

## 審査報告書

平成 19 年 7 月 18 日

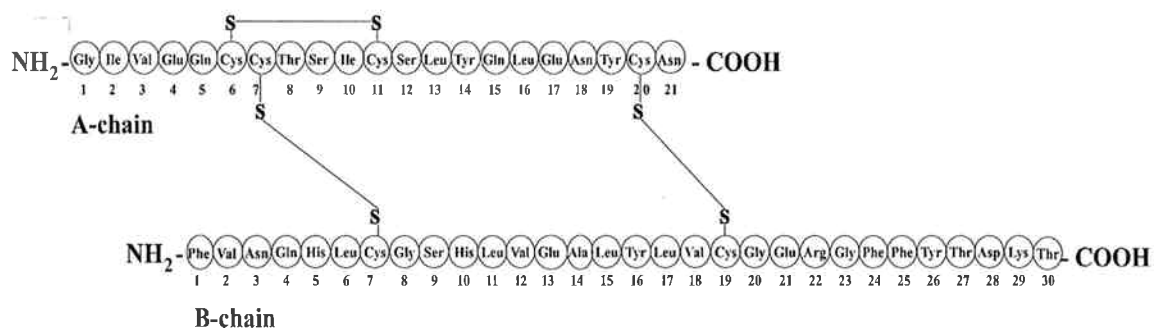
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	ノボラピッド注 300 <sup>1)</sup> 、ノボラピッド注 300 フレックスペン <sup>2)</sup> 、ノボラピッド注 100単位/mLバイアル <sup>3)</sup> 、ノボラピッド30 ミックス注 <sup>4)</sup> 、ノボラピッド30 ミックス注 フレックスペン <sup>5)</sup>
[一 般 名]	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
[申 請 者]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 12 月 15 日
[剤型・含量]	1 カートリッジ <sup>1),4)</sup> 、1 筒 <sup>2),5)</sup> 又は 1 バイアル <sup>3)</sup> 中 (3mL <sup>1),2),4),5)</sup> 、10mL <sup>3)</sup> )にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) として 300 <sup>1),2),4),5)</sup> 単位、1000 <sup>3)</sup> 単位を含有する製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	
構造式	別紙
化学名	
(日本名)	ヒトインスリン誘導体の前駆体の化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で産生されるヒトインスリン誘導体の前駆体から得られる B 鎖 28 位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したヒトインスリン誘導体で、51 個のアミノ酸残基 (C <sub>256</sub> H <sub>381</sub> N <sub>65</sub> O <sub>79</sub> S <sub>6</sub> ; 分子量: 5825.63)からなるポリペプチド
(英 名)	Polypeptide consisting of 51 amino acid residues (C <sub>256</sub> H <sub>381</sub> N <sub>65</sub> O <sub>79</sub> S <sub>6</sub> ; molecular weight:5825.63), which is a human insulin analogue with substitution for proline at position 28 of B chain by aspartic acid, obtained from a human insulin derivative precursor produced in a recombinant cell by expression of a chemically synthesized human insulin derivative precursor gene
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

(別紙)



インスリン アスパルト (遺伝子組換え) の構造式

## 審査結果

平成 19 年 7 月 18 日

[販 売 名]	ノボラピッド注 300、ノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル、ノボラピッド 30 ミックス注、ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン
[一 般 名]	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）
[申 請 者]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 12 月 15 日
[特 記 事 項]	なし
[審 査 結 果]	

本剤は、原薬の製造方法のみが変更されたものであり、製剤の処方及び製造方法、効能・効果及び用法・用量については、現行製剤と同じである。

提出された資料から、申請製剤（NN2000 原薬を用いて製造されたノボラピッド注及びノボラピッド 30 ミックス注）は現行製剤と品質が同等/同質であることが確認された。さらに、ノボラピッド 30 ミックス注を用いた国内臨床試験により、申請製剤とその同一処方である現行製剤の生物学的同等性が示され、2 型糖尿病患者における安全性及び有効性に大きな違いは認められていないこと、併せて、ノボラピッド 30 ミックス注とノボラピッド注の有効成分は同一であり、ノボラピッド注における製剤の処方及び製造方法は、原体の製造方法変更前後で同一であることが確認されたことから、両製剤とも申請製剤は現行製剤と同等であるとして差し支えないと判断した。

