

## 審査報告書

平成 21 年 7 月 3 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 70 ミックス注 ペンフィル、②ノボラピッド 70 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 19 年 12 月 26 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 3 日

[販 売 名] ①ノボラピッド 70 ミックス注 ペンフィル、②ノボラピッド 70 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 19 年 12 月 26 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 7:3 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 2～20 単位を 1 日 3 回毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、他の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。

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 7:3 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 2～20 単位を 1 日 3 回毎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、他の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。

審査報告 (1)

平成 21 年 5 月 12 日

I. 申請品目

[ 販 売 名 ]	①ノボラピッド 70 ミックス注 ペンフィル、②ノボラピッド 70 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 19 年 12 月 26 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 7:3 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 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。投与量は症状及び検査 所見に応じて適宜増減するが、他の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。 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 7:3 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 2~20 単位を毎食直前に皮下注射 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、他の 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。
[特記事項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概要

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 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」) 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 7:3 の割合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 の割合で含有する「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、国内では未承認であるが欧州及び米国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 5 : 5 の割合で含有する製剤(海外での販売名 : NovoMix 50)(以下、「Mix50」)がある。

2 型糖尿病患者におけるインスリン療法の 1 つとして、中間型混合ヒトインスリン製剤を 1 日 2 回投与する方法があるが、これは、朝食前投与によりインスリンの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ことが目的とされる。この治療法において、日中の血糖コントロールが十分でない場合又は病態が悪化した場合には強化インスリン療法が行われるが、1 日 4~5 回の注射が必要となり、患者の QOL 及びコンプライアンスが問題となる。その他の方法として、食後の血糖値上昇を抑制するために、超速効型インスリンアナログ製剤の 1 日 3 回毎食直前投与が行われることもあるが、超速効型インスリンアナログ製剤は作用時間が短いため、昼食前又は夕食前に血糖値が上昇することがある。以上を踏まえ、インスリンの基礎分泌と食後の追加分泌の補充が可能となる製剤の開発を目的として、2000 年より Mix70 の臨床開発が行われ、今般、1 日 3 回投与方法における有効性及び安全性が確認されたとして、新用量及び新剤形医薬品としての製造販売承認申請がなされた。

なお、海外において、2009 年 4 月 15 日現在、Mix70 は 37 カ国で承認され、6 カ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「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」「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」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 単位含有する懸濁製剤を 3 mL のカートリッジに充てんした「ノボラピッド 70 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)を組み合わせてキット製品とした「ノボラピッド 70 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「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」、「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」に用いられたものと同一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

Mix70 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 : 70 %、プロタミン結晶性中間型画分 : 30 %) 含有する白色の懸濁製剤である。

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 70 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 70 ミックス注 フレックスペン」は、インスリンペン型注入器 (フレックスペン : 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、 $\blacksquare$  % 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  $\blacksquare$  製のプランジャー及び  $\blacksquare$  製ディスクに用いられる  $\blacksquare$  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 70 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)  $\blacksquare$  及び  $\blacksquare$  の混合、(6)  $\blacksquare$  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  $\blacksquare$  溶液中での  $\blacksquare$  時間、(5) では  $\blacksquare$  時間、使用前後の滅菌フィルターの完全性及び  $\blacksquare$  前の溶液のバイオバーデン、(6) では  $\blacksquare$  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  $\blacksquare$  及び  $\blacksquare$  の有無、検査工程では  $\blacksquare$  が管理される。

なお、「ノボラピッド 70 ミックス注 フレックスペン」の製造工程は、「ノボラピッド 70 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 Mix70 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 70 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ていることから規格には設定されていない。[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 試験について検討されたが、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 70 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）、pH、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）、溶解 IAsp、亜鉛含量、フェノール、*m*-クレゾール及び含量が試験項目として検討された。長期保存試験においては、エンドトキシン及び無菌も試験項目とされた。

長期保存試験において、測定結果はいずれも規格値の範囲内であったが、B28isoAsp IAsp、デスアミド、IAsp 関連不純物及び高分子タンパク質のわずかな増加が認められた。

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

苛酷試験では、2 ヶ月時に加速試験と同様の性状の変化、3 ヶ月時に IAsp 含量の低下（規格値の範囲内）及び分解生成物の増加（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 70 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 500 W・h/m<sup>2</sup>）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された。その結果、遮光した一次包装と、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 70 ミックス注 ペンフィル」2 ロットについて、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 及び $-18\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、5 日間の苛酷試験も実施された。試験項目には、苛酷試験 ( $37\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/3$  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と考えられたため、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 70 ミックス注 ペンフィル」2 ロットが  $30\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 42 日間保存された。保存中に、毎週 1 回 10 回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繰り返した。性状 (目視、検鏡)、pH、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)、溶解 IAsp、亜鉛含量、フェノール、*m*-クレゾール、含量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、すべて規格に適合したが、一部の試料においては、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、Mix70 の有効期間は  $2\sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$  の遮光保存において 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、Mix70 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。Mix70 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2019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 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 が 0.15 U/kg、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、Mix70 は Mix50 と X14 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であることから、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  $\blacksquare$  pmol/L）により測定された。

### 吸収（4.3.1）

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であることから、提出された資料に特段の問題はないと判断した。

## 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2試験（BIAsp-1164、1638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。本申請において、各試験（すべての評価資料）で用いられた製剤におけるIAspの製造法は、表2の通りである。

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	X14	Mix30	Mix50	Mix70
BIAsp-1164	—	—	旧製造法	旧製造法
BIAsp-1746	現製造法	現製造法	現製造法	現製造法
BIAsp-1638	—	旧製造法	—	現製造法
BIAsp-1598	—	旧製造法	—	現製造法

なお、以下の（１）～（３）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）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 $C_{max(0-24)}$ 、 $AUC_{0-4}$ 及び $AUC_{0-24}$ 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
$C_{max(0-24)}$ (pmol/L)	158.8 ± 41.2	219.6 ± 50.5	0.72 [0.67, 0.77]
$AUC_{0-24}$ (pmol·h/L)	383.3 ± 88.3	415.2 ± 72.2	0.92 [0.84, 1.00]
$AUC_{0-inf}$ (pmol·h/L)	465.2 ± 146.3	442.5 ± 77.5	1.01 [0.90, 1.15]
$AUC_{0-4}$ (pmol·h/L)	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ではn=21）、 $t_{max}$ は中央値（範囲）、 $C_{max}$ ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-inf}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-4}$ ：無限大、24時間、4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： $AUC_{0-inf}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-4}$ 、 $C_{max(0-24)}$ 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 $C_{min(glu,0-10)}$ は12%高く、 $\Delta C_{min(glu,0-10)}$ は25%小さく、 $t_{min(glu,0-10)}$ （中央値）の差の点推定値において、有意差が認められた。 $AOC_{glu,0-10}$ 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
$C_{min(glu,0-10)}$ (mmol/L)	3.754 ± 0.488	3.367 ± 0.565	1.12 [1.07, 1.18]
$\Delta C_{min(glu,0-10)}$ (mmol/L)	1.319 ± 0.436	1.710 ± 0.405	0.75 [0.67, 0.85]
$AOC_{glu,0-10}$ (mmol/L·h)	7.039 ± 2.565	7.210 ± 2.719	0.97 [0.79, 1.18]
$t_{min(glu,0-10)}$ (h)	1.500 (0.833 - 10.00)	1.250 (0.833 - 10.00)	—

平均値 ± SD、n=24、 $t_{min(glu,0-10)}$ は中央値（範囲）、 $C_{min(glu,0-10)}$ ：最低血糖値、 $\Delta C_{min(glu,0-10)}$ ：ベースラインからの最大血糖降下量、 $AOC_{glu,0-10}$ ：血中濃度時間曲線上面積、 $t_{min(glu,0-10)}$ ：最低血漿中濃度到達時間、Mix50/Mix70： $t_{min(glu,0-10)}$ 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]

(2) 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 5、その解析結果は表 6 のとおりであった。

$C_{max, IAsp}$  及び投与後初期の  $AUC_{IAsp}$  ( $AUC_{IAsp,0-2}$ 、 $AUC_{IAsp,0-4}$  及び  $AUC_{IAsp,0-6}$ ) は、速効型画分の割合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、 $AUC_{IAsp,6-12}$  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、速効型画分の割合に関わらず同様であった。

表 5 単回皮下投与後の血中 IAsp の薬物動態パラメータ

	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)
$AUC_{IAsp,0-2}$ (mU·h/L)	94 ± 38	135 ± 34	206 ± 90	289 ± 139
$AUC_{IAsp,0-4}$ (mU·h/L)	183 ± 87	247 ± 74	350 ± 109	487 ± 179
$AUC_{IAsp,0-6}$ (mU·h/L)	240 ± 125	307 ± 106	424 ± 145	560 ± 198
$AUC_{IAsp,0-28}$ (mU·h/L)	440 ± 240	467 ± 216	569 ± 224	610 ± 216
$AUC_{IAsp,6-12}$ (mU·h/L)	112 ± 65	99 ± 73	92 ± 62	44 ± 45
$AUC_{IAsp,12-28}$ (mU·h/L)	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 6 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]
$AUC_{IAsp,0-2}$ (mU·h/L)	1.36 [1.23, 1.50]	1.48 [1.34, 1.63]	1.48 [1.35, 1.64]	2.20 [1.99, 2.42]
$AUC_{IAsp,0-4}$ (mU·h/L)	1.36 [1.27, 1.46]	1.41 [1.32, 1.52]	1.39 [1.29, 1.49]	1.96 [1.83, 2.11]
$AUC_{IAsp,0-6}$ (mU·h/L)	1.30 [1.22, 1.39]	1.38 [1.29, 1.48]	1.32 [1.23, 1.41]	1.82 [1.70, 1.94]
$AUC_{IAsp,6-12}$ (mU·h/L)	0.37 [0.30, 0.46]	0.94 [0.76, 1.16]	0.84 [0.68, 1.03]	0.78 [0.63, 0.97]
$AUC_{IAsp,12-28}$ (mU·h/L)	—	0.83 [0.65, 1.05]	0.68 [0.54, 0.86]	0.57 [0.45, 0.72]
$AUC_{IAsp,0-28}$ (mU·h/L)	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 7、その解析結果は表 8 のとおりであった。

