

審査報告書

平成 21 年 7 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル、②ノボラピッド 50 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 20 年 5 月 23 日
[剤形・含量]	①1 カートリッジ（3 mL）又は②1 筒（3 mL）中にインスリン ア スパルト（遺伝子組換え）を 300 単位含有する水性懸濁注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 21 年 7 月 31 日

[販 売 名]	①ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル、②ノボラピッド 50 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 20 年 5 月 23 日
[特 記 事 項]	なし
[審 査 結 果]	

提出された資料から、インスリン療法が適応となる糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性は示されていると判断する。

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】

①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 5:5 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。

②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 5:5 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。

審査報告 (1)

平成 21 年 6 月 22 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル、②ノボラピッド 50 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 20 年 5 月 23 日
[剤形・含量]	①1 カートリッジ (3 mL) 又は②1 筒 (3 mL) 中にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 300 単位含有する水性懸濁注射剤
[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]	① 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 5:5 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。 ② 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 5:5 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。
[特 記 事 項]	なし

II. 提出された資料の概要及び審査の概略

1. 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

インスリン アスパルト (遺伝子組換え) (以下、「IAsp」) は、2001 年 10 月に国内で承認された超速効型インスリンアナログであり、「ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル」及び「ノボラピッド 50 ミックス注 フレックスペン」(以下、「Mix50」) は、有効成分として IAsp の可溶性超速効型画分とプロタミン結晶性中間型画分を 5:5 の配合比率で含有する二相性の混

合製剤である。IAsp を含む国内既承認製剤としては、可溶性超速効型画分のみ含有する「ノボラピッド注 ペンフィル」、「ノボラピッド注 フレックスペン」、「ノボラピッド注 イノレット」、「ノボラピッド注 100 単位/mL」（以下、「X14」）、可溶性超速効型画分とプロタミン結晶性中間型画分を 3 : 7 の配合比率で含有する「ノボラピッド 30 ミックス注 ペンフィル」及び「ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン」（以下、「Mix30」）がある。これらの他に、国内では承認申請中であるが欧州等で承認されている製剤として可溶性超速効型画分とプロタミン結晶性中間型画分を 7 : 3 の配合比率で含有する「ノボラピッド 70 ミックス注 ペンフィル」及び「ノボラピッド 70 ミックス注 フレックスペン」（以下、「Mix70」）もある。

2 型糖尿病患者におけるインスリン療法の 1 つに、中間型混合インスリン製剤を 1 日 2 回投与方法があるが、これは、朝食前投与により朝食後の追加分泌と日中の基礎分泌を補充し、夕食前投与により夕食後の追加分泌と夜間の基礎分泌を補充するものである。現在、中間型混合インスリン製剤においては、速効型と中間型の配合比率に基づき 3 種のヒトインスリン製剤（速効型インスリンと中間型インスリンの配合比率が、3 : 7、4 : 6 及び 5 : 5）と 3 種類の混合型インスリンアナログ製剤（2.5 : 7.5、3 : 7（Mix30）、5 : 5）が市販されており、個々の患者の状態（基礎及び追加インスリン分泌に相当するインスリン需要、あるいは生活習慣等）に応じて使い分けられている。

ヒトインスリン製剤は食事の 30 分前に注射することが必要であるが、予定していた時間に投与量に見合った量の食事を摂ることができないときには低血糖を引き起こすリスクがある。このような場合に、食直前投与が可能な超速効型及び混合型インスリンアナログ製剤は安全性や利便性の観点から意義があると考えられる。以上を踏まえ、2000 年より Mix50 の臨床開発が行われ、2004 年 7 月に承認申請がなされたが、第Ⅲ相臨床試験（BIAsp-1352 試験）で被験者の割り付けが適切に行われなかったことから、審査の過程で評価困難と判断され追加臨床試験の実施を求められたことを理由に、2005 年 11 月に承認申請が取り下げられた。その後 2007 年 5 月より追加臨床試験（BIAsp-1864 試験）が実施され、今般、Mix50 の有効性及び安全性が確認されたとして、新用量及び剤形追加医薬品としての製造販売承認申請がなされた。

海外において、Mix50 は 2009 年 5 月 14 日現在、40 ヶ国で承認され、フランス、イタリア及びオランダ等 9 ヶ国で販売されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

IAsp は、遺伝子組換え技術を用いて酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* MT663) により生産されるヒトインスリンアナログであり、既承認製剤である X14、Mix30 及び承認申請中である Mix70 に用いられたものと同一である。今般、有効成分として IAsp を 1 mL あたり 100 単位含有する懸濁液を 3 mL のカートリッジに充てんした「ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル」、医療機器であるインスリンペン型注入器（フレックスペン）を組み合わせることでキット製品とした「ノ

ボラピッド 50 ミックス注 フレックスペン」が申請された。なお、両製剤の剤形分類は異なるが、処方及び一次包装は同一である。

(1) 原薬

既承認製剤である X14、Mix30 及び承認申請中である Mix70 に用いられたものと同様の原薬を用いるため、新たな資料は提出されていない。また、標準物質についても同一のものを用いる。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

Mix50 は有効成分として IAsp を 1 mL 中に 100 単位 (U) (可溶性超速効型画分：50 %、プロタミン結晶性中間型画分：50 %) 含有する白色の水性懸濁注射剤である。

有効成分の他、安定剤 (塩化ナトリウム、酸化亜鉛)、緩衝剤 (リン酸水素二ナトリウム二水和物)、持続化剤 (プロタミン硫酸塩)、等張化剤 (濃グリセリン)、防腐剤 (フェノール、*m*-クレゾール)、pH 調節剤 (塩酸、水酸化ナトリウム) 及び溶剤 (注射用水) を含有する。添加剤としては、ヒトインスリン製剤及びインスリンアナログ製剤で用いられている添加物が選択された。「ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル」の一次包装は、容量 3 mL の無色ガラス製カートリッジであり、専用の注入器 (ノボペン) とともに用いることを意図して設計されている。また、「ノボラピッド 50 ミックス注 フレックスペン」は、インスリンペン型注入器 (承認番号：21900BZX00005000) に 3 mL カートリッジを組み合わせたものである。

2) 製剤開発

製剤開発において、処方の最適化は、化学的安定性、物理的安定性、保存効力試験及びブタの薬物動態/薬力学試験データ及び製造工程の頑健性に基づいて行われた。なお、フェノール及び *m*-クレゾールについては、最終製剤に必要な量が含まれるよう ■% の過量仕込みが行われる。

また、製剤と直接接触する部分である ■■■■■■■■製のプランジャー及び ■■■■■■■■製ディスクに用いられる ■■■■■■■■については、製剤との適合性試験が実施されており、材質の安全性及び適合性、ゴムからの溶出、製剤の安定性について評価された。

3) 製造

「ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル」の製造工程は、調製工程、充てん工程、検査工程及び表示・包装工程からなる。調製工程においては、(1) 溶液 (I) の調製、(2) 溶液 (II) の調製、(3) 溶液 (III) の調製及び溶液 (II) との混合、(4) 溶液 (IV) の調製及び溶液 (II) (III) との混合、(5) ■■■■■■■■及び ■■■■■■■■の混合、(6) ■■■■■■■■が行われる。調製工程の (4)、(5) 及び (6)、充てん工程及び検査工程が重要工程とされ、調製工程の (4) では ■■■■■■■■溶液中での ■■■■■■■■時間、(5) では ■■■■■■■■時間、使用前後の滅菌フィルターの完全性及び ■■■■■■■■前の溶

液のバイオバーデン、(6) では 〇〇〇 の検鏡、pH、充てん工程では充てん量、施栓の完全性、カートリッジ内の 〇〇〇 及び 〇〇〇 の有無、検査工程では 〇〇〇 が管理される。

なお、「ノボラピッド 50 ミックス注 フレックスペン」の製造工程は、「ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル」の検査工程まで終了したカートリッジをフレックスペンに組み込み、表示、包装がなされる。

4) 不純物

製剤の製造時及び保存中に生成する可能性のある目的物質関連物質及び目的物質由来不純物については、既承認製剤である X14 及び Mix30 の開発時に検討されている。X14 及び Mix30 の処方類似性を考慮すると Mix50 において新たな物質の生成は想定されず、規格及び試験方法として設定されている純度試験において IAsp を測定した結果からも確認されている。製剤の規格には、B28isoAsp IAsp、デスアミド、IAsp 関連不純物及び高分子タンパク質が設定されている。

5) 製剤の管理

IAsp の規格及び試験方法として、性状（目視及び検鏡）、確認試験（逆相液体クロマトグラフィー（HPLC）法、塩酸による溶解）、pH、純度試験 1）（B28isoAsp IAsp、デスアミド、IAsp 関連不純物）、純度試験 2）（高分子タンパク質）、溶解 IAsp、亜鉛含量、フェノール及び *m*-クレゾール、エンドトキシン、無菌、注入量精度（「ノボラピッド 50 ミックス注 フレックスペン」のみ）、含量が設定されている。なお、生物活性については HPLC 定量法による含量と生物学的定量法との相関性が既承認製剤において確認されたことから規格には設定されていない。〇〇〇、〇〇〇 及び 〇〇〇 試験については、検討されたが規格として設定されていない。

6) 安定性

①貯法及び有効期間に係る安定性試験

製剤の安定性については、以下の検討がなされている。

実生産スケールで製造した「ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル」3 ロットにおいて、長期保存試験（5℃±3℃/36 ヶ月）、加速試験（25℃±2℃/12 ヶ月）、苛酷試験（37℃±2℃/3 ヶ月）が実施され、性状（目視、検鏡）、純度試験（B28isoAsp IAsp、デスアミド、IAsp 関連不純物、高分子タンパク質）、含量、溶解 IAsp、pH、亜鉛含量、フェノール及び *m*-クレゾールが試験項目として検討された。長期保存試験においては、確認試験（HPLC 法）、防腐剤の確認、エンドトキシン及び無菌も試験項目とされた。

長期保存試験においては、30 ヶ月時に 2 ロットで性状が不適合（塊及び沈殿の生成）とされた。24 ヶ月時までの測定結果はいずれも規格値の範囲内であった。

加速試験では、12 ヶ月時に性状の変化（塊及び沈殿の生成）が認められた。また、IAsp 含量の低下（規格値の範囲内）及び分解生成物の増加（3 ヶ月時以降に規格を逸脱）が認められた。

苛酷試験では、1 ヶ月時以降に分解生成物の増加（規格を逸脱）、2 ヶ月時に加速試験と同様の性状の変化及び3 ヶ月時に IAsp 含量の低下（規格を逸脱）が認められた。

