フィアスプ注フレックスタッチ
フィアスプ注ペンフィル
フィアスプ注 100 単位/mL

2.4 非臨床試験の概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語一覧 4
2.4.1 非臨床試験計画概要 6
2.4.2 薬理試験 9
2.4.3 薬物動態試験 10
2.4.3.1 吸収／薬物動態 10
2.4.3.2 ニコチン酸アミドによるインスリン アスパルトの初期吸収メカニズム 11
2.4.3.3 Faster aspart の薬物動態の要約 14
2.4.4 毒性試験 15
2.4.4.1 局所刺激性 15
2.4.4.2 不純物 15
2.4.4.3 インスリン アスパルトの文献調査 16
2.4.5 概要及び総括 17
参考文献 19

図目次

ページ

図 2.4-1 LYD ブタにおける faster aspart 及びノボラピッド®注の PK/PD プロファイル 10
図 2.4-2 [redacted]存在下における透過係数（P_{app}）に対するニコチン酸アミドの効果（平均±SEM、左図）、ならびに[redacted]存在下及び[redacted]非存在下におけるインスリン アスパルトのモノマー画分に対するニコチン酸アミドの効果（平均±95%信頼区間、右図） 12
図 2.4-3 前収縮させた単離ブタ皮下動脈の血管弛緩に対し段階的に用量を増加させたニコチン酸アミドの効果 12
図 2.4-4 濃度の異なるニコチン酸アミドをブタに皮内投与後の LASCA を用いた皮膚血液灌流 $AUC_{0\text{-}15min}$ 13
図 2.4-5 皮下投与後のベースライン補正した皮膚血液灌流量（平均±SEM、左図）ならびに 6.5 分時点でのニコチン酸アミド及び生理食塩水の灌流量比較（平均±SD、右図） 14

表目次

ページ

表 2.4-1 Faster aspart 及びノボラピッド®注の製剤組成 7
表 2.4-2 Faster aspart に関する非臨床試験の概要 8
表 2.4-3 非臨床局所刺激性試験の概要 15

略語一覧

AUC	:	area under the concentration-time curve（濃度－時間推移曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}15min}$		Area under the curve from 0 to 15 minutes（0～15 分時の濃度－時間推移曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}60min}$		Area under the curve from 0 to 60 minutes（0～60 分時の濃度－時間推移曲線下面積）
AUC_{inf}	:	Area under the curve to infinity（濃度－時間推移曲線下面積）
*溶出物A	:	[redacted]
*溶出物A誘導体		[redacted]
*溶出物B	:	[redacted]
BSA	:	Body surface a ea（体表面積）
C_{max}	:	Maximal concentration（最高血中濃度）
CSII	:	Continuous subcutaneous insulin infusion（持続皮下インスリン注入療法）
FIA	:	Early formulation in development of fast-acting insulin aspart e.g. FIA (A)（Fast-acting insulin aspart の開発初期段階の略号）
GLP	:	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
HCl	:	Hydrochloride（塩酸塩）
HDMEC	:	Human Dermal Microvascular Endothelial Cells（ヒト皮膚微小血管内皮細胞）
i.a.	:	Intra-arterial（動脈内）
Iasp	:	Insulin aspart（インスリン アスパルト）
ICH	:	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
i.d.	:	Intra-dermal（皮内）
i.m.	:	Intra-muscular（筋肉内）
i.v.	:	Intravenous（静脈内）
JP	:	Japanese Pharmacopoeia（日本薬局方）
LASCA	:	Laser Speckle Contrast analysis（レーザースペックルコントラスト解析）
LLOQ	:	Lower limit of quantification（定量下限未満）
LYD	:	Landrace x Yorkshire x Duroc（ランドレース・ヨークシャー・デュロック種）
LOCI	:	Luminescent Oxygen Channelling Immunoassay（蛍光酸素チャネリング免疫測定法）
NaCl	:	Sodium chloride（塩化ナトリウム）
NDA	:	New Drug Application（新薬の承認申請）
NOAEL	:	No Observed Adverse Effect level（無毒性量）
NOEL	:	No Observed Effect Level（無影響量）
OECD	:	Organisation for Economic Co-operation and Development（経済協力開発機構）
P_{app}	:	Apparent permeability（みかけの透過係数）
PD	:	Pharmacodynamic（薬力学的作用）
PDE	:	Permissible daily exposure（許容一日曝露量）