$AUC_{GIR,0-2}$  は、速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。 $AUC_{GIR,0-2}$  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  $AUC_{GIR,0-2}$  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。 $GIR_{max}$  は速効型画分の割合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。

$AUC_{GIR,0-2}$  以外の投与後初期の  $AUC_{GIR}$  ( $AUC_{GIR,0-4}$  及び  $AUC_{GIR,0-6}$ ) は、速効型画分の割合の増

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、 $AUC_{GIR, 6-12}$  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、速効型画分の割合に関わらず同様であった。

表7 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
$AUC_{GIR,0-2}$ (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)
$AUC_{GIR,0-4}$ (mg/kg)	778 ± 296	1046 ± 307	1246 ± 361	1473 ± 381
$AUC_{GIR,0-6}$ (mg/kg)	1155 ± 393	1448 ± 415	1718 ± 397	1968 ± 473
$AUC_{GIR,6-12}$ (mg/kg)	732 ± 339	557 ± 315	482 ± 261	185 ± 215
$AUC_{GIR,12-28}$ (mg/kg)	159 ± 166	84 ± 151	18 ± 33	—
$AUC_{GIR,0-28}$ (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、GIR：グルコース注入速度、 $t_{max, GIR}$  (min)、 $t_{GIR,10\% AUC}$  (min)及び $t_{GIR,90\% AUC}$  (min)は中央値 (範囲)

表8 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
$AUC_{GIR,0-2}$ (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]
$AUC_{GIR,0-4}$ (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]
$AUC_{GIR,0-6}$ (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]
$AUC_{GIR,6-12}$ (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]
$AUC_{GIR,12-28}$ (mg/kg)	—	0.21 [0.06, 0.72]	0.17 [0.05, 0.57]	0.04 [0.01, 0.12]
$AUC_{GIR,0-28}$ (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、被験者を変数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、Mix70はMix50とX14の間に位置する超速効型の薬物動態及び薬力学プロファイルを示し、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。

### (3) 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-1638<20██年██月～20██年██月>)

日本人2型糖尿病患者及び健康成人男女(薬物動態評価対象: 2型糖尿病患者36例(Mix70群19例、Mix30群17例)、健康成人男女20例)を対象に、Mix70の薬物動態、薬力学及び安全性を検討するために、Mix30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。

薬物動態について、主要目的としたMix70の1日3回4週間投与後、副次目的としたMix30の1日2回4週間投与後及び無治療の健康成人における血中総インスリン濃度(遊離のIAsp及び内因性インスリン濃度の和)の薬物動態パラメータは、表9のとおりであった。

表 9 血中総インスリン濃度の薬物動態パラメータ

	Mix70 1日3回 (n=19)	Mix30 1日2回 (n=17)	Mix70/Mix30	健康成人 (2回の平均値) (n=20)
AUC <sub>ins(0-24)</sub> (pmol·h/L)	2803 ± 1237	1852 ± 674.9	1.432 [1.009, 2.034]	2293 ± 697.3
AUC <sub>ins(0-4)breakfast</sub> (pmol·h/L)	855.0 ± 407.6	634.9 ± 230.9	1.259 [0.903, 1.757]	640.9 ± 216.8
AUC <sub>ins(0-4)lunch</sub> (pmol·h/L)	755.1 ± 301.1	255.3 ± 164.7	4.023 [2.049, 7.896]	674.6 ± 231.1
AUC <sub>ins(0-4)dinner</sub> (pmol·h/L)	822.6 ± 398.3	537.1 ± 161.5	1.297 [0.838, 2.009]	699.4 ± 176.5
AUC <sub>ins(0-4)postprandial</sub> (pmol·h/L)	2433 ± 1025	1427 ± 484.0	1.612 [1.160, 2.239]	2015 ± 575.6
C <sub>max,ins(0-4)breakfast</sub> (pmol/L)	406.1 ± 179.9	272.1 ± 97.77	—	426.2 ± 146.8
C <sub>max,ins(0-4)lunch</sub> (pmol/L)	377.9 ± 155.9	142.9 ± 139.5	—	373.8 ± 112.1
C <sub>max,ins(0-4)dinner</sub> (pmol/L)	386.1 ± 186.3	248.1 ± 136.7	—	410.3 ± 113.1
t <sub>max,ins(0-4)breakfast</sub> (h)	1.00 (0.75 - 2.50)	1.25 (0.50 - 1.75)	—	0.63 (0.50 - 1.00)
t <sub>max,ins(0-4)lunch</sub> (h)	1.00 (0.50 - 2.50)	2.00 (0.00 - 3.00)	—	0.69 (0.50 - 0.88)
t <sub>max,ins(0-4)dinner</sub> (h)	1.00 (0.25 - 2.00)	1.50 (0.00 - 2.00)	—	0.57 (0.50 - 1.50)

平均値 ± SD、t<sub>max,ins(0-4)breakfast</sub>、t<sub>max,ins(0-4)lunch</sub>、t<sub>max,ins(0-4)dinner</sub> は中央値 (範囲)、C<sub>max,ins(0-4)breakfast</sub>、C<sub>max,ins(0-4)lunch</sub>、C<sub>max,ins(0-4)dinner</sub> : 朝食、昼食、夕食後 4 時間以内の最高血中総インスリン濃度、AUC<sub>ins(0-24)</sub>、AUC<sub>ins(0-4)breakfast</sub>、AUC<sub>ins(0-4)lunch</sub>、AUC<sub>ins(0-4)dinner</sub>、AUC<sub>ins(0-4)postprandial</sub> : 24 時間、朝食、昼食、夕食後 4 時間以内の血中総インスリン濃度推移曲線下面積及び各食後の総和、t<sub>max,ins(0-4)breakfast</sub>、t<sub>max,ins(0-4)lunch</sub>、t<sub>max,ins(0-4)dinner</sub> : 朝食、昼食、夕食後 4 時間以内の最高血中総インスリン濃度到達時間、MRT : 平均滞留時間、Mix70/Mix30 : t 検定による評価、推定値 [95%信頼区間]

2 型糖尿病患者における血中総インスリン濃度は、朝、昼及び夕のいずれにおいても Mix70 投与後に速やかに上昇し、t<sub>max</sub> は 1 時間であった。Mix70 の 1 日 3 回投与後の血中総インスリン濃度は、健康成人の 24 時間生理的インスリンプロファイルに類似しており、Mix30 の 1 日 2 回投与後と比較して全体的に高く、特に昼食後では 2 倍以上高値であった。

薬力学について、血中グルコース及び C ペプチド濃度の薬力学パラメータは、表 10 のとおりであった。Mix70 投与後の血中グルコース濃度は、朝、昼及び夕のいずれにおいても速やかに上昇し C<sub>max</sub> に達した。t<sub>max,ins(0-4)breakfast</sub>、t<sub>max,ins(0-4)lunch</sub> 及び t<sub>max,ins(0-4)dinner</sub> の中央値はそれぞれ 1.25、0.75 及び 1 時間であった。Mix70 の 1 日 3 回投与と Mix30 の 1 日 2 回投与において、平均血糖値、朝食及び夕食後の血糖増加量は同程度であった。昼食後の血糖増加量は、Mix70 の 1 日 3 回投与と比較して Mix30 の 1 日 2 回投与では大きくなった。

表 10 血中グルコース濃度及び C ペプチド濃度の薬力学パラメータ

	Mix70 (n=19)	Mix30 (n=17)	Mix70/Mix30	健康成人 (2 回の平均値) (n=20)
Pre-meal <sub>glu,breakfast</sub> (mmol/L)	9.35 ± 2.82	7.59 ± 1.07	1.194 [1.017, 1.402]	5.10 ± 0.21
Pre-meal <sub>glu,lunch</sub> (mmol/L)	11.0 ± 1.91	7.42 ± 2.77	1.563 [1.278, 1.912]	5.29 ± 0.26
Pre-meal <sub>glu,dinner</sub> (mmol/L)	7.39 ± 1.60	8.56 ± 2.29	0.876 [0.750, 1.024]	5.46 ± 0.27
INC <sub>glu(0-4)breakfast</sub> (mmol/L·h)	15.61 ± 8.55	14.73 ± 8.24	—	4.716 ± 1.164
INC <sub>glu(0-4)lunch</sub> (mmol/L·h)	-6.02 ± 6.78	16.54 ± 7.50	—	6.583 ± 1.334
INC <sub>glu(0-4)dinner</sub> (mmol/L·h)	8.39 ± 9.12	6.41 ± 9.81	—	5.634 ± 1.918
INC <sub>glu(0-4)postpradial</sub> (mmol/L·h)	17.97 ± 15.56	37.68 ± 13.46	—	16.93 ± 3.214
C <sub>max,glu(0-4)breakfast</sub> (mmol/L)	15.69 ± 2.50	14.27 ± 1.94	—	8.39 ± 0.85
C <sub>max,glu(0-4)lunch</sub> (mmol/L)	12.26 ± 1.91	14.11 ± 1.83	—	8.77 ± 0.80
C <sub>max,glu(0-4)dinner</sub> (mmol/L)	11.79 ± 1.54	12.85 ± 2.99	—	8.74 ± 0.64
t <sub>max,glu(0-4)breakfast</sub> (h)	1.25 (0.75 - 4.00)	1.25 (0.75 - 3.00)	—	0.75 (0.50 - 1.75)
t <sub>max,glu(0-4)lunch</sub> (h)	0.75 (0.00 - 3.00)	2.00 (1.25 - 2.50)	—	0.63 (0.50 - 1.00)
t <sub>max,glu(0-4)dinner</sub> (h)	1.00 (0.00 - 3.00)	1.00 (0.00 - 2.50)	—	0.50 (0.50 - 2.00)
AVE <sub>glu(0-24)</sub> (mmol/L)	9.466 ± 1.192	9.269 ± 1.449	1.024 [0.929, 1.130]	6.025 ± 0.192
AUC <sub>c-pep(0-24)</sub> (mmol/L·h)	12.71 ± 6.16	12.71 ± 8.28	1.079 [0.723, 1.610]	27.59 ± 5.46

