

審査報告書

令和3年2月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

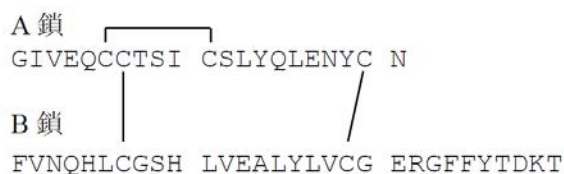
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①インスリン アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」、②同注カート NR「サノフィ」、③同注 100 単位/mL NR「サノフィ」
- [一般名] インスリン アスパルト (遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続 1]
- [申請者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 令和2年3月31日
- [剤形・含量] ①②1 キット (3 mL) 中又は 1 カートリッジ (3 mL) 中にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続 1] 300 単位を含有する水性注射剤
- ③1 バイアル (10 mL) 中にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続 1] 1,000 単位を含有する水性注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (7) バイオ後続品
- [本質] インスリン アスパルト [インスリン アスパルト後続 1] (以下、インスリン アスパルト後続 1) は、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、B 鎖 28 番目のアミノ酸残基が Asp に置換されている。インスリン アスパルト後続 1 は、21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 30 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるペプチドである。
- Insulin Aspart [Insulin Aspart Biosimilar 1] (Insulin Aspart Biosimilar 1) is a recombinant human insulin analogue, whose amino acid residue at position 28 in the B-chain is substituted by Asp. Insulin Aspart Biosimilar 1 is a peptide composed of an A-chain consisting of 21 amino acid residues and a B-chain consisting of 30 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列:



ジスルフィド結合: 実線

分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

分子量: 5,825.54

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はノボラピッド注 フレックスタッチ他 4 品目（以下、「ノボラピッド」）と同等／同質であることが示され、本品目はノボラピッドのバイオ後続品に該当すると判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法及び用量]

<インスリン アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」>

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

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

<インスリン アスパルト BS 注カート NR「サノフィ」>

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

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

<インスリン アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」>

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又は持続静脈内注入を行う。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年1月13日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①インスリン アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」、②同注カート NR「サノフィ」、③同注 100 単位/mL NR「サノフィ」
- [一般名] インスリン アスパルト (遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続○]
- [申請者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 令和2年3月31日
- [剤形・含量] ①②1 キット (3 mL) 中又は1 カートリッジ (3 mL) 中にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続○] 300 単位を含有する水性注射剤
- ③1 バイアル (10 mL) 中にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続○] 1,000 単位を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

[申請時の用法・用量]

①

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

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

②

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

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

③

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。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料 及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料 及び機構における審査の概略.....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料 及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料 及び機構における審査の概略.....	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料 並びに機構における審査の概略.....	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料 並びに機構における審査の概略.....	9
8. 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	23
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

インスリンアスパルトは、Novo Nordisk A/S 社（デンマーク）により創製された、ヒトインスリンの B 鎖 28 位のプロリン残基がアスパラギン酸残基に置換された超速効型インスリンアナログである。本邦では、2001 年 10 月にノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 300 及びノボラピッド注 100 単位/mL パイアルが、「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。

本剤は、申請者により創製され、ノボラピッドを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発され、今般の申請に至った。

なお、2020 年 12 月現在、EU、カナダ及びオーストラリアで承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

インスリンアスパルト前駆体のアミノ酸配列情報に基づき、遺伝子発現構成体が作製された。当該遺伝子発現構成体で形質転換した大腸菌より、[] の [] を指標として、インスリンアスパルト前駆体産生株が選択された。当該産生株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPC 並びに [] を [] して得られた細胞について、特性解析及び純度試験が ICH Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、異種微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は、液体窒素の [] において保管される。MCB の更新は予定されていないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、前培養、主培養、[] の不活性化、[] を [] の分離、[] の破碎、[] の []・[]、フォールディング・[] の沈殿、[]・[] による切断、[] クロマトグラフィー、[] クロマトグラフィー、[] クロマトグラフィー、沈殿・乾燥及び []・試験工程からなる。

重要工程は、[]、[] の []、[] の []、[]・[] による []、[] クロマトグラフィー、[] クロマトグラフィー、[] クロマトグラフィー及び []・[] 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で、生物由来の原料等は使用されていない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。なお、第 I 相試験には製法 B、第 III 相試験には製法 B 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：[] の追加、[] の変更、[] 変更等

- 製法 B から申請製法：[] 及び [] 変更等

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 項参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造
物理化学的性質	分子量、等電点、電荷バリエーション、吸光度、サイズバリエーション
生物学的性質	IR-A、IR-B 及び IGF-1R への結合活性及び自己リン酸化
	脂肪分解阻害作用
	グルコース取込み刺激作用
	G6PC 遺伝子調節作用に基づく代謝活性
	細胞増殖促進活性

生物学的性質について、脂肪分解阻害作用は、[] で [] 細胞を用いて、[] を測定することにより評価された。グルコース取込み刺激作用はラット [] を用いた [] の [] の測定により、G6PC 遺伝子調節作用に基づく代謝活性は [] 細胞の G6PC 遺伝子発現抑制作用を [] により、細胞増殖促進活性は [] 細胞の [] 性により、それぞれ評価された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

工程評価及び特性解析結果に基づき、不純物 A*、不純物 B*、不純物 C* 及び不純物 D*、並びに不純物 E* が目的物質関連物質とされた。

また、不純物 F*、不純物 G*、不純物 H*、不純物 I*、不純物 J*、不純物 K*、不純物 L* 及び不純物 M*、不純物 N* 及び不純物 O*、不純物 P*、並びに不純物 Q* 及び不純物 R* が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、酸化体及び異性体は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主由来 DNA、[]、[]、[]、[]、[] 及び不純物 S* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP 及び不純物 S* は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ ）及びペプチドマップ法）、純度試験（RPC、SEC 及び ）、残留溶媒（ ）、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（RPC）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

		ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		3 	 ± °C	 カ月	ステンレス製のドラム及び
		3 		 カ月 	
加速試験		3 	 ± °C	 カ月	
苛酷試験	温度	3 	 ± °C / ± %RH	 カ月	
	光	1 	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

- a) で製造された原薬
 b) で製造された原薬
 c) カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、乾燥減量の増加傾向が認められた。その他の品質特性について明確な変化は認められなかった。

加速試験では、 における 不純物B*、 、 不純物C*、 、 不純物D* 及び 不純物E*、 の 並びに 類縁物質 の の増加傾向、 における 不純物T* の増加傾向、乾燥減量の増加傾向が認められた。

苛酷試験（温度）では、加速試験と同様の変化が認められた。

苛酷試験（光）の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ステンレス製のドラム及び を用いて、遮光下、 $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、60 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、3 mL 中に本薬 300 単位を含有する薬液をガラス製カートリッジに充填した水性注射剤であるカートリッジ製剤及びカートリッジを交換不可能なペン型注入器に取り付けたコンビネーション製品並びに 1 ガラスバイアル（10 mL）に内容液量 10 mL あたり本薬 1,000 単位を含有するバイアル製剤である。製剤には、*m*-クレゾール、フェノール、塩化ナトリウム、塩化亜鉛、ポリソルベート 20、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、 ・ 、 、 、 、無菌ろ過、充填・密封、組立¹⁾、表示、包装及び保管・試験工程からなる。

¹⁾ ペン型製剤のみ

重要工程は、**■**・**■**、**■**、**■**、無菌ろ過及び充填・密封工程とされている。
製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

開発段階における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製造方法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。なお、臨床試験には、製法 B 及び申請製法で製造されたペン型製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：処方の変更等
- 製法 B から申請製法：**■**の変更等

製造工程の開発には、QbD の手法が利用されている（2.3 項参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（**■**、**■**、**■**及び**■**）、pH、純度試験（RPC 及び SEC）、亜鉛含量、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（RPC、*m*-クレゾール及びフェノール）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