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】

[販 売 名]    ノボラピッド注 300

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。

[販 売 名]    ノボラピッド注 300 フレックスペン、ノボラピッド注 100 単位/mL

## バイアル

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。

### [販売名] ノボラピッド30ミックス注

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕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、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。

### [販売名] ノボラピッド30ミックス注 フレックスペン

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。

審査報告 (1)

平成 19 年 6 月 13 日

I. 申請品目

[ 販 売 名 ]	ノボラピッド注 300 <sup>1)</sup> 、ノボラピッド注 300 フレックスペン <sup>2)</sup> 、ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル <sup>3)</sup> 、ノボラピッド 30 ミックス注 <sup>4)</sup> 、ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン <sup>5)</sup>
[ 一 般 名 ]	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
[ 申 請 者 名 ]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[ 申 請 年 月 日 ]	平成 17 年 12 月 15 日
[ 剤 型 ・ 含 量 ]	1 カートリッジ <sup>1),4)</sup> 、1 筒 <sup>2),5)</sup> 又は 1 バイアル <sup>3)</sup> 中 (3mL <sup>1),2),4),5)</sup> 、10mL <sup>3)</sup> ) にインスリン アスパルト (遺伝子組換え) として 300 <sup>1),2),4),5)</sup> 単位、1000 <sup>3)</sup> 単位を含有する製剤
[ 申 請 時 効 能 ・ 効 果 ]	インスリン療法が適応となる糖尿病
[ 申 請 時 用 法 ・ 用 量 ]	1) 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。 2),3) 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。 4) 本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 3:7 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食直前と夕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、1 日 1 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。 5) 本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 3:7 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食直前

と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。

[特記事項] なし

## II. 提出された資料の概要及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ノボラピッド注及びノボラピッド30ミックス注は、有効成分としてインスリン アスパルト（遺伝子組換え）を含有する製剤である。本承認申請は、原薬の製造方法（以下、製法）の変更に伴うものであり、本邦では、現行製法によるノボラピッド注（NN-X14）が超速効型インスリンアナログ製剤として2001年10月に、ノボラピッド30ミックス注（NN-X14Mix30）が食直前投与可能な二相性インスリンアナログ製剤として2003年8月にそれぞれ承認されている。

今般、製剤の安定供給をはかるため、新たな遺伝子発現構成体が構築され、生産性の向上した原薬の製造方法（NN2000製法）が確立されたとして、製造方法変更に伴う製造販売承認申請が行われた。本申請は、原薬の製法変更のみに係るものであり、製剤の処方及び製法、効能・効果及び用法・用量については、既承認製剤と同じである。

なお、海外において、NN2000製法については、2007年5月1日現在、94カ国で承認／認可され、製法変更後のノボラピッド注は76カ国で、また、ノボラピッド30ミックス注は66カ国で販売されている。

### 2. 品質に関する資料

#### <提出された資料の概要>

今般申請された2製剤5品目は、いずれも既承認製剤と同一の販売名であるが、有効成分インスリン アスパルト（遺伝子組換え）（以下、IAsp又は本薬）を、遺伝子発現構成体を変更した新たな生産菌を用いて製造するものである。原薬の生産性を上げるために製造方法が変更された。発現ベクターに組み込まれる遺伝子が増えられたことから酵母組換え体からの分泌物であるIAsp前駆体の構造が現行と異なるが、その後の化学修飾、精製工程を経て得られる原薬は、現行と同等とされている。製法変更前後の同等性については、原薬の構造、特性、実測値、不純物プロファイル、安定性、製造工程における中間体、さらに製剤の苛酷条件での安定性等の試験成績を変更前後で比較することにより評価されている。

