

審査報告書

令和2年1月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

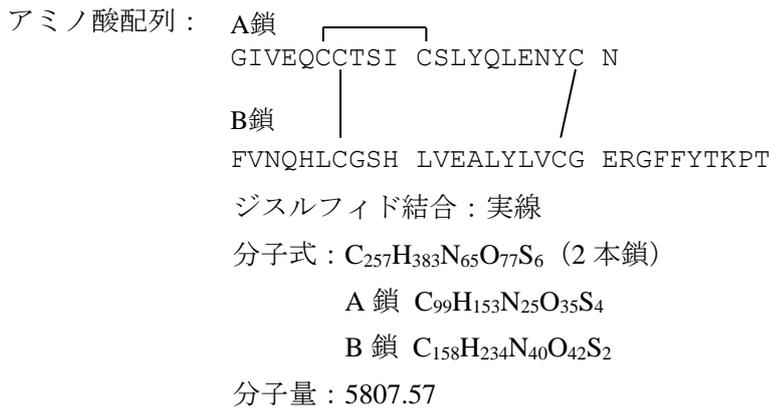
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」、②同注ソロスター HU「サノフィ」、③同注 100 単位/mL HU「サノフィ」
- [一般名] インスリン リスプロ (遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続 1]
- [申請者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 平成 31 年 3 月 29 日
- [剤形・含量] ①②1 カートリッジ (3 mL) 中又は 1 キット (3 mL) 中にインスリン リスプロ (遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続 1] 300 単位を含有する注射剤
- ③1 バイアル (10 mL) 中にインスリン リスプロ (遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続 1] 1,000 単位を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (7) バイオ後続品
- [本質] インスリン リスプロ [インスリン リスプロ後続 1] (以下、インスリン リスプロ後続 1) は、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、B 鎖 28 及び 29 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Lys 及び Pro に置換されている。インスリン リスプロ後続 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 Lispro [Insulin Lispro Biosimilar 1] (Insulin Lispro Biosimilar 1) is a recombinant human insulin analog, whose amino acid residues at position 28 and 29 in the B-chain are substituted by Lys and Pro, respectively. Insulin Lispro 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]



[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、本品目はヒューマログ注カート他（以下、「ヒューマログ」）と同等／同質であることが示され、本品目はヒューマログ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 リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」、同注ソロスター HU「サノフィ」>

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の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としては通常1日4～100単位である。

<インスリン リスプロ BS 注100単位/mL HU「サノフィ」>

通常、成人では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を併用したり、ときに投与回数を増やす。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

[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)

令和元年11月15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 リスプロ BS 注カート「サノフィ」、②同注ソロスター「サノフィ」、
③同注 100 単位/mL「サノフィ」
- [一般名] インスリン リスプロ (遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続○]
- [申請者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 平成31年3月29日
- [剤形・含量] ①②1 カートリッジ (3 mL) 中又は1 キット (3 mL) 中にインスリン リスプロ (遺
伝子組換え) [インスリン リスプロ後続○] 300 単位を含有する注射剤
③1 バイアル (10 mL) 中にインスリン リスプロ (遺伝子組換え) [インスリン リ
スプロ後続○] 1,000 単位を含有する注射剤

[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]

- ①② 通常、成人では1回2~20単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。
投与量は、患者の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としては通常1日4~100単位である。
- ③ 通常、成人では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を併用したり、ときに投与回数を増やす。
投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4~100単位である。
必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

[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 9
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.. 10

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	10
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	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

[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 リスプロは、Eli Lilly 社（米国）により創製された、ヒトインスリンの B 鎖の 28 位のプロリン及び 29 位のリシンが、それぞれリシン及びプロリンに置換されることにより、インスリン分子の六量体への自己会合が起こりにくくなり、皮下投与後にヒトインスリンよりも速やかに吸収されて作用を発現する超速効型のヒトインスリンアナログである。本邦では、2001 年にヒューマログ注カート、2008 年にヒューマログ注ミリオープン及びヒューマログ注 100 単位/mL 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、ヒューマログ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。2019 年 11 月現在、EU 及び米国を含む 30 以上の国又は地域で承認されている。

なお、本剤の販売名は、インスリン リスプロ BS 注カート「サノフィ」他として申請されたが、インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」他へ変更される予定である。

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 リスプロ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、遺伝子組換えインスリンリスプロ前駆体産生大腸菌株が選択された。当該大腸菌株を起源として、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 [] で保管される。なお、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、生菌の不活性化、[] を [] 菌体の分離、菌体の破碎、[] の単離・[]、[] 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 [] 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及び [] クロマトグラフィー工程とされている。

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点は、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 A、第 III 相試験には製法 B 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：[] 及び [] 工程の [] 変更
- 製法 B から申請製法：[] 時の [] の変更等

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（2.3.参照）。

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、[] 性
物理化学的性質	分子量、等電点、吸光度、サイズバリエーション
生物学的性質	[]、[] 及び [] への [] 性及び []
	[] 作用
	[] 作用
	[] に基づく [] 活性
	[] 活性
	血糖降下作用

生物学的性質について、受容体との [] 性及び [] 作用の類似性が確認された。[] 作用は、[] で [] させた [] 細胞を用いて、[] を測定することにより評価され、類似性が確認された。[] 作用はラット [] 細胞を用いた [] の [] 量の測定により、[] 作用に基づく [] 活性は [] 細胞の [] 作用を [] 法により、[] 活性は [] 細胞の [] 活性により、血糖降下作用は [] 血糖降下法により、それぞれ評価され、いずれにおいても類似性が確認された。