		製剤	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		カートリッジ製剤	2	5±3°C	24 カ月 ■	カートリッジ ^{a)} 、 ペン型注入器 ^{b)} 又は プロモブチルゴム/イソブレンゴムの二層性ゴム栓及びガラスバイアル
		ペン型製剤	1			
		バイアル製剤	3			
加速試験		カートリッジ製剤	2	25±2°C/60±5%RH	6 カ月	
		ペン型製剤	1			
		バイアル製剤	3			
苛酷試験	温度	カートリッジ製剤	2	■ ± ■ °C	■ カ月	
		ペン型製剤	1			
		バイアル製剤	1			
	光	カートリッジ製剤	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		
		ペン型製剤	1			
		バイアル製剤	1			

a) ガラス製カートリッジ及び二層性ゴム栓（接液側：プロモブチルゴム、非接液側：イソブレンゴム）付きアルミニウム製フランジキャップ

b) 交換不可能なペン型注入器にカートリッジを組み込んだ製剤

上記 3 製剤の安定性試験結果は、以下のとおりであった。

長期保存試験では、**■**における不純物A* **■**の増加傾向、不純物B*、不純物C*、不純物D* 及び不純物E* **■**の**■**の増加傾向**■**類縁物質**■**の**■**の増加傾向、並びに**■**における**■**及び**■**の減少傾向が認められた。その他の品質特性について明確な変化は認められなかった。

加速試験では、長期保存試験で認められた変化に加え、**■**における**■**類縁物質**■**及び**■**における不純物T* **■**の増加傾向が認められた。

苛酷試験（温度）では、加速試験と同様の変化が認められた。

苛酷試験（光）の結果、カートリッジ製剤及びバイアル製剤での保存形態では光に不安定、ペン型注入器での保存形態では光に安定であった。

使用時の安定性試験の結果、加速試験と同様の変化に加え、[]の[]傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、カートリッジ製剤、ペン型製剤及びバイアル製剤の有効期間は、遮光下、2～8℃で保存するとき24カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般的な品質特性について、開発段階で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下のとおり CQA が特定された。

原薬の CQA：性状、同一性、含量、不純物、[]、強熱残分、[]、水分、[]、残留溶媒、微生物汚染及びエンドトキシン

製剤の CQA：性状、含量、[]、[]、亜鉛、[]、エンドトキシン、[]、[]、[]、採取容量、確認試験、[]、[]不純物、[]、不溶性微粒子、pH、[]及び無菌

- 工程の特性解析

各工程が CQA に及ぼす影響を解析し、各工程において CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす工程管理パラメータをリスクアセスメント等に基づき選定した上で、工程内管理項目の特定及び各工程パラメータの許容管理幅の検討が行われた。

- 管理方法の策定

上記の工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法並びに定期試験管理（バリデーション、同等性/同質性確認、安定性試験等）の組合せによる本剤の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 項参照）。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品（国内承認品、EU 承認品及び米国承認品）を用いて、表 1 に示す評価項目に加え、*m*-クレゾール含量、フェノール含量、高分子タンパク質、pH、亜鉛含量及び凝集体を評価することにより、品質特性の同等性/同質性評価が実施された。比較試験の結果、先行バイオ医薬品と本剤との類似性が認められた。なお、EU 承認品及び米国承認品については、国内承認品との品質比較試験成績が提出され、品質特性において同一とみなせることが説明されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には類似性が認められ、また、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 非臨床薬理試験の概略

本剤と先行バイオ医薬品（EU 承認品及び米国承認品）の薬理作用の比較試験（*in vitro* 試験）として、IR-A 及び IR-B との結合親和性、IR-A、IR-B 及び IGF-1R との結合速度、IR-A、IR-B 及び IGF-1R の自己リン酸化作用、*in vitro* で分化させたヒト初代培養脂肪細胞における脂肪分解阻害作用、ラット L6 筋細胞におけるグルコース取込み刺激作用、ヒト初代培養肝細胞における G6PC 遺伝子調節作用、並びにヒト乳癌由来 MCF-7 細胞における細胞増殖促進活性に関する試験が実施された。その結果、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の類似性が確認された。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、ラットにおける本剤及び先行バイオ医薬品の皮下投与試験の成績が提出された。非臨床 PK 試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品又は米国承認品が用いられた。

ラットの血漿中薬物濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限：1 ng/mL）により測定された。

4.1 反復投与（CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-2）

雌雄ラットに本剤又は先行バイオ医薬品 5、25 又は 100 U/kg を 1 日 2 回 1 カ月間皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータは、両剤で類似していた。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の皮下投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。なお、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。毒性試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品及び米国承認品が用いられた。

5.1 反復投与毒性試験

SD ラットを用いた反復皮下投与毒性試験 2 試験において、インスリンの薬理作用に起因する変化（血糖低下、摂餌量増加に伴うリンの高値）が認められた（表 4）。

表 4 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 (U/kg/日)	主な所見	無毒性量 (U/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 SD ラット	皮下投与	1 カ月 (2 回/日)	本剤又は EU 承認品	0、10、50、200	本剤及び EU 承認品投与群で血糖低下、リン高値が認められた。	本剤：200 EU 承認品：200	4.2.3.2-1
雌雄 SD ラット	皮下投与	1 カ月 (2 回/日)	本剤又は 米国承認品	0、10、50、200	本剤及び米国承認品投与群で血糖低下、リン高値が認められた。	本剤：200 米国承認品：200	4.2.3.2-2

5.2 局所刺激性試験

NZW ウサギを用いた単回投与局所刺激性試験において、皮下及び筋肉内投与時の局所刺激性はないと判断された (表 5)。静脈内及び静脈周囲投与時は、ごく軽度の局所刺激性があるものの、忍容性は良好であり、本剤と EU 承認品投与群では明らかな差異はないと申請者は説明している。

表 5 局所刺激性試験

試験系	投与経路 ^{a)}	被験物質	濃度 (U/mL)	主な所見	添付資料 CTD
雄性 NZW ウサギ	皮下、筋肉内、静脈内又は、静脈周囲投与	0.9%NaCl、本剤又は EU 承認品	100	皮下及び筋肉内投与：本剤及び EU 承認品投与群とも局所刺激性を示唆する病理組織学的所見は認められなかった。 静脈内及び静脈周囲投与：投与 24 時間後では本剤投与群において 0.9%NaCl 及び EU 承認品投与群に比較し、浮腫、フィブリン沈着、出血及び炎症の重症度が高い傾向が認められた。投与 120 時間後では、本剤群の炎症性変化の重症度は、0.9%NaCl 投与群より高かったが、本剤及び EU 承認品投与群では差異は認められなかった。	4.2.3.6-1

a) 皮下、筋肉内、静脈内又は静脈周囲にそれぞれ 0.1、0.5、0.5 又は 0.1 mL が投与された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似しており、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため臨床薬理試験は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料は、一括して次項に記載する (7 項参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージでは、国内第 I 相試験 (PDY15287 試験) が本剤と先行バイオ医薬品の PK 及び PD の同等性を検証する試験、国際共同第 III 相試験 (EFC15081 試験) が先行バイオ医薬品に対する本剤の非劣性を検証することにより有効性を評価する試験と位置づけられ、評価資料として提出されている (表 6)。なお、先行バイオ医薬品として、国内第 I 相試験では国内承認品が、国際共同第 III 相試験では EU 承認品及び米国承認品が用いられた。

表 6 臨床データパッケージにおける臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験番号	主な目的	対象	試験デザイン
評価	国内	PDY15287	PK 及び PD の同等性検証並びに安全性の比較検討	健康成人男性	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー
	国際共同	EFC15081	有効性の非劣性検証及び安全性の比較検討	1 型及び 2 型糖尿病患者	無作為化非盲検 並行群間比較
参考	海外	PDY12695	PK 及び PD の同等性検証並びに安全性の比較検討	1 型糖尿病患者	無作為化二重盲検 3 剤 3 期クロスオーバー

7.1 分析法

血漿中薬物濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限：100 pg/mL）により測定された。

血漿中の抗薬物抗体の発現の有無は、RIPA 法（感度：健康成人 34.4 ng/mL、2 型糖尿病患者 27.4 ng/mL）により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.4.1-1：試験番号 PDY15287<2018 年 8 月～2019 年 1 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 36 例）を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を単回皮下投与したときの PK 及び PD の同等性検証並びに安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験²⁾が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 0.3 単位/kg を単回皮下投与することとされた。

ランダム化された 40 例全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団とされた。先行バイオ医薬品投与期後の休薬期間に有害事象（交通事故による首及び背部の痛み）が認められた 1 例が、本剤投与期前に同意を撤回し、試験を中止した。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比 [90%信頼区間] は表 7 に示すとおりであり、いずれのパラメータの 90%信頼区間も事前に設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であった。

表 7 本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_{last} の統計的比較（PK 解析対象集団）

