

## 審査報告書

平成 23 年 8 月 4 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レベミル注 ペンフィル、②レベミル注 フレックスペン、③レベミル注 イノレット

[一 般 名] インスリン デテミル (遺伝子組換え)

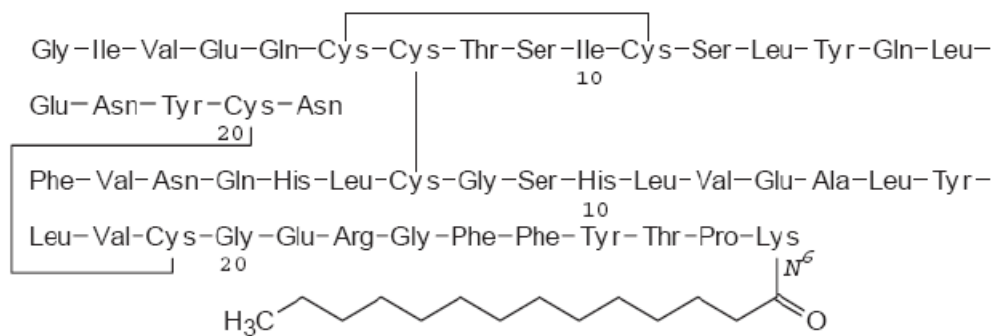
[申 請 者 名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 12 月 14 日

[剤形・含量] ①1 カートリッジ (3 mL) 中にインスリン デテミル (遺伝子組換え) を 300 単位含有する注射剤  
②③1 筒 (3 mL) 中にインスリン デテミル (遺伝子組換え) を 300 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]



分子式: C<sub>267</sub>H<sub>402</sub>N<sub>64</sub>O<sub>76</sub>S<sub>6</sub>

分子量: 5916.82

化学名:

(日 本 名) インスリン デテミル (遺伝子組換え)

(英 名) Insulin Detemir (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 8 月 4 日

[販 売 名] ①レベミル注 ペンフィル、②レベミル注 フレックスペン、③レベミル注 イノレット

[一 般 名] インスリン デテミル（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 12 月 14 日

[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。海外臨床試験により、現行製剤及び申請製剤と同等／同質と考えられる初回承認製剤と旧改良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。

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] ①～③インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法・用量] ①通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、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。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

②③通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、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。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 23 年 7 月 1 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①レベミル注 ペンフィル、②レベミル注 フレックスペン、③レベミル注 イノレット
[一 般 名]	インスリン デテミル (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 12 月 14 日
[剤形・含量]	①1 カートリッジ (3 mL) 中にインスリン デテミル (遺伝子組換え) を 300 単位含有する注射剤 ②③1 筒 (3 mL) 中にインスリン デテミル (遺伝子組換え) を 300 単位含有する注射剤
[申請時効能・効果]	①～③インスリン療法が適応となる糖尿病
[申請時用法・用量]	①通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、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。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 ②③通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、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。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

レベミル注 ペンフィル、レベミル注 フレックスペン及びレベミル注 イノレットは、有効成分として持効型インスリンアナログであるインスリン デテミル (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、2007 年 10 月にレベミル注 ペンフィル及びレベミル注 フレックスペンが、2009 年 2 月にレベミル注 イノレッ

トが持効型インスリン製剤としてそれぞれ承認されている<sup>1</sup>。その後、アシル化剤の変更等に伴う製造方法の変更について承認事項一部変更承認申請がなされ、2010年3月に現行製法による各製剤が承認されている。

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、申請製剤の販売名、処方及び製造方法、効能・効果及び用法・用量等は、現在承認されている製剤と同一である。

海外においては、EUで2010年9月、米国で2010年10月に申請製法による製剤の承認を取得している（2011年6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MT748（III）製法（以下、「現行製法」）で製造された原薬を用いた製剤（以下、「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インスリン デテミル（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／同質性については、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4種類の製造方法が開発されており、MT748（II）製法（以下、「初回承認時製法」）からアシル化の最適化、精製工程の変更が行われ、現行製法とされた。また、初回承認時製法及び現行製法とは生産株（発現プラスミド）が異なるNN729（I）製法（以下、「旧改良製法」）が開発され、さらに旧改良製法から回収・精製工程の変更が行われてNN729（IV）製法（以下、「申請製法」）が開発された。

#### 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。

<sup>1</sup> 2007年10月承認時の原薬はMT748（II）製法で承認されており、現行の製法はMT748（III）製法である。

新規のプラスミド (pAK729-XXXXXXXXXXΔamp) 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 MFα1 リーダー配列を XXXXXXXXXX リーダー配列に置き換え、スパーサー配列を追加、その後、XXXXXXXXXX 制限酵素認識部位を付加し、XXXXXXXXXX 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	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 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	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 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
	—	スパーサーペプチド	インスリン前駆体から <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 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 XXXXXXXXXX 時間培養した細胞、EPC: 実生産スケールで WCB から XXXXXXXXXX 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。

表2 MCB 及び WCB の特性解析結果及び管理項目

試験項目	判定基準	MCB	WCB
微生物学的純度 <sup>a)</sup>	<i>S. cerevisiae</i> 以外の微生物のコロニーを認めない。	適合	適合
生菌数 <sup>a)</sup>	10 <sup>8</sup> CFU/mL 以上	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> CFU/mL	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> CFU/mL
生産菌の割合 (表現型) <sup>a)</sup>	抗 NN729 インスリン前駆体イムノプロットを行うとき、すべてのコロニーが陽性である。	適合	適合
生産物の同定 (HPLC) <sup>a)</sup>	HPLC で確認するとき、生産物は NN729 インスリン前駆体である。	適合	適合
制限酵素地図 (プラスミド転位) <sup>a)</sup>	適切な制限酵素で消化して得られるプラスミドのフラグメントパターンは予測したものである。	適合	適合
補足試験 (MCB のみ)			
DNA 配列解析	—	発現カセットをコードする DNA 配列は予測された配列と一致した。	—
プラスミドコピー数	—	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> コピー/細胞	—
プラスミド欠損細胞の割合	—	プラスミドの欠損は認められなかった。	—
生産菌の同定	—	<i>S. cerevisiae</i> Meyen ex Hansen と同定された。	—

a) 規格試験としても実施

表3 LEC 及び EPC の特性解析結果

試験項目	判定基準	LEC	EPC
微生物学的純度	<i>S.cerevisiae</i> 以外の微生物のコロニーを認めない。	適合	適合
生菌数	—	■×■ CFU/mL	■×■ CFU/mL
生産菌の割合（表現型）	陽性反応を示さないコロニーは■%以下である。	適合	適合
生産物の同定（HPLC）	HPLC で確認するとき、生産物は NN729 インスリン前駆体である。	適合	適合
制限酵素地図（プラスミド転位）	プラスミド転位を起こしている DNA の割合は■%以下。	適合	適合
補足試験（EPC のみ）			
DNA 配列解析	—	—	発現カセットをコードする DNA 配列は MCB の配列と一致した。
プラスミドコピー数	—	—	■コピー／細胞
プラスミド欠損細胞の割合	—	—	プラスミドの欠損は認められなかった。