また、パイロットスケールで製造した「ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル」1 ロット（一次包装、二次包装（市販容器、ノボペン、フレックスペン））及び一次包装を遮光した試料について、光安定性試験（約 150 万 lx・h、約 500W・h/m²）が実施され、性状（目視、検鏡）、IAsp の確認、純度試験（B28isoAsp IAsp、デスアミド、IAsp 関連不純物、高分子タンパク質）、含量、溶解 IAsp、凝固点降下、pH、亜鉛含量、防腐剤の確認、フェノール及び *m*-クレゾールが試験項目として検討された。その結果、遮光した試料及び二次包装ではいずれの項目においても、顕著な変化は認められなかったが、一次包装では高分子タンパク質、IAsp 関連不純物の増加及び IAsp 含量の低下が認められ、いずれも規格を逸脱した。

さらに、パイロットスケールで製造した「ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル」2 ロットについて、0°C±3°C及び-18°C±2°C、5 日間の苛酷試験も実施された。試験項目は、苛酷試験（37°C±2°C/3 ヶ月）の試験項目に IAsp の確認、凝固点降下及び防腐剤の確認が追加された。その結果、いずれの試験項目においても変化は認められなかったが、凍結によるプランジャーの移動により、無菌性を保てないおそれがあるので凍結を避けることが必要と結論された。

②使用時の安定性に係る試験

使用時の安定性はパイロットスケールで製造した「ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル」2 ロットが、30°C±2°Cで 42 日間保存された。保存中に、毎週 1 回 100G の注射針にてゴム栓を 1 回突き刺す操作、保存開始時に 1 回転がす操作及び 1 回上下に振る操作を懸濁液が均一になるまで繰り返し、その後、火、水、木曜日は最低 1 回、月、金曜日は最低 1 回上下に振る操作を懸濁液が均一になるまで繰り返した。性状（目視、検鏡）、純度試験（B28isoAsp IAsp、デスアミド、IAsp 関連不純物、高分子タンパク質）、含量、溶解 IAsp、pH、亜鉛含量、フェノール、*m*-クレゾール及び防腐剤の保存効力試験が試験項目とされた。その結果、試験検体はすべて規格に適合したが、対照検体（試験期間中横置きして保存）の一部においては、追加懸濁操作（1 回の回転及び振とう）の後、規格に適合とされた。これらの結果から、添付文書には再懸濁の手順を記載すべきであると考えられた。

以上の試験成績より、本剤の有効期間は 2～8°Cで遮光保存において 24 ヶ月とされ、開封後の使用期間は 28 日間とされた。

<審査の概略>

機構は、申請時に提示された逆相 HPLC 法のみを確認試験とすることについて、IAsp であることは確認できるが、プロタミンの添加によりインスリンが結晶化されていることを確認できないことから、再度検討するよう求めた。

申請者は、Mix30 と同様に、塩酸による溶解を目視により確認する試験法を追加すると回答

した。

機構は、申請時に提示された規格値について、同一原薬を用い、プロタミン IAsp 結晶を含有する懸濁製剤である Mix30 と比較し、含量、pH 及び純度試験の規格値が広く設定されている理由について説明を求めた。

申請者は、Mix30 は、上市後 5 年以上経過しているため、より多くの実績によって規格値が狭く見直されたためであると回答した。

機構は、Mix50 についても Mix30 と同様に実績により規格が見直される予定であるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。Mix50 は生産量が非常に少ないため、Mix30、Mix50 及び Mix70 を統合して同じ規格として再設定可能かどうかについて検討を行っている。これらの検討は 20███ 年中頃に終了する予定であり、結果が得られ次第、規格値を適切に変更する。

機構は、現在提示されているロット分析等からは申請された規格値に特段の問題はないと考えるが、今後の製造実績により同一原薬を使用する Mix30 及び Mix70 と共通の規格値が設定可能と考えることから、検討結果が得られ次第、規格値を適切に変更するよう指導した上で、回答を了承した。

以上より機構は、製剤について設定された規格及び試験方法、貯法、製剤の有効期間について、いずれも妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請において新たに実施された試験はなく、効力を裏付ける試験として、Mix30 の申請時に提出された、皮下構造がヒトに類似している正常ブタを用いて、超速効型画分の配合比率を変えた製剤の血糖降下作用の発現と持続性について検討した試験の成績が再度提出された。なお、非臨床試験で使用された IAsp 製剤は、いずれも IAsp が当初申請された際の製造方法(以下、「旧製造法」)で製造されているが、その後の IAsp の製造方法変更に係る承認申請時の審査において現在の製造法(以下、「現製造法」)で製造された IAsp と同等/同質であることが確認されている(ノボラピッド注 300 他の審査報告書(平成 19 年 7 月 18 日))。

(1) 効力を裏付ける試験

正常ブタにおける血糖降下作用(超速効型画分の比率との関係) (4.2.1)

雌性ブタ(8 例)に、PC-IAsp(IAsp の中間型プロタミン結晶性画分のみ含有)、X14、Mix30、Mix50、Mix70 の 0.15 U/kg が、1 週間間隔で単回皮下投与された。その結果、いずれの混合製剤も X14 と同様に速やかな血糖降下作用を発現し、超速効型画分の配合比率が高くなるほど強い血糖降下作用を発現する傾向が認められた。また、混合製剤の血糖降下作用は投与後 120 分頃から減弱したが、超速効型画分の配合比率が低くなるほど血糖降下作用はより持続する傾向が

認められた。

以上の検討から申請者は、Mix50 は Mix30 と Mix70 の中間に位置する血糖降下作用プロファイルを示すことが示唆されたと説明している。

<審査の概略>

機構は、IAsp の薬理作用については、既承認製剤申請時の審査において評価済みであり、提出された資料に特段の問題はないと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請において新たに実施された試験はなく、Mix30 の申請時に提出された、IAsp の可溶性超速効型画分の配合比率が異なる 5 製剤 (PC-IAsp、Mix30、Mix50、Mix70、X14) をブタに単回皮下投与したときの薬物動態を検討した試験の成績が再度提出された。血漿中の IAsp 濃度は、特異抗体を用いた酵素免疫吸着測定法 (ELISA 法、定量下限 ■■■ pmol/L) により測定された。

吸収 (4.2.2)

雌性ブタ (8 例) に PC-IAsp、Mix30、Mix50、Mix70 及び X14 をクロスオーバー法により 0.15 U/kg 単回皮下投与したときの IAsp の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。超速効型画分の配合比率の増加に伴い、 C_{max} は増加し、MRT 及び $t_{1/2}$ は短縮する傾向を示した。 t_{max} (中央値) は超速効型画分の配合比率に依存することなくほぼ一定の値を示した。他の 4 製剤と比較して X14 の AUC (平均値) は約 2 倍であったが、特定の個体において X14 投与時のみ高値を示したことによると説明された。他の 4 製剤は同程度の値であった。

表 1 単回皮下投与後の IAsp の薬物動態パラメータ

	PC-IAsp	Mix30	Mix50	Mix70	X14
C_{max} (pmol/L)	127±85	181±80	242±83	454±343	731±392
AUC (pmol/L·min)	23776±12705	23086±11906	26810±8244	27534±16656	49287±35184
t_{max} (min)	30 (20-90)	35 (20-60)	35 (10-105)	25 (10-50)	45 (20-105)
MRT (min)	526±363	180±75	196±68	119±70	92±13
$t_{1/2}$ (min)	178 (64-846)	84 (47-224)	113 (48-219)	65 (40-218)	44 (28-67)

平均値±標準偏差 (以下、「SD」)、n=8、 t_{max} は中央値 (範囲)、 $t_{1/2}$ は調和平均 (範囲)、 C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC : 無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、MRT : 平均滞留時間、 $t_{1/2}$: 半減期

<審査の概略>

機構は、IAsp の薬物動態試験成績については、既承認製剤申請時の審査において評価済みであり、提出された資料に特段の問題はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

新用量及び剤形追加に係る承認申請であるため、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床薬理試験 4 試験（BIAsp-1164、1356、1504、1581 試験）、海外臨床薬理試験 1 試験（BIAsp-1746 試験）の成績が提出された。

製剤については、IAsp 製剤開発中における処方変更及び製剤化工程見直しが行われ、旧製造法による製剤（製剤 1～4）と現製造法による製剤（組成は製剤 4 と同じ）があり、本申請におけるすべての評価資料で用いられた製剤における IAsp の製造法は、表 2 のとおりである。これらのうち、旧製造法の製剤 2 と製剤 3、製剤 2 と製剤 4 は生物学同等性試験で同等性が認められており（後述）、前述のとおり旧製造法の IAsp と現製造法で製造された IAsp は、同等/同質であることが確認されている（ノボラピッド注 300 他の審査報告書（平成 19 年 7 月 18 日））。

表 2 各試験（すべての評価資料）で用いられた製剤における IAsp の製造法

試験番号	試験内容	X14	Mix30	Mix50	Mix70
BIAsp-1504	生物学的同等性試験	—	—	旧製造法 (製剤 2、3)	—
BIAsp-1581		—	—	旧製造法 (製剤 2、4)	—
BIAsp-1164	健康成人男性を対象とした 臨床薬理試験	—	—	旧製造法 (製剤 2)	旧製造法 (製剤 2)
BIAsp-1356	2 型糖尿病患者を対象とした 臨床薬理試験	—	旧製造法 (製剤 2)	旧製造法 (製剤 2)	—
BIAsp-1746	1 型糖尿病患者を対象とした 臨床薬理試験	現製造法	現製造法	現製造法	現製造法
BIAsp-1864	第Ⅲ相臨床試験	—	—	現製造法	—

なお、以下の (1) ～ (5) で記述する各試験における試験デザインの詳細及び安全性成績については、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項を参照。

(1) 生物学的同等性試験（5.3.1.2.1：試験番号 BIAsp-1504<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人男性（薬物動態評価対象：30 例）を対象に、Mix50 の 2 製剤（製剤 2 及び製剤 3）間の生物学的同等性及び安全性を検討するために、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

主要評価項目である $AUC_{IAsp, 0-16h}$ 及び $C_{max, IAsp}$ について、製剤 2 に対する製剤 3 の平均の比の点推定値 [製剤 3/製剤 2 の 90%信頼区間] は、それぞれ $AUC_{IAsp, 0-16h}$ で 0.976 [0.925, 1.029]、 $C_{max, IAsp}$ で 0.992 [0.918, 1.071] であり、両製剤の生物学的同等性が示された。

(2) 生物学的同等性試験（5.3.1.2.2：試験番号 BIAsp-1581<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人男性（薬物動態評価対象：30 例）を対象に、Mix50 の 2 製剤（製剤 2 及び製剤 4）間の生物学的同等性及び安全性を検討するために、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

主要評価項目である $AUC_{IAsp, 0-16h}$ 及び $C_{max, IAsp}$ について、製剤2に対する製剤4の平均の比の点推定値 [製剤4/製剤2の90%信頼区間] は、それぞれ $AUC_{IAsp, 0-16h}$ で0.964 [0.878, 1.057]、 $C_{max, IAsp}$ で0.998 [0.909, 1.096] であり、両製剤の生物学的同等性が示された。

