

ノボラピッド注の処方、充てん、表示、包装、保管及び品質管理は、ノボ ノルディスク社（デンマーク）、アメリカ支社及びフランス支社で行われ、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 郡山工場（本邦）において、バイアルへの表示、製剤の二次包装及び品質管理が行われる。製造方法については現行製剤と同じである。

ノボラピッド30ミックス注の処方、充てん、表示、包装、保管及び品質管理は、ノボ ノルディスク社（デンマーク）及びフランス支社で行われ、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 郡山工場（本邦）において、製剤の二次包装及び品質管理が行われる。製造方法は、現行製剤とほぼ同じであるが、現行製造方法では最終pH調整時に添加していた塩酸を、今般申請された製造方法においては予め溶液に添加することとされている。当該変更についてプロセスバリデーションを実施し、所期の結果が得られたことから、製造方法が変更されることとなった。なお、溶液における塩酸添加量のバリデーションを、実生産スケールロットでも実施することが予定されている。

### (3) 製剤の管理

申請製剤について、既承認製剤と同一の規格及び試験方法を設定し管理するとされている。

### (4) 製剤の安定性

申請製剤ノボラピッド注300の実生産スケール3ロットについて、長期保存試験（5℃±3℃、12カ月）、加速試験（25℃±2℃、12カ月）及び苛酷試験（37℃±2℃、3カ月）が、現行製剤の実生産スケール3ロットについて苛酷試験（37℃±2℃、3カ月）が実施された。検体（3 mLカートリッジ）は横向きに保存され、試験項目は、性状、定量法、pH、高分子たん白質、B28isoAsp IAsp、デスアミド、IAsp関連不純物、亜鉛含量、フェノール及び*m*-クレゾールとされた。長期保存試験については、エンドトキシン、無菌試験、不溶性微粒子（ $\geq 0 \mu\text{m}$ 及び $\geq 5 \mu\text{m}$ ）についても検討された。その結果、5℃、12カ月保存（長期保存試験）では、いずれの項目も規格の範囲内であった。25℃、12カ月保存（加速試験）では、含量の減少、高分子たん白質、B28isoAsp IAsp、デスアミド及びIAsp関連不純物の増加が認められた。37℃、3カ月保存（苛酷試験）では含量の減少、高分子たん白質、B28isoAsp IAsp、デスアミド及びIAsp関連不純物の増加が認められたが、いずれも現行製剤で認められた傾向と同様であった。以上より、申請者は、NN2000製剤と現行製剤の安定性プロファイルは同等であると結論している。なお、長期保存試験は、30カ月時まで継続される予定である。

申請製剤ノボラピッド30ミックス注の実生産スケール3ロットについて、長期保存試験（5℃±3℃、12カ月）、加速試験（25℃±2℃、12カ月）及び苛酷試験（37℃±2℃、3カ月）が、現行製剤の実生産スケール3ロットについて苛酷試験（37℃±2℃、3カ月）が実施された。検体（3 mLカートリッジ）は横向きに保存され、試験項目は、外観、結晶の同定、XXXXXXXXXX定量法、pH、高分子たん白質、B28isoAsp IAsp、デスアミド、IAsp関連不純物、亜鉛含量、溶解IAsp、フェノール及び*m*-クレゾールとされた。長期保存試験

においては、エンドトキシン及び無菌試験についても検討された。その結果、5℃、12カ月保存（長期保存試験）では、いずれの項目も規格の範囲内であった。25℃、12カ月保存（加速試験）では、外観で1ロットが不適合となり、含量の減少、高分子たん白質、B28isoAsp IAsp、デスアミド及びIAsp関連不純物の増加が認められた。37℃、3カ月保存（苛酷試験）では含量の減少、高分子たん白質、B28isoAsp IAsp、デスアミド及びIAsp関連不純物の増加が認められたが、これらは、現行製剤でも同様の傾向が認められている。なお、長期保存試験は、30カ月まで継続して実施される予定である。

審査の過程でノボラピッド注300及びノボラピッド30ミックス注の24カ月保存時の試験成績が提出され、試験成績に基づき、5製剤とも、有効期間は24カ月と設定された。

