

審査報告書

平成 26 年 10 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] | インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」、同注ミリオペン「リリー」 |
| [一 般 名] | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 1] |
| [申 請 者 名] | 日本イーライリリー株式会社 |
| [申 請 年 月 日] | 平成 25 年 12 月 24 日 |
| [剤 形 ・ 含 量] | 1 カートリッジ (3mL) 中又は 1 キット (3mL) 中にインスリン グラルギン (遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 1] を 300 単位含有する注射剤 |
| [申 請 区 分] | 医療用医薬品 (7) バイオ後続品 |
| [本 質] | インスリン グラルギン [インスリン グラルギン後続 1] (以下、「インスリン グラルギン後続 1」) は、遺伝子組換えヒトインスリンの類縁体であり、A 鎖 21 番目の Asn 残基が Gly 残基に置換され、B 鎖 C 末端に 2 分子の Arg 残基が付加している。インスリン グラルギン後続 1 は、21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 32 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 Glargine [Insulin Glargine Biosimilar 1] is an analogue of human insulin, being substituted asparagine residue with glycine residue at 21st of A chain and added two arginine residues at C-terminal of B chain. It is a peptide composed with A chain consisting of 21 amino acid residues and B chain consisting of 32 amino acid residues. |
| [構 造] | $\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccc} \text{GIVEQCCTSI} & \text{CSLYQLENYC} & \text{G} \\ \text{FVNQHLCGSH} & \text{LVEALYLVCG} & \text{ERGFFYTPKT} & \text{RR} \end{array}$ <p>ジスルフィド結合：実線 分子式：C₂₆₇H₄₀₄N₇₂O₇₈S₆ 分子量：6,062.89</p> |
| [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

平成 26 年 10 月 10 日

[販 売 名] インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」、同注ミリオペン「リリー」
[一 般 名] インスリン グラルギン（遺伝子組換え）[インスリン グラルギン後続 1]
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 24 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤は「ランタス®注カート」及び「ランタス®注ソロスター®」（以下、「ランタス®」）と同等／同質であることが示され、本剤はランタス®のバイオ後続品に該当すると判断した。

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] 通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。
ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

[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)

平成 26 年 8 月 13 日

I. 申請品目

| | |
|------------|---|
| [販 売 名] | インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」、同注ミリオペン「リリー」 |
| [一 般 名] | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
| [申 請 者 名] | 日本イーライリリー株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 12 月 24 日 |
| [剤形・含量] | 1 カートリッジ (3mL) 中又は 1 キット (3mL) 中にインスリン グラルギン (遺伝子組換え) を 300 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] | 通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4~80 単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。 |

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

インスリン及びインスリンアナログは、末梢、特に骨格筋及び脂肪組織でのグルコースの取込みを促進し、肝臓におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。さらに、筋肉でのタンパク質合成を促進し、タンパク質分解を阻害するとともに、脂肪細胞では脂質合成を促進し、脂肪分解を阻害することが知られている。

インスリン グラルギン (遺伝子組換え) は、ドイツヘキスト社 (現 Sanofi 社) が、より生理的な基礎インスリン分泌パターンを再現することを目的に開発した持効型ヒトインスリンアナログである。ヒトインスリンの A 鎖 21 番目のアスパラギンをグリシンに置換、B 鎖 C 末端に 2 個のアルギニンを付加することで等電点がヒトインスリンの pH5.4 から pH6.7 に変化し、投与後、皮下の生理的 pH で直ちに沈殿を生成する。皮下での沈殿形成のため血中への移行が非常に緩やかになることにより、基礎インスリンとしての作用プロファイルを示す。本邦では、インスリン療法が適応となる糖尿病に対する適用を有している。

インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」及び同注ミリオペン「リリー」(以下、「本剤」) は、本邦のインスリン グラルギン (遺伝子組換え) 製剤である「ランタス®注カート」及び「ランタス®注ソロスター®」(サノフィ株式会社) を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発さ

れた製剤である。本剤の開発は、日本を含む国際的な開発により進められ、2014年7月現在、欧州、米国及びその他[]カ国において審査中であり、現時点で承認されている国はない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

[]されたインスリングルルギン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）[]の遺伝子断片をプラスミドベクターに導入することにより、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から目的とする[]を有するクローン株が選択され、当該大腸菌株を起源とし、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB及び*in vitro*細胞齢の上限にまで培養された細胞について、特性解析（確認試験、生菌数、[]、[]、[]及び制限酵素分析）が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、MCB及びWCBについて、純度試験（細菌、真菌及びバクテリオファージ検査）が実施され、いずれの混入も認められなかった。

MCB及びWCBは液体窒素の気相中で保管される。MCBの更新予定はなく、WCBは必要に応じて更新される。更新時には上記の特性解析及び純度試験により適格性が確認される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、[]拡大培養、種培養、生産培養、[]、[]化及び[]化、[]クロマトグラフィー、[]ろ過（以下、「[]」）1、[]、[]2、[]反応、[]クロマトグラフィー（以下、「[]」）1、[]3、[]反応、[]2、[]クロマトグラフィー（以下、「[]」）、[]化・[]・[]充填の各工程からなる。原薬は[]でコートされた[]製の[]を含む[]製[]付き褐色ガラス容器に充填され、[]℃以下で保存される。重要工程は、生産培養、[]1、[]反応、[]2、[]、[]化・[]・[]充填工程とされている。

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。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で、生物由来原材料は使用されていない。

4) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

開発過程における主な製造方法の変更は以下のとおりである。製法Cが申請製法である。

- ・ 製法Aから製法B：パイロットスケールから実生産スケールへの変更（培養工程及び精製工程のスケールアップ、製造所の変更）
- ・ 製法Bから製法C：実生産スケール製造の改良（培養工程及び精製工程における工程パラメータの変更）

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。

5) 特性

①構造・組成

i) 一次構造

- ・ アミノ酸組成分析、エドマン分解法及びペプチドマップ分析によるアミノ酸配列分析の結果、本薬のアミノ酸配列は理論配列と一致すると推定された（「<審査の概略> (1) 一次構造解析について」の項参照）。

ii) 高次構造

- ・ ████████及び██████条件下での酵素消化ペプチドのペプチドマップ分析の結果、三カ所のジスルフィド結合が確認された。
- ・ 赤外吸収スペクトルにより、 α -ヘリックス構造を有することが確認された。
- ・ 遠紫外円偏光二色性スペクトル（以下、「CD スペクトル」）により、██████nm 及び ████████nm 付近に██████のピークが認められ、主な二次構造要素は α -ヘリックス構造であることが確認された。近紫外 CD スペクトルにより、██████nm 付近に██████のピークが認められ、分子中に存在する ████████ 個の ████████ 残基の側鎖は動きが制限されていることが示唆された。いずれのスペクトルも、亜鉛を含まないヒトインスリンで報告されている¹波長の位置及び強度と一致することが確認された。

②物理的・化学的性質

i) 分子量

- ・ 飛行時間型質量分析及びエレクトロスプレーイオン化法により測定された分子量は ████████ Da であり、理論分子量とほぼ一致した。
- ・ 静的光散乱法により測定された見かけの重量平均分子量は ████████ kDa であり、動的光散乱法により測定された流体力学半径は ████████ nm であった。

ii) 溶解性

- ・ 水、アセトニトリル、エタノール及び██████（pH ████████、pH ████████ 及び pH ████████）に対する溶解性が検討され、██████（pH ████████）に対する溶解性は極めて高いものの、その他の溶媒に対する溶解性は低かった。

iii) 電気泳動パターン

- ・ 等電点電気泳動の結果、主バンドの等電点は ████████ であった。

iv) 液体クロマトグラフィーパターン

RPC：逆相クロマトグラフィー

- ・ RPC の結果、主ピークの他に、██████の ████████ 体由来する ████████ つのピーク及び ████████ の ████████ 体由来するピークが確認された。
- ・ サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）の結果、主ピークの他に、高分子量タンパク質由来するピークが確認された。

v) 分光学的性質

¹ Biochemistry 1990 ; 29 : 9289-93

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（保持時間、ペプチドマップ、XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX）、純度試験（類縁物質（RPC）、高分子量タンパク質（SEC））、XXXXXXXXXX）、HCP、亜鉛、鉄、XXXXXXXXXX）、エンドトキシン、微生物限度、XXXXXXXXXX及び定量法（RPC）が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表1のとおりである。

表1 原薬の主要な安定性試験の概略

| | ロット数*1 | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|----------------|--------|--|---------|----------------------|
| 長期保存試験 | 3 | -15~-5℃ | 30 カ月*2 | 褐色ガラス容器 |
| 加速試験 | 3 | 2~8℃ | 6 カ月 | 褐色ガラス容器 |
| 苛酷試験 (光安定性) | 1 | なりゆき温度、積算照度 124 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー 576W・h/m ² | | ガラス容器（非包装又はアルミホイル包装） |

*1：製法 XXXXXXXXXX 原薬

*2：安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、いずれの試験項目についても実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（光安定性）では、非包装試料において類縁物質及び高分子量タンパク質含量の増加が認められたが、アルミホイル包装試料では明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX製XXXXXXXXXX付き褐色ガラス容器を用いて、遮光下、XXXX℃以下で保存するとき XXXX カ月とされた。なお、原薬の長期保存試験は XXXX カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、クロロブチル製ストッパー付きのガラス製カートリッジ（3mL 容器）を一次容器とする、本薬 300 単位を含有するカートリッジ製剤及びキット製剤（カートリッジ製剤をペン型注入器に組み込んだ製剤）である。製剤には、濃グリセリン、*m*-クレゾール及び酸化亜鉛が添加剤として含まれる。二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

カートリッジ製剤及びキット製剤の製造工程は、薬液調製、XXXXXXXXXX、無菌ろ過・充填・施栓、ペン型注入器との組立²、表示、包装工程からなる。重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの各工程とされている。

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。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造スケールの変更、剤形の変更及びプランジャーの変更が行われた（「<審査の概略> (2) プランジャー変更による安定性への影響について」の項参照）。

² キット製剤のみ

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（沈殿反応、保持時間）、pH、純度試験（類縁物質（RPC）、高分子量タンパク質（SEC））、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、亜鉛、*m*-クレゾール及び定量法（RPC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表2のとおりである。

表2 製剤の主要な安定性試験の概略

| | ロット数 ^{*1} | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|----------------|--------------------|--|---------------------|----------------------------|
| 長期保存試験 | 3 | 2~8℃、なりゆき湿度 | 24 カ月 ^{*2} | ガラス製カートリッジ |
| 加速試験 | 3 | 28~32℃、65%RH | 6 カ月 | |
| 苛酷試験 (光安定性) | 1 | なりゆき温度、積算照度 123 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 568W・h/m ² | | ガラス製カートリッジ (非包装又はアルミホイル包装) |

*1：申請製剤

*2：安定性試験継続中

長期保存試験では、類縁物質及び高分子量タンパク質含量のわずかな増加傾向が認められたが、その他の試験項目においては、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、類縁物質及び高分子量タンパク質含量の██████増加が認められた。

苛酷試験（光安定性）では、非包装試料において類縁物質含量の増加傾向及び高分子量タンパク質含量の██████増加が認められたが、アルミホイル包装試料では明確な変化は認められなかった。

以上より、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。なお、製剤の長期保存試験は██████ カ月まで継続予定である。

(3) 標準物質

一次標準物質（██████）及び常用標準物質（██████）は原薬を██████に溶解、██████して調製され、それぞれ██████~██████℃、██████~██████℃で保存される。また、常用標準物質（██████）は原薬を██████に溶解して調製され、██████~██████℃で保存される。一次標準物質及び常用標準物質の安定性は定期的に確認される。

標準物質の規格及び試験方法として、確認試験（██████、保持時間、ペプチドマップ、██████）及び純度試験（類縁物質（RPC）、高分子量タンパク質（SEC））が設定されており、常用標準物質（██████）ではさらに定量法（RPC）が設定されている。また、一次標準物質については、特性解析として、██████分析も実施される。

(4) 本剤と先行バイオ医薬品の比較

本剤の原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品として米国及び欧州で承認されているインスリングルルギン製剤（以下、「海外流通品」）を用いて品質特性の同等性/同質性評価が実施された。

