように、本剤の薬物動態からは同量で切り替えた場合、速効型画分の吸収及び消失が速やかであるために、実効的にはやや少ない用量になっていると考えられる。したがって異なるプロファイルのインスリンに切り替えたにも拘らず、直後に低血糖が増加しなかった可能性がある。しかしながら、市販後に一般臨床の現場で使用された場合に、プロファイルの違いが十分に認識されなければ、例えば食事のタイミングによっては通常より早い作用のピーク時に予期せぬ低血糖が起こることもあり得るため、「他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。」などの一般的注意喚起は必要と考える。

② 抗体価について

審査センターでは、抗体産生と臨床上的の影響、特に対照薬に比べて本剤で交叉抗体の変化量が大きいことと、血糖パラメータへの影響について、データを示して説明するよう求めた。

申請者は下記のように回答した。HbA_{1c} や血糖値の変化量と交叉抗体の変化量の散布図にて明らかな関連はみられなかった。本剤群 321 例中交叉抗体価が投与前に比べて 30%以上上昇した 28 例 (8.7%) について、インスリン投与量及び HbA_{1c} に関し精査した。baseline に比べ投与後にインスリン投与量が 10 単位以上増加した症例は 28 例中 4 例であり、このうち 2 例では、投与量増加に伴い HbA_{1c} の改善が認められた。1 例では、投与量は投与後 4 週以降でほぼ安定しているものの、その後も HbA_{1c} がやや変動（上昇及び低下）していたことから、この原因として食事・運動療法遵守状況等、他の要因が考えられた。残り 1 例については HbA_{1c} も同時に悪化しており、この症例については後述する。また、baseline に比べ投与後に HbA_{1c} が 1%以上悪化した症例は、28 例中 5 例であった。このうち 2 例は血糖コントロールの悪化がみられても投与量の増量がほとんど行われておらず、2 例では試験期間中に一時的な HbA_{1c} の悪化が認められたものの、投与量調節により投与終了時の HbA_{1c} は baseline の値まで回復あるいは改善していた。

投与量増加及び HbA_{1c} の悪化がともに認められた 1 例は、インスリン投与量が 40 単位/日 (baseline) から 50 単位/日 (投与後 12、16、44 週) の間で増減され、投与期間中の HbA_{1c} にも比較的変動が大きかったことから、投与量増加及び HbA_{1c} の悪化は、食事・運動療法遵守状況等、他の要因に起因するものと推察された。このように、交叉抗体価の上昇とインスリン投与量及び HbA_{1c} の変動とは関連していないと考えられた。

審査センターは、交叉抗体価が投与前に比べて 30%以上上昇した症例にはインスリン投与量が 20 単位増加した症例もあり、抗体産生に起因するインスリン抵抗性が生じていたことは否定できないと考える。したがって、抗体価と臨床上的の影響に関しては市販後に調査が必要であると考えます。

③ 死亡例について

審査センターでは、国内臨床試験で 1 例、海外臨床試験で 6 例に死亡症例がみられているため考察するよう求めた。

申請者は、国内臨床試験の 1 例（咽頭悪性腫瘍（下咽頭癌））は治験薬投与開始時来院日に、すでに頸部リンパ腺腫を認めており治験薬投与開始前に発症していたこと、治験薬投与終了から 5 カ月近く経過した後に死亡に至っていることから、治験薬との因果関係はないと判断されるとした。また、海外臨床試験における下記 6 例の死亡例について、詳細を示した。

- 6 歳男性、本剤を 18 カ月間投与後、心不全により死亡。
- 6 歳男性、本剤を 17 カ月間投与後、肺癌により死亡（診断後 4 カ月で死亡）。
- 7 歳男性、本剤を 15 カ月間投与後、肺癌により死亡（診断後 4 カ月で死亡）。
- 8 歳男性、本剤を 55 カ月間投与後、冠動脈疾患の増悪により死亡（診断後 1 カ月で死亡）。
- 6 歳男性、本剤を 1.5 カ月間投与後、心筋梗塞により死亡。
- 7 歳男性、本剤を 3 カ月間投与後、腸管穿孔後合併症により死亡。

以上の症例はすべて因果関係が否定されていると説明した。

審査センターでは、以上の症例の CRF を取り寄せ因果関係の有無について確認した。5 例目の 6 歳男性の死因については胸痛を訴えた後の突然死であり担当医が心筋梗塞によると推定したもので、剖検されておらず確証は得られていない。この症例については厳密には因果関係を否定できないが「慢性冠動脈不全」との診断もあり経過から心筋梗塞による死亡としても矛盾しないと考えられる。

