

## 審査報告書

平成 24 年 5 月 10 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]	ノボラピッド注 100 単位/mL
[一 般 名]	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 11 日
[剤形・含量]	1 バイアル (10 mL) 中にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 1000 単位含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品、(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 24 年 5 月 10 日

[販 売 名] ノボラピッド注 100 単位/mL  
[一 般 名] インスリン アスパルト (遺伝子組換え)  
[申 請 者 名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 11 日  
[審査結果]

提出された資料から、本剤の静脈内注射（持続静脈内注入含む）及び筋肉内注射に対する安全性は許容可能と考える。本剤は糖尿病昏睡時等における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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] 本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。  
通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4～100 単位である。  
必要に応じ静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。  
(点線部削除、実線部追加)

## 審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 13 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ノボラピッド注 100 単位/mL
[一 般 名]	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 11 日
[剤形・含量]	1 バイアル (10 mL) 中にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 1000 単位含有する注射剤
[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]	<u>本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。</u> 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が、 <u>持続型インスリン製剤と併用することがある。</u> なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、 <u>持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4~100 単位である。糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。</u> (点線部削除、実線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 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

ノボラピッド注 100 単位/mL (以下、「本剤」) は、有効成分として速効型インスリンアナログであるインスリン アスパルト (遺伝子組換え、以下、「本薬」) を含有する製剤である。

糖尿病のインスリン治療は通常、皮下注射により行われるが、糖尿病ケトアシドーシス及び高血糖高浸透昏睡の治療、糖尿病患者の外科手術時及び経静脈栄養時の血糖管理等のインスリンの速やかな作用発現が必要となる場合は、速効型ヒトインスリンが静脈内注射 (持続静脈内注入含む、以下同様) で使用されることがある。現在使用されているインスリン製剤は、ヒトインスリン製剤よりもインスリンアナログ製剤が世界的な主流となっており、ヒトインスリン製剤からインスリンアナログ製剤への切り替えが進んでいる。一方、国内において静脈内注射及び筋肉内注射は速効型ヒトインスリン製剤では承認されているのに対し、超速効型インスリンアナログ製剤では承認されていないため、速効型ヒトインスリンバイアル製剤の代替品とし

て使用できるよう、申請者は静脈内注射及び筋肉内注射を追加するための本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において本剤は、欧州で2003年6月、米国で2005年10月に静脈内注射の用法追加の承認を取得している。なお、筋肉内注射に関しては、海外では本剤のみならず速効型ヒトインスリン製剤においても承認されていない。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請において、持続静脈内注入する場合に用いる輸液と混合した場合の安定性試験成績のみ提出された。なお、製剤自体の変更はない。

#### 製剤

##### 製剤の安定性試験

3種の輸液（生理食塩液、5%グルコース溶液、10%グルコース溶液+40 mmol/L 塩化カリウム）に本剤及び速効型ヒトインスリン製剤をそれぞれ3つの異なる濃度（0.05、0.2、1.0 単位/mL）で混合し、本剤と混合したものは18～22℃、速効型ヒトインスリン製剤と混合したものは18～21℃で24時間保存された。試験項目は、有効成分の回収率及びpHとされた。その結果、両薬剤ともに回収率は5%グルコース溶液中で最も低い傾向を示し、また、輸液バッグへの吸着の程度が最も高く、混合したインスリン濃度が高いほど輸液のpHも高い傾向がみられたが、室温（18～22℃）で24時間放置した時、0.05～1.0 単位/mLの濃度範囲において速効型ヒトインスリンと同程度に本剤は安定であると判断された。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、本剤と3種の輸液（生理食塩液、5%グルコース溶液、10%グルコース溶液+40 mmol/L 塩化カリウム）を混合することに特段の問題はなく、添付文書（案）において情報提供することにも問題はないと考える。

## 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、既承認製剤の製造販売承認申請時に提出された効力を裏付ける試験の成績が再度提出された。

#### 効力を裏付ける試験

##### 正常ブタにおける血糖降下作用（4.2.1.1.1）

一晚絶食させた雌性ブタ（5例）に、本薬及び速効型ヒトインスリン（各0.025 単位/kg）が単回静脈内投与された。その結果、いずれも同様の血糖値推移を示し、最大作用発現時の

