

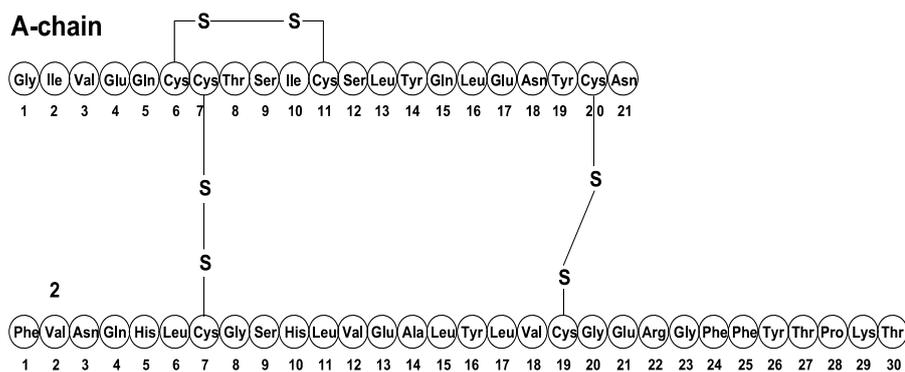
審査報告書

平成 23 年 1 月 14 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ノボリン R 注フレックスペン、②ノボリン R 注 100 単位/mL、③ノボリン 30R 注フレックスペン、④イノレット 30R 注、⑤ノボリン N 注フレックスペン
- [一 般 名] ヒトインスリン（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 22 年 3 月 26 日
- [剤形・含量] ①③④⑤1 筒（3 mL）中にヒトインスリン（遺伝子組換え）を 300 単位含有する注射剤
②1 バイアル（10 mL）中にヒトインスリン（遺伝子組換え）を 1000 単位含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



B-chain

分子式： $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

分子量： 5807.57

化学名：

（日 本 名） ヒトインスリン（遺伝子組換え）

（英 名） Insulin Human（Genetical Recombination）

[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 1 月 14 日

| | |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名] | ①ノボリン R 注フレックスペン、②ノボリン R 注 100 単位/mL、③ノボリン 30R 注フレックスペン、④イノレット 30R 注、⑤ノボリン N 注フレックスペン |
| [一 般 名] | ヒトインスリン（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 22 年 3 月 26 日 |
| [特 記 事 項] | なし |
| [審 査 結 果] | |

提出された資料から、申請製剤（申請製法による原薬を用いて製造された製剤）は現行製剤（現行製法による原薬を用いて製造された製剤）と品質において同等性／同質性が確認された。さらに、海外臨床試験により、申請製剤（ノボリン R 注）と同一処方の海外製剤（Actrapid）において B 製法*による原薬を用いて製造された製剤と現行製法による原薬を用いて製造された製剤との生物学的同等性が示され、また、1 型糖尿病患者における両製剤の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、申請製剤の処方現行製剤と同一であり、製剤の製造方法に変更がないことが確認されたことから、いずれの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] | ①～⑤インスリン療法が適応となる糖尿病 |
| [用法・用量] | ①本剤は持続型インスリン製剤と併用する速効型インスリン製剤である。 成人では通常毎食前に 2～20 単位を皮下注射する。 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通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を一般に毎食前に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 1 日 4～100 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。 ③④本剤は速効型インスリンと中間型インスリンを 3：7 の割合で含有する混合製剤である。 |

* 申請製法（NN729 製法）とは製造スケール、回収工程及び精製工程が異なる製造方法。なお、生産株は同一である。

成人では通常 1 回 4～20 単位を 1 日 2 回、朝食前と夕食前 30 分以内に皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食前に皮下注射する。

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。

但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

⑤通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を朝食前 30 分以内に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。

以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 1 日 4～80 単位である。

但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

審査報告 (1)

平成 22 年 11 月 25 日

I. 申請品目

| | |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名] | ①ノボリン R 注フレックスペン、②ノボリン R 注 100 単位/mL、③ノボリン 30R 注フレックスペン、④イノレット 30R 注、⑤ノボリン N 注フレックスペン |
| [一 般 名] | ヒトインスリン (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 22 年 3 月 26 日 |
| [剤形・含量] | ①③④⑤1 筒 (3 mL) 中にヒトインスリン (遺伝子組換え) を 300 単位含有する注射剤 ②1 バイアル (10 mL) 中にヒトインスリン (遺伝子組換え) を 1000 単位含有する注射剤 |
| [申請時効能・効果] | ①～⑤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速効型インスリン製剤である。成人では通常毎食前に 2～20 単位を皮下注射する。 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通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を一般に毎食前に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 1 日 4～100 単位である。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。 ③④本剤は速効型インスリンと中間型インスリンを 3:7 の割合で含有する混合製剤である。 成人では通常 1 回 4～20 単位を 1 日 2 回、朝食前と夕食前 30 分以内に皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食前に皮下注射する。 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。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 ⑤通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を朝食前 30 分以内に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。 以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 1 日 4 |

～80 単位である。

但し、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

ノボリン R 注、ノボリン／インレット 30R 注及びノボリン N 注は、有効成分としてヒトインスリン（遺伝子組換え）を含有する製剤である。本申請は、原薬の製造方法の変更に伴うものであり、本邦では、2001 年 3 月に現行製法によるインレット 30R 注が二相性インスリン製剤として、2003 年 3 月にノボリン R 注フレックスペンが速効型インスリン製剤として、ノボリン 30R 注フレックスペンが二相性インスリン製剤として、ノボリン N 注フレックスペンが中間型インスリン製剤としてそれぞれ承認され、その後ノボリン R 注 100 単位/mL は医療事故防止のために販売名を変更（旧名称：ノボリン R 注 100）し、2008 年 10 月に承認されている。

今般、「組換え DNA 技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な資料の作成について」（昭和 59 年 3 月 30 日付 薬審第 243 号）に従い、申請区分を医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品として申請されたが、申請内容は原薬の製造方法の変更のみに係るものであり、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、現在承認されているノボリン R 注、ノボリン／インレット 30R 注及びノボリン N 注（現行製剤）と同一である。なお、本申請では、今後も継続して需要が見込まれる 5 品目に限って申請された。

海外においては、米国で 2009 年 7 月、欧州で 2009 年 10 月に申請製法による製剤の承認を取得している（2010 年 11 月現在）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

今般申請された製剤は、いずれも現行製剤と同一の販売名であるが、製造に用いるマスターセルバンク（以下、「MCB」）作成時のプラスミドの変更（新たな遺伝子発現構成体の使用）による原薬の物質生産性の向上及び MCB を動物由来原料不含培地（生物由来原料基準に合致しない動物由来原料であるウシ由来のペプトンの不使用）での製造によって安全性の向上を目的とした製造方法の変更がなされた原薬を用いて製造される。宿主である酵母（*Saccharomyces cerevisiae*、以下「*S. cerevisiae*」）に導入される遺伝子発現構成体を構成する遺伝子に変更されたことから、酵母組換え体からの分泌物であるインスリン前駆体の構造が現行のそれとは異なるが、その後の化学修飾及び精製工程を経て得られるヒトインスリン（遺伝子組換え）は、現行の原薬と同等の品質を有するとされている。製法変更前後の原薬の同等性については、品質特性を製法変更前後で比較することにより評価されている。なお、製剤処方を含む製剤の製造方法は現行製剤と同一である。