平均値 ± SD、t<sub>max,glu(0-4)breakfast</sub>、t<sub>max,glu(0-4)lunch</sub> 及び t<sub>max,glu(0-4)dinner</sub> は中央値 (範囲)、Pre-meal<sub>glu,breakfast</sub>、Pre-meal<sub>glu,lunch</sub>、Pre-meal<sub>glu,dinner</sub> : 朝食、昼食及び夕食前の血中グルコース濃度、INC<sub>glu(0-4)breakfast</sub>、INC<sub>glu(0-4)lunch</sub>、INC<sub>glu(0-4)dinner</sub>、INC<sub>glu(0-4)postpradial</sub> : 朝食、昼食及び夕食後 4 時間までの食後血糖増加量及び各食後の総和、C<sub>max,glu(0-4)breakfast</sub>、C<sub>max,glu(0-4)lunch</sub>、C<sub>max,glu(0-4)dinner</sub> : 朝食、昼食、夕食後 4 時間以内の最高血中グルコース濃度、t<sub>max,glu(0-4)breakfast</sub>、t<sub>max,glu(0-4)lunch</sub>、t<sub>max,glu(0-4)dinner</sub> : 朝食、昼食、夕食後 4 時間以内の最高血中グルコース濃度到達時間、AVE<sub>glu(0-24)</sub> : 24 時間血中グルコース濃度の平均、AUC<sub>c-pep(0-24)</sub> : 24 時間血中 C ペプチド濃度推移曲線下面積、Mix70/Mix30 : t 検定による評価、推定値 [95 %信頼区間]

### < 審査の概略 >

機構は、内因性インスリンの補正方法も含めた各種パラメータ算出の詳細について確認を行い、提出された資料から、Mix70 の薬物動態及び薬力学プロファイルは Mix50 と X14 の間に位置することを確認した。

### (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 >

本申請の評価資料として、健康成人又は 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床薬理試験 (BIAsp-1164、1638 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-1598 試験) の成績が提出された。なお、以下の (1) ~ (3) で記述する各試験における薬物動態及び薬力学については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概要」の各項を参照。

(1) 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<sup>1</sup>(目標症例数 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。

用法・用量は、10 時間以上絶食後の朝空腹時に Mix70 又は Mix50 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、治験薬投与は第 1 期と第 2 期からなり、投与の順序は無作為に割り付けられ、第 1 期と第 2 期の投薬日の間には 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。

(2) 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<sup>2</sup>(目標症例数 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、Mix 30、Mix 50、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。本試験は、治験薬投与は第 1 期~第 4 期からなり、投与の順序は無作為に割り付けられ、各投薬日の間には 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。死亡及び重篤な有害事象はなく、重度の有害事象は Mix 30 投与期 1 件(循環虚脱)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、12 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) 認められた。他には下痢 (Mix30 投与期)、上腹部痛 (Mix30 投与期)、悪心 (X14 投与期)、嘔吐 (Mix30 投与期、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 (Mix 30 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、症状が Major<sup>3</sup>のものは認

<sup>1</sup> 主な組み入れ基準は、年齢が 20 歳以上 50 歳以下、BMI (kg/m<sup>2</sup>) が 19 以上 27 以下、空腹時血糖値が 68.4 mg/dL 以上 108.0 mg/dL 以下

<sup>2</sup> 主な組み入れ基準は、糖尿病罹病期間が 12 ヶ月以上、年齢が 18 歳以上 55 歳以下、血中 C-ペプチド濃度が 0.4 ng/ml 以下及び HbA<sub>1c</sub> が 9% 以下

<sup>3</sup> 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

められず、Minor<sup>3</sup>なものが3例3件（Mix70投与期2例2件、X14投与期1例1件）認められた他は、すべてSymptoms only<sup>3</sup>であった。

**(3) 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-1638<20██年██月~20██年██月>)**

日本人2型糖尿病患者<sup>4</sup>及び健康成人男女<sup>5</sup>〔目標症例数60例:2型糖尿病患者40例(Mix70群20例、Mix30群20例)及び健康成人20例〕を対象に、Mix70の薬物動態、薬力学及び安全性について検討するために、Mix30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、Mix70を1日3回毎食直前（食事開始前5分以内）又はMix30を1日2回朝夕食直前（食事開始前5分以内）に、可能な限り腹部に4週間皮下投与することとされた。治験薬の投与量は被験者の血糖コントロール及び低血糖等の安全性所見に基づき、治験責任医師又は治験分担医師により個々に調節された。無治療対照である健康成人には治験薬投与は行われなかった。

総投与症例数39例（Mix70群20例、Mix30群19例）全例と、健康成人については登録された20例全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、2型糖尿病患者においてMix70群30.0%（6/20例）7件、Mix30群15.8%（3/19例）6件に認められたが、健康成人には認められなかった。副作用及び死亡例は認められず、重篤な有害事象は2例2件（Mix70群1例1件（前立腺癌）、Mix30群1例1件（四肢外傷性切断））認められた。治験を中止した有害事象はMix30群の1例（中等度のウイルス性下痢・発熱・嘔吐）に認められた。低血糖<sup>6</sup>については、治験薬投与を行った2型糖尿病患者のみで別途評価され、Mix70群で55.0%（11/20例）23件、Mix30群で57.9%（11/19例）52件認められた。低血糖についての詳細を表11に示す。

表11 低血糖の発現頻度（2型糖尿病患者）

	Mix70群 (n=20)			Mix30群 (n=19)		
すべての低血糖	55.0	(11)	23	57.9	(11)	52
重大な低血糖	0	(0)	0	0	(0)	0
重大でない低血糖	15.0	(3)	4	42.1	(8)	27
低血糖症状	50.0	(10)	14	21.1	(4)	13
生化学的低血糖	10.0	(2)	5	21.1	(4)	12

発現頻度%（発現例数） 発現件数

<sup>4</sup> 主な組み入れ基準は、年齢が20歳以上69歳以下、インスリン製剤（中間型、持続型又は中間型混合ヒトインスリン、あるいは持続型又は二相性インスリンアナログ）の1日1回又は2回投与による治療を12週間以上（ただし速効型ヒトインスリン製剤の1週間以内の使用は可）受けており、HbA<sub>1c</sub>が9.0%未満

<sup>5</sup> 主な組み入れ基準は、年齢が20歳以上29歳以下、BMI (kg/m<sup>2</sup>)が18.5以上25.0未満、空腹時血中グルコース濃度が110 mg/dL未満、かつ経口ブドウ糖負荷2時間後の血中グルコース濃度が140 mg/dL未満

<sup>6</sup> 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）



#### (4) 第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.1.1 : 試験番号BIAsp-1598<20██年██月~20██年██月>)

日本人2型糖尿病患者<sup>7</sup> (目標症例数 284 例、各群 142 例) を対象に、Mix70 の有効性及び安全性を検討するため、Mix30 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、Mix70 群では、Mix70 を 28 週間 1 日 3 回食直前 (食事開始前 5 分以内) に皮下投与とされ、開始時のインスリン投与量は無作為割り付け前の 1 日総インスリン投与量と同量を原則<sup>8</sup>として均等に三分割し、投与期間中の投与量は、「糖尿病治療ガイド 2004-2005 (日本糖尿病学会編) : 血糖コントロールの指標と評価」(表 12) の「良」に到達し、「優」又は「良」に維持することを目標とし、被験者の血糖コントロールに基づき調節することとされた (表 13)。

表 12 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 <sub>1c</sub> 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)	110 未満	110 - 129	130 - 159		160 以上
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	140 未満	140 - 179	180 - 219		220 以上

表 13 投与量の調節方法

食前血糖値 (自己測定による 2 日間の平均値*)	食後血糖値 (自己測定による食後 2 時間血糖値)	インスリン投与量
160 mg/dL 以上	220 mg/dL 以上	2 U 以上増量
130 - 159 mg/dL	180 - 219 mg/dL	1 U 以上増量
70 - 129 mg/dL	140 - 179 mg/dL	変更せず
70 mg/dL 未満	—	1 U 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、夕食前の各食前血糖値を少なくとも 2 日分を (合計で各食前 2 回、計 6 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、夕食前ごとに算出

また、投与後 16 週において、目標の朝食前血糖値 (130 mg/dL 以下) に到達しない場合は、治験責任 (分担) 医師は夕食直前投与製剤を Mix30 に切り替えることを検討することとされた。なお、夕食前投与製剤の切り替えは投与後 16 週時のみに判断され、切り替え後は投与後 28 週まで継続することとされた。