評価項目は、アミノ酸組成分析、エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列分析、分子量、酵素消化ペプチドの液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（アミノ酸配列、ジスルフィド結

製剤の長期保存試験中に████含量の増加が認められたため、臨床試験用の製剤製造後にプランジャーの材質変更（████製ストッパーからクロロブチル製ストッパーへの変更）が行われた。当該変更に伴い実施された安定性評価（pH、純度試験（類縁物質（RPC）、高分子量タンパク質（SEC））、████、*m*-クレゾール及び定量法（RPC））において、変更後の容器では████含量の増加は認められなかったものの、加速条件下（30℃、6カ月）では変更前の容器と比較して高分子量タンパク質含量の顕著な増加が認められた。

機構は、変更後の容器において加速条件下で高分子量タンパク質含量の顕著な増加が認められているものの、変更後のプランジャーから新たに問題となる溶出物は認められていないこと、また、高分子量タンパク質の生成速度は温度依存的であり、2～8℃で実施された長期保存試験成績に問題はないことから、設定された貯法における安定性に問題はないと考える。ただし、本剤は分割使用される製剤であり、使用開始後は冷蔵庫に保存しないこととされているが、使用開始後は28日以内に使用することとされている（添付文書（案）「適用上の注意」）。この点について、使用時安定性試験（30℃、32日間）が実施され、32日以内に高分子量タンパク質含量の顕著な増加は認められていないことから、添付文書に記載された期間内について使用時の安定性は担保されていることを確認した。

（3）本剤と先行バイオ医薬品の比較について

本剤と先行バイオ医薬品の比較試験において、類縁物質含量、加速条件（30℃、6カ月）における高分子量タンパク質含量及び苛酷条件（鉄（████、████又は████を████添加、40℃、2週間）における分解プロファイルに差異が認められたことについて、申請者は以下のように説明している。

類縁物質含量の差異について、本剤では先行バイオ医薬品に比べて████の████体含量が多いことが確認されたが、当該類縁物質は目的物質と同等の生物活性を示し、原薬の工程内試験、規格及び試験方法においても低い値で管理されていることから、特段の問題はないと考える。

加速条件（30℃、6カ月）において本剤で認められた高分子量タンパク質含量の増加は、プランジャー変更後の容器を用いたことによるものであり（「（2）プランジャー変更による安定性への影響について」の項参照）、長期保存条件では24カ月保存後でも本剤と先行バイオ医薬品の高分子量タンパク質含量に大きな差異が認められなかったことから、加速条件下の試験で認められたこの差異について実質的な問題はないと考える。

苛酷条件（鉄（████ █████又は████を████添加、40℃、2週間）において、本剤では凝集が、先行バイオ医薬品では沈殿が認められ、両者の分解プロファイルに差異が認められたが、本剤に先行バイオ医薬品と同濃度のクエン酸塩を添加すると本剤でも沈殿が認められたことから、当該分解プロファイルの差異は先行バイオ医薬品に含まれるクエン酸塩によるものと考えられる。長期保存条件では両者の分解プロファイルに特段の差異は認められず、また、鉄含量が原薬の規格値（████以下）程度であれば苛酷条件でも分解は生じないことから、苛酷条件下の試験で認められたこれらの差異について実質的な問題はないと考える。

以上より、一部の試験項目において本剤と先行バイオ医薬品の間にはわずかな差異が認められたものの、当該差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと考えられ、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると考えられる。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の一部に差異が認められるものの、当該差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなく、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しているとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、ヒトインスリン受容体（以下、「hIR」）及びヒトインスリン様成長因子-1 受容体（以下、「IGF-1R」）結合親和性試験、hIR 活性化能試験、細胞分裂促進活性試験、脂質合成能試験、並びにラットの血糖降下作用試験が実施された。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

なお、特に記載のない限り各パラメータは幾何平均値±標準誤差で示した。

(1) *in vitro* 試験 (4.2.1.1.1)

1) 受容体結合親和性

hIR の 2 種類のアイソフォーム (hIR-A 及び hIR-B) 及び IGF-1R に対する結合親和性について、hIR-A、hIR-B 又は IGF-1R を過剰発現させたヒト胎児腎細胞株 HEK293 細胞（以下、「HEK293 細胞」）の細胞膜を用いて、(3-[¹²⁵I]-ヨードチロシル-A14) -インスリン又は[¹²⁵I]-ヒトインスリン様成長因子-1 に対する競合的放射性リガンド結合試験により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品³の hIR-A に対する阻害定数 (K_i 値) はそれぞれ 0.408±0.012nM (n=6) 及び 0.399±0.018nM (n=6)、hIR-B に対する阻害定数 (K_i 値) はそれぞれ 0.453±0.028nM (n=6) 及び 0.450±0.037nM (n=6)、並びに IGF-1R に対する阻害定数 (K_i 値) はそれぞれ 16.0±0.4nM (n=6) 及び 15.5±0.6nM (n=6) であった。

2) 受容体活性化能

hIR-A 及び hIR-B に対する活性化能について、hIR-A 又は hIR-B を過剰発現させた HEK293 細胞の細胞抽出液に対して、hIR を認識する抗体及びリン酸化チロシン部位を認識する標識抗体を用いた酵素免疫測定法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品³の hIR-A に対する活性化能（陽性対照であるヒトインスリン（100nM）が示す効果の 50%を示す濃度）は、それぞれ 3.70±0.20nM (n=6) 及び 4.50±0.20 nM (n=6) であった。hIR-B に対する活性化能（陽性対照であるヒトインスリン（100nM）が示す効果の 50%を示す濃度）は、それぞれ 2.05±0.07nM (n=6) 及び 2.52±0.12nM (n=6) であった。

3) 細胞分裂促進活性

³ 米国及び欧州で承認されているインスリングルルギン製剤

IGF-1R 依存的及び IR 依存的な細胞分裂促進活性について、それぞれヒト骨肉腫細胞株 SAOS2 細胞⁴ (以下、「SAOS2 細胞」) 又はラット肝がん細胞株 H4IIE 細胞⁵ (以下、「H4IIE 細胞」) を用いて、³H-チミジンの DNA への取込み量を指標に検討された。本剤及び先行バイオ医薬品³ の SAOS2 細胞に対する細胞分裂促進活性 (陽性対照であるヒトインスリン (1 μ M) が示す効果の 50% を示す濃度) は、それぞれ 0.531 \pm 0.034nM (n=6) 及び 0.530 \pm 0.027nM (n=6) であった。H4IIE 細胞に対する細胞分裂促進活性 (陽性対照であるヒトインスリン (100nM) が示す効果の 50% を示す濃度) は、それぞれ 8.97 \pm 0.26nM (n=6) 及び 8.39 \pm 0.36nM (n=6) であった。

4) 脂質合成能

de novo 脂質合成能について、マウス線維芽細胞株 3T3L1 細胞を分化誘導した脂肪細胞を用いて、[U-¹⁴C]-グルコース存在下でのトリグリセライドの合成量が、脂質分画の放射活性を指標に検討された。本剤及び先行バイオ医薬品³ の脂質合成能 (陽性対照であるヒトインスリン (100nM) が示す効果の 50% を示す濃度) は、それぞれ 0.973 \pm 0.092nM (n=6) 及び 0.874 \pm 0.077nM (n=6) であった。

(2) *in vivo* 試験

血糖降下作用 (4.2.3.2.1、4.2.3.2.2)

血糖降下作用について、SD ラットを用いて検討された。雌雄 SD ラットに溶媒⁶、本剤又は先行バイオ医薬品 (0.3、1 又は 2mg/kg) を 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与した試験と、雌雄 SD ラットに、溶媒⁶、本剤又は先行バイオ医薬品³ (0.3、1 又は 3mg/kg (試験途中で 2mg/kg に減量)) を 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与した試験の 2 試験が実施された。本剤投与群及び先行バイオ医薬品投与群の全ての用量で投与直後から血糖値の低下が認められ、血糖降下作用は用量依存的であり、本剤と先行バイオ医薬品の血糖降下作用は同程度であった。

<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。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラットにおいて、本剤と先行バイオ医薬品の皮下投与時のトキシコキネティクス (以下、「TK」) が検討された。なお、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用に関する検討は実施されていない。

血清中インスリングルルギン濃度は、放射免疫測定法により測定された。

トキシコキネティクス試験 (4.2.3.2.2)

⁴ SAOS2 細胞は IGF-1R を IR と比較して約 10 倍発現し、その細胞分裂活性は IR より IGF-1R シグナル伝達により強く依存している。

⁵ H4IIE 細胞において IR の発現は認められるが、IGF-1R の発現は認められず、血清非存在下では、その増殖及び生存はインスリン刺激伝達に強く依存しているため、H4IIE 細胞は IR 介在性の細胞分裂促進活性やアポトーシス阻害活性を評価するのに適した試験系とされている。

⁶ 17mg/mL 濃グリセリン、2.7mg/mL *m*-クレゾール、 \blacksquare ug/mL 酸化亜鉛を含有する水溶液 (pH4.0 \pm \blacksquare)

雌雄 SD ラットに、本剤又は先行バイオ医薬品（0.3、1 又は 2mg/kg）を 1 日 1 回 1 カ月間反復皮下投与したときの投与開始 1 日目及び 29 日目の TK パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 ラットに本剤又は先行バイオ医薬品を 1 日 1 回 1 カ月間反復皮下投与したときの TK パラメータ

| | 性別 | 投与量 (mg/kg) | 例数* | 投与 1 日目 | | | 投与 29 日目 | | |
|----------|----|-------------|-----|-----------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|
| | | | | C _{max} (pM) | AUC ₀₋₂₄ (pM·h) | T _{max} (h) | C _{max} (pM) | AUC ₀₋₂₄ (pM·h) | T _{max} (h) |
| 本剤 | 雄 | 0.3 | 25 | 4,440 | 15,961 | 1 | 11,227 | 58,558 | 4 |
| | | 1 | 25 | 16,390 | 95,241 | 4 | 25,700 | 142,077 | 4 |
| | | 2 | 25 | 26,800 | 223,386 | 4 | 106,733 | 688,670 | 4 |
| | 雌 | 0.3 | 25 | 7,813 | 26,376 | 2 | 14,033 | 41,784 | 2 |
| | | 1 | 25 | 20,133 | 98,567 | 4 | 17,967 | 116,315 | 2 |
| | | 2 | 25 | 23,200 | 222,888 | 4 | 38,600 | 391,906 | 1 |
| 先行バイオ医薬品 | 雄 | 0.3 | 25 | 6,947 | 19,216 | 2 | 12,230 | 44,819 | 1 |
| | | 1 | 25 | 14,333 | 82,629 | 4 | 30,933 | 167,112 | 2 |
| | | 2 | 25 | 17,567 | 174,405 | 8 | 38,800 | 313,244 | 8 |
| | 雌 | 0.3 | 25 | 6,310 | 17,095 | 2 | 9,537 | 31,585 | 1 |
| | | 1 | 25 | 23,000 | 100,983 | 2 | 33,900 | 136,217 | 2 |
| | | 2 | 25 | 41,500 | 239,692 | 4 | 47,433 | 478,785 | 2 |

算術平均値

*：補充用動物を含む。各測定時点 3 例

C_{max}：最高血清中濃度、T_{max}：最高血清中濃度到達時間、AUC₀₋₂₄：0～24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積

<審査の概略>

申請者は、トキシコキネティクス試験において、先行バイオ医薬品群と本剤群間で、いくつかの測定ポイントにおいて TK パラメータに差異が認められたことについて、両薬剤の TK パラメータの平均値の差は測定値のバラツキの範囲内であったこと、各測定時点の例数が少ないこと、いずれかの薬剤群の TK パラメータが一貫して高い又は低い傾向は認められなかったことを踏まえると、両薬剤間の曝露量に明らかな差はないと考えると説明している。

機構は、当該トキシコキネティクス試験は両薬剤の TK パラメータの類似性を厳密に評価するためにデザインされたものではないことも踏まえ、申請者の説明を了承し、提出された資料から本剤の非臨床薬物動態について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>