*新薬承認情報提供時に置き換え

P-glucose	:	Plasma glucose（血漿中グルコース）
PK	:	Pharmacokinetic（薬物動態）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
s.c.	:	Subcutaneous（皮下）
SD	:	Standard deviation（標準偏差）
SEM	:	Standard error of the mean（標準誤差）
SPF	:	Specific pathogen-free（特定病原体不在）
T_{max}	:	Time at maximal concentration（最高血中濃度到達時間）
TTC	:	Threshold of Toxicological Concern（毒性学的懸念の閾値）
U	:	Units（単位）
US	:	United States of America（米国）
^{133}Xe	:	Xenon 133

本 Module 中では、本剤（治験成分記号：NN1218）は faster aspart (fast-acting insulin aspart)と記載する。

2.4.1　非臨床試験計画概要

Fast-acting insulin aspart（以下、faster aspart）は、既承認の超速効型インスリンアナログのノボラピッド®注と同じ有効成分であるインスリン アスパルト（遺伝子組換え）を含有し、ノボラピッド®注と比較して血糖降下作用がより早く発現する Bolus インスリンとして開発した製剤である。ノボラピッド®注は 2001 年に販売され、2009 年 10 月に再審査期間を終了している。現在、ノボラピッド®注は 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者におけるインスリン療法で広く使用されている製剤である。したがって、ノボラピッド®注の有効性及び安全性プロファイルは、豊富な市販後の使用経験及び臨床試験データから十分に確立されている。

Faster aspart は、現在利用可能な治療法と比較して、食事時のより生理的なインスリン分泌パターンを模倣することを目指して開発したものである。Faster aspart は、インスリン作用の発現がより速くなるようノボラピッド®注の処方を変更した製剤であり、このため薬剤学的特性がノボラピッド®注と異なる。Faster aspart は無色澄明の溶液であり、糖尿病治療において Basal インスリンと併用する Basal-Bolus 療法に用いる製剤として開発した。さらにバイアル製剤はインスリンポンプを用いた持続皮下インスリン注入（CSII）療法に用いることができ、また必要に応じて、医療従事者が静脈内投与することも可能である。

Faster aspart 及びノボラピッド®注の製剤組成を表 2.4-1 に示す。ノボラピッド®注と比較して、faster aspart には 2 種類の添加剤〔L-アルギニン塩酸塩（アミノ酸）及びニコチン酸アミド（ナイアシンアミド又はビタミン B_3 としても知られる）〕が追加されている。Faster aspart の処方にニコチン酸アミドを添加することで、皮下投与後のインスリン アスパルトの初期吸収が促進し、ノボラピッド®注と比較して速やかな血糖降下作用がもたらされる。L-アルギニン塩酸塩を添加することで、faster aspart 処方の安定化が図られている。さらに、faster aspart では塩化亜鉛から酢酸亜鉛へ変更されており、pH が 7.4 から 7.1 へわずかに低下している。その他の添加剤は、Faster aspart とノボラピッド®注で同一のものを使用している。Faster aspart に含まれるニコチン酸アミド及び L-アルギニンは医薬品添加物として使用実績があり、日本薬局方にも収載されており、faster aspart 処方中の各含有量は日本における既承認製剤での最大使用量の範囲内である。