(3) 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (5.3.4.1.1: 試験番号 BIAsp-1164 < 20██年██月 ~ 20██年██月 >)

日本人健康成人男性 (薬物動態評価対象: 24例) を対象に、Mix70 及び Mix50 の薬物動態、薬力学及び安全性を検討するために、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

薬物動態について、単回皮下投与後の血中 IAsp の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。Mix50 投与後の $C_{max, 0-24h}$ 、 AUC_{0-4h} 及び AUC_{0-24h} は、Mix70 投与後と比較してそれぞれ 28%、20% 及び 8% 小さく、有意差が認められた。一方、 AUC_{0-inf} については、両剤の比 (Mix50/Mix70) の推定値は 1.01 であり、 t_{max} (中央値) は両剤とも 0.83 時間であった。MRT は Mix50 と比較して Mix70 で有意に短かった。

表 3 単回皮下投与後の血中 IAsp の薬物動態パラメータ

	Mix50	Mix70	Mix50/Mix70
$C_{max, 0-24h}$ (pmol/L)	158.8±41.2	219.6±50.5	0.72 [0.67, 0.77]
AUC_{0-24h} (pmol/L·h)	383.3±88.3	415.2±72.2	0.92 [0.84, 1.00]
AUC_{0-inf} (pmol/L·h)	465.2±146.3	442.5±77.5	1.01 [0.90, 1.15]
AUC_{0-4h} (pmol/L·h)	309.4±62.5	383.9±63.2	0.80 [0.75, 0.86]
MRT (h)	4.720±5.551	2.076±0.685	1.85 [1.42, 2.42]
t_{max} (h)	0.833 (0.333-1.750)	0.833 (0.333-1.500)	—

平均値±SD、n=24 (Mix50 の AUC_{0-inf} 及び MRT は n=21)、 t_{max} は中央値 (範囲)、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-4h} : 無限大、24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、MRT: 平均滞留時間、Mix50/Mix70: AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-24h} 、 AUC_{0-4h} 、 $C_{max, 0-24h}$ 及び MRT については対数変換を行い、薬剤、時期、順序を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析、推定値 [95%信頼区間]

薬力学について、単回皮下投与後の血中グルコース濃度の薬力学パラメータは、表 4 のとおりであった。Mix70 と比較して、Mix50 投与後の $C_{min, glu, 0-10h}$ は 12% 高く、 $\Delta C_{min, glu, 0-10h}$ は 25% 小さく、 $t_{min, glu, 0-10h}$ (中央値) の差の点推定値において、有意差が認められた。 $AOC_{glu, 0-10h}$ は、両剤で同様であった。

表 4 単回皮下投与後の血中グルコース濃度の薬力学パラメータ

	Mix50	Mix70	Mix50/Mix70
$C_{min, glu, 0-10h}$ (mmol/L)	3.754±0.488	3.367±0.565	1.12 [1.07, 1.18]
$\Delta C_{min, glu, 0-10h}$ (mmol/L)	1.319±0.436	1.710±0.405	0.75 [0.67, 0.85]
$AOC_{glu, 0-10h}$ (mmol/L·h)	7.039±2.565	7.210±2.719	0.97 [0.79, 1.18]
$t_{min, glu, 0-10h}$ (h)	1.500 (0.833-10.00)	1.250 (0.833-10.00)	—

平均値±SD、n=24、 $t_{min, glu, 0-10h}$ は中央値 (範囲)

$C_{min, glu, 0-10h}$: 最低血糖値、 $\Delta C_{min, glu, 0-10h}$: ベースラインからの最大血糖降下量、 $AOC_{glu, 0-10h}$: 血中濃度時間曲線上面積、 $t_{min, glu, 0-10h}$: 最低血漿中濃度到達時間、Mix50/Mix70: $t_{min, glu, 0-10h}$ 以外については対数変換を行い、薬剤、時期、順序を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析、推定値 [95%信頼区間]

(4) 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.4.2.2: 試験番号 BIAsp-1356 < 20██年██月 ~ 20██年██月 >)

日本人2型糖尿病患者男女 (薬物動態評価対象: 10例) を対象に、Mix30 及び Mix50 の薬物動態及び薬力学を検討するために、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

薬物動態について、単回皮下投与後の血中 IAsp の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。主要評価項目とした $C_{\max, IAsp}$ の平均の比 (Mix50/Mix30) の点推定値及び 95 %信頼区間 (以下同様) は 1.627 [1.284, 2.062] と Mix50 投与後で有意に高く、また、副次評価項目のうち、 $AUC_{IAsp, 0-120min}$ 、 $AUC_{IAsp, 0-240min}$ 、 $AUC_{IAsp, 0-480min}$ の平均の比の点推定値は、それぞれ 1.677 [1.314, 2.141]、1.472 [1.148, 1.889]、1.324 [1.016, 1.725] であり、Mix30 と比較して Mix50 投与後で大きい傾向であった。一方、 $AUC_{IAsp, 120-480min}$ 、 $AUC_{IAsp, 240-480min}$ については、1.096 [0.784, 1.531]、0.947 [0.626, 1.435] であった。 $T_{\max, IAsp}$ については、中央値の差 (Mix50-Mix30) の点推定値は -37.5 分 [-60.0, 7.5] であった。主として超速効型画分の吸収が反映される $C_{\max, IAsp}$ は Mix50 で高く、投与後初期の AUC_{IAsp} は Mix50 で大きく、両剤の超速効型画分の配合比率の違いが反映していると考えられたが、中間型画分の吸収が反映される消失相に関しては、両剤間で明確な相違は認められなかった。

表 5 単回皮下投与後の血中 IAsp の薬物動態パラメータ

	Mix50	Mix30	Mix50/Mix30
$AUC_{IAsp, 0-120min}$ (pmol /L・min)	52509±18030	32486±14683	1.677 [1.314, 2.141]
$AUC_{IAsp, 0-240min}$ (pmol /L・min)	82283±28943	56631±21650	1.472 [1.148, 1.889]
$AUC_{IAsp, 0-480min}$ (pmol /L・min)	103076±37963	78936±30426	1.324 [1.016, 1.725]
$AUC_{IAsp, 120-480min}$ (pmol /L・min)	50567±23098	46350±18724	1.096 [0.784, 1.531]
$AUC_{IAsp, 240-480min}$ (pmol /L・min)	20793±10703	22305±10760	0.947 [0.626, 1.435]
$C_{\max, IAsp}$ (pmol/L)	600.3±213.0	387.9±201.4	1.627 [1.284, 2.062]
$t_{1/2}$ (min)	117.0 (81-504)	168.2 (95-345)	—
$t_{\max, IAsp}$ (min)	52.5 (30-90)	82.5 (45-150)	—

平均値±SD、n=10、 $t_{1/2}$ 、 $t_{\max, IAsp}$ は中央値 (範囲)

$AUC_{IAsp, 0-120min}$ 、 $AUC_{IAsp, 0-240min}$ 、 $AUC_{IAsp, 0-480min}$ 、 $AUC_{IAsp, 120-480min}$ 、 $AUC_{IAsp, 240-480min}$: 0-120、0-240、0-480、120-480、240-480 分の血中 IAsp 濃度推移曲線下面積、 $C_{\max, IAsp}$: 最高血中 IAsp 濃度、 $t_{1/2}$: 消失半減期
 $t_{\max, IAsp}$: 最高血中 IAsp 到達時間、Mix50/Mix30 : 平均の比の点推定値 [95 %信頼区間]

薬力学について、単回皮下投与後の血中グルコース濃度の薬力学パラメータは、表 6 のとおりであった。 $AUC_{GIR, 0-120min}$ は Mix50 で約 30 %大きいと推定され、Mix30 と比較して高値となる傾向を示した。投与初期では、Mix50 の GIR は Mix30 より大きかったが、4~8 時間までは両剤で同様に推移した。最高 GIR 到達時間、同 50 %到達時間 (上昇時、下降時)、 AUC_{GIR} の 10 %、50 %及び 90 %到達時間については、製剤間の中央値の差についていずれも負の推定値が得られた。

表 6 単回皮下投与後の血中グルコース濃度の薬力学パラメータ

	Mix50	Mix30	推定値 [95 %信頼区間]
AUC _{GIR, 0-120min} (mg/kg)	740.2±312.2	589.0±279.6	1.307 [1.015, 1.682]
GIR _{max} (mg/kg/min)	11.6±5.2	11.0±4.3	1.042 [0.772, 1.407]
AUC _{GIR, 0-240min} (mg/kg)	1742.8±704.0	1448.0±571.3	1.213 [0.965, 1.525]
AUC _{GIR, 0-480min} (mg/kg)	2659.3±1082.1	2355.6±800.5	1.113 [0.950, 1.305]
AUC _{GIR, 240-480min} (mg/kg)	916.5±464.4	907.7±306.1	0.952 [0.814, 1.114]
t _{max, GIR} (min)	130.0 (80-220)	147.5 (105-450)	-42.5 [-177.5, 20.0]
t _{GIR, 1/2max(early)} (min)	45.1 (30-73)	55.3 (43-127)	-17.6 [-49.5, 0.1]
t _{GIR, 1/2max(late)} (min)	294.4 (210-460)	308.7 (167-472)	-12.4 [-112.3, 81.3]
t _{GIR, 10%AUC} (min)	71.5 (50-78)	77.8 (54-98)	-4.8 [-13.5, -0.3]
t _{GIR, 50%AUC} (min)	191.1 (140-215)	204.1 (148-238)	-15.7 [-32.8, 13.3]
t _{GIR, 90%AUC} (min)	377.6 (298-409)	396.5 (326-443)	-24.6 [-49.8, 13.5]

平均値±SD、n=10、t_{1/2}、t_{max, GIR}、t_{GIR, 1/2max(early)}、t_{GIR, 1/2max(late)}、t_{GIR, 10%AUC}、t_{GIR, 50%AUC}及びt_{GIR, 90%AUC}は中央値(範囲)

GIR: グルコース注入速度、GIR_{max}: 最高グルコース注入速度、AUC_{GIR, 0-120min}、AUC_{GIR, 0-240min}、AUC_{GIR, 0-480min}、AUC_{GIR, 240-480min}: 0-120、0-240、0-480、240-480分のGIR推移曲線下面積、

t_{max, GIR}: 最高GIR到達時間、t_{GIR, 1/2max(early)}、t_{GIR, 1/2max(late)}: 最高GIRの50%到達時間、t_{GIR, 10%AUC}、

t_{GIR, 50%AUC}、t_{GIR, 90%AUC}: AUC_{GIR}の10%、50%及び90%到達時間、推定値: GIR_{max}、AUC_{GIR, 0-120min}、