④ 臨床検査値異常について

審査センターは、第Ⅲ相臨床試験（評価資料ト-3）の臨床検査値について、グレード分類を行った上でグレード 3 にあてはまる症例について詳細を示すことを求めた。

申請者は下記のように回答した。投与開始後の臨床検査値に関し、グレード 3 に該当する症例は本剤投与群で 321 例中 6 例（1.9%）、BHI30 投与群で 107 例中 2 例（1.9%）であった。内訳は、ヘモグロビン低値 1 例（本剤投与群）、BUN 高値 1 例（BHI30 投与群）、K 高値 4 例（本剤投与群 3 例、BHI30 投与群 1 例）、収縮期血圧低値 2 例（本剤投与群）であった。なお、K 高値 4 例のうち、3 例での著しい高値は溶血などの検体の問題に由来するものと考えられた。

審査センターは各症例の検査値の経緯を確認し本剤との因果関係を疑わせるものではな

く特に問題にならないと判断した。

(6) 小児に対する投与

今回提出された資料では、日本人小児糖尿病患者への本剤の投与例はない。審査センターは、日本人小児糖尿病患者に対する本剤の有効性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、国内で小児への経験がないことを示し、以下のように回答した。本剤と同一有効成分（アスパルト）を含有するノボラピッド注の国内第Ⅲ相臨床試験（Basal-Bolus療法実施中のインスリン依存型糖尿病患者を対象とした24週間投与試験；ノボラピッド審査報告書（1）平成13年6月28日衛研発第2940号）においては、12歳以上18歳未満14例への投与が実施され、血糖コントロールは投与開始時と同様に維持され、安全性に特記すべき問題点はなかった。また、海外市販後の安全性報告では、2003年3月1日までに約150,000*人の患者に本剤が投与されていると推定され、その間に自発報告された有害事象は90例（115件）あり、小児では「重篤な有害事象」が2例（2件、糖尿病性ケトアシドーシス、ブドウ糖増加）、「重篤ではない有害事象」が2例（2件、注射部位反応、高血糖）であった。このうち注射部位反応以外の3件の事象については、容器の破損や製剤の劣化が確認された。

また、海外では小児1型糖尿病（6～12歳）を対象とした臨床試験〔参考資料としても未提出。第Ⅲb相試験（試験番号BIAsp-1073）：多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、クロスオーバー法によるBHI30を対照とした比較試験；投与期間12週間、被験者数54例〕を実施しており、当該試験における安全性結果の概要を以下に示す。

本試験において低血糖を発現した被験者の割合は、本剤投与後で88%、BHI30投与後で94%であった。重大な低血糖は本剤投与後で53例中17例（32%）に68件（5.9件/人・年）、BHI30投与後で51例中19例（37%）に97件（8.2件/人・年）認められ、一方、重大でない低血糖は本剤投与後で43例（81%）に884件（77.3件/人・年）、BHI30投与後で45例（88%）に1033件（88.0件/人・年）発現した。成人を対象とした他の臨床試験と比較して重大な低血糖の発現が高かった理由は、小児では多くの場合に第三者の処置を受ける傾向があるためと考えられた。

有害事象は、本剤投与後で計104件、BHI30投与後で計134件認められ、発現率の高かった症状を器官分類別にみると呼吸器系障害、消化管障害、中枢・末梢神経系障害及び一般的全身障害であった。有害事象（低血糖を除く）の発現頻度に関して、治療間で統計的な有意差は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤投与後に1件（胃炎）、BHI30投与後に2件（低血糖及び胃炎）発現し、このうちBHI30投与後の1件（入院の処置を要した中等度の低血糖）を除き、治験薬との因果関係はないと判断された。また、本治験において、死亡例及び有害事象による中止症例は認められていない。

*：新薬情報提供時に置換えた。

注意喚起に関しては、「本剤の小児への使用経験は少ない」、「安全性は確立していない」と記載すると説明した。また、申請者は小児では特に安全性に着目した特別調査（収集予定症例数は 例）を実施し、情報を収集することを考えていると回答した。

審査センターは、低年齢の 1 型糖尿病小児患者で中間型混合製剤が使用されている現状を考慮すると、小児にも本製剤が使用される可能性があるため、小児等における有効性・安全性を担保するために特別調査を行うとの考えに同意した。