製造の恒常性については、原薬のプロセスバリデーション、原薬及び製剤のロット分析等の

試験成績により検討された。分析法バリデーション、製剤開発、製剤のプロセスバリデーション、製剤の安定性等については、現行品の使用経験から、新医療用医薬品としての検討は行われていない。製剤の製法は現行品とほぼ同様であるが、ノボラピッド30ミックス注の製造では添加物（塩酸：pH調節剤）の投入のタイミングの変更に伴い、実験室スケール製剤でプロセスバリデーションが実施された。

## 1) 原薬

### (1) 原薬の特性

新たな製造方法により製造される原薬（NN2000 原薬）の構造について、N 末端アミノ酸配列、アミノ酸組成、分子量（質量分析）、ペプチドマップ、円偏光二色性スペクトル、NMR、受容体親和性、マウス生物活性及び脂肪細胞グルコース取り込みが検討され、理論値又は現行製法で製造される原薬（現行原薬）と比較された。また、一般特性（性状、分子サイズ（SDS-PAGE）、等電点（等電点電気泳動）、UV スペクトル、逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）、サイズ排除高速液体クロマトグラフィー（SE-HPLC）及びイオン交換高速液体クロマトグラフィー（IE-HPLC））についても検討され、NN2000 原薬は現行原薬と同等の結果を示すと説明された。

### (2) 細胞基材の起源及び作製

本申請にあたり、現行の生産菌と比較してIAsp前駆体の収率を向上させた*Saccharomyces cerevisiae*生産菌が作製された。NN2000製法で得られるIAsp前駆体は [redacted] ペプチドで [redacted] のアミノ酸からなり、 [redacted] アミノ酸 [redacted]、ヒトインスリンB鎖 [redacted] アミノ酸残基（28位がアスパラギン酸）が、 [redacted] ヒトインスリンA鎖 [redacted] アミノ酸残基と連結している。

発現ベクターであるpAK1214.6.2Dは、 [redacted] DNAフラグメントをライゲーションして作製したプラスミドpAK1214.6.2から、アンピシリン耐性（AMP-R）遺伝子を取り除いて得た。これを現行製法と同じ宿主である*Saccharomyces cerevisiae*株MT663に導入し、イニシャルセルクローン（ICC）を得た。なお、現行製剤における発現系との比較を以下の表に示す。

表 現行製法及びNN2000製法における発現系の比較

	現行製法	NN2000 製法	変更理由
宿主	<i>S. cerevisiae</i> 株 MT663	<i>S. cerevisiae</i> 株 MT663	変更なし
発現プラスミド	[redacted]	[redacted]	[redacted] 役割をする。
	[redacted]	[redacted]	[redacted] を促進する
	[redacted] 配列を持つ N 末端伸長体	[redacted] 配列を持つ N 末端伸長体	[redacted] の効率性を上げるため [redacted] の最適化を行う
	IAsp 前駆体 [redacted] なし	IAsp 前駆体 [redacted] 有する	IAsp 前駆体の [redacted] を改善する
	アンピシリン耐性遺伝子 (AMP-R 遺伝子)を含む	AMP-R 遺伝子を含まない	AMP-R 遺伝子が環境中に広がる潜在リスクを取り除く

### (3) セル・バンクシステム、特性解析及び試験方法

セル・バンクシステムは、マスターセルバンク (MCB) 及びワーキングセルバンク (WCB) からなる。MCBはICCの単一細胞から調製し、WCBはMCBの細胞を増殖して得られ、原薬の製造に用いられる。MCB、WCB及び最初に得られたWCBの細胞を培養し実生産スケールの培養[ ]を行った後、[ ]細胞 (EPC) について特性解析が行われ、製造期間中のセル・バンクシステムの安定性が確認された。