AUC_{GIR, 0-240min}、AUC_{GIR, 0-480min}、AUC_{GIR, 240-480min}は、平均の比の推定値(Mix50/Mix30)、t_{max, GIR}、t_{GIR, 1/2max(early)}、t_{GIR, 1/2max(late)}、t_{GIR, 10%AUC}、t_{GIR, 50%AUC}、t_{GIR, 90%AUC}は、差の点推定値(Mix50-Mix30)

(5) 1型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.4.2.1: 試験番号BIAsp-1746<20██年██月~20██年██月>)

外国人1型糖尿病患者(薬物動態評価対象: 32例)を対象に、Mix30、Mix50、Mix70及びX14の薬物動態、薬力学及び安全性を検討するために、無作為化二重盲検(X14は非盲検)4期クロスオーバー試験が実施された。

薬物動態について、単回皮下投与後の血中IAspの薬物動態パラメータは表7、その解析結果は表8のとおりであった。

C_{max, IAsp}及び投与後初期のAUC_{IAsp}(AUC_{IAsp, 0-2h}、AUC_{IAsp, 0-4h}及びAUC_{IAsp, 0-6h})は、超速効型画分の配合比率の増加に伴い高値となり、それぞれの製剤間で比の推定値において有意差が認められた。一方、AUC_{IAsp, 6-12h}は、Mix70と比較してX14で63%低く、有意差が示されたものの、Mix70及びMix50、Mix50及びMix30のそれぞれの間で有意差は認められなかった。また、t_{max, IAsp}(中央値)はいずれの製剤においても80分であり、超速効型画分の配合比率に関わらず同様であった。

表 7 単回皮下投与後の血中 IAsp の薬物動態パラメータ

	Mix30	Mix50	Mix70	X14
C _{max, IAsp} (mU/L)	67±30	98±29	152±71	212±107
t _{max, IAsp} (min)	80 (45-210)	80 (15-180)	80 (45-120)	80 (30-150)
AUC _{IAsp, 0-2h} (mU/L·h)	94±38	135±34	206±90	289±139
AUC _{IAsp, 0-4h} (mU/L·h)	183±87	247±74	350±109	487±179
AUC _{IAsp, 0-6h} (mU/L·h)	240±125	307±106	424±145	560±198
AUC _{IAsp, 0-28h} (mU/L·h)	440±240	467±216	569±224	610±216
AUC _{IAsp, 6-12h} (mU/L·h)	112±65	99±73	92±62	44±45
AUC _{IAsp, 12-28h} (mU/L·h)	88±73	62±56	54±56	—
t _{1/2} (h)	4.9 (1.7-52.6)	3.7 (1.0-34.7)	3.6 (1.9-11.0)	1.1 (0.8-19.4)

平均値±SD、n=31、t_{max, IAsp}、t_{1/2}は中央値(範囲)、1 mU/L=6 pmol/L

表 8 単回皮下投与後の血中 IAsp の薬物動態パラメータの解析結果

	X14/Mix70	Mix70/Mix50	Mix50/Mix30	Mix70/Mix30
$C_{max, IAsp}$ (mU/L)	1.35 [1.22, 1.50]	1.51 [1.36, 1.67]	1.49 [1.34, 1.65]	2.25 [2.03, 2.49]
$AUC_{IAsp, 0-2h}$ (mU/L·h)	1.36 [1.23, 1.50]	1.48 [1.34, 1.63]	1.48 [1.35, 1.64]	2.20 [1.99, 2.42]
$AUC_{IAsp, 0-4h}$ (mU/L·h)	1.36 [1.27, 1.46]	1.41 [1.32, 1.52]	1.39 [1.29, 1.49]	1.96 [1.83, 2.11]
$AUC_{IAsp, 0-6h}$ (mU/L·h)	1.30 [1.22, 1.39]	1.38 [1.29, 1.48]	1.32 [1.23, 1.41]	1.82 [1.70, 1.94]
$AUC_{IAsp, 6-12h}$ (mU/L·h)	0.37 [0.30, 0.46]	0.94 [0.76, 1.16]	0.84 [0.68, 1.03]	0.78 [0.63, 0.97]
$AUC_{IAsp, 12-28h}$ (mU/L·h)	—	0.83 [0.65, 1.05]	0.68 [0.54, 0.86]	0.57 [0.45, 0.72]
$AUC_{IAsp, 0-28h}$ (mU/L·h)	1.07 [1.00, 1.16]	1.23 [1.14, 1.32]	1.09 [1.01, 1.18]	1.34 [1.24, 1.44]

比の推定値 [95%信頼区間]、n=31

対数変換を行い、薬剤、時期を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析

薬力学について、単回皮下投与後の血中グルコース濃度の薬力学パラメータは表 9、その解析結果は表 10 のとおりであった。

$AUC_{GIR, 0-2h}$ は、超速効型画分の配合比率の増加に伴い高値を示した。 $AUC_{GIR, 0-2h}$ は Mix70 と比較して X14 で 26%、Mix30 と比較して Mix50 で 52% 高く、有意差が認められた。一方、Mix70 の $AUC_{GIR, 0-2h}$ は、Mix50 と比較して 14% 高かったものの、有意差は認められなかった。 GIR_{max} は超速効型画分の配合比率の増加に伴い高値を示し、それぞれの製剤間で有意差が認められた。

$AUC_{GIR, 0-2h}$ 以外の投与後初期の AUC_{GIR} ($AUC_{GIR, 0-4h}$ 及び $AUC_{GIR, 0-6h}$) は、超速効型画分の配合比率の増加に伴い高値を示し、それぞれの製剤間で統計的な有意差が認められた。一方、 $AUC_{GIR, 6-12h}$ は、Mix70 と比較して X14 で 86% 低く、有意差が認められたが、Mix30、Mix50 及び Mix70 間では有意差は認められなかった。また、 $t_{max, GIR}$ (中央値) は 149 分~164 分であり、超速効型画分の配合比率に関わらず同様であった。

表 9 単回皮下投与後の血中グルコース濃度の薬力学パラメータ

	Mix30	Mix50	Mix70	X14
$AUC_{GIR, 0-2h}$ (mg/kg)	281±132	410±179	476±178	578±195
GIR_{max} (mg/kg/min)	4.7±1.5	6.0±1.7	7.1±1.8	8.9±2.3
$t_{max, GIR}$ (min)	157 (105-311)	149 (83-250)	164 (105-357)	159 (58-252)
$AUC_{GIR, 0-4h}$ (mg/kg)	778±296	1046±307	1246±361	1473±381
$AUC_{GIR, 0-6h}$ (mg/kg)	1155±393	1448±415	1718±397	1968±473
$AUC_{GIR, 6-12h}$ (mg/kg)	732±339	557±315	482±261	185±215
$AUC_{GIR, 12-28h}$ (mg/kg)	159±166	84±151	18±33	—
$AUC_{GIR, 0-28h}$ (mg/kg)	2046±778	2090±762	2218±481	2152±583
$t_{GIR, 10\% AUC}$ (min)	104 (78-166)	89 (33-110)	83 (58-141)	73 (46-113)
$t_{GIR, 90\% AUC}$ (min)	645 (521-852)	556 (298-881)	531 (265-655)	328 (219-526)

平均値±SD、n=31、 $t_{max, GIR}$ (min)、 $t_{GIR, 10\% AUC}$ (min)及び $t_{GIR, 90\% AUC}$ (min)は中央値 (範囲)

表 10 単回皮下投与後の血中グルコース濃度の薬力学パラメータの解析結果

	X14/Mix70	Mix70/Mix50	Mix50/Mix30	Mix70/Mix30
$AUC_{GIR, 0-2h}$ (mg/kg)	1.26 [1.08, 1.47]	1.14 [0.98, 1.33]	1.52 [1.31, 1.78]	1.74 [1.49, 2.03]
GIR_{max} (mg/kg/min)	1.27 [1.15, 1.40]	1.18 [1.06, 1.30]	1.29 [1.17, 1.43]	1.52 [1.37, 1.68]
$AUC_{GIR, 0-4h}$ (mg/kg)	1.21 [1.08, 1.35]	1.17 [1.05, 1.32]	1.38 [1.23, 1.55]	1.62 [1.44, 1.82]
$AUC_{GIR, 0-6h}$ (mg/kg)	1.15 [1.05, 1.27]	1.18 [1.08, 1.30]	1.28 [1.16, 1.40]	1.51 [1.37, 1.66]
$AUC_{GIR, 6-12h}$ (mg/kg)	0.14 [0.07, 0.29]	0.72 [0.36, 1.44]	0.75 [0.37, 1.51]	0.54 [0.27, 1.08]
$AUC_{GIR, 12-28h}$ (mg/kg)	—	0.21 [0.06, 0.72]	0.17 [0.05, 0.57]	0.04 [0.01, 0.12]
$AUC_{GIR, 0-28h}$ (mg/kg)	0.96 [0.86, 1.07]	1.09 [0.97, 1.21]	1.03 [0.92, 1.15]	1.12 [1.00, 1.25]

比の推定値 [95%信頼区間]、n=31

対数変換を行い、薬剤、時期を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析

以上の薬物動態及び薬力学の検討結果より、Mix50 は、超速効型画分の薬物動態及び薬力学プロファイルは Mix30 と Mix70/X14 の間に位置し、かつ中間型画分による持続作用を有する二相性インスリンアナログ製剤であると申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、BIAsp-1746 及び BIAsp-1164 試験では、製剤間の最高血中 IAsp 濃度到達時間に差がみられなかったが、BIAsp-1356 試験では、Mix30 と比較して Mix50 で短縮（中央値の差の推定値及び 95%信頼区間：-37.5 分 [-60.0 分～7.5 分]）している理由を尋ねた。

申請者は、以下のとおり説明した。Mix30投与時の血中IAsp濃度推移は、Mix50と比較して、ピーク近辺が比較的なだらかであり、ピークが明確にならなかった。また、3試験（BIAsp-1746試験、1164試験、1356試験）の到達時間を製剤間で比較したところ、Mix30の t_{max} の中央値（範囲）はBIAsp-1746試験で80（45-210）分、BIAsp-1356試験で82.5（45-150）分、Mix50では、BIAsp-1746試験で80（15-180）分、BIAsp-1164試験で50（20-105）分、BIAsp-1356試験で52.5（30-90）分、Mix70では、BIAsp-1746試験で80（45-120）分、BIAsp-1164試験で50（20-90）分であり、吸収相のピークが比較的明瞭な超速効型画分が多いMix70では、 t_{max} の範囲が狭く、超速効型画分が少ないMix30製剤では t_{max} の範囲が広い傾向であった。中央値はMix30で約80分、Mix50で50～80分、Mix70で50～80分であった。以上より、Mix30はMix50と比較してピーク近辺がなだらかであり、 t_{max} として大きな値をとる可能性が高く、また、 t_{max} の中央値はある程度の幅で変動していたことによると考えられた。