血糖値、最大血糖降下度、最大作用発現時間及び投与 100 分後までの血糖値推移曲線上面積（いずれも平均値±標準偏差）は、本薬及び速効型ヒトインスリンでそれぞれ 2.65±0.44 及び 2.69±0.29 mmol/L、2.15±0.36 及び 2.23±0.15 mmol/L、16.8±2 及び 18.6±3 min、71±27 及び 65±12 mmol/L・min であり、有意な差は認められなかった。

#### <審査の概略>

機構は、本薬の効力を裏付ける試験の成績については、既承認製剤の審査において評価済であり、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、既承認製剤の製造販売承認申請時に提出された薬物動態試験の成績が再度提出された。血漿中の本薬濃度及び対照に用いたヒトインスリン濃度は、ヒトインスリン ラジオイムノアッセイ法（Pharmacia Insulin RIA 100、定量下限 10 pmol/L）により測定され、本薬濃度は測定値を Michaelis-Menten 式で変換することにより算出された。

##### 吸収（4.2.2.2.1～4.2.2.2.4）

ラット（雌雄各 6 例/群）、イヌ（雌雄各 3 例/群）及びブタ（雌 5 例/群）に本薬及び速効型ヒトインスリンを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。ラット（雌雄各 3 例）に本薬の <sup>125</sup>I 標識体 1.0 単位/kg を単回静脈内投与したときの本薬の平均血漿中濃度から求めた AUC<sub>0-2h</sub> は 79984（雄）及び 87524（雌） pmol・min/L、t<sub>1/2</sub> は 9 min（雌雄）、t<sub>max</sub> は 2 min（雌雄）、V<sub>z</sub>（分布容積）は 0.954（雄）及び 0.938（雌） L/kg、CL は 75（雄）及び 69（雌） mL/min/kg であった。

表 1 単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (単位 /kg)	MRT <sup>a)</sup> (min)		t <sub>1/2</sub> (min)		AUC <sup>b)</sup> (pmol・min/L)		V <sub>ss</sub> (L/kg)		CL (mL/min/kg)	
		本薬	HI	本薬	HI	本薬	HI	本薬	HI	本薬	HI
ラット	0.5	13	16	12	15	48170	34960	0.94	1.65	60	79
	1.0	16	16	12	10	85483	77873	1.24	1.35	67	74
	2.0	14	15	12	14	267370	197709	0.69	1.08	44	58
イヌ	0.05	41±7	40±9	15±4	12±5	5084±1254	7540±2736	2.84±0.88	2.05±1.14	55±14	41±13
	0.1	29±9	33±16	14±2	16±7	9800±1603	11385±5078	2.04±0.49	2.11±1.04	58±12	52±19
	0.2	19±3	23±11	11±2	13±6	23872±9781	31477±19703	1.25±0.71	1.57±1.84	55±19	48±24
ブタ	0.025	—	—	4.5 [3.85, 5.4]	2.9 [2.02, 5.3]	3153±951	3583±1877	0.343±0.126	0.232±0.116	51±15	52±25

平均値±標準偏差、ラットのデータは各用量の雌雄それぞれの平均血漿中濃度曲線から求めた PK パラメータの平均値、ブタの t<sub>1/2</sub> は調和平均 [95 %信頼区間]、—：算出せず、HI：速効型ヒトインスリン

MRT：平均滞留時間、t<sub>1/2</sub>：半減期、AUC：血漿中濃度時間曲線下面積、V<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積、CL：全身クリアランス

a) ラット：MRT<sub>0-60 min</sub>、イヌ：MRT<sub>0-120 min</sub>

b) ラット：AUC<sub>0-60 min</sub>、イヌ：AUC<sub>0-120 min</sub>、ブタ：AUC<sub>0-21 min</sub>

#### <審査の概略>

機構は、本薬の薬物動態試験の成績については、既承認製剤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

#### <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、既承認製剤の製造販売承認申請時に提出された単回投与毒性試験の成績が再度提出された。

#### 単回投与毒性試験

##### 1) マウス単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.1)

雌雄 NMRI 系マウスに溶媒<sup>1</sup>、本剤 (62.5、250、1000 又は 4000 単位/kg) を単回静脈内投与したとき、4000 単位/kg の雌 1 例で低血糖が原因と考えられる死亡が認められた。その他に、対照群を含む全投与群で痙攣が認められた。

