

審査報告書

平成 21 年 6 月 30 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ヒューマログミックス 50 注カート、②ヒューマログミックス 50 注キット、③ヒューマログミックス 50 注ミリオペン
[一 般 名]	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	①②平成 20 年 3 月 31 日 ③平成 20 年 4 月 9 日
[剤形・含量]	①1 カートリッジ (3 mL) 又は②③1 キット (3 mL) 中にインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を 300 単位含む注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[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 6 月 30 日

- [販 売 名] ①ヒューマログミックス 50 注カート、②ヒューマログミックス 50 注キット、③ヒューマログミックス 50 注ミリオペン
- [一 般 名] インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] ①②平成 20 年 3 月 31 日
③平成 20 年 4 月 9 日
- [特 記 事 項] なし
- [審 査 結 果]

提出された資料から、本剤 1 日 3 回投与を可能とする用法・用量の変更に対す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

(変更なし)

【用法・用量】

本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロを 50:50 の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では 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。ときに投与回数を増減することができるが、その場合においても本剤は食直前に投与する。なお、1 日 1 回投与の時は朝食直前に皮下注射する。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 21 年 5 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ヒューマログミックス 50 注カート、②ヒューマログミックス 50 注キット、③ヒューマログミックス 50 注ミリオペン
[一 般 名]	インスリン リスプロ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	①②平成 20 年 3 月 31 日 ③平成 20 年 4 月 9 日
[剤形・含量]	①1 カートリッジ (3 mL) 又は②③1 キット (3 mL) 中にインスリン リスプロ (遺伝子組換え) を 300 単位含む注射剤
[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]	①～③ 本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロを 50:50 の割合で含有する混合製剤である。通常、成人では 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。 <u>ときに投与回数を増減することができるが、その場合においても本剤は食直前に投与する。</u> なお、1 日 1 回投与の時は朝食直前に皮下注射する。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。
[特記事項]	なし (下線部追加)

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

ヒューマログミックス 50 注カート、同キット及び同ミリオペン (以下、「本剤」) は、有効成分として超速効型ヒトインスリンアナログであるインスリン リスプロ (遺伝子組換え) (以下、「リスプロ」) 及びリスプロにプロタミンを添加し作用を持続化させた中間型リスプロ (Neutral Protaminc Lispro. 以下、「NPL」) を 50:50 の割合で混合した水性懸濁注射剤である。本邦においては、本剤のうちカート及びキットは 2003 年 3 月に、ミリオペンは 2008 年 3 月に「インスリン療法が適応となる糖尿病」を効能・効果として承認されている。また、用法・用量は「……通常、成人では、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 回投与の時は朝食直前に皮下注射する。……」とされている。

糖尿病におけるインスリン療法においては、病態や血糖コントロール状態に応じて様々な治療方法が選択されている。強化インスリン療法は、生理的なインスリン分泌動態を再現する有効な治療方法と考えられる一方、複数製剤の使用、頻回の血糖値自己測定とそれに応じたインスリン量の調節、頻回のインスリン注射等煩雑な点がある。持効型インスリンアナログ製剤の1日1回投与の場合は、注射回数は少ないものの、製剤の特徴から食後血糖コントロールは十分ではない。さらに、本剤も含めた超速効型と中間型のインスリンアナログの混合製剤の1日2回投与による治療は、強化インスリン療法よりも少ない注射回数、単一製剤の使用等の利便性から広く用いられているが、昼食後高血糖の抑制が十分にできない場合がある。以上のように臨床現場で用いられているインスリン療法にはそれぞれに利点と問題点がある。

本剤の1日3回毎食直前投与は、生理的なインスリン分泌動態を再現しうると考えられること、食後高血糖の抑制が期待できること、単一製剤を用いる利便性等から、有用な治療法であるとされ、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、用法・用量に係る承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本剤は海外において、2009年5月現在、83カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

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>

本申請において新たに実施された試験はなく、既承認時に提出された、日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.1：F3Z-JE-M03H試験）の成績が再度提出された。また、本試験成績を用いた薬物動態シミュレーションにより、1日3回反復投与時の血清中濃度推移が検討された。その他、F3Z-MC-IOOI試験において、食事負荷試験によるインスリン濃度が検討された。

1) 臨床薬理試験（5.3.3.1：試験番号 F3Z-JE-M03H<19■■年■■月～19■■年■■月>）

日本人健康成人男性（日標症例数10例、各群6例（重複有り））を対象に、リスプロ単剤¹、リスプロ混合-75²、本剤、リスプロ混合-25、NPL製剤単回皮下投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、釣り合い型不完備ブロック配置による無作為化非盲検3期クロスオーバー試

¹ リスプロのみの超速効型製剤。

² リスプロ及びNPLの混合製剤。数値はリスプロの混合比（百分率での値）を示す。以下、リスプロ混合-25も同じ。なお、本剤はリスプロ混合-50に相当する。

験が国内にて実施された。(試験デザイン及び安全性は「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 1) 臨床薬理試験」の項参照)。

薬物動態について、単回投与時の血清中インスリンの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。NPL 製剤を除く各製剤では、投与後速やかな血清中インスリン濃度の上昇が認められ、 T_{max} の平均値は 50~52.5 分と各製剤で同様であったが、NPL 製剤の T_{max} の平均値は 97.5 分であった。 C_{max} 及び AUC_{0-5} は、各製剤の可溶性リスプロの NPL 製剤成分に対する比 (リスプロ混合比) の上昇に伴って増加した。