機構は、申請者の回答を了承し、提出された資料から、Mix50の薬物動態及び薬力学プロファイルはMix30とMix70の間に位置するものと判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として、健康成人男性又は2型糖尿病患者を対象とした国内臨床薬理試験（BIAsp-1164、1356、1504、1581試験）、1型糖尿病患者を対象とした海外臨床薬理試験（BIAsp-1746試験）、2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（BIAsp-1864試験）の成績が提出された。参考資料として、2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（BIAsp-1352試験）等の成績が提出された。なお、各試験（すべての評価資料）で用いられた製剤におけるIAspの製造法、以下の（1）～（5）で記述する各試験の薬物動態及び薬力学については、「（i）生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(1) 生物学的同等性試験（5.3.1.2.1：試験番号 BIAsp-1504<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人男性¹（計画症例数：30例）を対象に、旧製造法による Mix50 の異なる 2 製剤間（製剤 2 及び製剤 3）の生物学的同等性及び安全性を検討するために、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、摂食下で Mix50（製剤 2）及び Mix50（製剤 3）を 0.15 U/kg 単回皮下投与することとされた。投与の順序は無作為に割り付けられ、2 回の投与日の間には 6～21 日間の休薬期

¹ 主な組み入れ基準は、年齢が 20 歳以上 50 歳以下、BMI (kg/m²) が 19 以上 29 以下、空腹時血漿血糖値が 3.8 mmol/L (68.4 mg/dL) 以上 6.0 mmol/L (108.0 mg/dL) 以下

間が設定された。また、事後検査が2回目の投与日の4～12日後に実施された。

総投与症例数30例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は治験薬投与後24時間以内には認められず、事後検査時に1例で咽頭炎及び白血球数の増加が報告されたが、いずれも軽度であり処置を要することなく回復し、治験薬との因果関係はないと判定された。

(2) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2.2 : 試験番号 BIAsp-1581 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人男性² (計画症例数 : 30 例) を対象に、旧製造法による Mix50 の異なる 2 製剤間 (製剤 2 及び製剤 4) の生物学的同等性及び安全性を検討するために、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、摂食下で Mix50 (製剤 2) 及び Mix50 (製剤 4) を 0.15 U/kg 単回皮下投与することとされた。投与の順序は無作為に割り付けられ、2 回の投与の間には 6～21 日間の休薬期間が設定された。また、事後検査が 2 回目の投与の 4～12 日後に実施された。

総投与症例数 30 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は治験薬投与後 24 時間以内及び事後検査時に各 1 例 1 件 (いずれも鼻咽頭炎) 認められたが、いずれも軽度であり数日の間に回復した。これらは治験薬との因果関係は否定された。

(3) 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (5.3.4.1.1 : 試験番号 BIAsp-1164 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人男性³ (計画症例数 : 24 例) を対象に、Mix50 及び Mix70 の薬物動態、薬力学及び安全性を検討するために、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、10 時間以上絶食後の朝空腹時に Mix50 又は Mix70 を 0.08 U/kg 腹部に単回皮下投与することとされた。本試験は、投与の順序は無作為に割り付けられ、第 1 期と第 2 期の投与の間には 6～12 日間の休薬期間が設定された。

総投与症例数 24 例全例が安全性解析対象集団とされ、全例が本試験を完了した。

安全性について、有害事象は認められなかった。

(4) 2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.4.2.2 : 試験番号 BIAsp-1356 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者⁴ (計画症例数 : 10 例) を対象に、Mix30 及び Mix50 の薬物動態及び薬力学的作用及び安全性を検討するために、無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施さ

² 主な組み入れ基準は、年齢が 20 歳以上 50 歳以下、BMI (kg/m²) が 19 以上 29 以下、空腹時血漿血糖値が 3.8 mmol/L (68.4 mg/dL) 以上 6.0 mmol/L (108.0 mg/dL) 以下

³ 主な組み入れ基準は、年齢が 20 歳以上 50 歳以下、BMI (kg/m²) が 19 以上 27 以下、空腹時血漿血糖値が 3.8 mmol/L (68.4 mg/dL) 以上 6.0 mmol/L (108.0 mg/dL) 以下

⁴ 主な組み入れ基準は、糖尿病罹病期間 1 年以上の 2 型糖尿病患者 (1999 年発行の日本糖尿病学会の病型分類に従う) で、年齢が 20 歳以上の男女、BMI (kg/m²) が 30.0 以下、HbA_{1c} が 10.0 % 以下

れた。

用法・用量は、グルコースクランプ下で、Mix30 及び Mix50 を各被験者に 1 回ずつ 0.3 U/kg 単回皮下投与することとされた。投与の順序は無作為に割り付けられ、2 回の投与日の間には 2～28 日間の休薬期間が設定された。また、事後検査は 2 回目の投与日（投与日 2）終了の 4～12 日後に実施された。

総投与症例数 10 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、Mix30 投与後で 20 % (2/10 例) 2 件（腹痛及び高血圧各 1 件）、Mix50 投与後で 10 % (1/10 例) 3 件（背（部）痛、緊張亢進及び膀胱炎各 1 件）認められた。また、事後検査日に 3 例 4 件の有害事象（鼻炎、湿疹、無力症及び光視（症）各 1 件）が認められたが、いずれも軽度であり治験薬との因果関係は否定された。

(5) 1型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（5.3.4.2.1：試験番号BIAsp-1746<20██年██月～20██年██月>）

外国人 1 型糖尿病患者⁵（計画症例数：32 例）を対象に、Mix30、Mix50、Mix70 及び X14 の薬物動態、薬力学及び安全性を検討するために、無作為化二重盲検（X14 は非盲検）4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、グルコースクランプ下に、Mix30、Mix50、Mix70 及び X14 のいずれかをそれぞれ腹部に 0.4 U/kg 単回皮下投与することとされた。投与の順序は無作為に割り付けられ、各投与日の間には 7～14 日間の休薬期間が設定された。

総投与症例数 32 例全例が安全性解析対象集団とされ、全例が本試験を完了した。

安全性について、有害事象は 34 % (11/32 例) 20 件（Mix30 投与期 9 例 12 件、Mix50 投与期 2 例 2 件、Mix70 投与期 2 例 2 件、X14 投与期 3 例 4 件）認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、Mix30 投与期のみ 3 例 4 件（頭痛 2 件、上腹部痛、循環虚脱各 1 件）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象はなく、重度の有害事象は Mix30 投与期の循環虚脱（1 件）のみで、すべての事象は治験中に回復した。最も多く発現した有害事象は頭痛であり 7 例 12 件（Mix30 投与期 6 例 6 件、Mix50 投与期 2 例 2 件、Mix70 投与期 2 例 2 件、X14 投与期 2 例 2 件）で、他には嘔吐（Mix30 投与期、X14 投与期）が 2 例 2 件、下痢（Mix30 投与期）、上腹部痛（Mix30 投与期）、悪心（X14 投与期）、鼻咽頭炎（Mix30 投与期）、高血糖（Mix30 投与期）、循環虚脱（Mix30 投与期）が各 1 例 1 件認められた。低血糖は 6 例 6 件（Mix30 投与期 1 例 1 件、Mix70 投与期 3 例 3 件、X14 投与期 2 例 2 件）認められたが、症状⁶が Major のものは認められず、Minor が 3 例 3 件（Mix70 投与期 2 例 2 件、X14 投与期 1 例 1 件）の他は、すべて Symptoms only であった。

⁵ 主な組み入れ基準は、速効型ヒトインスリン、インスリンリスプロ、インスリングルリシン（insulin glulisine）及び NPH ヒトインスリン、インスリンデテムル、インスリングラルギンのいずれかの組み合わせによる Basal-Bolus 療法により治療中の 1 型糖尿病患者（血中 C-ペプチド：0.4 ng/mL 以下）で、年齢が 18 歳以上 55 歳以下、BMI (kg/m²) が 32 以下、HbA_{1c} が 9 % 以下

⁶ Major：被験者自身による処置ができなかった場合

Minor：被験者自身による処置は可能であったが、血糖値が 2.8 mmol/L 未満

Symptoms only：被験者自身による処置が可能で血糖値が 2.8 mmol/L 以上あるいは測定なしの場合

(6) 第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.1.1 : 試験番号BIAsp-1864<20██年██月~20██年██月>)

日本人2型糖尿病患者⁷ (目標症例数 75 例 : Mix50 群 50 例、Biphasic human insulin 50 (中間型と速効型画分の配合比率が 5 : 5 である二相性ヒトインスリン、以下「BHI50」) 群 25 例) を対象に、Mix50 の安全性及び有効性を検討するために、無作為化非盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、Mix50 群では Mix50 を 1 日 2 回 (朝食及び夕食直前)、BHI50 群では BHI50 を 1 日 2 回 (朝食及び夕食 30 分前) 16 週間皮下投与とされた。治験薬投与開始時の 1 日総インスリン投与量は、投与開始時直前の 1 日総インスリン投与量と同量とされたが、朝食及び夕食前投与時の分割方法は、治験責任医師又は治験分担医師の判断とされ、また、必要に応じて 1 日総インスリン投与量の調整が可とされた。投与期間中の治験薬の投与量は、血糖値が「糖尿病治療ガイド 2006-2007 (日本糖尿病学会編) : 血糖コントロールの指標と評価」 (表 11) の「良」に到達し、治験期間を通じて「優」又は「良」に維持されることを目標とし、投与量の調節は、「血糖測定値記録票」及び「低血糖記録ノート」に被験者によって記録された自己測定血糖値及び低血糖の発現頻度に基づき、表 12 を参考として行われることとされた。

表 11 治療目標 (糖尿病治療ガイド : 血糖コントロールの指標と評価)

コントロールの評価	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA _{1c} 値 (%)	5.8 未満	5.8 - 6.4	6.5 - 6.9	7.0 - 7.9	8.0 以上
空腹時血糖値 (mg/dL)	80-109	110 - 129	130 - 159		160 以上
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	80-139	140 - 179	180 - 219		220 以上

表 12 投与量の調節方法 (参考)

食前及び就寝前血糖値 (自己測定による 2 日間の平均値*)	インスリン投与量
160 mg/dL 以上	2 単位以上増量
130-159 mg/dL	1 単位以上増量
70-129 mg/dL	変更せず
70 mg/dL 未満	1 単位以上減量

*各来院又は電話コンタクトの 1 週間前以内に、朝食前、昼食前、夕食前及び就寝前血糖値を少なくとも 2 日分を (各測定時 2 回、計 8 回以上。ただし、必ずしも同一日の測定値でなくてもよい) 測定した。平均血糖値は、朝食前、昼食前、夕食前及び就寝前ごとに算出

