

審査報告書

平成 28 年 2 月 8 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 100 単位/mL 「FFP」、同注キット 「FFP」
[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 2]

[申 請 者 名] 富士フイルムファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 10 月 27 日

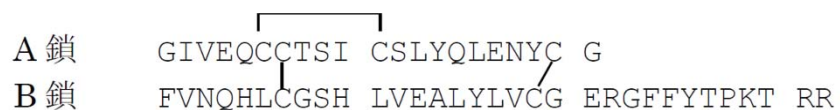
[剤形・含量] 1 バイアル (10mL) 中にインスリン グラルギン (遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 2] を 1000 単位又は 1 キット (3mL) 中にインスリン グラルギン (遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 2] を 300 単位含有する注射剤

[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 2] (以下、「インスリン グラルギン後続 2」) 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 2 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 2] 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]



ジスルフィド結合：実線

分子式：C₂₆₇H₄₀₄N₇₂O₇₈S₆

分子量：6,062.89

[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 28 年 2 月 8 日

[販 売 名] インスリン グラルギン BS 注 100 単位/mL「FFP」、同注キット「FFP」
[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
2]

[申 請 者 名] 富士フイルムファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 10 月 27 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤は「ランタス注 100 単位/mL」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 27 年 11 月 24 日

I. 申請品目

[販 売 名]	インスリングラルギン BS 注 100 単位/mL「FFP」、同注キット「FFP」
[一 般 名]	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	富士フイルムファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 27 日
[剤形・含量]	1 バイアル (10mL) 中にインスリン グラルギン (遺伝子組換え) を 1000 単位又は 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 100 単位/mL「FFP」及び同注キット「FFP」(以下、「本剤」) は、本邦のインスリングラルギン製剤である「ランタス注 100 単位/mL」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。本剤は、Biocon 社 (インド) により製造され、バイオ後続品としての開発が行われた。2009 年 1

月にインドで承認されたのを始め、2015年9月現在、22カ国で承認されている。申請者である富士フイルムファーマ株式会社により本邦での開発が行われ、製造販売承認申請に至った。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるインスリン グラルギン（遺伝子組換え）は、Biocon Limited*により原薬等登録原簿（MF登録番号226MF10213）に登録されている。なお、申請時には、原薬製造の各工程のプロセスバリデーション及びプロセス評価結果に係る資料が提出されておらず、審査の過程で資料が提出された。追加提出資料に基づく審査の結果、製造方法の改善が行われ、改善後の製造方法におけるプロセスバリデーションの結果が再度提出された（「<審査の概略>（1）原薬のプロセスバリデーションについて」の項参照）。

1) 細胞基材の調製及び管理

別添のとおりである。なお、リーダー配列がN末端に付加されたインスリン グラルギン前駆体遺伝子断片を含む遺伝子発現構成体を酵母（*P. pastoris*）に導入し、得られた酵母株を用いて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」）が調製されている。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では生物由来原材料は使用されていない。

MCB、WCB、製造後セルバンク（以下、「EPCB」）及びEPCBをさらに培養して得られたセルバンク（以下、「PPCB」）に対する純度試験（細菌及び真菌汚染）が実施され、異種微生物による汚染は認められなかった。

4) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

別添のとおりである。

5) 特性

① 構造

- 液体クロマトグラフィーエレクトロスプレーイオン化質量分析（以下、「LC/ESI-MS」）を用いた██████████ペプチドマップ分析及び液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下、「LC/MS/MS」）による██████████アミノ酸シーケンス分析により、一次構造が解析された。
- ██████████及び██████████並びに遠紫外及び近紫外円偏光二色性（以下、「CD」）スペクトル分析により、高次構造が解析された。

* 承認情報提供時に修正

- 逆相クロマトグラフィー（以下、「RP-HPLC」）、 及び
 （以下、「 」）、
 （ ）、 及び 、
 、単糖組成分析並びに により、付加糖鎖の種類及び数並びに付加部位が確認された。

② 物理的・化学的性質

- により分子量が確認された。
- （以下、「 」）により等電点が確認された。
- RP-HPLC 及び クロマトグラフィー（以下、「 」）の結果、主ピークの他に、糖付加体（ 又は ）、 （ 又は ）、 （ ）、 又は ）、 、 、 、 （ 及び ）等が確認された（「<審査の概略>（2）不純物の管理について」の項参照）。
- サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SEC」）により、サイズバリエーションが確認された。

③ 生物学的性質

- ヒト肝癌由来細胞株 HepG2 細胞に発現するヒトインスリン受容体に対する結合親和性が確認された。
- 表面プラズモン共鳴法（SPR）により、インスリン様成長因子-1 受容体に対する結合親和性が確認された。
- マウス線維芽細胞由来細胞株である 3T3-L1 細胞を分化誘導した脂肪細胞に対するグルコース取込み作用を指標として、代謝活性が確認された。
- マウス線維芽細胞由来細胞株である 3T3-A31 細胞及びヒト骨肉腫由来細胞株である Saos-2 細胞を用いて、細胞増殖活性が確認された（以上、「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>（1）*in vitro* 試験」の項参照）。

④ 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質とされた分子種はない。また、上記①～③の解析結果等に基づき、糖付加体、 、 、 、 、 、 及び高分子量タンパク質が目的物質由来不純物とされた。これらの不純物については、原薬又は製剤の規格及び試験方法（RP-HPLC（方法 及び方法 ）、 、 及び （RP-HPLC））により管理される（「<審査の概略>（2）不純物の管理について」の項参照）。

⑤ 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質（以下、「HCP」）、宿主細胞由来 DNA、 （ ）、エンドトキシン及び （ 、 、 及び ）が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分

に除去されることが確認されている。HCP、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン及び [REDACTED] については、原薬の規格及び試験方法により管理される。

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 (RP-HPLC 及び [REDACTED])、純度試験 (類縁物質 (RP-HPLC (方法 [REDACTED] 及び方法 [REDACTED]) 及び [REDACTED])、高分子量タンパク質 (SEC)、[REDACTED] (RP-HPLC)、HCP、宿主由来 DNA、[REDACTED] ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]))、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、エンドトキシン、微生物限度試験及び定量法 (RP-HPLC) が設定されている。

なお、RP-HPLC (方法 [REDACTED]) 及び [REDACTED] は審査の過程において追加された (「<審査の概略> (2) 不純物の管理について」の項参照)。

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

	製法*1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	IV	8	-18℃以下	24 カ月*2	ガラス製褐色容器及びポリプロピレン製キャップ
加速試験			5±3℃	6 カ月	
苛酷試験	II	1	25±2℃/60±5%RH	72 時間	
			40±2℃/75±5%RH		
			25±2℃/90%RH		
光安定性試験			積算照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²		ガラス製容器

*1: 製造方法の開発の過程で原薬の製法が変更された (製法 I ~ V)。製法 [REDACTED] 原薬は [REDACTED] 試験に、製法 IV 原薬 (申請時の申請製法原薬) は臨床試験にそれぞれ使用されている。また、製法 V は審査中に製法 IV が改良されたものである。

*2: [REDACTED] ロットは [REDACTED] カ月、[REDACTED] ロットは [REDACTED] カ月、[REDACTED] ロットは [REDACTED] カ月、安定性試験継続中

長期保存試験では、[REDACTED] 及び [REDACTED] の経時的な増加傾向が認められたが、他の試験項目については実施期間を通じ明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の経時的な増加傾向が認められた。苛酷試験について、熱による苛酷条件 (25±2℃/60±5%RH、40±2℃/75±5%RH 及び 25℃/90%RH) では、いずれも [REDACTED] 及び [REDACTED] の増加傾向、並びに [REDACTED] の低下傾向が認められた。酸性条件下 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]) では、[REDACTED] 及び [REDACTED] の増加傾向、並びに [REDACTED] の低下傾向が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、褐色ガラス容器及びポリプロピレン製キャップ並びに [REDACTED] 製外袋を用いた遮光下で、-18℃以下で保存するとき、24 カ月とされた。なお、原薬の長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。なお、製法 V の原薬について長期保存試験が現在実施中である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1 ガラスバイアルあたり 10mL 中にインスリングルルギン 1000 単位を含有する注射剤であるバイアル製剤と、1 カートリッジあたり 3mL 中にインスリングルルギン 300 単位を含有する注射剤であるキット製剤である。キット製剤は容量 3mL のガラス製カートリッジと専用インスリンペン型注入器（以下、「ペン型注入器」）を組み合わせた使い切りのコンビネーション製品（キット製品）である。製剤の処方バイアル製剤とキット製剤で共通であり、*m*-クレゾール、塩化亜鉛及びグリセリンが添加剤として含まれる。なお、ペン型注入器は、その性能が JIS T3226-1：2011 及び ISO 11608-1:2012 に適合することが示されている（「4. 臨床試験に関する資料 (ii) (iii) <審査の概略> (3) 7) インスリンペン型注入器に関する不具合」の項参照）。

バイアル製剤の一次容器はブロモブチルゴム栓付きガラスバイアルであり、二次包装は紙箱である。

キット製剤の一次容器はブロモブチルゴム製ガスケット並びにブロモブチルゴム及び合成ポリイソプレンからなるディスクを組み込んだアルミ製ラインシール付きのガラス製カートリッジであり、ペン型注入器に装着した後、プラスチック製の外袋及び紙箱に包装される。

2) 製造方法

バイアル製剤の製造工程は、 、 、 薬液調製、無菌ろ過、無菌充填・巻締及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

キット製剤の製造工程は、 、 、 薬液調製、無菌ろ過、無菌充填・巻締、組立及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

いずれの製剤においても、重要工程は、 、 及び 工程とされている。

製剤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) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製剤処方の変更が行われている（製法 A~D。製法 D を申請製法とする）。臨床試験には製法 D 製剤が使用されている。各処方の製剤を用いた品質試験により、処方変更が品質に影響を与えないことが確認されている。