		例数	幾何平均 (CV%)	幾何平均比 [90%信頼区間]
C_{max} (pg/mL)	本剤	39	6,690 (32)	1.00 [0.94, 1.05]
	先行バイオ医薬品	40	6,690 (31)	
AUC_{last} (pg·h/mL)	本剤	39	15,300 (27)	1.02 [1.00, 1.04]
	先行バイオ医薬品	40	15,100 (27)	

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血漿中薬物濃度の推移は、それぞれ表 8 及び図 1 のとおりであった。

表 8 本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

投与期	例数	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{inf} (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本剤	39	1.00 (0.75, 2.25)	15,400 (26)	0.633 (21)
先行バイオ医薬品	40	1.00 (0.75, 1.50)	15,200 (27)	0.744 (34)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 (最小値、最大値)

²⁾ グルコースクランプ試験

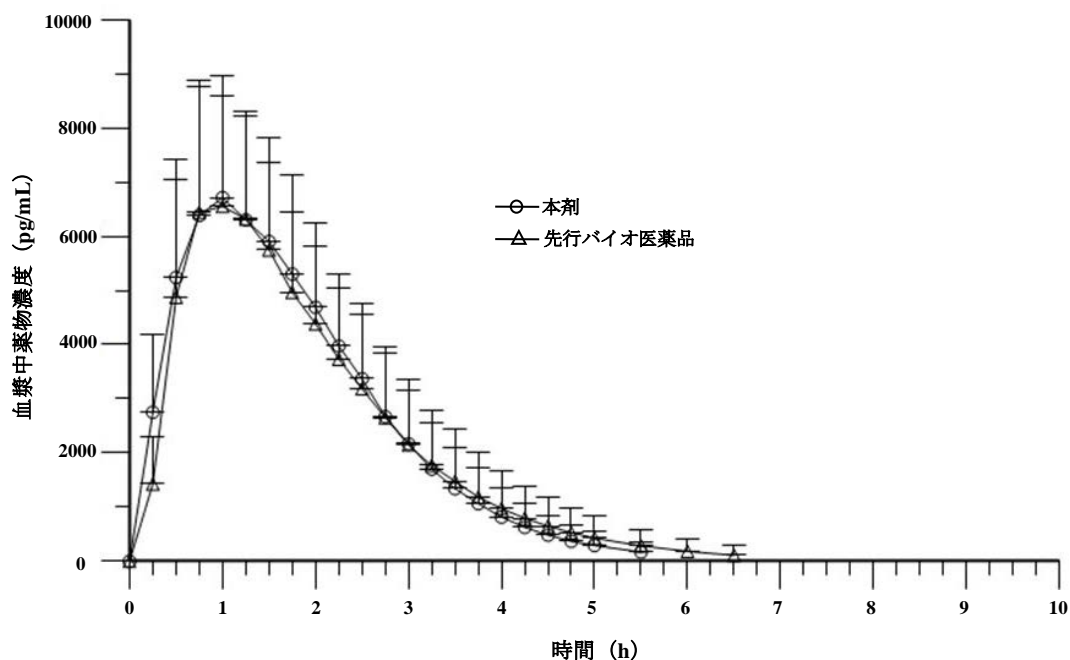


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血漿中薬物濃度（平均値±標準偏差）の推移（PK解析対象集団）

PDについて、主要評価項目であるGIR-AUC_{0-10h}及びGIR_{max}の幾何平均比〔95%信頼区間〕は表9に示すとおりであり、いずれのパラメータの95%信頼区間も事前に設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であった。

表9 本剤と先行バイオ医薬品のGIR-AUC_{0-10h}及びGIR_{max}の統計的比較（PD解析対象集団）

		例数	幾何平均 (CV%)	幾何平均比 [95%信頼区間]
GIR-AUC _{0-10h} (mg/kg)	本剤	36	2,054.12 (22.2)	1.00 [0.93, 1.06]
	先行バイオ医薬品	38	2,098.06 (23.5)	
GIR _{max} (mg/kg/min)	本剤	36	8.70 (20.9)	1.01 [0.95, 1.08]
	先行バイオ医薬品	38	8.72 (21.0)	

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他のPDパラメータ及びグルコースクランプ施行下のグルコース注入速度の推移は、それぞれ表10及び図2のとおりであった。

表10 本剤と先行バイオ医薬品のPDパラメータ（PD解析対象集団）

投与期	例数	GIR-t _{max} (h)
本剤	36	2.70±0.79
先行バイオ医薬品	38	2.53±0.66

平均値±標準偏差

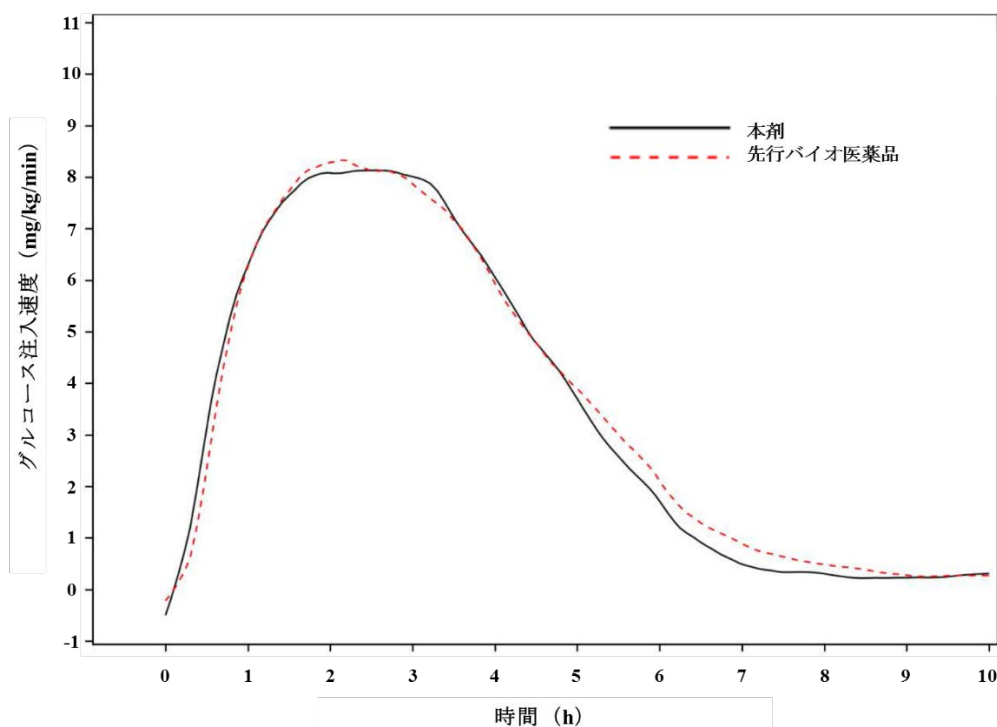


図2 本剤及び先行バイオ医薬品のグルコース注入速度（平均値）の推移（PD解析対象集団）

安全性について、いずれの投与期においても、有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1a、CTD 5.3.5.1-1b：試験番号 EFC15081<2017年8月～2019年1月>）

日本人及び外国人1型糖尿病患者、並びに米国人2型糖尿病³⁾患者（目標症例数580例（日本人66例））を対象に、インスリングルルギン併用下における本剤の先行バイオ医薬品⁴⁾に対する有効性及び安全性の比較検討を目的とした無作為化非盲検⁵⁾並行群間比較試験が、日本を含む7カ国⁶⁾の82施設（国内10施設）で実施された。本試験はスクリーニング期間（2週間）、主要投与期間（26週間）及び安全性評価のための継続投与期間（26週間）から構成された。主な選択基準は表11のとおりであり、地域（欧州、米国、日本）、糖尿病の分類（1型糖尿病、2型糖尿病）、スクリーニング時のHbA1c（8.0%未満、8.0%以上）及び先行バイオ医薬品の使用歴（有、無）を割付因子とした層別割付けが行われた。

³⁾ 2型糖尿病患者における抗薬物抗体の情報も収集するようにFDAから求められたことから、米国では1型糖尿病患者に加えて2型糖尿病患者も組み入れられた。

⁴⁾ 欧州及び日本ではEU承認品が、米国では米国承認品が用いられた。

⁵⁾ 患者の利便性からペン型注入器が用いられたが、本剤と先行バイオ医薬品の専用ペン型注入器が異なり、識別可能なことから、非盲検試験として実施された。ただし、HbA1c、空腹時血糖値及び抗薬物抗体は、投与群を盲検化して中央検査機関で測定された。

