

臨床検査値及び血圧に臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図の所見として NN2000-Mix30群2例に「臨床的に問題となる異常」が認められ、また心臓障害の有害事象が3例（心室肥大、第一度房室ブロック及び洞性頻脈）に認められたが、いずれも軽度であり、因果関係は否定されている。ベースラインからの体重の変化量の群間差及び95 %信頼区間は、0.74 kg及び [0.22 kg, 1.26 kg] であり、NN-X14Mix30群に対してNN2000-Mix30群で統計的に有意な増加が認められたが、各群の平均変化量は、NN2000-Mix30群0.80 kg、NN-X14Mix30群0.06 kgであり、臨床的に意味のある変動とは考えられていない。

以上より申請者は、NN2000-Mix30及びNN-X14Mix30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。

### (3) 参考資料

#### ① 国内 NN-X14 長期投与試験 (5.3.5.4: ANA-1182 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

NN-X14 第Ⅲ相比較試験 (ANA/DCD/054; 衛研発 第 2940 号 平成 13 年 6 月 28 日 インスリン アスパルト審査報告書 参照) を完了した Basal-Bolus 療法実施中の日本人インスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者 (目標症例数 180 例) を対象に、NN-X14 を長期投与した時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照継続投与試験が実施された。

用法・用量は、ANA/DCD/054 試験の投与群 (NN-X14 群、速効型インスリン製剤 (PFR) 群) にかかわらず、基礎インスリンとして中間型又は持続型インスリン併用下で各症例の血糖コントロールにより調節された NN-X14 を 1 日 3 回、毎食直前に皮下投与とされ、投与期間は 1 年以上と設定された。

総投与症例数 184 例のうち、重大な GCP 違反 17 例を除く 167 例 (NN-X14 移行群 115 例、PFR 移行群 52 例) が安全性及び FAS 解析対象であった。

投与開始時から投与終了時までの HbA<sub>1c</sub> 変化量 (% : 平均値 ± 標準偏差) と 95 %信頼区間は、NN-X14 移行群  $0.11 \pm 1.24$ 、[-0.12, 0.35]、PFR 移行群  $-0.06 \pm 1.07$ 、[-0.36, 0.24] であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、NN-X14 移行群 99.1 % (114/115 例)、PFR 移行群 98.1 % (51/52 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 24 例に認められ、NN-X14 移行群 8 例 (低血糖性昏睡 3 例、低血糖性反応 2 例、昏迷、頻脈、低血糖各 1 例) 及び PFR 移行群 1 例 (低血糖性昏睡) の因果関係は否定されていない。また、安全性解析対象から除外された 17 例のうち 4 例に重篤な有害事象 (ケトーシス、麻痺、低血糖、紫斑 (病) 各 1 例) が認められたが、低血糖 1 例以外はいずれも因果関係が否定されている。副作用は、NN-X14 移行群 83.5 % (96/115 例)、PFR 移行群 67.3 % (35/52 例) に認められ、主な事象は低血糖症状 [NN-X14 移行群 83.5 % (96/115 例)、PFR 移行群 67.3 % (35/52 例)] の他、NN-X14 移行群で網膜障害 3 例、注射部位反応 2 例であった。

抗体、臨床検査値、バイタルサイン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、NN-X14 の長期投与時の安全性及び有効性に特記すべき問題は認められ

なかったと説明した。

## ② 国内市販後臨床試験 (5.3.5.4: ANA-1472 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

Basal-Bolus 療法実施中の日本人 2 型糖尿病患者 (目標症例数 120 例) を対象に、ノボラピッド注 (NN-X14) の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、NN-X14 の開始用量を前治療期の速効型インスリン製剤と同量とし、各症例の血糖コントロールにより調節した用量で 1 日 3 回、毎食直前に皮下投与するとされ、投与期間は 24 週間と設定された。

総投与症例数 123 例のうち、不適格症例 1 例を除く 122 例が安全性解析対象であり、さらに有効性データが 1 つも得られていない 1 例を除く 121 例が有効性解析対象であった。

投与開始時から投与 24 週間までの HbA<sub>1c</sub> 変化量 (%; 平均値 ± 標準偏差) は  $-0.05 \pm 0.70$ 、95%信頼区間は  $[-0.18, 0.07]$  であった。