MCB 及び WCB は-80℃以下で保存され、表 2 に示す規格試験（微生物学的純度、生菌数、生産菌の割合（表現型）、生産物の同定及び制限酵素地図）により 1 年に 1 度安定性が確認される。

MCB 及び WCB の更新は、使用中の MCB を用いて、WCB の作成方法の手順で実施され、表 2 に示す規格試験 5 項目に適合することが確認される。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製品の需要に応じて実施される。

### ③ 製造工程

申請製法により製造される原薬（以下、「申請原薬」）は、現行と同じ Novo Nordisk A/S Bagsvaerd 及び Novo Nordisk A/S Kalundborg において製造される。

培養工程では、WCB をフェルンバッハフラスコ内で■培地に播種する（ステップ■：接種）。その後、炭素源（■又は■）及び複合培地を含む培養液を用いて種培養槽で培養し（ステップ■：種培養）、その後、フェドバッチ培養から開始する連続培養を行う（ステップ■：主培養）。

回収工程では、培養終了後に遠心分離により培養上清を回収し、■をインスリン前駆体の■に調整し、■遠心分離を行い（ステップ■：培養プロセスの清澄化（遠心分離））、■クロマトグラフィーを用いてインスリン前駆体を濃縮する（ステップ■：■クロマトグラフィーによるインスリン前駆体の濃縮）。ステップ■で得られる溶出液を■に調整し、■Protease（■）を添加し、DesB30 インスリンを生成する（ステップ■：インスリン前駆体の DesB30 インスリンへの■）。ステップ■の反応液の■を DesB30 インスリンの■に調整し、■を加え DesB30 インスリンを結晶化させ、遠心分離により DesB30 インスリン結晶を得る（ステップ■：DesB30 インスリンの■結晶化 1）。ステップ■で得られた結晶の分散液を酸性に調整して結晶を溶解し■を加え DesB30 インスリンを結晶化させ、遠心分離により DesB30 インスリン結晶を得る（ステップ■：DesB30 インスリンの■結晶化 2）。

精製工程では、ステップ 1 で得られた DesB30 インスリン結晶を [redacted]、[redacted] [redacted] (以下、「[redacted]」)、[redacted] を含む溶媒に溶解し、[redacted] クロマトグラフィー ( [redacted] HPLC) により精製し (ステップ 2 : [redacted] HPLC ( [redacted] ))、溶出液の pH を中性に調整した後、[redacted] HPLC により精製する (ステップ 3 : [redacted] HPLC ( [redacted] ))。溶出液の [redacted] を DesB30 インスリンの [redacted] に調整した後 [redacted] を加え DesB30 インスリンを結晶化させ、遠心分離により DesB30 インスリン [redacted] 結晶を得る (ステップ 4 : [redacted] 結晶化)。ステップ 4 の結晶を [redacted]、[redacted]、[redacted] [redacted] (以下、「[redacted]」) の混液に溶解し、[redacted]、[redacted] [redacted] 及び [redacted] を添加し、アシル化 (脂肪酸側鎖を付加) する (ステップ 5 : アシル化)。ステップ 5 の反応液を [redacted] クロマトグラフィーにより精製する (ステップ 6 : [redacted] クロマトグラフィー)。溶出液を [redacted] HPLC で精製 (ステップ 7 : [redacted] HPLC ( [redacted] )) 後、溶出液の pH を調整し、沈殿を得る (ステップ 8 : 沈殿及び単離)。ステップ 8 で得られた沈殿物を溶媒に懸濁し、ろ過後、ろ液を [redacted] で結晶化、[redacted]、[redacted]、包装し原薬を得る (ステップ 9 : [redacted] 結晶化及び [redacted] )。

なお、ステップ 1 及び 2 において、それぞれの工程における生成物が基準に適合しない場合は [redacted] が 1 回実施される。

工程内管理試験として、ステップ 1 では、接種前の培地の無菌管理、培養液中の汚染管理、プラスミド転位及びコロニーの同定、ステップ 2 では、DesB30 インスリン、インスリン前駆体、一本鎖 [redacted] DesB30 インスリン、[redacted] DesB30 インスリン、[redacted] DesB30 インスリン及び [redacted] DesB30 インスリンの含量、ステップ 3 では、宿主由来たん白質 (以下、「[redacted]」)、[redacted] DesB30 インスリン、インスリン前駆体、[redacted] DesB30 インスリン、[redacted] DesB30 インスリン [redacted] DesB30 インスリン [redacted] DesB30 インスリン [redacted] DesB30 インスリン及び [redacted] 脱アミド DesB30 インスリンの含量、ステップ 4 では、インスリン デテミルの含量、ステップ 5 では、[redacted] DesB30 インスリン、[redacted] DesB30 インスリン、インスリン デテミルの [redacted]、その他のインスリン デテミル関連不純物 (OIDRI)、DesB30 インスリン、[redacted] DesB30 インスリン体の最大ピークを示すもの及びインスリン デテミル [redacted] の含量が設定されている。

プロセス・バリデーションとして、培養工程のステップ 1 では培養前培地、培養液の汚染管理、NN729 インスリン前駆体生産菌の割合及びプラスミド転位が評価された。

回収工程のステップ 1 では、[redacted] 添加前の反応液の [redacted] 及び [redacted] 時の [redacted]、ステップ 2 では、DesB30 インスリン、インスリン前駆体、一本鎖 DesB30 インスリン ([redacted] DesB30 インスリン)、[redacted] DesB30 インスリン、[redacted] DesB30 インスリン及び [redacted] DesB30 インスリンが評価された。

精製工程のステップ 1 では負荷量、カラム容量、溶出 [redacted]、溶出 [redacted]、画分採取開始時の吸光度、ステップ 2 では負荷量、カラム容量、溶出 [redacted]、溶出 [redacted]、画分採取開始時及び終了時の吸光度、ステップ 3 では HCP、一本鎖 DesB30 インスリン、インスリン前駆体、[redacted] DesB30 インスリン、[redacted] DesB30 インスリン、[redacted] DesB30 インスリン、[redacted] DesB30 インスリン、[redacted] DesB30 インスリン及び [redacted] 脱アミド DesB30 インスリンの含量、ス