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等に基づき、不純物 A* [] 及び不純物 B* [] 並びに不純物 C* [] が目的物質関連物質とされた。また、不純物 D*、不純物 E* []、不純物 F* []、不純物 G* [] 及び不純物 H* []、[] 及びその誘導体、不純物 J* 及び不純物 K*、不純物 L* [] 及び不純物 M* []（分解物）並びに不純物 N* [] 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おり、原薬の規格及び試験方法等により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主由来 DNA、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、不純物O* 及び XXXXXXXXXX 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O* 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 (XXXXXXXXXX 及びペプチドマップ法)、純度試験 (RPC、SEC 及び HCP)、残留溶媒 (XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXX、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 [■]	XXXXXXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX カ月	XXXXXXXXXX 製の XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX
加速試験		3 [■]	XXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX カ月	
		3 [■]		XXXXXX カ月	
苛酷試験	温度	3 [■]	XXXXXX ± XXXXXX °C / XXXXXX ± XXXXXX %RH	XXXXXX カ月	XXXXXXXXXX
	光	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	XXXXXX 日	

*1：申請製法で製造された原薬

*2：製法 B で製造された原薬

長期保存試験では、水分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、水分及び高分子タンパク質における経時的な増加傾向が認められた。

苛酷試験（温度）では、水分の増加傾向、不純物L* XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 類縁物質の XXXXXXXXXX 及び高分子タンパク質の増加並びに含量の減少が認められた。

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、XXXXXXXXXX 製の XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX を用いて、遮光下、XXXXXX ± XXXXXX °C で保存するとき、XXXXXX 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にペン型注入器を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) に内容量 10mL 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、グリセリン、リン酸水素二ナトリウム七水和物、酸化亜鉛、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 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、溶解・██████、██████、██████・██████、ろ過滅菌、充填・密封、組立¹⁾、表示、包装及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、溶解・██████、██████、██████・██████、ろ過滅菌及び充填・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

カートリッジ製剤の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Ⅰ、製法Ⅱ及び申請製法とする）。なお、臨床試験には、製法Ⅱ及び申請製法で製造された製剤が使用された。

- 製法Ⅰから製法Ⅱ：██████の変更、██████の██████工程の変更等
- 製法Ⅱから申請製法：██████の██████工程の██████変更等

製法Ⅰから製法Ⅱ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、変更前後の同等性／同質性が確認されている。

バイアル製剤については、製造工程の大きな変更はない。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 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 及び██████）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

カートリッジ製剤及びキット製剤並びにバイアル製剤の主要な安定性試験は、それぞれ表 3 及び表 4 のとおりである。

表 3 カートリッジ製剤及びキット製剤の主要な安定性試験の概略

		製剤	ロット数 ^{*1}	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	██████	5±3℃	36 カ月	ガラス製カートリッジ ^{*2} 又はペン型注入器 ^{*3}	
		キット製剤	██████				
加速試験		カートリッジ製剤	██████	25±2℃/60±5%RH	6 カ月		
		キット製剤	██████				
苛酷試験	温度	カートリッジ製剤	██████	██████±██████℃/██████±██████%RH	██████ カ月		
		キット製剤	██████				
	光	カートリッジ製剤	██████				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
		キット製剤	██████				
使用時の安定性試験		██████	██████	██████±██████℃/██████±██████%RH	4 週間		
		██████	██████	30±2℃/65±5%RH			

*1：製法 B で製造された原薬を用いて、製法Ⅱにより製造されたロット

*2：██████ゴム栓及び██████製フランジキャップ付き

*3：交換不可能な注入器にガラス製カートリッジを組み込んだ製剤

1) キット製剤のみ

該管理項目における許容管理幅が特定された。

- 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 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、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**、**■**及び**■**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、すべての品質特性において、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

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-B、IR-A 及び IGF-1R との結合親和性、IR-B 及び IR-A との結合速度、IR-B、IR-A 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 細胞及びヒト骨肉腫由来 SAOS-2 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、すべての試験において類似性が確認されている。

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。

ラットの血漿中インスリン リスプロ濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限：5 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

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験が実施された（表 5）。

表 5 ラットを用いた反復皮下投与毒性試験

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 承認品投与群において薬理作用（血糖低下作用）の過剰発現による毒性所見（急性低血糖ショックによる大脳空胞化を伴う死亡）が認められた。	本剤：10 EU 承認品：50	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において薬理作用（血糖低下作用）による変化が認められたが、毒性所見は認められなかった。	本剤：200 US 承認品：200	4.2.3.2-2

5.2 局所刺激性試験

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験（表 5）における投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的評価に基づき皮下投与時の局所刺激性が評価された結果、本剤、EU 承認品及び米国承認品投与群において、局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

また、ウサギを用いた単回投与による局所刺激性試験（表 6）が実施され、本剤及び EU 承認品投与群において本剤の筋肉内投与時の投与部位を除き局所刺激性を示唆する毒性所見は認められず、本剤の筋肉内投与による局所刺激性についても忍容性は良好であった。