表 1 単回投与時の血清中インスリンの薬物動態パラメータ

製剤	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng·min /mL)	AUC_{0-5} (ng·min /mL)	AUC_{5-12} (ng·min /mL)	T_{max} (min)
リスプロ単剤	7.95±1.46	1118.56±87.05	1020.89±76.24	97.67±32.02	50.0±12.2
リスプロ混合-75	7.14±1.77	971.57±78.37	815.83±65.15	155.73±31.98	50.0±7.8
本剤	4.49±1.10	803.55±71.05	603.75±76.75	199.80±52.46	52.5±8.2
リスプロ混合-25	2.53±0.53	641.13±119.46	404.09±78.31	237.04±48.61	52.5±18.4
NPL 製剤	1.07±0.32	461.79±69.53	232.87±46.23	228.92±30.73	97.5±64.2

平均値±標準偏差。 C_{max} : 最高血清中濃度、 AUC_{0-12} 、 AUC_{0-5} 、 AUC_{5-12} : 0~12 時間、0~5 時間、5~12 時間までの血清中濃度時間曲線下面積、 T_{max} : 最高血清中濃度到達時間

薬力学について、単回投与時の薬力学パラメータは表 2 のとおりであった。NPL 製剤を除く各製剤では、 TR_{max} の平均値は 150~173 分であったが、NPL 製剤では 254 分と他の製剤に比して延長し、投与後 3~9 時間までのグルコース注入率はほぼ一定であった。各製剤の最大グルコース注入率及び投与後 5 時間までの累積グルコース注入量は、各製剤のリスプロ混合比の増加に従って増加する傾向を示した。また、血清中 C ペプチド濃度は、各製剤投与直後から 4 時間まで低下する傾向を示したが、観察期間内で大きな経時変化はみられなかった。

表 2 単回投与時の薬力学パラメータ

製剤	R_{max} (mg/min/kg)	$G_{tot0-12}$ (g/kg)	G_{tot0-5} (g/kg)	$G_{tot5-12}$ (g/kg)	TR_{max} (min)
リスプロ単剤	8.99±1.14	2.28±0.26	1.85±0.14	0.42±0.14	155.0±25.3
リスプロ混合-75	8.59±1.44	2.56±0.77	1.76±0.33	0.80±0.46	150.0±58.7
本剤	7.90±1.93	2.64±0.61	1.62±0.38	1.01±0.33	173.3±35.2
リスプロ混合-25	6.21±1.27	2.45±0.55	1.20±0.24	1.25±0.36	155.0±58.5
NPL 製剤	4.08±1.31	1.84±0.70	0.69±0.26	1.15±0.45	254.2±106.8

平均値±標準偏差。 R_{max} : 最大グルコース注入率、 $G_{tot0-12}$ 、 G_{tot0-5} 、 $G_{tot5-12}$: 0~12 時間、0~5 時間、5~12 時間までの累積グルコース注入量、 TR_{max} : 最大グルコース注入率到達時間

本試験成績に基づき、本剤、リスプロ混合-25、NPL 製剤及びリスプロを 1 日 3 回投与したときの薬物動態シミュレーション (ソフトウェア: WinNonlin, Ver 5.0.1) を実施し、投与 1 日目と 5 日目のインスリン濃度について以下の 3 項目の検討を行った。

非糖尿病患者のインスリン分泌動態との比較については、他の製剤と比較して、本剤の 1 日 3 回 (0.3 U/kg/回) 投与で得られるプロファイルが非糖尿病患者における基礎分泌及び食後の追加分泌の日内変動と最も類似していた (Polonsky KS, *et al.*, *J Clin Invest.* 1988; 81: 442-448)。

本剤の 1 日 3 回投与と強化インスリン療法との比較については、本剤の 1 日 3 回 (0.3 U/kg/回) 投与により、1 日投与量 0.9 U/kg/日にてリスプロ+NPL 製剤の比を 6:4 及び 5:5 としたときと同様の安定した基礎分泌補充が可能であり、追加インスリン投与後において、強化インスリン療法と同程度の C_{max} 及び T_{max} が得られた (Cheng AYY & Zinman B, *Joslin's Diabetes Mellitus*,

14th ed. 2005; 659-670、Polonsky KS, *et al.*, *N Engl J Med.* 1988; 318: 1231-1239)。

本剤の1日2回投与と3回投与との比較については、1日投与量0.9 U/kg/日とした本剤の1日2回投与(朝:夕=2:1)と3回投与を比較したとき、血清中基礎インスリン濃度は同程度であったが、朝食後及び昼食後のインスリン濃度推移は異なり、2回投与では昼食後において追加分泌の補充はできていなかった(清野弘明、糖尿病ケア 2007; 4 (12) :1158-1163)。

2) 海外市販後臨床試験(5.3.5.1.4.1:試験番号 F3Z-MC-IOOI<2003年12月~2005年9月> 公表論文: Robbins DC, *et al.*, *Clin Ther.* 2007; 29: 2349-2364)

F3Z-MC-IOOI 試験の対象者(試験全体のデザイン、本剤の有効性及び安全性は「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 2) 海外市販後臨床試験」を参照)から無作為に抽出された2型糖尿病患者を対象に、2回の食事負荷試験が実施された。初回の試験は、治験薬の投与前、リスプロ混合-25+メトホルミン併用療法による導入期間の終了2~10日前に、2回目の試験は、治験薬による治療期間の終了(投与開始後24±1週)2~10日前に行った。総投与例数は本剤群29例、グラルギン群27例であり、そのうち、プロトコルに基づいた食事負荷試験を完了したのは本剤群25例、グラルギン群21例であった。食事負荷試験(2回目)における血清中総インスリン濃度は、表3のとおりであった。

表3 食事負荷試験(2回目)における血清中総インスリン濃度(pM)