(7) 妊婦に対する投与

審査センターでは、妊婦に対する安全性について尋ねた。

申請者は、国内外において、本剤の妊婦、産婦、授乳婦等の使用経験はないと説明し、本剤と同一成分（アスパルト）を含有するノボラピッド注については、海外において妊娠糖尿病患者の試験（ANA-2067、未提出資料）が実施されていると回答した。また、注意喚起に関しては、「本剤の妊婦への使用経験は少ない」、「本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載すると説明した。さらに、海外市販後の安全性報告では 2003 年 3 月 1 日までに妊婦における自発報告による有害事象はなかったと回答した。また、申請者は妊婦の糖尿病患者については、厳格な血糖コントロールが重要であるとされており、本剤の使用は極めて少ないと考えられることから、市販後の試験及び調査は計画していないと回答した。しかしながら、重症低血糖を重点調査項目として検討する本剤の特別調査に妊婦が登録された際には、別途調査票を用いて出産後 3 カ月程度まで母子ともに追跡調査を行い、当該全症例の安全性について検討するとも回答している。

審査センターは以下のように考える。糖尿病妊婦に関しては主に Basal-Bolus 療法が使用されるため本剤が投与される可能性は低い。海外を含めて本剤の妊婦に対する使用経験が皆無であること、有効成分であるノボラピッド注の少数例の試験があるのみであることを勘案すると、妊婦に対する安全性は全く確立しておらず、「...使用経験は少ない」「...治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」との表現は適切ではないと考える。

審査センターは申請者に再考を求めたところ「本剤の妊婦への使用経験は少ない」との記載を削除すると回答した。後半については申請者において検討中である。

(8) 販売名

本剤の申請時販売名「ノボミックス 30 注 300、ノボミックス 30 注 300 フレックスペン」について、中間型混合製剤の元となった速効型画分（有効成分）が分かりにくいいため、再考を求めた。

申請者は下記のように回答した。ノボ ノルディスク社では、本剤には「ノボミックス」

というブランド名を世界的に用いる方針としている。既に販売している本剤と有効成分が同一である「ノボラピッド注」のシリーズ製剤であるという観点から、「ノボラピッドミックス 30」あるいは「ノボラピッド 30」というブランド名も考慮した。しかし医療現場でその一部が省略される可能性があり、その場合には超速効型「ノボラピッド注」と省略された名称が同一になることが考えられる。したがって「ノボミックス 30 注 300」、「ノボミックス 30 注 300 フレックスペン」の販売名が適切であると考えている。しかしながら、これが受け入れられない場合は代替案として「ノボラピッド 30 ミックス注」、「ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン」を提案する。なお 150 単位製剤は今後発売する計画がないため代替案では「300」を削除した。

審査センターとしては、この案件に関して専門委員の意見を参考に判断したい。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

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

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査を実施したところ、一部の治験実施計画書からの逸脱について、その取扱いに関する問題点が指摘されたが、GCP 不適合に該当する違反事例はないと判断し、審査センターとしては、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、2 型糖尿病患者においては、申請用量・用法における本剤の有効性は判断できるものとする。安全性については、本剤の血中プロファイルの特性を認識するよう注意喚起し、切り替え直後に投与量調節を行えば確保可能と判断される。

小児を含めた一部の 1 型糖尿病患者への投与、1 日 1 回投与方法の有効性・安全性、及び抗体価については、市販後調査にて情報収集可能と考える。

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

審査報告 (2)

平成 15 年 7 月 24 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕	ノボラピッド 30 ミックス注、ノボラピッド 30 ミックス注 フレック スペン
〔一 般 名〕	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
〔申 請 者〕	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 14 年 5 月 15 日

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門委員に意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ロ. 本剤の添加物について

申請者より、本剤の添加物として を記載していたが、製造工程中では としていることから、実態に即して酸化亜鉛に変更するとの申し出があった。審査センターは、申請書の製造方法欄の変更を了承した。

ト. 臨床成績について

1) 2 型糖尿病患者に対する臨床成績を評価することで本剤の有用性を判断したことと、1 型糖尿病患者に対する使用について

提出された試験成績は 2 型糖尿病患者を対象としたもののみであったが、中間型混合製剤は主に 2 型糖尿病患者に使われていることから、当該試験の有効性・安全性を検討した結果を評価することで本剤の有用性は評価できると審査センターは考えた。また、1 型糖尿病患者に対する有効性及び安全性については、市販後調査で検討する必要があると考えた。以上の審査センターの判断に対して専門委員の同意を得た。