表 6 ウサギを用いた局所刺激性試験

試験系	投与経路	被験物質	用量* (mL/site)	主な所見	添付資料 CTD
雄性 New Zealand White ウサギ	皮下投与、静脈内投与、静脈周囲投与、筋肉内投与	本剤又は EU 承認品	0、0.1 又は 0.5	本剤及び EU 承認品投与群において、本剤の筋肉内投与部位を除き局所刺激性を示唆する毒性所見は認められなかった。本剤を筋肉内投与 24 時間後に 1 例で軽度の出血性浸潤及び急性炎症を伴う中等度の多巣性壊死／変性が病理組織学的検査において認められたが、120 時間後には認められず、筋肉内投与時の忍容性は良好と判断された。	4.2.3.6-1

*：本剤 101.4 U/mL 及び EU 承認品 100 U/mL が、①皮下及び静脈周囲並びに②静脈内及び筋肉内にそれぞれ①0.1 mL 及び②0.5 mL ずつ投与された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び先行バイオ医薬品の毒性に関する情報を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似し、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（7.参照）。

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、PDY15206 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、EFC12619 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 7）。なお、先行バイオ医薬品として、①PDY15206 試験及び②EFC12619 試験において、それぞれ①国内承認品並びに②EU 承認品及び米国承認品が用いられた。

表 7 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン
評価	国内	PDY15206	PK 及び PD の同等性検証及び安全性の比較検討	健康成人男性被験者	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験
	国際共同	EFC12619	有効性の非劣性検証及び安全性の比較検討	1 型糖尿病患者	無作為化非盲検並行群間比較試験
参考	海外	PDY12704	PK 及び PD の同等性検証及び安全性の比較検討	1 型糖尿病患者	無作為化二重盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験
		EFC13403	有効性の非劣性検証及び安全性の比較検討	2 型糖尿病患者	無作為化非盲検並行群間比較試験
		PDY13502	注入セットの安全性の検討	1 型糖尿病患者	無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験

7.1 分析法

血漿中インスリン リスプロ濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限 100 pg/mL）により測定された。

血漿中抗インスリン リスプロ抗体の発現の有無は、RIPA 法（感度：22.1 ng/mL）により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 日本人健康男性被験者を対象とした国内第 I 相試験（CTD 5.3.4.1-1：PDY15206 試験＜2017 年 10 月～2018 年 2 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。

36 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。

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 8 に示すとおりであり、いずれのパラメータ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 8 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	幾何平均値 (CV%)	幾何平均比	比の 90%信頼区間
C_{max} (pg/mL)	本剤	36	5,490 (29)	0.99	[0.93, 1.05]
	先行バイオ医薬品	36	5,560 (33)		
AUC_{last} (pg·h/mL)	本剤	36	12,200 (12)	1.00	[0.97, 1.02]
	先行バイオ医薬品	36	12,200 (15)		

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 9 及び図 1 のとおりであった。

表 9 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)

製剤	例数	t_{max} (h)	AUC_{inf} (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本剤	36	1.00 [0.50-2.00]	12,300 (12)	0.772 (24)
先行バイオ医薬品	36	1.00 [0.75-1.75]	12,400 (14)	0.746 (30)

中央値 [最小値-最大値]、幾何平均値 (CV%)

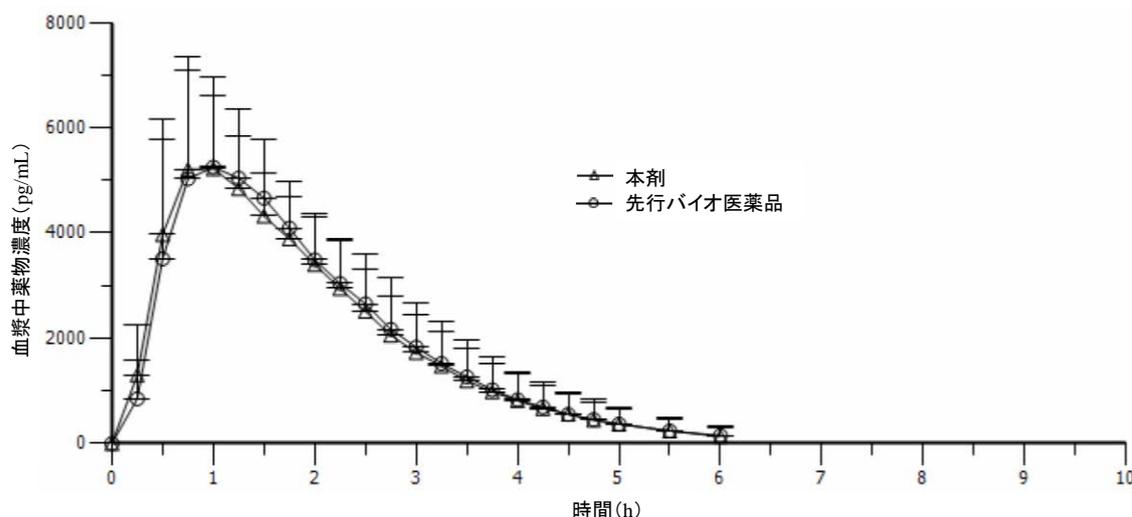


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血漿中薬物濃度の推移 (算術平均値+標準偏差: PK 解析対象集団)

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 10 に示すとおりであり、いずれのパラメータ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 10 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	幾何平均値 (CV%)	幾何平均比	比の 95%信頼区間
$GIR-AUC_{0-10h}$ (mg/kg)	本剤	36	1,927.96 (19.301)	1.07	[0.99, 1.15]
	先行バイオ医薬品	36	1,807.94 (26.801)		
GIR_{max} (mg/kg/min)	本剤	36	8.43 (17.211)	1.07	[1.00, 1.15]
	先行バイオ医薬品	36	7.87 (23.538)		