一方、Mix30 群では、Mix30 を 28 週間 1 日 2 回 (朝・夕食開始前 5 分以内) 皮下投与とされ、開始時のインスリン投与量は、無作為割り付け前の 1 日総インスリン投与量と同量を原則<sup>8</sup>として均等に二分割し、投与期間中の投与量は、Mix70 群と同様に被験者の血糖コントロールに基づき調節することとされた。

総投与症例数 289 例 (Mix70 群 145 例、Mix30 群 144 例) のうち、治験薬投与開始時に治験薬を誤って処方されたため割り付け群とは異なる治療を受けた Mix70 群の 1 例を除く、288 例 (Mix70 群 144 例、Mix30 群 144 例) が安全性解析対象とされ、そのうち、治験薬投与開始後 2 週間で治

<sup>7</sup> 主な組み入れ基準は、20 歳以上で、インスリン製剤 (中間型ヒトインスリン、持続型インスリン (持効型インスリンアナログも含む)、又は混合型ヒトインスリン) による治療 (1 日 1 回又は 2 回投与) を 24 週間以上 (ただし速効型ヒトインスリン製剤の 1 週間以内の使用は可) 受けており、HbA<sub>1c</sub> が 7.5 % 以上かつ 10.0 % 未満

<sup>8</sup> 前治療薬が 1 日 1 回投与の持続型インスリン (持効型インスリンアナログ製剤も含む) 又は中間型ヒトインスリンであった場合は、開始時投与量及び投与量の分割は治験責任 (分担) 医師の判断により決定された

験が中止され、投与後の有効性データがない Mix30 群の 1 例を除く、287 例（Mix70 群 144 例、Mix30 群の 143 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、主要な有効性解析対象とされた。また、治験薬投与期間が 16 週未満や除外基準抵触等により、Mix70 群の 4 例及び Mix30 群の 8 例を除く、275 例（Mix70 群 140 例、Mix30 群 135 例）が投与後 16 週の HbA<sub>1c</sub> 値（主要評価項目）に対する PPS（Per Protocol Set）とされた。さらに治験薬投与期間が 28 週未満等により、Mix70 群の 7 例及び Mix30 群の 3 例を除く、265 例（Mix70 群 133 例、Mix30 群 132 例）が投与後 28 週の HbA<sub>1c</sub> 値（副次評価項目）に対する PPS とされた。

有効性について、主要評価項目である投与後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<sub>1c</sub>値の解析において、Mix70群のMix30群に対する非劣性を主張するためには、FAS及びPPSの両方の解析対象集団について非劣性が示されなければならないとされた。解析結果は表14及び表15のとおりであり、ベースラインの値により調整した投与後16週（LOCF）のHbA<sub>1c</sub>値（最小2乗平均値）の群間差（Mix70群-Mix30群）とその95%信頼区間（CI）は、FASで-0.35% [-0.51, -0.19]、PPSで-0.33% [-0.49, -0.17]であり、いずれも95%CIの上限値が事前に設定した非劣性限界値（0.4%）を下回ったことから、Mix70群のMix30群に対する非劣性が検証された。

表 14 投与後 16 週の HbA<sub>1c</sub> 値の解析結果（FAS）

投与群 (例数)	基礎統計量			p 値 <sup>#</sup> (投与群間比較)	群間差の点推定値 及び 95 %CI <sup>#</sup> (Mix70 群-Mix30 群)
	ベースライン	投与後 16 週 (LOCF)	投与後 16 週 (LOCF) <sup>#</sup>		
	平均値 (SD) [95 % CI for mean]	平均値 (SD) [95 % CI for mean]	最小 2 乗平均値 (SE)		
Mix70 群 (144)	8.50 (0.72) [8.38, 8.61]	7.22 (0.71) [7.11, 7.34]	7.22 (0.06)	p<0.001	-0.35 [-0.51, -0.19]
Mix30 群 (143)	8.47 (0.77) [8.35, 8.60]	7.56 (0.75) [7.44, 7.69]	7.57 (0.06)		

# : 投与群を固定効果、ベースラインの HbA<sub>1c</sub> 値を共変量とした分散分析、SE : 標準誤差  
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

表 15 投与後 16 週の HbA<sub>1c</sub> 値解析結果（PPS）

投与群 (例数)	基礎統計量			p 値 <sup>#</sup> (投与群間比較)	群間差の点推定値 及び 95 %CI <sup>#</sup> (Mix70 群-Mix30 群)
	ベースライン	投与後 16 週 (LOCF)	投与後 16 週 (LOCF) <sup>#</sup>		
	平均値 (SD) [95 % CI for mean]	平均値 (SD) [95 % CI for mean]	最小 2 乗平均値 (SE)		
Mix70 群 (140)	8.51 (0.72) [8.39, 8.63]	7.22 (0.70) [7.10, 7.34]	7.22 (0.06)	p<0.001	-0.33 [-0.49, -0.17]
Mix30 群 (135)	8.49 (0.76) [8.36, 8.61]	7.55 (0.75) [7.42, 7.67]	7.55 (0.06)		

# : 投与群を固定効果、ベースラインの HbA<sub>1c</sub> 値を共変量とした分散分析  
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

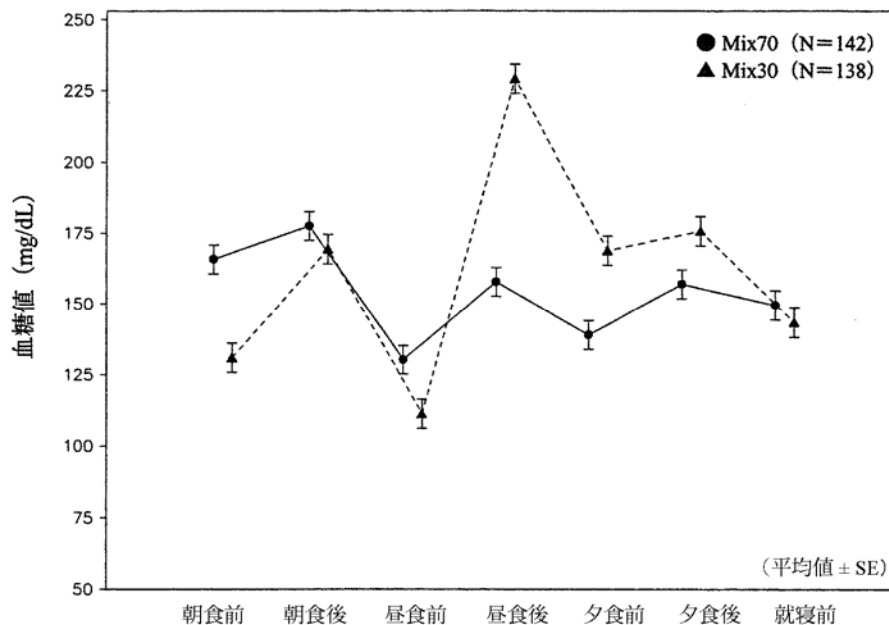
副次評価項目である投与後 16 週の血糖値（朝食前、朝食後 120 分）、朝食後血糖増加量及び 1 日総インスリン投与量は表 16、投与後 16 週の 1 日 7 点自己測定血糖プロファイルは、図 1 のとおりであった。

表 16 投与後 16 週の血糖値（朝食前、朝食後 120 分）、朝食後血糖増加量及び 1 日総インスリン投与量

投与群 (例数)	基礎統計量			p 値# (投与群間比較)	点推定値 [95%CI#] (Mix70 群- Mix30 群)
	ベースライン	投与後 16 週 (LOCF)	投与後 16 週 (LOCF) #		
	平均値 (SD) [95% CI for mean]	平均値 (SD) [95% CI for mean]	最小 2 乗平均 (SE)		
朝食前血糖値 (mg/dL)					
Mix70 群 (138)	158.0 (43.6) [150.6, 165.3]	172.1 (40.1) [165.4, 178.9]	172.0 (3.3)	p<0.001	28.1 [18.8, 37.4]
Mix30 群 (134)	156.8 (43.2) [149.5, 164.2]	143.9 (38.3) [137.4, 150.4]	144.0 (3.4)		
朝食後 120 分血糖値 (mg/dL)					
Mix70 群 (138)	257.5 (60.9) [247.2, 267.7]	177.8 (65.3) [166.8, 188.8]	179.9 (5.2)	p=0.139	-11.0 [-25.6, 3.6]
Mix30 群 (134)	268.1 (72.4) [255.8, 280.5]	193.0 (66.9) [181.6, 204.4]	190.9 (5.3)		
朝食後血糖増加量 (mg/dL)					
Mix70 群 (138)	99.5 (57.6) [89.8, 109.2]	5.7 (69.7) [-6.0, 17.5]	8.4 (5.4)	p<0.001	-37.8 [-53.1, -22.6]
Mix30 群 (134)	111.3 (67.8) [99.7, 122.9]	49.1 (70.4) [37.1, 61.1]	46.3 (5.5)		
1 日総インスリン投与量 (U/日)					
	ベースライン	投与後 15 週 (LOCF)	変化量		
Mix70 群 (144)	29.0 (12.5) [26.9, 31.0]	45.8 (18.5) [42.7, 48.8]	16.8 (12.3) [14.8, 18.8]		5.5 [2.7, 8.4]
Mix30 群 (144)	26.5 (10.5) [24.8, 28.3]	37.8 (16.7) [35.0, 40.6]	11.3 (12.1) [9.3, 13.3]		