ステップ ■ ではアシル化反応温度及びインスリン デテミル含量、ステップ ■ ではカラム容量、溶出 pH、画分採取開始時及び終了時の吸光度、ステップ ■ ではカラム容量、溶出 ■、画分採取開始時及び終了時の吸光度、ステップ ■ では ■、■ DesB30 インスリン、■ DesB30 インスリン、インスリン デテミルの ■、その他のインスリン デテミル関連不純物、DesB30 インスリン、■ DesB30 インスリン体の最大ピークを示すもの及びインスリン デテミル ■ の含量、ステップ ■ では結晶化前のインスリン デテミル濃度、試薬量、結晶化時の ■ 及び ■ 並びに原薬の規格への適合性が評価された。

④ 重要工程及び中間体の管理

申請製法において、ステップ ■ (インスリン前駆体の DesB30 インスリンへの ■)、ステップ ■ ■ HPLC (■)、ステップ ■ (■ HPLC (■))、ステップ ■ (アシル化)、ステップ ■ (■ クロマトグラフィー)、ステップ ■ (■ HPLC (■))、ステップ ■ (■ 結晶化及び ■) が重要工程として位置づけられた (工程内管理試験については、「③製造工程」の項を参照)。また、重要な操作管理項目として ■ 及び溶出 ■ (ステップ ■、■)、溶出液の ■、カラム容量及び画分採取開始時の吸光度 (ステップ ■、■、■、■)、画分採取終了時の吸光度 (ステップ ■、■、■)、アシル化 ■ (ステップ ■)、試薬添加前のインスリン デテミルの量、試薬量、結晶生成時の ■ 及び ■ (ステップ ■) が設定されている。

ステップ ■ で得られる生成物が重要中間体として設定された。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、ステップ ■、■ で得られる中間体について、■ 製容器中、-20℃±5℃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 ■ カ月と設定された。

⑤ 製造工程の開発の経緯

開発過程において、原薬の 4 種類の製造方法が開発された。初回承認時製法及び現行製法から旧改良製法及び申請製法への変更において、生産株の変更が行われた (表 4)。

表 4 製造工程の比較

	旧改良製法 (NN729 (I) 製法)	初回承認時製法 (MT748 (II) 製法)	現行製法 (MT748 (III) 製法)	申請製法 (NN729 (IV) 製法)
発現体	pAK729 ■ Δamp	pMT742	pMT742	pAK729 ■ Δamp
スケール	実生産 (原薬 ■ kg)	実生産 (原薬 ■ kg)	実生産 (原薬 ■ kg)	実生産 (原薬 ■ kg)
培養工程	接種	接種	接種	接種
	種培養	種培養	種培養	種培養
	主培養	主培養	主培養	主培養
回収工程	清澄化	清澄化 ・培養プロス (■)	清澄化 ・培養プロス (■)	清澄化 ・培養プロス (■)
	遠心分離及び精密ろ過	遠心分離	遠心分離	遠心分離



表4 製造工程の比較（続き）

回収工程	旧改良製法 (NN729 (I) 製法)	初回承認時製法 (MT748 (II) 製法)	現行製法 (MT748 (III) 製法)	申請製法 (NN729 (IV) 製法)
	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	クロマトグラフィー
	クロマトグラフィー	ろ過	ろ過	
	クロマトグラフィー	—	—	—
	結晶化	結晶化	結晶化	結晶化
	—	結晶化	ろ過 結晶化	ろ過 結晶化
精製工程	—			—
	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
	結晶化	結晶化	結晶化	結晶化
	結晶化	結晶化	—	—
	アシル化	アシル化	アシル化	アシル化
	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	クロマトグラフィー
	HPLC	HPLC	—	—
	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
	沈殿生成	沈殿生成	沈殿生成	沈殿生成
	結晶化	結晶化	結晶化	結晶化

各製造方法による原薬の品質特性における同等性／同質性については、図1のように検討された（検討の詳細は「2）原薬の特性」及び「3）不純物」の項を参照）。本申請においては、現行製法と申請製法の同等性／同質性を確認することが重要である。しかしながら、本申請において成績が提出された臨床試験（EX1729-1784 試験及び EX1729-1778 試験）では、初回承認時製法及び旧改良製法により製造された原薬を用いて製造された製剤（以下、それぞれ「初回承認製剤」及び「旧改良製剤」）が使用された。そのため、臨床試験使用製剤と申請原薬を用いて製造された製剤（以下、「申請製剤」）が同等／同質であることを確認することを目的に旧改良製法と申請製法の比較が実施された。なお、初回承認時製法と現行製法の同等性／同質性については、2010年3月に承認された承認事項一部変更承認申請において評価済みである。







加速試験では、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、その他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-20℃に遮光して保存するとき、■ヵ月とされた。なお、申請原薬の長期保存試験は、■ヵ月まで継続される。

## (2) 製剤

申請製剤は、いずれも申請原薬を用いて製造され、現行原薬と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（レベミル注 フレックスペン及びレベミル注 イノレット）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、レベミル注 ペンフィルを横置きに遮光した状態で、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℃、■ヵ月）、加速試験（25±2℃、■ヵ月）、苛酷試験（37±2℃、■ヵ月）が実施され、現行製剤（パイロットスケール3ロット）の長期保存試験（5±3℃、■ヵ月）、加速試験（25±2℃、■ヵ月）、苛酷試験（37±2℃、3ヵ月）の成績と比較された。試験項目は性状、含量、pH、純度試験（高分子たん白質（■HPLC）、■脱アミドインスリン デテミル（■クロマトグラフィー）、関連不純物（■HPLC））、亜鉛含量（原子吸光光度法）、*m*-クレゾール（RP-HPLC）、フェノール（■HPLC）とされ、長期保存試験においては、エンドトキシン試験、無菌試験、凝固点降下、不溶性微粒子試験について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、インスリン デテミル含量の低下、及びそれに伴う高分子たん白質、■脱アミドインスリン デテミル、関連不純物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、申請製剤及び現行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ヵ月とされた。なお、申請製剤の長期保存試験については■ヵ月まで継続される。

## <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、以下のように考える。申請者が提示した特性解析及び物理的・化学的性質の検討結果から、申請原薬と現行原薬の同等性／同質性は示されており各原薬を用いた製剤についても処方は同一であることから、同等／同質であると判断して差し支えないと考える。