有害事象 (臨床検査に関する有害事象を含む) は、86.9% (106/122 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、5 例 (胃腸炎 NOS、逆流性食道炎、肺炎 NOS、肩甲骨骨折、低血糖昏睡、低血糖症 NOS) に認められ、低血糖昏睡及び低血糖症 NOS 以外の因果関係は否定されている。有害事象による中止例は 2 例 (逆流性食道炎、睡眠時無呼吸症候群各 1 例) であったが、いずれも因果関係は否定されている。副作用は、65.6% (80/122 例) 887 件に認められたが、ほとんどが低血糖 63.1% (77/122 例) 877 件であった。また、重大な低血糖は 4 例 10 件に認められた。

抗体、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び体重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、2 型糖尿病患者に対する Basal-Bolus 療法における追加インスリンとして、NN-X14 は、安全性及び有効性に特記すべき問題の認められない製剤であると説明した。

### <審査の概略>

#### (1) 安全性について

##### ① 抗体産生について

機構は、提出された試験成績から NN2000 製剤と現行製剤における抗体産生に大きな変動及び差異は認められていないものの、投与期間が 6 カ月であることから、より長期に NN2000 製剤を投与したときの抗体価上昇の可能性について、海外で実施された市販後調査結果等から説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。海外において、NN2000 製剤の製造販売後、抗体価を定期的に測定するような調査及び試験は行っていない。抗体価の上昇が実地医療において問題となるのは、抗体によってインスリン作用がブロックされることにより高血糖が誘発される一方、抗体と結合したインスリンが徐々に解離され、遊離インスリンにより低血糖を生じることにより、血糖コントロール不良状態に陥る場合、及び局所又は全身性アレルギー反応を生じる場合

等であることから、血糖コントロールやアレルギーに関連する副作用の発生傾向を検討することにより、NN2000製剤の抗体による有効性及び安全性への影響を評価することができると思われる。海外において、製造販売後に報告されたNN2000製剤及び現行製剤投与後の血糖コントロール及びアレルギーに関連する有害事象の頻度、重症度、種類を比較した結果、いずれにおいても特記すべき違いは認められなかった。したがって、実地医療において問題となるような抗体価上昇に伴う副作用が、現行製剤と比べNN2000製剤投与後に増加する可能性は低いと考える。

なお、インスリン療法において、抗体の上昇がインスリン投与量及び血糖コントロールに影響を及ぼす可能性は否定できないことから、これらの関連について検討したところ、NN2000-1611試験においてNN2000-Mix30群及びNN-X14Mix30群ともに抗体価の上昇と血糖コントロール及びインスリン投与量に明らかな関連は認められず、さらに、抗IAsp-HI交叉抗体価に大きな上昇がみられた症例（ベースラインからの抗IAsp-HI交叉抗体の変化量がいずれかの時点において20%以上）10例（NN2000-Mix30群7例、NN-X14Mix30群3例）の患者背景について、試験に組み入れられた他の症例と比較したが、インスリン投与量等は抗体産生を予測することができる因子にはならなかった。さらに、抗IAsp-HI交叉抗体価が大きく上昇した症例において、抗体価の上昇によると考えられるインスリン投与量の増加及び血糖コントロールの悪化といった所見は認められなかった。

以上より、抗IAsp-HI交叉抗体の変化量とインスリン投与量の変化量の間に現時点で臨床的に問題となるような関連性はないものとする。

機構は、NN2000-Mix30投与時の抗体発現がNN-X14Mix30投与時より大きく上回るものではないこと、NN2000-Mix30の抗体発現に起因すると思われる重大な安全性上の問題はないと考えられること、抗体発現と血糖コントロール及びインスリン投与量との関連が見出されていないことから、NN-X14Mix30の抗体発現に関して現行製剤と同様に注意喚起することで差し支えないと考える。なお、抗体発現の安全性への影響については、市販後に確認されることが適当であるとする。