⁶⁾ フィンランド、ハンガリー、ポーランド、ドイツ、ロシア、日本及び米国

表 11 主な選択基準

<ul style="list-style-type: none"> • スクリーニングの 12 カ月以上前に 1 型又は 2 型糖尿病（米国のみ）と診断されている • スクリーニング前の 6 カ月間に先行バイオ医薬品又はインスリンリスプロが投与されており、かつ、スクリーニング前の 6 カ月間にインスリングルルギン又はスクリーニング前の 12 カ月間にインスリンデテムルを用いた治療を受けている • スクリーニング時に HbA1c が 7%以上 10%以下 • スクリーニング時に BMI が 1 型糖尿病では 35 kg/m²未満、2 型糖尿病では 40 kg/m²未満

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品を、試験開始前に投与されていた先行バイオ医薬品又はインスリンリスプロと同単位又は治験担当医師により割付け時の血糖コントロールを考慮して決定された用量を開始用量とし、低血糖を伴うことなく、食後 2 時間の血糖値が 180 mg/dL 未満（空腹時血糖値を用いる場合には、空腹時血糖が 80~130 mg/dL）になるよう調整し、食直前に皮下注射により自己投与することとされた。

無作為に割り付けられた 597 例（本剤群 301 例（日本人 33 例）及び先行バイオ医薬品群 296 例（日本人 32 例））の全例に治験薬が投与され、全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は、70 例（本剤群 37 例（日本人 2 例）及び先行バイオ医薬品群 33 例（日本人 0 例））であり、中止理由の内訳は「有害事象」14 例（本剤群 8 例（日本人 0 例）及び先行バイオ医薬品群 6 例（日本人 0 例））、「有効性の欠如」4 例（先行バイオ医薬品群 4 例（日本人 0 例））、「治験実施計画書の逸脱」8 例（本剤群 6 例（日本人 1 例）及び先行バイオ医薬品群 2 例（日本人 0 例））、「低血糖」1 例（本剤群 1 例（日本人 1 例））、「その他」43 例（本剤群 22 例（日本人 0 例）及び先行バイオ医薬品群 21 例（日本人 0 例））であった。

なお、米国の 1 施設で重大な GCP 違反⁷⁾があったことから、当該施設で組み入れられた 4 例（いずれも 1 型糖尿病の患者であり、本剤群及び先行バイオ医薬品群各 2 例であった）は治験依頼者により主要投与期間中に試験が早期中止された。機構は、当該 4 例のデータは信頼性が担保できていないことから、4 例を除外した結果を有効性の主要な結果として確認することとした。したがって、本審査報告書の以下の項では、当該 4 例を除いた 593 例（本剤群 299 例（日本人 33 例）及び先行バイオ医薬品群 294 例（日本人 32 例））を ITT（GCP 違反例除外）集団と定義し、有効性については当該集団の結果を記載する。なお、安全性については、安全性解析対象集団の結果を記載する。

有効性について、主要評価項目である「投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量」の結果は、表 12 のとおりであった。本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差の 95%信頼区間の上限値は事前に設定した非劣性マージン 0.3%⁸⁾を下回ったことから、本剤群の先行バイオ医薬品群に対する非劣性が示された。また、日本人集団における本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差 [95%信頼区間] は -0.12 [-0.443, 0.207] %であった。

⁷⁾ 4 例の患者の Visit 1 の問診及び診察が原資料に記載された日付に実施されたことの確認、及び当該資料に対する署名が治験責任医師自身によるものかの確認ができなかった。

⁸⁾ 欧米の規制当局の勧告（Guidance for industry. Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Draft guidance. February 2008 等）に基づき 0.3%と設定された。

表 12 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (%) (ITT (GCP 違反例除外) 集団)

	投与群	ベースライン (平均値±標準偏差)	変化量 調整平均 [95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間]
全集団	本剤 (299 例)	7.98±0.76	-0.37 ^{a)} [-0.455, -0.285]	-0.07 ^{a)} [-0.194, 0.046]
	先行バイオ医薬品 (294 例)	7.94±0.70	-0.30 ^{a)} [-0.380, -0.212]	
日本人 集団	本剤 (33 例)	7.96±0.69	-0.47 ^{b)} [-0.705, -0.240]	-0.12 ^{b)} [-0.443, 0.207]
	先行バイオ医薬品 (32 例)	7.78±0.47	-0.35 ^{b)} [-0.582, -0.126]	

欠測値の取り扱い方法として多重補完法が用いられた。

- a) 投与群、地域と糖尿病の病型、先行バイオ医薬品の投与歴の有無を固定効果、HbA1c のベースライン値を共変量とした共分散分析モデル
- b) 投与群、先行バイオ医薬品の投与歴の有無、地域及び地域と投与群の交互作用を固定効果、HbA1c のベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

全集団及び日本人集団における主な副次評価項目の解析結果は、表 13 のとおりであった。

表 13 主な副次評価項目の結果 (ITT (GCP 違反例除外) 集団)

	投与群	変化量	
ベースラインから投与 26 週時までの 空腹時血糖値の変化量 (mg/dL)	全集団	本剤 (299 例)	-8.65±4.27
		先行バイオ医薬品 (294 例)	-5.39±4.32
	日本人集団	本剤 (32 例)	-20.28±12.92
		先行バイオ医薬品 (31 例)	-8.93±12.53
ベースラインから投与 26 週時までの 24 時間平均血糖値の変化量 (mg/dL)	全集団	本剤 (299 例)	-6.16±2.15
		先行バイオ医薬品 (293 例)	-9.68±2.17
	日本人集団	本剤 (33 例)	-10.94±6.24
		先行バイオ医薬品 (32 例)	-13.19±6.24

調整平均±標準誤差、欠測値の取り扱い方法として多重補完法が用いられた。

また、全集団及び日本人集団における HbA1c 変化量の推移は、それぞれ図 3 及び図 4 のとおりであった。

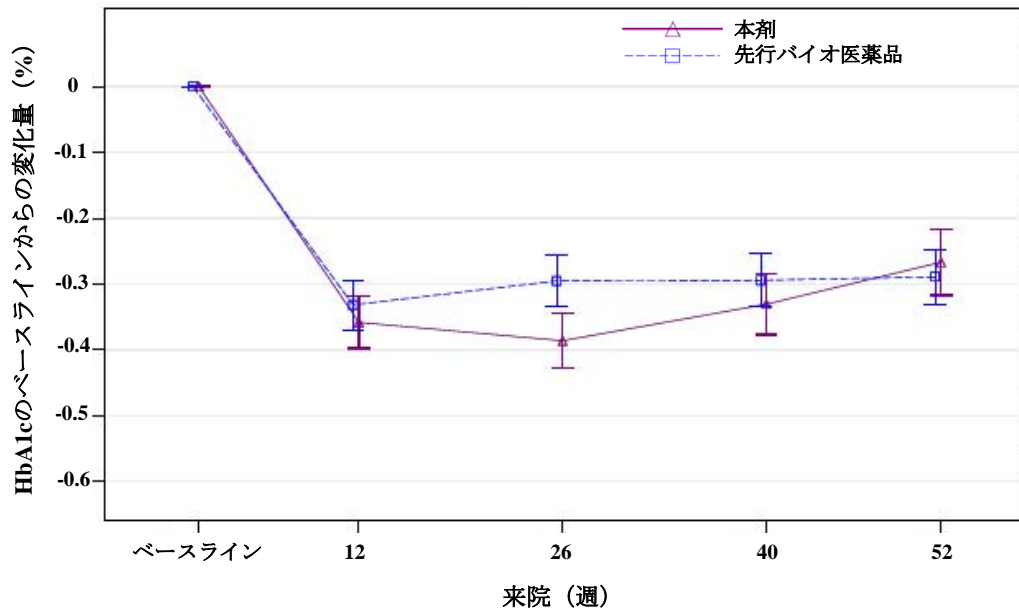


図3 全集団における HbA1c 変化量 (平均値±標準誤差) の推移 (ITT (GCP 違反例除外) 集団)