# : 投与群を固定効果、ベースラインの値をそれぞれ共変量とした分散分析

注 : ベースライン及び投与後 16 週 (LOCF) (インスリン投与量は投与後 15 週) のデータが揃った被験者を対象



※ 投与群、時点及び投与群と時点との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定分散分析モデル

図 1 投与後 16 週の 1 日 7 点自己測定血糖プロフィール

投与後 16 週の血糖値に関しては、Mix70 群及び Mix30 群ともにベースラインと比較して朝食後 120 分血糖値は低下したが、朝食前血糖値は、ベースラインと比較して Mix70 群では上昇したのに対し、Mix30 群では低下した。また、1 日総インスリン投与量は、両群ともベースラインと比較して上昇し、その変化量は Mix70 群の方が大きかった（表 16）。

投与後 16 週の 1 日 7 点自己測定血糖プロファイルは、Mix70 投与群では Mix30 投与群と比較して昼食後から夕食後の血糖上昇が抑制されており、特に昼食後 120 分血糖値でその違いが大きかった。（図 1）。

投与後 28 週（LOCF）の HbA<sub>1c</sub> 値の解析結果（FAS 及び PPS）は、それぞれ表 17 及び表 18 のとおりであった。また、投与期間（28 週間）における HbA<sub>1c</sub> 値の経時推移は、図 2 のとおりであった。

表 17 投与後 28 週の HbA<sub>1c</sub> 値の解析結果（FAS）

投与群 (例数)	基礎統計量			p 値 <sup>#</sup> (投与群間比較)	点推定値及び 95 %CI <sup>#</sup> (Mix70 群-Mix30 群)
	ベースライン	投与後 28 週 (LOCF)	投与後 28 週 (LOCF) <sup>#</sup>		
	平均値 (SD) [95 % CI for mean]	平均値 (SD) [95 % CI for mean]	最小 2 乗平均値 (SE)		
Mix70 群 (144)	8.50 (0.72) [8.38, 8.61]	7.18 (0.71) [7.07, 7.30]	7.18 (0.06)	p<0.001	-0.30 [-0.47, -0.14]
Mix30 群 (143)	8.47 (0.77) [8.35, 8.60]	7.48 (0.78) [7.35, 7.61]	7.48 (0.06)		

#：投与群を固定効果、ベースラインの HbA<sub>1c</sub> 値を共変量とした分散分析

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

表 18 投与後 28 週の HbA<sub>1c</sub> 値の解析結果（PPS）

投与群 (例数)	基礎統計量			p 値 <sup>#</sup> (投与群間比較)	点推定値及び 95 %CI <sup>#</sup> (Mix70 群-Mix30 群)
	ベースライン	投与後 28 週 (LOCF)	投与後 28 週 (LOCF) <sup>#</sup>		
	平均値 (SD) [95 % CI for mean]	平均値 (SD) [95 % CI for mean]	最小 2 乗平均値 (SE)		
Mix70 群 (133)	8.52 (0.73) [8.39, 8.64]	7.16 (0.68) [7.04, 7.28]	7.16 (0.06)	p<0.001	-0.29 [-0.47, -0.12]
Mix30 群 (132)	8.49 (0.77) [8.35, 8.62]	7.45 (0.79) [7.31, 7.58]	7.45 (0.06)		

#：投与群を固定効果、ベースラインの HbA<sub>1c</sub> 値を共変量とした分散分析

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

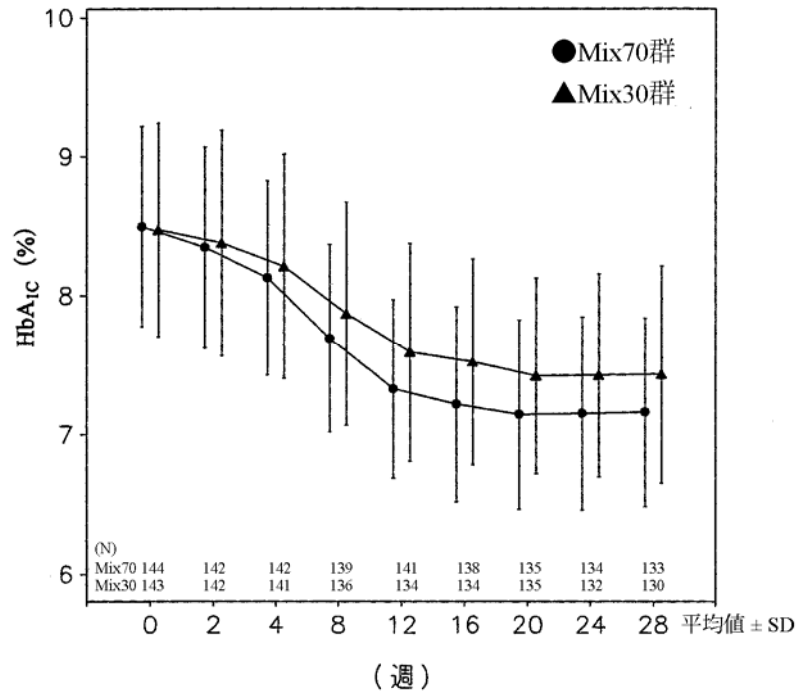


図2 HbA<sub>1c</sub>値の経時推移 (FAS)

なお、Mix70 群では投与後 16 週以降、66.7 % (96/144 例) の症例で夕食直前投与製剤が Mix30 に切り替えられたことから、投与後 28 週の有効性について、Mix70 の 1 日 3 回投与を継続した群 (以下、「70-70-70 群」と、投与後 16 週以降に夕食直前投与製剤が Mix30 に切り替えられた群 (以下、「70-70-30 群」) に分けた結果を表 19 に示す。

表 19 投与方法別の有効性に関する結果

	Mix30 群 (144 例)		70-70-70 群 (48 例)		70-70-30 群 (96 例)	
	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数
<b>HbA<sub>1c</sub> 値 (%)</b>						
ベースライン	8.47 (0.77)	143	8.27 (0.73)	48	8.61 (0.69)	96
投与後 16 週	7.52 (0.74)	134	7.14 (0.68)	42	7.25 (0.71)	96
投与後 28 週	7.43 (0.78)	130	7.02 (0.66)	41	7.22 (0.68)	92
<b>朝食前血糖値 (mg/dL)</b>						
ベースライン	155.8 (42.9)	143	149.3 (49.2)	48	161.7 (39.3)	96
投与後 16 週	143.9 (38.3)	134	148.0 (42.2)	41	182.7 (34.5)	96
投与後 28 週	141.5 (37.3)	132	157.3 (32.9)	41	159.2 (35.9)	92
<b>朝食後 120 分血糖値 (mg/dL)</b>						
ベースライン	267.5 (72.0)	143	252.9 (55.7)	48	261.1 (62.7)	96
投与後 16 週	193.0 (66.9)	134	167.2 (65.1)	41	181.6 (65.1)	96
投与後 28 週	197.2 (75.9)	131	187.5 (54.1)	41	165.9 (64.1)	92
<b>朝食後血糖増加量 (mg/dL)</b>						
ベースライン	111.7 (67.0)	143	103.6 (57.3)	48	99.3 (57.1)	96
投与後 16 週	49.1 (70.4)	134	19.3 (65.4)	41	-1.1 (70.5)	96
投与後 28 週	55.3 (70.9)	131	30.2 (53.4)	41	6.6 (68.4)	92
<b>1 日総インスリン投与量 (U/日)</b>						
ベースライン	26.5 (10.5)	144	27.7 (10.8)	48	29.6 (13.2)	96
投与後 15 週	38.4 (16.8)	136	41.9 (16.4)	43	48.0 (19.4)	96
投与後 26 週	38.9 (18.2)	132	42.4 (16.8)	41	49.3 (21.1)	92

投与後 28 週における HbA<sub>1c</sub> 値 (平均値 ± SD) は、70-70-70 群で 7.02 ± 0.66 %、Mix30 群で 7.43 ± 0.78 % であり、Mix30 群と同様に投与後 16 週と同程度の値を維持した。朝食前血糖値に関しては、Mix30 群ではベースラインよりも投与後 16 週及び 28 週で低値であったのに対し、70-70-70 群ではベースラインよりも投与後 28 週でやや高値となった。朝食後 120 分血糖値及び朝食後血糖増加量については、Mix30 群及び 70-70-70 群とも投与後 16 週より投与後 28 週の方が高値であったが、両群ともベースラインと比較して低値であった。なお、投与後 16 週以降に夕方投与製剤が Mix30 に切り替えられた 70-70-30 群の投与後 28 週の HbA<sub>1c</sub> 値は、70-70-70 群と同様に投与後 16 週と同程度の値を維持した。

安全性について、全期間における有害事象は、Mix70群では83.3 % (120/144例) 369件、Mix30群では82.6 % (119/144例) 342件認められた。副作用は、Mix70群で16.7 % (24/144例) 27件、Mix30群で13.9 % (20/144例) 27件認められた。いずれかの群で3 %以上に発現した有害事象及び副作用を表20に示す。なお、本試験で発現した低血糖に関しては、別途集計されている (後述)。