概略の致死量は、雄で 4000 単位/kg 以上、雌で 4000 単位/kg と判断された。

##### 2) ラット単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.2)

雌雄 SD ラットに溶媒<sup>1</sup>、本剤 (62.5、250、1000 又は 4000 単位/kg) を単回静脈内投与したとき、対照群及び本薬投与群で眼瞼下垂、痙攣、流涙が認められた。

概略の致死量は、4000 単位/kg 以上と判断された。

#### <審査の概略>

機構は、本薬の毒性試験の成績については、既承認製剤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。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績

#### <提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

### (ii) 臨床薬理試験の概要及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした薬物動態比較検討試験 (ANA-3877 試験) の成績が提出された。血清中の本薬及びヒトインスリン濃度の定量には ELISA 法が用いられ、定量下限はそれぞれ 10 及び 15 pmol/L であった。

---

<sup>1</sup> グリセロール、フェノール、m-クレゾール、リン酸水素二ナトリウム二水和物、塩化ナトリウムを含む。

### 薬物動態比較検討試験 (5.3.3.2 : ANA-3877 試験<2019年11月~12月>)

日本人1型糖尿病患者<sup>2</sup> (目標被験者数 : 持続静脈内注入6例、筋肉内注射6例) を対象に、本剤及び速効型ヒトインスリンの持続静脈内注入時又は筋肉内注射時の薬物動態を比較するため、各投与方法に対して無作為化非盲検2剤2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、持続静脈内注入時には2回の投与期間に本剤又は速効型ヒトインスリン<sup>3</sup>を240分まで持続静脈内注入とされ<sup>4</sup>、筋肉内注射時には2回の投与期間に本剤又は速効型ヒトインスリン 0.2 単位/kg を筋肉内注射とされた。各期の休薬期間は4~28日間とされた。

総投与例数13例 (持続静脈内注入7例、筋肉内注射6例) 全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた<sup>5</sup> (安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項を参照)。

持続静脈内注入後及び筋肉内注射後の薬物動態パラメータは表2及び表3のとおりであり、持続静脈内注入における主要評価項目であるCL<sub>ss</sub>の幾何平均値の比 (本剤/速効型ヒトインスリン) とその95 %信頼区間は1.046 [0.967, 1.132]、筋肉内注射における主要評価項目であるAUC<sub>0-480 min</sub>の幾何平均値の比 (本剤/速効型ヒトインスリン) とその95 %信頼区間は0.978 [0.825, 1.159] であった。

表2 持続静脈内注入後の薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	本剤	HI	本剤/HI
CL <sub>ss</sub> (L/h)	7	42.919	41.025	1.046 [0.967, 1.132]
t <sub>1/2</sub> (240-270 min) (h)	7	0.142	0.134	1.059 [0.914, 1.227]
t <sub>1/2</sub> (270 min-) (h)	6	0.900	1.213	0.741 [0.540, 1.019]
Vd <sub>ss</sub> (L)	6	211.484	215.210	0.983 [0.855, 1.129]
MRT <sub>240 min-inf</sub> (h)	6	5.087	5.348	0.951 [0.875, 1.034]
C <sub>ss</sub> (pmol/L)	7	671.820	702.841	0.956 [0.883, 1.034]

幾何平均値、HI : 速効型ヒトインスリン、本剤/HI : 幾何平均値の比 [95 %信頼区間]

CL<sub>ss</sub> : 定常状態 (投与開始後 180~240分、以下同様) におけるクリアランス、t<sub>1/2</sub> (240-270 min) : 投与開始後 240~270分 (投与終了後 0~30分) における半減期、t<sub>1/2</sub> (270 min-) : 投与開始後 270分以降 (投与終了後 30分以降) における半減期、Vd<sub>ss</sub> : 定常状態における分布容積、MRT<sub>240 min-inf</sub> : 投与後 240分~無限大時間までの平均滞留時間、C<sub>ss</sub> : 定常状態における血清中濃度

<sup>2</sup> スクリーニング時において糖尿病歴が12ヵ月以上及びBasalインスリンが0.3単位/kg/日以上、20~65歳の1型糖尿病患者で、BMI 18.0~28.0 kg/m<sup>2</sup>及びHbA1c 10.0 % (JDS値) 以下の者。