#### <審査の概略>

機構は、NN2000原薬及び現行原薬の3次構造の特性を検討するために用いられた3つの生物試験（マウス生物活性、受容体親和性、脂肪細胞へのグルコース取り込み）について、それぞれの活性又は親和性の関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウス生物活性において測定される血糖降下作用及び*in vitro*での脂肪細胞へのグルコース取り込みは、いずれもIAspの生物活性である。また、受容体への結合は、IAspの生物活性に不可欠なものである。これらは、生物活性の異なる面をカバーしているが、いずれもIAsp分子の3次構造に依存するものであることから、これらの試験成績よりNN2000原薬と現行原薬の3次構造における同等性が示されたと考える。

機構は、原薬含量とN含量比を一定に管理することが本品の品質確保上、重要であるとして、現行の原薬では「窒素含量」が「比活性（IAsp含量とN含量比）」とともに規格及び試験方法として設定されていたが、今回ともに除外されることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現行製法の初回申請において、「窒素含量」及び「比活性（IAsp含量とN含量比）」の規格を設定していたが、審査の過程で「乾燥し強熱残分を除いた脱水物あたりのIAsp含量」も設定することとなった。「比活性（IAsp含量とN含量比）」の実測値は一定しており、また「乾燥し強熱残分を除いた脱水物あたりのIAsp含量」との相関性が示されている。したがって、本品の品質管理には「乾燥し強熱残分を除いた脱水物あたりのIAsp含量」を規格として設定することで十分と判断し、「比活性（IAsp含量とN含量比）」を削除することとした。これに伴い、「窒素含量」についても設定の必要がなくなったため削除した。

機構は、申請時に提示された規格値について、純度試験の設定値が欧州及び米国と異なっていたことから、その理由、また、本邦において海外と同等の品質の製剤が供給される体制となっているかを説明するとともに、規格値について再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外と本邦とで規格値が異なるのは、海外では承認後に再度規格値が見直されたためである。今般、本邦における製剤の品質を海外と同等に維持するため、規格値を欧州の規格値に合わせて設定することとする。

機構は、今般、ノボラピッド30ミックス注の製造については、一部の工程が変更されている

ことから、変更された工程に係る実生産スケールロットによるバリデーション結果について、申請者に説明を求めた。

申請者は、いずれの結果も所期の工程内管理値及び最終製品の規格を満たし、要求される品質を充足する製品を継続的に生産できることが確認されたと回答した。

機構は、今般申請されたNN2000原薬及び当該原薬により製されたNN2000製剤について、現行原薬及び現行製剤と同様に取り扱って差し支えないとする申請者の見解について、IAspの構造及び物性の同等性が確認されたこと、また、■%以下の新規目的物質由来不純物が検出されたが、その他の不純物プロファイルは概ね同等であり、安定性についても特記すべき相違点は認められなかったことから、品質の観点において特段の問題はないものとする。また、設定された原薬及び製剤の規格及び試験方法、保存条件並びに有効期間について、いずれも妥当であると判断した。なお、新規不純物がヒト免疫系に及ぼす可能性について否定することはできないことから、ノボラピッド30ミックス注を用いてNN2000製剤と現行製剤の同等性について国内臨床試験により検討され、製法変更が2型糖尿病患者に対する有効性及び安全性に影響を及ぼさないことが確認された。(4. 臨床に関する資料の項 参照)

### 3. 非臨床に関する資料

申請者は、品質に関する試験の結果、NN2000 製法において不純物は現行製法と同等に除去されていることが確認され、動物を用いた試験からヒトにおける有効性・安全性の評価に影響を及ぼす新たな情報が得られることはないとは判断したと説明した。したがって、新たな非臨床試験は実施されていない。

### 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要

本申請に際し、新たな資料は提出されていない。

#### (ii) 臨床薬理の概要

##### <提出された資料の概要>

評価資料として、海外で健康成人男性を対象に実施されたノボラピッド注の NN2000 製剤 (NN2000-X14) と現行製剤 (NN-X14) の生物学的同等性試験 (5.3.1.2: NN2000-1512) 及び日本で健康成人男性を対象に実施されたノボラピッド 30 ミックス注の NN2000 製剤 (NN2000-Mix30) と現行製剤 (NN-X14Mix30) の生物学的同等性試験 (5.3.1.2: NN2000-1612) の結果が提出された。ヒト血中 IAsp 濃度は、酵素免疫測定法 (ELISA 法、定量下限: 9.4 pmol/L) で測定された。IAsp に対する特異抗体及びヒトインスリン (HI) との交叉抗体はラジオイムノアッセイ (RIA) 法で測定された。