現行原薬の有効期間は■ヵ月とされている。今般提出された現行原薬の長期安定性試験成績により-18℃±2℃、■ヵ月までの安定性が示されたこと、初回承認時原薬及び旧改良原薬との比較により、-18℃±2℃、■ヵ月まで特段の相違は認められていないことから、生産株の変更による安定性への影響は問題とはならないと考えられること、現行原薬及び申請原薬にお

ける加速試験成績において  $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\blacksquare$  週まで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  $-18^{\circ}\text{C}$  以下で保存するとき、申請原薬の有効期間を現行原薬の安定性試験成績に基づき  $\blacksquare$  ヶ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、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から、申請製剤の有効期間を現行製剤の安定性試験成績に基づき、凍結を避けて  $2\sim 8^{\circ}\text{C}$  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) 現行製剤及び申請製剤と臨床試験使用製剤との同等性について

機構は、以下のように考える。申請製剤と臨床試験使用製剤について直接比較はなされていないものの、申請原薬と旧改良原薬については、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、同等性／同質性は示されており、各原薬を用いた製剤についても処方は同一であることから、同等／同質であると判断して差し支えないと考える。また、現行製剤と初回承認製剤の同等性／同質性については、既に承認事項一部変更承認申請における審査で同等／同質と判断されている。

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) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

第 I 相生物学的同等性試験 (EX1729-1784 試験) の成績が評価資料として提出された。血清中インスリン デテミル濃度は ELISA 法を用いて測定され、定量下限は  $25\text{ pmol/L}$  であった。

### 第 I 相生物学的同等性試験 (5.3.1.2 : EX1729-1784 試験<2006 年 8 月~11 月>)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 32 例) を対象に、旧改良製剤及び初回承認製剤の生物学的同等性を検証するため、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、第 1 期及び第 2 期に旧改良製剤又は初回承認製剤 0.375 単位/kg を絶食時にグルコースクランプ施行下で単回皮下投与とされた。各投与期の間のウォッシュアウト期間は 7~28 日間とされた。

総投与例数 37 例全例が薬物動態及び薬力学解析対象とされた。治験中止例は 4 例で、中止理由は有害事象が 3 例、同意撤回が 1 例であった。

薬物動態について、血清中インスリン デテミルの  $AUC_{0-36\text{ h}}$  及び  $C_{\text{max}}$  の幾何平均比 (旧改良製剤<sup>6</sup>/初回承認製剤<sup>7</sup>) とその 90%信頼区間は 0.96 [0.918, 1.004] 及び 0.983 [0.887, 1.089] であり、欧州医薬品委員会及び米国食品医薬品局のガイダンス<sup>8, 9</sup>に基づき設定した生物学的同等性の基準 (0.80~1.25) の範囲内であったことから、旧改良製剤は初回承認製剤と生物学的に同等であると判断された。

薬力学について、旧改良製剤<sup>10</sup>及び初回承認製剤<sup>11</sup>の投与後 0~16 時間のグルコース注入速度の推移曲線下面積 ( $AUC_{\text{GIR}, 0-16\text{ h}}$ 、平均値±標準偏差、以下同様) は、 $1776.1\pm 848.0$  及び  $1704.8\pm 754.1$  mg/kg、最高グルコース注入速度は、 $3.12\pm 2.08$  及び  $2.77\pm 1.17$  mg/kg/min、最高グルコース注入速度到達時間 (中央値) は 560 及び 570 min であった。

#### < 審査の概略 >

機構は、EX1729-1784 試験成績より旧改良製剤は初回承認製剤と生物学的に同等と考えること、2.品質に関する資料< 審査の概略 > (2) 現行製剤及び申請製剤と臨床試験使用製剤との同等性についての項を踏まえ、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した。

#### (ii) 臨床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。

#### (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 >

<sup>6</sup> n=36 (旧改良製剤投与 6 時間後に有害事象 (静脈穿刺不良/カニューレ部位の疼痛) を発現し、治験を中止した 1 例を除外)

<sup>7</sup> n=34 (旧改良製剤投与来院後、初回承認製剤投与来院前に治験を中止した 3 例を除外)

<sup>8</sup> Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 26 July 2001.

<sup>9</sup> Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January 2001.

<sup>10</sup> n=35 (2 例 (旧改良製剤投与 6 時間後に有害事象 (静脈穿刺不良/カニューレ部位の疼痛) を発現し、治験を中止した 1 例、グルコースクランプ中に経口グルコースによる処置が行われた 1 例) を除外)

<sup>11</sup> n=31 (6 例 (旧改良製剤投与来院後、初回承認製剤投与来院前に治験を中止した 3 例、グルコースクランプ中に経口グルコースによる処置が行われた被験者 2 例、グルコースクランプの実施方法の不備 1 例) を除外)

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 (EX1729-1784 試験) 及び第 III 相試験 (EX1729-1778 試験) の成績が提出された。

#### (1) 第 I 相生物学的同等性試験 (5.3.1.2 : EX1729-1784 試験<2006 年 8 月～11 月>)

外国人健康成人男女 (目標被験者数32例) を対象に、旧改良製剤と初回承認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剤2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第1期及び第2期に旧改良製剤又は初回承認製剤0.375単位/kgを絶食時にグルコースクランプ施行下で単回皮下投与とされた。各投与期間のウォッシュアウト期間は7～28日間とされた (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)。

総投与例数37例全例が安全性解析対象とされた。治験中止例は4例で、中止理由は有害事象が3例、同意撤回が1例であった。

安全性について、有害事象の発現割合は旧改良製剤投与時64.9 % (24/37例) 67件、初回承認製剤投与時76.5 % (26/34例<sup>12</sup>) 58件であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) の発現割合は、旧改良製剤投与時51.4 % (19/37例) 34件、初回承認製剤投与時47.1 % (16/34例) 33件であった。低血糖症を除く主な副作用は、頭痛 (各投与時7例)、浮動性めまい (旧改良製剤投与時5例、初回承認製剤投与時4例)、注射部位反応 (各投与時3例)、悪心 (旧改良製剤投与時1例、初回承認製剤投与時2例)、嘔吐 (初回承認製剤投与時2例のみ) であった。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は旧改良製剤投与時に3例に認められ (静脈穿刺不良/カニューレ部位の疼痛、静脈炎、疲労)、静脈穿刺不良は重度とされたが、いずれの事象も回復又は軽快が確認された。