毒性試験として、本剤及び先行バイオ医薬品の反復投与毒性試験が実施された。なお、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。本剤の急性毒性はラット 1 カ月間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.2) において評価され、初回投与後に本剤投与による影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルを比較するために、公表されている先行バイオ医薬品の毒性試験成績⁷を踏まえ、ラット1カ月間皮下投与毒性試験が実施された。

1) ラット1カ月間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

雌雄SDラットに本剤0(溶媒⁶)、0.3、1若しくは3mg/kg、又は先行バイオ医薬品⁸0.3、1若しくは3mg/kgが1日1回4週間反復皮下投与された。本剤1mg/kg群(雄:1/10例)及び先行バイオ医薬品3mg/kg群(雌雄:各1/10例)で死亡例又は切迫屠殺例が認められたため、高用量群については、投与12日目から3日間の休薬期間が設定され、投与15日目から投与量が3mg/kgから2mg/kgに減量された(以下、「3/2mg/kg」)。本剤群において、0.3mg/kg以上の群で投与部位(皮下組織)における脂肪組織の増加、1mg/kg以上の群で膵島細胞の萎縮、3/2mg/kgの群で坐骨神経の軸索変性が認められた。先行バイオ医薬品群でも本剤群と同様の変化が認められた。

以上の結果より、無毒性量は0.3mg/kgと判断された。

2) ラット1カ月間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

雌雄SDラットに本剤0(溶媒⁶)、0.3、1若しくは2mg/kg、又は先行バイオ医薬品⁹0.3、1若しくは2mg/kgが1日1回4週間反復皮下投与された。その結果、本剤1mg/kg群(雌:1/10例)及び2mg/kg群(雌:1/10例)、並びに先行バイオ医薬品1mg/kg群(雌:1/10例)及び2mg/kg群(雄:2/10例)で死亡例又は切迫屠殺例が認められた。本剤群において、1mg/kg以上の群で膵島細胞の萎縮、投与部位(皮下組織)における脂肪組織の増加、2mg/kg群で坐骨神経の軸索変性が認められた。申請者は、公表論文¹⁰を踏まえ、いずれの所見についても本剤の薬理作用(低血糖及び脂肪合成)又は持続的な血中インスリン濃度の高値に起因するものと考察している。先行バイオ医薬品群でも本剤群と同様の変化が認められた。

以上の結果より、無毒性量は0.3mg/kgと判断された。

(3) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。本剤の局所刺激性は、反復投与毒性試験(「(2)反復投与毒性試験」の項参照)の2試験において評価され、いずれの試験でも本剤群及び先行バイオ医薬品群において投与部位(皮下組織)に脂肪組織の増加が認められたが、局所刺激性を示唆する臨床徴候及び病理組織学的所見は認められなかった。

<審査の概略>

本剤のがん原性試験は実施されていないが、申請者は、本剤のがん原性リスクについて以下のように説明している。

がん原性に関連する可能性のある薬理学的特性として、IGF-1Rに対する結合親和性、及びIGF-1R又はhIRを優位に発現する細胞株(SAOS2細胞及びH4IIE細胞)に対する細胞分裂活性が挙げ

⁷ Int J Toxicol 2002 ; 21 : 171-9、先行バイオ医薬品の申請資料概要(平成15年10月16日承認)

⁸ 米国で承認されているインスリングルルギン製剤

⁹ 欧州で承認されているインスリングルルギン製剤

¹⁰ Brain Res 1990 ; 531 : 8-15、Am J Physiol 1989 ; 256 : C190-6、Endocrine J 2005 ; 52 : 623-8、Diabetologia 1988 ; 31 : 621-6、J Clin Invest 1992 ; 89 : 432-6、J Clin Invest 1995 ; 96 : 2227-35、Physiol Behav 1995 ; 57 : 717-21

られるが、これらについて本剤と先行バイオ医薬品との類似性が認められている（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) *in vitro* 試験」の項参照）。また、インスリングラルギンはヒトインスリンよりも強い細胞分裂活性を示すものの、皮下投与により速やかにヒトインスリンと同程度の細胞分裂活性を示す代謝物 M1 及び M2 に代謝されると報告されている¹¹。本剤と先行バイオ医薬品は品質特性の類似性から代謝も類似していると考えられること、さらに、ラット 1 カ月間皮下投与毒性試験で本剤と先行バイオ医薬品の TK プロファイルに明らかな差異はなく、いずれの投与部位においても局所刺激性及び増殖性変化は認められなかったことも踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の皮下投与におけるがん原性リスクは同様と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された資料及び先行バイオ医薬品の毒性試験成績から、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いると判断し、本剤の毒性に特段の問題はないと考える。

4. 臨床試験に関する資料

<臨床データパッケージについて>

評価資料として、外国人健康被験者を対象とし本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態（以下、「PK」）の同等性評価を目的とした臨床薬理試験（I4L-MC-ABEA 試験）、並びに日本人及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とし、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る有効性の評価を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（I4L-MC-ABEB 試験）の成績が提出されている。また、参考資料として、外国人健康被験者又は 1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（I4L-MC-ABEO 試験、I4L-MC-ABEN 試験、I4L-MC-ABEI 試験、I4L-MC-ABEM 試験及び I4L-MC-ABEE 試験）及び外国人 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（I4L-MC-ABEC 試験）の成績が提出されている。

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や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製剤である。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、患者個々に調整を要し、投与量の変動する、複数製剤を併用するという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、製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。

本剤の開発においては、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性を検証する試験（I4L-MC-ABEA 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試験（I4L-MC-ABEB 試験）が実施されている。機構は、上述の理由により、I4L-MC-ABEA 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薬力学（以下、「PD」）（累

¹¹ PLoS ONE 2010 ; 5 : e9540、Diabetes Care 2012 ; 35 : 2626-30、Diabetes Care 2012 ; 35 : 2647-9

積グルコース注入量（以下、「 G_{tot} 」）及び最大グルコース注入率（以下、「 R_{max} 」）の同等性評価を以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、I4L-MC-ABEA 試験では PK の同等性評価に加え、PD の同等性評価も行った。I4L-MC-ABEB 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。

なお、I4L-MC-ABEA 試験の主目的は PK の同等性を検証することとされていたが、PD の同等性についても主要評価項目及び同等性許容域が事前に設定されており、検出力が担保された、評価可能な計画とされていたことから、I4L-MC-ABEA 試験結果より PD の同等性評価を行うことは可能であると判断した。

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

血清中インスリングラルギン（遺伝子組換え）（以下、「インスリングラルギン」）濃度は、抗体と結合したインスリングラルギンを除くため、ポリエチレングリコール沈殿法により検体を処理した後、放射免疫測定法（以下、「RIA 法」）により測定された。本 RIA 法はインスリングラルギン及びヒトインスリンをともに検出することから、内因性インスリンを差し引いた外因性インスリンとしての血清中インスリングラルギン濃度は、Owens の式¹²を用いて C-ペプチド濃度に基づく補正により算出された。血清中 C-ペプチド濃度は化学発光免疫測定法により測定された。

抗薬物抗体は RIA 法により測定され、インスリングラルギンのカットポイントは 0.26%B/T（結合量/総量）、ヒトインスリンとの交差反応のカットポイントは 1.06%B/T であり、0.26%B/T より大きい値を示した場合に抗薬物抗体陽性と判断された。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性評価を目的とした外国人健康被験者対象の臨床薬理試験（I4L-MC-ABEA 試験）の成績が提出された。

<評価資料>

臨床薬理試験（5.3.1.2.1：I4L-MC-ABEA 試験<2011年11月～2012年7月>）

18歳以上60歳以下の外国人健康被験者（最大98例（78例以上の被験者が試験を完了すると想定））を対象に、24時間グルコースクランプ施行下で本剤及び先行バイオ医薬品各0.5U/kgを単回皮下投与する、無作為化二重盲検2剤4期反復クロスオーバー比較試験（休薬期間：7日以上）が実施された。

無作為化された80例に治験薬が投与され、全例がFAS（Full Analysis Set）とされ、FASがPK解析対象集団、PD解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。なお、本剤及び先行バイオ医薬品がそれぞれ1回ずつ投与された第Ⅱ投与期の後、被験者の意思により2例が試験を中止した。

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投与開始から投与後24時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-24} 」）及び最高血清中濃度（以下、「 C_{max} 」）は表4の

¹² Human Insulin: Clinical Pharmacological Studies in Normal Man (MTP Press Limited, 1986)

とおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.91 [0.87, 0.96] 及び 0.95 [0.90, 1.00] と、予め設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であり、同等性が示された¹³。

表 4 本剤と先行バイオ医薬品の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} (FAS)

| | 投与期 | 最小二乗幾何平均*1 | 群間比*1 | 比の 90%信頼区間 |
|-----------------------------------|-----------------|------------|-------|--------------|
| AUC ₀₋₂₄ (pmol·h/L) | 本剤 (n=79*2) | 1,797.21 | 0.91 | [0.87, 0.96] |
| | 先行バイオ医薬品 (n=80) | 1,972.34 | | |
| C _{max} (pmol/L) | 本剤 (n=80) | 112.17 | 0.95 | [0.90, 1.00] |
| | 先行バイオ医薬品 (n=80) | 118.38 | | |

*1: 対数変換したパラメータに、投与期、投与順序、薬剤を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定した群間差を逆変換した

*2: 1例において解析に必要なデータが欠損していた

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 5 及び図 1 のとおりであった。

表 5 各製剤の PK パラメータの概要 (FAS)

| 投与期 | C _{max} (pmol/L) | AUC ₀₋₂₄ (pmol·h/L) | AUC _{0-∞} (pmol·h/L) | T _{max} (h) | t _{1/2} (h) |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 本剤 (n=80) | 112 (39) | 1,810 (40) | 2,830 (39) | 12.0 | 9.95 (66) |
| 先行バイオ医薬品 (n=80) | 119 (34) | 1,980 (36) | 2,930 (41) | 12.0 | 9.76 (61) |

幾何平均値 (CV%)

AUC_{0-∞}: 投与開始から投与後無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

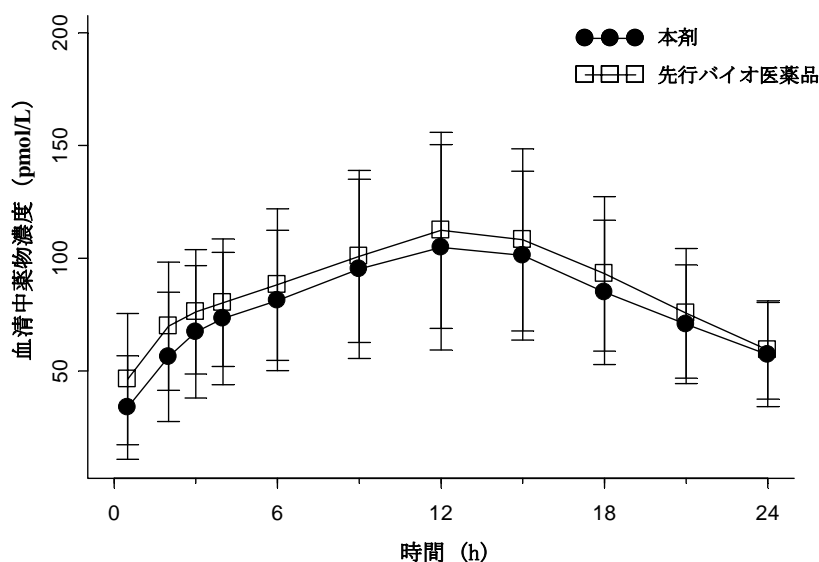


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度推移 (算術平均値±標準偏差: FAS)

PD の主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の G_{tot} 及び R_{max} は表 6 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.95 [0.91, 1.00] 及び 0.99 [0.94, 1.04] と、予め設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった。

¹³ 第 I 期本剤投与 2 例の各 1 点、第 II 期先行バイオ医薬品投与 1 例の 1 点での測定値が、予め手順書に規定された外れ値の判断基準に該当したため、これら 3 つの測定値が除外されている。