また、キット製剤については、国内第Ⅲ相試験（FFP-112-02 試験）実施中にペン型注入器の不具合が認められたため、これらの原因究明及び防止のための改良が行われた（「4. 臨床試験に関する資料 (ii) (iii) <審査の概略> (3) 7) インスリンペン型注入器に関する不具合」の項参照）。

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（ 及び RP-HPLC）、pH、純度試験（類縁物質（RP-HPLC（方法 ）及び ）、高分子量タンパク質（SEC）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、*m*-クレゾール含量、亜鉛含量及び定量法（RP-HPLC）が設定され、キット製剤にはこの他に外観及び投与量精度が設定されている。なお、確認試験（ ）及び は審査の過程において追加された（「<審査の概略> (2) 不純物の管理について」の項参照）。

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
バイアル 製剤	長期保存試験	3	5±3℃	12 カ月*2	ガラスバイアル
	加速試験		25±2℃/ 60±5%RH	6 カ月	
	苛酷試験	1	37±2℃/ 60±5%RH	6 週	ガラスバイアル (非包装又は アルミホイル包装)
	光安定性試験		25±2℃、積算照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射 エネルギー200W・h/m ²		
キット 製剤	長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月*2	ガラス製カートリッジ
	加速試験		25±2℃/ 60±5%RH	6 カ月	
	苛酷試験	1	37±2℃/ 60±5%RH	6 週	ガラス製カートリッジ (非包 装又はアルミホイル包装)
	光安定性試験		25±2℃、積算照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射 エネルギー200W・h/m ²		

*1：製法Ⅳ原薬を用いて製造された申請製剤（製法■製剤）

*2：安定性試験継続中

長期保存試験では、バイアル製剤及びキット製剤のいずれにおいても■及び■の経時的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。

加速試験及び苛酷試験では、バイアル製剤及びキット製剤のいずれにおいても■及び■の顕著な増加、並びに■の低下が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

キット製剤の使用時の安定性評価（■±■℃/■±■%RH、■日）が実施されている。

以上より、製剤の有効期間は、遮光下、2～8℃で保存するとき、バイアル製剤が 12 カ月、キット製剤が 24 カ月とされた。なお、いずれの製剤も長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

(3) 標準物質

標準物質は、原薬の製造方法に準じて調製され、■℃以下で保存される。有効期間は 1 年である。

標準物質の規格及び試験方法として、原薬の規格及び試験方法のうち■及び■を除く項目の他、■及び■並びに還元■が設定されている。

(4) 本剤と先行バイオ医薬品の比較

本剤の原薬並びにバイアル製剤及びキット製剤について、先行バイオ医薬品として本邦で承認されているインスリングルルギン製剤（以下、「本邦承認品」）並びに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を用いた品質特性の同等性/同質性評価が実施された。

評価項目は、一次構造（■及び■、■及び■並びに■）、高次構造（■及び■並びに■及び■

、糖鎖付加体()、及び、及び、及び並びに単糖組成分析)、分子量()及び()、等電点(cIEF)、中性 pH 領域における沈殿形成能、性状、確認試験(RP-HPLC)、pH、純度試験(類縁物質(RP-HPLC 及び))及び高分子量タンパク質(SEC))、亜鉛含量、含量、浸透圧比、*m*-クレゾール含量及び生物活性(「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>(1) *in vitro* 試験」の項参照)である。これらの比較の結果、本剤には、先行バイオ医薬品に含まれない、又は糖付加体が僅かに存在することが確認されたが、その他の比較では両剤で同様の結果であった(「<審査の概略>(3) 本剤と先行バイオ医薬品の不純物プロファイルの比較について」の項参照)。単糖組成分析、中性 pH 領域における沈殿形成能及びは、審査の過程で追加実施された。

なお、米国、欧州及びインドで承認されているインスリングルルギン製剤¹について、本邦承認品との品質比較試験の成績及び各製品に関する情報が提出され、本邦承認品との同一性が説明されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には類似性が認められ、また、原薬、製剤及びペン型注入器の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬のプロセスバリデーションについて

申請時には、原薬製造の各工程のプロセスバリデーション及びプロセス評価結果に係る資料が提出されておらず、審査の過程で提出された資料においても、特に、製造工程において管理すべき製造工程由来不純物に大きなばらつきが認められていた。機構は、当該製造工程由来不純物の除去に係る工程の変更及びプロセスバリデーションの再実施を求めるとともに、原薬の各工程のプロセス評価について詳細な説明を求めた。

申請者は、工程の見直しを行った上で再度プロセスバリデーションを実施して製造工程由来不純物のばらつきを一定以下で管理できることを示し、これらの結果を含め、本製造工程が適切なプロセスであることが判断できる資料を追加提出した。

機構は、追加提出された資料から、原薬の製造方法に特段の問題はないと判断した。

(2) 不純物の管理について

原薬の主要な精製工程は RP-HPLC により構成されているが、申請時、原薬の不純物プロファイルの解析として RP-HPLC のみが実施され、原薬及び製剤の規格及び試験方法の純度試験としても当該試験のみが設定されていた。機構は、実施された不純物プロファイルの解析では、原薬の精製工程においてインスリングルルギンと同様な挙動を示し除去しきれなかった不純物が確認できていない可能性があると考え、原薬及び製剤中に含まれる不純物プロファイルのより詳細な解析として、イオン交換クロマトグラフィー等を用いた解析結果を提示するよう求めた。

¹ 米国、欧州及びインドで承認されているインスリングルルギン製剤は、非臨床及び臨床試験で対照薬として使用された。

申請者は、RP-HPLC（方法■）とは分析能の異なる RP-HPLC（方法■）及び■を用いた原薬及び製剤の特性解析結果を提出し、以下のように説明した。

原薬においては、RP-HPLC（方法■）では RP-HPLC（方法■）で検出されなかったピークが新たに検出されたこと、■では RP-HPLC（方法■）よりも■の分離が改善されたことから、これらの試験方法を原薬の規格及び試験方法として追加する。また、製剤においては、RP-HPLC（方法■）で特異的に検出される不純物は原薬に含まれる製造工程由来不純物のみであったことから、規格及び試験方法に RP-HPLC（方法■）の設定は不要と判断した。一方、■では、製剤において特異的に検出される不純物は認められなかったものの、原薬と比較して製剤で増加傾向が認められる分子種が確認されたことから、製剤の規格及び試験方法に■を追加する。

機構は、RP-HPLC（方法■及び方法■）及び■により本剤の不純物プロファイルが確認され、新たに追加された試験項目も含め、原薬及び製剤の規格及び試験方法により類縁物質の管理が可能と判断した。

（3）本剤と先行バイオ医薬品の不純物プロファイルの比較について

機構は、本剤と先行バイオ医薬品では宿主細胞及び製造方法が異なることから、RP-HPLCにおいて同一の相対保持時間に認められるピーク中に含まれる分子種が同一とは限らないと考え、各ピークに含まれる分子種を同定した上で両者の不純物プロファイルを比較するよう求めた。また、本剤には、先行バイオ医薬品には認められない目的物質由来不純物として糖付加体が検出されていることから、単糖組成分析等を実施し、RP-HPLCで特定された分子種以外に糖付加体が含まれていないか、糖付加体が本剤の有効性及び安全性へ与える影響も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品に含まれる不純物の分子種の差異について、以下のように説明した。

RP-HPLCで分離された本剤と先行バイオ医薬品の各ピークの分子種を解析した結果、糖付加体を除く分子種については先行バイオ医薬品とその種類及び含量に大きな差異がないことを確認した。また、先行バイオ医薬品には認められない糖付加体について、本剤の単糖組成分析を実施した結果、■及び■を含め各単糖は検出限界以下であった。本剤に含まれる糖付加体は極めて僅かであり、いずれの糖付加体についても生物学的活性において本剤と比較し懸念すべき活性を有してはいないことを薬理試験により確認している（「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＞（1）*in vitro*試験」の項参照）。したがって、不純物プロファイルにおいて認められた差異は有効性及び安全性に影響を与えるものではなく、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると考えられる。

機構は、本剤には先行バイオ医薬品には認められない目的物質由来不純物が僅かに認められたものの、そのプロファイルの差異が有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念は低く、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について、*in vitro* 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、グルコース取込み作用試験、並びに細胞増殖活性試験が実施され、*in vivo* 試験としてマウス及びウサギの血糖降下作用試験が実施された。*in vitro* 試験では製法 A～D（「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (2) 3) 製造工程の開発の経緯」の項参照）の本剤と先行バイオ医薬品との比較試験が実施されており、このうち製法 D の本剤と先行バイオ医薬品との比較試験の結果を中心に記載する。また、*in vivo* 試験では製法 A 又は製法 B の本剤と先行バイオ医薬品との比較試験が実施された。各々の試験では、本剤及び先行バイオ医薬品について、透析、希釈等により溶媒を置換したものが用いられた。なお、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。

(1) *in vitro* 試験

1) hIR に対する結合親和性 (4.2.1.1.14)

hIR に対する結合親和性について、ヒト肝癌由来細胞株 HepG2 細胞を用いて、 $[^{125}\text{I}]$ -インスリン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。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品の 50%効果濃度 (EC_{50}) は、それぞれ $0.26\sim 0.33\text{nM}$ ($n=3$) 及び $0.25\sim 0.39\text{nM}$ ($n=12$) であった。

2) IGF-1R に対する結合親和性 (4.2.1.1.14、4.2.1.1.15)

IGF-1R に対する結合親和性について、表面プラズモン共鳴法 (SPR) により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の平衡解離定数（以下、「 K_D 」）は、それぞれ $0.26\sim 0.30\mu\text{M}$ ($n=3$) 及び $0.26\sim 0.41\mu\text{M}$ ($n=12$) であった。また、本剤の目的物質由来不純物である [] に [] が付加した分子種（以下、「[]」）、 [] に [] 又は [] に [] が付加した分子種（以下、「[]」）と [] に [] 及び [] に [] が付加した分子種（以下、「[]」） [] (以下、「[]」)、並びに [] に [] が付加した分子種（以下、「[] ([])」) について、IGF-1R に対する結合親和性が検討された。その結果、 []、 []、 [] ([])、本剤及び先行バイオ医薬品の K_D は、それぞれ $1.03\sim 2.48\mu\text{M}$ ($n=3$)、 $0.91\sim 1.70\mu\text{M}$ ($n=3$)、 $0.35\sim 0.42\mu\text{M}$ ($n=3$)、 $0.37\sim 0.40\mu\text{M}$ ($n=3$) 及び $0.36\sim 0.39\mu\text{M}$ ($n=3$) であった。

3) グルコース取込み作用 (4.2.1.1.14、4.2.1.1.15)

グルコース取込み作用について、マウス線維芽細胞由来細胞株である 3T3-L1 細胞を分化誘導した脂肪細胞を用いて、グルコースオキシダーゼ/ペルオキシダーゼ法により検討された。その結果、先行バイオ医薬品に対する本剤の効力比は、 $0.86\sim 1.16$ ($n=3$) であった。また、先行バイオ医薬品に対する []、 []、 [] ([]) 及び本剤の効力比は、それぞれ 0.94 ($n=1$)、 0.89 ($n=1$)、 0.96 ($n=1$) 及び 1.00 ($n=1$) であった。

4) 細胞増殖活性 (4.2.1.1.10、4.2.1.1.14、4.2.1.1.15)

細胞増殖活性について、マウス線維芽細胞株である 3T3-A31 細胞及びヒト骨肉腫由来細胞株である Saos-2 細胞を用いて、Alamar Blue 試薬の蛍光強度を指標に検討された。その結果、3T3-A31 細胞について、先行バイオ医薬品に対する本剤の細胞増殖活性の効力比は 0.96~1.07 (n=3) であった。また、Saos-2 細胞について、先行バイオ医薬品に対する本剤の細胞増殖活性の効力比は 0.82~1.20 (n=3) であり、先行バイオ医薬品に対する []、 []、 [] ([]) 及び本剤の効力比は、それぞれ 0.19 (n=1)、0.22 (n=1)、0.95 (n=1) 及び 1.01 (n=1) であった。

(2) *in vivo* 試験

1) 静脈内投与によるマウスの血糖降下作用 (4.2.1.1.11)

静脈内投与による血糖降下作用について、Swiss 系マウスを用いて検討された。雌雄 Swiss 系マウスに、本剤 (12.9、38.6、77.3 又は 128.8 μ g/kg) 又は先行バイオ医薬品 (13.2、39.7、79.4 又は 132.4 μ g/kg) が単回静脈内投与された。本剤群及び先行バイオ医薬品群ともに用量依存的な血糖値の低下が認められ、先行バイオ医薬品に対する本剤の効力比[95%信頼区間]は、1.063 [0.780, 1.455] であった。

2) 皮下投与によるマウスの血糖降下作用 (4.2.1.1.12)

皮下投与による血糖降下作用について、Swiss 系マウスを用いて検討された。雄性 Swiss 系マウスに、本剤又は先行バイオ医薬品各 40 μ g/kg が単回皮下投与された。本剤群と先行バイオ医薬品群の投与直後からの血糖値の推移及び血糖降下作用は類似していた。

3) 皮下投与によるウサギの血糖降下作用 (4.2.1.1.13)

皮下投与による血糖降下作用について、NZW ウサギを用いて検討された。雄性 NZW ウサギに、本剤 (9、18、45 又は 90 μ g/kg) 又は先行バイオ医薬品 (45 μ g/kg) が単回皮下投与された。本剤群において血糖降下作用は用量依存的であり、本剤群 (45 及び 90 μ g/kg) と先行バイオ医薬品群の投与直後からの血糖値の推移及び血糖降下作用は類似していた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。

(1) 目的物質由来不純物 (糖付加体) の生物活性について

本剤では先行バイオ医薬品に認められない糖付加体が目的物質由来不純物として認められており、本剤に含まれる [] 種の糖付加体について薬理作用の検討が行われている。

機構は、糖付加体は先行バイオ医薬品と比較して一部の薬理作用では活性が弱い傾向を示したが、糖付加体の含有量は極めて僅かであること、原薬及び製剤の規格及び試験方法で適切に管理されることを踏まえ、糖付加体が本剤の有効性及び安全性に与える影響は低いと考える (「2. 品質に関する資料<審査の概略> (1) 不純物の管理について及び (2) 本剤と先行バイオ医薬品の不純物プロファイルの比較について」の項参照)。

(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反復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。

血漿中インスリングルルギン濃度は、化学発光免疫測定法（CLIA 法）により測定された。

(1) 吸収

1) トキシコキネティクス試験 (4.2.3.2.1)

雌雄 Wistar 系ラットに、本剤及び先行バイオ医薬品（米国承認品及び欧州承認品）を 0.08、0.16 又は 0.38mg/kg、1 日 1 回 28 日間反復皮下投与したときの投与 1 日目及び 28 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 28 日間反復皮下投与したときの TK パラメータ

製剤	性別	投与量 (mg/kg/日)	投与 1 日目			投与 28 日目		
			t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)
本剤	雄	0.08	0.5	6.10	7.57	0.5	4.97	6.29
		0.16	1	6.76	10.65	1	10.06	24.08
		0.38	1	37.15	61.00	2	28.65	81.06
	雌	0.08	0.5	7.30	9.42	0.5	10.08	17.32
		0.16	0.5	13.04	19.62	1	15.16	25.63
		0.38	1	30.97	56.44	0.5	63.36	141.05
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	雄	0.08	1	4.54	7.47	1	5.07	12.26
		0.16	1	15.33	24.04	1	18.47	32.66
		0.38	0.5	65.48	99.82	2	41.62	123.63
	雌	0.08	0.5	13.16	13.38	1	7.51	10.02
		0.16	0.5	17.94	21.04	0.5	28.30	32.69
		0.38	1	58.47	121.19	2	66.50	131.83
先行バイオ医薬品 (欧州承認品)	雄	0.08	0.5	5.12	7.56	1	5.09	9.93
		0.16	0.5	12.62	16.57	1	10.35	22.10
		0.38	1	50.69	74.07	2	43.68	87.15
	雌	0.08	0.5	8.93	7.94	1	22.05	24.92
		0.16	1	15.65	21.36	1	19.86	47.95
		0.38	1	44.64	66.14	2	74.64	137.51

算術平均値 (3 例/時点)

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{last} : 0 時間から血漿中濃度定量可能最終時点までの濃度-時間曲線下面積

<審査の概略>

申請者は、TK 試験で本剤と先行バイオ医薬品の一部の比較群間において C_{max} 及び AUC_{last} に差異が認められたことについて、当該試験は採血ポイントごとに異なる個体のデータを用いていることに加え、1 採血ポイントあたりの個体数が少ないことによるばらつきのためと説明している。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、一部の比較群間で認められた差異は本剤と先行バイオ医薬品の非臨床薬物動態における差異を示唆するものではないと判断した。

(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単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験が実施された。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。なお、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の一部については、XXXXXXXXXXであったため、参考資料として提出された。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウスを用いた単回皮下投与毒性試験 (4.2.3.1.1 : 参考資料)

雌雄 Swiss マウスに本剤 0 (溶媒²)、0.1、0.3 又は 1mg/kg が単回皮下投与され、本剤投与による死亡例はみられず、その他の毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

2) ラットを用いた単回皮下投与毒性試験 (4.2.3.1.2 : 参考資料)

雌雄 Wistar ラットに本剤 0 (溶媒²)、0.18、0.6 又は 1.8mg/kg が単回皮下投与され、本剤投与による死亡例はみられず、その他の毒性学的に意義のある所見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³を踏まえ、動物種としてラットを用い、投与期間を 28 日間及び 90 日間とする反復皮下投与毒性試験が実施された。

1) ラットを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

雌雄 Wistar ラットに本剤 0 (溶媒⁴)、0.08、0.16 若しくは 0.38mg/kg、先行バイオ医薬品 0.08、0.16 若しくは 0.38mg/kg、又は生理食塩液が 1 日 1 回 28 日間反復皮下投与された。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品 0.38mg/kg 群 (各群雌 : 1/10 例) で死亡例が認められ、申請者は低血糖に起因すると判断している。その他、本剤投与に起因する毒性所見は認められなかった。

以上の結果より、本剤の無毒性量は雄で 0.38mg/kg、雌で 0.16mg/kg と判断された。

2) ラットを用いた 90 日間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.2 : 参考資料)

雌雄 Wistar ラットに本剤 0 (溶媒²)、0.03、0.07 若しくは 0.15mg/kg、又は先行バイオ医薬品 0.03、0.07 若しくは 0.15mg/kg が 1 日 1 回 90 日間反復皮下投与された。その結果、本剤投与に起因する毒性所見は認められなかった。

以上の結果より、本剤の無毒性量は 0.15mg/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ラットを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験において評価され、本剤の投与部位に特異的な刺激性は認められなかった。

² XXXXµg/mL 亜鉛、2.7mg/mL *m*-クレゾール、20µg/mL ポリソルベート 20、20mg/mL グリセリンを含有する水溶液

³ 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)

⁴ XXXXµg/mL 亜鉛、2.75mg/mL *m*-クレゾール、17mg/mL 濃グリセリンを含有する水溶液 (pH XXXX~XXXX)

<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。

インスリングル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が、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おり⁵、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。また、がん原性に関連する薬理作用として、IGF-1R に対する結合親和性及び細胞株（3T3-A31 細胞及び Saos-2 細胞）に対する細胞増殖活性の評価結果においても、本剤と先行バイオ医薬品の類似性が認められている（「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>（1）*in vitro* 試験」の項参照）。さらに、ラットを用いた 28 日間反復皮下投与毒性試験で増殖性変化は認められなかったことを踏まえると、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考えられることから、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、日本人健康成人を対象とし本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態（以下、「PK」）及び薬力学（以下、「PD」）の同等性評価を目的とした国内臨床薬理試験（FFP-112-01 試験）、並びに日本人 1 型糖尿病患者を対象とし本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性評価を目的とした国内第Ⅲ相試験（FFP-112-02 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 1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（GLARGCT ■■■■■ 試験）及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■■ 試験）の成績が提出されている（表 4）。

表 4 臨床データパッケージにおける主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン	使用製剤
評価	国内	FFP-112-01	PK 及び PD の同等性検証	健康成人	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー比較試験	キット製剤（カートリッジ）
		FFP-112-02	有効性の同等性検証、安全性の比較検討	1 型糖尿病患者	無作為化非盲検並行群間比較試験	キット製剤
参考	海外	CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■■	有効性及び安全性の比較検討		無作為化非盲検並行群間比較試験	バイアル製剤

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薬剤である。さらに、良好な血糖コントロールを実現させるために、異なる血糖降下プロファイルを有する複数の

⁵ PLoS ONE 2010 ; 5 : e9540

製剤が併用されることも多い。バイオ後続品の開発においては、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適切であると考え、患者個々に調整を要し、投与量変動する、複数製剤を併用するという上述の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、薬剤の有効性の同等性を厳密に比較する上では、グリコヘモグロビン（以下、「HbA1c」）や空腹時血糖のような一定期間の血糖コントロール状態を反映する指標を用いるよりも、薬理作用としての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。また、被験者毎の投与量の違いや併用薬による影響についても、可能な限り排除することが適切であると考え。

本剤の開発においては、本剤と先行バイオ医薬品の PK 及び PD の同等性を検証する試験（FFP-112-01 試験）、並びに HbA1c の変化量を指標として本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験（FFP-112-02 試験）が実施されている。機構は、上述の理由により、健康成人を対象とする FFP-112-01 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 PD 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た。国内第Ⅲ相試験である FFP-112-02 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。

（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 グラルギン濃度は、酵素免疫測定法（ELISA 法）による 2 種類のインスリン検出キットを用いて測定され（定量下限値 1.25µU/mL）、インスリン及びインスリン グラルギンをともに検出するキットでの測定結果からインスリンのみを検出するキットでの測定結果を差し引くことにより算出された。

抗インスリン グラルギン抗体及び抗インスリン抗体は、国内第Ⅲ相試験（FFP-112-02試験）では電気化学発光（以下、「ECL」）免疫測定法を、海外第Ⅲ相試験（CLG031/BIO012/DM/GLA/■試験）では放射免疫沈降法（以下、「RIPA 法」）を用いて測定された。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

（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>

（1）日本人健康成人を対象とした国内臨床薬理試験（5.3.4.1.1：FFP-112-01 試験<2012 年 12 月～2013 年 5 月>評価資料）

20 歳以上 40 歳以下の日本人健康成人男性（目標症例数 80 例）を対象に、本剤と先行バイオ医薬品を 30 時間グルコースクランプ施行下で単回皮下投与したときの PK 及び PD の同等性の検証、並びに安全性の比較を目的とした、無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー比較試験（休薬期間：7 日～28 日）が実施された。

用法・用量は、本剤及び先行バイオ医薬品各 0.4U/kg を単回皮下投与とされた。

無作為化された 81 例に治験薬が投与され、全例が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。そのうち、第Ⅱ期において本剤投与後のグルコースクランプ中にグルコース溶液の注入が適切に行われなかった 1 例が除かれ、80 例が PD 解析対象集団とされた。

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 30 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC₀₋₃₀」）及び最高血清中濃度（以下、「C_{max}」）、並びに本剤と先行バイオ医薬品の最小二乗平均の常用対数変換値の差 [90%信頼区間] は表 5 に示すとおりであり、予め設定された同等性許容域 (log (0.80) ~log (1.25)) の範囲内であったことから、両剤の同等性が示された。

表 5 本剤と先行バイオ医薬品の AUC₀₋₃₀ 及び C_{max} (FFP-112-01 試験：PK 解析対象集団)

	投与期	最小二乗平均の常用対数変換値*	群間差*	差の 90%信頼区間
AUC ₀₋₃₀ (μU・h/mL)	本剤 (n=81)	log (314.8112)	log (0.9520)	[log (0.9100) , log (0.9960)]
	先行バイオ医薬品 (n=81)	log (330.6756)		
C _{max} (μU/mL)	本剤 (n=81)	log (14.6260)	log (0.9590)	[log (0.9097) , log (1.0109)]
	先行バイオ医薬品 (n=81)	log (15.2514)		

* : AUC₀₋₃₀ 又は C_{max} の常用対数変換値を結果変数、投与順序、投与期及び製剤を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

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 6 及び図 1 のとおりであった。

表 6 各製剤の PK パラメータの概要 (FFP-112-01 試験：PK 解析対象集団)

投与期	C _{max} (μU/mL)	AUC ₀₋₃₀ (μU・h/mL)	AUC _{0-∞} * (μU・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} * (h)
本剤 (n=81)	15.446±5.348	328.73±94.31	567.93±256.59	12.864±5.652	19.092±16.367
先行バイオ医薬品 (n=81)	15.838±4.349	339.94±77.15	583.16±194.05	13.426±5.423	18.229±10.387

算術平均値±標準偏差

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

* : 本剤群 : n=76、先行バイオ医薬品群 : n=74

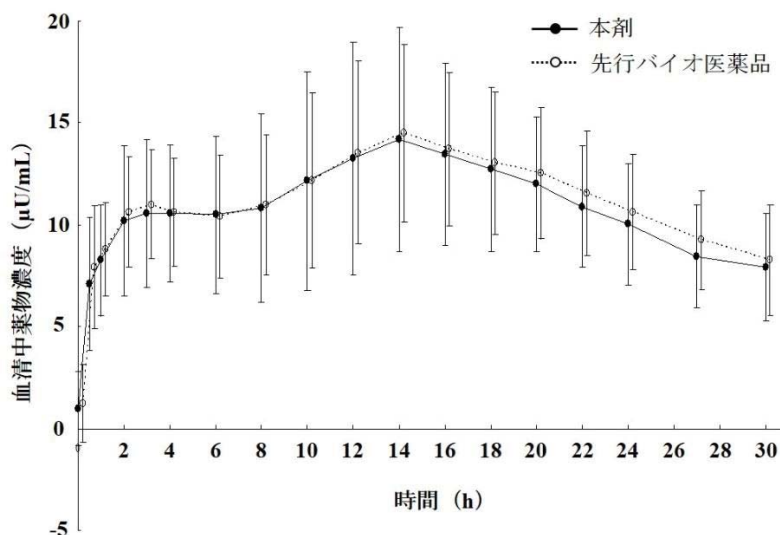


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差：PK 解析対象集団)

PD の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 30 時間までのグルコース注入速度－時間曲線下面積（以下、「AUC_{GIR 0-30}」）及び本剤と先行バイオ医薬品の最小二乗平

均の常用対数変換値の差 [95%信頼区間] は表 7 のとおりであり、予め設定された同等性許容域 (log (0.80) ~log (1.25)) の範囲内であった。

表 7 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_{GIR0-30} (FFP-112-01 試験：PD 解析対象集団)

	投与期	最小二乗平均の常用対数変換値*	群間差*	差の 95%信頼区間
AUC _{GIR 0-30} (mg/kg)	本剤 (n=80)	log (1,765.3696)	log (0.9885)	[log (0.9026) , log (1.0826)]
	先行バイオ医薬品 (n=80)	log (1,785.9104)		

* : AUC_{GIR 0-30} の常用対数変換値を結果変数、投与順序、投与期及び製剤を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

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速度の推移は表 8 及び図 2 のとおりであった。

表 8 各製剤の PD のパラメータの概要 (FFP-112-01 試験：PD 解析対象集団)

	GIR _{max} (mg/kg/min)	AUC _{GIR 0-30} (mg/kg)	T _{GIR max} (h)
本剤 (n=80)	1.992±0.934	2,025.70±1112.93	15.776±3.231
先行バイオ医薬品 (n=80)	1.963±0.776	1,998.62±924.09	16.227±3.807

算術平均値±標準偏差

GIR_{max} : 最大グルコース注入速度、T_{GIR max} : 最大グルコース注入速度到達時間

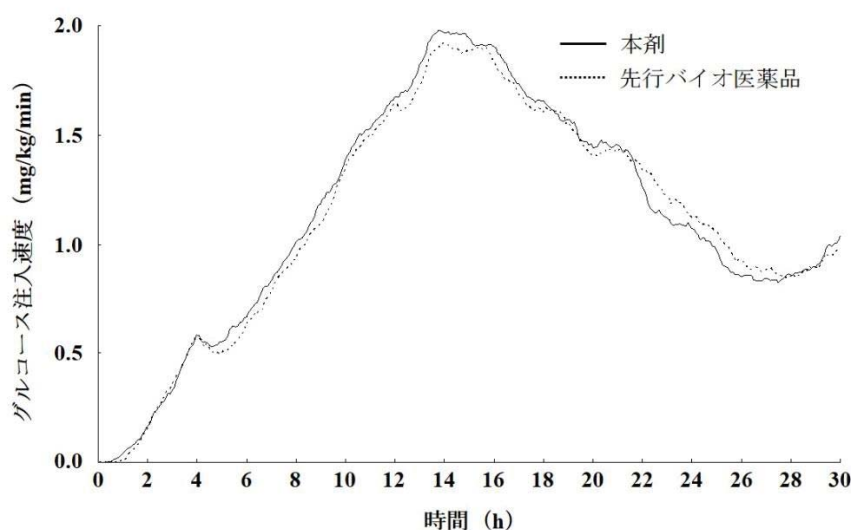


図 2 本剤及び先行バイオ医薬品のグルコース注入速度の推移 (算術平均値：PD 解析対象集団)

安全性について、有害事象は本剤投与期に 8/81 例 (9.9%) 及び先行バイオ医薬品投与期に 9/81 例 (11.1%) 認められ、認められた有害事象は血中ビリルビン増加のみであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」)、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。なお、抗薬物抗体検査は実施されていない。

(2) 1型糖尿病患者⁶を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4 : FFP-112-02 試験<2013年2月～2014年9月>評価資料)

20歳以上80歳未満の強化インスリン療法を実施している日本人1型糖尿病患者(目標症例数250例)を対象に、本剤と先行バイオ医薬品の有効性及び安全性の比較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(先行バイオ医薬品)と同一の投与量、投与時間(朝食前又は就寝前)で開始し、1日1回52週まで皮下投与することとされた。また、追加インスリンについては、試験開始前に投与されていたインスリン製剤⁷から変更せず同一の投与量を、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 6.9%未満、朝食前空腹時血糖値 80～130mg/dL及び食後2時間血糖値 80～140mg/dL)に到達できるように、調節基準に従って基礎インスリン⁸及び追加インスリン投与量⁹を調節することとされた。また、スクリーニング時のHbA1c(8.0%未満、8.0%以上)及び基礎インスリン投与時間(朝食前、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265例¹⁰のうち260例(本剤群131例、先行バイオ医薬品群129例)に治験薬が投与され、全例が最大の解析対象集団(Full Analysis Set、以下、「FAS」とされ、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±標準誤差)は、本剤群 $-0.01 \pm 0.05\%$ 、先行バイオ医薬品群 $-0.05 \pm 0.05\%$ 、群間差[95%信頼区間]は0.03[-0.10, 0.17]%であり、予め設定した同等性許容域($\pm 0.45\%$)の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の同等性が示された(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(FFP-112-02試験: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]*
本剤(n=131)	7.77±0.88	7.76±0.89	-0.01±0.54	-0.01(0.05)	0.03 [-0.10, 0.17]
先行バイオ医薬品(n=129)	7.77±0.83	7.72±0.87	-0.05±0.62	-0.05(0.05)	

単位：%、算術平均値±標準偏差、最小二乗平均(標準誤差)

LOCF：Last Observation Carried Forward

*：投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

⁶ 主な選択基準：BMIが35.0kg/m²以下、HbA1cが9.5%以下で、強化インスリン療法を24週間以上実施している20歳以上の1型糖尿病患者

⁷ インスリン アスパルト(遺伝子組換え)製剤、インスリン リスプロ(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

⁸ 基礎インスリン投与量の調節は、来院前1週間以内に測定した朝食前空腹時血糖値(連続して5日間測定した血糖値の最低値)が80mg/dL未満の場合は医師判断により減量、80～110mg/dL未満の場合は投与量変更なし、110～130mg/dL未満の場合は1単位増量、130～160mg/dL未満の場合は2単位増量、160mg/dL以上の場合は医師判断により2単位以上増量することとされた。ただし、来院1週間以上前に朝食前空腹時血糖値80mg/dL未満の日が認められた場合等、被験者の低血糖の発現等を考慮して「基礎インスリンの投与量調節アルゴリズム」に従った調節が困難である場合は、医師の判断により投与量を調節した。

⁹ 追加インスリン投与量の調節は、原則として治験薬投与8週後以降に行った(投与開始後8週間は基礎インスリンの投与量の調節を優先して行った)。来院前に測定した7点血糖自己測定値を参考に、食後2時間血糖値を80～140mg/dL未満にコントロールすることを目標にして、医師の判断により追加インスリンの投与量を調節した。

¹⁰ 5例(本剤群3例、先行バイオ医薬品群2例)は治験薬投与前に試験を中止した。

ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであった。

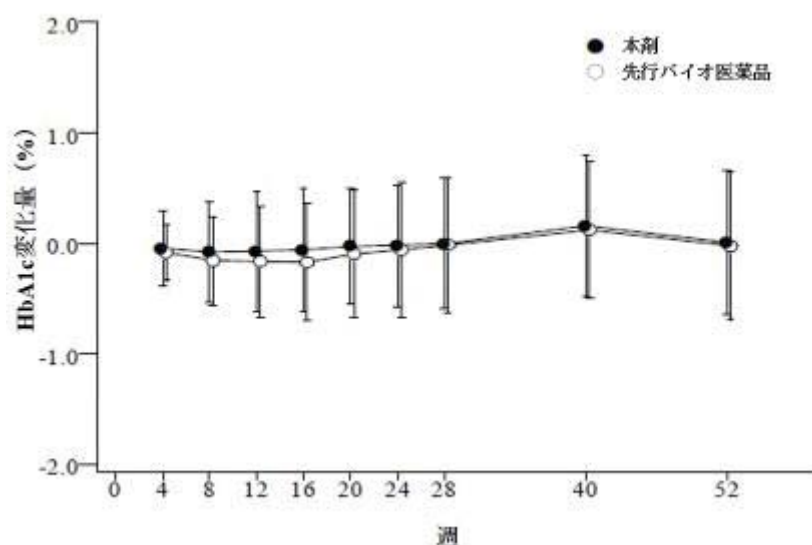


図 3 ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量の推移 (算術平均値±標準偏差 : FAS)

また、主な副次評価項目の解析結果は、表 10 のとおりであった。

表 10 主な副次評価項目の解析結果 (FFP-112-02 試験 : FAS)

評価項目		本剤 (n=131)	先行バイオ医薬品 (n=129)
朝食前空腹時血糖 (mg/dL)	ベースライン	139.68±41.42	141.61±40.51
	投与 24 週時	148.17±43.70	140.21±39.51
	投与 52 週時	139.26±37.56	135.80±33.35
基礎インスリン指示投与量 (単位/日)	投与開始時～2 週後*1	14.6±6.7	13.6±6.2
	投与 20～24 週後*2	15.4±7.4	14.0±6.3
	投与 40～52 週後*3	15.9±7.8	14.3±6.8
追加インスリン指示投与量 (単位/日)	投与開始時～2 週後*1	24.8±10.7	25.4±11.0
	投与 20～24 週後*2	24.5±10.1	24.7±10.9
	投与 40～52 週後*3	25.1±10.1	25.2±11.0
総インスリン指示投与量 (単位/日)	投与開始時～2 週後*1	39.4±15.4	38.9±15.4
	投与 20～24 週後*2	39.9±15.5	38.6±15.1
	投与 40～52 週後*3	41.0±15.8	39.5±15.5

算術平均値±標準偏差

投与 24 週時の朝食前空腹時血糖 (本剤群 : n=128、先行バイオ医薬品群 : n=124)

投与 52 週時の朝食前空腹時血糖 (本剤群 : n=127、先行バイオ医薬品群 : n=123)

*1 : 投与開始時に直近の血糖コントロールに基づき治験担当医師が指示した投与量

*2 : 投与 20 週時に直近の血糖コントロールに基づき治験担当医師が指示した投与量 (先行バイオ医薬品 : n=128)

*3 : 投与 40 週時に直近の血糖コントロールに基づき治験担当医師が指示した投与量 (本剤 : n=128、先行バイオ医薬品 : n=124)

安全性について、投与 52 週までの主な有害事象は表 11 のとおりであった。副作用は本剤群で 10/131 例 (7.6%) 及び先行バイオ医薬品群で 9/129 例 (7.0%) に認められた。

表 11 FFP-112-02 試験における投与 52 週までの主な有害事象 (2%以上*) (FAS)

事象名	本剤 (n=131)	先行バイオ医薬品 (n=129)
全有害事象	95 (72.5)	87 (67.4)
鼻咽頭炎	46 (35.1)	38 (29.5)
上気道感染	13 (9.9)	8 (6.2)
糖尿病網膜症	10 (7.6)	10 (7.8)
胃腸炎	6 (4.6)	4 (3.1)
背部痛	6 (4.6)	4 (3.1)
低血糖症	5 (3.8)	3 (2.3)
齲歯	5 (3.8)	3 (2.3)
湿疹	5 (3.8)	2 (1.6)
膀胱炎	4 (3.1)	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.1)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.1)	1 (0.8)
気管支炎	3 (2.3)	7 (5.4)
インフルエンザ	3 (2.3)	5 (3.9)
歯周炎	3 (2.3)	2 (1.6)
口腔咽頭痛	3 (2.3)	2 (1.6)
白血球数増加	3 (2.3)	2 (1.6)
腹痛	3 (2.3)	1 (0.8)
尿中血陽性	3 (2.3)	1 (0.8)
咽頭炎	2 (1.5)	3 (2.3)
挫傷	2 (1.5)	3 (2.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	4 (3.1)
結膜炎	1 (0.8)	3 (2.3)

例数 (%)

* : いずれかの投与群で 2%以上

重篤な有害事象は、本剤群で 12/131 例 (9.2%) (低血糖症 5 例、肺炎、急性腎盂腎炎、突発難聴、齲歯、胃潰瘍、大腿骨骨折及び腰椎骨折各 1 例) 及び先行バイオ医薬品群で 7/129 例 (5.4%) (低血糖症 3 例、糖尿病性ケトアシドーシス、壊疽、交通事故による損傷及び関節形成各 1 例) に認められた。重篤な副作用は、低血糖症 (本剤群 1/131 例 (0.8%)、先行バイオ医薬品群 3/129 例 (2.3%)) であったが、いずれも回復した。

試験中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品群で 1/129 例 (0.8%) (壊疽) に認められたが、回復した。なお、治験薬との因果関係は否定された。

治験期間中に、死亡は認められなかった。

抗インスリングルルギン抗体及び抗インスリン抗体の発現状況は、表 12 のとおりであった。ECL 免疫測定法によるスクリーニングアッセイで陽性と判定された検体について競合法による確認アッセイが行なわれ、阻害率が 20%以上の場合に抗薬物抗体陽性とされた。

表 12 抗薬物抗体陽性であった被験者の割合 (FFP-112-02 試験 : FAS)

		抗インスリングルルギン抗体		抗インスリン抗体	
		本剤 (n=131)	先行バイオ医薬品 (n=129)	本剤 (n=131)	先行バイオ医薬品 (n=129)
ベースライン	スクリーニングアッセイ	6/131 (4.6)	8/129 (6.2)	4/131 (3.1)	8/129 (6.2)
	確認アッセイ	0/6 (0)	1/8 (12.5)	0/4 (0)	0/8 (0)
投与 24 週時	スクリーニングアッセイ	4/128 (3.1)	8/124 (6.5)	5/128 (3.9)	6/124 (4.8)
	確認アッセイ	1/4 (25.0)	1/8 (12.5)	1/5 (20.0)	2/6 (33.3)
投与 52 週時	スクリーニングアッセイ	3/127 (2.4)	7/123 (5.7)	1/127 (0.8)	3/123 (2.4)
	確認アッセイ	0/3 (0)	0/7 (0)	0/1 (0)	0/3 (0)

陽性例数/測定実施例数 (陽性割合%)

インスリンペン型注入器 (以下、「ペン型注入器」) の不具合は本剤群で 21 件、先行バイオ医薬品群で 1 件認められ、試験期間中及び試験終了後にペン型注入器の改良が行われた (「< 審査の概略 > (3) 安全性について 7) インスリンペン型注入器に関する不具合」の項参照)。なお、不具合の各事例では不具合が発生した時点で当該治験薬の使用を中止して新しい治験薬を使用する等の措置が講じられており、ペン型注入器の不具合による有害事象及び低血糖の発現は認められなかった。

(3) 外国人 1 型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2、5.3.5.1.3 :

CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>参考資料)

18 歳以上の外国人 1 型糖尿病患者¹¹ (目標症例数 226 例) を対象に、食前のインスリン製剤併用下で本剤と先行バイオ医薬品の有効性及び安全性の比較を目的とする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 1 日 1 回就寝前、追加インスリンを 1 日 3 回食前にそれぞれ 12 週間皮下投与することとされた。なお、米国糖尿病学会による血糖コントロールの目標 (HbA1c が 7.0%未満) を達成するために、原則として空腹時血糖値及び食後 2 時間後血糖に基づき、本剤又は先行バイオ医薬品、及び追加インスリンの投与量を調節することとされた。

無作為化された 215 例 (本剤群 107 例、先行バイオ医薬品群 108 例) に治験薬が投与された。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 13 のとおりであった。副作用は本剤群 42/107 例 (39.3%) 及び先行バイオ医薬品群 45/108 例 (41.7%) に認められた。

表 13 CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験における主な有害事象 (2%以上*) (FAS)

事象名	本剤 (n=107)	先行バイオ医薬品 (n=108)
全有害事象	52(48.6)	59(54.6)
低血糖症	43(40.2)	45(41.7)
血中ブドウ糖減少	10(9.4)	13(12.0)
発熱	3(2.8)	3(2.8)
咳嗽	0	3(2.8)

例数 (%)

* : いずれかの投与群で 2%以上

¹¹ 主な選択基準 : 1 型糖尿病と診断され 1 年以上経っており、BMI が 38kg/m²以下、HbA1c が 10.5%以下の 18 歳以上の 1 型糖尿病患者

重篤な有害事象は、本剤群 1/107 例 (0.9%) (四肢膿瘍) 及び先行バイオ医薬品群 1/108 例 (0.9%) (月経過多) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。四肢膿瘍は回復し、月経過多は未回復であった。

試験中止に至った有害事象は、本剤群の 2/107 例 (1.9%) (四肢膿瘍及び皮膚病変各 1 例) に認められ、四肢膿瘍は回復、皮膚病変は未回復であった。なお、皮膚病変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、死亡は認められなかった。

抗インスリングルルギン抗体の発現状況は、表 14 のとおりであった。RIPA 法を用いたスクリーニングアッセイで陽性と判定された検体について競合法による確認アッセイが行われ、阻害率が 30%以上の場合に抗薬物抗体陽性とされた。

表 14 抗インスリングルルギン抗体陽性であった被験者の割合 (CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験 : FAS)

	本剤	先行バイオ医薬品
投与開始時	45/107 (42.1)	46/108 (42.6)
投与 12 週時	32/84 (38.1)	27/94 (28.7)

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

機構は、FFP-112-01 試験において、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有効性の同等性について

機構は、以下のように考える。

健康成人を対象とした FFP-112-01 試験において、PD の主要評価項目である $AUC_{GIR\ 0-30}$ について、本剤と先行バイオ医薬品の同等性が示された (表 7)。また、PD の副次評価項目である最大グルコース注入速度 (GIR_{max}) についても、本剤と先行バイオ医薬品の最小二乗平均値の対数変換値はそれぞれ $\log (1.8106)$ 、 $\log (1.8125)$ であり、その差 [95%信頼区間] は $\log (0.9990)$ [$\log (0.9243)$ 、 $\log (1.0797)$] であった。さらに、本剤と先行バイオ医薬品投与後のグルコース注入速度の推移が類似していたこと (図 2) も踏まえ、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。

また、1 型糖尿病患者を対象とした FFP-112-02 試験において、主要評価項目である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 変化量の同等性が示されたこと、有効性に関する副次的評価項目でいずれも類似した結果が得られていること (表 9 及び表 10) を確認した。なお、FFP-112-02 試験では、追加インスリンとしてインスリン アスパルト (遺伝子組換え) 製剤、インスリン リスプロ (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) 製剤が使用されていたが、追加インスリンの種類別の投与 24 週時の有効性に関する評価項目 (HbA1c 変化量、指示投与量、朝食前空腹時血糖) は本剤群と先行バイオ医薬品群で類似していたことから、追加インスリンの違いは有効性評価に影響していないと考えられた。また、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の推移は本剤群と先行バイオ医薬品群で類似していた (図

3)。以上より、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認められなかったことを確認した。

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、FFP-112-01 試験において PD の同等性が示されたこと、FFP-112-02 試験でもそれに矛盾しない結果が得られていることから、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。

(3) 安全性について

機構は、臨床試験における有害事象及び重要と考えられる事象（低血糖、アレルギー関連の有害事象、抗薬物抗体及び新生物）の発現状況を以下のとおり検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったことから、本剤の安全性は許容可能と判断した。また、先行バイオ医薬品と比較して本剤のペン型注入器では不具合が多く認められているが、不具合の原因が究明され、ペン型注入器の改良は適切になされたと考える。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、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る。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) 有害事象の発現頻度

健康成人を対象とした FFP-112-01 試験において、有害事象は本剤投与期に 8/81 例 (9.9%) 及び先行バイオ医薬品投与期に 9/81 例 (11.1%) 認められ、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ず、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。

1 型糖尿病を対象とした FFP-112-02 試験（52 週間投与）及び CLG031/BIO012/DM/GLA/■試験（12 週間投与）における有害事象及び副作用の発現割合は表 15 のとおりであった。

表 15 FFP-112-02 試験及び CLG031/BIO012/DM/GLA/■試験における有害事象の発現状況 (FAS)

	FFP-112-02 試験 (52 週間)		CLG031/BIO012/DM/GLA/■試験 (12 週間)	
	本剤 (n=131)	先行バイオ医薬品 (n=129)	本剤 (n=107)	先行バイオ医薬品 (n=108)
全有害事象	95 (72.5)	87 (67.4)	52 (48.6)	59 (54.6)
副作用	10 (7.6)	9 (7.0)	42 (39.3)	45 (41.7)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	12 (9.2)	7 (5.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
治験中止に至った有害事象	0	1 (0.8)	2 (1.9)	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

FFP-112-02 試験において、先行バイオ医薬品と比較して本剤で重篤な有害事象の発現例数が多いものの、いずれも回復又は軽快しており、また、重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されず副作用とされたのは低血糖症（本剤群 1/131 例 (0.8%)、先行バイオ医薬品群 3/129 例 (2.3%)）のみであったことを確認した。

CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験において、本剤群にのみ治験中止に至った有害事象 2 例（四肢膿瘍及び皮膚病変各 1 例）が認められたものの、四肢膿瘍は回復し治験薬との因果関係が否定されていること、また、皮膚病変は未回復で治験薬と多分因果関連ありとされたが中程度の有害事象であったことを確認した。

以上を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の有害事象、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安全性の観点から大きな違いは認められないと判断した。

2) 低血糖

申請者は、低血糖の発現状況について以下のように説明している。

FFP-112-02 試験の投与期間全体における低血糖のカテゴリー別の発現状況は、表 16 のとおりである。全ての低血糖¹²、重症低血糖¹³、症候性低血糖¹⁴及び無症候性低血糖¹⁵について、発現割合及び発現件数のいずれについても両投与群間に大きな違いは認められなかった。夜間低血糖¹⁶については、発現割合に両投与群間で大きな違いはみられなかったが、発現件数は先行バイオ医薬品群で多い傾向が認められた。また、被験者 1 人あたりの年間発現件数については、夜間低血糖では先行バイオ医薬品群の方が本剤群に対して有意に多かったが、その他の低血糖カテゴリーについては投与群間で差異は認められなかった。

表 16 FFP-112-02 試験における低血糖の発現状況（52 週間、FAS）

低血糖の分類	本剤 (n=131)			先行バイオ医薬品 (n=129)		
	発現例数 (%)	発現 件数	被験者 1 人あ たりの年間発 現件数 (件/年)	発現例数 (%)	発現 件数	被験者 1 人あ たりの年間発 現件数 (件/年)
全ての低血糖	124 (94.7)	5763	42.35	116 (89.9)	4708	36.63
重症低血糖	5 (3.8)	5	0.04	3 (2.3)	3	0.02
夜間低血糖	48 (36.6)	184	1.35	51 (39.5)	325	2.47
症候性低血糖	116 (88.5)	4541	33.34	113 (87.6)	3933	30.58
無症候性低血糖	77 (58.8)	1222	9.01	70 (54.3)	770	6.02

CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験の治療期において、すべての低血糖は本剤群の 43/107 例（40.2%）、先行バイオ医薬品群の 45/108 例（41.7%）に発現し、いずれの投与群にも重症低血糖は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、先行バイオ医薬品と比較して本剤で低血糖の発現リスクが高くなる懸念は認められなかったが、先行バイオ医薬品と同様に、添付文書において「低血糖」に関して注意喚起する必要があると考える。

¹² 低血糖症状を示した場合又は血糖値が 70mg/dL 以下になった場合

¹³ 自分自身での対処が不可能で、第三者による糖分摂取やグルカゴン投与等の介助を受けなければならない場合

¹⁴ 低血糖症状を伴う場合

¹⁵ 低血糖症状を伴わず、血糖値が 70mg/dL 以下の場合

¹⁶ 就寝時から起床時の間に発現した場合

機構は、臨床試験成績を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品とで低血糖の発現リスクが大きく異なることはないと考え。なお、製造販売後には、本剤投与時の低血糖の発現状況について、引き続き情報収集することが適切と考える。

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。

FFP-112-02 試験では、ショック及びアナフィラキシーは認められなかった。アナフィラキシー様症状に分類される有害事象は、本剤群で 13/131 例 (9.9%) (湿疹 5 例、腹痛 3 例、嘔吐 2 例、局所腫脹、眼充血、発疹、鼻漏及び蕁麻疹各 1 例)、先行バイオ医薬品群で 14/129 例 (10.9%) (湿疹、蕁麻疹、浮動性めまい及び不安障害各 2 例、腹痛、上腹部痛、胸痛、咳嗽、下痢、薬疹、悪心、浮腫、嘔吐及び発疹各 1 例) に認められ、いずれも重症度は軽度であった。なお、本剤群の眼充血 1 例が副作用とされた。

CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験では、ショック及びアナフィラキシーは認められなかった。アナフィラキシー様症状に分類される有害事象は、本剤群で 5/107 例 (4.7%) (錯乱状態、下痢、顔面浮腫、注射部位そう痒感、注射部位発疹及び動悸各 1 例)、先行バイオ医薬品群で 4/108 例 (3.7%) (咳嗽 3 例、下痢、悪心及び嘔吐各 1 例) に認められた。本剤群の錯乱状態、注射部位そう痒感及び注射部位発疹各 1 例、先行バイオ医薬品群の咳嗽 1 例が、副作用とされた。

FFP-112-01 試験では、アレルギー関連の有害事象は認められなかった。

機構は、アレルギー関連の有害事象について、臨床試験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異は認められていないと考える。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。

FFP-112-02 試験では、注射部位関連の有害事象は、先行バイオ医薬品群の 1/129 例 (0.8%) (注射部位硬結 1 例) にのみ認められたが、重症度は軽度で治験薬との因果関係は否定されている。

CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験では、注射部位関連の有害事象は、本剤群の 2/107 例 (1.9%) (注射部位膿瘍、注射部位そう痒感及び注射部位発疹各 1 例) に発現した。1 例では注射部位膿瘍が発現し、重症度は中等度であった。もう 1 例では注射部位そう痒感及び注射部位発疹が同時に発現し、いずれも重症度は軽度であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、後遺症なく治癒した。

FFP-112-01 試験では、注射部位関連の有害事象は認められなかった。

機構は、CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験において、本剤群のみに注射部位関連の有害事象が認められているが、これまでの先行バイオ医薬品の安全性に関する知見に対して新たな有害事象

は認められておらず、発現割合も低いことから、先行バイオ医薬品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。ただし、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と考えることから、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、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。

FFP-112-02 試験において、表 12 に示すように、両投与群ともに抗インスリングルラルギン抗体及び抗インスリン抗体陽性例数は少なく、陽性例の発現状況に大きな違いはなかった。また、いずれの確認アッセイ陽性例においても、抗体価は 1 倍以下と低かった。

有効性への影響については、確認アッセイ陽性の被験者において、インスリン指示投与量や HbA1c の明らかな増加は認められなかった。また、スクリーニングアッセイによる抗体産生の有無別の投与 52 週時 (LOCF) の HbA1c 変化量の最小二乗平均 [95%信頼区間]¹⁷は表 17 のとおりであり、スクリーニングアッセイ陽性例は少ないが、本剤群において、陽性例で陰性例に比較して HbA1c のコントロールが不良であるという傾向は認められなかった。

表 17 FFP-112-02 試験における抗体産生の有無別 (スクリーニングアッセイ) の HbA1c 変化量 (FAS、LOCF)

	抗インスリングルラルギン抗体陰性		抗インスリングルラルギン抗体陽性	
	本剤 (n=124)	先行バイオ医薬品 (n=115)	本剤 (n=7)	先行バイオ医薬品 (n=14)
最小二乗平均* [95%信頼区間]	0.03% [-0.09, 0.15]	0.01% [-0.11, 0.14]	-0.27% [-0.64, 0.09]	-0.05% [-0.30, 0.20]
	抗インスリン抗体陰性		抗インスリン抗体陽性	
	本剤 (n=124)	先行バイオ医薬品 (n=119)	本剤 (n=7)	先行バイオ医薬品 (n=10)
最小二乗平均* [95%信頼区間]	0.02% [-0.10, 0.14]	0.01% [-0.11, 0.14]	-0.04% [-0.45, 0.36]	-0.12% [-0.45, 0.21]

*: 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

安全性への影響については、確認アッセイ陽性例のうち先行バイオ医薬品群の抗インスリン抗体陽性の 1 例において、アナフィラキシー様症状に分類される有害事象として不安障害が認められたが、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。また、スクリーニングアッセイによる抗体産生の有無別の有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、陽性例と陰性例での発現状況に大きな違いはないと考えられた。

¹⁷ 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

表 18 FFP-112-02 試験における抗体産生の有無別（スクリーニングアッセイ）の有害事象の発現状況（FAS）

	抗インスリングルルギン抗体陰性		抗インスリングルルギン抗体陽性	
	本剤 (n=124)	先行バイオ医薬品 (n=115)	本剤 (n=7)	先行バイオ医薬品 (n=14)
全有害事象	93 (75.0)	78 (67.8)	2 (28.6)	9 (64.3)
副作用	10 (8.1)	8 (7.0)	0	1 (7.1)
重篤な有害事象	12 (9.7)	6 (5.2)	0	1 (7.1)
アナフィラキシー様症状に分類される有害事象	13 (10.5)	11 (9.6)	0	3 (21.4)
	抗インスリン抗体陰性		抗インスリン抗体陽性	
	本剤 (n=124)	先行バイオ医薬品 (n=119)	本剤 (n=7)	先行バイオ医薬品 (n=10)
全有害事象	92 (74.2)	80 (67.2)	3 (42.9)	7 (70.0)
副作用	10 (8.1)	8 (6.7)	0	1 (10.0)
重篤な有害事象	12 (9.7)	6 (5.0)	0	1 (10.0)
アナフィラキシー様症状に分類される有害事象	13 (10.5)	11 (9.2)	0	3 (30.0)

例数 (%)

CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験において、抗インスリングルルギン抗体の陽性例の発現状況は表14 のとおりであった。抗インスリングルルギン抗体が治験薬投与開始前に陰性で治験終了時に陽性となった被験者の割合は、本剤群10/84 例(11.9%)、先行バイオ医薬品群 11/94 例(11.7%)であり、本剤群と先行バイオ医薬品群で異ならなかった。

なお、FFP-112-02試験とCLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験とでは抗薬物抗体陽性の被験者割合が大きく異なるが、各試験で用いた抗薬物抗体の測定方法が異なることに起因するものと考えている（FFP-112-02 試験：ECL免疫測定法、CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験：RIPA 法）。

以上を踏まえ、臨床試験において、本剤投与時の抗体産生により有効性及び安全性に対し問題となる影響は認められないと考えられたが、臨床試験において十分な情報が得られているとは言えないことから、製造販売後調査等において情報収集を行う。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績から、本剤投与時の抗薬物抗体の発現状況、並びに本剤投与時の抗薬物抗体産生による有効性及び安全性への影響は先行バイオ医薬品に対し特に問題となるものではないとする申請者の見解は受入れ可能と考える。しかしながら、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について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。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、医療現場へ適切に情報提供する等の対応が必要である。

6) 新生物

申請者は、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。

FFP-112-02 試験で認められた新生物に関する有害事象は、先行バイオ薬剤群の 1/129 例 (0.8%)（皮膚乳頭腫）のみであり、治験薬との因果関係は否定された。CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験においては、新生物に関する有害事象は報告されていない。

2009年に公表された臨床研究の結果（Diabetologia 2009；52：1732-44）から、インスリングラ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ラ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。現時点では、インスリングラルギン製剤の新生物に関するリスクについて一定の見解は得られていない（Curr Drug Saf. 2013；8(1)：333-48）。しかしながら、本剤について、非臨床試験で先行バイオ医薬品と同程度の細胞増殖促進作用が認められていること、新生物が発現した場合に重大な転帰をたどる可能性があることから、本剤においても重要な潜在的リスクとして、リスク管理を行う。

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。

7) インスリンペン型注入器に関する不具合

機構は、FFP-112-02 試験において、本剤群ではペン型注入器の不具合が先行バイオ医薬品群と比較して明らかに多く認められたことから（本剤：21件/使用本数 2,989本（0.70%）、先行バイオ医薬品：1件¹⁸/使用本数 2,647本（0.04%））、申請者に対し認められた不具合の詳細とその原因及び改善策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤群で認められたペン型注入器の不具合とその原因は表 19 のとおりである。

¹⁸ 初回使用時における注射針からの液漏れ

表 19 FFP-112-02 試験において本剤群で認められたペン型注入器の不具合とその原因

ペン型注入器	不具合	発現 件数	原因
改良前 (旧ロット)	薬液がなくなる前に調節ダイヤルが回らなくなる(D)	9	ペン型注入器の組立て時にパーツの一部(A)が正しい位置に設定されなかった
	注入ボタンが固くて押しきれない及びD	1	針の目詰り又は使用方法によるもの(斜め押し)、及びペン型注入器の組立て時にパーツの一部(A)が正しい位置に設定されなかった
	調節ダイヤルが回りにくくなる及びD	1	使用方法によるもの(斜め押し)、及びペン型注入器の組立て時にパーツの一部(A)が正しい位置に設定されなかった
	残液がなくなった後も調節ダイヤルが回る(E)	1	ペン型注入器の組立て時にパーツの一部(A)が正しい位置に設定されなかった
	調節ダイヤルが回りにくくなる	1	使用方法によるもの(斜めに押しながらダイヤルを回す等)
	投与後に針を抜いた際に薬液が排出された	1	針の目詰り又は使用方法によるもの(早すぎる針抜き等)
改良後 (新ロット)	薬液がなくなる前に調節ダイヤルが動かなくなる	5	通常の注入ボタンを押す力よりも強い力がかかったためパーツの一部(B)が正しい位置から外れ、ペンの内部にゆがみが生じ、 A が針先側にずれた
	投与の最後の時点で注入ボタンが重く感じられる	1	通常の注入ボタンを押す力よりも強い力がかかったためパーツの一部(B)が正しい位置から外れた
	調整ダイヤルが回りにくくなる	1	使用方法によるもの(斜めに押しながらダイヤルを回す等)

改良前のペン型注入器(以下、「旧ロット」)で合計14件(使用本数1,707本、0.82%)の不具合が認められた。「薬液がなくなる前に調節ダイヤルが回らなくなる状態(以下、「 D 」)」及び「薬液がなくなった後も調節ダイヤルが回る状態(以下、「 E 」)」の原因は、ペン型注入器の組立て時にパーツの一部である A が正しい位置にセットされていなかったためと特定された。そのため、発生防止策として、製造工程中に A の位置を検査する工程を導入し、また、X線による全数検査を実施することとした。臨床試験中にこれらの対策を講じて製造した改良後のペン型注入器(以下、「新ロット」)に切替えたところ、新ロットを使用した被験者では D 及び E の不具合は認められなかった。

しかしながら、新ロットを使用した被験者において、合計7件(使用本数1,282本、0.55%)の不具合が認められた。そのうち、調節ダイヤルが動かなくなる不具合5件及び注入ボタンが重く感じられる不具合1件は、主要部品の F が旧ロットよりも大きいことにより、注射針の目詰まり、針の不適切な装着等で注入時に針の中を注射液が流れにくい状態になった際に、ペン型注入器の内部構造に過剰な力がかかることで「部品が変形すること(以下、「 C 」)」、及び C により A が移動する F ができ、ロックされる位置まで移動したためと考えられた。以上の原因に対する改善策として、市販予定製品の生産用ラインにおいて、製造する部品の F を旧ロットと同等又はそれ以下に管理すること、また、針の装着性を高めるためカートリッジホルダー上端からカートリッジ上端までの深さを浅くする対策を講じた。

また、旧ロット及び新ロットを使用した被験者において使用方法に起因する不具合として認められた「注入ボタンが固くて押しきれない」及び「調整ダイヤルが回りにくくなる」という不具合は、注入ボタンの角を押した際に他の部品に当たり摩擦作用が生じたことによる原因と考えら

れることから、注入ボタン等の規格を変更し、注入ボタンの角を押した際の他の部品との G を少なくする対策を講じた。さらに、使用者起因の不具合を防止するため、取扱説明書や指導用資材等にて、適切に情報提供を行う予定である。

なお、これらの対策を講じた市販予定製品の性能について、JIS T3226-1:2011 に設定されている各環境保存後の投与量精度試験及び自由落下試験、並びに ISO 11608-1:2012 に設定されている表示量の排出能力及び最終投与時の精度試験を実施し、規格に適合することを確認している。

機構は、FFP-112-02 試験において本剤群のペン型注入器の不具合は先行バイオ医薬品群と比較して明らかに多く発現したが、当該臨床試験中に原因の究明及び対策が講じられたことにより改善されたことを確認した。新ロットで発現した不具合については原因が判明しており市販予定製品では対策が取られること、性能が JIS T3226-1:2011 及び ISO 11608-1:2012 に適合することが確認されていることから、ペン型注入器の性能については許容可能と考える。しかしながら、市販予定製品の使用経験はないことから、製造販売後には患者や医療機関に対し適切な情報提供を行うだけでなく、不具合の発現状況を注視し、問題となる不具合が発現した場合は速やかに適切な対策を取る必要があると考える。

(4) 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】

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、健康成人を対象とし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 AUC_{GIR 0-30} 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、1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において本剤と先行バイオ医薬品の HbA1c 変化量を指標とする有効性評価においてもこれと齟齬のない結果が得られていること、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。

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、製造販売後調査等において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切であると考え。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。

(5) 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500例）の実施を計画している。少なくとも100例以上の1型糖尿病患者を含む糖尿病患者合計500例の患者の情報を収集することとしており、当該症例数により、重点調査項目に設定している低血糖、過敏症反応及び注射部位反応について、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可能としている。

機構は、以下のように考える。

本剤の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し、抗薬物抗体発現による副作用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（「(3) 5) 抗体について」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（5.3.4.1.1、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

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

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及び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、並びに 1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品に対し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 100 単位/mL 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 28 年 2 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名] インスリン グラルギン BS 注 100 単位/mL 「FFP」、同注キット「FFP」
[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
2] ¹⁹
[申 請 者 名] 富士フイルムファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 27 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

機構は、日本人健康成人を対象とした国内臨床薬理試験 (FFP-112-01 試験) の結果、PD の主要評価項目であるグルコース注入速度-時間曲線下面積 (AUC_{GIR}) について、本剤と先行バイオ医薬品間の最小二乗平均の常用対数変換値の差 [95%信頼区間] が同等性許容域の範囲内であることが確認できたこと、また、本剤と先行バイオ医薬品投与後のグルコース注入速度の推移も類似していたことを踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の PD の同等性は確認されたと判断した。

なお、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした FFP-112-02 試験においても、長期投与時の有効性に本剤と先行バイオ医薬品とで大きな差異がないことを確認した。

以上、FFP-112-01 試験において PD の同等性が示されたこと、FFP-112-02 試験でもそれに矛盾しない結果が得られていることから、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

FFP-112-01 試験、FFP-112-02 試験及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とした CLG031/BIO012/DM/GLA/■■■■試験における有害事象及び重要と考えられる事象 (低血糖、アレルギー関連の有害事象、抗薬物抗体及び新生物) の発現状況を検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったことから、本剤の安全性は許容可能と機構は判断し、この判断は専門委員に支持された。このほか、ペン型注入器で認められた不具合 (審査報告 (1) 「4. 臨床試験に関する資料 (ii) (iii) <審査の概略> (3) 7) インスリンペン

¹⁹ 平成 27 年 12 月 15 日付薬生審査発 1215 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。

型注入器に関する不具合」の項参照)について、専門委員より以下の意見が出された。

- 治験中に改良されたペン型注入器(新ロット)において、C や「注入ボタンが重く感じられる」及び「調整ダイヤルが回りにくくなる」という不具合が認められていることから、市販予定製品において同様の不具合を防止する必要がある。また、使用方法による不具合も認められていることから、製造販売後には患者や医療機関に対し使用方法に関して適切な情報提供を行うことが重要と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、申請者に対して、臨床試験で認められた不具合の防止策として講じた対策(審査報告(1)「4. 臨床試験に関する資料(ii)(iii)〈審査の概略〉(3)7)インスリンペン型注入器に関する不具合」の項参照)の的確性について再度確認すると共に、患者や医療機関に提供するペン型注入器の使用方法的説明文書(案)及び製造販売後において不具合が生じた際の対応策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

改良前のペン型注入器(旧ロット)で認められた D 及び E について、発生防止策として X 線による全数検査を実施した新ロットでは、臨床試験において D 及び E の発生は認められておらず、市販予定製品でも同様の対策をとる予定である。

新ロットで認められた「調節ダイヤルが動かなくなる状態」及び「注入ボタンが重く感じられる状態」の不具合の原因である C の改善策として、製造する部品の F を旧ロットと同等又はそれ以下に管理するとともに、針の装着性を高めるためカートリッジホルダーとカートリッジ間を浅くする改良を講じた。針の目詰まり等で注入時に針の中を注射液が流れにくい状態を想定した高速注入条件において C 発生時の注入力と比較した結果、市販予定製品では新ロットと比較して有意に高値を示したことから、市販予定製品では旧ロットと同様に C が起きにくくなることを確認した。

また、旧ロット及び新ロットで認められた「注入ボタンが固くて押しきれない」及び「調整ダイヤルが回りにくくなる」という不具合への対応策として注入ボタン等の規格を変更し、他部品との G が減少したことを確認している。市販予定製品を用いて注入ボタンを斜め押しする試験も実施したが、引っかかる又は押し切れない事象は認められなかった。なお、使用者起因の不具合を防止するため、取扱説明書や指導用資材等にて、使用方法に関する適切な情報提供を行う予定である。

以上の原因究明及び対策を講じたことにより、市販予定製品においては、臨床試験で認められた不具合と同様な事例は発生しないと考える。なお、本邦での市販予定製品と同一のペン型注入器の製剤が既にインドにおいて市販され、平成 27 年 11 月 30 日時点において、53,819 本が流通しているが、ペン型注入器の不具合は報告されていないことを確認している。

製造販売後対策としては、不具合が生じた際には速やかに医師に申し出るよう患者に周知すること、その後患者に対して適切な対応をとれるようにすること、患者から医療機関又は薬局に上げられた不具合情報を速やかに収集し随時必要な対応(情報提供、製品の改良等)を行う体制を構築する。

機構は、臨床試験で認められた不具合に対する原因の究明及び再発防止策が適切に講じられて

いること、患者や医療機関に対してペン型注入器の使用方法に関する適切な情報提供がなされること、また、不具合が生じた際には適切な対応を行う体制が構築されることを確認し、ペン型注入器について臨床使用上問題ないと判断した。

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。

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

申請者から提示された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とする機構の判断は、専門委員から支持された。

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 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
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査* 	<ul style="list-style-type: none"> 患者用注意文書の作成及び提供

*：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	インスリン療法が適応となる糖尿病患者に対し、製造販売後の使用実態下において、本剤の長期投与時の安全性に関する情報を収集する
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	500例（1型糖尿病患者100例以上を含む糖尿病患者）
重点調査項目	低血糖、過敏症反応、注射部位反応

5. 製剤の有効期間について

継続中であったキット製剤の長期保存試験について、36 カ月までの試験成績が提出された。

申請者は、キット製剤 3 ロットにおいて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ことから、キット製剤の有効期間は、遮光下、2～8℃で保存するとき 36 カ月とすると説明した。

機構は、設定されたキット製剤の貯法及び有効期間を了承した。

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。