表 2.4-1　　Faster aspart 及びノボラピッド®注の製剤組成

Ingredients	**Faster Aspart**	**NovoRapid®**	**Function of ingredient**
Insulin aspart	100 U/mL (600 nmol/mL)	100 U/mL (600 nmol/mL)	Drug substance
Zinc	19.6 µg/mL[1)]	19.6 µg/mL[2)]	Stabilising agent
Phenol	1.50 mg/mL	1.50 mg/mL	Preservative
Metacresol	1.72 mg/mL	1.72 mg/mL	Preservative
Glycerol	3.3 mg/mL	16 mg/mL	Tonicity agent
Sodium chloride	-	0.58 mg/mL	Tonicity agent
Disodium phosphate dihydrate	0.53 mg/mL	1.25 mg/mL	Buffer
Arginine (as L-arginine HCl)	3.48 mg/mL	-	Stabilising agent
Nicotinamide	20.76 mg/mL	-	Absorption modifier
Sodium hydroxide	q.s.	q.s.	pH adjustment
Hydrochloric acid	q.s.	q.s.	pH adjustment
pH	7.1	7.4	n.a.

1) Added as zinc acetate
2) Added as zinc chloride
n.a: Not applicable

非臨床試験戦略

Faster aspart はインスリン アスパルトを含有する製剤であることから、faster aspart の非臨床プログラムは、薬物動態／薬力学的作用（PK/PD）試験、インスリン アスパルトの初期吸収促進に関する一連の作用機序解明試験及び局所刺激性試験に重点を置いた。さらに、容器及び施栓系からの溶出物の安全性評価及びインスリン アスパルト製剤の製造販売承認後、査読付き雑誌に掲載されたインスリン アスパルトの非臨床試験の文献調査を実施した。インスリン アスパルトの毒性プロファイルに関しては、ノボラピッド®注の初回承認申請時の添付資料概要（Module 1.13.01）を参照のこと。

表 2.4-2　Faster aspart に関する非臨床試験の概要

Discipline	Type of study	Formulation	Route of administration	Species	Study ID	Document category (Evaluation/ Reference)*
Pharmacology						
Primary pharmacodyanmics	PK/PD study of faster aspart (non-GLP)	Faster aspart, NovoRapid®	s.c.	Pig	[redacted]	Evaluation
Pharmacokinetics						
Absorption	PK/PD study of faster aspart (non-GLP)	Faster aspart, NovoRapid®	s.c.	Pig	[redacted]	Evaluation
Other	Absorption of insulin aspart across capillary endothelial monolayers (non-GLP)	Various vehicles with and without nicotinamide and insulin aspart	*in vitro*	HDMEC**	[redacted]	Reference
	Studies of ^{133}Xe washout (non-GLP)	Faster aspart, NovoRapid® vehicle with nicotinamide	s.c.	Pig	[redacted]	Reference
	Effect of nicotinamide on vasorelaxation of isolated porcine subcutaneous arteries (non-GLP)	Various vehicles with nicotinamide	*Ex vivo*	Isolated Porcine Subcutaneous Arteries	[redacted]	Reference
	Skin blood perfusion after intra dermal injection of nicotinamide formulations (non-GLP)	Various vehicles with nicotinamide	i.d.	Pig	[redacted]	Reference
	Subcutaneous blood flow after subcutaneous injection of nicotinamide formulation (non-GLP)	Various vehicles with nicotinamide	s.c.	Pig	304585	Reference
Toxicology						
Local tolerance	Single- & multiple-dose local tolerance (GLP)	Faster aspart	s.c.	Rat	212251	Evaluation
	Single dose local tolerance (GLP)	Faster aspart	i.a., i.m., and i.v.	Rabbit	212147	Evaluation
	Single dose local tolerance (GLP)	FIA (A, B, C, D)***	s.c.	Minipig	209322	Reference

* ”Evaluation” is based on the pivotal study performed with faster aspart. ”Reference” is based on the study performed without faster aspart or on the explonatory study.