セルバンクの特性解析として、微生物学的純度、生菌数、確認試験 (遺伝子表現型)、IAsp前駆体確認試験 (HPLC) 及び制限酵素マップが、また、補足試験としてDNA配列、プラスミドコピー数、プラスミド保持率及び菌の同定が設定されている。なお、補足試験については、菌の同定はMCBについてのみ、また、他の試験項目はMCB及びEPCについてのみ実施される。また、MCB及びWCBを作製した後、1年ごとに、微生物学的純度、生菌数、確認試験 (遺伝子表現型及びIAsp前駆体) 及び制限酵素マップを試験項目として安定性試験を実施し、[ ]°C保存中のセルバンクの安定性を確認するとしている。

微生物学的純度試験の結果、MCB、WCB及びEPCの全てにおいて*S.cerevisiae*以外のコロニーを認めなかった。生菌数は、MCB、WCB及びEPCで、それぞれ[ ] CFU/mL、[ ] CFU/mL、[ ] CFU/mLであった。遺伝子表現型はMCB及びWCBの全コロニー ([ ]個以上) が陽性を示し、EPCにおいて陽性を示さなかったコロニーは[ ]%未満であった。IAsp前駆体確認試験 (HPLC) により、MCB、WCB及びEPCのいずれにおいてもIAsp前駆体が産生されることが確認された。制限酵素マップは、MCB及びWCBともにプラスミドの切断パターンは予想されたパターンと一致し、EPCにおけるプラスミドの変異は[ ]%未満であった。なお、補足試験として行われたプラスミドコピー数は、MCB及びEPCでそれぞれ細胞あたり[ ]であったが、DNA配列及びプラスミド保持率はMCB及びEPCで同じであった。また、MCBの菌を同定したところ、*S. cerevisiae* Meyen ex Hansenであった。

MCB及びWCBを[ ]°Cにそれぞれ[ ]カ月及び[ ]カ月保存し、微生物学的純度、生菌数、遺伝子表現型、IAsp前駆体確認試験 (HPLC) 及び制限酵素マップについて評価したところ、いずれも、それぞれの許容基準に適合していた。

MCB及びWCBの更新は、通常、それぞれの残数が[ ]～[ ]バイアル及び[ ]～[ ]バイアルになった時点で実施されるが、製造に対する需要に鑑みて調製される。

### (4) 原薬の製造

NN2000原薬は現行原薬と同じNovo Nordisk A/S, Denmarkにおいて製造される。申請製法 (NN2000製法) は、4段階 (Stage 0～Stage 3)、16 Step (Step 1～Step 16) からなり、各段階の終点 (Step 7、Step 11、Step 14) 及びStep 15で得られる沈殿は、中間体として保存可能とされている ((5) 重要工程及び中間体の管理の項参照)。Stage 0 (Step 1～Step 7) では、培養工程 (Step 1～Step 3) で酵母から分泌されるIAsp前駆体を、回収工程 (Step 4～Step 7) において培養液から単離、濃縮する。なお、培養工程において得られるIAsp前駆体は、現行製法で得られ



る前駆体とは構造が異なっている。Stage 1 (Step 8～Step 11)、Stage 2 (Step 12～Step 14) 及び Stage 3 (Step 15及び16) からなる精製工程において、IAsp前駆体を [ ] により [ ] に変換し、 [ ] と [ ] とし、 [ ] IAspを得る。Stage 1では [ ] 後、逆相液体クロマトグラフィー (RP-LC) により 添加された酵素 [ ] 及び [ ] が除去され、さらにイオン交換液体クロマトグラフィー (IE-LC) により [ ] 及びその他の目的物質由来不純物を除去して [ ] 沈殿物を得る (Step 11)。Stage 2では [ ] 未精製IAspを得、RP-HPLCにより不純物を除去してIAspを単離する (Step 14)。Stage 3は、 [ ] 及び [ ] (Step 15) 及び乾燥 (Step 16) からなり、Step 15で得られた沈殿物はStep 16に移行するか [ ] °Cでポリプロピレン製容器に保存し、Step 16で得られた乾燥原薬は、ポリエチレン製容器に入れ-35°C～-16°Cで保存することとされている。なお、Step 7、Step 11及びStep 14で得られる中間体及びStep 15で得られる沈殿は製造プラントで製造、保存されるため、他の場所へ移送することはないとしている。