低血糖症の有害事象の発現割合は、旧改良製剤投与時13.5 % (5/37例) 11件、初回承認製剤投与時8.8 % (3/34例) 10件であったが (いずれも軽度又は中等度)、すべて副作用と判断された。

投与部位反応に関連する有害事象の発現割合は、旧改良製剤投与時では注射部位反応8.1 % (3/37例) 4件、初回承認製剤投与時では注射部位反応11.8 % (4/34例) 4件、注射部位紅斑2.9 % (1/34例) 1件であった。初回承認製剤投与時に認められた注射部位反応の1例1件を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

バイタルサイン、心電図及び臨床検査について、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 : EX1729-1778 試験<2007 年 3 月～2008 年 7 月>)

<sup>12</sup> 旧改良製剤投与後に中止し、初回承認製剤未投与の3例 (同意撤回1例、有害事象2例) を除く。



Basal-Bolus療法で治療中の外国人1型糖尿病患者<sup>13</sup>（目標被験者数300例、各投与群150例）を対象に、旧改良製剤と初回承認製剤の安全性及び有効性を比較検討するため、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、Basalインスリンとして旧改良製剤又は初回承認製剤を前治療のBasalインスリンと同じ1日投与量とし、投与回数については前治療のBasalインスリンが1日1回の場合は変更せず1日1回、1日2回以上では1日2回として大腿部に皮下投与とされた。また、Bolusインスリンにはインスリン アスパルト（遺伝子組換え）を使用し、インスリン投与量は、スクリーニングまでのBolusインスリン投与量、治験薬投与開始時の前3日間の朝食前及び夕食前の血糖自己測定結果等に基づいて治験担当医師により決定され、毎食時に腹部に皮下投与とされた。治験薬投与開始後では、治験薬投与開始後4週、8週、12週、26週及び39週の来院時において、各来院の前3日間の朝食前及び夕食前の血糖自己測定結果及び来院前7日以内のインスリン投与量の記録等に基づき、1型糖尿病治療ガイドライン（Standards of Medical Care in diabetes-2006, ADA, *Diabetes Care*, 2006, 29: S4）に従い朝食前及び夕食前血糖108 mg/dL以下を目標に、治験担当医師によりBasal及びBolusインスリンの投与量を調整するとされた。

総投与例数330例（旧改良製剤群166例、初回承認製剤群164例）の全例が安全性解析対象集団及びFull Analysis Set（FAS）とされた。試験中止例は12例（旧改良製剤群6例、初回承認製剤群6例）で、中止理由の内訳は、旧改良製剤群では被験者の希望4例、有害事象1例、妊娠1例であり、初回承認製剤群では実施計画書不遵守2例、被験者の希望2例、有害事象1例、治療効果なし1例であった。

有効性について、副次評価項目とされたFASにおけるベースライン（0週時）から投与後52週あるいは投与終了時までのHbA1c<sup>14</sup>変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、旧改良製剤群 $-0.11\pm 0.07\%$ 及び初回承認製剤群 $-0.08\pm 0.07\%$ であり、群間差と95%信頼区間は $-0.03\% [-0.21, 0.15]$ であった。また、ベースラインから投与後52週あるいは投与終了時までの空腹時血糖の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、旧改良製剤群 $-0.36\pm 5.4$  mg/dL及び初回承認製剤群 $1.26\pm 5.4$  mg/dL、群間差と95%信頼区間は $-1.80$  mg/dL  $[-16.02, 12.60]$ であった。その他の有効性評価項目として、ベースライン及び投与後52週における平均Basalインスリン1日投与量は、旧改良製剤群でそれぞれ26.7単位及び31.0単位、初回承認製剤群でそれぞれ26.6単位及び31.4単位、ベースライン及び投与後52週における平均Bolusインスリン投与量は、旧改良製剤群でそれぞれ31.4単位及び33.6単位、初回承認製剤群でそれぞれ31.8単位及び34.9単位と、両投与群で相違を認めなかった。

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52週までのインスリン デテミル-ヒトインスリン交叉抗体価（以下、「交叉抗体価」）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52週までのインスリン デテミル特異抗体価及び総インスリン抗体価（インスリン デテミル特異抗体価及び交叉抗体価の和）の変化量は、表6のとおりであった。

<sup>13</sup> スクリーニング時において糖尿病歴が12ヵ月以上及びBasal-Bolus療法が3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/m<sup>2</sup>以下及びHbA1c 12.0%以下の者。

<sup>14</sup> 本審査報告書中のHbA1cについてはNGSP値で記載。

表6 インスリン抗体価 (B/T%) の変化量 (FAS集団、LOCF)

	旧改良製剤群		初回承認製剤群		群間差 <sup>b)</sup> (旧改良製剤群/初回承認製剤群)
	N <sup>a)</sup>		N <sup>a)</sup>		
交叉抗体価					
ベースラインの抗体価	153	18.1±17.82	158	16.2±17.36	—
ベースラインから投与後52週までの変化量 <sup>b)</sup>	152	8.819 [6.398, 11.241]	158	8.071 [5.689, 10.452]	0.749 [-2.542, 4.039]
インスリン デテミル特異抗体価					
ベースラインの抗体価 <sup>c)</sup>	151	4.8±2.43	151	4.5±2.39	—
ベースラインから投与後52週までの変化量 <sup>b)</sup>	150	0.477 [0.000, 0.955]	150	0.927 [0.450, 1.405]	-0.450 [-1.103, 0.203]
総インスリン抗体価					
ベースラインの抗体価	148	22.9±18.79	151	20.1±17.74	—
ベースラインから投与後52週までの変化量 <sup>b)</sup>	147	9.615 [7.034, 12.196]	150	9.154 [6.596, 11.711]	0.462 [-3.057, 3.980]

平均値±標準偏差、

a) ベースライン、投与後52週の有効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、インスリン デテミルによる前治療の有無及び国を固定効果として、ベースライン値を共変量として含めたANOVAモデルにより算出した最小二乗平均値 [95%信頼区間] %

有害事象の発現割合は、旧改良製剤群60.2% (100/166例) 356件、初回承認製剤群56.7% (93/164例) 284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

	旧改良製剤群 (N=166)	初回承認製剤群 (N=164)
すべての有害事象	60.2 (100) 356	56.7 (93) 284
鼻咽頭炎	18.7 (31) 37	15.9 (26) 33
頭痛	10.2 (17) 59	6.1 (10) 30
インフルエンザ	6.6 (11) 17	6.7 (11) 11
上気道感染	6.6 (11) 14	5.5 (9) 10
膀胱炎	4.2 (7) 8	0.6 (1) 2
背部痛	3.6 (6) 7	1.8 (3) 3
下痢	3.0 (5) 8	1.8 (3) 6
嘔吐	3.0 (5) 5	1.8 (3) 3
胃炎	3.0 (5) 5	1.2 (2) 2
胃腸炎	2.4 (4) 6	4.9 (8) 8
糖尿病性網膜症	2.4 (4) 4	3.0 (5) 5
気管支炎	1.2 (2) 3	3.0 (5) 7