** HDMEC: human dermal microvascular endothelial cells.

*** FIA (A, B, C and D) contains [redacted] mg/mL L-arginine and [redacted] mg/mL nicotinamide. Faster aspart contains 3.48 mg/mL L-arginine and 20.8 mg/L nicotinamide.

単回及び反復皮下投与後、ならびに単回動脈内（i.a.）、筋肉内（i.m.）及び静脈内（i.v.）投与後の局所刺激性を検討した。単回皮下投与後の局所刺激性はラット及びブタを用いて実施した。ラットは低血糖を起こすことなく高用量のインスリンを反復投与可能であることから、faster aspart の臨床用量、濃度及び容量を投与可能な反復投与試験の試験動物種として選択した。

ウサギは耳介静脈及び耳介動脈の取り扱いが容易であることから、動脈内、筋肉内及び静脈内投与後の局所刺激性の検討にはウサギを使用した。いずれの局所刺激性試験も OECD の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）に準拠して行った。

Faster aspart の開発過程では、臨床的有効性及び製剤安定性のバランスを最適化する目的で、複数の処方を用いて非臨床試験を実施した。開発初期段階には種々の処方を用いたことから、初期の処方の略号である FIA の後ろに続く括弧内のアルファベット〔例：FIA（A）〕により処方の違いを示している。臨床開発用に選択された最終処方は FIA（Q）であり、以降、faster aspart と記載する。ブタでの局所刺激性試験は最終処方（faster aspart）では実施していないことから、faster aspart を用いて実施された試験及び開発初期における複数の処方をブタに反復皮下投与した局所刺激性試験を本承認申請の非臨床試験資料とした。

2.4.2　薬理試験

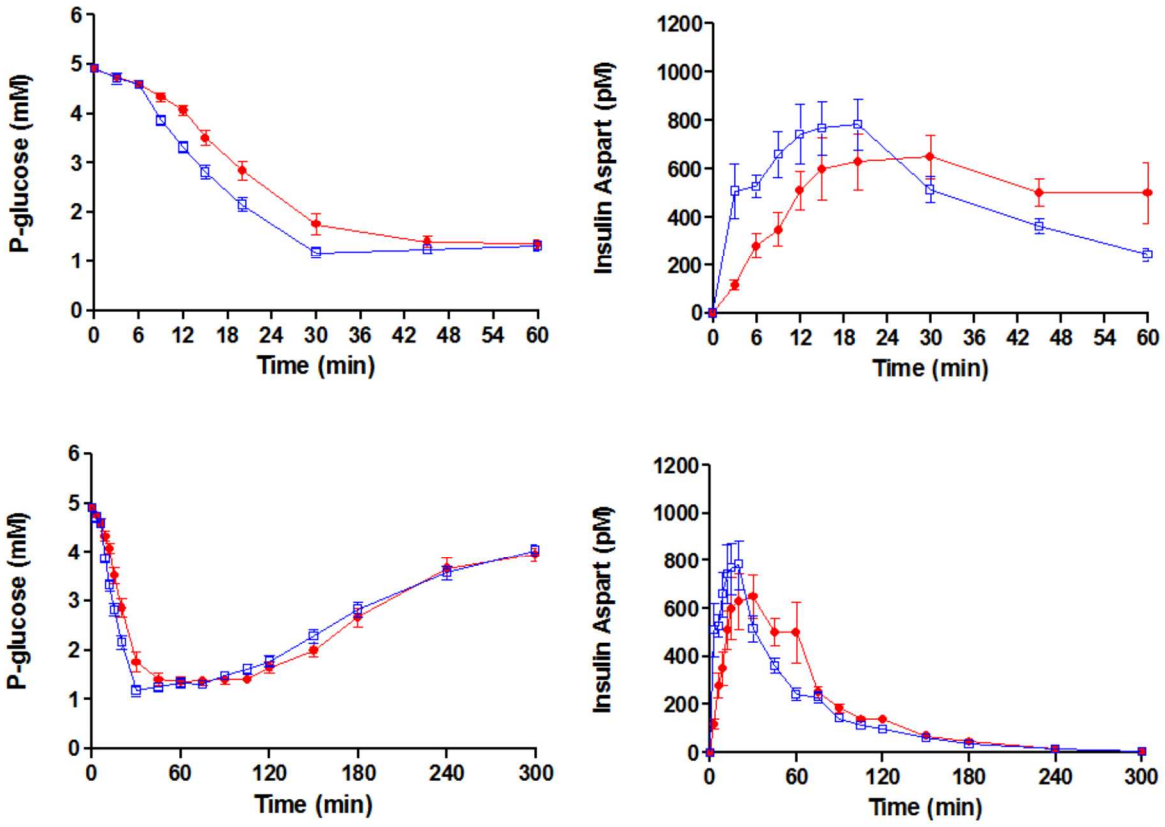
インスリン アスパルトの生理作用及び薬理作用は十分に確立されており、ヒトインスリンと同様であることが示されている。Faster aspart に関しては、ノボラピッド®注と比較して皮下からのインスリン アスパルトの初期吸収の促進が認められている。吸収後のインスリン アスパルトは、インスリン受容体に対して、インスリンと同様かつ既知の薬力学的作用を有する。