総投与症例 81 例 (Mix50 群 54 例、BHI50 群 27 例) が安全性解析対象集団とされ、そのうち治験薬投与後のデータが存在しない 1 例 (BHI50 群) を除いた 80 例 (Mix50 群 54 例、BHI50 群 26 例) が FAS (Full Analysis Set) とされ、有効性解析対象集団とされた。なお、本試験の主要目的は安全性の評価とされ、有効性について主要評価項目は定義されていない。

有効性について、FAS における投与後 16 週 (投与後 16 週の評価の欠側値は last observation carried forward (LOCF) で補完、以下同様) の HbA_{1c} 値 (最小二乗平均±標準誤差) は、Mix50 群で 7.43±0.07 %、BHI50 群で 7.30±0.10 %で、投与群間差 (Mix50 群-BHI50 群) の点推定値及び 95 %信頼区間は 0.13 % [-0.10, 0.36] であった (表 13)。

⁷ 中間型混合インスリン製剤 [中間型混合ヒトインスリン製剤 (「速効型」 : 「中間型」 = 3 : 7) 又は二相性/混合インスリンアナログ製剤 (ノボラピッド 30 ミックス注/ヒューマログミックス 25 注)] の 1 日 2 回投与による治療歴が 8 週間以上の成人 2 型糖尿病患者で、BMI (kg/m²) が 30.0 未満、HbA_{1c} が 11.0 %未満

表 13 投与後 16 週の HbA_{1c} 値の解析結果 (FAS)

投与群 (例数)	ベースライン	投与後 16 週 (LOCF)	調整した 投与後 16 週 [#]	調整した投与後 16 週の 群間差の点推定値 [#] [95%信頼区間] (Mix50 群-BHI50 群)
	平均値 (SD)	平均値 (SD)	最小二乗平均値 [#] (SE)	
Mix50 群 (54)	7.74 (0.97)	7.41 (0.68)	7.43 (0.07)	0.13 [-0.10, 0.36]
BHI50 群 (26)	7.99 (0.96)	7.41 (0.76)	7.30 (0.10)	

投与群及び前治療時におけるインスリンアナログ製剤の使用の有無を固定効果、ベースラインの HbA_{1c} 値を共変量とした共分散分析

注：ベースライン及び投与後 16 週 (LOCF) のデータが揃った被験者を対象とした。

血糖値 (朝食前、朝食後 90 分) 及び朝食後血糖増加量 (朝食後 90 分血糖値-朝食前血糖値) は表 14、1 日 7 点測定血糖値プロファイル (自己測定による) の基礎統計量は表 15 のとおりであった。また、1 日総インスリン投与量は、ベースラインにおいて Mix50 群 26.9±11.7 U/日、BHI50 群 25.5±11.8 U/日 (平均値±SD)、調整した投与後 16 週において Mix50 群 30.4±0.8 U/日、BHI50 群 29.1±1.2 U/日 (最小二乗平均値±SE)、投与群間差 (Mix50 群-BHI50 群) の点推定値及び 95 % 信頼区間は 1.3 U/日 [-1.5, 4.1] であった。)

表 14 投与後 16 週の血糖値 (朝食前、朝食後 90 分)、朝食後血糖増加量 (FAS)

投与群 (例数)	ベースライン	投与後 16 週 (LOCF)	調整した 投与後 16 週 [#]	調整した投与後 16 週の 群間差の点推定値 [#] [95%信頼区間] (Mix50 群-BHI50 群)
	平均値 (SD)	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)	
朝食前血糖値 (mg/dL)				
Mix50 群 (53)	144.0 (36.0)	152.8 (39.3)	154.9 (4.3)	6.6 [-7.6, 20.8]
BHI50 群 (26)	149.0 (41.8)	149.1 (31.1)	148.3 (6.0)	
朝食後 90 分血糖値 (mg/dL)				
Mix50 群 (53)	251.7 (72.6)	221.3 (64.9)	222.0 (7.4)	-8.2 [-32.2, 15.8]
BHI50 群 (26)	247.8 (71.1)	227.5 (61.5)	230.2 (10.2)	
朝食後血糖増加量 (mg/dL)				
Mix50 群 (53)	107.6 (62.1)	68.5 (59.8)	66.3 (7.8)	-15.2 [-40.4, 10.0]
BHI50 群 (26)	98.8 (73.1)	78.4 (75.4)	81.5 (10.6)	

投与群及び前治療時におけるインスリンアナログ製剤の使用の有無を固定効果、ベースラインの値を共変量とした共分散分析

注：ベースライン及び投与後 16 週 (LOCF) のデータが揃った被験者を対象とした。

表 15 1日7点測定血糖値プロファイルの基礎統計量 (FAS)

	Mix50 群		BHI50 群	
	ベースライン (n=54)	投与後 16 週 (LOCF) (n=54)	ベースライン (n=25)	投与後 16 週 (LOCF) (n=26)
朝食前血糖値 (mg/dL)	125.9±43.9	136.3±35.7	144.8±49.1	120.5±35.8
朝食後 120 分血糖値 (mg/dL)	177.9±67.7	166.9±55.7	177.6±62.5	181.3±72.6
昼食前血糖値 (mg/dL)	104.7±48.1	107.5±49.6	106.3±43.4	115.5±47.8
昼食後 120 分血糖値 (mg/dL)	222.5±75.3	237.9±69.1	236.2±80.5	217.3±72.1
夕食前血糖値 (mg/dL)	143.4±61.1	163.2±59.2	156.0±79.6	161.2±66.2
夕食後 120 分血糖値 (mg/dL)	181.1±84.4	149.9±55.8	189.2±85.8	182.0±68.1
就寝前血糖値 (mg/dL)	160.9±83.0	137.2±43.1	156.4±77.2	146.1±57.6

平均値±SD

安全性について、有害事象は、Mix50 群で 72.2% (39/54 例) 58 件、BHI50 群で 55.6% (15/27 例) 23 件認められ、副作用は、Mix50 群で 13.0% (7/54 例) 9 件、BHI50 群で 3.7% (1/27 例) 1 件認められた。なお、本試験で発現した低血糖は別途集計されており、重篤な有害事象の定義に該当する低血糖のみを有害事象として取り扱うこととされた。

いずれかの群で 2 例以上に発現したすべての有害事象は表 16、すべての副作用は表 17 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 2 例以上に発現したすべての有害事象 (安全解析対象集団)

	Mix50 群			BHI50 群		
	%	(発現例数)	発現件数	%	(発現例数)	発現件数
安全性解析対象例数		54			27	
すべての有害事象	72.2	(39)	58	55.6	(15)	23
鼻咽喉炎	16.7	(9)	10	7.4	(2)	5
糖尿病性網膜症	7.4	(4)	4	7.4	(2)	2
膀胱炎	3.7	(2)	3	0.0	(0)	0
頭痛	3.7	(2)	2	7.4	(2)	3
上気道の炎症	3.7	(2)	2	3.7	(1)	1
下痢	3.7	(2)	2	3.7	(1)	1
白内障	3.7	(2)	2	0.0	(0)	0
背部痛	3.7	(2)	2	0.0	(0)	0
便秘	3.7	(2)	2	0.0	(0)	0
関節周囲炎	0.0	(0)	0	7.4	(2)	2

% (発現例数) 発現件数 MedDRA/J 10.1

表 17 すべての副作用 (安全解析対象集団)

	Mix50 群			BHI50 群		
	%	(発現例数)	発現件数	%	(発現例数)	発現件数
安全性解析対象例数		54			27	
すべての副作用	13.0	(7)	9	3.7	(1)	1
糖尿病性網膜症	1.9	(1)	1	3.7	(1)	1
AST 増加	1.9	(1)	1	0.0	(0)	0
ALT 増加	1.9	(1)	1	0.0	(0)	0
γ-GT 増加	1.9	(1)	1	0.0	(0)	0
心電図 T 波逆転	1.9	(1)	1	0.0	(0)	0
関節石灰沈着	1.9	(1)	1	0.0	(0)	0
心室性期外収縮	1.9	(1)	1	0.0	(0)	0
接触性皮膚炎	1.9	(1)	1	0.0	(0)	0
乳腺腺腫	1.9	(1)	1	0.0	(0)	0

% (発現例数) 発現件数 MedDRA/J 10.1

死亡例はなく、重篤な有害事象は Mix50 群の 1 例で認められた脱水 (1 件) のみであり、治験薬との因果関係は否定された。有害事象の重症度は、Mix50 群では軽度が 56 件、中等度が 2

件、BHI50 群では軽度が 22 件、中等度が 1 件であり、いずれの投与群でも重度の有害事象は認められなかった。中等度とされた 3 件 (Mix50 群の第二度房室ブロック及び脱水、BHI50 群の糖尿病性網膜症) の有害事象のうち、糖尿病性網膜症は副作用とされた。有害事象による中止例は認められなかった。

低血糖は、Mix50 群で 75.9 % (41/54 例) 280 件、BHI50 群で 77.8 % (21/27 例) 205 件認められた。1 人・年あたりの低血糖発現件数 (件/人・年) は、Mix50 群で 16.73 件/人・年、BHI50 群で 24.93 件/人・年であった。重大な低血糖は認められなかった。すべての低血糖⁸の分類別の発現頻度を表 18 に示す。

表 18 低血糖の分類別の発現頻度 (安全性解析対象集団)

安全性解析対象例数	Mix50 群			BHI50 群		
	% (例数) 件数	Rate		% (例数) 件数	Rate	
安全性解析対象例数	54			27		
低血糖の分類	% (例数) 件数	Rate		% (例数) 件数	Rate	
すべての低血糖	75.9 (41) 280	16.73		77.8 (21) 205	24.93	
重大な低血糖	0.0 (0) 0	0.00		0.0 (0) 0	0.00	
重大でない低血糖	46.3 (25) 98	5.86		48.1 (13) 58	7.05	
低血糖症状	31.5 (17) 55	3.29		40.7 (11) 25	3.04	
生化学的低血糖	57.4 (31) 127	7.59		63.0 (17) 122	14.84	

Rate : 1 人・年あたりの発現件数 (件/人・年) ただし、1 年は 360 日として換算

夜間低血糖 (23:00~06:00) は、表 19 に示したように、Mix50 群で 37.0 % (20/54 例) 51 件、BHI50 群で 40.7 % (11/27 例) 70 件認められた。1 人・年あたりのすべての夜間低血糖発現件数 (件/人・年) は、Mix50 群で 3.05 件/人・年、BHI50 群で 8.51 件/人・年であった。

表 19 夜間低血糖の分類別の発現頻度 (安全性解析対象集団)

安全性解析対象例数	Mix50 群			BHI50 群		
	% (例数) 件数	Rate		% (例数) 件数	Rate	
安全性解析対象例数	54			27		
低血糖の分類	% (例数) 件数	Rate		% (例数) 件数	Rate	
すべての夜間低血糖	37.0 (20) 51	3.05		40.7 (11) 70	8.51	
重大な低血糖	0.0 (0) 0	0.00		0.0 (0) 0	0.00	
重大でない低血糖	22.2 (12) 20	1.20		18.5 (5) 23	2.80	
低血糖症状	13.0 (7) 10	0.60		18.5 (5) 9	1.09	
生化学的低血糖	18.5 (10) 21	1.25		22.2 (6) 38	4.62	