#### (5) 重要工程及び中間体の管理

NN2000 製法において、Step3 (主培養)、Step8 ([ ] による IAsp 前駆体の [ ] )、Step11 (2 回目の沈殿化及び単離)、Step12 ([ ] )、Step13 (RP-HPLC)、Step14 (3 回目の沈殿化及び単離)、及び Step15 (最終の沈殿化及び単離) が重要工程として位置づけられ、試験項目は以下の表のように設定され管理されている。

表 重要工程の工程内管理

Step	工程/中間体	試験項目
3	接種前の主培養槽の培地	無菌状態の管理
	種培養槽の細胞 (Step 2) を接種後の主培養槽、終了前の主培養槽	培養後の主培養槽の汚染管理、コロニーの同定(連続培養の最終試料)、プラスミド変異 (連続培養の最終試料)
8	[ ] を用いた前駆体の [ ]	pH、温度
11	Step 10 で得られた画分の沈殿。遠心分離による沈殿物の単離	沈殿の純度
12	0.2 mol/L 水酸化ナトリウムの調製	濃度
	[ ]	[ ] と水酸化ナトリウムの割合、温度、時間
13	IAsp の RP-HPLC 精製	負荷量、溶離液の pH、塩化カルシウム、温度、NRV <sup>†</sup>
	画分の採取	画分採取の開始及び終了基準
14	Step 13 で得られた画分の沈殿。遠心分離による沈殿の単離	沈殿の純度
15	Step 14 で得られた沈殿の溶解	時間

NRV<sup>†</sup>: 溶離開始時から画分採取の中間地点までに用いた溶媒がカラム体積の何倍かを示す数

回収、精製工程の Step7、Step11、Step14 及び Step15 で得られる沈殿物 (中間体) について、ポリプロピレン製容器中、 [ ] °Cにおける安定性が検討され、審査の過程で提出された試験成績により保存期間は、次ページ表のように設定された。なお、保存期間については、安定性試験の結果により延長される予定とされている。

表 中間体の保存

中間体	保存期間 ( [ ] °C)
K2, IAsp 前駆体 (Step 7)	カ月間
K3, [ ] (Step 11)	カ月間
K4, IAsp (Step 14)	カ月間
K5, IAsp (Step 15)	カ月間

## (6) 不純物

NN2000製法と現行製法とでは、IAsp前駆体の構造が異なるため、現行製法と共通する不純物に加え、NN2000製法のみで存在する目的物質由来不純物（新規目的物質由来不純物）が考えられる。他に、工程由来不純物、目的物質関連物質について検討された。

実生産スケールで製造されたNN2000原薬3ロットと現行原薬3ロットについて不純物プロファイルの同等性が検討されている。まず、「不純物プロファイルの比較検討」には、物理的・化学的性質の検討に用いられた試験である① SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動、② 等電点電気泳動、③ UVスペクトル、④ SE-HPLC、⑤ RP-HPLC ( [ ] 条件)、⑥ IE-HPLCの結果が用いられた。また、「不純物含量の比較検討」として、目的物質関連物質及び不純物の含量、工程由来不純物、混入物質及び塩類の実測値の範囲が比較された。その結果、両製法に共通する目的物質由来不純物において、クロマトグラム上わずかな差がみられたが、新規不純物は [ ] %以下であった。また、各不純物、混入物質、塩類は、NN2000原薬と現行原薬で同等のプロファイルを示した。