発現割合% (発現例数) 発現件数

MedDRA ver12.0 を使用。日本語翻訳には日本語版 MedDRA ver 13.0 を使用

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、旧改良製剤群4.8% (8/166例) 10件 (低血糖性意識消失、低血糖性意識消失/頭蓋骨骨折/脳出血、低血糖昏睡、咽頭扁桃炎、胆管癌、単径ヘルニア、門脈圧亢進症、大うつ病、各1例)、初回承認製剤群11.6% (19/164例) 25件 (低血糖性意識消失2例3件、糖尿病性ケトアシドーシス2例2件、低血糖性意識消失/縦隔リンパ節腫脹、低血糖症、偶発的過量投与、ケトアシドーシス、胃腸炎/脱水、胃腸炎、肺炎、気管支拡張症、半月板障害、乳頭腫、骨肉腫、肺塞栓症、心房細動/回転性めまい/低血圧、膵炎/再発性膵炎、顔面不全麻痺、各1例) であった。これらのうち旧改良製剤群の低血糖性意識消失2例2件、初回承認製剤群の低血糖性意識消失3例4件、低血糖症1例1件、偶発的過量投与1例1件は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は2例に3件報告され、内訳は旧改良製剤群1例1件 (適用部位反応)、初回承認製剤群1例2件 (高血糖) であり、いずれも副作用と判断された。

副作用の発現割合は旧改良製剤群5.4 % (9/166例)、初回承認製剤群4.9 % (8/164例) であり、いずれかの投与群で2例以上に認められた事象は、高血糖 (旧改良製剤群1例、初回承認製剤群2例)、低血糖性意識消失 (旧改良製剤群2例、初回承認製剤群3例)、適用部位反応 (旧改良製剤3例) であった。

低血糖<sup>15</sup>の発現割合は、旧改良製剤群79.5 % (132/166例) 3337件、初回承認製剤群78.7 % (129/164例) 3683件で、重大な低血糖の発現割合は旧改良製剤群10.2 % (17/166例) 21件、初回承認製剤群6.1 % (10/164例) 21件であった。重篤な有害事象とされた低血糖は旧改良製剤群の3例に3件 (低血糖性意識消失2例2件、低血糖昏睡1例1件)、初回承認製剤群の5例に6件 (低血糖性意識消失3例4件、低血糖症、偶発的過量投与、各1例1件) 認められ、旧改良製剤群の1例1件 (低血糖昏睡) 以外は副作用と判断された。

注射部位に関連した有害事象については、旧改良製剤群にのみ3.0 % (5/166例) 7件 (適用部位反応4例6件、脂肪肥大症1例1件) 報告され、適用部位反応の1例1件以外は副作用と判断された。

バイタルサイン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、旧改良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剤も同等/同質と判断して差し支えないと考えること、初回承認製剤と現行製剤の同等性/同質性は評価済であることから (「2.品質に関する資料<審査の概略> (2) 現行製剤及び申請製剤と臨床試験使用製剤との同等性について」の項を参照)、旧改良製剤と初回承認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、以下の点の評価した。

### (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減量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。さらに、発現プラスミドからアンピシリン耐性遺伝子が除去されている。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 (EX1729-1784試験及びEX1729-1778試験) において、有害事象全体、注射部位反応の発現状況及び抗体産生への影響については2製剤間 (旧改良製剤と初回承認製剤) で臨床的に問題となるような違いはみられず、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られる。

<sup>15</sup> 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のみ有害事象とされた。

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ることから、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、EX1729-1778試験におけるインスリン抗体産生の状況を示し、旧改良製剤投与時の抗体産生による有効性及び安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。EX1729-1778試験においてインスリン抗体産生を検討した結果、FASにおいてベースラインから投与後52週までの交叉抗体価、インスリン デテミル特異抗体価及び総インスリン抗体価の変化量（最小二乗平均値 [95 %信頼区間]）は、それぞれ旧改良製剤群8.819 BT% [6.398, 11.241] 及び初回承認製剤群8.071 BT% [5.689, 10.452]、旧改良製剤群0.477 BT% [0.000, 0.955] 及び初回承認製剤群0.927 BT% [0.450, 1.405]、旧改良製剤群9.615 BT% [7.034, 12.196] 及び初回承認製剤群9.154 BT% [6.596, 11.711] であった（表6）。Basalインスリン投与量（単位/kg）とベースラインから投与後52週までの交叉抗体価、インスリン デテミル特異抗体価及び総インスリン抗体価の平均変化量との関連性について散布図を用いて検討したところ、両投与群においていずれの抗体価についてもインスリン投与量との間に明らかな関連性はみられなかった。また、前治療でインスリン デテミルの投与経験の有無の影響について検討したところ（表8）、両投与群ともに前治療でインスリン デテミルの投与経験ありでは、交叉抗体価は治験期間を通じて安定して推移していたが、前治療で投与経験なしでは、投与開始後12～26週に交叉抗体価が上昇し、その後は投与経験ありと同程度の値で安定して推移していた。なお、インスリン デテミル特異抗体価及び総インスリン抗体価でも同様の傾向が認められた。

表8 前治療でのインスリン デテミルの投与経験の有無別の交叉抗体価の推移

測定時期	インスリン デテミル投与経験あり				インスリン デテミル投与経験なし			
	旧改良製剤群		初回承認製剤群		旧改良製剤群		初回承認製剤群	
	N		N		N		N	
ベースライン	66	26.0±19.8	74	20.4±17.5	87	12.2±13.5	84	12.4±16.4
投与後 12 週	67	26.7±19.0	74	21.9±17.9	88	24.6±20.2	83	25.3±22.0
投与後 26 週	71	26.9±18.0	76	23.6±17.3	91	29.2±22.0	82	28.5±21.0
投与後 39 週	68	25.9±17.7	74	22.7±15.9	91	30.2±19.9	80	29.0±21.4
投与後 52 週	69	25.2±17.4	74	23.8±16.8	90	28.4±18.8	81	26.2±20.7

平均値±標準偏差 (BT%)