#### (1) NN2000-X14 と NN-X14 の生物学的同等性試験 (5.3.1.2: NN2000-1512)

外国人健康成人男性 28 例を対象として、NN2000-X14 と NN-X14 の生物学的同等性について、無作為化二重盲検 2 剤 2 期交叉比較試験により検討された。両製剤は、それぞれグルコースクランプ施行下、0.2 単位/kg が単回皮下投与され、各投与期の間には 7～14 日間の休薬期間が設けられた。

$AUC_{IAsp,0-8h}$  及び  $C_{max,IAsp}$  の平均値の比 (NN2000-X14/NN-X14) の点推定値と 90 %信頼区間は、それぞれ 1.005、[0.972, 1.038] 及び 1.025、[0.946, 1.110] であり、欧州医薬品委員会 (CPMP) 及び米国食品医薬品局 (FDA) のガイドライン<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup> から設定した生物学的同等性基準 (90 %信頼区間:  $AUC_{IAsp,0-8h}$  0.80～1.25、 $C_{max,IAsp}$  0.75～1.33) の範囲内であったことから、NN2000-X14 と NN-X14 は生物学的に同等であると判断された。その他  $AUC_{IAsp,0-inf}$  や  $t_{max,IAsp}$  などの薬物動態パラメータ並びにグルコース注入速度 (GIR) の血中濃度 - 時間曲線下面積 ( $AUC_{GIR,0-8h}$ )、 $GIR_{max}$ 、 $AUC_{c-peptide,0-8h}$  及び  $t_{GIRmax}$  の薬力学的パラメータに関して両製剤間に統計学的有意差は認められなかった。

## (2) NN2000-Mix30 と NN-X14Mix30 の生物学的同等性試験 (5.3.1.2: NN2000-1612)

日本人健康成人男性 30 例を対象として、NN2000-Mix30 と NN-X14Mix30 の生物学的同等性について、無作為化二重盲検 2 剤 2 期交叉比較試験により検討された。両製剤は、それぞれグルコースクランプ施行下、0.3 単位/kg が単回皮下投与され、各投与期の間には 6～21 日間の休薬期間が設けられた。

$AUC_{IAsp,0-16h}$  及び  $C_{max,IAsp}$  の平均値の比 (NN2000-Mix30/NN-X14Mix30) の点推定値と 90 %信頼区間は、それぞれ 0.959、[0.891, 1.032] 及び 1.009、[0.934, 1.090] であり、いずれも本邦の生物学的同等性ガイドライン<sup>3)</sup> の基準 (90 %信頼区間: 0.80～1.25) の範囲内であったことから、プロタミン含有製剤であるノボラピッド 30 ミックス注においても、NN2000 製法及び現行製法により製造された原薬を含有する 2 製剤間の生物学的同等性が示されたと判断した。その他、 $AUC_{IAsp,0-6h}$ 、 $AUC_{IAsp,6-16h}$ 、 $AUC_{IAsp,0-inf}$ 、 $t_{max,IAsp}$  などの薬物動態パラメータ並びに  $AUC_{GIR,0-16h}$ 、 $AUC_{GIR,0-6h}$ 、 $AUC_{GIR,6-16h}$ 、 $GIR_{max}$  及び  $t_{GIRmax}$  の薬力学的パラメータに関して両製剤間に統計学的有意差は認められなかった。

### <審査の概略>

#### (1) 抗体発現と薬物動態への影響について

機構は、NN2000-1611 試験において、NN2000-Mix30 反復投与時の抗 IAsp-HI 交叉抗体価の変化量が NN-X14Mix30 と比較して高く推移していることに関して、抗体 (抗 IAsp 特異抗体、抗 HI 抗体及び抗 IAsp-HI 交叉抗体) の発現状況が異なることによる IAsp のクリアランスなどの薬物動態への影響について説明するよう求めた。

1) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 26 July 2001.

2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. January 2001.

3) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知、医薬審第 487 号、平成 9 年 12 月 22 日

申請者は、以下のように説明した。現行製剤を含め、IAsp 製剤の反復投与時の薬物動態パラメータと各種抗体との関連を検討した臨床試験はこれまで実施していない。ノボラピッド 30 ミックス注 (NN-X14Mix30) の承認申請時に参考資料として提示した海外臨床薬理試験 (ANA/DCD/046) のデータを用いて検討したところ、13 例のうち抗 IAsp-HI 交叉抗体価の高かった症例は 4 例であり、このうち 1 例では抗 IAsp 特異抗体価も高かった。高抗体価の症例のクリアランス (体重あたりの投与量/AUC<sub>IAsp,0-24h</sub>) は相対的に低く、24 時間平均グルコース濃度も同様に低値を示したが、投与期間中、各被験者のインスリン投与量は一定であり、血糖コントロールは良好であった。一方、抗 IAsp 特異抗体価及び抗 IAsp-HI 交叉抗体価の低い被験者では、クリアランスとの関係に一定の傾向は認められなかった。抗 HI 抗体については抗体価の高い被験者はみられなかった。なお、いずれの抗体についても NN-X14Mix30 投与前後で抗体価が大きく変動した被験者は認められなかった。本試験における症例数は 13 例と少ないことから、当該試験成績から抗体と薬物動態及び薬力学的作用への影響について推察することは困難であると考えている。また、1 型糖尿病患者を対象として、NN-X14Mix30 を 12 週間反復投与後の薬物動態及び薬力学的作用に対する抗インスリン抗体の影響について検討され (Chen JW *et al.*, *Eur J Endocrinol*, 2005; 153: 907-913)、抗インスリン抗体価 (<sup>125</sup>I インスリンに対する結合能) の高い被験者で遊離型と非遊離型の総 IAsp 濃度の増加がみられたが、遊離型 IAsp 濃度に抗インスリン抗体の影響は認められなかったこと、血漿中グルコース濃度より得られた薬力学的プロファイルも抗インスリン抗体による顕著な影響はみられず、HbA<sub>1c</sub> においても同様であったことが報告されている。なお、現在までに、国内臨床試験において、NN2000-Mix30 投与時に抗体発現の影響により高血糖又は低血糖を招き、血糖コントロールが困難になった症例は認められていない。

機構は、インスリン療法における抗体発現については、稀に血漿中遊離型インスリン濃度の増減、さらには血糖値の不安定をきたすことが疑われる場合があるため、注意を要すると考える。ANA/DCD/046 試験成績で認められた高抗体価の被験者におけるクリアランス値は低抗体価の被験者のクリアランスの範囲を大きく下回るものではないが、現段階において、NN2000-Mix30 反復投与後の薬物動態及び抗体発現について十分に検討されているとはいえず、抗体発現状況の相違によるクリアランス等の薬物動態の変化については明確ではない。したがって、NN2000-Mix30 投与時の抗体発現の影響については、臨床試験における有効性及び安全性成績を踏まえて判断することが妥当であるとする (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要の項 参照)。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概要>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: NN2000-1611) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: NN2000-1542)、国内外で実施された現行製剤との生物学的同等性試験 (5.3.1.2: NN2000-1512 及び NN2000-1612) の成績が提出された。また、現行製剤における国

内第Ⅲ相試験（5.3.5.4: ANA-1182）及び市販後臨床試験（5.3.5.4: ANA-1472）の成績が参考資料として提出された。

(1) 生物学的同等性試験（試験の概要については、(ii) 臨床薬理の概要の項 参照）

① 海外におけるノボラピッド注での生物学的同等性試験（5.3.1.2: NN2000-1512 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人男性（目標症例数 28 例）を対象に、ノボラピッド注の NN2000 製剤（NN2000-X14）と現行製剤（NN-X14）との生物学的同等性を検討するため、無作為化二重盲検 2 剤 2 期交叉比較試験が実施された。用法・用量は、ノボラピッド（NN2000-X14 又は NN-X14）0.2 単位/kg を単回皮下投与とされ、各期の間に 7～14 日間の休薬期間が設定された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