表 6 本剤と先行バイオ医薬品の G_{tot} 及び R_{max} (FAS)

| | 投与期 | 最小二乗 幾何平均* | 群間比* | 比の 90%信頼区間 |
|-----------------------|-----------------|---------------|------|--------------|
| G_{tot} (mg/kg) | 本剤 (n=80) | 2,571.49 | 0.95 | [0.91, 1.00] |
| | 先行バイオ医薬品 (n=80) | 2,697.32 | | |
| R_{max} (mg/kg/min) | 本剤 (n=80) | 2.84 | 0.99 | [0.94, 1.04] |
| | 先行バイオ医薬品 (n=80) | 2.86 | | |

*: 対数変換したパラメータに、投与期、投与順序、薬剤を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて推定した群間差を逆変換した

また、本剤及び先行バイオ医薬品の 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率（以下、「GIR」）の推移は表 7 及び図 2 のとおりであった。

表 7 各製剤の PD のパラメータの概要 (FAS)

| | R_{max} (mg/kg/min) | G_{tot} (mg/kg) | TR_{max} (h) |
|-----------------|--------------------------|----------------------|-------------------|
| 本剤 (n=80) | 2.85 (46) | 2,580 (45) | 11.40 |
| 先行バイオ医薬品 (n=80) | 2.88 (41) | 2,710 (40) | 11.10 |

幾何平均値 (CV%)

TR_{max} : 最大グルコース注入率到達時間

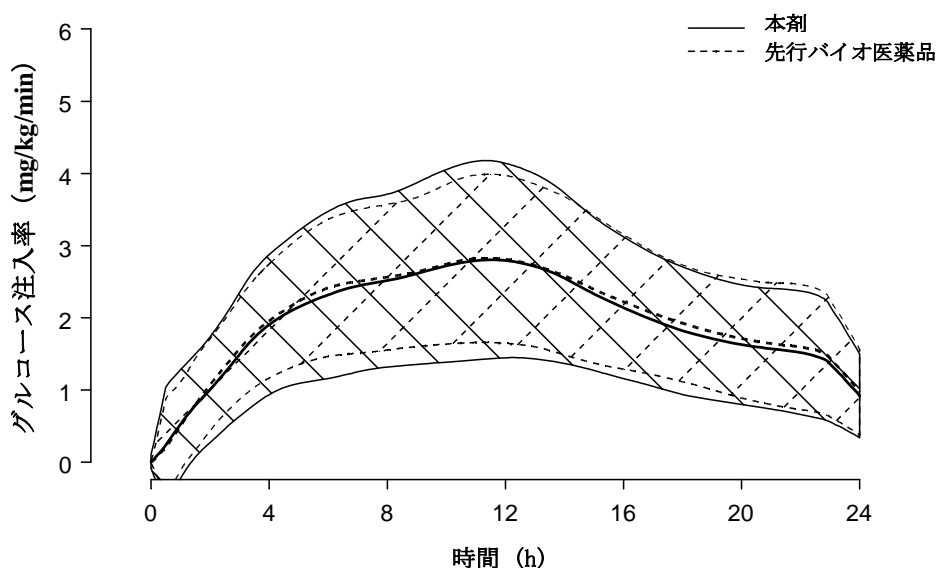


図 2 本剤及び先行バイオ医薬品のグルコース注入率（算術平均値±標準偏差：FAS）

安全性について、主な有害事象は、表 8 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本剤投与期に 11/80 例 (13.8%) 及び先行バイオ医薬品投与期に 14/80 例 (17.5%) 認められ、治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、注射部位疼痛（本剤投与期 5/80 例：6.3%、先行バイオ医薬品投与期 6/80 例：7.5%）、注射部位紅斑（本剤投与期 4/80 例：5.0%、先行バイオ医薬品投与期 2/80 例：2.5%）及び低血糖症（本剤投与期 3/80 例：3.8%、先行バイオ医薬品投与期 3/80 例：3.8%）であった。

なお、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び死亡は、いずれの投与期にも認められなかった。また、抗薬物抗体陽性例は認められなかった。

表 8 主な有害事象 (2%以上) (FAS)

| | 投与期 | |
|------------|-----------|-----------------|
| | 本剤 (n=80) | 先行バイオ医薬品 (n=80) |
| 全有害事象 | 50(62.5) | 54(67.5) |
| 処置後局所反応 | 17(21.3) | 17(21.3) |
| 頭痛 | 15(18.8) | 25(31.3) |
| 注射部位疼痛 | 5(6.3) | 6(7.5) |
| 悪心 | 4(5.0) | 5(6.3) |
| 注射部位紅斑 | 4(5.0) | 2(2.5) |
| 下痢 | 4(5.0) | 1(1.3) |
| 低血糖症 | 3(3.8) | 3(3.8) |
| 腹痛 | 2(2.5) | 2(2.5) |
| 口腔咽頭痛 | 2(2.5) | 1(1.3) |
| インフルエンザ | 2(2.5) | 0 |
| 筋肉痛 | 2(2.5) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 2(2.5) | 0 |
| 嘔吐 | 2(2.5) | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 1(1.3) | 2(2.5) |
| 筋痙攣 | 1(1.3) | 2(2.5) |
| 注入部位腫脹 | 0 | 3(3.8) |
| 関節痛 | 0 | 2(2.5) |
| 四肢痛 | 0 | 2(2.5) |

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

I4L-MC-ABEA 試験において、PK の主要評価項目である AUC_{0-24} 及び C_{max} について、本剤と先行バイオ医薬品の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも予め設定された同等性許容域の範囲内であった。しかしながら、被験者 3 例について各 1 採血時点での測定値が外れ値として除外されていたことから、機構は、当該測定値を除外したことの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

外れ値と判断した測定値は、各被験者のその前後の血清中薬物濃度推移から明らかに外れており、また、その採血時点の平均血清中薬物濃度と比べても約 4~13 倍高い値であった。このような挙動は、既知の本剤又は先行バイオ医薬品の PK の変動からも生物学的に説明できないと考え、上記の 3 つの採血時点での測定値は外れ値と判断し、解析から除外した。なお、当該測定値を含めて解析した場合でも、本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-24} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.91 [0.87, 0.96] 及び 0.97 [0.91, 1.03] であり、予め設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった。

機構は、申請者が上記の 3 つの測定値を外れ値と判断した理由は理解できるものであり、当該測定値を加えた場合の解析結果が同等性許容域の範囲内であったことも踏まえ、I4L-MC-ABEA 試験の結果から、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。

(2) 本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性について

機構は、以下のように考える。

I4L-MC-ABEA 試験において、PD の主要評価項目である G_{tot} 及び R_{max} について、本剤と先行バイオ医薬品の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は予め設定された同等性許容域の範囲内であることが示された。しかしながら、 G_{tot} 及び R_{max} については、臨床的有効性の同等性を評価する指標として位置付けているため、95%信頼区間を用いて評価することが適切であると考えられる。95%信頼区間を用いた解析については、統計解析計画書において予め規定されており、解析の結果、本剤と先行バイオ医薬品の最小二乗幾何平均値の比 [95%信頼区間] は、それぞれ 0.95 [0.90, 1.01] 及び 0.99 [0.93, 1.05] であった。95%信頼区間を用いた場合でも十分な検出力が担保されていることを確認し、その上で予め設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であることが確認できたこと、さらに、本剤と先行バイオ医薬品投与後の GIR の推移が類似していたこと (図 2) を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の血糖降下作用の同等性は確認されたと判断した。

したがって、「4. 臨床試験に関する資料<臨床データパッケージについて>」の項で述べたように、PD の同等性を以て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ているが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(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>

評価資料として、1 型糖尿病患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験 (I4L-MC-ABEB 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、2 型糖尿病患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験 (I4L-MC-ABEC 試験) の成績が提出された。

機構は、これらの臨床試験成績を、安全性評価と補足的な有効性評価に利用した (「4. 臨床試験に関する資料<臨床データパッケージについて>」の項参照)。

<評価資料>

(1) 1 型糖尿病患者¹⁴を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : I4L-MC-ABEB 試験<2011 年 9 月~2013 年 3 月>)

18 歳以上の日本人及び外国人¹⁵ 1 型糖尿病患者 (目標症例数 400~550 例) を対象に、インスリンリスプロ (遺伝子組換え) (以下、「インスリンリスプロ」) 製剤併用下における本剤と先行バイオ医薬品の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実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品を、試験前に投与されていた基礎インスリン¹⁶と同等の投与量を、同じ投与時間 (日中又は夕方/就寝前) に 1 日 1 回 52 週まで皮下投与することとされた。また、インスリンリスプロは、試験開始前に投与されていた食前インスリン¹⁷と同じ投与量を、1 日 3 回食前に皮下投与することとされた。なお、試験期間中、低血糖の発現を抑えながら目標血糖 (HbA1c<7.0%、空腹時血糖値 \leq 108mg/dL (6.0mmol/L) 及び食前血糖値 70~130mg/dL)

¹⁴ 主な選択基準：糖尿病罹病期間が 12 カ月以上、BMI が 35.0kg/m²以下、HbA1c が 11.0%以下で、強化インスリン療法を 12 カ月以上実施している 18 歳以上の 1 型糖尿病患者

¹⁵ ベルギー、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、メキシコ、ポーランド、ルーマニア及び米国

¹⁶ 中間型インスリン製剤、先行バイオ医薬品又はインスリンデテムル (遺伝子組換え) 製剤

¹⁷ ヒトインスリン (遺伝子組換え) 製剤、インスリンリスプロ製剤、インスリンアスパルト (遺伝子組換え) 製剤又はインスリングルリジン (遺伝子組換え) 製剤

に到達できるように、投与量を調整することとされた。また、治験実施国、visit1 の HbA1c (8.5% 未満、8.5%以上) 及び基礎インスリン投与時間 (日中又は夕方/就寝前) を因子とした層別割付けが行われた。

無作為化された 536 例¹⁸のうち 535 例 (本剤群 268 例¹⁹ (うち日本人 49 例)、先行バイオ医薬品群 267 例²⁰ (うち日本人 51 例)) に治験薬が投与され、全例が FAS とされ、FAS が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投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群-0.352±0.053%、先行バイオ医薬品群-0.460±0.054%、群間差 [95%信頼区間] は 0.108 [-0.002, 0.219] %であり、信頼区間の上限値は事前に設定した許容限界値 (0.4%) 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、-0.028 [-0.296, 0.239] %であった (表 9)。

表 9 投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

| | 投与群 | ベースライン | 投与 24 週時 | 変化量 | 変化量の 最小二乗平均* | 最小二乗平均の 群間差 [95%信頼区間] * |
|-------------|-------------------------|-------------|-------------|--------------|-----------------|-------------------------------|
| 全集団 | 本剤 (n=267) | 7.755±0.070 | 7.439±0.066 | -0.315±0.045 | -0.352 (0.053) | 0.108 [-0.002, 0.219] |
| | 先行バイオ 医薬品 (n=267) | 7.788±0.063 | 7.355±0.056 | -0.433±0.043 | -0.460 (0.054) | |
| 日本人 部分集団 | 本剤群 (n=49) | 7.614±0.125 | 7.353±0.132 | -0.261±0.107 | -0.296 (0.131) | -0.028 [-0.296, 0.239] |
| | 先行バイオ 医薬品 (n=51) | 7.667±0.136 | 7.420±0.135 | -0.247±0.095 | -0.268 (0.131) | |

単位：%、算術平均値±標準誤差、最小二乗平均値 (標準誤差)

*：実施国 (日本人部分集団の解析には含まれず)、投与群、基礎インスリン投与時間 (日中、夕方/就寝前)、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

全集団及び日本人部分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 24 週までの解析結果は、それぞれ表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10 主な副次評価項目の解析結果 (全集団) (FAS、LOCF)

| 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/日) | ベースライン | 0.327±0.009 (n=268) | 0.309±0.008 (n=266) |
| | 投与 24 週時 | 0.348±0.010 (n=268) | 0.334±0.009 (n=266) |
| インスリン投与量の合計 (U/kg/日) | ベースライン | 0.717±0.016 (n=264) | 0.706±0.016 (n=266) |
| | 投与 24 週時 | 0.733±0.016 (n=264) | 0.715±0.016 (n=266) |