(1) 原薬

原薬は開発過程において製造方法が3回変更されており、現行製法（MT748 製法）から生産株（発現プラスミド）及び回収・精製工程の変更（NN729 一次変更製法、パイロットスケール：B 製法）、B 製法からスケールアップと回収・精製工程の変更（NN729 一次変更製法、実生産スケール：C 製法）が行われ、C 製法から精製工程の変更が行われて申請製法（NN729 製法）とされた。

1) 原薬の製造方法

① セルバンクシステムの構築

新規のセルバンクの作製は、現行のセルバンクの調製法を基に以下のように構築された。

新規のプラスミド（pAK729- Δ amp）は、現行のプラスミド（pMT742）由来の pAK721 発現プラスミドを元に構築され、pMT742 の MFa1 リーダー配列を Δ リーダー配列に置き換え、スペーサー配列を追加、その後、 Δ 制限酵素認識部位を付加し、 Δ 制限酵素処理によりアンピシリン耐性遺伝子を除去して得られる環状プラスミドである。これを用いて現行製法と同じ宿主である *S. cerevisiae* 株 MT663 コンピテント酵母菌を形質転換し、イニシャルセルクローン（以下、「ICC」）を得た。なお、現行製法と申請製法における発現系の違いを表 1 に示す。

表1 現行製法及び申請製法における発現系の違い

| | 現行製法 | 申請製法 | 変更理由 |
|------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|
| 宿主 | <i>S. cerevisiae</i> 株 MT663 S. | <i>cerevisiae</i> 株 MT663 | 変更なし |
| 発現プラスミドの構成 | α シグナルペプチド | Δ シグナルペプチド | インスリン前駆体の分泌効率を向上させるため |
| | α プロペプチド | Δ プロペプチド | インスリン前駆体の分泌効率を向上させるため |
| | — | スペーサーペプチド | インスリン前駆体から Δ プロペプチドを切断する効率を向上させるため |
| | アンピシリン耐性遺伝子保持 | — | アンピシリン耐性遺伝子が環境中に広がる潜在リスクを取り除くため |

② セルバンクの性質及び管理

セルバンクシステムは、MCB 及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）からなる。MCB は ICC の単一コロニーから作製され、WCB は MCB の細胞を培養することで得られ、WCB が原薬の製造に用いられる。MCB、WCB 及び通常の製造条件を超えて培養した細胞（LEC：パイロットスケールで WCB から Δ 時間培養した細胞、EPC：実生産スケールで WCB から Δ 時間培養した細胞）について特性解析が行われ（表 2 及び表 3）、いずれの測定結果も判定基準に適合した。

が設定されている。

重要中間体は設定されていない。回収・精製工程のステップ■、■、■～■で得られる中間体について、■製容器中、-18℃±2℃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、いずれの中間体も保存期間は■ヵ月と設定された。

⑤ 製造工程の開発の経緯

開発過程において、原薬の製造方法は3回変更された。現行製法からB製法への変更において、生産株、回収工程及び精製工程の変更が行われた。B製法からC製法への変更において、スケールアップ、回収工程及び精製工程の変更が行われた。C製法から申請製法への変更において、精製工程を実績のある現行製法と同様の工程に戻す変更が行われた(表4)。

表4 製造工程の比較

| | 現行製法 | B製法 | C製法 | 申請製法 |
|------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| 発現体 | pMT742 | pAK729-Δ amp | pAK729-Δ amp | pAK729-Δ amp |
| スケール | 実生産 (■ kg) | パイロット (■ kg) | 実生産 (■ kg) | 実生産 (■ kg) |
| 培養工程 | 接種 | 接種 B→Cの変更点：培地成分の変更 | | 接種 |
| | 種培養 | 種培養 B→Cの変更点：培地成分の変更 | | 種培養 |
| | 主培養 | 主培養 B→Cの変更点：培地成分の変更 | | 主培養 |
| 回収工程 | 遠心分離及び■の調整(清澄化) | 遠心分離及び■の調整(清澄化) フィルターろ過(清澄化) | | 遠心分離及び■の調整(清澄化) |
| | ■クロマトグラフィー ・ ■樹脂 ・ 担体の粒子径 ■～■ mm | ■クロマトグラフィー ・ ■樹脂 ・ 担体の粒子径 100 μm | ■クロマトグラフィー ・ ■樹脂 ・ 担体の粒子径 ■ μm | ■クロマトグラフィー ・ ■樹脂 ・ 担体の粒子径 ■～■ mm |
| | — | ■クロマトグラフィー | | 溶液の■での■インスリン前駆体→DesB30インスリン) |
| | — | ■固定化カラムでの■(インスリン前駆体→DesB30インスリン) | | ■結晶化 |
| | フィルターろ過及び■結晶化 | ■結晶化 | | フィルターろ過及び■結晶化 |
| 精製工程 | ■及び■(インスリン前駆体→インスリン■) | ■(DesB30インスリン→インスリン■) | | ■DesB30インスリン→インスリン■ |
| | ・ ■+■ | ■+■ | | ■+■ |
| | ■HPLC(■条件) ・ ■樹脂 | ■HPLC(■条件) ・ ■樹脂 ・ ■酸 | | ■HPLC(■条件) ・ ■樹脂 |
| | ■結晶化 | ■結晶化 | | ■結晶化 |
| ■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 | |

組換え)」による他、確認試験（ \blacksquare -HPLC）及び強熱残分が設定されている。なお、HCP量は工程内管理試験で管理される。規格及び試験方法については、現行原薬と同一である。

5) 標準品

日局のヒトインスリン標準品を一次標準品として用いるほか、製剤と同様に製したヒトインスリン二次標準品を使用する。二次標準品の製造方法、規格及び試験方法は現行の標準品と同一であり、二次標準品はノボリン R 注 100 単位/mL の規格に適合した通常製造ロットの一部から作製される。二次標準品の貯法は現行の標準品と同一であり、有効期間は、適切なロットの安定性試験成績に基づいて設定される。

6) 容器及び施栓系

申請原薬は高密度 \blacksquare 製の栓付 \blacksquare L及び \blacksquare L容量の \blacksquare 製気密容器に保管され、臭化ブチルゴム製シーリングを挿入した \blacksquare 製キャップで施栓される。