総投与症例数 28 例全例が、安全性評価対象であり、本試験における中止例は、有害事象による 1 例（NN-X14 投与後）であった。

有害事象（臨床検査に関する有害事象を含む）は、NN2000-X14 投与後で 39.3 %（11/28 例）、NN-X14 投与後で 35.7 %（10/28 例）に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は、NN2000-X14 投与後で 32.1 %（9/28 例）、NN-X14 投与後で 14.3 %（4/28 例）に認められ、各製剤投与後で 2 例以上に認められた事象は、NN2000-X14 投与後で、頭痛 3 例、浮動性めまい 2 例、NN-X14 投与後で浮動性めまい 2 例であった。なお、NN-X14 投与後で 1 例に投与 2 時間後に中等度の注射部位血管外漏出が発現したことから本試験を中止したが、グルコースクランプ実施中に使用されたカニューレ挿入部位に認められたことから、因果関係はないと判断されており、2 日後に回復が確認されている。

臨床検査値、バイタルサイン及び抗 IAsp 抗体に臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、両製剤で安全性に関して特記すべき問題はなく、良好な忍容性を示したと説明した。

② 国内におけるノボラピッド 30 ミックス注での生物学的同等性試験（5.3.1.2: NN2000-1612 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 30 例）を対象に、ノボラピッド 30 ミックス注の NN2000 製剤（NN2000-Mix30）と現行製剤（NN-X14Mix30）との生物学的同等性を検討するため、無作為化二重盲検 2 剤 2 期交叉比較試験が実施された。用法・用量は、ノボラピッド 30 ミックス（NN2000-Mix30 又は NN-X14Mix30）0.3 単位/kg を単回皮下投与とされ、各期の間に 6～21 日間の休薬期間が設定された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

総投与症例数 30 例全例が安全性評価対象とされ、全例が本試験を完了した。

有害事象（臨床検査に関する有害事象を含む）のうち、投与後 24 時間以内に発現した有害事象（TEAE: Treatment Emergent Adverse Event）は認められなかったが、non-TEAE として事後

検査以降に2例（ALT増加、糖尿病各1例）の有害事象が認められ、うち、ALT増加については治験薬との因果関係は否定されていない。また、糖尿病に関しては、追跡調査の結果、1型糖尿病患者の可能性が高く、偶発的な事象であるとして治験薬との因果関係はないと判断された。

臨床検査値及びバイタルサインに临床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、両製剤で安全性に関して特記すべき問題はなく、良好な忍容性を示したと説明した。

## (2) 第Ⅲ相臨床試験

### ① ノボラピッド注における海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1: NN2000-1542試験<20██年██月～20██年██月>

Basal-Bolus療法実施中の外国人1型糖尿病患者（目標症例数220例、各群110例）を対象に、NN2000-X14の安全性及び有効性を検討するため、現行製剤（NN-X14）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、基礎インスリンとしてNPHヒトインスリン製剤を1日1～3回大腿部に皮下投与し、追加インスリンとしてNN2000-X14又はNN-X14（各症例の血糖コントロールで調節した用量）を毎食直前、腹部に皮下投与するとされ、投与期間は26週間と設定された。

総投与症例数241例（NN2000-X14群127例、NN-X14群114例）全例が、安全性解析対象かつ有効性のITT（Intension To Treat）解析対象であり、NN2000-X14群10例（治験薬管理方法の逸脱9例、治験薬投与不遵守1例）及びNN-X14群9例（治験薬管理方法の逸脱6例、治験薬投与不遵守1例、治験薬の誤投与2例）の計19例を除く222例（NN2000-X14群117例、NN-X14群105例）が有効性のPPS（Per Protocol Set）解析対象であった。本試験における中止例は、有害事象2例（各群1例）、効果不十分1例（NN2000-X14群1例）、治験不遵守4例（NN2000-X14群1例、NN-X14群3例）及びその他7例（NN2000-X14群2例、NN-X14群5例）の14例であった。

本試験において有効性の主要評価項目は設定されていないが、PPSにおけるHbA<sub>1c</sub>及び空腹時血糖値は、下表のとおりであり、HbA<sub>1c</sub>では、いずれの群でもベースラインから投与後13週にかけてわずかに低下し、その後、上昇した。