算術平均値±標準誤差

¹⁸ 本剤群の 1 例は治験薬投与前に試験を中止した。

¹⁹ 先行バイオ医薬品が誤投与された 1 例を含む。

²⁰ 本剤が誤投与された 1 例を含む。

表 11 主な副次評価項目の解析結果（日本人部分集団）（FAS、LOCF）

| 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/日) | ベースライン | 0.279±0.015 (n=49) | 0.252±0.014 (n=51) |
| | 投与 24 週時 | 0.275±0.014 (n=49) | 0.266±0.014 (n=51) |
| インスリン投与量の合計 (U/kg/日) | ベースライン | 0.746±0.032 (n=49) | 0.766±0.041 (n=51) |
| | 投与 24 週時 | 0.724±0.034 (n=49) | 0.805±0.042 (n=51) |

算術平均値±標準誤差

全集団及び日本人部分集団におけるベースラインから投与 52 週までの 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。

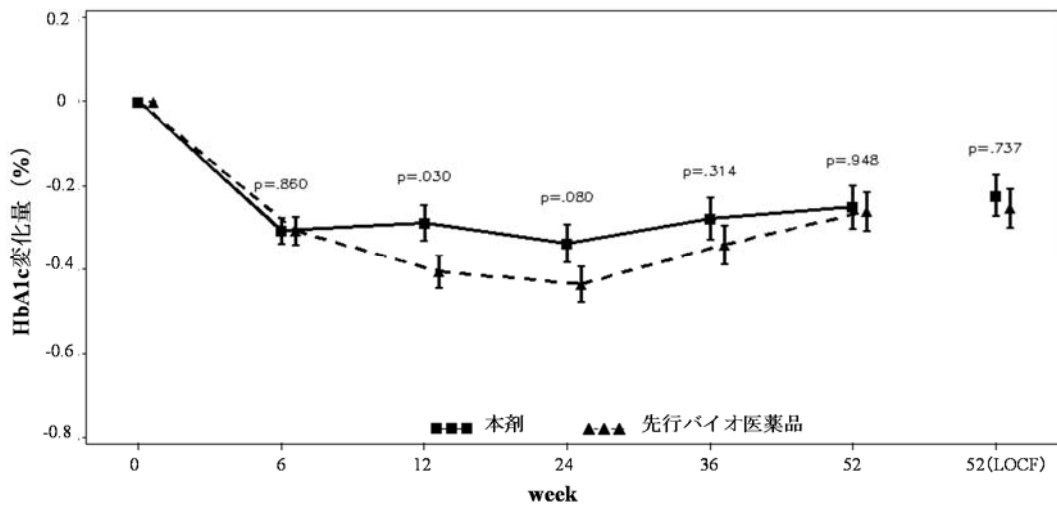


図 3 ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移（全集団）（算術平均値±標準誤差：FAS）

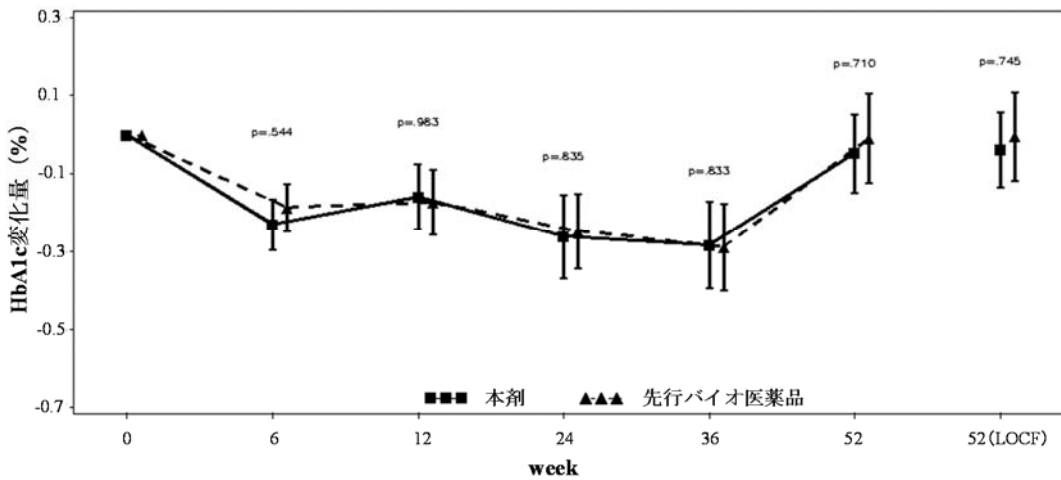


図 4 ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移（日本人部分集団）
（算術平均値±標準誤差：FAS）

安全性について、全集団及び日本人部分集団における主な有害事象は、表 12 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、全集団では本剤群 17/268 例（6.3%）及び先行バイオ医薬品群 14/267 例（5.2%）に認められ、日本人部分集団では本剤群 2/49 例（4.1%）及び先行バイオ医薬品群 4/51 例（7.8%）に認められた。

表 12 I4L-MC-ABEB 試験における全集団と日本人部分集団における主な有害事象（2%以上*）（FAS）

| | 全集団 | | 日本人部分集団 | |
|---------|---------------|---------------------|--------------|--------------------|
| | 本剤 (n=268) | 先行バイオ医薬品 (n=267) | 本剤 (n=49) | 先行バイオ医薬品 (n=51) |
| 全有害事象 | 167 (62.3) | 166 (62.2) | 39 (79.6) | 43 (84.3) |
| 鼻咽頭炎 | 43 (16.0) | 45 (16.9) | 15 (30.6) | 20 (39.2) |
| 上気道感染 | 22 (8.2) | 21 (7.9) | 0 | 1 (2.0) |
| 低血糖症 | 13 (4.9) | 12 (4.5) | 2 (4.1) | 4 (7.8) |
| 下痢 | 12 (4.5) | 10 (3.7) | 3 (6.1) | 3 (5.9) |
| 背部痛 | 10 (3.7) | 9 (3.4) | 3 (6.1) | 3 (5.9) |
| 高血圧 | 9 (3.4) | 5 (1.9) | 1 (2.0) | 2 (3.9) |
| 胃腸炎 | 8 (3.0) | 8 (3.0) | 3 (6.1) | 3 (5.9) |
| 副鼻腔炎 | 7 (2.6) | 8 (3.0) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 7 (2.6) | 7 (2.6) | 2 (4.1) | 1 (2.0) |
| 咳嗽 | 6 (2.2) | 8 (3.0) | 0 | 2 (3.9) |
| 副鼻腔うっ血 | 6 (2.2) | 5 (1.9) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 6 (2.2) | 2 (0.7) | 1 (2.0) | 0 |
| 浮動性めまい | 6 (2.2) | 0 | 1 (2.0) | 0 |
| インフルエンザ | 5 (1.9) | 9 (3.4) | 0 | 3 (5.9) |
| 気管支炎 | 4 (1.5) | 8 (3.0) | 0 | 0 |

例数 (%)

*：全集団のいずれかの投与群で 2%以上

重篤な有害事象は、全集団では本剤群 20/268 例（7.5%）及び先行バイオ医薬品群 24/267 例（9.0%）に認められ、全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、低血糖症（本剤群 13/268 例：4.9%、先行バイオ医薬品群 12/267 例：4.5%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、低血糖症（本剤群 10/268 例：3.7%、先行バイオ医薬品群 9/267 例：3.4%）であった。また、日本人部分集団では本剤群 3/49 例（6.1%）及び先行バイオ医薬品群 6/51 例（11.8%）に認められ、日本人部分集団で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、低血糖症（本剤群 2/49 例：4.1%、先行バイオ医薬品群 4/51 例：7.8%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、低血糖症（先行バイオ医薬品群 3/267 例（1.1%））であった。

試験中止に至った有害事象は、全集団では本剤群 2/268 例（0.7%）（妊娠時の母体の曝露及び精神病性障害各 1 例）及び先行バイオ医薬品群 6/267 例（2.2%）（妊娠時の母体の曝露、大脳神経膠腫症、肥大型心筋症、低血糖症、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症及び自殺企図各 1 例）に認められた。これらの有害事象の転帰は、本剤群の精神病性障害、先行バイオ医薬品群の自殺企図及び低血糖症各 1 例が回復、本剤群の妊娠時の母体の曝露、先行バイオ医薬品群の妊娠時の母体の曝露、大脳神経膠腫症及び単系統の異形成を伴う不応性血球減少症各 1 例が未回復、先行バイオ医薬品群の肥大型心筋症 1 例が死亡であった。なお、先行バイオ医薬品群の低血糖症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、日本人部分集団では先行バイオ医薬品群 3/51 例（5.9%）（大脳神経膠腫症、低血糖症及び単系統の異形成を伴う不応性血球減少症各 1 例）に認められた。

治験期間中に、先行バイオ医薬品群において肥大型心筋症による死亡例が1例（外国人）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

全集団及び日本人部分集団における抗薬物抗体の発現状況は、表13のとおりであった。

表13 全集団及び日本人部分集団における抗薬物抗体陽性であった被験者の割合（FAS、LOCF）

| | 全集団 | | 日本人部分集団 | |
|---------|----------------|---------------------|--------------|--------------------|
| | 本剤 (n=268) | 先行バイオ医薬品 (n=267) | 本剤 (n=49) | 先行バイオ医薬品 (n=51) |
| ベースライン | 45/265 (17.0) | 55/267 (20.6) | 8/49 (16.3) | 9/51 (17.6) |
| 投与52週時 | 73/265 (27.5) | 59/267 (22.1) | 13/49 (26.5) | 7/51 (13.7) |
| 投与期間全体* | 107/265 (40.4) | 105/267 (39.3) | 17/49 (34.7) | 20/51 (39.2) |

例数 (%)

*：治験薬投与後のいずれかの時点で抗薬物抗体が陽性となった全例

<参考資料>

(1) 外国人2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2：I4L-MC-ABEC試験<2011年9月～2012年9月>）

18歳以上の外国人2型糖尿病患者²¹（目標症例数606～792例）を対象に、経口血糖降下薬併用下での本剤と先行バイオ医薬品の有効性及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、インスリン未治療の場合は、本剤又は先行バイオ医薬品を初回投与時は10U/日として1日1回皮下投与することとされ、試験前に先行バイオ医薬品の投与を受けていた場合は先行バイオ医薬品と同じ投与量を1日1回皮下投与することとされた。投与量は、空腹時血糖値が100mg/dL（5.6mmol/L）以下になるまで1日1Uずつ漸増することとされた。

無作為化された759例²²のうち756例（本剤群376例、先行バイオ医薬品群380例）に治験薬が投与され、全例がFASとされ、FASが安全性解析対象集団とされた。

安全性について、主な有害事象は表14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本剤群26/376例（6.9%）及び先行バイオ医薬品群23/380例（6.1%）に認められた。

²¹ 主な選択基準：BMIが45kg/m²以下で、Visit1前の12週間に一定用量で2種類以上の経口血糖降下薬の投与を受け、インスリン未治療の場合はHbA1cが7.0%以上11.0%以下、先行バイオ医薬品と併用していた場合はHbA1cが11.0%以下の18歳以上の2型糖尿病患者

²² 本剤群の3例は治験薬投与前に試験を中止した。

表 14 主な有害事象 (2%以上) (FAS)

| 事象名 | 投与群 | |
|---------|------------|------------------|
| | 本剤 (n=376) | 先行バイオ医薬品 (n=380) |
| 全有害事象 | 196(52.1) | 184(48.4) |
| 鼻咽頭炎 | 21(5.6) | 22(5.8) |
| 上気道感染 | 19(5.1) | 15(3.9) |
| 異常体重増加 | 10(2.7) | 3(0.8) |
| 下痢 | 9(2.4) | 14(3.7) |
| 背部痛 | 9(2.4) | 10(2.6) |
| 悪心 | 8(2.1) | 8(2.1) |
| 咳嗽 | 8(2.1) | 8(2.1) |
| 頭痛 | 8(2.1) | 6(1.6) |
| 副鼻腔炎 | 8(2.1) | 3(0.8) |
| 高血圧 | 8(2.1) | 3(0.8) |
| インフルエンザ | 7(1.9) | 11(2.9) |
| 関節痛 | 7(1.9) | 8(2.1) |