<sup>3</sup> いずれも400 m単位/mLになるよう生理食塩液で希釈。

<sup>4</sup> 最初の1分間は注入速度 3.56 m単位/kg/minで持続静脈内注入し、続く9分間は1分間隔で3.17、2.82、2.52、2.24、1.99、1.77、1.58、1.41、1.25 m単位/kg/minに調節した。その後、1.25 m単位/kg/minの一定速度で注入した。

<sup>5</sup> 持続静脈内注入終了後に1例の被験者で本剤投与後に偶発的過量投与 (脚注6を参照) により試験が中止されたため、1例の被験者が追加で組み入れられ、当該中止例と同じ投与順序に割り付けられた。治験薬投与を受けた13例全例が安全性解析対象及び最大の解析対象集団 (FAS) に含まれ、12例が試験を完了した。

表3 筋肉内注射後の薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	本剤	HI	本剤/HI
AUC <sub>0-480min</sub> (h・pmol/L)	6	1509.190	1543.517	0.978 [0.825, 1.159]
AUC <sub>0-inf</sub> (h・pmol/L)	6	1551.933	1721.844	0.901 [0.769, 1.056]
C <sub>max</sub> (pmol/L)	6	538.201	451.734	1.191 [0.557, 2.546]
t <sub>max</sub> (h)	6	1.222	2.542	-1.319 [-2.378, -0.261]
t <sub>1/2 (240 min)</sub> (h)	6	1.215	1.719	0.707 [0.482, 1.037]
MRT <sub>0-inf</sub> (h)	6	2.469	3.810	0.648 [0.482, 0.872]
CL/f (L/h)	6	48.637	43.837	1.109 [0.947, 1.300]
Vd/f (L)	6	85.275	108.697	0.785 [0.489, 1.259]

幾何平均値、HI：速効型ヒトインスリン、本剤/HI：幾何平均値の比 [95%信頼区間]、t<sub>max</sub>のみ平均値の差  
AUC<sub>0-480min</sub>：投与後0～480分における血清中濃度-時間推移曲線下面積、AUC<sub>0-inf</sub>：投与後0～無限大時間までの血清中濃度-時間推移曲線下面積、C<sub>max</sub>：最高血清中濃度、t<sub>max</sub>：最高血清中濃度到達時間、t<sub>1/2 (240 min)</sub>：投与後240分以降における半減期、MRT<sub>0-inf</sub>：投与後0～無限大時間までの平均滞留時間、CL/f：見かけのクリアランス、Vd/f：見かけの分布容積

### <審査の概略>

機構は、以下のように考える。ANA-3877試験の結果、筋肉内注射時の本剤のt<sub>max</sub>が速効型ヒトインスリンより約1.3時間短く、本剤の特徴（製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成するが、皮下注射後は体液による希釈に伴い、速効型ヒトインスリンよりも速やかに単量体へ解離し血中に移行）がこの結果に影響を及ぼした可能性が示唆されたものの、持続静脈内注入時及び筋肉内注射時に本剤と速効型ヒトインスリンとの間に臨床的に大きな問題となるような薬物動態の違いはないと考える。なお、静脈内注入時及び筋肉内注射時の安全性については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>」の項を参照）。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

安全性の評価資料として、日本人1型糖尿病患者を対象とした薬物動態比較検討試験（ANA-3877試験）の成績が提出された。

#### 薬物動態比較検討試験（5.3.3.2：ANA-3877試験<20●●年●●月～●●月>）

日本人1型糖尿病患者<sup>2</sup>（目標被験者数：持続静脈内注入6例、筋肉内注射6例）を対象に、本剤及び速効型ヒトインスリンの持続静脈内注入時又は筋肉内注射時の薬物動態を比較するため、各投与方法に対して無作為化非盲検2剤2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、持続静脈内注入時には2回の投与期間に本剤又は速効型ヒトインスリン<sup>3</sup>を240分まで持続静脈内注入とされ<sup>4</sup>、筋肉内注射時には2回の投与期間に本剤又は速効型ヒトインスリン0.2単位/kgを筋肉内注射とされた。各期の休薬期間は4～28日間とされた。

総投与例数13例（持続静脈内注入7例、筋肉内注射6例）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた<sup>5</sup>（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験の概要及び関連する分析法の概要」の項を参照）。