HbA<sub>1c</sub>及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量

	ベースライン	13週後	26週後
HbA <sub>1c</sub> (%)			
NN2000-X14群	7.9 ± 1.4	-0.12 ± 0.07, [-0.27, 0.02]	0.32 ± 0.07, [0.18, 0.46]
NN-X14群	7.7 ± 1.4	-0.15 ± 0.08, [-0.31, 0.00]	0.16 ± 0.08, [0.01, 0.31]
変化量の群間差		0.03 ± 0.11, [-0.18, 0.24]	0.16 ± 0.11, [-0.05, 0.37]
空腹時血糖値 (mmol/L*)			
NN2000-X14群	10.7 ± 5.0	-0.4 ± 0.4, [-1.2, 0.4]	0.1 ± 0.5, [-0.8, 1.0]
NN-X14群	11.2 ± 5.1	0.1 ± 0.4, [-0.8, 0.9]	-0.6 ± 0.5, [-1.6, 0.4]
変化量の群間差		-0.5 ± 0.6, [-1.7, 0.7]	0.7 ± 0.7, [-0.7, 2.1]

\*:1 mmol/L=18mg/dL、ベースライン：平均値±標準偏差、13週後及び26週後：平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

体重あたりで換算した投与26週後の平均投与量は、NN2000-X14群0.409単位/kg、NN-X14

群 0.413 単位/kg であり、基礎インスリン (NPH ヒトインスリン) 投与量は、両群とも 0.304 単位/kg と、両群間で差異は認められなかった。

有害事象 (臨床検査に関する有害事象を含む) は、NN2000-X14群43.3 % (55/127例)、NN-X14群43.9 % (50/114例) に認められた。死亡例として、NN2000-X14群1例に重篤な脳血管発作のため投与中止後に死亡が報告されたが、因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、NN2000-X14群7例 (低血糖昏睡3例、結腸ポリープ、腹膜炎・虫垂炎・子宮内膜炎、上肢骨折、悪性黒色腫・脳血管発作各1例)、NN-X14群10例 (低血糖昏睡3例、低血糖症2例、感覚減退、精巢新生物、黄斑浮腫、慢性腎不全、鼻出血・高血圧症各1例) に認められ、低血糖昏睡4例 (各群2例ずつ) については、因果関係が否定されていない。副作用 (臨床検査に関する有害事象を含む) は、NN2000-X14群1.6 % (2/127例)、NN-X14群1.8 % (2/114例) に認められたが、低血糖昏睡とそれに起因する事象 (肋骨骨折及び皮膚裂傷) であった。

低血糖は、NN2000-X14群49.6 % (63/127例) 793件、NN-X14群55.3 % (63/114例) 554件に認められ、そのうち重大な低血糖は、NN2000-X14群3.9 % (5/127例) 5件、NN-X14群7.0 % (8/114例) 14件であり、両群間で発現頻度及び程度に違いは認められなかった。

PPSにおける投与後26週のベースラインからの総抗IAsp抗体変化量 (平均値 ± 標準誤差) 及び95 %信頼区間は、NN2000-X14群 $-2.13 \pm 0.93$ 及び $[-3.97, -0.30]$ 、NN-X14群 $-0.34 \pm 1.01$ 及び $[-2.33, 1.66]$ 、群間差は $-1.80 \pm 1.37$ 及び $[-4.51, 0.91]$  であり、両群間に差は認められなかった。なお、抗IAsp特異抗体及び抗IAsp-HI交叉抗体においても両群間に差は認められず、また、ITTを対象とした場合でも同様の結果であった。

臨床検査については、投与群間に臨床的に問題となる違いは認められなかった。臨床検査に関する有害事象は、3例の被験者で報告された。NN2000-X14群では1例 (ALP上昇)、NN-X14群では2例 [GPT (ALT) の上昇及びクレアチニンの上昇、各1例] 報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、治験は継続された。バイタルサイン (血圧、脈拍)、心電図、体重については、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、NN2000-X14及びNN-X14について比較検討した結果から、製法の変更による安全性及び有効性への影響はないと説明した。

## ② ノボラピッド 30 ミックス注における国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: NN2000-1611 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人 2 型糖尿病患者 (目標症例数 112 例、各群 56 例) を対象に、NN2000-Mix30 の安全性及び有効性を検討するため、現行製剤 (NN-X14Mix30) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、NN2000-Mix30 又は NN-X14Mix30 (各症例の血糖コントロールで調節した用量) を 1 日 2 回、朝食直前及び夕食直前に皮下投与することとされ、投与期間は 24 週間と設定された。