ブタを用いた faster aspart の PK/PD 試験を実施し、血漿中グルコース濃度を測定した（Module 2.6.2.2、2.6.4.3 及び Table 2.6.5.3.A、[redacted]、2.4.3 を参照）。Faster aspart では、ノボラピッド®注と比較して投与後 9～30 分に血漿中グルコース濃度のより急速かつ明らかな低下が認められた（図 2.4-1、左図）ことから、faster aspart の血糖プロファイルは、初期の血糖降下作用の発現がみられ、インスリン アスパルトの初期吸収の促進を反映するものであった。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　　吸収／薬物動態

LYD（ランドレース・ヨークシャー・デュロック種）ブタに皮下投与時の faster aspart の PK/PD プロファイルを、ノボラピッド®注と比較した（Module 2.6.2.2、2.6.4.3 及び Table 2.6.5.3.A、[redacted]）。Faster aspart 及びノボラピッド®注におけるインスリン アスパルトの PK/PD プロファイルを図 2.4-1 に示す。Faster aspart 投与後のインスリン アスパルト $AUC_{0\text{-}15min}/AUC_{0\text{-}60min}$ 比は、ノボラピッド®注と比較して統計学的有意に増加し、インスリン アスパルトの初期吸収の有意な促進が示された。インスリン アスパルトの $AUC_{0\text{-}15min}/AUC_{0\text{-}60min}$ 比は、faster aspart では 27%、ノボラピッド®注では 15%であった（$p<0.001$、分散分析）。Faster aspart 中のインスリン アスパルトの初期吸収の促進と一致して、図 2.4-1 に示すように、急速かつ明らかな血漿中グルコースの減少が認められた。インスリン アスパルトの総 AUC_{inf} は faster aspart とノボラピッド®注とで同様であった。



Upper two panels show the first hour after injection, while the lower panels show the full 5-hour profiles (mean±SEM; n=2x8)
Faster Aspart, ● NovoRapid®

図 2.4-1　　LYD ブタにおける faster aspart 及びノボラピッド®注の PK/PD プロファイル

2.4.3.2 ニコチン酸アミドによるインスリン アスパルトの初期吸収メカニズム

ニコチン酸アミドがインスリン アスパルトの初期吸収を促進させるメカニズムについて、各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で探索的に検討した（Module 2.6.4.8）。