表20 いずれかの群で3 %以上に発現した有害事象及び副作用

	有害事象		副作用	
	Mix70 群	Mix 30 群	Mix70 群	Mix 30 群
安全性解析対象例数	144	144	144	144
すべての事象	83.3 (120) 369	82.6 (119) 342	16.7 (24) 27	13.9 (20) 27
鼻咽頭炎	30.6 (44) 60	38.2 (55) 68	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
糖尿病性網膜症	20.8 (30) 30	17.4 (25) 26	6.9 (10) 10	3.5 (5) 6
挫傷	6.3 (9) 12	3.5 (5) 5	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
関節痛	5.6 (8) 8	3.5 (5) 5	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
背部痛	4.9 (7) 7	2.8 (4) 4	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
白内障	4.2 (6) 6	3.5 (5) 5	1.4 (2) 2	0.0 (0) 0
結膜炎	4.2 (6) 6	2.8 (4) 4	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
高血圧	4.2 (6) 6	2.1 (3) 3	0.7 (1) 1	0.0 (0) 0
末梢性浮腫	4.2 (6) 6	0.7 (1) 1	0.7 (1) 1	0.0 (0) 0
頭痛	3.5 (5) 5	6.3 (9) 12	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
便秘	3.5 (5) 5	3.5 (5) 6	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
倦怠感	3.5 (5) 5	2.1 (3) 3	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
上気道の炎症	2.1 (3) 3	7.6 (11) 13	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
胃腸炎	1.4 (2) 2	4.2 (6) 6	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0

発現頻度% (発現例数) 発現件数

MedDRA/J バージョン 10.0

本試験では、死亡例がMix70群に1例 (心臓死) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例を除いた重篤な有害事象は、Mix70群で6.3 % (9/144例) 11件 (蜂巣炎1例2件、リンパ腫、胃癌、腺癌、脳梗塞、ラクナ梗塞、低血糖症、心室性頻脈、背部痛、大腿動脈閉塞各1件)、Mix30群で6.3 % (9/144例) 12件 (低血糖症2例3件、肺の悪性新生物、脳梗塞、低血糖性昏睡、胸痛、発熱、心不全、糖尿病性網膜症、白内障、胃潰瘍各1件) 認められた。このうち副作用は、Mix70群で1.4 % (2/144例) 2件 (低血糖症、胃癌各1件)、Mix30群で2.1 % (3/144例) 4件 (低血糖症2例3件、低血糖昏睡1件) 認められたが、Mix70群の胃癌を除き、いずれも低血糖に関連するものであった。また、治験中止の原因となった有害事象は、Mix70群では胃癌、うつ病、リンパ腫、心臓死各1例 (2.8 % (4/144例) 4件)、Mix30群では脳梗塞、皮膚剥脱、肺の悪性新生物及び心不全各1例 (2.8 % (4/144例) 4件) であった。

低血糖<sup>6</sup>については、全期間（28 週間）において Mix70 群で 90.3 %（130/144 例）1425 件、Mix30 群で 88.2 %（127/144 例）1594 件認められた（表 21）。

表 21 低血糖<sup>6</sup>の分類及び期間別発現頻度

低血糖の分類	期間	Mix70 群				Mix30 群			
被験者数（安全性解析対象）		144				144			
被験者数（投与後 16 週以降）		138				136			
すべての低血糖	全期間	90.3	(130)	1425	18.84	88.2	(127)	1594	21.29
	0～16 週	82.6	(119)	869	19.66	79.2	(114)	958	22.05
	16～28 週	69.6	(96)	556	17.68	75.7	(103)	636	20.24
重大な低血糖	全期間	0.7	(1)	1	0.01	2.1	(3)	4	0.05
	0～16 週	0.7	(1)	1	0.02	0.7	(1)	1	0.02
	16～28 週	0.0	(0)	0	0.00	1.5	(2)	3	0.10
重大でない低血糖	全期間	55.6	(80)	439	5.80	54.2	(78)	612	8.17
	0～16 週	47.2	(68)	251	5.68	44.4	(64)	324	7.46
	16～28 週	40.6	(56)	188	5.98	38.2	(52)	288	9.16
低血糖症状	全期間	61.1	(88)	494	6.53	57.6	(83)	447	5.97
	0～16 週	51.4	(74)	315	7.13	54.2	(78)	286	6.58
	16～28 週	38.4	(53)	179	5.69	33.8	(46)	161	5.12
生化学的低血糖	全期間	63.2	(91)	491	6.49	63.2	(91)	531	7.09
	0～16 週	53.5	(77)	302	6.83	52.1	(75)	347	7.99
	16～28 週	34.1	(47)	189	6.01	47.8	(65)	184	5.85
すべての夜間（23:00 - 6:00） 低血糖	全期間	27.8	(40)	93	1.23	47.2	(68)	240	3.21
	0～16 週	22.2	(32)	60	1.36	37.5	(54)	148	3.41
	16～28 週	12.3	(17)	33	1.05	30.1	(41)	92	2.93

発現頻度%（発現例数）発現件数、曝露期間 1 年（=360 日）あたりの発現件数（件/人・年）

全期間におけるすべての低血糖の曝露期間 1 年間あたりの発現件数は、Mix70 群で 18.84 件/人・年、Mix30 群で 21.29 件/人・年であった。重大な低血糖は、Mix70 群で 1 例（0.7 %）1 件、Mix30 群で 3 例（2.1 %）4 件に発現した。なお、重大な低血糖の発現時期については、いずれの群においても特記すべき傾向は認められず、重大な低血糖を除くその他の低血糖は、両投与群において全期間を通じてほぼ均一に認められ、前治療からの切り替え直後である投与開始時から投与後 4 週において発現頻度が上昇する傾向はみられなかった。

## < 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、Mix70 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。2 型糖尿病患者におけるインスリン療法は、一般に病態だけでなく、患者の自己注射実行能力や生活環境も考慮し、1 日 1 回、1 日 2 回あるいは強化インスリン療法として頻回（1 日 4 回以上）投与が選択される。また、内因性インスリン分泌能がある程度残存している時期から、糖毒性を改善し、膵 β 細胞機能を保護するために、基礎インスリンと追加インスリンの両方を補充する強化療法を短期間行い、糖毒性解除後に経口血糖降下薬による治療へ変更することも行われている。既存インスリン製剤の 1 日 1 回投与法は、肥満などのインスリン抵抗性要因に加え、インスリン分泌障害も進行し始めた患者に基礎インスリンを補充す

る治療法であり、また、1日2回投与法は、比較的少ない投与回数で基礎インスリンと食後の追加インスリンの両方を補充することを目的とした治療法である。しかし、1日1回又は2回の投与法で治療されている患者のなかには、本来は強化インスリン療法による厳格な血糖管理が必要とされるにもかかわらず、患者の自己注射実行能力や生活環境の観点から、頻回投与ができない患者が含まれているという問題がある。

申請製剤である Mix70 は、中間型あるいは持効型インスリン製剤の1日1回投与や、混合型インスリン製剤 (Mix30 など) の1日2回投与では朝食前血糖値はコントロールされているが、食後過血糖 (特に、昼食後及び夕食後) が是正されず HbA<sub>1c</sub> 値が改善しない場合、又は日内・日間の血糖変動が大きく血糖コントロールが不安定な場合等に、強化インスリン療法より少ない投与回数で投与が可能な治療薬である。

機構は、1日1~2回投与のインスリン療法を行っても食後 (特に昼食後及び夕食後) の血糖コントロールが不十分な患者等に対して、Mix70 は選択肢の一つになり得ると判断し、回答を了承した。

## (2) 有効性について

機構は、BIAsp-1598 試験において、主要評価項目である FAS における投与後 16 週 (LOCF) の HbA<sub>1c</sub> 値について、Mix70 群の Mix30 群に対する非劣性が検証されたこと、投与後 16 週の 1 日 7 点自己測定血糖プロフィールにおいて、朝食前血糖値は Mix70 群の方が Mix30 群よりも高値であったものの、昼食後及び夕食後血糖値は Mix70 群の方が Mix30 群よりも低値であったこと、投与後 16 週以降も Mix70 の 3 回投与が継続された 70-70-70 群において、投与後 28 週の HbA<sub>1c</sub> 値は投与後 16 週と同程度に維持されたこと等から、Mix70 の有効性は示されたと考える。

## (3) 安全性について

機構は、以下の 1) ~ 4) を中心に評価した。

### 1) 低血糖

BIAsp-1598 試験におけるすべての低血糖の全期間 (28 週間) における発現頻度は、Mix70 群 90.3% (130/144 例) 1425 件、Mix30 群 88.2% (127/144 例) 1594 件であり、両群間に大きな違いは認められなかった。低血糖の分類別発現頻度についても、投与群間で特記すべき違いは認められなかった。一方、発現頻度にやや違いがみられたすべての夜間 (23:00~6:00) 低血糖の分類別発現頻度は、表 22 のとおりであった。



表 22 すべての夜間 (23:00~6:00) 低血糖の分類別発現頻度

低血糖の分類	期間	Mix70 群				Mix30 群			
被験者数 (安全性解析対象)		144				144			
被験者数 (投与後 16 週以降)		138				136			
すべての夜間低血糖	全期間	27.8	(40)	93	1.23	47.2	(68)	240	3.21
	0~16 週	22.2	(32)	60	1.36	37.5	(54)	148	3.41
	16~28 週	12.3	(17)	33	1.05	30.1	(41)	92	2.93
重大な低血糖	全期間	0.7	(1)	1	0.01	1.4	(2)	2	0.03
	0~16 週	0.7	(1)	1	0.02	0.7	(1)	1	0.02
	16~28 週	0.0	(0)	0	0.00	0.7	(1)	1	0.03
重大でない低血糖	全期間	13.2	(19)	29	0.38	25.0	(36)	103	1.38
	0~16 週	9.0	(13)	21	0.48	19.4	(28)	53	1.22
	16~28 週	5.8	(8)	8	0.25	14.0	(19)	50	1.59
低血糖症状	全期間	16.0	(23)	45	0.59	25.0	(36)	83	1.11
	0~16 週	12.5	(18)	26	0.59	19.4	(28)	58	1.33
	16~28 週	5.8	(8)	19	0.60	11.8	(16)	25	0.80
生化学的低血糖	全期間	6.3	(9)	18	0.24	18.1	(26)	52	0.69
	0~16 週	4.2	(6)	12	0.27	12.5	(18)	36	0.83
	16~28 週	2.9	(4)	6	0.19	10.3	(14)	16	0.51