Rate : 1 人・年あたりの発現件数 (件/人・年) ただし、1 年は 360 日として換算

< 審査の概略 >

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、Mix50 の臨床的位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人 1 型糖尿病患者を対象に実施した BIAsp-1746 試験における Mix70、Mix50 及び Mix30 の比較では、 $C_{max, IAsp}$ 及び投与初期の AUC_{IAsp} は、超速効型

⁸ 重大な低血糖：第三者による処置 (食物摂取、グルカゴン投与、グルコース静脈内投与) が必要不可欠であった場合
 重大でない低血糖：被験者自身による処置が可能であったが、血糖値が 55 mg/dL 以下であった場合
 低血糖症状：被験者自身による処置が可能で、血糖値が 56 mg/dL 以上あるいは測定なしの場合
 生化学的低血糖：症状を伴わない低血糖 (55 mg/dL 以下)

画分の配合比率の増加に伴い高値を示し、最大グルコース注入速度 (GIR_{max}) 及び投与後初期の $AUC_{GIR, 0-2h}$ の平均値は、超速効型画分の配合比率が増加するにつれて増大した。また、作用消失時点から Mix50 の作用持続時間は Mix70 より長く、Mix30 より短いと考えられた。これらの結果は、Mix50 における中間型画分の作用持続時間は Mix30 と比べ短いことを示唆している。一方、患者側のインスリン分泌予備能の観点から考えると、食後における追加分泌不足の程度に応じて、分泌不足が多い順に、Mix70、Mix50 及び Mix30 による溶解型 IAsp 画分の補充が必要になるため、食後の追加分泌に相当するインスリンの補充が Mix30 では不十分であり、かつ Mix70 では過剰となる患者が Mix50 の適応対象となると考えられる。

以上より、速効型と中間型の配合比率が 3 : 7 の中間型混合インスリン製剤の 1 日 2 回投与により食前血糖値が十分にコントロールされている（夜間の血糖コントロールは良好）にもかかわらず、食後過血糖（特に、朝食後及び夕食後）が是正されないような患者、Mix30 の 1 日 2 回投与で夜間の低血糖が危惧される患者に対して、Mix50 の 1 日 2 回投与は適していると考えられる。

機構は、Mix30 に代表される中間型混合インスリン製剤の 1 日 2 回投与を行っても朝食後及び夕食後の血糖コントロールが不十分な患者等に対しては、速効型画分を 50 %含有する既承認のヒトインスリン製剤及びインスリンアナログ製剤と同様に、Mix50 が治療薬の選択肢の一つになり得ると考える。また、食前 30 分以内に投与が必要な BHI50 を使用している患者にとって、食直前投与が可能な Mix50 は有用な治療薬となり得ると考える。

(2) 有効性について

機構は、以下のように考える。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした BIAsp-1864 試験では、表 13 に示すように、Mix50 群と BHI50 群で投与後 16 週時での HbA_{1c} 値については大きな差は認められず、投与 16 週後の血糖値（朝食前、朝食後 90 分）及び朝食後血糖増加量にも大きな差はなかった（表 14）。また、投与後 16 週時での自己測定による 1 日 7 点血糖測定プロファイルは、昼食後 120 分血糖値は BHI50 群の方が低く、夕食後 120 分血糖値は Mix50 群の方が低い傾向が認められたものの、その他においては大きな差はなかった（表 15）。このように Mix50 の有効性の各指標は既承認の BHI50 と同様であったこと及び糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（BIAsp-1356 試験、BIAsp-1746 試験）より Mix50 の薬力学的特性が明らかにされていることから、Mix50 の有効性は示されていると考える。

(3) 安全性について

機構は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした BIAsp-1864 試験において、有害事象及び副作用を発現した被験者の割合は Mix50 群でやや高かったものの、ほとんどが軽度であり、Mix50 の安全性プロファイルは BHI50 と比較して大きく異なることを確認した上で、以下の 1) ~3) について評価を行った。

1) 低血糖

機構は、BIAsp-1864 試験において特に低血糖の発現頻度が高かった（20 件以上）5 例（Mix50 群 3 例、BHI50 群 2 例）の、Mix50 の低血糖リスクの評価に対する影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。特に低血糖の発現頻度が高かった（20 件以上）5 例を除いた場合の、すべての低血糖発現についての結果を表 20 に、夜間低血糖発現についての結果を表 21 に示す。すべての低血糖発現については、当該 5 例を除くと Mix50 群の BHI50 群に対する Rate（1 人・月あたりの発現件数）の比（以下、相対リスク）は大きくなった。しかしながら、Mix50 群の BHI50 群に対する相対リスクは、5 例を含むすべての低血糖における低血糖症状を除くと、いずれの分類でも 1 より小さく、Mix50 群で Rate が小さい傾向は保たれていた。

表 20 5 例*を除いた低血糖の分類別の相対リスク（BIAsp-1864 試験）

低血糖の分類	Mix50 群 n=51			BHI50 群 n=25			Mix50 群/BHI50 群 (5 例*を除いた解析)	Mix50 群/BHI50 群 (5 例*を含めた解析)
	件数	総曝露期間	Rate	件数	総曝露期間	Rate	RR [95%信頼区間]	RR [95%信頼区間]
すべての低血糖	203	189.5	1.07	121	91.0	1.33	0.81 [0.49, 1.32]	0.67 [0.37, 1.20]
重大な低血糖	0	189.5	0.00	0	91.0	0.00	-	-
重大でない低血糖	68	189.5	0.36	36	91.0	0.40	0.91 [0.42, 1.96]	0.83 [0.35, 1.98]
低血糖症状	27	189.5	0.14	18	91.0	0.20	0.72 [0.29, 1.82]	1.08 [0.33, 3.50]
生化学的低血糖	108	189.5	0.57	67	91.0	0.74	0.77 [0.39, 1.53]	0.51 [0.25, 1.06]

総曝露期間：治験薬投与期間（月=30 日）の全症例の合計

Rate：1 人・月あたりの発現件数（件/人・月）ただし、1 月は 30 日として換算

RR：相対リスク

*特に低血糖の発現頻度が高かった（20 件以上）症例（Mix50 群 3 例、BHI50 群 2 例）

表 21 5 例*を除いた夜間低血糖の分類別の相対リスク（BIAsp-1864 試験）

低血糖の分類	Mix50 群 n=51			BHI50 群 n=25			Mix50 群/BHI50 群 (5 例*を除いた解析)	Mix50 群/BHI50 群 (5 例*を含めた解析)
	件数	総曝露期間	Rate	件数	総曝露期間	Rate	RR [95%信頼区間]	RR [95%信頼区間]
すべての夜間低血糖	37	189.5	0.20	24	91.0	0.26	0.74 [0.33, 1.66]	0.36 [0.14, 0.93]
重大な低血糖	0	189.5	0.00	0	91.0	0.00	-	-
重大でない低血糖	11	189.5	0.06	8	91.0	0.09	0.66 [0.22, 1.97]	0.43 [0.10, 1.76]
低血糖症状	6	189.5	0.03	4	91.0	0.04	0.72 [0.17, 2.97]	0.55 [0.16, 1.83]
生化学的低血糖	20	189.5	0.11	12	91.0	0.13	0.80 [0.23, 2.73]	0.27 [0.08, 0.88]

総曝露期間：治験薬投与期間（月=30 日）の全症例の合計

Rate：1 人・月あたりの発現件数（件/人・月）ただし、1 月は 30 日として換算

RR：相対リスク

*特に低血糖の発現頻度が高かった（20 件以上）症例（Mix50 群 3 例、BHI50 群 2 例）

機構は、BIAsp-1864 試験における低血糖発現について以下のように考える。本試験において低血糖の発現頻度が高かった症例と同様の患者に対し、実際の医療現場では、本試験で行われた治療法を継続することはないものと考え。その点を考慮して、低血糖の発現頻度の特にかかった 5 例を除いた解析を行ったが、Mix50 群が BHI50 群と比較して発現リスクが高まる傾向はないと確認できたことから、Mix50 投与時の低血糖発現リスクは BHI50 投与時と比べて臨床的に問題となるものではないと考える。

2) 長期投与時の安全性について

機構は、BIAsp-1864 試験の投与期間は 16 週間であり、日本人に Mix50 を 16 週間を超えて投与した成績がないことから、日本人における Mix50 の長期投与時の安全性について説明するよ

う申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。インスリンアナログ製剤では、抗体産生について検討することが重要である。特に、中間型又は持効型インスリンは、注射部位における皮下での滞留時間が長いことから、速効型インスリンと比較して抗体産生がやや高いとされている。したがって、中間型画分をより多く（70 %）含有する Mix30 を代表製剤として、長期投与した際の抗体（IAsp 及びヒトインスリン（HI）特異抗体ならびに IAsp-HI 交叉抗体）産生を検討することで、Mix50 の抗体産生についても説明できると考える。

二相性 IAsp 製剤の長期安全性は、Mix30 の日本人糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において既に評価されている。また、X14 の長期安全性も既に評価され、これらの製剤（X14、Mix30）は市販後の安全性情報が収集されている。

「ノボラピッド 30 ミックス注（Mix30）特別調査」は、各症例の調査期間を 1 年間として実施している。安全性解析対象症例 1568 例中、副作用等発現症例は 276/1568 例（17.6 %）で、799 件の副作用が報告されている。主な副作用は低血糖に関連するもので、低血糖反応 230/1568 例 648 件（41.3 %）、低血糖症 46/1568 例 125 件（8.0 %）、低血糖昏睡 2/1568 例 2 件（0.1 %）等であった。重篤な副作用は 13 例 17 件あり、主に低血糖に関連する事象で、低血糖反応（9 件）、低血糖昏睡（2 件）及び低血糖症（2 件）等であった。本調査から報告された副作用のうち未知であった事象は、いずれも各 1 件であり、特定の傾向はみられていない。重篤な有害事象は 23 例 29 件であり、主に低血糖に関連する事象（21/29 件）であった。

「ノボラピッド注（X14）特別調査（重症低血糖の発現に関する調査）」もノボラピッド 30 ミックス注特別調査と同様に、各症例の調査期間を 1 年間として実施している。本調査より収集された副作用等発現症例は 367/1463 例（24.4 %）で、1168 件の副作用が報告された。副作用の多くは低血糖に関連するもので、低血糖反応 292/1463 例 900 件（61.5 %）、低血糖症 75/1463 例 178 件（12.2 %）、低血糖昏睡 16/1463 例 16 件（1.1 %）等であり、重篤な副作用についてもほとんどが低血糖に関する事象であった。また、未知の副作用については食欲不振、脳幹出血、下痢、脱毛症、死亡、そして体重増加がみられたが、いずれも各 1 件の報告であった。