抗体産生とその有効性への影響に関して、ベースラインから投与後52週までのHbA1c、空腹時血糖及び1日インスリン投与量の変化量について、ベースラインから投与後52週までの交叉抗体価増加の有無別にサブグループ解析を行った結果（表9）、旧改良製剤群で交叉抗体価が増加した部分集団で空腹時血糖が減少したものの、初回承認製剤群ではいずれも抗体価増加の有無では同様であった。

表9 ベースラインから投与後52週までの交叉抗体価増加の有無別の有効性 (EX1729-1778試験 : FAS)

	旧改良製剤群		初回承認製剤群	
	増加あり <sup>a)</sup> (n=108)	増加なし <sup>a)</sup> (n=58)	増加あり <sup>a)</sup> (n=118)	増加なし <sup>a)</sup> (n=46)
HbA1c (%)	0.03±0.94	-0.16±1.13	-0.06±0.93	0.16±1.07
空腹時血糖 (mg/dL)	-11.7±93.4	31.3±89.5	0.90±88.2	-2.7±78.7
平均総1日インスリン投与量 (単位/kg)	0.07±0.15	0.02±0.19	0.06±0.15	0.06±0.14
平均1日 Basal インスリン投与量 (単位/kg)	0.05±0.12	0.02±0.10	0.05±0.08	0.03±0.07
平均1日 Bolus インスリン投与量 (単位/kg)	0.01±0.10	-0.01±0.14	0.01±0.10	0.04±0.12

a) 投与後52週の測定値が欠測の場合はlast observation carried forward (LOCF) 法にて補完した。ベースライン及び治験薬投与開始後両方の抗体価測定が行われた被験者を対象とした。

抗体産生が安全性に及ぼす影響について、ベースラインから投与後52週までの交叉抗体価増加の有無別にすべての有害事象、すべての副作用、重篤な有害事象並びに器官別大分類「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、低血糖の発現割合を検討した結果 (表10)、いずれの製剤群においても抗体価増加の有無で発現状況に大きな違いは認められなかった。

表10 ベースラインから投与後52週までの交叉抗体価増加の有無別の有害事象及び低血糖の発現状況 (EX1729-1778試験)

	旧改良製剤群		初回承認製剤群	
	増加あり (n=108)	増加なし (n=58)	増加あり (n=118)	増加なし (n=46)
すべての有害事象	58.3 (63) 253	63.8 (37) 103	55.1 (65) 178	60.9 (28) 106
すべての副作用	6.5 (7) 8	3.4 (2) 4	4.2 (5) 5	6.5 (3) 5
重篤な有害事象	5.6 (6) 8	3.4 (2) 2	10.2 (12) 13	15.2 (7) 12
器官別大分類				
全身障害および投与局所様態				
適用部位反応	1.9 (2) 3	8.6 (5) 8	0.8 (1) 1	6.5 (3) 4
胸痛	1.9 (2) 3	3.4 (2) 3	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
悪寒	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	2.2 (1) 1
悪寒	0.0 (0) 0	1.7 (1) 1	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
不快感	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.8 (1) 1	0.0 (0) 0
疲労	0.0 (0) 0	5.2 (3) 4	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
発熱	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0
発熱	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	4.3 (2) 3
免疫系障害	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	1.7 (2) 2	0.0 (0) 0
薬物過敏症	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.8 (1) 1	0.0 (0) 0
季節性アレルギー	0.0 (0) 0	0.0 (0) 0	0.8 (1) 1	0.0 (0) 0
すべての低血糖	78.7 (85) 1740	81.0 (47) 1597	78.8 (93) 2652	78.3 (36) 1031
重大な低血糖	11.1 (12) 16	8.6 (5) 5	5.9 (7) 16	6.5 (3) 5
重大でない低血糖	76.9 (83) 1624	81.0 (47) 1372	77.1 (91) 2253	73.9 (34) 962
低血糖症状	27.8 (30) 100	39.7 (23) 218	39.0 (46) 382	26.1 (12) 63
分類不能	0.0 (0) 0	1.7 (1) 2	0.8 (1) 1	2.2 (1) 1

発現割合% (発現例数) 発現件数

以上より、旧改良製剤と初回承認製剤間の違いを完全に排除することはできないが、EX1729-1778試験の成績における抗体産生の状況に臨床的に問題となる違いはないと考えられることから、製法変更によるインスリン デテムルのリスク/ベネフィットに変化はなく、製法変更後もこれまでの製剤と同様に有用であると考えられる。

機構は、EX1729-1778試験において、旧改良製剤投与時のインスリン抗体価の変化、インスリン抗体価の変化による有効性及び安全性への影響を確認した結果、インスリン抗体価の増加の有無で特段の差はなく、初回承認製剤投与時の結果と比べても大きく異なる傾向が認められないことから、旧改良製剤投与時の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。

## 2) 投与部位に関連する有害事象について

機構は、EX1729-1778 試験で、旧改良製剤群のみに投与部位反応が3例に認められ、すべて因果関係が否定されていないことから、投与部位反応に対する製剤間の違いについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。EX1729-1784 試験において、投与部位に関連した有害事象は、旧改良製剤投与時の3例に4件（注射部位反応）、初回承認製剤投与時の5例に5件（注射部位反応4例4件、注射部位紅斑1例1件）認められた。これらの事象は初回承認製剤投与時の1例に認められた注射部位反応の1件を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

一方、EX1729-1778 試験において、注射部位に関連した有害事象は旧改良製剤群のみに5例に7件（適用部位反応4例6件、脂肪肥大症1例1件）認められ、1例1件（適用部位反応）を除きすべて副作用と判断された。重症度については中等度の投与部位反応が1例に2件（それぞれインスリン デテミル及びインスリン アスパルトの投与に関連）認められ、当該症例はインスリン デテミル投与に関連した投与部位反応により治験中止に至った。なお、本試験で注射部位関連の有害事象を発現した旧改良製剤群4例のうち、インスリン抗体価がベースラインから投与後52週に増加した被験者は交叉抗体価では2例、インスリン デテミル特異抗体価では1例であった。

以上、EX1729-1778 試験では旧改良製剤群のみに投与部位関連の有害事象が発現したが、その発現割合（3.0% 5/166例）は現行製剤の添付文書に記載されている国内臨床試験での投与部位反応の副作用の発現割合2.4%（12/498例）と同程度であり、現行製剤の添付文書での注意喚起で問題ないと考えている。