安全性について、有害事象は本剤の持続静脈内注入時の1例（偶発的過量投与<sup>6</sup>）に認められたのみであり、治験薬との因果関係は否定された。

低血糖は、本剤の持続静脈内注入時の1例、両薬剤の筋肉内注射時の各1例に認められたが、いずれも治験薬投与前に発現したものであり、治験薬投与による発現は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 静脈内注射時及び筋肉内注射時の安全性について

申請者は、以下のように説明している。ANA-3877試験における本剤の持続静脈内注入時及び筋肉内単回注射時の安全性は、速効型ヒトインスリンと同様に安全で忍容性も良好であった。筋肉内注射時の血清中濃度推移において、本剤の吸収及び消失が速効型ヒトインスリンと比べてわずかに速い傾向がみられたものの、筋肉内注射は緊急的な医療措置として医療従事者の管理下で適切な血糖値モニタリングを行いながら実施されるものであり、本剤の安全性上のリスクが速効型ヒトインスリンより高まることはないと考え。国内外の市販後に集積された本薬の静脈内注射時及び筋肉内注射時の自発報告（2011年7月31日まで）は、静脈内注射で38例66件、筋肉内注射で7例9件あり、このうち国内報告は静脈内注射による1例1件（白血球数減少）で、また、米国において静脈内注射による死亡例が1例（心臓カテーテル手術の際、ヘパリンと誤って本薬が投与された）認められている。以上のように、限られた報告数ではあるが、これまでのところ本剤の静脈内注射及び筋肉内注射において安全性上特筆すべき徴候は認められていない。

機構は、以下のように考える。本薬の国内外の自発報告における死亡例、重篤な低血糖、抗体関連の事象等について詳細を確認したが、特段の懸念は認められておらず、また、ANA-3877試験成績から本剤と速効型ヒトインスリンに安全性上の大きな違いはみられていないことから、医療従事者の管理下での本剤の静脈内注射時及び筋肉内注射時の安全性は許容可能と考える。

### (2) 用法・用量について

申請者は、静脈内注射及び筋肉内注射を用法に追加することの臨床的意義について、以下のように説明している。糖尿病ケトアシドーシスはインスリン作用の欠乏により生じる高度の代謝失調状態であり、治療の中心は輸液とインスリン投与による脱水、高浸透圧、アシドーシスの補正である。ケトン体合成を抑制するためにはインスリンの投与が必須であり、その場合はポンプでの持続静脈内注入又は一定時間ごとの筋肉内注射がよいとされ、高度の脱水により吸収が一定しないため皮下投与は通常行われない。高血糖高浸透圧昏睡におけるインスリン欠乏は糖尿病ケトアシドーシスほど著しくはないが、基本的な治療方針は糖尿病ケトアシドーシスと同様であり、インスリンの持続静脈内注入か一定時間ごとの筋肉内注射が推奨される。また、糖尿病患者における術後合併症の頻度は20～30%と高く、高血圧、虚血

<sup>6</sup> 過量投与の原因は、治験薬の注入に用いた STG<sup>®</sup>-22 のカテーテルの位置が治験薬注入終了後に偶発的にずれたことであり、その結果、血管内に治験薬（本剤）が流入した。

性変化、不整脈、肝、腎、肺機能の障害や、尿路感染、電解質異常を高頻度に合併している。これらの理由から、糖尿病患者の手術にあたっては、術前からの周到な準備と周術期における細やかな血糖管理が不可欠である。日常、経口血糖降下薬でコントロールされている患者においても、術前からはインスリン治療に変更し、術後安定してから経口血糖降下薬に戻すことが基本とされる。また、糖尿病患者に高カロリー輸液を行う際又は高カロリー輸液中に糖代謝異常を来した場合は、原則としてインスリン治療が行われる。輸液量が多くなる懸念がある場合はシリンジポンプを用い、多少輸液量が多くなってもよい場合は生理食塩液にインスリンを混和したものを高カロリー輸液とは別ルートから持続静脈内注入する方法での血糖コントロールが容易であるとされる（糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第4版 日本糖尿病学会編）。