ヒト皮膚微小管上皮細胞（HDMEC）単層を用いた *in vitro* 試験の結果、皮下投与後、ニコチン酸アミドがインスリン アスパルトのモノマーへの解離を促進し、内皮を介して透過速度を速めるものと推測された（図 2.4-2、Table 2.6.5.16.A、[redacted]）。投与部位での血液灌流に対するニコチン酸アミドの直接作用に関連して[1]、複数の *ex vivo* 及び *in vivo* 試験を実施した。ブタ皮下動脈を用いた *ex vivo* 試験の結果、皮下投与後にニコチン酸アミドが前収縮させた皮下動脈の血管弛緩を増加させることが示唆された（図 2.4-3、Table 2.6.5.16.C、[redacted]）。ブタを用いた各種 *in vivo* 試験のうち、^{133}Xe ウォッシュアウト（局所での皮下血流量マーカー）を用いた検討では、ニコチン酸アミド単独の効果は統計学的に有意ではなかった（Table 2.6.5.16.B、[redacted]）が、ニコチン酸アミドを皮内投与後にレーザースペックルコントラスト解析法（LASCA、皮膚血液灌流マーカー）を用いた検討では、ニコチン酸アミド濃度が 100 mmol/L 以上の時、局所的な皮膚血液灌流量が生理食塩水と比較して有意に増加した（図 2.4-4、Table 2.6.5.16.D、[redacted]）。レーザードップラー測定法（局所での血液灌流量推定法）を用いた検討では、ニコチン酸アミドの皮下投与部位での局所的な血液灌流量が、生理食塩水と比較して有意に増加した（図 2.4-5、Table 2.6.5.16.E、304585）。^{133}Xe ウォッシュアウトによる検討と、LASCA 及びレーザードップラー測定法による検討では異なる結果が得られたが、これはそれぞれの測定法で局所的な血液灌流量の変化に対する検出感度が異なること、ならびに、ニコチン酸アミドとプロスタグランジン（陽性対照）では作用の持続時間や作用の空間的分布が異なることに関連するものと考えられる。

以上の結果より、ニコチン酸アミドはインスリン アスパルトのモノマーへの解離を促進し、投与部位において局所的な血流量の増加をもたらし、このことが faster aspart 投与後のインスリン アスパルトの初期の吸収が速くなることに寄与する可能性が示唆された。