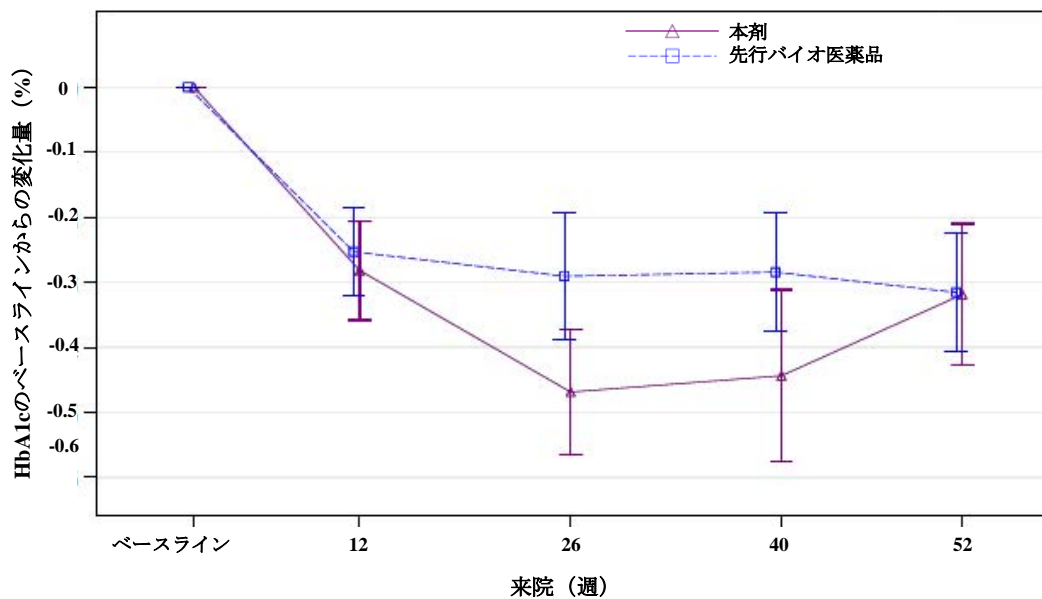


図4 日本人集団における HbA1c 変化量 (平均値±標準誤差) の推移 (ITT (GCP 違反例除外) 集団)

なお、全集団及び日本人集団ともに、両投与群において、基礎インスリン投与量及び追加インスリン投与量の推移は、いずれもベースラインから投与 52 週時まで大きな変化は認められなかった (図 5 及び図 6)。

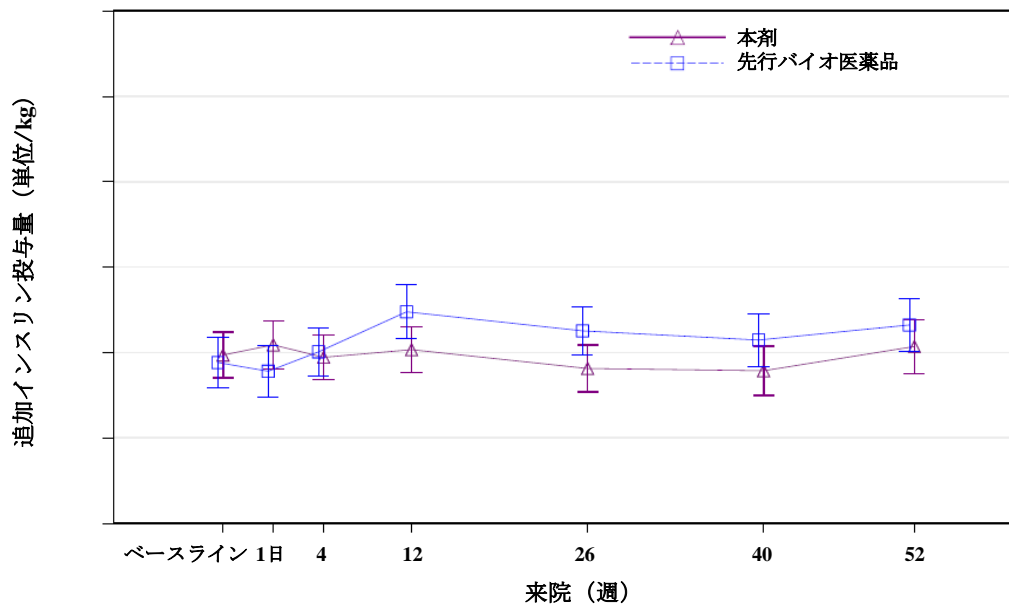
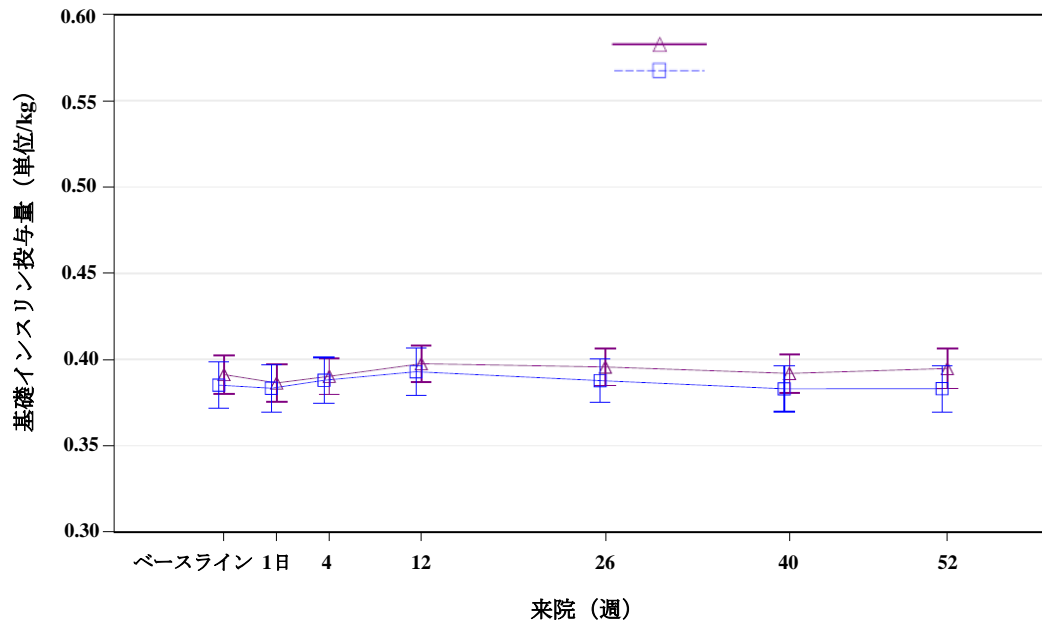


図5 全集団における基礎インスリン投与量（平均値±標準誤差、上図）及び追加インスリン投与量（平均値±標準誤差、下図）の推移（ITT（GCP違反例除外）集団）

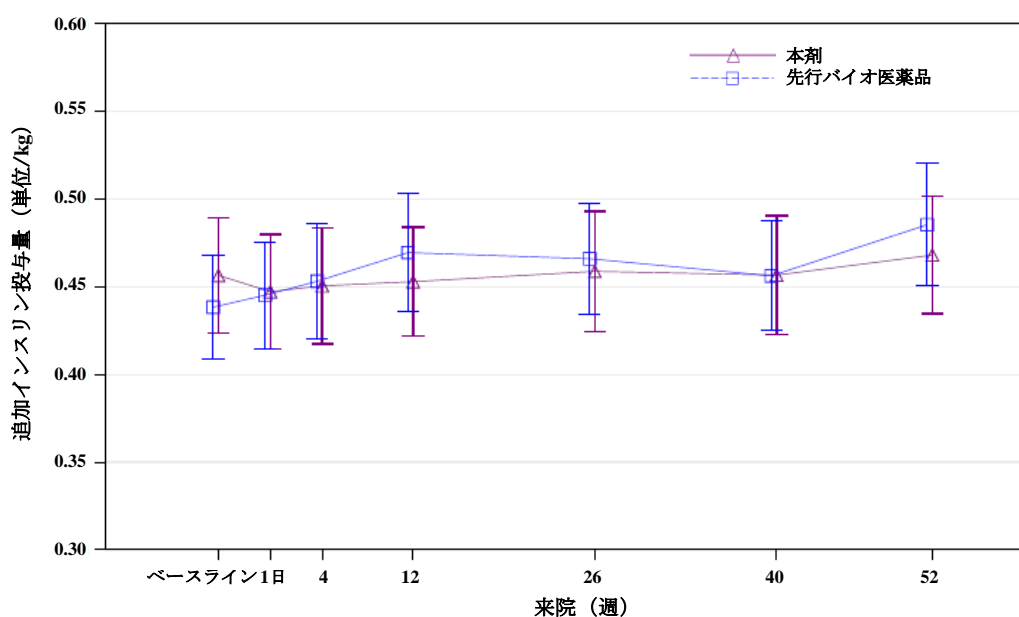
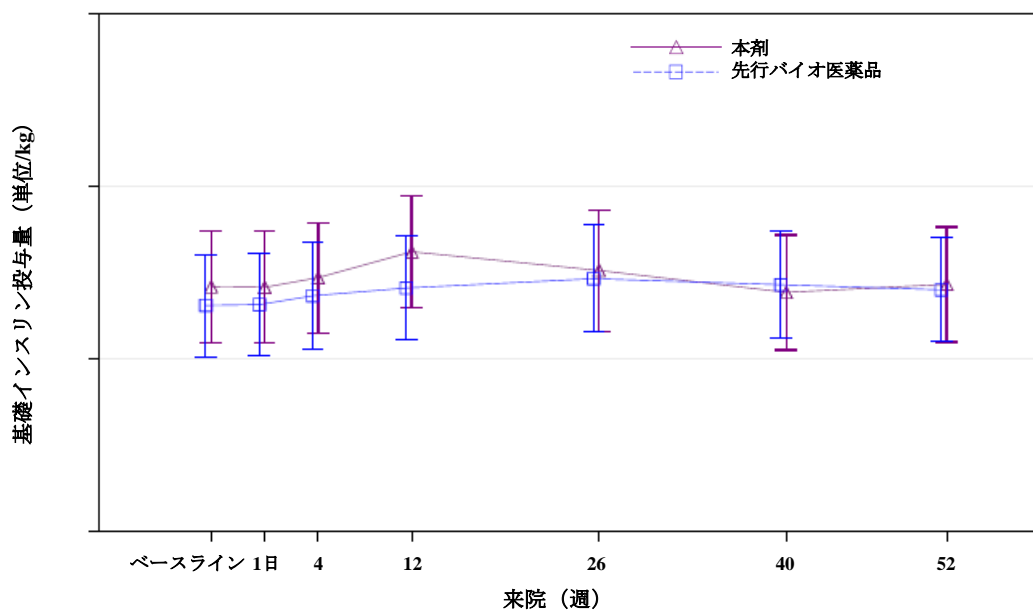