	0時間後	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後	6時間後	8時間後	エンドポイント
本剤群	162.68±82.75 n=25	440.36±135.90 n=25	410.72±123.94 n=25	328.76±125.02 n=25	243.24±120.85 n=25	163.84±106.77 n=25	140.92±87.99 n=24	139.96±86.27 n=25
グラルギン群	156.00±94.71 n=21	243.81±120.98 n=21	255.35±118.01 n=20	270.90±101.17 n=21	221.95±106.53 n=21	172.62±84.29 n=21	144.15±76.50 n=20	147.76±76.38 n=21

平均値±標準偏差 1 pM=0.166 µU/mL

以上より、申請者は、本剤の1日3回投与により、正常な内因性インスリン分泌と同様なプロファイルを得るうえで最適とされている強化インスリン療法と同様の血清中濃度推移が予測され、1日2回投与との比較において、血清中基礎インスリン濃度は同程度であることが示唆されたと説明した。

<審査の概略>

機構は、本剤1日3回反復投与時の実測データがあれば、当該データと薬物動態シミュレーションの比較を行い、血清中インスリン濃度推移の面から申請用法について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。海外市販後臨床試験(F3Z-MC-IOOI試験:以下、「IOOI試験」)において、高脂肪食摂取後のインスリン濃度推移を検討した(試験デザインは「(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要 2) 海外市販後臨床試験」の項参照)。食事負荷試験(2回目)において、本剤を1日3回反復投与された群(MMM群)に該当する被験者の血清中インスリン濃度は、投与1時間後に最高濃度(71 µU/mL)に達した後、6時間後には投与前値まで低下し、健康人の内因性インスリン分泌動態(Polonsky KS, *et al.*, *J Clin Invest.* 1988; 81:

442-448)と同様であると考えられた。本試験の主要評価項目である HbA_{1c} 値はベースラインで 7.82 %、第 5 回 (投与開始後 12±1 週) 及び 7 回 (投与開始後 24±1 週) 来院時で 7.14 及び 7.13 %であり、1 日 3 回反復投与により良好な血糖コントロールが示された。以上より、本剤 1 日 3 回投与はインスリン分泌不全状態の患者に対する補充療法として意義があると考えられる。なお、被験者の選定条件やリスプロの投与条件などの試験条件が異なることから、IOOI 試験により得られた実測データと F3Z-JE-M03H 試験に基づき予測した反復投与時のインスリン濃度の比較は行わなかった。

機構は、F3Z-JE-M03H 試験より、リスプロと NPL を 50 : 50 の割合で混合した本剤の薬物動態及び薬力学プロファイルは示されていると判断した。また、インスリン療法において個々の患者の血糖コントロール状況に応じてインスリンの投与量が調節されるという点では国内外に相違はないと考えること、リスプロ製剤 (本剤、リスプロ混合-25、ヒューマログ N 注) が当初申請された際の審査において、日本人とコーカシアンとの間でリスプロ製剤の薬物動態及び薬力学的特性に類似性が認められるとされている (ヒューマログ N 注カート他の審査報告書 (平成 15 年 2 月 12 日)) こと、IOOI 試験における血清中インスリン濃度と非糖尿病患者の内因性インスリン分泌動態との比較結果や本剤の HbA_{1c} 値の改善効果を踏まえると、本剤の用法として 1 日 3 回投与を加えることに大きな問題はないと判断した。

(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>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人健康成人男子を対象とする臨床薬理試験 1 試験 (F3Z-JE-M03H 試験) 及び外国人を対象とする海外市販後臨床試験 1 試験 (F3Z-MC-IOOI 試験、以下、「IOOI 試験」) の成績が提出された。また、参考資料として、国内市販後特別調査 (PV02、PV03) 等が提出された。

1) 臨床薬理試験 (5.3.3.1 : 試験番号 F3Z-JE-M03H <19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 10 例、各群 6 例 (重複有り)) を対象に、リスプロ単剤、リスプロ混合-75、本剤、リスプロ混合-25、NPL 製剤単回皮下投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、釣り合い型不完備ブロック配置による無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各群とも各製剤をインスリンとして 0.3 U/kg、10 時間以上の絶食後の朝の空腹時に単回皮下投与することとされた。なお、2 回目、3 回目投与の際には、1 回目と同一投与量が皮下投与された。

総投与例数のべ 30 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。(薬物動態は「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 1) 臨床薬理試験」の項を参照)

安全性について、いずれの製剤においても有害事象は認められなかった。

2) 海外市販後臨床試験 (5.3.5.1.4.1: 試験番号 F3Z-MC-IOOI <2003 年 12 月～2005 年 9 月> 公表論文: Robbins DC, *et al.*, *Clin Ther.* 2007; 29 (11) : 2349-2364)

外国人 2 型糖尿病患者³ (目標症例数 320 例、本剤群 160 例、グラルギン群 160 例) を対象に、リスプロ混合製剤 1 日 3 回投与 (以下、「TID」) 時の有効性及び安全性を検討するため、グラルギン 1 日 1 回投与 (以下、「QD」) による治療を対照とした、無作為化非盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、リスプロ混合-25 (1 日 2 回投与 (以下、「BID」)) 及びメトホルミン (1000～2000mg/日の最大耐容量とされた) を 6±2 週間事前に投与した後、無作為割付がなされ、メトホルミン BID 1000～2000 mg/日 (治験薬投与開始時の用量に固定) に加えて、本剤毎食前 TID 又はグラルギンを就寝前 QD 皮下投与とされた。本剤群は、空腹時血糖値及び食後 120 分血糖値を指標に、グラルギン群は、空腹時血糖値を指標にインスリンの用量を調節することとされ、空腹時血糖値の目標値は 120 mg/dL 未満、食後 120 分血糖値の目標値は 144 mg/dL 未満とされた。なお本剤群の患者で早朝空腹時の血糖目標値 (120 mg/dL 未満) を達成するために、必要な場合は夕食前の本剤投与の代わりにリスプロ混合-25 を用いること (以下、本剤毎食前 TID 群を「MMM 群」、夕食前の投与をリスプロ混合-25 に代えた群を「MML 群」)⁴とされ、投与期間は 24±1 週間とされた。