7) 原薬の安定性

申請原薬の実生産スケール \blacksquare ロットについて、長期保存試験（ $-18\pm 2^\circ\text{C}$ 、 \blacksquare ヵ月）、加速試験（ $5\pm 3^\circ\text{C}$ \blacksquare ヵ月）が実施され、現行原薬及びC原薬の安定性試験（長期保存試験（ $-18\pm 2^\circ\text{C}$ 、 \blacksquare ヵ月）、加速試験（ $5\pm 3^\circ\text{C}$ 、 \blacksquare ヵ月））の試験成績と比較された。試験項目は、日局「ヒトインスリン（遺伝子組換え）」における純度試験（1）類縁物質（ \blacksquare 脱アミド体、その他のヒトインスリン関連不純物（ \blacksquare 脱アミド体及びヒトインスリン以外の不純物ピークの合計））、純度試験（2）高分子たん白質、乾燥減量及び定量法（乾物）とされた。その結果、長期保存試験については、いずれの試験項目においても顕著な変化は認められなかった。また、加速試験では、 \blacksquare 脱アミド体、その他のヒトインスリン関連不純物（ \blacksquare 脱アミド体及びヒトインスリン以外の不純物ピークの合計）及び高分子たん白質が経時的に増加したものの判定基準内であり、含量及び乾燥減量の変化は認められなかった。

以上より、申請原薬の安定性は、現行原薬及びC原薬と同等であると判断され、申請原薬の有効期間は、気密容器にて -18°C に遮光して保存するとき、 \blacksquare ヵ月とされた。なお、申請原薬の長期保存試験は、 \blacksquare ヵ月まで継続される。

(2) 製剤

申請された製剤は、いずれも申請原薬を用いて製造されるもの（以下、「申請製剤」）で、現行原薬及び申請原薬との比較により製法変更前後の品質の同等性／同質性が示され、原薬の製法変更により製剤の安全性及び有効性に影響を及ぼさないとして現行製剤と同一の販売名で承認申請されている。なお、製剤の処方、製造方法、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（ノボリン R 注フレックスペン、ノボリン 30R 注フレックスペン、ノボリン N 注フレックスペン及びイノレット 30R 注）の医療機器部分は、現行製剤と同一である。

安定性試験については、ノボリン R 注フレックスペン及びノボリン R 注 100 単位/mL においては、ノボリン R 注フレックスペンのカートリッジ部分のみ（以下、「R 注」、ノボリン N 注フレックスペンのカートリッジ部分のみ（以下、「N 注」、ノボリン 30R 注フレックスペン及びイノレット 30R 注においては、ノボリン 30R 注フレックスペンのカートリッジ部分のみ（以下、「30R 注」）を遮光した形態で、申請製剤（パイロットスケール 3 ロット）について、長期保存試験（5±3℃、18 ヶ月）、加速試験（25±2℃、■ ヶ月）、苛酷試験（37±2℃、■ ヶ月）が実施され、現行製剤（実生産スケール 3 ロット）及び B 原薬を用いて製造される製剤（以下、「B 製剤」、パイロットスケール 1 ロット）の長期保存試験（5±3℃、30 ヶ月）、加速試験（25±2℃、■ ヶ月）、苛酷試験（37±2℃、■ ヶ月）の成績と比較された。R 注の試験項目は含量（ヒトインスリン（■ HPLC）、亜鉛（原子吸光光度法））、性状、pH、純度試験（1）類縁たん白質（■ 脱アミド体、その他のヒトインスリン関連不純物（ヒトインスリン、A21 脱アミド体及び賦形剤以外の不純物ピークの合計（■ HPLC））、純度試験（2）高分子たん白質（■ -HPLC）、m-クレゾール（■ -HPLC）、不溶性微粒子、N 注の試験項目は含量（ヒトインスリン（■ -HPLC）、亜鉛（原子吸光光度法））、性状、pH、純度試験（1）類縁たん白質（■ 脱アミド体、その他のヒトインスリン関連不純物（ヒトインスリン、A21 脱アミド体及び賦形剤以外の不純物ピークの合計（■ -HPLC））、純度試験（2）高分子たん白質（SE-HPLC）、純度試験（3）溶存するインスリン（■ -HPLC）、純度試験（4）イソフェン状態（吸光度）、m-クレゾール・フェノール（■ HPLC）、30R 注では含量（ヒトインスリン（■ -HPLC）、亜鉛（原子吸光光度法））、性状、pH、純度試験（1）類縁たん白質（■ 脱アミド体、その他のヒトインスリン関連不純物（ヒトインスリン、■ 脱アミド体及び賦形剤以外の不純物ピークの合計（■ -HPLC））、純度試験（2）高分子たん白質（■ -HPLC）、総溶解インスリン（■ -HPLC）、m-クレゾール・フェノール（■ -HPLC）とされ、長期保存試験ではエンドトキシン、無菌試験、確認試験（開始時のみ）、保存剤の確認（開始時のみ）も試験項目とされた。その結果、長期保存試験のデータはすべて判定基準内であった。加速試験及び苛酷試験においては、その他のヒトインスリン関連不純物量（ヒトインスリン、■ 脱アミド体及び賦形剤以外の不純物ピークの合計）の増加、含量の減少が認められたが、いずれの製法による製剤も同様の傾向を示した。

以上より、申請製剤、現行製剤及び B 製剤の安定性はいずれも同等であると判断され、申請製剤の有効期間は、現行製剤と同様に、密封容器に入れ、凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する時、30 ヶ月とされた。なお、申請製剤の長期保存試験については 30 ヶ月まで継続される。

<審査の概略>

(1) 申請原薬及び申請製剤と現行原薬及び現行製剤との同等性について

機構は、製法変更前後の原薬及び製剤の同等性／同質性を評価する上で、検討された試験項目が十分であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、現行製法と C 製法、C 製法と申請製法において同等性／同質性評価に用いた試験

項目（表 5）を示した上で、以下のように回答した。

表 5 同等性／同質性評価に用いた試験項目

| 試験項目 | 現行製法と C 製法 | C 製法と申請製法 |
|------------------|------------|------------|
| 分析試験： | | |
| 規格試験 | ○ | ○ |
| 構造 | ○ | - |
| 不純物の量 | ○ | ○ |
| 物理的・化学的性質及び新規不純物 | ○ | ○ |
| 安定性試験 | ○（原薬のみ） | ○（中間体及び原薬） |
| 生物学的定量： | | |
| <i>in vivo</i> | ○ | - |
| <i>in vitro</i> | ○ | - |
| 臨床試験： | | |
| 生物学的同等性試験 | ○ | - |
| 免疫原性試験 | ○ | - |

○：実施した。

-：実施していない。

現行製法から申請製法への変更では、インスリン前駆体の発現系の変更、培養・回収・精製工程の最適化を行っている。現行製法から申請製法の変更における製剤の同等性／同質性を示すため、製剤学的品質パラメータと臨床データの両方を含むプログラムを以下のように設定した。