発現頻度% (発現例数) 発現件数、曝露期間 1 年 (=360 日) あたりの発現件数 (件/人・年)

すべての夜間低血糖の全期間 (28週間) における発現頻度は、Mix70群で27.8 % (40/144例) 93 件、Mix30群で47.2 % (68/144例) 240件、曝露期間1年間あたりの低血糖の発現件数は、Mix70群で1.23件/人・年及びMix30群で3.21件/人・年と、Mix70群で低値であった。重大でない低血糖、低血糖症状、生化学的低血糖の曝露期間1年あたりの低血糖発現件数においても同様に、Mix70群の方がMix30群よりも低値であった。

なお、BIAsp-1598 試験では、Mix70 群のうち投与後 16 週に夕食直前投与製剤を Mix30 に切り替えられた例が 66.7 % (96/144 例) と半数以上を占めていたことから、Mix70 群を 70-70-70 群と 70-70-30 群に分けた結果を表 23 に示す。

表 23 投与方法別の低血糖の発現頻度

低血糖の分類	期間	Mix30 群				70-70-70 群*				70-70-30 群*			
被験者数 (安全性解析対象)		144				48				96			
被験者数 (投与後 16 週以降)		136				42				96			
すべての低血糖	全期間	88.2	(127)	1594	21.29	90.3	(130)	1425	18.84				
	0~16 週	79.2	(114)	958	22.05	82.6	(119)	869	19.66				
	16~28 週	75.7	(103)	636	20.24	57.1	(24)	105	10.92	75.0	(72)	451	20.66
重大な低血糖	全期間	2.1	(3)	4	0.05	0.7	(1)	1	0.01				
	0~16 週	0.7	(1)	1	0.02	0.7	(1)	1	0.02				
	16~28 週	1.5	(2)	3	0.10	0.0	(0)	0	0.00	0.0	(0)	0	0.00
重大でない低血糖	全期間	54.2	(78)	612	8.17	55.6	(80)	439	5.80				
	0~16 週	44.4	(64)	324	7.46	47.2	(68)	251	5.68				
	16~28 週	38.2	(52)	288	9.16	23.8	(10)	29	3.02	47.9	(46)	159	7.28
低血糖症状	全期間	57.6	(83)	447	5.97	61.1	(88)	494	6.53				
	0~16 週	54.2	(78)	286	6.58	51.4	(74)	315	7.13				
	16~28 週	33.8	(46)	161	5.12	31.0	(13)	38	3.95	41.7	(40)	141	6.46
生化学的低血糖	全期間	63.2	(91)	531	7.09	63.2	(91)	491	6.49				
	0~16 週	52.1	(75)	347	7.99	53.5	(77)	302	6.83				
	16~28 週	47.8	(65)	184	5.85	26.2	(11)	38	3.95	37.5	(36)	151	6.92
すべての夜間低血糖 (23:00~6:00)	全期間	47.2	(68)	240	3.21	27.8	(40)	93	1.23				
	0~16 週	37.5	(54)	148	3.41	22.2	(32)	60	1.36				
	16~28 週	30.1	(41)	92	2.93	14.3	(6)	18	1.87	11.5	(11)	15	0.69

発現頻度% (発現例数) 発現件数、曝露期間 1 年 (=360 日) あたりの発現件数 (件/人・年)

\*Mix30 に切り替えられた後の 16~28 週についてのみ、70-70-70 群と 70-70-30 群の発現頻度を分けて示した

16～28週において、70-70-30群では70-70-70群と比較して低血糖の発現頻度が高値であったが、0～16週と比較して発現頻度が上昇することはなかった。また、70-70-30群の夜間低血糖は、投与後16週から投与後28週において発現頻度が上昇することはなかった。

以上より機構は、Mix70を食直前に3回投与した場合と、Mix70を朝食及び昼食直前に投与し、夕食直前にMix30を投与した場合のいずれの方法においても、Mix30を朝食及び夕食直前に投与した場合と比較して低血糖の発現が問題となる可能性は低いと考える。

## 2) アレルギー反応に関連した事象

BIAsp-1598 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 24 のとおりであった。

表 24 アレルギー反応に関連した有害事象の発現頻度

器官別大分類	Mix70 群			Mix30 群		
被験者数	144			144		
アレルギー反応に関連した有害事象	16.0	(23)	25	12.5	(18)	22
胃腸障害	6.3	(9)	10	6.9	(10)	13
下痢	2.8	(4)	4	2.8	(4)	7
悪心	2.1	(3)	3	0.7	(1)	1
上腹部痛	0.7	(1)	1	1.4	(2)	2
腹痛	0.7	(1)	1	0.7	(1)	1
嘔吐	0.7	(1)	1	0.7	(1)	1
下腹部痛	0.0	(0)	0	0.7	(1)	1
皮膚および皮下組織障害	5.6	(8)	8	4.2	(6)	6
湿疹	2.1	(3)	3	0.7	(1)	1
発疹	2.1	(3)	3	0.7	(1)	1
蕁麻疹	0.7	(1)	1	0.7	(1)	1
接触性皮膚炎	0.7	(1)	1	0.0	(0)	0
そう痒症	0.0	(0)	0	0.7	(1)	1
皮膚炎	0.0	(0)	0	0.7	(1)	1
皮膚剥脱	0.0	(0)	0	0.7	(1)	1
免疫系障害	2.8	(4)	4	0.0	(0)	0
季節性アレルギー	2.8	(4)	4	0.0	(0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1.4	(2)	2	0.7	(1)	1
喘息	0.7	(1)	1	0.7	(1)	1
アレルギー性鼻炎	0.7	(1)	1	0.0	(0)	0
全身障害および投与局所様態	0.7	(1)	1	0.7	(1)	1
浮腫	0.7	(1)	1	0.0	(0)	0
発熱	0.0	(0)	0	0.7	(1)	1
眼障害	0.0	(0)	0	0.7	(1)	1
アレルギー性結膜炎	0.0	(0)	0	0.7	(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、Mix70群で16.0 % (23/144例) 25件、Mix30群で12.5 % (18/144例) 22件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、注射部位に関する有害事象は、投与後16週までにMix70群で1.4 % (2/144例) 2件（注射部位紅斑（軽度）及び注射部位蕁麻疹（軽度））認められ、注射部位蕁麻疹については副作用と判定された。投与後16週以降では、Mix30群で0.7 % (1/144例) 1件（注射部位硬結（軽度））認

められ、副作用と判定された。

以上より機構は、Mix30と比較して、Mix70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。

### 3) 抗インスリン抗体 [IAsp抗体：IAsp特異抗体及びIAsp-HI (ヒトインスリン) 交叉抗体]

BIAsp-1598試験におけるラジオイムノアッセイ法による抗インスリン抗体の測定結果の推移を表25に示す。IAsp特異抗体に関しては、Mix70群及びMix30群とも平均値及び中央値に特記すべき変動はみられなかった。IAsp-HI交叉抗体価の平均値及び中央値は、両群ともベースラインから投与後16週にかけて上昇したが、投与後16週以降、Mix70群では平均値及び中央値がやや低下し、Mix30群では、平均値及び中央値がやや上昇したものの、その程度はベースラインから投与後16週までと比較して小さかった。

表 25 IAsp 抗体の推移

抗体の種類	投与群	基礎統計量	ベースライン	投与後 16 週 (LOCF)	投与後 28 週 (LOCF)
IAsp 特異抗体 (%)	Mix70 群	症例数	144	141	143
		平均値 (中央値)	2.953 (1.230)	2.786 (1.100)	2.830 (1.130)
		SD	4.369	4.604	5.524
	Mix30 群	症例数	142	140	142
		平均値 (中央値)	2.139 (0.700)	2.223 (0.835)	2.168 (0.760)
		SD	4.717	4.699	4.608
IAsp-HI 交叉抗体 (%)	Mix70 群	症例数	144	141	143
		平均値 (中央値)	14.574 (5.375)	16.922 (8.040)	16.409 (7.190)
		SD	18.535	20.082	19.796
	Mix30 群	症例数	142	140	142
		平均値 (中央値)	13.726 (4.765)	19.841 (10.465)	20.759 (13.350)
		SD	18.510	21.504	21.512

IAsp特異抗体及びIAsp-HI交叉抗体の変化量とHbA<sub>1c</sub>値の変化量は、投与後16週及び投与後28週のいずれの時点においても、Mix70群及びMix30群ともに明らかな関連はみられなかった。抗体が20%以上上昇した例は、IAsp特異抗体ではMix70群で1例、IAsp-HI交叉抗体では、Mix70群で11.8% (17/144例)、Mix30群で13.9% (20/144例)であった。個々の例について検討したところ、Mix30群の2例について、HbA<sub>1c</sub>の上昇及びインスリン投与量の増加と抗体上昇との関連が否定できないと考えられたが、Mix70群については特段問題となる症例は認められなかった。

以上より機構は、Mix30と比較して、Mix70において抗インスリン抗体の発現が増加する可能性は低いと考える。

### 4) 長期投与時の安全性について

機構は、BIAsp-1598試験の投与期間は28週間であり、日本人にMix70を28週間以上投与した成績がないことから、日本人におけるMix70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。二相性製剤を含めたIAsp製剤の長期安全性について、Mix30