総投与症例数 315 例 (MMM 群 104 例、MML 群 53 例、グラルギン群 158 例) が FAS (Full analysis set) とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である最終観察時の HbA_{1c} 値のベースライン (治験薬投与開始時) からの変化量を表 4 に示す。MMM+MML 群ではグラルギン群に比して、最終観察時の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量が有意な低下を示した (p<0.001、治療群及び実施国を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。

表 4 最終観察時の HbA_{1c} 値 (%)

投与群	ベースライン (平均値±SD)	最終観察時 (平均値±SD)	ベースライン からの変化量 (平均値±SD)	調整した ベースライン からの変化量* (最小二乗平均±SE)	調整した ベースライン からの変化量の差と 95%信頼区間*	p 値*
MMM+MML 群 (n=152**)	7.78±0.914	7.07±0.927	-0.72±0.886	-0.68±0.066	-0.41 (-0.58, -0.23)	p<0.001
グラルギン群 (n=149**)	7.83±1.035	7.48±1.026	-0.35±0.913	-0.27±0.068		

SD: 標準偏差、SE: 標準誤差

*: 治療群及び実施国を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析

** : 治験薬投与開始後、一度も HbA_{1c} 値を観測できなかった症例が FAS から除外されている

副次評価項目のうち、最終観察時における血糖値の推移を図 1、血糖値及び 1 日総インスリン投与量を表 5 に示す。

³ 主な組み入れ基準は、年齢 35～75 歳、HbA_{1c} 値 6.5%以上 11%以下、本試験組み入れ直前 3 ヶ月以上、メトホルミン又はスルホニル尿素薬、もしくは、それに加えて 1 日 1 回又は 2 回のインスリン製剤を併用している患者

⁴ 変更は第 2 回来院 (治験薬開始時) 後 4 週間以内に決定し、変更後の再変更は認めない。

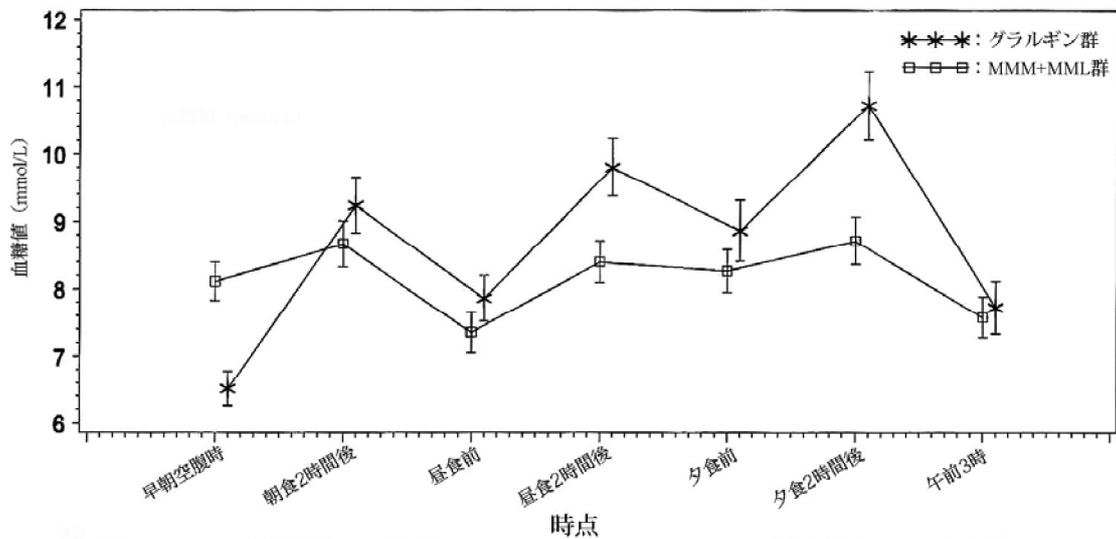


図 1 最終観察時における血糖値の推移 (平均値±95%信頼区間) (1 mmol/L = 18.0 mg/dL)

表 5 血糖値 (早朝空腹時平均、毎食前平均、毎食後 2 時間平均)及び 1 日総インスリン投与量

投与群	ベースライン (平均値±SD)	最終観察時 (平均値±SD)	ベースラインからの変化量 (平均値±SD)	調整したベースラインからの変化量* (最小二乗平均±SE)	調整したベースラインからの変化量の差と 95%信頼区間*	p値
早朝空腹時平均血糖値 (mmol/L)						
MMM+MML 群 (n=153**)	8.71±1.809	8.12±1.814	-0.58±1.990	-0.44±0.134	1.483 (1.129, 1.836)	p<0.001
ガラルギン群 (n=149**)	8.46±1.982	6.52±1.611	-1.94±1.937	-1.93±0.138		
毎食前平均血糖値 (mmol/L)						
MMM+MML 群 (n=153**)	8.64±1.800	7.92±1.536	-0.71±1.949	-0.66±0.133	0.170 (-0.180, 0.520)	p=0.340
ガラルギン群 (n=149**)	8.69±1.911	7.75±1.822	-0.94±1.901	-0.83±0.137		
毎食後 2 時間平均血糖値 (mg/dL)						
MMM+MML 群 (n=153**)	185.15±37.61	154.85±28.25	30.36±38.52	-29.20±2.85	-24.76 (-32.26, -17.27)	p<0.001
ガラルギン群 (n=149**)	185.15±45.63	178.64±43.38	-6.52±45.33	-4.43±2.92		
1 日総インスリン総投与量 (U/kg/日)						
MMM+MML 群 (n=153**)	0.59±0.290	0.72±0.331	0.14±0.207	0.14±0.017	0.110 (0.065, 0.155)	p<0.001
ガラルギン群 (n=149**)	0.58±0.262	0.61±0.315	0.03±0.189	0.02±0.018		