現行原薬と C 原薬の比較では分析試験、生物学的定量及び臨床試験を行った。C 製法と申請製法による原薬及びそれぞれの製剤の比較では分析試験のみ行った。

発現系の変更が行われている現行原薬と C 原薬の構造解析の結果、ヒトインスリン分子の一次・二次・三次構造は同一であること、C 製法と申請製法におけるインスリン前駆体分子の構造、発現ベクター及び宿主が同一であること、申請製法で採用した回収及び精製工程の最適化が、ヒトインスリンの分子構造及び原薬の生物活性に影響をもたらすものではないと考えられることから、構造解析は申請原薬では実施しなかった。なお、申請原薬（3 ロット）及び C 原薬（3 ロット）を用いた物理的・化学的性質及び不純物プロファイルの比較における HPLC、規格試験（確認試験）におけるペプチドマップで変化が認められていないことから、ヒトインスリンの分子構造は同一であることが示唆される。

機構は、以下のように考える。構造解析、物理的・化学的性質、不純物プロファイル等の比較により、現行原薬、C 原薬及び申請原薬の間の同等性／同質性は示されていると判断して差し支えないと考える。なお、現行原薬及び C 原薬における長期安定性試験成績により $-18^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 \blacksquare ヲ月間の安定性が示されたこと、C 製法から申請製法への変更は回収・精製工程の軽微な変更のみであること、現行原薬及び申請原薬における加速試験成績において $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、 \blacksquare ヲ月間の安定性に類似性が認められることから、製法変更が原薬の品質に影響を与えないと判断し、気密容器にて -18°C 以下で保存するとき、申請原薬の有効期間を \blacksquare ヲ月とすることに特段の問題はないと考える。また、製剤についても、現行原薬と申請原薬に由来する不純物の種類等の違いはあるものの、処方、製造方法、規格及び試験方法等の変更は行われていないこと、原薬の同等性／同質性は示されていること、現行製剤及び B 製剤の長期安定性試験成績（ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、

30 ヶ月)により安定性が示されていることから、申請製剤の有効期間を現行製剤と同様に、凍結を避けて2~8°Cで遮光保存するとき30 ヶ月とすることに特段の問題はないと考える。

(2) 申請製剤と臨床試験使用製剤 (B 製剤) との同等性について

機構は、以下のように考える。B 製法から C 製法への変更点はスケールアップに伴う軽微な変更のみであり、申請者が提示した構造解析及び物理的・化学的性質の検討結果から、B 原薬と C 原薬の同等性/同質性は示されていると考える。また、(1) に示したとおり、C 原薬と申請原薬の同等性/同質性も示されていると考えることから、B 原薬と申請原薬の同等性/同質性も示されており、各原薬を用いて製造された製剤も同等/同質であると判断して差し支えないと考える。

以上より機構は、原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯法及び有効期間について、いずれも妥当であると判断した。

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>

新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、第 I 相生物学的同等性試験 (NN729-1511 試験) の成績が提出された。血清中ヒトインスリン濃度の定量には、酵素免疫吸着測定 (ELISA) 法を用いた市販のインスリン濃度測定用キット (DAKO Diagnostics Ltd, United Kingdom) が使用され、定量下限は、11 pmol/L であった。ヒトインスリン抗体はラジオイムノアッセイ (RIA) 法で測定された。

第 I 相生物学的同等性試験 (5.3.1.2 : NN729-1511 試験<2002 年 10 月~2003 年 1 月>)

外国人健康成人男性 (目標被験者数28例) を対象に、B 製剤 (B 原薬を用いて製造した海外

市販製剤²⁾と現行製剤 (MT748製法で製造した海外市販製剤) との生物学的同等性を検証するために、無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された (安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 第 I 相生物学的同等性試験」の項を参照)。

用法・用量は、絶食時にグルコースクランプ施行下で、B 製剤又は現行製剤 0.2 単位/kg を 2 回の投与期間 (第 1 期及び第 2 期) にそれぞれ単回皮下投与され、各期の休薬期間は 7~14 日間とされた。

総投与例数 28 例全例が薬物動態及び薬力学解析対象とされた。

薬物動態について、 $AUC_{\text{human insulin},0-8\text{ h}}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (B 製剤/現行製剤) とその 90 % 信頼区間は、0.994 [0.938, 1.053] 及び 0.996 [0.919, 1.079] であり、欧州医薬品委員会 (CPMP) 及び米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス^{3, 4)}から設定した生物学的同等性基準 (90 % 信頼区間: $AUC_{\text{human insulin},0-8\text{ h}}$ 0.80~1.25、 C_{max} 0.75~1.33) の範囲内であったことから、B 製剤は現行製剤と生物学的に同等であると判断された。 t_{max} については、両製剤間に統計学的有意差は認められなかった。

薬力学について、グルコース注入速度 (以下、「GIR」) の推移曲線下面積 ($AUC_{\text{GIR},0-8\text{ h}}$)、 GIR_{max} 、 $AUC_{\text{c-peptide},0-8\text{ h}}$ 及び t_{GIRmax} の薬力学的パラメータに関して両製剤間に統計学的有意差は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、NN729-1511 試験成績より、B 製剤は現行製剤と生物学的に同等と考えること、及び B 原薬と申請原薬、及び各原薬を用いて製造された製剤の同等性/同質性に関する判断 (「2. 品質に関する資料<審査の概略> (2) 申請製剤と臨床試験使用製剤 (B 製剤) との同等性について」の項を参照) を踏まえ、申請製剤は現行製剤と生物学的に同等とみなして差し支えないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

(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>

安全性及び有効性の評価資料として、外国人を対象とした第 I 相生物学的同等性試験 (NN729-1511 試験) 及び第 III 相試験 (NN729-1541 試験) の成績が提出された。

²⁾ 国内市販製剤であるノボリン R 注と同一処方の海外市販製剤 (販売名: Actrapid®)

³⁾ Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 26 July 2001.

⁴⁾ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. January 2001.

(1) 第I相生物学的同等性試験 (5.3.3.1.1 : NN729-1511 試験<2002年10月~2003年1月>)

外国人健康成人男性(目標被験者数28例)を対象に、B製剤と現行製剤との生物学的同等性を検証するために、無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、絶食時にグルコースクランプ下で、B製剤又は現行製剤0.2単位/kgを2回の投与期間(第1期及び第2期)にそれぞれ単回皮下投与され、各期の休薬期間は7~14日間とされた。

総投与例数28例全例が安全性解析対象とされた(薬物動態及び薬力学については、「(i)生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項を参照)。

安全性について、有害事象の発現割合はB製剤投与時46.4%(13/28例)27件、現行製剤投与時42.9%(12/28例)19件であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は14例に18件(B製剤投与時11例13件、現行製剤投与時4例5件)認められた。重症度については、B製剤投与時の2例2件(血管迷走神経性発作及び低血糖症NOS)が重度と判定され、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