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 11 及び図 2 のとおりであった。

表 11 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)

製剤	例数	GIR-t _{max} (h)
本剤	36	2.54±0.75
先行バイオ医薬品	36	2.59±0.86

算術平均値±標準偏差

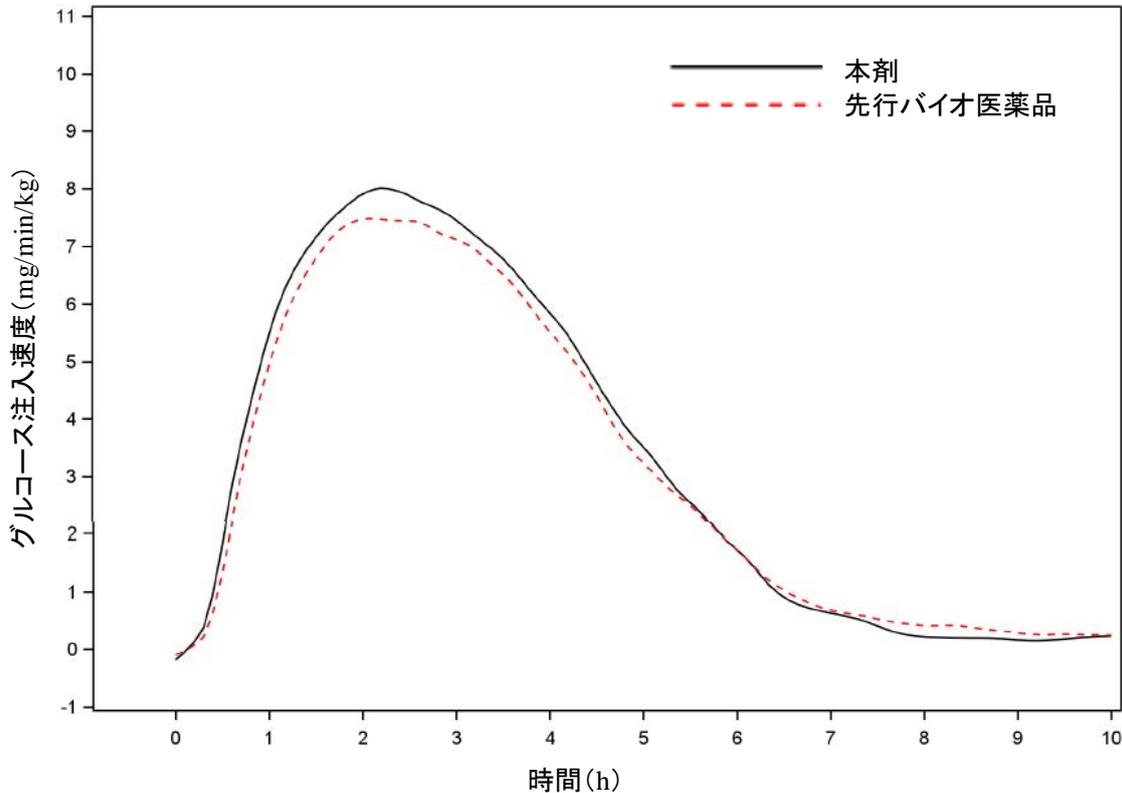


図 2 本剤及び先行バイオ医薬品のグルコース注入速度の推移 (算術平均値：PD 解析対象集団)

安全性について、本剤群と先行バイオ医薬品群の有害事象に特段問題となるような差異は認められず、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

7.2.2 1型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : EFC12619 試験<2014年10月～2016年7月>)

日本人及び外国人 1 型糖尿病患者 (目標症例数 480 例) を対象に、インスリン グラルギン併用下における本剤の先行バイオ医薬品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並行群間比較試験が、本邦を含む 8 カ国²⁾ の 89 施設で実施された。本試験はスクリーニング期 (2 週間)、治験薬投与期 (26 週間) 及び継続投与期 (26 週間) から構成された (図 3)。主な選択基準は表 12 のとおりであり、スクリーニング時の HbA1c (8.0%未満、8.0%以上)、先行バイオ医薬品の使用歴 (有、無) 及び地域 (日本、日本以外) を割付因子とした層別割付けが行われた。