速効型ヒトインスリンより速い本剤の作用発現は皮下注射時において発揮するものであり、持続静脈内注入時及び筋肉内注射時には薬物動態に大きな違いがないことがANA-3877試験において確認されている。現時点において、国内では静脈内注射及び筋肉内注射は速効型ヒトインスリン製剤でのみ承認されているが、インスリンアナログ製剤の使用が世界的に広まっていることを勘案すると、超速効型インスリンアナログ製剤においても速効型ヒトインスリン製剤と同様に静脈内注射及び筋肉内注射を可能とすることには臨床的意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績から、持続静脈内注入時及び筋肉内注射時の安全性について速効型ヒトインスリンと本剤との間に臨床的に大きな問題となるような違いは認められていないこと、今後速効型ヒトインスリン製剤から超速効型インスリンアナログ製剤への切り替えが進められた場合に、医療現場のインスリン治療に支障を来さないよう配慮する必要があると考えることから、本剤の用法に静脈内注射及び筋肉内注射を追加することは差し支えないと考える。しかしながら、医療現場において静脈内注射及び筋肉内注射は糖尿病昏睡時に限定して使用されているわけではないことから、手術時等も含め必要に応じて静脈内注射及び筋肉内注射が可能となるよう検討する必要があると考える。以上の点については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

### **(3) 製造販売後調査について**

申請者は、本剤に関する自発報告、文献・学会報告、海外情報等を注視し、必要に応じて追加の製造販売後監視計画を作成すると説明している。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績から、持続静脈内注入時及び筋肉内注射時において速効型ヒトインスリンと本剤の安全性に臨床的に大きな問題となるような違いは認められていないこと、本薬の国内外の自発報告において特段の懸念は認められていないことから、現時点では新たな製造販売後調査の実施は不要と考える。なお、海外において本剤及び速効型ヒトインスリン製剤の筋肉内注射は承認されていないこと、国内における速効型ヒトインスリン製剤の筋肉内注射での使用実績が不明であることも勘案すると、今後の国内外における本剤の情報を注視し、必要に応じて追加の製造販売後監視計画を作成する

との申請者の考えは適切と考える。以上の点については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

### 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

後日報告。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の静脈内注射及び筋肉内注射に対する安全性は許容可能と考える。本剤は糖尿病昏睡時等における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。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考える。

## 審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ノボラピッド注 100 単位/mL
[一 般 名]	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 11 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。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) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。提出された臨床試験成績から、持続静脈内注入時及び筋肉内注射時の安全性について速効型ヒトインスリンと本剤との間に臨床的に大きな問題となるような違いは認められていないこと、今後速効型ヒトインスリン製剤から超速効型インスリンアナログ製剤への切り替えが進められた場合に、医療現場のインスリン治療に支障を来さないよう配慮する必要があると考えることから、本剤の用法に静脈内注射及び筋肉内注射を追加することは差し支えないと考えた。しかしながら、医療現場において静脈内注射及び筋肉内注射は糖尿病昏睡時に限定して使用されているわけではないことから、手術時等も含め必要に応じて静脈内注射及び筋肉内注射が可能となるよう検討する必要があると考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、糖尿病昏睡時に限定せず必要に応じて静脈内注射及び筋肉内注射が可能となるような用法・用量の記載を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、用法・用量を以下のように変更すると回答した。

#### <申請時>

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4~100 単位である。糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。

(点線部削除、実線部追加)

<変更後>

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。  
通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。  
必要に応じ静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。

(点線部削除、実線部追加)

機構は、回答を了承した。

## (2) 製造販売後調査について

機構は、以下のように考えた。提出された臨床試験成績から、持続静脈内注入時及び筋肉内注射時において速効型ヒトインスリンと本剤の安全性に臨床的に大きな問題となるような違いは認められていないこと、本薬の国内外の自発報告において特段の懸念は認められていないことから、現時点では新たな製造販売後調査の実施は不要と考えた。なお、海外において本剤及び速効型ヒトインスリン製剤の筋肉内注射は承認されていないこと、国内における速効型ヒトインスリン製剤の筋肉内注射での使用実績が不明であることも勘案すると、今後の国内外における本剤の情報を注視し、必要に応じて追加の製造販売後監視計画を作成するとの申請者の考えは適切と考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。

## 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 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(5.3.3.2)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量の記載を整備した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。

[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]

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

必要に応じ静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。

(点線部削除、実線部追加)