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 15/376 例 (4.0%) 及び先行バイオ医薬品群 18/380 例 (4.7%) に認められ、全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、低血糖症 (本剤群 2/376 例 : 0.5%、先行バイオ医薬品群 3/380 例 : 0.8%)、冠動脈疾患 (本剤群 1/376 例 : 0.3%、先行バイオ医薬品群 3/380 例 : 0.8%)、気管支炎 (本剤群 1/376 例 : 0.3%、先行バイオ医薬品群 1/380 例 : 0.3%) 及び蜂巣炎 (本剤群 1/376 例 : 0.3%、先行バイオ医薬品群 1/380 例 : 0.3%) であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、低血糖症 (本剤群 2/376 例 : 0.5%、先行バイオ医薬品群 2/380 例 : 0.5%) であった。

試験中止に至った有害事象は、本剤群 6/376 例 (1.6%) (緊張性頭痛、注射部位疼痛、肺腺癌、再発肺癌(細胞タイプ不明)、腸閉塞及び自殺念慮各 1 例) 及び先行バイオ医薬品群 11/380 例 (2.9%) (注射部位疼痛、注射部位腫瘍、口の錯感覚、体液貯留、心臓手術、妊娠、不安、心筋梗塞、疲労、冠動脈疾患及び低血圧各 1 例) に認められた。これらの有害事象の転帰は、先行バイオ医薬品群の冠動脈疾患が軽快、本剤群の腸閉塞が回復したが後遺症あり、本剤群の再発肺癌 (細胞タイプ不明)、先行バイオ医薬品群の体液貯留、注射部位腫瘍、妊娠及び疲労が未回復、本剤群の肺腺癌、先行バイオ医薬品群の心筋梗塞が死亡であり、その他の有害事象は回復であった。なお、本剤群及び先行バイオ医薬品群の注射部位疼痛各 1 例、先行バイオ医薬品群の注射部位腫瘍、口の錯感覚及び疲労の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験期間中に、本剤群において肺腺癌による死亡例が 1 例、先行バイオ医薬品群において心筋梗塞による死亡例が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

抗薬物抗体の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15 抗薬物抗体陽性であった被験者の割合 (FAS、LOCF)

| | 投与群 | |
|----------|---------------|------------------|
| | 本剤 (n=376) | 先行バイオ医薬品 (n=380) |
| ベースライン | 20/365 (5.5) | 13/365 (3.6) |
| 投与 24 週時 | 30/365 (8.2) | 22/365 (6.0) |
| 投与期間全体* | 56/365 (15.3) | 40/365 (11.0) |

例数 (%)

* : 治験薬投与後のいずれかの時点で抗薬物抗体が陽性となった全例

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、I4L-MC-ABEA 試験の結果から、本剤と先行バイオ医薬品の血糖降下作用の同等性を確認しており（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>」の項参照）、当該試験で認められた血糖降下作用の同等性については、以下に示すとおり、I4L-MC-ABEB 試験における長期投与時の有効性及び日本人部分集団における有効性に関する情報とも齟齬がないことを確認した。

1) 長期投与時の有効性

機構は、1型糖尿病患者を対象とした I4L-MC-ABEB 試験において、本剤と先行バイオ医薬品のベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量及び有効性に関する副次的評価項目は類似した結果を示したこと（表 9 及び表 10）、ベースラインから 52 週時までの HbA1c の推移は類似していたことから（図 3）、本剤と先行バイオ医薬品の長期投与時の有効性に特段の差異はないと考える。

2) 日本人部分集団における有効性

申請者は、I4L-MC-ABEB 試験に基づき、全集団と日本人部分集団における有効性の一貫性について以下のように説明している。

主要評価項目である 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差の 95%信頼区間の上限値は、全集団と同様に日本人部分集団においても事前に設定した許容限界（0.4%）未満であった。また、その他の有効性評価項目のうち、基礎インスリンの投与量等において全集団と日本人部分集団で一部異なる傾向が認められたが、各集団内で本剤群と先行バイオ医薬品群は同様に推移し、両投与群の変化量は概ね同様であったことから、有効性の結果の傾向に日本人部分集団と全集団で大きな違いはないと考える。

機構は、I4L-MC-ABEB 試験の主要評価項目である 24 週時の HbA1c 変化量における本剤群と先行バイオ医薬品群の結果が日本人部分集団と全集団で類似していること、及びその他の有効性評価項目についても本剤群と先行バイオ医薬品群で大きな差は認められていないことを確認し、全集団における結果と同様、日本人部分集団においても本剤と先行バイオ医薬品の有効性に特段の差異はないと考える。

(2) 安全性について

機構は、低血糖、アレルギー関連の有害事象、抗薬物抗体、新生物等の安全性プロファイルについて以下のとおり検討した結果、I4L-MC-ABEB 試験において抗体結合率が上昇した被験者の割合が先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で高い傾向を示したものの（「(2) 5) 抗薬物抗体」の項参照）、本剤と先行バイオ医薬品の有害事象の発現状況には大きな差異は認められなかったことから、本剤の安全性は忍容可能と判断した。ただし、現時点で得られている情報は限定的なものであるため、製造販売後にも引き続き調査を実施し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考え。以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 安全性プロファイル

I4L-MC-ABEB 試験（52 週間投与）及び I4L-MC-ABEC 試験（24 週間投与）における有害事象及び副作用の発現割合は表 16 のとおりであり、申請者は、有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合に、本剤と先行バイオ医薬品とで大きな違いは認められなかったと説明している。

表 16 I4L-MC-ABEB 試験及び I4L-MC-ABEC 試験における有害事象の発現状況（FAS）

| | I4L-MC-ABEB 試験 (52 週間投与) | | I4L-MC-ABEC 試験 (24 週間投与) | |
|--------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | 本剤 (n=268) | 先行バイオ 医薬品 (n=267) | 本剤 (n=376) | 先行バイオ 医薬品 (n=380) |
| 全有害事象 | 167 (62.3) | 166 (62.2) | 196 (52.1) | 184 (48.4) |
| 副作用 | 17 (6.3) | 14 (5.2) | 26 (6.9) | 23 (6.1) |
| 死亡 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 重篤な有害事象 | 20 (7.5) | 24 (9.0) | 15 (4.0) | 18 (4.7) |
| 治験中止に至った有害事象 | 2 (0.7) | 6 (2.2) | 6 (1.6) | 11 (2.9) |

また、日本人における本剤の安全性についても、I4L-MC-ABEB 試験における有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合に、日本人部分集団と全集団とで大きな違いは認められなかった（「(iii) <提出された資料の概略> (1) 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）と説明している。

機構は、I4L-MC-ABEB 試験及び I4L-MC-ABEC 試験の結果から、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違いが認められていないことを確認し、両剤の安全性プロファイルに大きな違いは認められないと判断した。

また、日本人部分集団における安全性について、本剤投与時の安全性が検討された日本人患者は少数であり、日本人と外国人における安全性プロファイルの比較には限界があるものの、日本人部分集団と全集団で安全性プロファイルに大きな差異は認められておらず、日本人患者においても本剤の安全性は忍容可能であると判断した。

2) 低血糖

① 1 型糖尿病患者

申請者は、1 型糖尿病患者における本剤投与時の低血糖の発現について、以下のように説明している。

I4L-MC-ABEB 試験の投与期間全体における低血糖症の発現割合及び発現件数について、全集団では、低血糖症（総計）²³は本剤群で 256/268 例（95.5%）及び先行バイオ医薬品群で 259/267 例（97.0%）に発現した。重症低血糖症²⁴は本剤群で 10/268 例（3.7%）及び先行バイオ医薬品群で

²³ 重症低血糖症、血糖値が確認された症候性低血糖症（血糖値 70mg/dL 以下）、無症候性低血糖症（血糖値 70mg/dL 以下）、血糖値が確認できない症候性低血糖症、及びその他の低血糖症（血糖値 70mg/dL 以下）

²⁴ 炭水化物やグルカゴンの投与又はその他の処置のために第三者の援助が必要な低血糖

11/267 例 (4.1%) に発現した。重症低血糖症のうち、本剤群の 5/268 例 (1.9%) 及び先行バイオ医薬品群の 6/267 例 (2.2%) に発現した事象は、重大な低血糖 (血糖値 54mg/dL 未満) であった。重症低血糖症の半数以上が日中²⁵に発現した (本剤群 : 8 例、先行バイオ医薬品群 : 8 例)。

日本人部分集団では、低血糖症 (総計) は本剤群で 48/49 例 (98.0%) 及び先行バイオ医薬品群で 49/51 例 (96.1%) に発現し、重症低血糖症は本剤群で 2/49 例 (4.1%) 及び先行バイオ医薬品群で 4/51 例 (7.8%) に発現した。先行バイオ医薬品群の 2 例 (3.9%) で発現した重症低血糖症は、重大な低血糖 (血糖値 54mg/dL 未満) であった。重症低血糖症は、本剤群の 1 例では夜間²⁶に発現し、その他は日中に発現した。

I4L-MC-ABEB 試験の投与期間全体における被験者 1 人 1 年あたりの低血糖症の平均発現件数は、カテゴリー別に表 17 のとおりであった*。

以上、全集団及び日本人部分集団において、全ての低血糖症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平均発現件数に明らかな群間差は認められなかった。

表 17 I4L-MC-ABEB 試験における被験者 1 人 1 年あたりの低血糖の平均発現件数 (FAS)

| カテゴリー | 全集団 | | 日本人部分集団 | |
|-------------------------------|---------------|---------------------|---------------|--------------------|
| | 本剤 (n=268) | 先行バイオ医薬品 (n=267) | 本剤 (n=49) | 先行バイオ医薬品 (n=51) |
| 重症低血糖症 | | | | |
| BG≤70mg/dL | 0.02 (0.15) | 0.04 (0.26) | 0.02 (0.14) | 0.05 (0.28) |
| BG<54mg/dL | 0.02 (0.14) | 0.04 (0.26) | 0 | 0.05 (0.28) |
| BG 測定値無し | 0.05 (0.44) | 0.04 (0.32) | 0.04 (0.29) | 0.08 (0.33) |
| 重症かつ BG>70mg/dL* ¹ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 夜間低血糖症 | | | | |
| BG≤70mg/dL | 16.08 (20.18) | 17.25 (19.53) | 14.40 (23.38) | 10.43 (17.91) |
| BG<54mg/dL | 6.21 (10.68) | 6.07 (8.66) | 4.60 (10.05) | 2.67 (4.20) |
| 症候性低血糖症* ² | | | | |
| BG≤70mg/dL | 46.74 (51.34) | 51.98 (62.13) | 37.05 (51.83) | 48.11 (73.33) |
| BG<54mg/dL | 17.08 (22.97) | 18.54 (27.82) | 11.58 (19.85) | 17.34 (32.73) |
| 無症候性低血糖症* ³ | | | | |
| BG≤70mg/dL | 27.49 (42.96) | 24.98 (38.44) | 36.04 (47.51) | 33.10 (53.60) |
| BG<54mg/dL | 5.90 (16.12) | 4.95 (14.33) | 6.53 (11.27) | 6.87 (21.24) |

平均発現件数/年 (標準偏差)

BG : 血糖値

*1 : 血糖値が 70mg/dL を超えており重症の症状との関連性がない場合

*2 : 典型的な低血糖症状があった場合

*3 : 典型的な低血糖症状がない場合

②2 型糖尿病患者

申請者は、2 型糖尿病患者における本剤投与時の低血糖の発現について以下のように説明している。

I4L-MC-ABEB 試験の投与期間全体における低血糖症の発現割合及び発現件数について、低血糖症 (総計) は本剤群で 296/373 例 (79.4%) 及び先行バイオ医薬品群で 292/376 例 (77.7%) に発現

²⁵ 起床から就寝までの間

²⁶ 就寝から起床までの間

* 審査報告 (2) 作成時に追加 : GCP 実地調査において、1 例で低血糖症 (1 件) の症例報告書への記載漏れが認められた。当該記載漏れに伴い、表 17 の日本人部分集団の本剤群における症候性低血糖症 (血糖値 70mg/dL 以下) の平均発現件数 (37.05 件/年) に齟齬が生じるが、機構は、最終的な有効性及び安全性評価への影響はないと判断した。なお、当該記載漏れの 1 件を含めた場合、増加分は約 0.02 件/年となる (「審査報告 (2) II.5.その他」の項参照)。