²⁾ フランス、ドイツ、ハンガリー、日本、ポーランド、ロシア、スペイン及び米国

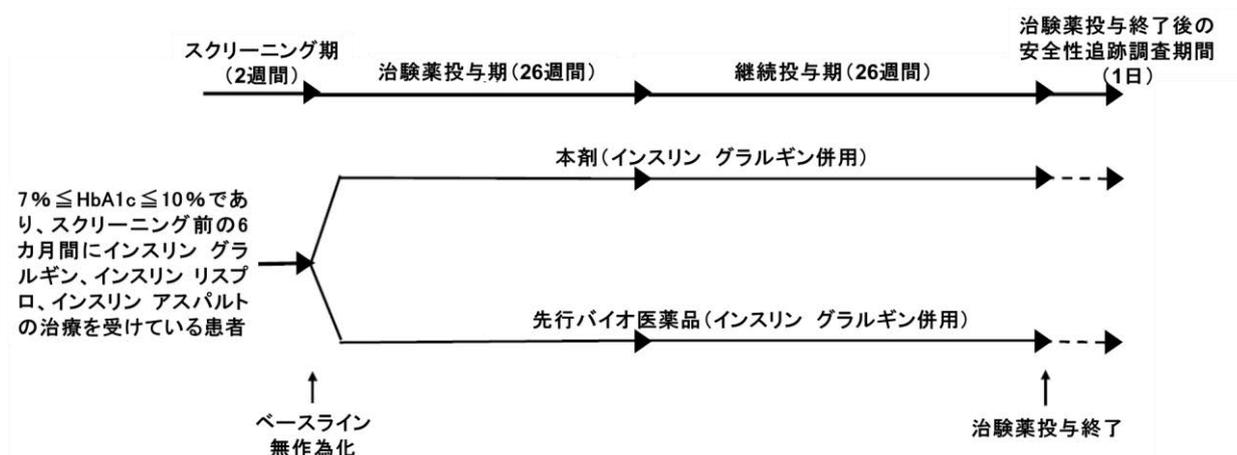


図3 EFC12619 試験の試験デザイン

表12 主な選択基準

- 12 カ月以上前から1型糖尿病と診断されており、スクリーニング前の6カ月間にインスリン グラルギン及びインスリン リスプロ又はインスリン アスパルト（毎食前に1日3回以上）を用いた治療を受けている患者
- スクリーニング時に HbA1c が7%以上10%以下の患者
- スクリーニング時に BMI が 35 kg/m²未満の患者
- スクリーニング前の6カ月以内に、自覚のない低血糖状態又は緊急入院を要するような低血糖発作の既往がないこと

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追加インスリン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、1日3回食前に皮下投与することとされた。また、併用するインスリン グラルギンの用法・用量は、試験前の投与量と同単位又は治験担当医師により血糖コントロールを考慮して決定された用量を、同じ投与時間（日中又は夕方/就寝前）に1日1回皮下投与することとされた。

無作為化された507例のうち、本剤群253例（日本人31例）及び先行バイオ医薬品群254例（日本人30例）がITT集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。安全性の解析対象集団は、治験薬が投与されなかった本剤群1例を除く506例（本剤群252例（日本人31例）及び先行バイオ医薬品群254例（日本人30例））とされた。

主要評価項目は、投与26週時におけるHbA1cのベースラインからの変化量とされた。本剤群と先行バイオ医薬品群における変化量の群間差[95%信頼区間] (%)は0.06[-0.084, 0.197]であり、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%³⁾未満であったことから、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。また日本人部分集団における群間差[95%信頼区間] (%)は0.18[-0.217, 0.582]であった(表13)。

³⁾ 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 13 投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	投与群	ベースライン	投与 26 週時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
全体 集団	本剤	8.08±0.78 (n=253)	7.62±0.92 (n=240)	-0.44±0.81 (n=240)	0.06* ¹ [-0.084, 0.197]
	先行バイオ 医薬品	7.99±0.64 (n=254)	7.53±0.87 (n=246)	-0.46±0.88 (n=246)	
日本人 集団	本剤	8.14±0.84 (n=31)	7.93±0.99 (n=31)	-0.20±0.76 (n=31)	0.18* ² [-0.217, 0.582]
	先行バイオ 医薬品	7.82±0.68 (n=30)	7.56±0.68 (n=30)	-0.26±0.60 (n=30)	

単位：%、平均値±標準偏差

*1：投与群、スクリーニング時の HbA1c (8.0%未満、8.0%以上)、先行バイオ医薬品の投与歴の有無、地域 (日本、日本以外)、来院日、投与群と来院日の交互作用、HbA1c のベースライン値、ベースライン値と来院日の交互作用を共変量とした MMRM による解析

*2：投与群、スクリーニング時の HbA1c (8.0%未満、8.0%以上)、先行バイオ医薬品の投与歴の有無、地域 (日本、日本以外)、来院日、投与群と来院日の交互作用、投与群と地域の交互作用、地域と来院日の交互作用、地域と来院日と投与群の交互作用、HbA1c のベースライン値、ベースライン値と来院日の交互作用を共変量とした MMRM による解析

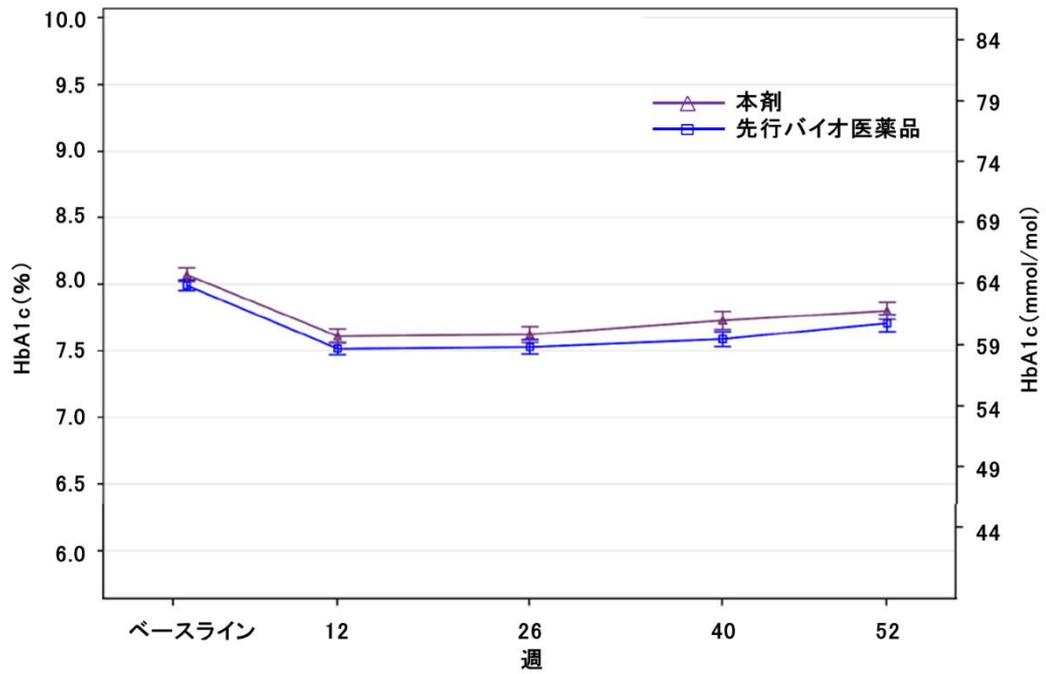
全体集団及び日本人集団における主な副次評価項目のベースラインから投与 26 週までの解析結果は、表 14 のとおりであった。