2) 1 日 1 回投与法について

中間型混合製剤は 1 日 2 回投与が主流であるため、臨床試験が 1 日 2 回投与で実施された点については理解でき、この試験成績から、1 日 1 回投与法も含めて本剤の有用性を評価することは可能であり、用法の違いによる低血糖発現状況の差異などは市販後調査にて確認することが可能であると審査センターは考えた。この判断に対して専門委員の同意を得た。

3) 妊婦への使用について

海外を含めて本剤の妊婦に対する使用経験が皆無であること、有効成分であるノボラピッド注の少数例の試験があるのみであることを勘案すると、妊婦に対する安全性は全く確立していないと判断される。添付文書における記載について「本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載するとの申請者の説明に対し、再考を求めた。

申請者は該当部分を削除し以下のように記載すると回答した。

「妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予想される場合には医師に知らせるよう指導すること。」

審査センターはこの回答を了承した。

4) 小児糖尿病患者に対する使用について

今回の申請にあたり、小児に対する臨床試験成績が提出されていないが、既承認の超速効型であるノボラピッド製剤及び海外における小児対象臨床試験成績等を踏まえ、小児等における有効性・安全性については市販後に特別調査を実施し確認することで承認は可能とした審査センターの判断に専門委員の同意を得た。

5) 抗体価に関して

交叉抗体価が投与前に比べて30%以上上昇した症例にはインスリン投与量が20単位増加した症例もあり、抗体産生に起因するインスリン抵抗性が生じていたことは否定できないことから、抗体価と臨床上の影響に関しては市販後に調査が必要であるとした審査センターの判断に専門委員の同意を得た。

6) 販売名について

本剤の申請時販売名「ノボミックス 30 注 300、ノボミックス 30 注 300 フレックスペン」について、中間型混合製剤の元となった速効型成分が解りにくいことから、医療現場での混乱を防ぐために、販売名には「ノボラピッド」の文字を入れることが必要ではないかと審査センターは考え申請者に再考を求めていた。専門協議では申請者から第2候補として提示された「ノボラピッド 30 ミックス注、ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン」が専門委員全員から支持された。

7) 市販後調査計画について

以上の議論を踏まえて申請者から以下の市販後調査計画案の骨子が提出された。

(1) 重症低血糖の発現に関する特別調査

重点調査項目は、重症低血糖の発現状況、1日1回投与患者における有効性・安全性、成人1型糖尿病患者における有効性・安全性、抗体価の推移と治療状況の変化・HbA_{1c}の変動・有害事象発現状況との関連。

(2) 小児使用例における特別調査

小児1型及び2型患者を対象とした安全性等の調査。重点調査項目は、重症低血糖症状の発現状況。

審査センターはこれらの案を了承した。

3. 審査報告(1)の修正

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

- ・ p.6、26行目の「性状の項において結晶の長さと幅を規定することにより」は「性状の項において結晶の形状に加えて長さと幅を規定することにより」と修正する。
- ・ p.13、17行目及び30行目の「AUC_{0-360min}」は「AUC」と修正する。
- ・ p.14、14行目「投与後360分以降の血糖値の低下」は「投与後360分以降の血糖値の再低下」と修正する。
- ・ p.14、36行目「第I相臨床試験の被験者の年齢は20～25歳、臨床薬理試験の被験者の年齢は34～73歳と異なっていたことから、糖尿病患者や高齢者では皮下血流量の低下により皮下からの吸収が遅延すると考えられる。」との記載は、「第I相臨床試験の被験者の年齢は20～25歳、臨床薬理試験の被験者の年齢は34～73歳と異なっていた。一般的には糖尿病患者や高齢者では皮下血流量の低下により皮下からの吸収が遅延すると考えられる。」と修正する。
- ・ p.15、15行目「低血糖に関しては以下のように定義された」は「第III相臨床試験においては、低血糖に関しては以下のように定義された」と修正する。
- ・ p.17、29行目「白血球数、AST（以上、BHI30投与群）」は「白血球数、ALT（以上、BHI30投与群）」と修正する。
- ・ p.17、33行目「喉頭浮腫」は「喉頭水腫（浮腫）」と修正する。

4. 総合判断

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、販売名を以下のように改めた上で本剤を承認して差し支えないと判断した。

本剤は既承認ノボラピッド注の新用量及び剤型追加医薬品にあたることから、医薬品第一歩会には報告することが妥当と判断した。再審査期間はノボラピッド注の残余期間とする。なお、原薬であるインスリン アスパルトは既に劇薬指定を受けており、本剤も劇薬に相当する。

(変更後の販売名)

ノボラピッド 30 ミックス注

ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン