サノフィ株式会社

ランタス XR 注ソロスター

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.4 非臨床試験の概括評価

Total number of pages: 7

目　　次

1　非臨床試験計画概略 3

2　薬理試験 4

3　薬物動態試験 5

4　毒性試験 6

4.1　局所刺激性試験 6

4.2　不純物の安全性確認 6

5　総括及び結論 7

1　非臨床試験計画概略

インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤（HOE901-U100、販売名ランタス）は、製造販売承認申請の一環として、非臨床薬理試験、安全性薬理試験、非臨床薬物動態試験及び毒性試験が実施され、審査を受け、米国並びに欧州で 2000 年に承認され、現在は世界 100 カ国以上で登録、販売されている。本邦においても、ランタス注として 2003 年 10 月に承認されている。

今回申請するインスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤（HOE901-U300）には、同 100 単位/mL 製剤（HOE901-U100 、ランタス）に比べ、3 倍の濃度のインスリン グラルギン[redacted]が含まれている。したがって、ヒト臨床における投与容量は HOE901-U100 の 3 分の 1 となる。

インスリン グラルギンの薬理作用並びに過度の薬理作用に基づく毒性作用は、体重（kg）当りの投与単位に依存する。さらに、HOE901-U100 と HOE901-U300 の原薬は同一のインスリングラルギンであることから、血中に入った後は薬物動態として差がないと考えられる。製剤の影響は、皮下投与後、投与部位からの吸収速度の差（HOE901-U100 に比して HOE901-U300 では緩徐）である。しかし、吸収過程を含めた薬物動態は臨床試験により示されているため、新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。両製剤の薬理作用及び毒性に差はないものと考えられ、初回申請時に提出した資料で十分に高用量まで評価されていることから、下記の局所刺激性試験並びに不純物の安全性確認のための試験を除き、新たな非臨床試験は実施しなかった。

すなわち HOE901-U100 と HOE901-U300 ではインスリン グラルギン[redacted]の濃度が異なる事（3 倍）から、ウサギを用いた局所刺激性を実施し、HOE901-U300 と HOE901-U100 と比較検討した。局所刺激性の評価は、皮下（ヒト臨床投与経路）、並びに誤投与経路として想定される筋肉内、静脈内及び静脈周囲投与により実施した。また、苛酷条件下で劣化させ、関連たん白質及び高分子たん白質を増加させた HOE901-U300 製剤と標準 HOE901-U300 製剤の毒性を比較検討した。

なお、これまでに実施した薬理試験、薬物動態試験、毒性試験については、Module 1.13.1-3 ランタス注カート 300、ランタス注キット資料概要を参照のこと。

2　薬理試験

該当なし。

3　薬物動態試験

HOE901-U100 と HOE901-U300 の製剤学的な違いは、HOE901-U300 では有効成分であるインスリン グラルギンの分量が 3 倍になり、それに伴って注射剤中の[redacted]となっていることである。この製剤の違いによるインスリン グラルギンの薬物動態への影響は、皮下に投与後、投与部位からの吸収速度が HOE901-U100 に比して HOE901-U300 では緩徐になることだけであると考えられる。この吸収過程での差については、HOE901-U300 の臨床試験において、HOE901-U300 は HOE901-U100 に比してより平坦かつ持続的な薬物動態プロファイル及び薬効プロファイルを示すことにより裏付けられている（Module 2.7.2.2.8）。また、吸収後、循環血中に入ったインスリン グラルギンの薬物動態は、HOE901-U300 と HOE901-U100 で同様であると考えられる。またこのことは、いずれも M1（21^{A}-Gly-insulin）が主要代謝物であったことからも支持される （Module 2.7.2. 2.8.1.2.2）。

以上より、吸収後の HOE901-U300 の非臨床薬物動態は HOE901-U100 と同様と考えられ、また吸収過程を含めた薬物動態は臨床試験により示されているため、新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

4　毒性試験

4.1　局所刺激性試験

HOE901-U300、HOE901-U100 あるいは生理食塩液をウサギに投与し、HOE901-U300 の局所刺激性を検討した（Module 2.6.6）。投与経路は、ヒト臨床投与経路である皮下投与（投与容量 0.1 mL）及び、誤投与を想定した筋肉内（0.5 mL）、静脈内（0.5 mL）及び静脈周囲（0.1 mL）とした。

HOE901-U300 及び HOE901-U100 はともに、臨床投与経路である皮下投与における局所忍容性は良好であった。さらに、筋肉内、静脈内及び静脈周囲投与においても局所忍容性は良好であった。

4.2　不純物の安全性確認

不純物の安全性確認のため、苛酷条件下で劣化させ、関連たん白質及び高分子たん白質を増加させた HOE901-U300 製剤と標準 HOE901-U300 製剤の毒性について、ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験により比較検討した（Module 2.6.6）。投与用量はそれぞれ 8 単位/kg/日とした。

両製剤各 8 単位/kg/日の 13 週間連日皮下投与において、死亡例及び被験物質投与に関連した一般状態の変化は認められず、忍容性は良好であった。また、両製剤とも期待される薬効に基づく血糖の低下が認められたが、両製剤投与群間では顕著な毒性学的相違も認められず、無毒性量は両者とも 8 単位/kg/日と判断された。

5　総括及び結論

HOE901-U300 の原薬は HOE901-U100 と同一のインスリン グラルギンである。インスリン グラルギンの非臨床プロファイルは、初回販売承認申請時に実施した非臨床試験結果により確認されていることから、新たな薬理試験及び薬物動態試験は実施しなかった。また、ヒトでの安全性に関する経験も豊富にあることから、HOE901-U300 を用いた追加の非臨床試験としては、局所刺激性試験並びに不純物の安全性確認のための試験を実施した。

ウサギの皮下（ヒト臨床投与経路）、筋肉内、静脈内及び静脈周囲に、HOE901-U300 あるいは HOE901-U100 を投与し局所刺激性を検討した。その結果、両剤ともいずれの投与経路においても局所忍容性は良好であった。

また、苛酷条件下で劣化させ、関連たん白質及び高分子たん白質を増加させた HOE901-U300 製剤と標準 HOE901-U300 製剤の毒性を比較検討した。両製剤投与群間では顕著な毒性学的相違は認められず、無毒性量は両製剤とも 8 単位/kg/日と判断された。