表 14 主な副次評価項目の解析結果 (ITT 集団)

		投与群	変化量
投与 26 週時における FPG (mg/dL) のベースラインからの変化量	全体集団	本剤 (n=253)	-7.43±81.79
		先行バイオ医薬品 (n=254)	-9.99±94.38
	日本人集団	本剤 (n=31)	-10.27±62.14
		先行バイオ医薬品 (n=30)	-57.15±99.20
投与 26 週時における 24 時間平均血糖値 (mg/dL) のベースラインからの変化量	全体集団	本剤 (n=253)	-4.91±45.58
		先行バイオ医薬品 (n=254)	-7.38±43.04
	日本人集団	本剤 (n=31)	-5.11±42.87
		先行バイオ医薬品 (n=30)	-3.39±59.42

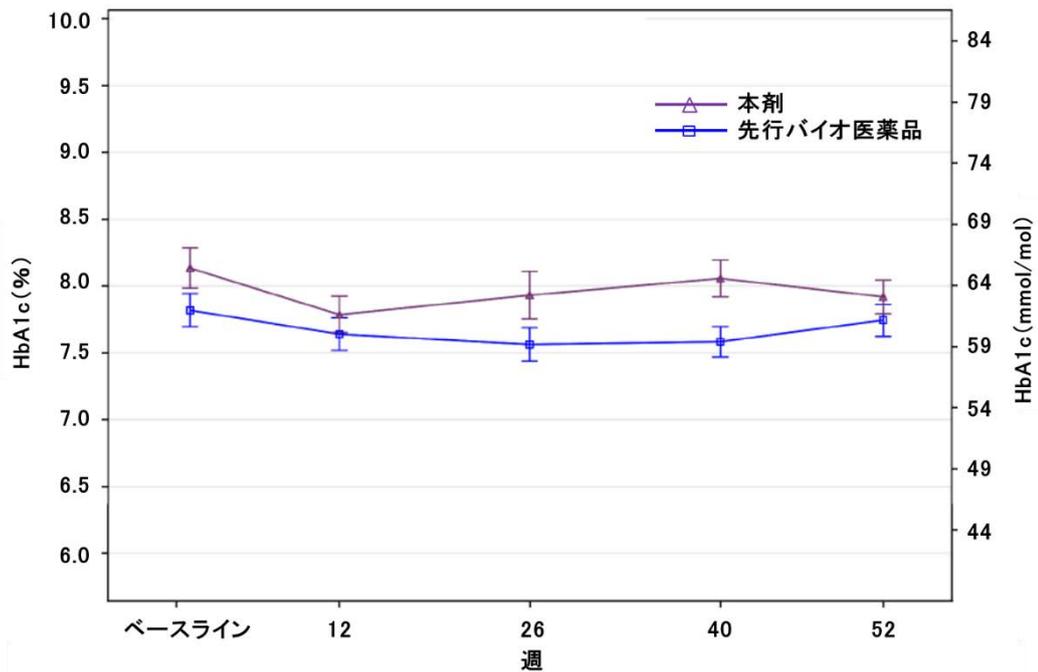
平均値±標準偏差

また、全体集団及び日本人集団におけるベースラインから投与 52 週までの HbA1c の平均値の推移は、それぞれ図 4 及び図 5 のとおりであった。



本剤	253	244	240	230	230
先行バイオ医薬品	254	249	247	238	238

図4 全体集団におけるベースラインから投与52週までのHbA1cの平均値±標準誤差の推移 (ITT 集団)



本剤	31	31	31	31	29
先行バイオ医薬品	30	30	30	30	30

図5 日本人集団におけるベースラインから投与52週までのHbA1cの平均値±標準誤差の推移 (ITT 集団)

なお、全体集団、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、追加インスリン投与量及びインスリン投与量の合計は、いずれもベースラインから投与 26 週時までには大きな変化は認められなかった（表 15 及び表 16）。

表 15 ベースライン及び投与 26 週時の基礎インスリン投与量、追加インスリン投与量及びインスリン投与量の合計 (ITT 集団)

評価項目		本剤	先行バイオ医薬品
基礎インスリン投与量 (U/kg)	ベースライン	0.340±0.195 (n=244)	0.330±0.141 (n=245)
	投与 26 週時	0.363±0.315 (n=228)	0.345±0.155 (n=236)
追加インスリン投与量 (U/kg)	ベースライン	0.364±0.175 (n=240)	0.355±0.168 (n=244)
	投与 26 週時	0.367±0.163 (n=222)	0.349±0.165 (n=229)
インスリン投与量の合計 (U/kg)	ベースライン	0.705±0.310 (n=238)	0.685±0.243 (n=241)
	投与 26 週時	0.733±0.408 (n=221)	0.694±0.262 (n=228)