低血糖は、低血糖症NOSがB製剤投与時の1例に1件認められ、治験薬との因果関係は否定されず重度であったが、無処置で回復が確認された。

注射部位に関連する有害事象の発現割合は、注射部位疼痛がB製剤投与時7.1%(2/28例)、現行製剤投与時14.3%(4/28例)、注射部位静脈炎がB製剤投与時7.1%(2/28例)、現行製剤投与時10.7%(3/28例)、注射部位そう痒感がB製剤投与時3.6%(1/28例)、現行製剤投与時3.6%(1/28例)、注射部位内出血がB製剤投与時3.6%(1/28例)、現行製剤投与時0.0%(0/28例)であった。これらの事象は現行製剤投与時に認められた注射部位疼痛の1例を除き、グルコースクランプ施行下のカニューレ挿入に関連すると判断された。

ヒトインスリン抗体価(bound/total %、以下、「B/T %」)の変化量(平均値±標準偏差)については、第1期に現行製剤、第2期にB製剤を投与された群(AB群)では、第1期における変化量は -0.04 ± 0.32 %、第2期における変化量は 0.06 ± 0.29 %で、第1期にB製剤、第2期に現行製剤を投与された群(BA群)では、第1期における変化量は 0.14 ± 0.41 %、第2期における変化量は -0.03 ± 0.34 %であった。

バイタルサイン、臨床検査については、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(2) 第III相試験 (5.3.5.1.1 : NN729-1541 試験<2003年5月~2004年1月>)

ヒトインスリンを用いたBasal-Bolus療法で治療中の外国人1型糖尿病患者⁵(目標被験者数220例、各投与群110例)を対象に、B製剤と現行製剤の安全性を比較検討するため、海外市販製剤を用い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、Bolusインスリンとして速効型ヒトインスリン製剤であるB製剤又は現行製

⁵ スクリーニング時において糖尿病罹病期間が12ヵ月以上及びヒトインスリン製剤を用いたBasal-Bolus療法が2ヵ月以上実施されている18歳以上の1型糖尿病患者で、BMI 35.0 kg/m²以下、総インスリン投与量1.4単位/kg/日未満、HbA1c 12.0 %以下の者

剤を食事時に腹部に皮下注射とされた。Basalインスリンには現行製法の中間型ヒトインスリン製剤（NPHインスリン）を使用し、登録時の投与回数（1日1～3回）で大腿部に皮下注射とされた。インスリン投与量については、登録時の投与量で開始し、血糖自己測定結果に基づいて、空腹時血漿血糖値131 mg/dL以下、夕食前血漿血糖値131 mg/dL以下及び食後血漿血糖値180 mg/dL以下を目標に被験者自身で変更することとされ、さらに投与3ヵ月後の来院時に治験担当医師が調整することとされた。

総投与例数240例（B製剤群126例、現行製剤群114例）の全例が安全性解析対象及びIntention-to-Treat（ITT）集団とされた。これらの被験者のうち、治験期間中に治験薬以外のインスリンを使用した3例を除く237例（B製剤群124例、現行製剤群113例）が治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol（PP）集団）とされた。試験中止例は20例（B製剤群12例、現行製剤群8例）で、中止理由の内訳は、B製剤群では有害事象4例、実施計画書不遵守4例、その他4例であり、現行製剤群では有害事象2例、実施計画書不遵守2例、治療効果なし2例、その他2例であった。

有効性について、副次評価項目とされたベースライン（0週時）から投与後13週及び投与後26週までのHbA1c変化量（最小二乗平均値⁶ [95%信頼区間]）（ITT集団）は、B製剤群ではそれぞれ-0.26% [-0.43, -0.09]、-0.27% [-0.44, -0.09]、現行製剤群ではそれぞれ-0.24% [-0.42, -0.06]、-0.23% [-0.41, -0.05]であった。また、ベースラインから投与後13週及び投与後26週までのHbA1c変化量の群間差（B製剤群-現行製剤群）は、それぞれ-0.02% [-0.27, 0.23]、-0.04% [-0.28, 0.21]であった。

安全性について、主要評価項目とされたベースラインから投与後26週までのヒトインスリン抗体価の変化量、副次評価項目とされたベースラインから投与後13週までのヒトインスリン抗体価の変化量及び投与後13週から投与後26週までのヒトインスリン抗体価の変化量は、表6のとおりであった。

表6 ヒトインスリン抗体価（B/T%）の変化量（PP集団⁷）

| | B製剤群 | | 現行製剤群 | | 群間差（B製剤群－ 現行製剤群） |
|----------------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| | N | | N | | |
| ベースラインの抗体価 | 108 ^{a)} | 16.8±21.0 | 95 ^{a)} | 19.8±20.9 | — |
| ベースラインから 投与後13週までの変化量 ^{b)} | 96 ^{a)} | 0.24 [-0.62, 1.11] | 89 ^{a)} | -0.32 [-1.22, 0.58] | 0.56 [-0.68, 1.81] |
| ベースラインから 投与後26週までの変化量 ^{b)} | 95 ^{a)} | -0.45 [-1.83, 0.93] | 85 ^{a)} | -0.46 [-1.92, 0.99] | 0.01 [-1.99, 2.02] |
| 投与後13週から 投与後26週までの変化量 ^{b)} | 95 ^{a)} | -0.33 [-1.21, 0.55] | 85 ^{a)} | -0.12 [-1.05, 0.81] | -0.22 [-1.50, 1.06] |

平均値±標準偏差、最小二乗平均値 [95%信頼区間]、%

a) ベースライン、投与後13週又は26週の利用可能なデータが得られなかった症例が解析から除外された。

b) 投与群を固定効果及びベースライン値を共変量とした正規線形モデル

安全性について、有害事象の発現割合は、B製剤群66.7%（84/126例）270件、現行製剤群55.3%（63/114例）165件であった。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の発現割合は、B製剤群13.5%（17/126例）20件、現行製剤群6.1%（7/114

⁶ 投与群及びベースライン値を説明変数とした正規線形モデル

⁷ 主要評価項目とされたベースラインから投与後26週までのヒトインスリン抗体価の変化量において、PP集団が主たる解析対象集団とされた。

例) 8件であった。いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象を表7に示す。

表7 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象

| | B製剤群 (N=126) | 現行製剤群 (N=114) |
|----------|---------------|---------------|
| すべての有害事象 | 66.7 (84) 270 | 55.3 (63) 165 |
| 上気道感染 | 13.5 (17) 26 | 9.6 (11) 12 |
| 頭痛 | 12.7 (16) 39 | 11.4 (13) 19 |
| インフルエンザ | 4.8 (6) 7 | 5.3 (6) 9 |
| 鼻咽頭炎 | 4.8 (6) 12 | 2.6 (3) 4 |
| 尿路感染 | 4.8 (6) 8 | 0.9 (1) 1 |
| 咳嗽 | 4.8 (6) 7 | 1.8 (2) 2 |
| 下痢 | 4.0 (5) 8 | 2.6 (3) 6 |
| 上腹部痛 | 3.2 (4) 7 | 1.8 (2) 2 |
| 消化不良 | 3.2 (4) 4 | 0.9 (1) 3 |
| 嘔吐 | 3.2 (4) 8 | 1.8 (2) 2 |
| 関節痛 | 3.2 (4) 5 | 0.9 (1) 1 |
| 月経困難症 | 3.2 (4) 9 | 1.8 (2) 6 |
| 高血圧 | 2.4 (3) 3 | 3.5 (4) 4 |
| 高血糖 | 1.6 (2) 2 | 3.5 (4) 4 |