図6 日本人集団における基礎インスリン投与量 (平均値±標準誤差、上図) 及び追加インスリン投与量 (平均値±標準誤差、下図) の推移 (ITT (GCP 違反例除外) 集団)

全集団の安全性について、52 週までの有害事象は、本剤群 61.1% (184/301 例) 及び先行バイオ医薬品 56.8% (168/296 例) に認められ、各群で 5.0% 以上に認められた有害事象は、本剤群で上咽頭炎 11.3% (34 例)、上気道感染 7.3% (22 例) 及びインフルエンザ 5.0% (15 例)、先行バイオ医薬品群で上咽頭炎 9.8% (29 例) 及び上気道感染 9.5% (28 例) であった。副作用は、本剤群 5.0% (15/301 例：低血糖性意識障害 7 例、偶発的過量投与 6 例、医療機器使用法過誤 4 例、低血糖、低血糖性痙攣各 2 例、低血糖昏睡、アレルギー性皮膚炎、脂肪肥大症、全身性そう痒症、腎臓痛各 1 例 (重複あり))、先行バイオ医薬品

3.0% (9/296 例：注射部位内出血、偶発的過量投与各 3 例、医療機器使用法過誤 2 例、低血糖、低血糖性意識消失、上腹部痛、蕁麻疹各 1 例 (重複あり)) に認められた。

日本人集団において、52 週までの有害事象は、本剤群 84.8% (28/33 例) 及び先行バイオ医薬品群 71.9% (23/32 例) に認められ、各群で 3 例以上に認められた有害事象は、本剤群で上咽頭炎 30.3% (10 例)、インフルエンザ 15.2% (5 例)、頭痛及び齲歯各 9.1% (3 例)、先行バイオ医薬品群で上咽頭炎 28.1% (9 例)、上気道の炎症及び胃食道逆流性疾患 9.4% (3 例) であった。副作用は、本剤群 6.1% (2/33 例：低血糖昏睡、低血糖性意識消失、低血糖性痙攣、医療機器使用法過誤及び偶発的過量投与各 1 例 (重複あり)) 及び先行バイオ医薬品群 6.3% (2/32 例：上腹部痛及び注射部位内出血各 1 例) に認められた。

全集団において、死亡は、本剤群 0.3% (1/301 例：糖尿病性ケトアシドーシス⁹⁾ 1 例) 及び先行バイオ医薬品群 0.7% (2/296 例：心停止¹⁰⁾ 及び突然死¹¹⁾ 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 12.0% (36/301 例) 及び先行バイオ医薬品群 9.8% (29/296 例) に認められ、各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 14 のとおりであった。重篤な副作用は、本剤群 3.3% (10/301 例：低血糖性意識消失 7 例、偶発的過量投与 4 例、低血糖、低血糖性痙攣及び医療機器使用法過誤各 2 例、低血糖昏睡 1 例 (重複あり))、先行バイオ医薬品群 0.7% (2/296 例：低血糖、低血糖性意識消失及び偶発的過量投与各 1 例 (重複あり)) であり、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 2.0% (6/301 例：好中球減少症、頭痛、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹、腎臓痛、妊娠各 1 例)、先行バイオ医薬品群 1.4% (4/296 例：前リンパ性白血病、心筋梗塞、蕁麻疹及び無力症各 1 例) に認められた。投与中止に至った副作用は、本剤群 0.7% (2/301 例：アレルギー性皮膚炎及び腎臓痛各 1 例)、先行バイオ医薬品群 0.3% (1/296 例：蕁麻疹 1 例) に認められ、転帰はいずれも回復であった。

日本人集団において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 9.1% (3/33 例：急性腎盂腎炎、低血糖性意識消失、低血糖性痙攣、低血糖昏睡、誤嚥性肺炎及び肺臓炎各 1 例 (重複あり))、先行バイオ医薬品群 3.1% (1/32 例：大腸腺腫) に認められた。重篤な副作用は、本剤群 6.1% (2/33 例：低血糖性意識消失、低血糖性痙攣及び低血糖昏睡各 1 例 (重複あり)) に認められたが、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁹⁾ 71 歳外国人男性、1 型糖尿病患者。不眠症、高血圧、異脂肪血症、うつ病、軽度の認知症の合併あり。白内障及びつま先の爪真菌菌の既往あり。治験開始 271 日目に自宅で死亡した。死亡原因は特定されなかったが、検査官により高血糖のためにケトアシドーシスを発症した可能性が高いと指摘された。

¹⁰⁾ 67 歳外国人男性、1 型糖尿病患者。陰茎開口部の拡大、陰茎インプラント、白内障、虫垂切除術、左足の第 2 指の手術切断、右足の第 2 指の手術切断及び耳の感染症の既往あり。勃起不全、肥満、色素過剰下肢、下肢浮腫、口渇、糖尿病性足病変、胃食道逆流症、高脂血症、高血圧、ビタミン B12 欠乏症、ビタミン D 欠乏症、迷走神経反応、関節炎、再発性頭痛、右耳の難聴及びウイルス性聴神経機能障害の合併あり。治験開始 323 日目に、吐き気、嘔吐及び高熱のために、緊急治療室に搬送された。敗血症及び敗血症による急性呼吸不全と診断され、敗血症による心停止のため、死亡した。死亡原因は、熱射病であり、その結果として敗血症による急性呼吸不全及び高血圧性切迫を引き起こしたことによるものと診断された。

¹¹⁾ 73 歳外国人女性、2 型糖尿病患者。遠位脛骨シャフト骨折、近位腓骨シャフト骨折、高脂血症、高血圧、関節リウマチ、骨関節炎、白内障、原発性甲状腺機能低下症、胃食道逆流症、副鼻腔炎、虚血性脳微小血管障害、胆汁うっ滞、頸動脈狭窄、糖尿病性腱障害、手根管症候群、甲状腺結節、冠状動脈疾患、冠状動脈バイパス、骨減少症、回旋腱板腱炎、耳管機能不全、舌癌、睡眠時無呼吸及び原発性胆汁性肝硬変の合併あり。治験開始 120 日目に自宅で死亡した。死亡の約 1 カ月前に、蜂巣炎 (右下肢) により 3 日間入院し、さらに入院中に末梢動脈疾患と診断された。死亡の時点でいずれの事象も回復していなかった。死亡原因は特定されなかったが、治験担当医師により多臓器不全の可能性が高いと報告された。