SD: 標準偏差, SE: 標準誤差 単位は申請資料のものを引用 (1 mmol/L = 18.0 mg/dL)

*: 治療群及び実施国を固定効果、ベースラインの値をそれぞれ共変量とした共分散分析

** : 治験薬投与開始後、一度も各評価項目を観測できなかった症例が FAS から除外されている

安全性について、有害事象の発現頻度は、MMM+MML 群で 70.7 % (111/157 例) 344 件、ガラルギン群で 60.1 % (95/158 例) 244 件であった。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、MMM+MML 群で 4.5 % (7/157 例) 11 件、ガラルギン群で 2.5 % (4/158 例) 4 件であった。また、いずれかの群で 2 例以上発現した副作用は、MMM+MML 群の下痢、頭痛 (各 2 例)、ガラルギン群の注射部位疼痛 (2 例) であった。いずれかの群で発現頻度が 5 % を超えた有害事象を表 6 に示す。

表 6 いずれかの群で発現頻度が 5%を超えた有害事象

有害事象名	MMM+MML 群 例数 (発現頻度)	グラルギン群 例数 (発現頻度)
鼻咽頭炎	14 (8.9)	11 (7.0)
上気道感染	14 (8.9)	11 (7.0)
四肢痛	9 (5.7)	5 (3.2)
関節痛	8 (5.1)	4 (2.5)
背部痛	9 (5.7)	3 (1.9)
下痢	10 (6.4)	9 (5.7)
頭痛	10 (6.4)	10 (6.3)
C-反応性蛋白増加	9 (5.7)	10 (6.3)

重篤な有害事象は MMM+MML 群で 11 例 22 件 (褥瘡性潰瘍 2 例 3 件、皮膚潰瘍 1 例 2 件、低血糖症⁵ 1 例 2 件、胃腸炎、胆石症、骨髓炎、末梢性浮腫、形質細胞腫、心不全、高血圧、心筋梗塞、心筋虚血、呼吸不全、心房細動、発熱、単神経炎、胸痛、硝子体出血各 1 件)、グラルギン群で 5 例 10 件 (気管支炎 2 例 3 件、腎機能不全、低血糖症、無力症、十二指腸潰瘍、胃腸出血、メレナ、高血圧性クリーゼ各 1 件) 認められ、グラルギン群の低血糖症は因果関係ありとされた。死亡例はなかった。有害事象による投与中止例は MMM+MML 群に 5 例 (気管支炎、顔面不全麻痺、頭痛、形質細胞腫、低血糖症)、グラルギン群に 1 例 (腎機能不全) 認められ、頭痛は因果関係ありとされたが、低血糖症については被験者のプロトコル不遵守によるものとして因果関係なしと判断された。

なお、本試験で発現した低血糖に関しては、別途集計されており、評価時期ごとの低血糖発現頻度を表 7 に示す。

表 7 評価時期ごとの 30 日あたりの低血糖発現頻度

投与群	ベース ライン	第 2~3 回 来院	第 3~4 回 来院	第 4~5 回 来院	第 5~6 回 来院	第 6~7 回 来院	最終観察時
MMM+MML 群	57/157 例 (36.3%)	40/156 例 (25.6%)	46/155 例 (29.7%)	44/151 例 (29.1%)	43/148 例 (29.1%)	44/146 例 (30.1%)	45/156 例 (28.8%)
うち MMM 群	28/104 例 (26.9%)	12/103 例 (11.7%)	17/102 例 (16.7%)	18/99 例 (18.2%)	18/96 例 (18.8%)	17/94 例 (18.1%)	18/103 例 (17.5%)
うち MML 群	29/53 例 (54.7%)	28/53 例 (52.8%)	29/53 例 (54.7%)	26/52 例 (50.0%)	25/52 例 (48.1%)	27/52 例 (51.9%)	27/53 例 (50.9%)
グラルギン群	57/158 例 (36.1%)	41/158 例 (25.9%)	38/156 例 (24.4%)	37/150 例 (24.7%)	26/142 例 (18.3%)	26/138 例 (18.8%)	28/158 例 (17.7%)

第 2~7 回来院は、それぞれ治験薬投与第 0、4+1、8+1、12+1、16+1、24+1 週に相当。

3) 国内市販後特別調査 (5.3.6.1 : 試験番号 PV02<2005 年 3 月~2006 年 12 月>) <参考資料>

インスリン療法が適応となる糖尿病患者 (目標症例数 300 例) のうち、特別な背景を有する患者集団 (①腎機能障害を有する患者、②肝機能障害を有する患者、③胃排出遅延を有する自律神経障害患者) における本剤、ヒューマログミックス 25 注 (カート・キット) 及びヒューマログ N 注 (カート・キット) の使用実態下での安全性及び有効性を確認することを目的として市販後特別調査が行われた。

登録例 706 例から、安全性解析対象集団の症例除外基準に抵触した症例 (7 例) を除外し、開始時から最終観察時まで本剤のみを使用し 1 日の投与回数を変更しなかった 185 例 (QD 群

⁵ 低血糖に伴う兆候及び症状を患者自身又は第三者が認めた場合、あるいは血糖値が 63 mg/dL 以下の場合。

8 例、BID 群 78 例、TID 群 99 例) が本申請における安全性解析対象例とされ、そのうち 2 型糖尿病患者は 175 例 (QD 群 7 例、BID 群 75 例、TID 群 93 例) であった。また、登録例から除外された上記の 7 例に加えて、有効性解析対象集団から症例除外基準に抵触した症例 (79 例) を除き、開始時から最終観察時まで本剤のみを使用し 1 日の投与回数を変更しなかった患者 162 例 (QD 群 8 例、BID 群 68 例、TID 群 86 例) が本申請における有効性解析症例とされ、そのうち 2 型糖尿病患者は 154 例 (QD 群 7 例、BID 群 66 例、TID 群 81 例) であった。観察期間は 36 週間とされた。