発現割合% (発現例数) 発現件数

MedDRA ver.5.1 を使用。日本語翻訳には日本語版 MedDRA ver 12.1 を使用

死亡例が2例 (B製剤群：敗血症、現行製剤群：急性心筋梗塞) 報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象 (死亡例を含む) の発現割合は、B製剤群 11.1 % (14/126例) 18件 (糖尿病性ケトアシドーシス3例、低血糖症、下痢/嘔吐、敗血症、尿路感染、痙攣、急性腎不全/低酸素脳症、うつ病、低血糖症/摂食障害、狭心症、脂肪肝/肝炎、筋痙縮、各1例)、現行製剤群 5.3 % (6/114例) 7件 (低血糖症2例、低血糖症/低血糖昏睡、急性心筋梗塞、末梢性浮腫、皮膚潰瘍、各1例) であった。これらのうちB製剤群の低血糖症2例、糖尿病性ケトアシドーシス、肝炎/脂肪肝の各1例、現行製剤群の低血糖症、低血糖症/低血糖昏睡の各1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の治験中止に至った有害事象は4例4件報告され、内訳はB製剤群3例3件 (うつ病、低血糖症、腎不全)、現行製剤群1例1件 (末梢性浮腫) であり、B製剤群の1例1件 (低血糖症) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

低血糖⁸の発現割合は、B製剤群 78.6 % (99/126例) 1261件、現行製剤群 74.6 % (85/114例) 1003件であった。重篤な有害事象とされた低血糖は5例に6件発現し、内訳はB製剤群2例2件 (低血糖症)、現行製剤群3例4件 (低血糖症2例、低血糖症/低血糖昏睡1例) であった。

注射部位に関連した有害事象については、B製剤群でのみ6例に6件 (注射部位反応3例3件、注射部位内出血2例2件、注射部位疼痛1例1件) 報告されたが、重症度はすべて軽度であった。

バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査値について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

<審査の概略>

機構は、B原薬と申請原薬の同等性/同質性は示されており、各原薬を用いて製造された製

⁸ 低血糖発現時に他人の介助を必要とした場合には「重大な低血糖」と定義された。自己で対処可能である場合で、自己血糖測定値が 56 mg/dL 未満の場合は「重大でない低血糖」、自己血糖測定値が 56 mg/dL 以上又は自己血糖測定値がない場合は「低血糖症状」と定義された。また、治験担当医師により重篤な有害事象と判断された低血糖は「低血糖症」の有害事象とされた。

剤も同等／同質と判断して差し支えないと考えることから（「2.品質に関する資料<審査の概略>（2）申請製剤と臨床試験使用製剤（B製剤）との同等性について」の項を参照）、B製剤と現行製剤における臨床試験成績を参考に申請製剤の評価を行うことは妥当と考え、以下の点を評価した。

（1）申請製剤の臨床的意義について

申請者は、以下のように説明している。申請製法ではインスリン前駆体の生産効率を高めた生産株を用いており、より効率的な回収及び精製工程を導入し、原材料やエネルギー消費を節約し廃棄物の量を減らすことが可能となっている。さらに、現行製法では、伝達性海綿状脳症（TSE）伝搬のリスクが否定できない原料であるウシ由来のペプトンをMCBの培地成分として使用しているが、申請製法では使用していない。製造方法の変更によって新たな安全性上のリスクが生じる可能性のある因子として、不純物プロファイルの変化が挙げられるが、現行原薬と申請原薬の不純物プロファイルに違いは認められなかった（「2. 品質に関する資料(1)原薬 3)不純物」の項を参照）。また、海外臨床試験（NN729-1511試験及びNN729-1541試験）において、有害事象全体及び注射部位反応の発現状況には2製剤間（B製剤と現行製剤）で臨床的に問題となるような違いはみられず、抗体産生への影響についても違いはみられなかった。有効性についても両製剤で同様の結果であったことから、現行製剤と代替可能であると考える。

機構は、製法変更により生産効率を高めること、未知の感染リスクを低下させることには一定の臨床的意義があると考えことから、現行製剤に置き換わるものとして申請製剤が使用されることに大きな問題はないと考える。

（2）安全性について

1) 抗体産生について

機構は、NN729-1541試験におけるヒトインスリン抗体産生の状況を示し、B製剤投与時の抗体産生による安全性への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。NN729-1541試験においてヒトインスリン抗体産生を検討した結果、ベースライン値で調整したベースラインから投与後26週までのヒトインスリン抗体価の変化量（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）（PP集団）は、B製剤群-0.45% [-1.83, 0.93]、現行製剤群-0.46% [-1.92, 0.99]であった（表6）。両投与群間で特段の違いは認められず、変化量は小さいことから、臨床的に問題にならないと考える。

機構は、以下のように考える。NN729-1541試験において、B製剤群では抗体価がベースラインと比べて増加する傾向（ベースライン16.8±21.0%、投与後13週17.3±21.1%、投与後26週17.6±21.1%）、現行製剤群では抗体価がベースラインと比べて減少する傾向（ベースライン19.8±20.9%、投与後13週17.9±18.9%、投与後26週18.4±19.3%）がみられ、両投与群で傾向が異なったものの、ベースライン値で調整したベースラインから投与後26週までのヒトインスリン抗体価の変化量は、B製剤群と現行製剤群の間に特段の違いが認められないことを確認した（表6）。また、ベースラインから投与後26週までのヒトインスリン抗体価増加の有

無別にすべての有害事象、重篤な有害事象並びにアレルギーに関連する有害事象として器官別大分類「全身障害および投与局所様態」及び「免疫系障害」の発現割合を検討した結果（表8）、ヒトインスリン抗体価増加の有無による大きな影響は認められないことから、ヒトインスリン抗体価の変化が臨床的に問題にならないとする申請者の回答を了承した。