これらの結果と、特性解析を比較した結果（(1) 原薬の特性の項 参照）を併せ、申請者はNN2000原薬と現行原薬の品質の同等性が確認されたと説明している。

## (7) NN2000製法のスケールアップ

NN2000パイロットスケール原薬由来ノボラピッド注を用いて生物学的同等性試験及び6か月投与試験が実施されたことから、NN2000原薬のパイロットスケールロット及び実生産スケールロットの構造及び物理的・化学的特質について比較された。また、不純物プロファイルについても検討された結果、いずれも同等であることが確認されたと申請者は説明している。

## (8) 原薬の管理

NN2000原薬の規格及び試験方法として、性状（目視）、確認試験（ペプチドマップ）、定量法（RP-HPLC、乾燥減量、強熱残分）、純度試験（RP-HPLC<B28 isoAspIAsp、デスアミド、IAsp由来不純物>、SE-HPLC<高分子たん白質>）、乾燥減量（日局）、強熱残分（日局）、生菌数（日局）が設定されている。既承認のインスリン アスパルト ノボ・ノルディスク（承認番号21300AMY00445000）の規格及び試験方法のうち、宿主由来たん白質は工程内管理試験項目とされ、「比活性」及び「窒素含量」は削除された。

## (9) 標準品又は標準物質

現行原薬である既承認の「インスリン アスパルト ノボ・ノルディスク」の規格及び試験方法に用いられている標準物質と同一である。

## (10) 原薬の安定性

NN2000原薬のパイロットスケール3ロット及びプロセスバリデーションに用いられた最初の実生産スケール3ロットについて、長期保存試験（ $-18^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、成り行き湿度、36か月＜パイロットスケール＞又は18か月＜実生産スケール＞）及び加速試験（ $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、成り行き湿度、12か月）が実施され、現行原薬の実生産スケールの長期保存試験（ $-18^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、成り行き湿度、36か月）及び加速試験（ $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、成り行き湿度、12か月）の試験成績と比較された。試験項目は、HPLC定量法、B28isoAsp IAsp、デスアミド、IAsp関連不純物、高分子たん白質及び乾燥減量とされた。その結果、パイロットスケール、実生産スケールとも、NN2000原薬の長期保存試験成績はいずれも規格の範囲内であり、現行原薬の試験成績と同等と考えられた。また、加速試験成績についても、同等と考えられた。現行原薬においては $-30\pm 5^{\circ}\text{C}$ と $-18^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ における安定性プロファイルが同等であることが示されており、申請者は、NN2000原薬についても $-30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保存が適用できるものと考えている。また、現行原薬が $-35^{\circ}\text{C}\sim -16^{\circ}\text{C}$ で保存するとき60か月安定であることから、NN2000原薬についても同様と考えている。なお、NN2000原薬のパイロットスケール及び最初の実生産スケール3ロットの長期保存試験は、60か月まで継続して実施される予定とされている。

## 2) 製剤

### (1) 製剤及び処方

既承認製剤ノボラピッド注は、IAspを有効成分として100単位/mL含有する水性注射剤であり、ノボラピッド注300、ノボラピッド注100単位/mLバイアル及びノボラピッド注300フレックスペンの3品目が現行製法による原薬を用いて製される製剤として承認されている。また、ノボラピッド30ミックス注は、IAspを有効成分として100単位/mL含有する懸濁注射剤で、溶解性画分とプロタミン結晶画分を3:7の割合で含有しており、ノボラピッド30ミックス注及びノボラピッド30ミックス注フレックスペンの2品目が現行原薬を用いて製される製剤として承認されている。今般、承認申請された製剤は、いずれもNN2000原薬を用いて製されるもので（以下、NN2000製剤）、製法変更前後の原薬で品質の同等性が示され、原薬の変更により製品の安全性及び有効性に影響を及ぼさないとして既承認製剤と同一の品目名で承認申請されている。なお、製剤の処方、容器・施栓系、規格及び試験方法による管理、並びにキット製品（ノボラピッド注300フレックスペン及びノボラピッド30ミックス注フレックスペン）の医療機器部分は、既承認品目と同一である。

### (2) 製剤の製造