以上のことから、Mix50 と同一の IAsp を有効成分とする製剤（Mix30 及び X14）の日本人糖尿病患者を対象とした国内臨床試験成績及びこれらの製剤の市販後の安全性情報等より、Mix50 の長期安全性については、特に問題ないと考ええる。

また、参考資料とした本剤の第Ⅲ相臨床試験（BIAsp-1352 試験⁹）において、Mix50 投与後 24 週時点での IAsp 特異抗体、HI 特異抗体及び IAsp-HI 交叉抗体の抗体価のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、0.21±0.55 %、-0.25±0.48 %、0.17±8.86 %であり、X14 の国内第Ⅲ相臨床試験（ANA/DCD/054 試験¹⁰）における X14 投与後 24 週時点での IAsp 特異抗体、HI 特異抗体及び IAsp-HI 交叉抗体の抗体価のベースラインからの変化量（平均値±SD）、-0.42±4.36 %、

⁹ 国内 2 型糖尿病患者（目標症例数：Mix50 群 50 例、BHI50 群 25 例）を対象に実施された無作為化非盲検比較試験（投与期間 24 週間）

¹⁰ Basal-Bolus 療法を実施中のインスリン依存型糖尿病患者（目標症例数：X14 群 120 例、速効型ヒトインスリン製剤群 60 例）を対象に実施された非盲検比較試験（投与期間 24 週間）

-0.04±0.37%、-0.06±5.46%及び Mix30 の国内第Ⅲ相臨床試験(BIAsp-1353 試験¹¹)における Mix30 投与後 24 週時点での IAsp 特異抗体、HI 特異抗体及び IAsp-HI 交叉抗体の抗体価のベースラインからの変化量(平均値±SD)、-0.20±0.99%、-0.07±0.55%、4.26±11.99%と同様に、特記すべき変動は認められなかった。

機構は、抗体、低血糖の発現などから判断しても、Mix50 の長期投与における安全性については、他の IAsp 含有製剤に比べて特段に問題となるような事象が生じる可能性は低いと考える。

3) アレルギー反応に関連した有害事象

BIAsp-1864 試験及び参考資料である BIAsp-1353 試験(日本人 2 型糖尿病患者における Mix30 の BHI30 を対照薬とした 48 週間比較試験)における、アレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度は、表 22 のとおりであった。

表 22 アレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度

	BIAsp-1864 試験			BIAsp-1353 試験		
	Mix50 群	BHI50 群		Mix30 群	BHI30 群	
安全性解析対象例数	54	27		321	107	
すべてのアレルギー反応に関連した有害事象	9.3 (5) 6	11.1 (3) 3		18.4 (59) 88	20.6 (22) 24	
下痢	3.7 (2) 2	3.7 (1) 1		2.5 (8) 9	1.9 (2) 2	
嘔吐	1.9 (1) 1	0.0 (0) 0		0.9 (3) 3	0.0 (0) 0	
悪心	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		2.2 (7) 14	0.9 (1) 1	
上腹部痛	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.9 (3) 5	0.9 (1) 1	
腹痛	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.9 (3) 3	1.9 (2) 2	
下腹部痛	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.6 (2) 2	0.0 (0) 0	
湿疹	1.9 (1) 1	3.7 (1) 1		3.7 (12) 14	6.5 (7) 7	
接触性皮膚炎	1.9 (1) 1	3.7 (1) 1		0.6 (2) 2	0.9 (1) 1	
そう痒症	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		1.2 (4) 4	1.9 (2) 2	
蕁麻疹	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.9 (3) 3	0.9 (1) 1	
発疹	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.6 (2) 2	0.0 (0) 0	
薬疹	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.6 (2) 2	0.0 (0) 0	
アトピー性皮膚炎	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.3 (1) 1	0.0 (0) 0	
アレルギー性皮膚炎	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.0 (0) 0	1.9 (2) 2	
節足動物刺傷アレルギー	1.9 (1) 1	0.0 (0) 0		0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	
季節性アレルギー	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		3.4 (11) 12	1.9 (2) 2	
アレルギー性鼻炎	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		1.2 (4) 4	0.0 (0) 0	
声帯肥厚	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.3 (1) 1	0.0 (0) 0	
喘息	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.3 (1) 1	0.0 (0) 0	
浮腫	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.6 (2) 2	0.0 (0) 0	
顔面浮腫	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.3 (1) 1	0.0 (0) 0	
インフルエンザ様疾患	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.0 (0) 0	0.9 (1) 1	
発熱	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.0 (0) 0	0.9 (1) 1	
アレルギー性結膜炎	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.6 (2) 2	0.0 (0) 0	
膿疱性皮疹	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.3 (1) 1	0.0 (0) 0	
潮紅	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0		0.0 (0) 0	0.9 (1) 1	

発現頻度%(発現例数) 発現件数

アレルギー反応に関連した有害事象は、Mix50群で9.3%(5/54例)6件、BHI50群で11.1%(3/27例)3件、Mix30群で18.4%(59/321例)88件、BHI30群で20.6%(22/107例)24件認められたが、このうち副作用はMix50群の1例で認められた接触性皮膚炎のみであり、転帰は回復で再発する

¹¹ 国内 2 型糖尿病患者(目標症例数: Mix30 群 291 例、中間型と速効型画分の配合比率が 3:7 である二相性ヒトインスリン製剤群 97 例)を対象に実施された無作為化非盲検比較試験(投与期間 48 週間)

ことはなかった。なお、注射部位に関する有害事象は、BIAsp-1353試験のMix30群で0.6% (2/321例) 2件 (注射部位肥厚及び注射部位硬結、各1件) 認められ、副作用とされた。

以上より機構は、Mix30又はBHI50と比較して、Mix50において新たに問題となるようなアレルギー反応に関連した有害事象が発現する可能性は低いと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、国内臨床試験においては、2型糖尿病患者が対象とされたものの、海外1型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (BIAsp-1746 試験) より Mix50 の薬力学的特性が明らかにされていることを踏まえ、Mix50 の効能・効果を既承認薬と同様の「インスリン療法が適応となる糖尿病」とすることに問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

BIAsp-1864 試験では、既承認のインスリンアナログと同様に1日2回食前投与されており、BHI50 と同様の有効性及び安全性が示されたことから (「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」参照)、既承認のインスリンアナログと同じ用法・用量とすることに問題はないと考える。

また、他のインスリン製剤からの変更時の用量について、BIAsp-1864 試験での Mix50 の初期用量は、前治療である1日2回投与のインスリン製剤の1日総投与量と同量とされた。その結果、前治療からの切り替え初期 (Mix50 の投与開始～投与後4週まで) において、低血糖の発現頻度が上昇する傾向はみられなかったことから、臨床現場において Mix50 の投与を開始する際には、前治療のインスリン製剤の1日総投与量に基づいて Mix50 の用量を決定することに特段の問題はないものとする。また、Mix50 の添付文書 (案) において、他のインスリン製剤から Mix50 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り、用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある旨を注意喚起していることから、他のインスリン製剤からの変更時の用量について適切な注意喚起がなされていると考える。

(6) 製造販売後調査について

機構は、Mix50 の製造販売後調査の計画について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。当社は既に IAsp 製剤である Mix30 及び X14 を製造販売している。第Ⅲ相臨床試験 (BIAsp-1864 試験) では、有害事象及び副作用を発現した被験者の割合は Mix50 群でやや高かったものの、ほとんどが軽度であり、Mix50 の安全性プロファイルは BHI50 と比較して大きく異ならなかったこと、同様の混合インスリン製剤である Mix30 の第Ⅲ相臨床試験 (BIAsp-1353 試験) においても Mix30 と BHI30 と比べ有害事象に関して特筆すべき問題となる違いはみられなかったことから、臨床試験において、Mix50 の安全性プロファイル

は Mix30 と同様であったと考える。そのため、これらの安全性情報より、X14 及び Mix30 の製造販売を行っている現在と比較して、Mix50 の製造販売後に新たに生じる安全性上の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び不足情報はないと考えている。したがって、現時点では Mix50 の使用成績調査及び特定使用成績調査は実施せず、通常的安全性監視活動により安全性及び有効性に関する情報収集を行う予定である。

機構は、Mix50 が既承認製剤である Mix30 をはじめとする IAsp 製剤と同様の安全性プロファイルを示すことが、提出された臨床試験成績等から認められると考えることから、Mix50 の投与によって新たに安全性上の問題が生じる可能性は低く、使用成績調査等の製造販売後調査は不要であると考えている。

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、特に問題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承認申請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。

2. 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（5.3.1.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において原資料と症例報告書の不整合（低血糖記録）が認められ、また治験依頼者はモニタリングにおいて当該事項を把握しておらず手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、Mix50 のインスリン療法が適応となる糖尿病に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。

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、本剤を承認して差し支えないと判断する。

審査報告 (2)

平成 21 年 7 月 31 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル、②ノボラピッド 50 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 20 年 5 月 23 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

1. 有効性及び安全性について

機構は、以下のように考える。BIAsp-1864 試験において、Mix50 群と BHI50 群で投与後 16 週時での HbA_{1c} 値については大きな違いが認められず、また、投与後 16 週時の 1 日 7 点血糖測定プロファイルは、昼食後 120 分血糖値では BHI50 群の方が低く、夕食後 120 分血糖値では Mix50 群の方が低い傾向が認められたものの、その他においては大きな違いはなかった。このように Mix50 の有効性の各指標は既承認の BHI50 と同様であったこと及び糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (BIAsp-1356 試験、BIAsp-1746 試験) より Mix50 の薬力学的特性が明らかにされていることから、Mix50 の有効性は示されていると考える。また、有害事象及び副作用を発現した被験者の割合は Mix50 群でやや高かったものの、ほとんどが軽度であり、Mix50 の安全性プロファイルは BHI50 と比較して大きく異なることから、安全性についても問題はないものとする。以上より、Mix50 の効能・効果及び用法・用量については、基本的に既承認の BHI50 と同様の内容として承認可能であると判断した。

この機構の判断は、専門委員に支持された。

2. 製造販売後に実施予定の調査について

機構は、Mix50 が、既承認製剤である Mix30 をはじめとする IAsp 製剤と同様の安全性プロファイルを示すことが、提示された臨床試験成績等から認められることから、Mix50 の投与によって、新たな安全性上の問題が生じる可能性は低く、新たに製造販売後調査を計画する必要はないと考えた。

この機構の判断は、専門委員に支持された。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請品目は、IAsp を有効成分とする既承認製剤であるノボラピッド注の新用量及び剤形追加医薬品に該当することから、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。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

【用法・用量】

①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 5:5 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。

②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 5:5 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。