有効性について、2 型糖尿病患者における開始時の HbA_{1c} 値 (平均値±標準偏差) は QD 群 8.59±1.55 %、BID 群 8.33±1.39 %、TID 群 8.70±1.76 % であり、最終観察時ではそれぞれ 7.27±0.48 %、7.61±1.51 %、7.55±1.30 % であった。

安全性について、2 型糖尿病患者における有害事象の発現頻度は、QD 群 57.1 % (4/7 例) 7 件、BID 群 29.3 % (22/75 例) 29 件、TID 群 10.8 % (10/93 例) 13 件であった。低血糖症の発現頻度は、QD 群 42.9 % (3/7 例)、BID 群 21.3 % (16/75 例)、TID 群 6.5 % (6/93 例) であった。

4) 国内市販後特別調査 (5.3.6.1 : 試験番号 PV03 <2005 年 3 月~2006 年 1 月>) <参考資料>

インスリン療法が適応となる糖尿病患者のうち新たに本剤で治療を開始する患者 (目標症例数 125 例) における本剤、ヒューマログミックス 25 注 (カート・キット) 及びヒューマログ N 注 (カート・キット) の使用実態下での抗体価の推移、安全性及び有効性を確認することを目的として市販後特別調査が行われた。

登録例 328 例から、安全性解析対象集団の症例除外基準に抵触した症例 (8 例) を除外し、開始時から最終観察時まで本剤のみを使用し 1 日の投与回数を変更しなかった 69 例 (QD 群 0 例、BID 群 30 例、TID 群 39 例) が本申請における安全性解析対象例とされ、そのうち 2 型糖尿病患者は 66 例 (QD 群 0 例、BID 群 29 例、TID 群 37 例) であった。また、登録例から除外された上記の 8 例に加えて、有効性解析対象集団から症例除外基準に抵触した症例 (36 例) を除き、開始時から最終観察時まで本剤のみを使用し 1 日の投与回数を変更しなかった 66 例 (QD 群 0 例、BID 群 28 例、TID 群 38 例) が本申請における有効性解析症例とされ、そのうち 2 型糖尿病患者は 63 例 (QD 群 0 例、BID 群 27 例、TID 群 36 例) であった。観察期間は 24 週間とされた。

有効性について、2 型糖尿病患者における開始時の HbA_{1c} 値 (平均値±標準偏差) は BID 群 9.20±2.03 %、TID 群 8.77±1.72 % であり、最終観察時ではそれぞれ 7.57±1.49 %、7.74±1.30 % であった。

安全性について、2 型糖尿病患者における有害事象の発現頻度は、BID 群 24.1 % (7/29 例) 7 件、TID 群 5.4 % (2/37 例) 2 件であった。低血糖症の発現頻度は、BID 群 13.8 % (4/29 例)、TID 群 5.4 % (2/37 例) であった。インスリン抗体、リスプロ抗体、インスリン-リスプロ交叉抗体について、抗体価の異常変動は認められなかった。

＜審査の概略＞

(1) 臨床的位置づけについて

機構は本剤 TID の臨床的位置づけについて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤 BID 又は TID の対象となる 2 型糖尿病患者は、食事療法及び運動療法に加えて、SU 剤を含む経口血糖降下薬もしくはインスリンの QD を行っても良好な血糖コントロールが得られない患者と想定する。自社の調査⁶によれば、現在 BID は最も多く用いられているインスリン投与方法であり、既承認時の資料において上述の対象患者に対して一定の有効性が証明されているが、昼食後高血糖の抑制については、必ずしも十分ではない場合があった。本剤 BID において、昼食後又は夕食前の高血糖状態を改善することを考えた場合、朝食前のインスリン投与量を増量するしかなく、これは昼食前又は夕食前の低血糖のリスクを増加させることにつながる。しかし、TID へ変更する場合には、低血糖のリスクを増加させずにインスリンの増量と良好な血糖コントロールの達成が可能となる。そのため、昼食後高血糖のために良好な血糖コントロールが得られない患者が本剤 TID の対象となる。実際に本剤の市販後調査では TID 群における低血糖発現頻度は BID 群と比較して低いとの結果が得られている。また、BID から TID への変更に際して患者に求められるのは、昼食前に追加投与することであり、他の投与方法への変更に比して良好な患者コンプライアンスも期待される。

機構は、本剤 BID によっても昼食後高血糖のために良好な血糖コントロールが得られない患者にとって、本剤 TID がより良好な血糖コントロールの獲得のための選択肢の一つとなりうると判断し、申請者の回答を了承した。

(2) TID の用法を追加するための臨床試験デザインについて

機構は、TID の用法を追加するための主な評価資料として提出された IOOI 試験の試験デザインの妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。IOOI 試験の主要目的は本剤 TID とグラルギン QD の比較ではあるものの、その試験デザインはリスプロ混合-25 BID からの切り替えであることから、リスプロ製剤の承認時に海外臨床試験成績の外挿が可能であると判断された経緯も踏まえ、日本人における本剤 TID の安全性及び有効性を評価できると判断した。本試験は、併用されたメトホルミンの用量が、海外における承認用量に即したもので、日本ではこれより低い用量が承認用量とされているが、同一被験者内では導入期も含めて治療期間中のメトホルミンの用法・用量を変更しないこととされていることから、本剤の評価におけるメトホルミンの影響は最小限であると考えられる。今回の申請では、メトホルミンとの併用試験である IOOI 試験成績を評価資料としたが、本剤 TID とメトホルミンを含めた経口血糖降下薬との併用を推奨するものではない。現行の本剤の添付文書に、メトホルミンは併用注意に該当する薬剤であることが記載されているが、本試験においては、その併用下においても本剤 TID 特有の有害事象は無