表8 ベースラインから投与後26週までのヒトインスリン抗体価増加の有無別の有害事象の発現状況（NN729-1541試験）

| | B製剤群 | | | 現行製剤群 | | |
|---------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| | 全体 (N=126) | 増加あり (N=53) | 増加なし (N=73) | 全体 (N=114) | 増加あり (N=51) | 増加なし (N=63) |
| すべての有害事象 | 66.7 (84) 86 | 64.2 (34) 113 | 68.5 (50) 157 | 55.3 (63) 165 | 62.7 (32) 86 | 49.2 (31) 79 |
| 重篤な有害事象 | 11.1 (14) 18 | 7.5 (4) 4 | 13.7 (10) 14 | 5.3 (6) 7 | 7.8 (4) 5 | 3.2 (2) 2 |
| 器官別大分類 | | | | | | |
| 全身障害および投与局所様態 | 11.1 (14) 14 | 9.4 (5) 5 | 12.3 (9) 9 | 5.3 (6) 6 | 7.8 (4) 4 | 3.2 (2) 2 |
| 発熱 | 2.4 (3) 3 | 3.8 (2) 2 | 1.4 (1) 1 | 0.9 (1) 1 | 2.0 (1) 1 | 0.0 (0) 0 |
| 注射部位反応 | 2.4 (3) 3 | 3.8 (2) 2 | 1.4 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 |
| 胸痛 | 1.6 (2) 2 | 0.0 (0) 0 | 2.7 (2) 2 | 0.9 (1) 1 | 2.0 (1) 1 | 0.0 (0) 0 |
| 注射部位内出血 | 1.6 (2) 2 | 0.0 (0) 0 | 2.7 (2) 2 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 0.8 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 1.4 (1) 1 | 0.9 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 1.6 (1) 1 |
| 異常感 | 0.8 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 1.4 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 |
| 疼痛 | 0.8 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 1.4 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 |
| 注射部位疼痛 | 0.8 (1) 1 | 1.9 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 |
| 末梢性浮腫 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 1.8 (2) 2 | 2.0 (1) 1 | 1.6 (1) 1 |
| 疲労 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.9 (1) 1 | 2.0 (1) 1 | 0.0 (0) 0 |
| 免疫系障害 | 0.8 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 1.4 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 |
| 節足動物刺傷アレルギー | 0.8 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 1.4 (1) 1 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 | 0.0 (0) 0 |

発現割合％（発現例数） 発現件数

2) 注射部位反応について

申請者は、以下のように説明している。NN729-1511試験において、注射部位に関連した有害事象の発現割合は、注射部位疼痛：B製剤群7.1％（2/28例）、現行製剤群14.3％（4/28例）、注射部位静脈炎：B製剤群7.1％（2/28例）、現行製剤群10.7％（3/28例）、注射部位そう痒感：B製剤群3.6％（1/28例）、現行製剤群3.6％（1/28例）、注射部位内出血：B製剤群3.6％（1/28例）、現行製剤群0.0％（0/28例）であった。これらの有害事象は現行製剤群に認められた注射部位疼痛の1例を除き、グルコースクランプ施行下のカニューレ挿入に関連すると判断された。

NN729-1541試験において、注射部位に関連した有害事象はB製剤群のみに認められ、各有害事象の発現割合は、注射部位反応2.4％（3/126例）、注射部位内出血1.6％（2/126例）、注射部位疼痛0.8％（1/126例）であった。注射部位内出血の2例以外は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれの有害事象も重症度は軽度であり回復が認められた。なお、ベースラインから投与後26週までのヒトインスリン抗体価の増加が認められたのは、注射部位反応がみられた2例と注射部位疼痛がみられた1例であった。

機構は、NN729-1541試験において、B製剤群のみに注射部位に関連する有害事象が認められているが、これまでの現行製剤の安全性に関する知見と比較し新たな有害事象は認められておらず、また、各有害事象の発現割合はノボリンR注添付文書の「(2) その他の副作用 注射部位」に記載されている発現割合0.1～5%未満の範囲であること、いずれも重症度は軽度であることから、現行製剤と同様の注意喚起を行うことで特段の問題はないと考える。

3) 低血糖について

外国人健康成人男性を対象とした NN729-1511 試験において、B 製剤投与後に重度の低血糖症 NOS が 1 例に 1 件認められた。本事象は、第 1 期のすべての手順（食事を含む）を終了し、退院した後発現した。また、本事象発現前に、激しい運動を行い、アルコールを摂取していた。これらのことから、治験薬の投与と本事象の発現との関連性は限定的であると考えられた。NN729-1541 試験における低血糖の発現状況については（表 9）、両投与群で大きな違いはみられず、また、ほとんどが重大でない低血糖又は低血糖症状であった。重大な低血糖の発現割合は、B 製剤群 11.9 % (15/126 例)、現行製剤群 7.0 % (8/114 例) と B 製剤群で高かった。一方、重篤な有害事象とされた低血糖の発現割合は B 製剤群 1.6 % (2/126 例：低血糖症 2 例)、現行製剤群 3.5 % (4/114 例：低血糖症 3 例、低血糖昏睡 1 例) と現行製剤群で高かった。

表 9 低血糖の発現状況 (NN729-1541 試験)

| | B製剤群 (N=126) | 現行製剤群 (N=114) |
|----------------|----------------|----------------|
| すべての低血糖 | 78.6 (99) 1261 | 74.6 (85) 1003 |
| 重大な低血糖 | 11.9 (15) 45 | 7.0 (8) 17 |
| 重大でない低血糖 | 65.1 (82) 773 | 66.7 (76) 700 |
| 低血糖症状 | 48.4 (61) 410 | 41.2 (47) 270 |
| 重篤な有害事象とされた低血糖 | 1.6 (2) 2 | 3.5 (4) 4 |
| 不明 | 12.7 (16) 33 | 11.4 (13) 16 |

発現割合% (発現例数) 発現件数

機構は、現行製剤と比較して B 製剤群で重大な低血糖の発現割合が若干高いものの、全体として低血糖の発現状況に特段の違いは認められず、現行製剤と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと考える。

4) 糖尿病性ケトアシドーシスについて

機構は、NN729-1541試験において、B製剤群のみに糖尿病性ケトアシドーシスが3例に認められていることについて、各症例の経過を示し、B製剤との因果関係について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。B製剤群の3例に認められた糖尿病性ケトアシドーシスは、治験薬投与開始後100日～159日に発現しており、発現時の直近のHbA1cは8.0～8.6 %であった。いずれの症例においても、先行する感染症（上気道感染2例、尿路感染1例）の発現、2例では事象の発現前に被験者自身の判断による治験薬投与の中断あるいは投与回数の変更（1日3回から1日2回）が確認されており、感染症による血糖上昇及びインスリン必要量増加が事象発現の要因である可能性が高く、B製剤との因果関係は否定的と考える。

機構は、NN729-1541試験の対象が1型糖尿病患者であることから、当該3例では、先行する感染症の発現によってインスリン必要量が増加し、必要量の治験薬が投与されなかったことが糖尿病性ケトアシドーシスの発現に影響したとする申請者の回答は受け入れ可能と考える。当該3例中1例では治験担当医師によって治験薬との因果関係が「あり」と判断されて

いるが、品質及び薬力学試験においてB製法と現行製法は同等/同質であることが確認されていることを踏まえると、製法の相違が影響した可能性は低いと考える。この点については、インスリン需要の変動が激しい患者（感染症等の患者）を慎重投与とする旨、インスリンの用量が不足した場合に高血糖を起こすことがある旨の注意喚起が既になされていることから、特段の問題はないと考える。