表 14 全集団における各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	発現割合 (%) (例数)	事象名
本剤 (301 例)	3.3 (10)	低血糖性意識消失
	1.3 (4)	糖尿病性ケトアシドーシス、偶発的過量投与
	1.0 (3)	低血糖、低血糖性痙攣
	0.7 (2)	糖尿病性足病変、肩回旋筋腱板症候、医療機器使用法過誤
先行バイオ医薬品 (296 例)	1.4 (4)	低血糖性意識消失
	0.7 (2)	蜂巣炎、敗血症、低血糖、低血糖性痙攣、偶発的過量投与

MedDRA ver.21.1

免疫原性について、全集団及び日本人集団における抗薬物抗体陽性例の発現割合は表 15 のとおりであった。

表 15 全集団及び日本人集団における抗薬物抗体陽性例の割合（抗薬物抗体解析対象集団^{a) b)}）

	全集団		日本人集団	
	本剤群	先行バイオ医薬品群	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン	35.3 (96/272)	36.7 (98/267)	12.5 (4/32)	37.5 (12/32)
投与 26 週時	16.9 (50/296)	20.5 (60/292)	9.1 (3/33)	9.4 (3/32)
投与 52 週時	25.5 (76/298)	29.1 (85/292)	12.1 (4/33)	9.4 (3/32)

陽性割合%（陽性例数/評価例数）

- a) 治験薬投与中に 1 時点以上、抗薬物抗体の解析が可能な検体データを有する患者集団
b) 投与 26 週時及び投与 52 週時の陽性例数は、治験薬投与後に発現又は発現増強例を集計

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

本申請においては、本剤と先行バイオ医薬品の PK 及び PD の同等性を検証する国内第 I 相試験と、HbA1c の変化量を指標として先行バイオ医薬品に対する本剤の非劣性を検証する国際共同第 III 相試験が主要な試験成績として提出された。

機構は、本申請の臨床データパッケージについて、以下のように判断し、審査を行った。

インスリン及びインスリンアナログ製剤は体内で不足するインスリンを補うものであり、その必要量は患者の病態、生活等によって変わりうるものであることから、患者毎に適切な用量が異なり、また医師の指導に基づき患者自身が用量を調整することも必要となる薬剤である。また、良好な血糖コントロールを実現させるために、異なるプロファイルを有する複数の製剤が併用されることも多い。

バイオ後続品の開発では、先行バイオ医薬品と同一の用量で有効性の同等性を検証することが必要であるが、上記のインスリン及びインスリンアナログ製剤の特徴を踏まえると、薬剤の有効性の同等性を厳密に比較する上では、HbA1c や空腹時血糖のような血糖コントロールの指標を用いるよりも、血糖降下作用を適切に反映する指標を用いる方が、より直接的であり、かつ鋭敏であると考えられる。

以上より、機構は、国内第 I 相試験で検討されたグルコースクランプ施行下でのグルコース注入量を指標とする PD (GIR-AUC_{0-10 h} 及び GIR_{max}) の同等性評価をもって、本剤の先行バイオ医薬品に対する有効性の同等性を確認することが適切であると判断した。国際共同第 III 相試験については、先行バイオ医薬品と同様な血糖コントロールが行えることを確認するための有効性の補足的な情報として利用するとともに、免疫原性を含む安全性評価に利用した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、国内第 I 相試験において、主要評価項目とされた C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比の 90% 信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であり（表 7）、血漿中薬物濃度の推移も類似していたことから（図 1）、本剤と先行バイオ医薬品の皮下注射時の PK の同等性は示されたと判断した。

なお、バイアル製剤については、皮下注射に加え静脈内及び筋肉内注射の用法・用量を有しているが、本剤の用法・用量については 7.R.5 項で記載する。

7.R.3 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.2 項の検討の結果、国内第 I 相試験において本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性が示されたこと等から、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと判断した。

7.R.3.1 本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性について

機構は、国内第 I 相試験において、主要評価項目とされた $GIR-AUC_{0-10h}$ 及び GIR_{max} の幾何平均比の 95% 信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であり（表 9）、グルコース注入速度の推移も類似していたことから（図 2）、本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性は示されたと判断した。

7.R.3.2 本剤と先行バイオ医薬品の糖尿病患者における有効性について

機構は、国際共同第 III 相試験の ITT（GCP 違反例除外）集団において、26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量が事前に設定された非劣性許容範囲内であったこと、主な副次評価項目について本剤と先行バイオ医薬品間で同様の結果であったことを確認した。また、全集団と日本人集団との間に明確な差異は認められなかったことを確認した（7.2.2 項参照）。なお、ITT 集団においても、同様の結果であったことを確認した。

また、国際共同第 III 相試験では、感度分析結果として Per Protocol 集団¹²⁾における HbA1c の結果も確認した。その結果、Per Protocol 集団においても本剤の先行バイオ医薬品に対する非劣性が示されたことを確認した（表 16）。

表 16 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 (%)（国際共同第 III 相試験、Per Protocol 集団）

投与群	ベースライン (平均値±標準偏差)	変化量 ^{a)} 調整平均 [95%信頼区間]	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
本剤 (268 例)	7.96±0.73	-0.38 [-0.452, -0.307]	-0.07 [-0.174, 0.032]
先行バイオ医薬品 (265 例)	7.92±0.68	-0.31 [-0.381, -0.235]	

欠測値の取り扱い方法として多重補完法が用いられた。

a) 投与群、地域と糖尿病の病型、先行バイオ医薬品の投与歴の有無を固定効果、HbA1c のベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

以上を踏まえ、機構は、国際共同第 III 相試験において、国内第 I 相試験における PD の同等性評価結果と矛盾しない結果が得られていると判断した。

¹²⁾ ITT 集団のうち、割り付けられた治験薬の投与を中止又は投与群を切り替えることなく 26 週の来院を実施し、かつ主要投与期間（26 週間）の解析に影響するおそれのある治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった 533 例（本剤群 268 例及び先行バイオ医薬品群 265 例）

7.R.4 安全性について

機構は、7.R.4.1～7.R.4.3 項の検討の結果、本剤と先行バイオ医薬品の有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかったこと等から、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.4.1 臨床試験における有害事象の概略について

国際共同第Ⅲ相試験の有害事象の概要は表 17 のとおりであった。

表 17 国際共同第Ⅲ相試験における投与 52 週までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	本剤群 (301 例)	先行バイオ医薬品群 (296 例)	本剤群 (33 例)	先行バイオ医薬品群 (32 例)
全有害事象	61.1 (184)	56.8 (168)	84.8 (28)	71.9 (23)
副作用	5.0 (15)	3.0 (9)	6.1 (2)	6.3 (2)
死亡	0.3 (1)	0.7 (2)	0	0
重篤な有害事象	12.0 (36)	9.8 (29)	9.1 (3)	3.1 (1)
重篤な副作用	3.3 (10)	0.7 (2)	6.1 (2)	0
投与中止に至った有害事象	2.0 (6)	1.4 (4)	0	0
投与中止に至った副作用	0.7 (2)	0.3 (1)	0	0

発現割合% (例数)

機構は、国際共同第Ⅲ相試験の結果、全集団及び日本人集団において本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに特段の差異はないことを確認した。

7.R.4.2 低血糖

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における低血糖の発現状況は表 18 のとおりであり、全集団及び日本人集団において、全ての低血糖のカテゴリーについて、本剤と先行バイオ医薬品における発現割合及び曝露人年当たりの発現件数に明らかな群間差は認められなかったと説明している。

表 18 国際共同第Ⅲ相試験における低血糖の発現状況（安全性解析対象集団）

カテゴリー	全集団		日本人集団	
	本剤 (301 例)	先行バイオ医薬品 (296 例)	本剤 (33 例)	先行バイオ医薬品 (32 例)
全ての低血糖 ^{a)}	98.0 (295)	98.0 (290)	100 (33)	100 (32)
	18,530 [66.0]	17,773 [64.5]	1,901 [59.6]	1,514 [47.3]
重症低血糖 ^{b)}	6.0 (18)	4.7 (14)	6.1 (2)	0
	33 [0.1]	22 [0.1]	2 [0.1]	0
症候性低血糖 ^{c)}	91.0 (274)	90.2 (267)	97.0 (32)	96.9 (31)
	10,017 [35.7]	9,301 [33.7]	956 [30.0]	837 [26.2]
日中低血糖 ^{d) f)}	89.0 (268)	87.5 (259)	97.0 (32)	90.6 (29)
	8,162 [29.1]	7,576 [27.5]	846 [26.5]	738 [23.1]
夜間低血糖 ^{e) f)}	71.1 (214)	68.9 (204)	54.5 (18)	71.9 (23)
	1,830 [6.5]	1,708 [6.2]	107 [3.4]	99 [3.1]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