総投与症例数126例 (NN2000-Mix30群61例、NN-X14Mix30群65例) 全例が、安全性解析対



象及び有効性のFAS (Full analysis set) 解析対象であり、NN2000-Mix30群3例 (有害事象2例、来院不遵守1例) 及びNN-X14Mix30群1例 (血糖コントロール不良) の計4例を除く122例 (NN2000-Mix30群58例、NN-X14Mix30群64例) が有効性のPPS解析対象であった。本試験における中止例は、NN2000-Mix30群2例 (有害事象 [胃癌、硝子体出血])、NN-X14Mix30群1例 (血糖コントロール不良) の3例であった。

本試験における有効性の主要評価項目は設定されていないが、FASにおけるHbA<sub>1c</sub>及び血糖値の推移は、下表のとおりであり、両群間で同様の結果であった。

	ベースライン	24 週後	24 週後の群間差と 95%信頼区間*
HbA <sub>1c</sub> (%)			
NN2000-Mix30 群	7.15 ± 1.00	7.32 ± 1.22	-0.06 ± 0.13 [-0.32, 0.19]
NN-X14Mix30 群	7.24 ± 1.21	7.46 ± 1.15	
朝食前血糖値 (mg/dL)			
NN2000-Mix30 群	137.7 ± 31.9	152.2 ± 41.1	-2.8 ± 7.3 [-17.4, 11.7]
NN-X14Mix30 群	146.1 ± 47.4	160.2 ± 52.6	
朝食後 90 分血糖値 (mg/dL)			
NN2000-Mix30 群	241.2 ± 55.9	221.4 ± 66.7	12.6 ± 11.5 [-10.3, 35.4]
NN-X14Mix30 群	264.9 ± 68.3	222.7 ± 77.1	

\*: ベースラインを共変量とした分散分析

ベースライン及び24週後: 平均値 ± 標準偏差、群差: 平均値 ± 標準誤差

1日総インスリン投与量の増加量は、ベースラインから投与20週後にNN2000-Mix30群で約4単位/日、NN-X14Mix30群で約3単位/日であり、投与後20週の1日総インスリン投与量は、NN2000-Mix30群27.51 ± 0.72単位/日 (ベースライン値を共変量とした分散分析、以下同)、NN-X14Mix30群26.82 ± 0.70単位/日、群間差0.69単位/日及びその95%信頼区間は [-1.30, 2.68] で両群間に差は認められなかった。

有害事象 (臨床検査に関する有害事象を含む) は、NN2000-Mix30 群 78.7 % (48/61 例)、NN-X14Mix30 群 75.4 % (49/65 例) に認められたが、すべて因果関係は否定されている。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、NN2000-Mix30 群 4 例 (胃癌・腰部脊柱管狭窄症、硝子体出血、鼠径ヘルニア、白内障手術合併症)、NN-X14Mix30 群 1 例 (硬膜下血腫) に認められた。

低血糖は、NN2000-Mix30 群 52.5 % (32/61 例) 127 件、NN-X14Mix30 群 56.9 % (37/65 例) 226 件に認められたが、重大な低血糖は認められなかった。

投与24週後の抗IAsp特異抗体の変化量 (平均値 ± 標準誤差) は、NN2000-Mix30群-0.337 ± 0.125、NN-X14Mix30群-0.073 ± 0.121であり、群間差及び95%信頼区間は、-0.264 ± 0.174及び [-0.608, 0.079] であった。抗IAsp-HI交叉抗体の変化量はNN2000-Mix30群4.249 ± 1.303、NN-X14Mix30群1.332 ± 1.263、中央値の差<sup>1</sup>及び95%信頼区間は1.740及び [0.020, 4.080] であり、統計的有意差は認められたが、抗IAsp-HI交叉抗体の変化量とHbA<sub>1c</sub>及び1日総インスリン投与量の変化量には明らかな関連はみられなかった。

<sup>1</sup> IAsp-HI 交叉抗体の変化量のデータに正規性が認められなかったため中央値による比較が行われた