平均値±標準偏差

表 16 日本人集団におけるベースライン及び投与 26 週時の基礎インスリン投与量、追加インスリン投与量及びインスリン投与量の合計 (ITT 集団)

評価項目		本剤	先行バイオ医薬品
基礎インスリン投与量 (U/kg)	ベースライン	0.285±0.110 (n=31)	0.317±0.097 (n=30)
	投与 26 週時	0.293±0.117 (n=31)	0.320±0.093 (n=30)
追加インスリン投与量 (U/kg)	ベースライン	0.420±0.176 (n=31)	0.500±0.166 (n=30)
	投与 26 週時	0.454±0.146 (n=31)	0.482±0.164 (n=30)
インスリン投与量の合計 (U/kg)	ベースライン	0.705±0.257 (n=31)	0.818±0.222 (n=30)
	投与 26 週時	0.748±0.223 (n=31)	0.801±0.215 (n=30)

平均値±標準偏差

安全性について、全体集団及び日本人集団のいずれかにおいて 5%以上に認められた有害事象は表 17 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、全体集団では本剤 14/252 例 (5.6%) 及び先行バイオ医薬品 10/254 例 (3.9%) に、日本人集団では本剤 1/31 例 (3.2%) 及び先行バイオ医薬品 3/30 例 (10.0%) に認められた。

表 17 EFC12619 試験（全投与期間 12 カ月まで）における全体集団と日本人集団における主な有害事象
（いずれかの群で 5%以上：安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	本剤 (252 例)	先行バイオ医薬品 (254 例)	本剤 (31 例)	先行バイオ医薬品 (30 例)
全有害事象	137 (54.4)	141 (55.5)	28 (90.3)	23 (76.7)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	33 (13.1)	28 (11.0)	8 (25.8)	6 (20.0)
上気道感染	15 (6.0)	14 (5.5)	0	0
胃腸炎	7 (2.8)	7 (2.8)	2 (6.5)	4 (13.3)
咽頭炎	6 (2.4)	5 (2.0)	5 (16.1)	3 (10.0)
膀胱炎	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (6.5)	1 (3.3)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (3.2)	2 (6.7)
眼障害				
糖尿病網膜症	1 (0.4)	2 (0.8)	0	2 (6.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	5 (2.0)	2 (0.8)	2 (6.5)	0
喘息	3 (1.2)	0	2 (6.5)	0
胃腸障害				
齲歯	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (3.2)	4 (13.3)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	7 (2.8)	3 (1.2)	2 (6.5)	0
骨粗鬆症	3 (1.2)	0	2 (6.5)	0
傷害、中毒及び処置合併症				
創傷	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (6.5)	0

MedDRA ver.19.0
例数 (%)

死亡に至った有害事象は、全体集団では本剤群 1/252 例 (0.4%) に認められ、死因は心臓死⁴⁾ であり、本剤との因果関係は否定された。また、日本人集団では死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、全体集団では本剤群 20/252 例 (7.9%) 及び先行バイオ医薬品群 19/254 例 (7.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群で低血糖性意識消失 6 例 (2.4%)、低血糖及び偶発的過量投与各 3 例 (1.2%)、蜂巣炎、子宮平滑筋腫、糖尿病性ケトアシドーシス、脳梗塞、脳血管発作、片頭痛、浮動性めまい、急性心筋梗塞、出血性腸炎、嘔吐、胆管炎、変形性関節症、心臓死及び関節損傷各 1 例 (0.4%)、先行バイオ医薬品群で低血糖性意識消失 6 例 (2.4%)、低血糖 3 例 (1.2%)、糖尿病性ケトアシドーシス、肋骨骨折及び偶発的過量投与各 2 例 (0.8%)、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性消化管感染、高カリウム血症、低カリウム血症、コントロール不良の糖尿病、低血糖昏睡、低血糖性痙攣、脳室拡張、心房細動、気胸、腹痛、急性腎障害、切迫流産、卵巣嚢胞、鎖骨骨折、橈骨骨折、脊椎圧迫骨折、誤薬投与、胃切除及びパートナーの妊娠各 1 例 (0.4%) であった。このうち、本剤群の低血糖性意識消失 4 例、低血糖及び偶発的過量投与各 3 例、先行バイオ医薬品群の低血糖性意識消失 3 例、低血糖及び偶発的過量投与各 2 例、低血糖昏睡、低血糖性痙攣及び誤薬投与各 1 例は、本剤又は先行バイオ医薬品との因果関係が否定されなかった。また、日本人集団では、重篤な有害事象は本剤群 2/31 例 (6.5%)、先行バイオ医薬品群 2/30 例 (6.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群では出血性腸炎及び変形性関節症各 1 例 (3.2%)、先行バイオ医薬品群では低血糖性昏睡、

⁴⁾ 29 歳男性、高脂血症、うつ病、肥満の合併あり。治験開始 151 日目に自転車から転落し、呼吸が認められなかったため、即時心肺蘇生が開始された。救急外来に搬送され高度な蘇生処置が行われるも反応なく、同日 2 時間後に死亡した。