- a) 重症低血糖、症候性低血糖（血糖 70 mg/dL 以下）、無症候性低血糖（血糖 70 mg/dL 以下）、症候性低血糖の疑い（低血糖症状を伴うが、血糖値が欠測している事象）、相対的低血糖（低血糖の臨床症状を伴うが、血糖値が 70 mg/dL 超であった事象）
- b) 第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖
- c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- d) 日中（午前 6 時 0 分から午後 10 時 59 分まで）に発現し、低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- e) 夜間（午後 11 時 0 分から午前 5 時 59 分まで）に発現し、低血糖症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
- f) 発現時刻が欠測であった症候性低血糖は、日中又は夜間別に分類できなかったため、日中低血糖及び夜間低血糖の解析に含まれていない。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験における低血糖の発現プロファイルから、本剤と先行バイオ医薬品の低血糖の発現リスクに特段の差異はないと判断した。

7.R.4.3 免疫原性

機構は、国際共同第Ⅲ相試験において、本剤群と先行バイオ医薬品の抗薬物抗体の発現割合が類似していたこと（表 15）を確認した。また、有効性（ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量）、インスリン投与量及び安全性（低血糖、過敏症反応、注射部位反応、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合）に対する抗薬物抗体の明確な影響がないことを確認した。

以上を踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性に明確な差は認められないと考える。

7.R.5 効能・効果及び用法・用量について

本剤の申請効能・効果は先行バイオ医薬品と同一の「インスリン療法が適応となる糖尿病」である。機構は、以下の点等から、本剤の効能・効果を先行バイオ医薬品の効能・効果と同一の「インスリン療法が適応となる糖尿病」とすることは可能と判断した。

- 健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験において本剤と先行バイオ医薬品の血糖降下作用の同等性が確認されたこと。また、1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験においても、国内第Ⅰ相試験の評価結果と矛盾しない結果が得られたこと。
- 国内第Ⅰ相試験、国際共同第Ⅲ相試験等において本剤の安全性プロファイルに先行バイオ医薬品と大きな差異はなく、新たに注意すべき点は認められなかったことから、先行バイオ医薬品と同様に、患者の症状及び検査所見に応じて投与量を増減する等の適正な使用下において、本剤の安全性は先行バイオ医薬品と同程度に許容可能であること。

本剤の申請用法・用量は、いずれの製剤においても先行バイオ医薬品と同一の皮下注射の用法・用量が設定され、バイアル製剤には皮下注射に加え、先行バイオ医薬品と同一の静脈内及び筋肉内注射の用法・用量が設定されている。機構は、国内第 I 相試験で皮下注射時の PK の同等性が確認されたことから、全ての剤形に対し、先行バイオ医薬品と同一の皮下注射の用法・用量を付与することは可能と判断した。一方で、機構は本剤のバイアル製剤の用法に静脈内及び筋肉内注射を含めることの適切性を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

- 皮下注射時の PK の評価により、静脈内注射時の消失過程を検討することは可能である。皮下注射で実施された国内第 I 相試験の PK パラメータから、本剤と先行バイオ医薬品の消失過程は類似しており、皮下注射時と同様、静脈内注射時においても本剤と先行バイオ医薬品の PK は同等と考えられることから、静脈内注射時にも同等に使用可能と考える。
- 筋肉内注射については、PK の同等性が評価可能な試験は実施していない。糖尿病ケトアシドーシス等の発現時におけるインスリン製剤の筋肉内投与に関する記載が最新の診療ガイドライン等（糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第 7 版 一般社団法人日本糖尿病学会編・著、糖尿病診療ガイドライン 2019 一般社団法人日本糖尿病学会編・著）からは削除されていることを踏まえると、現在では本剤の筋肉内注射に対する医療上の必要性は低いと考えることから、申請用法から筋肉内注射を削除する。

機構は、本剤のバイアル製剤の用法・用量について、以下のように考える。

申請者の説明等を踏まえると、皮下注射に加え、静脈内注射を付与することは可能と考える。また、本剤はバイオ後続品として開発されたことから、原則として、先行バイオ医薬品であるノボラピッドと同一の用法・用量を取得することが適切と考える。しかしながら、申請者の説明を踏まえると、本剤のバイアル製剤の用法・用量を皮下及び静脈内注射のみとした場合であっても臨床使用上の混乱は少ないと考えられることから、用法から筋肉内注射を削除することは受入れ可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、糖尿病患者を対象に申請用法・用量で本剤の臨床試験が実施されており、現時点で、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考えることから、製造販売後には、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切と判断した。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1a、CTD 5.3.5.1-1b）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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の薬理作用等が認められ、臨床試験において PK 及び PD の同等性が認められたこと、本剤の安全性プロファイルについても先行バイオ医薬品との間に特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

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、ノボラピッドを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年2月9日

申請品目

- [販売名] ①インスリン アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」、②同注カート NR「サノフィ」、③同注 100 単位/mL NR「サノフィ」
- [一般名] インスリン アスパルト (遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続 1]¹³⁾
- [申請者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 令和2年3月31日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20 達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画(案)として表19に示す安全性検討事項を設定すること及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切であると判断した。

表19 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">低血糖全身性アレルギー反応	<ul style="list-style-type: none">投与過誤(インスリン製剤取換え)	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由

¹³⁾ 令和3年1月28日付け 薬生薬審発 0128 第4号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法・用量]

<インスリン アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」>

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

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

<インスリン アスパルト BS 注カート NR「サノフィ」>

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

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

<インスリン アスパルト BS 注100単位/mL NR「サノフィ」>

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又は持続静脈内注入を行う。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CPB	Carboxypeptidase B	カルボキシペプチダーゼ B
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
EPC	End of production cells	本培養終了後の細胞
EU 承認品	—	EU で承認されているインスリンアスパルト製剤の先行バイオ医薬品 (NovoRapid)
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
GIR-AUC _{0-10 h}	Area under the body weight standardized glucose infusion rate - time curve from 0 to 10 hours	投与後 0~10 時間の体重基準化グルコース注入率-時間曲線下面積
GIR _{max}	Maximum smoothed body weight standardized glucose infusion rate	スムージングした体重基準化グルコース注入率の最大値
GIR-t _{max}	Time to reach GIR _{max}	GIR _{max} 到達時間
G6PC	Glucose-6-phosphatase catalytic subunit	グルコース-6-ホスファターゼ触媒サブユニット
HbA1c	Glycosylated hemoglobin A1c	糖化ヘモグロビン A1c
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IGF-1R	Insulin-like growth factors-1 receptor	インスリン様成長因子-1 受容体
ITT	Intent-to-treat	—
IR-A	Insulin receptor A	インスリン受容体 A
IR-B	Insulin receptor B	インスリン受容体 B
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RIPA	Radioimmunoprecipitation assay	放射性免疫沈降法
RPC	Reverse phase chromatography	逆相クロマトグラフィー
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach C _{max}	C _{max} 到達時間
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
インスリンアスパルト	—	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)

略語	英語	日本語
インスリン グラルギン	—	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
インスリン デテミル	—	インスリン デテミル (遺伝子組換え)
インスリン リスプロ	—	インスリン リスプロ (遺伝子組換え)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国際共同第Ⅲ相試験	—	国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1a、CTD 5.3.5.1-1b : 試験番号 EFC15081)
国内承認品	—	国内で承認されているインスリン アスパルト製剤の先行バイオ医薬品 (ノボラピッド注 フレックスタッチ、同注 フレックスペン、同注 イノレット、同注 ペンフィル及び同注 100 単位/mL)
国内第Ⅰ相試験	—	国内第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.4.1-1 : 試験番号 PDY15287)
ノボラピッド	—	ノボラピッド注 フレックスタッチ、同注 フレックスペン、同注 イノレット、同注 ペンフィル及び同注 100 単位/mL
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
米国承認品	—	米国で承認されているインスリン アスパルト製剤の先行バイオ医薬品 (NovoLog)
本剤	—	インスリン アスパルト BS 注 ソロスター NR 「サノフィ」、同注 カート NR 「サノフィ」及び同注 100 単位/mL NR 「サノフィ」
本薬	—	インスリン アスパルト (遺伝子組換え) [インスリン アスパルト 後続○]