は投与期間を48週間とした国内第Ⅲ相臨床試験（BIAsp-1353）、X14はANA/DCD/054試験（24週間の投与完了後に延長試験として最長144週まで継続）においてそれぞれ検討されており、低血糖以外の有害事象に関してIAspを含有する各製剤間で発現頻度及び有害事象の内容、臨床検査やバイタルサイン等に問題となるような違いはみられなかった。Mix70についてはBIAsp-1598試験において、対照薬（Mix30）と特記すべき違いはみられなかった。また、インスリンアナログ製剤においては抗体産生について検討することが重要であるが、中間型画分をより多く含有するMix30を代表製剤として長期投与した際の抗体産生を検討することで、Mix70の抗体産生についても説明できると考える。Mix30のBIAsp-1353試験においては、IAsp特異抗体及びHI特異抗体に関しては、48週間の投与において特記すべき変動はみられず、IAsp-HI交叉抗体に関しては、Mix30投与群で投与後24週にかけて上昇し、その後低下したが、抗体価の上昇とHbA<sub>1c</sub>の変化量あるいは1日総インスリン投与量の変化量に明らかな関連は認められず、抗体の上昇が血糖コントロールあるいはインスリン投与量に影響を与えるとは考えられなかった。以上の臨床試験成績に加え、既存のIAsp製剤であるMix30及びX14の市販後の安全性情報も収集されており、これまでに特記すべき報告は得られていない。

機構は、Mix70を長期間投与しても既存のインスリン製剤よりも問題となるような事象が発現する可能性は低いと考え、回答を了承した。

#### （４）効能・効果について

申請者は、Mix70の効能・効果をX14等のIAspを有効成分とする製剤を含めて他のインスリン製剤と同様に「インスリン療法が適応となる糖尿病」としている。

機構は、Mix70の国内臨床試験に1型糖尿病患者を対象とした試験が含まれていないことについて、以下のように考える。1型糖尿病患者におけるインスリン治療はBasal-Bolus療法が基本となり、Mix70が必要となる患者は多くはないと考えるが、インスリン療法においては個々の患者の状況に応じてインスリン製剤の選択や投与量の調節がなされるものであり、また、低血糖の発現に十分留意して使用されることについては1型糖尿病患者と2型糖尿病患者で同様と考えられることから、1型糖尿病患者に対するMix70の使用を制限する必要はないと考える。以上より、Mix70の効能・効果を「インスリン療法が適応となる糖尿病」とすることに特段の問題はないと考える。

#### （５）用法・用量について

##### 1) 用法について

BIAsp-1598試験では、Mix70の用法は1日3回毎食直前投与とされ、投与後16週におけるHbA<sub>1c</sub>値について、対照群として設定されたMix30の1日2回投与に対する非劣性が示されたこと、朝食後120分血糖値及び昼食後・夕食後の血糖値の低下が認められたこと（表16及び図1）、安全性プロファイルについては両群で同様であり、低血糖の発現リスクがMix30の1日2回投与よりも高まるとは考えられなかったこと等から、当該用法における有効性及び安全性は示されていると考えており、用法・用量においてMix70の通常用法を毎食直前としたことは妥当と考える。

一方、当該試験において投与後 16 週の時点で朝食前血糖が 130 mg/dL を超えているために夕食直前投与製剤を Mix30 に変更した例が 66.7% (96/144 例) を占めていたことから、臨床現場では、Mix70 は Mix30 と組み合わせて使用される可能性があると考えられる。機構は、Mix70 の 1 日 3 回（朝・昼・夕）食直前投与以外の用法について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。インスリン治療については、個々の患者により、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、食習慣及び生活習慣が異なるため、患者によっては Mix70 を Mix30 等、他のインスリン製剤と組み合わせて使用する可能性が考えられる。夕食直前投与製剤を Mix30 に変更する基準に関しては、担当医師が個々の患者の目標とする朝食前血糖値、さらに他の測定点（特に夕食後から夜間）における血糖値及び低血糖発現等の医学的所見を考慮し、総合的に判断することが適切であるとする。

機構は、以下のように考える。インスリン製剤については個々の患者の状況に応じて、種類・投与回数・投与量・投与時間等の調節が行われている。したがって、Mix70 の毎食直前投与によっても朝食前空腹時血糖値が高い場合には夕食前を Mix30 に変更することが治療選択肢になるとする申請者の説明は理解できる。また、BIAsp-1598 試験では、投与後 16 週の時点で 66.7% (96/144 例) が夕食直前投与製剤を Mix30 に変更し、その後 12 週間（投与後 28 週まで）の投与がなされ、安全性について現時点で特段の問題は確認されていないことから、個々の患者の治療に際して必要に応じて Mix70 を Mix30 と組み合わせて使用することについては、現時点で特段否定するものではないと考える。

なお、このような他のインスリン製剤との併用については、臨床試験の具体的な成績も含め、臨床現場に資材等で情報提供を行う必要があると考える。

## 2) 他のインスリン製剤からの変更時の用量について

機構は、以下のように考える。

BIAsp-1598 試験における Mix70 の初期用量は、前治療である 1 日 1 回又は 2 回投与のインスリン製剤の 1 日総投与量と同量を 3 回（朝食直前、昼食直前及び夕食直前）に均等に分割した用量とされた。その結果、前治療からの切り替え初期（Mix70 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ず、有効性も示されたことから、臨床現場において Mix70 の投与を開始する際、前治療のインスリン製剤の 1 日総投与量に基づいて Mix70 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、Mix70 の添付文書（案）において、他のインスリン製剤から Mix70 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ため、用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ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。以上より、Mix70 の申請用法・用量について特段の問題はないと考えるが、他のインスリン製剤からの変更時の用量については、医療機関向けの資材等を用いて臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## **(6) 製造販売後調査について**

機構は、Mix70 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。既に IAsp 製剤である X14 と Mix30 製剤を上市しており、また、臨床試験における Mix70 の安全性プロファイルは Mix30 と同様であったこと等から、Mix70 の投与によって新たに生じる安全性上のリスクは低いと考える。以上より、現時点では Mix70 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、Mix70 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、Mix70 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するが、専門協議の議論を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

## **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機構の判断**

### **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（5.3.4.1.1、5.3.4.2.2 及び 5.3.5.1.1.1）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投与期間の一部で割り付けられた対照薬を投与すべきところを誤って割り付けられていない被験薬を交付していた症例が認められたが、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、Mix70 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 3 日

### I. 申請品目

[ 販 売 名 ]	①ノボラピッド 70 ミックス注 ペンフィル、②ノボラピッド 70 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 19 年 12 月 26 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、用法及び用量について

BIAsp-1598 試験の評価を中心に、提出された資料に基づき、インスリン療法が適応となる糖尿病に対する 1 日 3 回食直前投与による Mix70 の有効性及び安全性は示されたとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、Mix70 の通常の用法を毎食直前とすること、臨床現場では、必要に応じて Mix70 が Mix30 と組み合わせて使用される可能性があるが、臨床試験における具体的な成績等を含め、医療機関向け資材等で適切に情報提供を行うことにより、組み合わせによる使用方法についても現時点で受け入れ可能と考えるとした機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、医療現場に対する適切な情報提供及び注意喚起を行うために、切り替え前のインスリンの種類及び投与量を基にした Mix70 の開始用量に関する情報、低血糖の回避及び適切な血糖値のモニタリングに有用な情報、他のインスリン製剤と併用する場合の情報提供、1 型糖尿病などの基礎インスリン分泌が低下した症例に使用する際の注意点に関する医療機関向け資材を検討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。Mix70 の開始用量に関する情報については、開発段階で得られている知見として、製品情報概要等の医療機関向け資材に BIAsp-1598 試験成績を記載し、それに基づく情報を提供する。また、一般的にインスリン製剤を変更する場合には用量の調整が必要になることがあり、添付文書の使用上の注意にその旨記載されている。この点についても医療機関向け資材において注意喚起を行う。

低血糖の回避及び適切な血糖値のモニタリングに有用な情報については、BIAsp-1598 試験にお

けるMix70及びMix30の両製剤の低血糖発現時間の比較検討結果が有用な情報と考えられることから、当該情報について、製品情報概要の臨床試験成績の項において記載し、情報を提供する。

他のインスリン製剤と併用する場合の情報提供については、BIAsp-1598試験において投与後16週以降に夕食直前投与製剤をMix30に切り替えることとした条件及び実際に切り替えた例数や、切り替えた群及び切り替えなかった群における血糖値の日内の変動、低血糖発現状況等の結果を要約し、医療機関向け資料に記載することで情報を提供する。

1型糖尿病患者等、基礎インスリン分泌の低下した症例に使用する際の注意点については、本剤の1日3回投与法は推奨されず、Basal-Bolus療法や中間型／持効型インスリン製剤の追加を検討すべきと考えるため、このような事例について医療機関より問い合わせを受けた際には、これらの適切なインスリン治療を推奨する予定である。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、用法・用量について、他の混合型インスリン製剤の記載との整合性を図ることが適切との専門委員の意見を踏まえ、本剤の用法について「毎食直前」から「1日3回毎食直前」とするよう申請者に求めた。

申請者は当該変更を行う旨回答したことから、機構は、回答を了承した。

## 2. 製造販売後の調査について

Mix70の製造販売後調査は実施せず、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とした申請者の対応について、機構は、Mix70の安全性プロファイルは、既承認製剤であるMix30をはじめとするIAsp製剤と同様であることが臨床試験成績等から認められると考えることから、Mix70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判断した。

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。本申請品目は、既承認医薬品であるノボラピッド注に対する新用量及び剤形追加医薬品に当たることから、本剤の再審査期間はノボラピッド注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。

### 【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7:3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2～20単位を1日3回毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、他の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。

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7:3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2～20単位を1日3回毎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、他の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。