した。重症低血糖症は本剤群で 2/373 例 (0.5%) 及び先行バイオ医薬品群で 2/376 例 (0.5%) に発現した。重症低血糖症のうち、本剤群の 1/373 例 (0.3%) 及び先行バイオ医薬品群の 1/376 例 (0.3%) に発現した事象は、重大な低血糖 (血糖値 54mg/dL 未満) であった。重症低血糖症は、本剤群の 1 例は夜間に発現し、その他は日中に発現した (本剤群 : 1 例、先行バイオ医薬品群 : 2 例)。

I4L-MC-ABEC 試験の投与期間全体における被験者 1 人 1 年あたりの低血糖症の平均発現件数は、カテゴリー別に表 18 のとおりであった。

以上、全ての低血糖症のカテゴリーについて、本剤と先行バイオ医薬品の発現割合及び平均発現件数に明らかな群間差は認められなかった。

表 18 I4L-MC-ABEC 試験における被験者 1 人 1 年あたりの低血糖の平均発現件数 (FAS)

| カテゴリー | 本剤 (n=373) | 先行バイオ医薬品 (n=376) |
|-------------------|---------------|---------------------|
| 重症低血糖症 | | |
| BG \leq 70mg/dL | 0.03 (0.66) | 0.01 (0.16) |
| BG<54mg/dL | 0.01 (0.22) | 0.01 (0.11) |
| BG 測定値無し | 0.01 (0.11) | 0 |
| 重症かつ BG>70mg/dL | 0 | 0 |
| 夜間低血糖症 | | |
| BG \leq 70mg/dL | 7.46 (11.73) | 8.08 (14.62) |
| BG<54mg/dL | 1.48 (3.53) | 1.57 (4.39) |
| 症候性低血糖症 | | |
| BG \leq 70mg/dL | 10.63 (17.71) | 10.52 (17.12) |
| BG<54mg/dL | 2.29 (5.27) | 2.32 (5.36) |
| 無症候性低血糖症 | | |
| BG \leq 70mg/dL | 9.76 (14.65) | 10.86 (17.20) |
| BG<54mg/dL | 0.78 (2.69) | 1.13 (4.72) |

平均発現件数/年 (標準偏差)

機構は、I4L-MC-ABEB 試験及び I4L-MC-ABEC 試験における低血糖の発現プロファイルを踏まえ、1 型及び 2 型糖尿病患者における本剤と先行バイオ医薬品の低血糖の発現リスクに大きな違いはないと判断した。

3) アレルギー関連の有害事象

申請者は、本剤投与時のアレルギー関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

I4L-MC-ABEB 試験におけるアレルギー関連の有害事象は、全集団では、本剤群で 20/268 例 (7.5%) (関節痛、注射部位反応及びそう痒症各 3 例、発疹 2 例、注射部位硬結、アレルギー性呼吸器症状、関節炎、アレルギー性皮膚炎、光線過敏性反応、注射部位結節、局所腫脹、薬物過敏症及び喘息各 1 例) 及び先行バイオ医薬品群で 11/267 例 (4.1%) (関節痛 5 例、発疹及び注射部位反応各 2 例、そう痒症、蕁麻疹及び過敏症各 1 例) に、日本人部分集団では、本剤群で 7/49 例 (14.3%) (発疹 2 例、関節痛、注射部位反応、そう痒症、注射部位硬結及びアレルギー性呼吸器症状各 1 例) 及び先行バイオ医薬品群で 2/51 例 (3.9%) (関節痛 2 例) に発現した。全集団及び日本人部分集団において先行バイオ医薬品群に比べて本剤群で発現割合が高かったが、大きな差は認められなかった。また、治験薬との因果関係が否定されない高度の注射部位反応が本剤群の 1 例に認められたが、その他の事象は軽度又は中等度であり、重篤又は試験中止に至った事象は見られなかった。

I4L-MC-ABEC 試験におけるアレルギー関連の有害事象は、本剤群で 21/376 例 (5.6%) (関節痛 7 例、そう痒症 4 例、発疹及び注射部位反応各 3 例、喘息 2 例、皮膚炎、血管浮腫、注射部位そう痒感、注射部位硬結及び鼻浮腫各 1 例) 及び先行バイオ医薬品群で 27/380 例 (7.1%) (関節痛 8 例、喘息 5 例、そう痒症 4 例、発疹及び注射部位反応 3 例、皮膚炎 2 例、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、小水疱性皮疹、関節周囲炎及び注射部位そう痒感各 1 例) に発現した。本剤群と先行バイオ医薬品群で発現割合に大きな差は認められなかった。また、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、試験中止に至った事象は認められなかった。重篤な有害事象として、高度の喘息が本剤群 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品のアレルギー関連の安全性に差があることは示唆されていないと考える。

機構は、アレルギー関連の有害事象について、臨床試験成績において本剤と先行バイオ医薬品で発現割合に大きな差は認められていないと考える。また、先行バイオ医薬品の添付文書ではショック及びアナフィラキシー様症状について注意喚起がなされ、本剤の添付文書においても同様の注意喚起がなされることから、アレルギー関連の有害事象の発現に関して新たに特別な注意喚起は必要ないと考える。

4) 注射部位反応

申請者は、本剤投与時の注射部位関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

I4L-MC-ABEB 試験における注射部位関連の有害事象²⁷は、全集団では本剤群で 7/268 例 (2.6%)、先行バイオ医薬品群で 3/267 例 (1.1%) に発現し、日本人部分集団では本剤群の 2/49 例 (4.1%) にのみ発現した。日本人部分集団における 1 例では、注射に伴う疼痛、そう痒症及び発疹が認められ、注射に伴う疼痛及び発疹は軽度又は中等度であり、注射に伴うそう痒症は高度と判断された。本被験者は、アレルギー関連の有害事象として高度の注射部位反応を発現した被験者と同一であった。他の 1 例では、有害事象として注射部位硬結が認められたが、注射に伴う疼痛、そう痒症及び発疹は認められなかった。また、いずれの被験者でも注射部位の膿瘍、結節、脂肪組織萎縮症、脂肪肥大症及び硬結は認められなかった。

I4L-MC-ABEC 試験における注射部位関連の有害事象²⁷は、本剤群で 13/376 例 (3.5%)、先行バイオ医薬品群で 11/380 例 (2.9%) に発現し、発現割合は同様であった。

以上より、注射部位関連の有害事象は発現割合が低く、本剤と先行バイオ医薬品で発現割合に明らかな差はないと考える。また、I4L-MC-ABEB 試験の日本人部分集団で発現した有害事象とその発現割合についても、臨床的に重要ではないと考える。

機構は、注射部位関連の有害事象について、臨床試験成績において本剤と先行バイオ医薬品で発現割合に大きな差は認められていないことを確認した。ただし、注射部位反応はインスリン製

²⁷ 注射部位関連の有害事象が発現した場合に、質問表を用いて注射に伴う疼痛、そう痒症及び発疹、並びに注射部位の特性 (膿瘍、結節、脂肪組織萎縮症、脂肪肥大症及び硬結) について評価された。

剤において重要な事象の一つとされていることから、本剤の製造販売後においても引き続き注射部位反応の発現状況について情報収集する必要があると考える。

5) 抗薬物抗体

申請者は、本剤投与時の抗薬物抗体の発現状況について、以下のように説明している。

I4L-MC-ABEB 試験及び I4L-MC-ABEC 試験における抗薬物抗体の検出割合は、表 13 及び表 15 に示すとおり、本剤と先行バイオ医薬品で大きな差は認められず、また、全集団及び日本人部分集団においても大きな違いは認められなかった。

また、申請者は、抗薬物抗体結合率の上昇と有効性及び安全性への影響を検討するため、治験薬投与後の抗体反応²⁸ (Treatment Emergent Antibody Response、以下「TEAR」) 及び TEAR (修正)²⁹を指標として、以下の検討を行った。

I4L-MC-ABEB 試験の全集団及び日本人部分集団における TEAR 及び TEAR (修正) の発現状況は表 19 のとおりであり、日本人部分集団では TEAR 及び TEAR (修正) について、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められた。また、I4L-MC-ABEC 試験では、TEAR 及び TEAR (修正) の発現割合に大きな群間差は認められなかった (TEAR (投与 24 週時: 本剤群 22/365 (6.0%)、先行バイオ医薬品群 20/365 (5.5%)、投与期間全体: 本剤群 45/365 (12.3%)、先行バイオ医薬品群 34/365 (9.3%)) 及び TEAR (修正) (投与 24 週時: 12/365 (3.3%)、先行バイオ医薬品群 7/365 (1.9%)、投与期間全体: 本剤群 14/365 (3.8%)、先行バイオ医薬品群 14/365 (3.8%))。

最終評価時³⁰又は投与期間全体における TEAR 又は TEAR (修正) の発現の有無と、有害事象の発現プロファイル、低血糖の発現割合、Hb1Ac、基礎インスリンのベースラインからの変化量等との関連性について検討したが、I4L-MC-ABEB 試験及び I4L-MC-ABEC 試験のいずれにおいても明確な関連は認められなかった。

表 19 I4L-MC-ABEB 試験における TEAR 及び TEAR (修正) の発現状況 (FAS、LOCF)

| | 全集団 | | | | 日本人部分集団 | | | |
|-------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|-----------------|------------------------|----------------|------------------------|
| | TEAR | | TEAR (修正) | | TEAR | | TEAR (修正) | |
| | 本剤 (n=268) | 先行バイオ 医薬品 (n=267) | 本剤 (n=268) | 先行バイオ 医薬品 (n=267) | 本剤 (n=49) | 先行バイオ 医薬品 (n=51) | 本剤 (n=49) | 先行バイオ 医薬品 (n=51) |
| 投与 52 週時 | 53/265 (20.0) | 32/267 (12.0) | 18/265 (6.8) | 12/267 (4.5) | 11/49 (22.4) | 3/51 (5.9) | 5/49 (10.2) | 1/51 (2.0) |
| 投与期間 全体* | 82/265 (30.9) | 69/267 (25.8) | 29/265 (10.9) | 25/267 (9.4) | 13/49 (26.5) | 12/51 (23.5) | 8/49 (16.3) | 1/51 (2.0) |

例数 (%)

*: 治験薬投与後のいずれかの時点で TEAR 又は TEAR (修正) が発現した全例

²⁸ ベースラインで抗薬物抗体が陰性の被験者が治験薬投与後の試験期間中に陽性となった場合、又はベースラインの抗薬物抗体が陽性の被験者が、抗薬物抗体結合率の絶対値が 1%以上増加し、かつベースラインから相対的に 30%以上増加した場合と定義されている。

²⁹ 抗薬物抗体の定量限界 (結合率 0.26%以上) 付近の測定値のバラツキを考慮して定義が修正され、ベースラインで抗薬物抗体が陰性の被験者が治験薬投与後の試験期間中に抗体結合率が 1.26%以上となった場合、又はベースラインの抗薬物抗体が陽性の被験者が、抗薬物抗体結合率の絶対値が 1%以上増加し、かつベースラインから相対的に 30%以上増加した場合と定義されている。

³⁰ I4L-MC-ABEB 試験は投与 52 週時、I4L-MC-ABEC 試験は 24 週時

I4L-MC-ABEB 試験の投与期間全体において日本人部分集団で TEAR が認められた計 25 例（本剤群 13 例、先行バイオ医薬品群 12 例）の臨床検査値を検討した結果、9 例（本剤群 5 例、先行バイオ医薬品群 4 例）で 1 回以上の臨床検査値異常が認められたが、いずれも臨床的に意味のない変化であり、スクリーニング時に既に異常値が認められていた例も含まれていた。また、投与 52 週時に TEAR が認められた 14 例（本剤群 11 例、先行バイオ医薬品群 3 例）では、投与 52 週時の HbA1c、低血糖の発現件数及びインスリン投与量（基礎インスリン投与量、食前インスリン、総投与量）について、ベースラインからの変化量に大きな影響は認められなかった。