⁶ ヒューマログミックス 50 注処方状況把握調査（実施期間：20■■年■■月■■日～■■日）

かったことから、本剤 TID の安全性は確保されると考える。

機構は、以下のように考える。本剤 TID を、既承認用法 (BID) と同列に通常推奨される用法の一つとすることを企図する場合は、両者を直接比較した試験成績が必要になると考える。IOOI 試験は、本剤 TID と BID を直接比較した試験デザインではなく、本試験により本剤 TID の安全性及び有効性を本剤 BID と比較することは困難であると考え。したがって、TID と BID の用法を通常推奨される用法として同列に取り扱うことは困難と考える。しかしながら、IOOI 試験の成績から本剤 TID をグラルギンと比較した成績に基づき、本剤 TID についてインスリン療法の一つの選択肢として臨床的意義は評価できると考えられることから、それに基づいた検討を行うこととした。

(3) 本剤 TID の有効性について

機構は、IOOI 試験では空腹時血糖値が 120 mg/dL 以上の場合は夕食前の本剤をリスプロ混合-25 に変更が可能とされ、MMM 群より MML 群の方が HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量が大きかったことを踏まえ、本剤単独の TID が有用と考えられる患者について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。MMM 療法と MML 療法はともに食後血糖のコントロールに主眼をおいた頻回注射療法であり、強化インスリン療法と比較して 1 日の注射回数が少ないことは共通している。夕食前に同単位数を投与した場合、MML 療法ではより多くの基礎インスリンの補充が可能であり、MMM 療法ではより多くの追加インスリンの補充が可能となる点が相違点である。最終評価時における両群の HbA_{1c} 値を表 8 に示す。HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量は MML 群の方が大きいものの、最終観察時の HbA_{1c} 値に明らかな差は見られなかった。なお本試験では血糖値の目標値 (空腹時血糖値及び食後 120 分血糖値) を設定したため、ベースライン HbA_{1c} 値の差の影響は存在すると考える。1 日総インスリン投与量は MML 群の方が多かった (MMM 群 : 0.69±0.31 U/kg/日、MML 群 : 0.79±0.36 U/kg/日)。

表 8 IOOI 試験における HbA_{1c} 値 (%)

	ベースライン (平均値±SD)	最終観察時 (平均値±SD)	ベースラインからの変化量 (平均値±SD)
MMM+MML 群 (n=152)	7.78±0.91	7.07±0.93	-0.72±0.89
MMM 群 (n=100)	7.75±0.88	7.08±0.92	-0.67±0.84
MML 群 (n=52)	7.85±0.97	7.04±0.95	-0.81±0.98

SD : 標準偏差

このように、IOOI 試験は空腹時血糖の目標値を達成できない場合に MMM 療法を MML 療法に切り替えたもので、MML 群となった患者は、基礎インスリン分泌不全の進行のために MMM 療法では基礎インスリンの補充が十分でなく、良好な空腹時血糖の達成が困難であったと考える。すなわち、MMM 療法は基礎インスリン分泌不全を伴うものの、その程度は重篤でない症例に対して最も適していると推察される。

機構は、以下のように考える。本剤は既に承認されているインスリン製剤であり、その薬理

作用プロファイルから本剤 BID では昼食後血糖のコントロールが不十分な場合に、昼食前に本剤の投与を追加することで昼食後血糖が低下することは当然と考える。また、リスプロ製剤が当初申請された際の審査においては、リスプロの薬物動態及び薬力学的特性について、日本人とコーカシアンとの間で類似性が認められるとしており（ヒューマログ N 注カート他の審査報告書（平成 15 年 2 月 12 日））、コーカシアンの比率が全体の 64.1%を占めている IOOI 試験の結果は、本剤 TID の日本人における有効性を検討する際の参考データになり得ると考える。また本剤 TID とグラルギン QD との有効性を比較することは可能と考える。IOOI 試験においては、グラルギン群が対照ではあるものの MMM+MML 群はグラルギン群に対して HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量について優越性が示され、MMM 群においても、MMM+MML 群と同様に HbA_{1c} 値のベースラインからの低下が認められていること、また国内市販後特別調査（PV02、PV03）の結果から本剤 TID 投与の実態が日本の臨床現場にはすでに存在し、それにより最終観察時の HbA_{1c} 値のベースラインから低下が認められたこと等から、本剤 TID により臨床的意義のある血糖降下作用は期待できると考え、回答を了承した。

(4) 安全性について

低血糖について

機構は本剤 TID により低血糖が発現しやすい時間帯があるか説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。IOOI 試験における夜間低血糖発現頻度について MMM+MML 群とグラルギン群を比較すると、最終観察時点において、MMM+MML 群が 10.9%、グラルギン群が 12.0%と有意な差はなかった。また夜間低血糖発現頻度を MMM 群と MML 群を比較した場合は、最終観察時点で MML 群の 24.5%に対して MMM 群は 3.9%と有意に低い結果が得られた。一方、30 日あたりの低血糖発現率⁷においては、MMM 群が 0.31、グラルギン群が 0.28 であった。従って、IOOI 試験におけるグラルギンとの比較ではあるが、本剤 TID で低血糖が発現しやすい時間帯としては、夜間でなく日中と考えられる。なお、IOOI 試験の結果で、30 日あたりの低血糖発現率は、MMM 群でベースラインの 0.49 から治験薬投与期間中を通じて高くなることはなく、最終観察時点においては 0.31 と低下した。また国内市販後特別調査（PV02、PV03）においても本剤の TID で低血糖発現頻度が BID と比較して高くなることはなかった。