## ② 皮膚障害について

機構は、NN2000-1611試験において、因果関係は否定されているが、「皮膚及び皮下組織障害」の有害事象がNN2000-Mix30群16.4%（10/61例）12件、NN-X14Mix30群4.6%（3/65例）3件認められたことから、製法変更に伴う影響なども考慮に入れて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本申請の製法変更においては、製剤の処方に変更していないことから、添加剤による新たな影響はないものとする。また、高分子たん白質等の不純物の量については、苛酷条件下のNN2000製剤と現行製剤の安定性試験成績を比較し、違いがないことを確認した。さらに、不純物プロファイルを検討した結果、NN2000原薬において、0.1%を超える新たな不純物は存在しないことが確認されており、現行製剤に比べNN2000製剤の免疫原性に起因する皮膚に関連した新たな副作用が起こる可能性は低いと考える。しかしながら、

0.1 %以下の新たな不純物による影響も完全には否定できないことから、注射部位の反応、過敏症等のアレルギー関連の事象に関して特に留意して、市販後の安全性監視を行っていく予定である。NN2000-1611試験で発現が認められた皮膚関連の有害事象は、糖尿病性皮膚潰瘍（併発疾患）の1例を除いて、発症後NN2000-Mix30の投与を中止せずに回復又は軽快していることから、プロタミンの免疫原性と関連して発現した可能性は低いと考える。また、インスリンの皮下滞留に伴うリポアトロフィーは、注射部位の皮下脂肪が萎縮して陥没する病態をさし、何らかの免疫反応が関与していると考えられているが、本試験ではリポアトロフィーはみられていない。

なお、NN2000製剤はEU諸国及び米国ではそれぞれ2004年10月及び2005年4月に販売が開始され、2005年内の9ヶ月間で\*報告された本薬の有害事象は185件であった。アレルギーに関連した報告としては、アナフィラキシー反応（重篤1件）、注射部位反応（重篤1件、非重篤4件）、全身の皮疹・そう痒症・発疹（非重篤3件）であった。また、2005年から2006年にかけての6ヶ月間で\*、アナフィラキシー反応（重篤1件）、注射部位反応（重篤5件、非重篤68件）、全身性の発疹、そう痒症、蕁麻疹を含む薬物過敏反応（重篤3件、非重篤35件）が報告されたが、発現傾向の違い等は見出されず、新たな事象が発現する懸念はないものとする。

機構は、製法変更に伴い、新たな事象が発現する懸念はないこと、市販後の安全性監視を行っていくとした、申請者の回答を了承した。

### ③ 低血糖について

機構は、提出された臨床試験の結果から、NN2000製剤群と現行製剤群の間で低血糖の発現頻度や重症度に違いは認められないものの、長期投与時に製剤間で差異がないか海外で実施された市販後調査結果等から確認するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。2006年内の6ヶ月間に\*、NN2000製剤投与後、EU及び米国で報告された低血糖に関連する事象は60件（EU：43件、米国：17件）であり、このうち6件は低血糖昏睡あるいは低血糖性痙攣であった。この期間にNN2000製剤が使用された推定患者数は少なくとも約90万人\*であることから、頻度は1/10,000以下（「Very rare」に相当）であった。さらに、2005年から2006年にかけての1年3ヶ月間に\*に累積されたNN2000製剤の低血糖に関連する事象は51件であり、このうち10件は低血糖昏睡あるいは低血糖性痙攣であった。一方、2002年から2年間（NN2000製剤販売前）で\*集積された現行製剤の低血糖に関連する事象は316件であり、このうち83件は低血糖昏睡あるいは低血糖性痙攣であった。いずれも頻度は「Very rare」であり、NN2000製剤と現行製剤の間で、低血糖に関連する事象の頻度や重症度に大きな違いは認められなかった。

機構は、比較された期間に違いがあること、母数が明確ではないことから、適切に比較検討されているとは言い難いが、提出された臨床試験成績から NN2000 製剤と現行製剤間で低血糖の発現に違いがみられていないことから、製法変更前後で低血糖に関して大きな差異はないとした申請者の回答を了承した。なお、市販後に情報収集されることが適当であるとする。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

#### 1. 適合性書面調査結果及び GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された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。