(3) 有効性について

機構は、NN729-1541 試験の結果、ベースラインから投与後 13 週及び投与後 26 週までのHbA1c 変化量について、B 製剤群と現行製剤群で特段の違いがみられないこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (2) 第Ⅲ相試験」の項を参照）、空腹時血糖値及び1日7点測定血糖値プロファイルにおいてもB 製剤群と現行製剤群で特段の違いがみられないことを確認したことから、申請製剤の有効性は現行製剤と同様と考えて差し支えないと判断した。

(4) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績から、B製剤と現行製剤の安全性について許容可能であり、両製剤の有効性についても特段の違いは認められないこと、「(2) 安全性について」及び「(3) 有効性について」の項を参照）、B原薬と申請原薬の同等性/同質性は示されていると判断して差し支えないと考えること（「2.品質に関する資料<審査の概略> (2) 申請製剤と臨床試験使用製剤（B製剤）との同等性について」の項を参照）から、効能・効果及び用法・用量を既承認の現行製剤と同一とする申請者の見解を了承した。なお、二相性ヒトインスリン及び中間型ヒトインスリン製剤については、臨床試験が実施されていないものの、速効型ヒトインスリン製剤の臨床試験成績から製法変更前後の生物学的同等性、有効性及び安全性が確認された原薬を用いて、現行製剤と同一処方、同一製造方法で製造されることから、速効型ヒトインスリン製剤と同様に効能・効果及び用法・用量を現行製剤と同一として差し支えないと考える。

(5) 製造販売後調査について

申請者は、以下のように説明している。本申請は既承認のヒトインスリンの原薬の製法変更のみであり、ヒトインスリンの有効性及び安全性については、これまでの臨床使用経験によって把握されていると考えることから、現時点で新たな製造販売後調査を実施する予定はない。

機構は、以下のように考える。B製剤の安全性については、NN729-1541試験の結果、B製剤群で現行製剤群より有害事象の発現割合が若干高い傾向がみられており、特に注射部位反応はB製剤群にのみ認められているものの、特段問題となる事象はみられていないことから、申請製剤においても現行製剤と同様の注意喚起を行うことで差し支えなく、新たな製造販売後調査の実施は不要と考える。以上の点については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

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適合性書面調査を実施し、その結果、海外で実施された臨床試験を含め特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、申請製剤（申請製法による原薬を用いて製造された製剤）は現行製剤と品質が同等／同質であり、海外臨床試験により、B 製剤とその同一処方である現行製剤の生物学的同等性並びに 1 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おらず、発現体変更前後の原薬の同等性／同質性が確認された。併せて申請製剤の処方及び製造方法は現行製剤と同一であることから、申請製剤は現行製剤と同等とみなして差し支えないと判断する。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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 1 月 14 日

I. 申請品目

| | |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名] | ①ノボリン R 注フレックスペン、②ノボリン R 注 100 単位/mL、③ノボリン 30R 注フレックスペン、④イノレット 30R 注、⑤ノボリン N 注フレックスペン |
| [一 般 名] | ヒトインスリン (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 22 年 3 月 26 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。

製造販売後調査について

機構は、以下のように考えた。本申請は原薬の製造方法の変更のみに係る申請であり、申請製剤の処方、製造方法、効能・効果及び用法・用量は、いずれも現行製剤と同一である。原薬の製造方法の変更については、品質特性等の検討結果から特段の影響はなく、申請製剤と現行製剤は同等と判断した(「2.品質に関する資料<審査の概略> (1) 申請原薬及び申請製剤と現行原薬及び現行製剤との同等性について」の項を参照)。

また、NN729-1541 試験の結果、B 製剤群で現行製剤群より有害事象の発現割合が若干高い傾向がみられており、特に注射部位反応は B 製剤群にのみ認められているものの、特段問題となる事象はみられていないことから、申請製剤においても現行製剤と同様の注意喚起を行うことで差し支えなく、新たな製造販売後調査の実施は不要と考えた。

この機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部専門委員より、B 製剤群でのみ注射部位反応が認められていること等も踏まえ、製剤の切り替え前後における有害事象の発現状況に大きな違いが生じないか注視すべきであるとの意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、現行製剤から申請製剤への切り替え前後における有害事象の発現状況に大きな違いが生じないか注視し、大きな違いが生じた場合には速やかに報告するよう申請者に求めた。

申請者は、切り替え前後の有害事象の発現状況を定期的に評価し、安全性上の懸念が生じた場合には速やかに報告すると回答した。

機構は、回答を了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

申請者は、審査報告 (1) 確定後、照会事項に対する回答内容の修正や CTD の誤記等があった旨を報告し、訂正を申し出た。

機構は、訂正内容は審査結果に影響しないと判断し、訂正を了承するとともに、審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、今後、提出資料等については、記載内容をあらかじめ十分精査した上で提出するよう申請者を指導した。

| 頁 | 行 | 改訂前 | 改訂後 |
|----|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | 10 | DesB30 インスリン前駆体純度 | DesB30 インスリン純度 |
| 11 | 表 4 (B 製法及び C 製法の項) | <ul style="list-style-type: none"> ● HPLC (● 条件) ● 樹脂 ● | <ul style="list-style-type: none"> ● LC (● 条件) ● 樹脂 ● |
| 12 | 6 | グルコース取込み能 | ブドウ糖取込み能 |
| 14 | 1~2 | 確認試験 (● HPLC) 及び強熱残分が設定されている。・・・規格及び試験方法については、 <u>現行原薬と同一である。</u> | 確認試験 (● HPLC)、強熱残分及び微生物限度が設定されている。・・・規格及び試験方法については、 <u>海外規格を考慮し現行原薬より厳しく設定されている。</u> |

また、以下についても訂正する。なお、本訂正についても審査結果に影響しないと判断する。

| 頁 | 行 | 改訂前 | 改訂後 |
|----|-----|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 | 表 5 | 現行製法と C 製法 (脚注) ○:実施した。 -:実施していない。 | 現行製法と C 製法 a) (脚注) ○:実施した。 -:実施していない。 a) <u>臨床試験では現行製剤と B 製剤が用いられた。B 製剤と C 製剤の同等性/同質性については、「(2) 申請製剤と臨床試験使用製剤 (B 製剤) との同等性について」の項を参照。</u> |
| 16 | 8 | 発現系の変更が行われている現行原薬と C 原薬 | 現行原薬と発現系の変更が行われている C 原薬 |

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、申請製剤は現行製剤と同等であり、以下のとおり、現行製剤と同一の効能・効果及び用法・用量にて、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

①～⑤インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法・用量]

①本剤は持続型インスリン製剤と併用する速効型インスリン製剤である。成人では通常毎食前に 2～20 単位を皮下注射する。

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通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を一般に毎食前に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 1 日 4～100 単位である。

但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。

③④本剤は速効型インスリンと中間型インスリンを3:7の割合で含有する混合製剤である。

成人では通常1回4~20単位を1日2回、朝食前と夕食前30分以内に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食前に皮下注射する。

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。

但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

⑤通常、成人では、初期は1回4~20単位を朝食前30分以内に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。

以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。

但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。