低血糖性意識消失及び脊椎圧迫骨折各 1 例（3.3%）であった。このうち、先行バイオ医薬品群の低血糖昏睡及び低血糖性意識消失各 1 例は、先行バイオ医薬品との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、全体集団では本剤群 2/252 例（0.8%）、先行バイオ医薬品群 2/254 例（0.8%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本剤群では、妊娠、胸部不快感及び薬効欠如各 1 例（0.4%）、先行バイオ医薬品群では妊娠 2 例（0.8%）であった。このうち、本剤群の胸部不快感及び薬効欠如各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。また、日本人集団では、本剤群の 1/31 例（3.2%）（妊娠 1 例）が投与中止に至った。

免疫原性について、全体集団及び日本人集団における抗インスリン リスプロ抗体の発現状況は表 18 のとおりであった。

表 18 全体集団及び日本人集団における抗インスリン リスプロ抗体陽性例の割合（安全性解析対象集団）

	全体集団		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	117/247 (47.4)	124/252 (49.2)	8/31 (25.8)	5/30 (16.7)
投与 26 週時	146/247 (59.1)	150/252 (59.5)	11/31 (35.5)	6/30 (20.0)
投与 52 週時	155/248 (62.5)	159/252 (63.1)	11/31 (35.5)	6/30 (20.0)

例数 (%)

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第 I 相試験 (PDY15206 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第 III 相試験 (EFC12619 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、PDY15206 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_{0-10h} 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。EFC12619 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 (PDY15206 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ったことから (7.2.1 表 8 参照)、

本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと判断した。

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、国内第 I 相試験 (PDY15206 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 (7.2.1 表 10 参照)、グルコース注入速度の推移も類似していたことから (7.2.1 図 2 参照)、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。

なお、有効性評価の参考とした 1 型糖尿病患者対象の国際共同第 III 相試験 (EFC12619 試験) 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、全体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 (7.2.2 表 13 参照) を確認し、PD による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。

7.R.4 安全性について

申請者は、EFC12619 試験 (52 週間投与) において認められた安全性情報等に基づき、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

EFC12619 試験 (52 週間投与) の有害事象の概要は表 19 のとおりであり、有害事象の発現割合に、本剤群と先行バイオ医薬品群の間で特段の差異は認められなかった。

表 19 有害事象の概要 (EFC12619 試験 (52 週間) : 安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	本剤群 (252 例)	先行バイオ医薬品群 (254 例)	本剤群 (31 例)	先行バイオ医薬品群 (30 例)
全有害事象	137 (54.4)	141 (55.5)	28 (90.3)	23 (76.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	14 (5.6)	10 (3.9)	1 (3.2)	3 (10.0)
死亡	1 (0.4)	0	0	0
重篤な有害事象	20 (7.9)	19 (7.5)	2 (6.5)	2 (6.7)
投与中止に至った有害事象	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (3.2)	0

例数 (%)

機構は、以上の点等について検討した結果、全体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く、本剤の安全性は許容可能と判断した。

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「インスリン療法が適応となる糖尿病」である。

機構は、健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (PDY15206 試験)、1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験成績 (EFC12619 試験) 等の提出された試験成績、インスリンの血糖降下作用の機序は 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病で異なること等を踏まえると、本剤は臨床において先行バイオ医薬品と同等に使用できると考え、「インスリン療法が適応となる糖尿病」に対し、先行バイオ医薬品と同一の用法・用量を本剤に付与することは可能であると判断した。なお、参考資料として提出された 2 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験 (EFC13403 試験) においても、本剤の有効性及び安全性について、特段の懸念は認められていないことを確認している。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、ヒューマログ注カート他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2年1月16日

申請品目

- [販売名] ①インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」、②同注ソロスター HU「サノフィ」、③同注 100 単位/mL HU「サノフィ」
- [一般名] インスリン リスプロ (遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続 1] ⁵⁾
- [申請者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 平成 31 年 3 月 29 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・効果及び用量・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、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 20 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 20 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">低血糖過敏症反応	<ul style="list-style-type: none">投与過誤(インスリン製剤取り違い及びペンの誤用)免疫原性新生物	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

⁵⁾ 令和元年 12 月 19 日付け薬生薬審発 1219 第 6 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。

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。

2.2 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。

3. 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、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する。本品目は生物由来製品及び特定生物由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 リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」、同注ソロスター HU「サノフィ」>

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の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としては通常1日4～100単位である。

<インスリン リスプロ BS 注100単位/mL HU「サノフィ」>

通常、成人では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を併用したり、ときに投与回数を増やす。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

[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
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 リスプロ製剤の先行バイオ医薬品 (Humalog)
FPG	Fasting plasma glucose	空腹時血漿グルコース
GIR-AUC _{0-10h}	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 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
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
MMRM	Mixed models for repeated measures	反復測定混合効果モデル
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
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
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)
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 リスプロ	—	インスリン リスプロ (遺伝子組換え)

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認品	—	国内で承認されているインスリンリスプロ製剤の先行バイオ医薬品(ヒューマログ注カート、同注ミリオペン及び同注 100 単位/mL)
ヒューマログ	—	ヒューマログ注カート、同注ミリオペン及び同注 100 単位/mL
米国承認品	—	米国で承認されているインスリンリスプロ製剤の先行バイオ医薬品 (Humalog)
本剤	—	インスリン リスプロ BS 注カート「サノフィ」、同注ソロスター「サノフィ」及び同注 100 単位/mL「サノフィ」(インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」、同注ソロスター HU「サノフィ」及び同注 100 単位/mL HU「サノフィ」に変更)
本薬	—	インスリン リスプロ (遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続○]