なお、GCP 実地調査は実施していない。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、申請製剤（NN2000 原薬を用いて製造されたノボラピッド注及びノボラピッド 30 ミックス注、NN2000 製剤）は現行製剤と品質が同等/同質であり、ノボラピッド 30 ミックス注を用いた国内臨床試験により、NN2000 製剤とその同一処方である現行製剤の生物学的同等性並びに 2 型糖尿病患者における安全性及び有効性に大きな違いは認められておらず、製法変更前後の原体の同等性が確認された。併せて、ノボラピッド 30 ミックス注とノボラピッド注の有効成分は同一であること、ノボラピッド注における製剤の処方及び製造方法は NN2000 製剤と現行製剤とで同一であることが確認されたことから、両製剤とも NN2000 製剤は現行製剤と同等であるとして差し支えないと判断する。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと判断する。

## 審査報告 (2)

平成 19 年 7 月 18 日作成

### 1. 申請品目

[販 売 名]	ノボラピッド注 300、ノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル、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 17 年 12 月 15 日

### 2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### (1) 製造販売後調査について

機構は、現行製剤から申請製剤への切替え時の安全性について、製造販売後調査の中で確認するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。NN2000 製法で製造したノボラピッド注及びノボラピッド 30 ミックス注 (NN2000 製剤) の製造販売後における安全性及び有効性に関する情報収集については、海外では、EMA (欧州医薬品審査庁) 或いは TGA (オーストラリアの医薬品審査当局) とのコミットメントにより、免疫原性に関する副作用 (血糖コントロール不良、過敏症) に焦点をあて、重篤症例の個別評価、NN2000 製剤及び現行製剤それぞれの副作用発生傾向の比較を行い、6 カ月ごとに検討している。20 年 月 日までの安全性定期報告 (PSUR) では、副作用の発生傾向の変化や新たな懸念は報告されていないことから、NN2000 製剤の安全性プロファイルは現行製剤と変わらず、また、海外での評価結果及び本申請に際して実施した臨床試験の結果から、製法変更により新たに生じる重要なリスク及び不足情報はないと考える。したがって、国内における NN2000 製剤への切替え時の安全性については、NN2000 製剤による自発報告等の安全情報を収集することにより確認する予定である。その際、海外と同様に免疫原性に関する副作用に留意した検討を行い、現行製剤の蓄積データと、NN2000 製剤承認後の自発報告例数と推定使用患者数より算出した報告受領率 (報告受領率 = 自発報告例数 / 推定使用患者数) を比較する。国内外における NN2000 製剤の安全性情報の評価結果については、安全性定期報告において報告する予定である。

機構は、製造販売後調査の中で情報収集することがより望ましいと考えるが、海外における評価結果及び国内臨床試験成績から申請製剤の安全性プロファイルが現行製剤と変わらないとの申請者の説明は妥当なものと考え、申請者の回答を了承した。

なお、本剤の販売名について、製法変更前後で原薬の同等性／同質性が確認されていること、申請製剤と現行製剤の生物学的同等性が確認されていること、申請製剤と現行製剤の安全性に大きな違いはなく、現行製剤と同様に注意喚起することで差し支えないと考えること、市販後、副作用等が発現した場合には、同じ名称であってもロット管理により現行製剤と区別して情報収集することが可能であること、切替え前後の安全性プロファイルが変わらないことについて海外と同様に市販後に規制当局へ報告する予定であることから、機構は、現行製剤の販売名を変更する必要はないものとする。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量の記載を整備した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品として申請されているが、製法変更前後で原薬のアミノ酸配列は同じであり、同等性／同質性が確認されたこと、申請製剤と現行製剤の生物学的同等性が確認されたことから、本剤の再審査期間は現行製剤の再審査の残余期間である平成21年10月1日までとすることが適当であると判断する。

なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当するとされている。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】                      インスリン療法が適応となる糖尿病

#### 【用法・用量】

〔販売名〕 ノボラピッド注 300

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、初期は1回2～20単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

〔販売名〕 ノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 100 単位/mL  
バイアル

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、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は

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

[販 売 名] ノボラピッド 30 ミックス注

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 3:7 の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。

[販 売 名] ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 3:7 の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では、初期は 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 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。