機構は、本剤 TID による低血糖の発現頻度について、IOOI 試験の MMM 群においてベースラインと治験薬投与期間とで明らかな変化が認められなかったこと、最終観察時点における夜間低血糖の発現頻度はグラルギン（12.0%）に比べて低かったことから、本剤 TID については低血糖について特段の問題はないと判断し、申請者の回答を了承した。

(5) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。前述の通り、本申請において評価資料とされた IOOI 試験は、

⁷ 30 日あたりの低血糖の発現回数

本剤 TID と既承認の用法・用量である BID とを比較できる試験デザインではない。その一方、インスリン製剤は、個々の患者の状態に応じて投与量及び投与方法を調節する薬剤であることを踏まえ、提出された臨床試験成績及び調査結果を評価すると、本剤 TID により良好な血糖コントロールが得られる患者層が存在すると考えることは可能である。また、TID を避けるべき安全上の懸念もみられない。さらに、国内市販後特別調査（PV02、PV03）の結果から本剤 TID が日本の臨床現場において一定程度使用されていることも勘案すると、本剤の用法としては BID が原則ではあるものの、必要に応じて TID とすることは否定されるものではない。

したがって、用法・用量についてはときに投与回数を増減することができる旨を記載することで TID を選択可能とし、本剤 TID により恩恵を受けられる患者層への柔軟な対応を行うことは差し支えないと考える。また、本申請において評価資料とされた試験においても本剤の投与は食直前であること、さらに本剤の薬物動態試験の結果を踏まえると、投与回数が増えた場合であっても本剤の投与時期については既承認の用法・用量と同様に、食直前に投与することが適切と考える。

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

既承認時に提出された国内臨床試験（5.3.3.1.1）及び外国市販後臨床試験（5.3.5.1.4.1）に基づき、新たに試験を実施することなく申請が行われたため、GCP 実地調査は実施されていない。

Ⅳ. 総合評価

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に対してときに 1 日 3 回食直前投与を可能とする記述を用法・用量に記すことは可能と判断する。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の新たな用法・用量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 6 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ヒューマログミックス 50 注カート、②ヒューマログミックス 50 注キット、③ヒューマログミックス 50 注ミリオペン
[一 般 名]	インスリン リスプロ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	①②平成 20 年 3 月 31 日 ③平成 20 年 4 月 9 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. 臨床試験デザインについて

機構は、本剤 TID を、既承認用法 (BID) と同列に通常推奨される用法の一つとすることを企図する場合は、原則として両者を直接比較した試験成績が必要と考えた。評価資料とされた IOOI 試験は、本剤 TID とグラルギン (QD) の比較であり、本剤 TID と BID を直接比較した試験デザインではないことから、TID と BID の用法を通常推奨される用法として同列に取り扱うことは困難と考える。しかしながら、IOOI 試験の結果に基づき、本剤 TID について、インスリン療法の選択肢の一つとしての臨床的意義を評価することは可能と判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より IOOI 試験は本剤 TID と BID を直接比較した臨床試験ではなく、TID を推奨する根拠として十分ではないが、本剤は既承認のインスリン製剤であり、国内の臨床現場での使用経験もある程度蓄積されていること、また、提出された臨床試験成績は、本剤の特性から予測される結果に基本的に一致していること等から、今回の申請にあたり提出された試験成績等に基づき本剤 TID について評価することは妥当であるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

2. 有効性及び安全性について

機構は、有効性について、IOOI 試験においては、HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量について本剤 MMM+MML 群のグラルギン群に対する優越性が示され、本剤 MMM 群について

も、同様に HbA_{1c} 値のベースラインからの低下が認められていること、また国内市販後特別調査 (PV02、PV03) の結果から、本剤 TID が国内の臨床現場において既に実施されており、最終観察時の HbA_{1c} 値がベースラインから低下する傾向が認められたこと等から、本剤 TID により臨床的意義のある血糖降下作用は期待できると考えた。

また機構は、安全性について、IOOI 試験並びに PV02 及び PV03 の結果から、低血糖等について、IOOI 試験におけるグラルギン群や、PV02 及び PV03 における本剤 BID と比較して、本剤 TID において特筆すべき問題はなかったことから、本剤 TID において安全性が問題となる可能性は低いと考えた。

この機構の判断は、提出された試験成績等及び専門委員の臨床経験等から勘案して概ね妥当であるとされ、専門委員より支持された。

3. 用法・用量について

機構は、本剤 TID により良好な血糖コントロールが得られる患者層が存在すると考えられること、TID を避けるべき安全上の懸念もみられないこと、PV02、PV03 の結果から本剤 TID が国内の臨床現場において一定程度使用されていることも勘案すると、本剤の用法・用量としては BID が原則ではあるものの、必要に応じて TID とすることを否定するものではないと考えた。そのため、用法・用量についてはときに投与回数を増減することができる旨を記載することで TID を選択可能とし、本剤 TID により良好な血糖コントロールが期待できる患者層への柔軟な対応を行うことは差し支えないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。さらに専門委員からは、IOOI 試験成績を添付文書に記載して情報提供すべきとの意見が出された。

以上を踏まえ機構は、IOOI 試験成績を添付文書に記載して情報提供するよう申請者に求めたところ、申請者より添付文書の「臨床成績 2. 外国臨床試験成績」の項に IOOI 試験成績を追記する旨の回答がなされたため、機構は、これを了承した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

(変更なし)

【用法・用量】

本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロを 50:50 の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では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。ときに投与回数を増減することができるが、その場合においても本剤は食直前に投与する。なお、1日1回投与の時は朝食直前に皮下注射する。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常1日4～80単位である。

(下線部追加)