機構は、申請製剤についても現行製剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の見解は受け入れ可能と考えるが、EX1729-1778 試験において旧改良製剤群のみに投与部位に関連する有害事象が認められていること、そのほとんどで因果関係が否定されていないこと、少数であるが治験中止に至った被験者が認められていることを踏まえると、製造販売後において投与部位反応の発現状況に現行製剤から申請製剤への切り替え前後で大きな違いが生じないか検討する必要があると考える。

## 3) 低血糖について

機構は、低血糖の発現状況が製剤間で異ならないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人健康成人男女を対象としたEX1729-1784 試験における低血糖の発現割合は、旧改良製剤投与時13.5%（5/37例）11件、初回承認製剤投与時8.8%（3/34例）10件であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度又は中等度であった。EX1729-1778 試験における低血糖の発現状況については、表11のとおりであり、両投与群で大きな違いはみられず、いずれの投与群でも大部分の事象は日中に発現しており、程度別（重大な低血糖、重大でない低血糖、低血糖症状）に検討した場合でも、両投与群で特段の違いは認められなかった。

表 11 低血糖の発現状況<sup>a)</sup> (EX1729-1778 試験)

	旧改良製剤群 (N=166)		初回承認製剤群 (N=164)	
すべての低血糖 <sup>b)</sup>	79.5 (132)	3335 (20.621)	78.7 (129)	3681 (23.121)
重大な低血糖	10.2 ( 17)	21 ( 0.130)	6.1 ( 10)	21 ( 0.132)
重大でない低血糖 <sup>b)</sup>	78.3 (130)	2996 (18.525)	76.2 (125)	3215 (20.194)
低血糖症状	31.9 ( 53)	318 ( 1.966)	35.4 ( 58)	445 ( 2.795)
日中	76.5 (127)	2863 (17.702)	75.6 (124)	3131 (19.666)
重大な低血糖	6.6 ( 11)	15 ( 0.093)	4.3 ( 7)	9 ( 0.057)
重大でない低血糖	75.9 (126)	2590 (16.014)	73.2 (120)	2741 (17.216)
低血糖症状	30.1 ( 50)	258 ( 1.595)	34.1 ( 56)	381 ( 2.393)
夜間	49.4 ( 82)	470 ( 2.906)	50.6 ( 83)	548 ( 3.442)
重大な低血糖	3.6 ( 6)	6 ( 0.037)	3.0 ( 5)	12 ( 0.075)
重大でない低血糖	45.2 ( 75)	404 ( 2.498)	47.6 ( 78)	472 ( 2.965)
低血糖症状	12.0 ( 20)	60 ( 0.371)	15.9 ( 26)	64 ( 0.402)

発現割合% (発現例数) 発現件数 (発現件数/人・年)

a) 分類不能の低血糖 (旧改良製剤群 1 例 2 件、初回承認製剤群 2 例 2 件) は含まれない。

b) 発現時間が不明の重大でない低血糖 (旧改良製剤群 2 例 2 件、初回承認製剤群 2 例 2 件) が含まれている。

機構は、以下のように考える。EX1729-1784 試験及び EX1729-1778 試験における低血糖の発現状況について、旧改良製剤群と初回承認製剤群間に特段の差は認められないとする申請者の見解は受け入れ可能と考える。さらに、EX1729-1778 試験において重篤な有害事象とされた低血糖の発現割合を確認したところ、旧改良製剤群 1.8% (3/166 例) 3 件、初回承認製剤群 3.0% (5/164 例) 6 件と、旧改良製剤群で初回承認製剤群に比べて発現割合が高くなる傾向は認められていないことから、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。

### (3) 有効性について

機構は、EX1729-1778 試験において副次評価項目とされた有効性評価項目であるベースラインから投与後 52 週までの HbA1c 変化量について、旧改良製剤群と初回承認製剤群で特に違いがみられず (「(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)、その他、空腹時血糖値、1 日 7 点測定血糖値プロファイル及びインスリン 1 日投与量においても旧改良製剤群と初回承認製剤群で特段の違いはなく、さらに抗体価増加の有無による影響もみられないことを確認した。よって、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、旧改良製剤と初回承認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)、旧改良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、初回承認製剤と現行製剤の同等性/同質性は評価済であること (「2.品質に関する資料<審査の概略> (2) 現行製剤及び申請製剤と臨床試験使用製剤との同等性について」の項を参照) から、申請製剤の効能・効果及び用法・用量は既承認の現行製剤と同一とすることが適切であり、代替可能とする申請者の見解を了承した。

#### **(5) 製造販売後調査等について**

申請者は、以下のように説明している。本申請は既承認のインスリン デテミルの原薬の製法変更のみであり、インスリン デテミル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。旧改良製剤の安全性については、臨床試験において新たに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に特段の問題はなく、新たな製造販売後調査の実施は不要と考える。しかしながら、EX1729-1778試験の結果、注射部位に関連する有害事象が旧改良製剤群にのみ認められていることから、申請製剤への切り替え後の注射部位に関連する有害事象の発現状況が大きく変化することがないか検討することが適切と考える。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、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、現行製剤及び申請製剤と同等／同質と考えられる初回承認製剤と旧改良製剤の生物学的同等性が示され、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 8 月 3 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①レベミル注 ペンフィル、②レベミル注 フレックスペン、③レベミル注 イノレット
[一 般 名]	インスリン デテミル (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 12 月 14 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、申請製剤の販売名、処方、製造方法、効能・効果及び用法・用量等は、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/同質と判断した (「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」「(2) 現行製剤及び申請製剤と臨床試験使用製剤との同等性について」の項を参照)。

なお、EX1729-1778 試験の結果、旧改良製剤群で初回承認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、特に投与部位反応は旧改良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、製造販売後において投与部位反応の発現状況に現行製剤から申請製剤への切り替え前後で大きな違いが生じないか、通常の製造販売後安全管理業務の中で検討する必要があると考えるものの、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、概ね専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、製造方法の変更により微量の不純物が異なることで、これまで問題なく投与が出来ていた患者に有害事象が生じる可能性が否定できないため、製造方法が変更されたことを医療現場に情報提供することが望ましいとの意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、製造方法が変更されたことを医療現場に適切に情報提供するとともに、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指導した。

申請者は、製造方法が変更されたことを医療現場に適切に情報提供するとともに、通常の製造販売後安全管理業務の中で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

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
23	下から13行目	1日7点測定血糖値プロファイル	1日9点測定血糖値プロファイル

### 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。本剤の再審査期間は現行製剤に付与された再審査期間と合致するよう2015年10月18日までとすることが適切と判断する。また、現行原薬及び現行製剤と同様に原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

①～③インスリン療法が適応となる糖尿病

[用法・用量]

①通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、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。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

②③通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、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。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。