日本人部分集団における TEAR（修正）については、52 週の投与期間全体で TEAR が認められた 25 例中 9 例（本剤群 8 例、先行バイオ医薬品群 1 例）が該当したが、臨床的に問題となるような有害事象の発現、並びに HbA1c 及びインスリン投与量の変動は認められなかった。

機構は、日本人部分集団における TEAR 及び TEAR（修正）について、先行バイオ医薬品群に比べて本剤群で高い傾向を示しているものの、TEAR 又は TEAR（修正）と有害事象の発現及び有効性との関連は示唆されていないことから、現時点で本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品と比較して高いとは言えないと考える。ただし、現時点で得られている情報は限定的であることから、本剤の免疫原性に関する情報は製造販売後調査等においても引き続き収集する必要があると考える。また、製造販売後調査等において本剤の免疫原性に関する新たな情報が得られた場合には、本剤の有効性及び安全性への影響を検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

6) 新生物

申請者は、本剤の新生物の発現リスクについて、以下のように説明している。

ドイツ健康保険基金の診療記録をレトロスペクティブに調査した結果が公表³¹されて以降、インスリングルルギン製剤と悪性腫瘍との関連が注目されており、海外のインスリングルルギン製剤において、新生物は Risk Management Plan の「Important Potential Risk」に設定され、新生物の発現に関する臨床試験が実施されている。しかしながら、現時点で、欧州医薬品委員会（CHMP）はインスリングルルギン製剤と新生物の発現の増加に因果関係があることを示す明確な証拠はなかったとしている。また、米国食品医薬品局（FDA）は、インスリングルルギン製剤が癌のリスクを増大させるとは結論付けていない。

I4L-MC-ABEB 試験及び I4L-MC-ABEC 試験で認められた新生物に関する有害事象は、本剤群 6/644 例（0.9%）（扁平上皮癌、皮膚乳頭腫、副腎腺腫、乳腺線維腺腫、肺腺癌及び再発肺癌（細胞タイプ不明）各 1 例）及び先行バイオ医薬品群 8/647 例（1.2%）（扁平上皮癌 2 例、皮膚乳頭腫、膀胱癌、大脳神経膠腫症、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症、甲状腺新生物及び子宮平滑筋腫各 1 例）であり、全ての事象は治験薬との因果関係が否定された。膀胱癌、大脳神経膠腫症、肺腺癌及び再発肺癌（細胞タイプ不明）は重篤な有害事象であり、肺腺癌の転帰は死亡であった。また、膀胱癌以外の全ての事象は試験中止に至った有害事象であった。

今後、国内外規制当局の動向、先行バイオ医薬品及び他のインスリン製剤の臨床試験の進展について情報収集する。

³¹ Diabetologia 2009 ; 52 : 1732-44

機構は、実施された非臨床試験（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要<審査の概略>」の項参照）及び臨床試験において、本剤の新生物の発現リスクが先行バイオ医薬品と比較して高いことを示唆する結果は認められていないと考えるが、先行バイオ医薬品及び他のインスリン製剤において今後得られる知見にも注視する必要があると考える。

（3） 効能・効果及び用法・用量について

先行バイオ医薬品の効能・効果及び用法・用量は、以下のとおりである。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

【用法・用量】

・ランタス[®]注カート

通常、成人では、初期は1日1回4～20単位をペン型注入器を用いて皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

・ランタス[®]注ソロスター[®]

通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量について、以下のように考える。

本申請においては、血糖降下作用を反映するグルコースクランプ施行下でのグルコース注入量をPDマーカーとした臨床薬理試験で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、インスリンの血糖降下作用の機序は1型糖尿病及び2型糖尿病において異なることから、本剤は、先行バイオ医薬品の効能・効果及び用法・用量において先行バイオ医薬品と同等の有効性を示すと判断した。

また、提出された臨床試験成績より、本剤の安全性について、先行バイオ医薬品の安全性プロファイルと比べ新たに注意すべき点は認められていないことから、先行バイオ医薬品投与時と同様に、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忍容可能であると判断した。

なお、先行バイオ医薬品のカートリッジ製剤（ランタス[®]注カート）の用法・用量では、ペン型注入器を用いる旨の記載があるが、本剤のカートリッジ製剤については、当該内容を用法・用量ではなく「適用上の注意」に記載することで差し支えないと判断した。

以上の点から、本剤の効能・効果及び用法・用量を先行バイオ医薬品（ランタス[®]注ソロスター[®]）と同一とすることは可能と判断した。ただし、本剤の日本人における投与経験は限られているこ

とから、製造販売後調査等で本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが適当であると考え。本剤に対して先行バイオ医薬品と同一の効能・効果及び用法・用量を付与することについては、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

(4) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とした長期使用に関する特定使用成績調査（観察期間 1 年間、調査期間 3 年間、調査例数 1,000 例）の実施を計画している。1 型糖尿病患者は少なくとも 100 例以上、2 型糖尿病患者は少なくとも 500 例以上の患者の情報を収集することとし、合計 1,000 例にて、重点調査項目に設定している低血糖及び過敏症反応について、本剤の臨床試験における発現割合に基づき安全性プロファイルの検討を行うことができると考えている。なお、小児患者の安全性及び有効性に関しては、本調査から該当症例を抽出して評価することを計画している。

機構は、本剤の日本人における投与経験は限られていることから、製造販売後に本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが必要と考える。また、本剤はタンパク質性医薬品であることから、免疫原性に関する情報を収集する必要があると考える。特に、抗薬物抗体発現による副作用や有効性低下が疑われる症例が認められた場合には重点的に情報を収集するとともに、積極的に抗薬物抗体検査を実施し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える（「(2) 5) 抗薬物抗体」の項参照）。

製造販売後調査計画の詳細（調査方法、予定症例数、調査項目等）に関しては、専門協議での議論を踏まえ、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

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（5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（検査の一部について実施したことが確認できなかった）

IV. 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高い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生理活性が認められ、毒性プロファイルも類似していると判断できること、臨床薬理試験において先行バイオ医薬品との PK の同等性が示されたこと、血糖降下作用の同等性が確認され臨床的有効性は同等と考えられること、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において本剤の安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品と比較して特段の差異は認められていないことから、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。

専門協議で議論を行い、特に問題がないと判断できる場合には、ランタス®注カート及びランタス®注ソロスター®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。

審査報告 (2)

平成 26 年 10 月 7 日

I. 申請品目

| | |
|-----------|--|
| [販 売 名] | インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」、同注ミリオペン「リリー」 |
| [一 般 名] | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 1] ³² |
| [申 請 者 名] | 日本イーライリリー株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 12 月 24 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. 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験 (I4L-MC-ABEA 試験) における薬力学 (以下、「PD」) の同等性評価に基づき、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性評価を行った。I4L-MC-ABEA 試験の結果、PD の主要評価項目である累積グルコース注入量及び最大グルコース注入率について、本剤と先行バイオ医薬品間の最小二乗幾何平均値の比 [95%信頼区間] は、予め設定された同等性許容域の範囲内であり、本剤と先行バイオ医薬品投与後のグルコース注入率の推移は類似していた。機構は、血糖降下作用において両剤の同等性が確認されたことから、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は確認されたと判断した。また、この結果は、日本人及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (I4L-MC-ABEB 試験) における有効性の結果とも齟齬がないことを確認した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

2. 安全性について

機構は、I4L-MC-ABEB 試験並びに外国人 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (I4L-MC-ABEC 試験) の結果、本剤と先行バイオ医薬品の有害事象の発現プロファイルに大きな差異は認められないことを確認した。また、I4L-MC-ABEB 試験の全集団と日本人部分集団の有害事象の発現プロファイルにも大きな差異は認められなかったことから、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

³² 平成 26 年 9 月 30 日付薬食審査発 0930 第 1 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。

なお、I4L-MC-ABEB 試験の日本人部分集団において、抗体結合率の上昇が認められた被験者の割合が先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で高い傾向を示したが（審査報告（1）「II.4. (iii) <審査の概略>（2）5 抗薬物抗体」の項参照）、当該結果と有害事象の発現及び有効性との関連を示唆するような点は認められていないことから、現時点で本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品と比較して高いとは判断できないと考える。ただし、現時点で得られている情報は限定的なものであるため、本剤の製造販売後にも引き続き調査を実施し、得られた情報を踏まえて適切に対応するとともに、医療現場にも情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

3. 効能・効果及び用法・用量について

機構は、臨床薬理試験で、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、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から、本剤は、先行バイオ医薬品の効能・効果及び用法・用量において先行バイオ医薬品と同等の有効性を示すと判断した。また、臨床試験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いと考えられることから、先行バイオ医薬品投与時と同様に、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忍容可能であると判断した。

これらの結果から、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を先行バイオ医薬品（ランタス[®]注ソロスター[®]）と同一とすることは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

4. 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者より提示された医薬品リスク管理計画（案）について専門協議で議論した結果、「注射部位反応」はインスリン製剤において重要な事象の一つであり、「過敏症反応」では評価できない事象もあることから、「注射部位反応」を「重要な特定されたリスク」に追加し、製造販売後調査においても重点調査項目に設定する必要があるとの結論に至った。

機構は、以上の点等について申請者に対応を求め、申請者から提示された修正後の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表 20、表 21）及び特定使用成績調査の骨子（案）（表 22）の内容に問題がないことを確認した。

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 注射部位反応 | <ul style="list-style-type: none"> 投与過誤（インスリン取り違い） 新生物 抗インスリングラルギン抗体産生の影響 | <ul style="list-style-type: none"> なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 | | |

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|---------------|-----------------|
| • 特定使用成績調査* | • 患者用注意文書の作成と提供 |

*：表 22 参照

表 22 製造販売後調査計画骨子（案）

| 調査 | 特定使用成績調査 |
|--------|--|
| 目的 | 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病を含む日本における糖尿病患者に対し、本剤の長期投与時の安全性プロファイルを日常診療下で検討する |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 調査実施期間 | 3 年間（登録期間：2 年） |
| 対象患者 | 糖尿病患者 |
| 予定症例数 | 1,000 例（1 型糖尿病患者は少なくとも 100 例以上、2 型糖尿病患者は少なくとも 500 例以上を収集） |
| 重点調査項目 | 低血糖、過敏症反応、注射部位反応 |

5. その他

承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1）に対する GCP 実地調査において、3 例で原資料（患者日誌）と症例報告書の間に不整合³³が認められた。当該不整合のうち、1 例で認められた低血糖症（1 件）の症例報告書への記載漏れに伴い、審査報告（1）表 17 における本剤群の症候性低血糖症（血糖値 70mg/dL 以下）の平均発現件数に齟齬が生じる³⁴が、機構は、当該低血糖症は重症低血糖症ではないこと、算出される平均発現件数への影響は限定的であることから、最終的な有効性及び安全性評価への影響はないと判断した。

また、2 例で 7-point 血糖モニタリング測定値の不整合（1 例で症例報告書との記載齟齬、1 例で症例報告書への記載漏れ）、1 例で基礎インスリン投与量の記載齟齬が認められたが、機構は、いずれも限られた測定時点での記載齟齬や記載漏れであり、全体の結果に対する影響は小さいことから、これらの不整合についても最終的な有効性及び安全性評価への影響はないと判断した。

なお、審査報告（1）表 17 における平均発現件数は承認申請時の添付資料を基に表記している。

III. 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・用量のもとで本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、本剤は生物由来製品には該当しないと判断する。

[効能・効果] インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法・用量] 通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝

³³ 1 例で Visit7 における 7-point 血糖モニタリング測定値の症例報告書との記載齟齬（症例報告書の 151mg/gL に対し、原資料では 131mg/gL）、1 例で Visit5 における重症低血糖症でない低血糖症（1 件）の症例報告書への記載漏れ、並びに 1 例で Visit9 における 7-point 血糖モニタリング測定値の症例報告書への記載漏れ（3 日の測定値のうち 1 日分）及び Visit10 における基礎インスリン投与量の症例報告書との記載齟齬（症例報告書の 34 単位に対し、原資料では 8 単位）が認められた。

³⁴ 審査報告（1）表 17、日本人部分集団の本剤群における症候性低血糖症（血糖値 70mg/dL 以下）の平均発現件数（37.05 件/年）について、当該記載漏れの 1 件を含めた場合、増加分は約 0.02 件/年となる。

前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

[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。