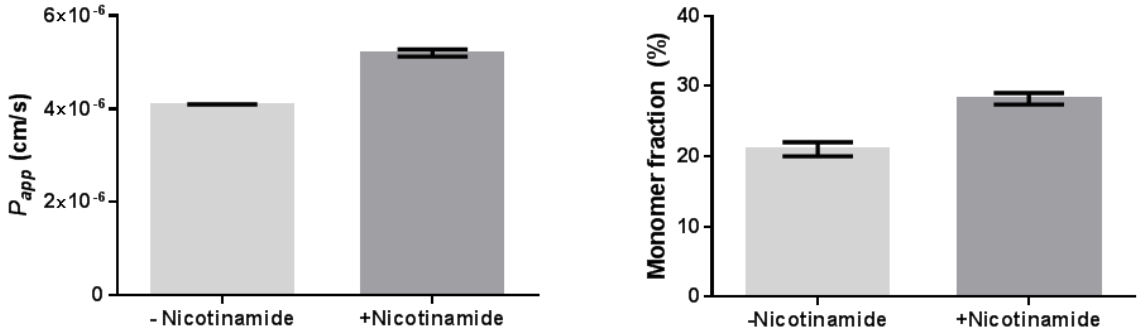
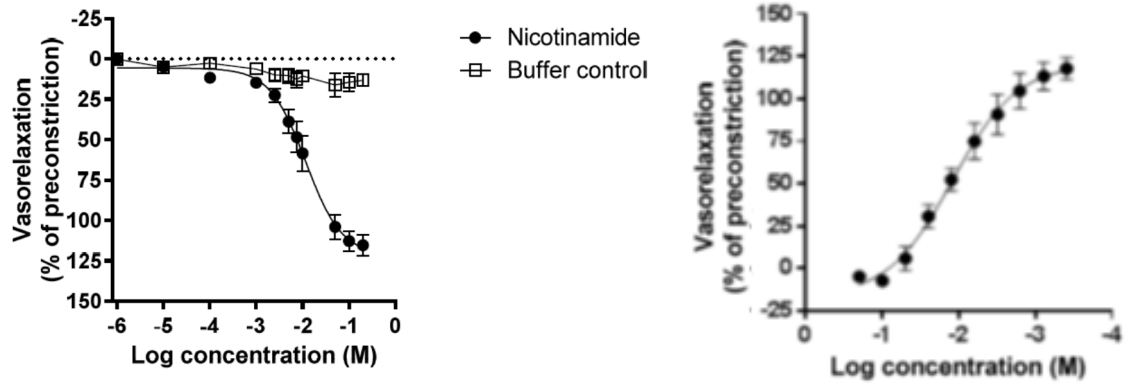
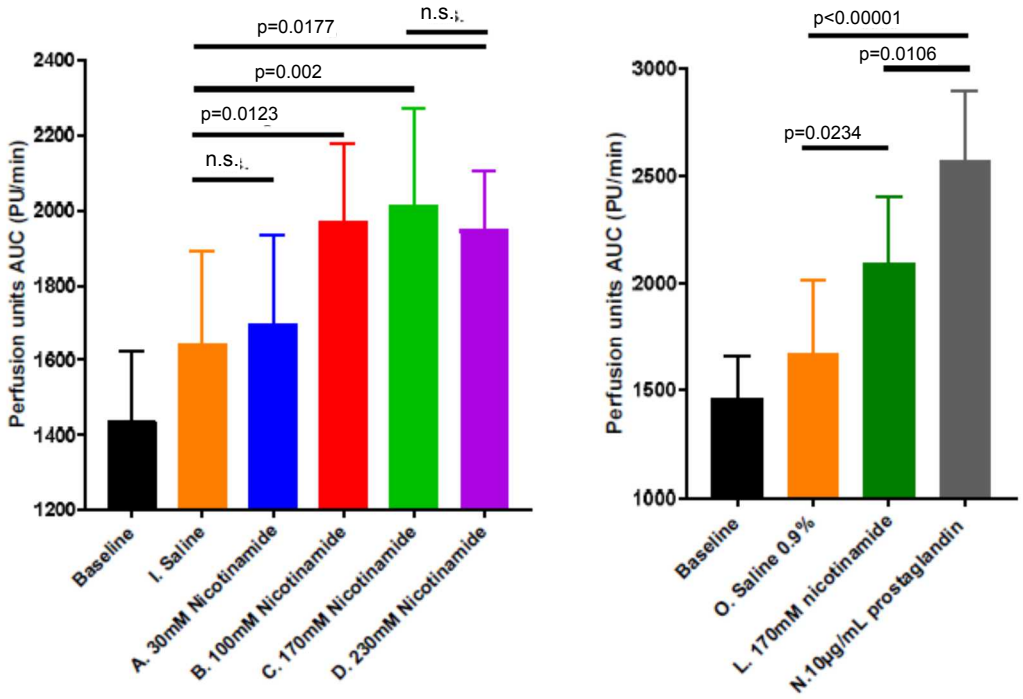


図 2.4-2　[redacted]存在下における透過係数（P_{app}）に対するニコチン酸アミドの効果（平均±SEM、左図）、ならびに[redacted]存在下及び[redacted]非存在下におけるインスリン アスパルトのモノマー画分に対するニコチン酸アミドの効果（平均±95%信頼区間、右図）



Left: Effect on vasorelaxation of nicotinamide by cumulatively increasing doses, mean ±SEM for 6 animals (nicotinamide) or 5 animals (buffer control).
Right: Reverse log concentration-vasorelaxation curve for nicotinamide. Adding the highest dose of nicotinamide to the vessels and then stepwise decreasing the nicotinamide dose. Data are mean ±SEM for 4 animals.
M: mol/L

図 2.4-3　前収縮させた単離ブタ皮下動脈の血管弛緩に対し段階的に用量を増加させたニコチン酸アミドの効果

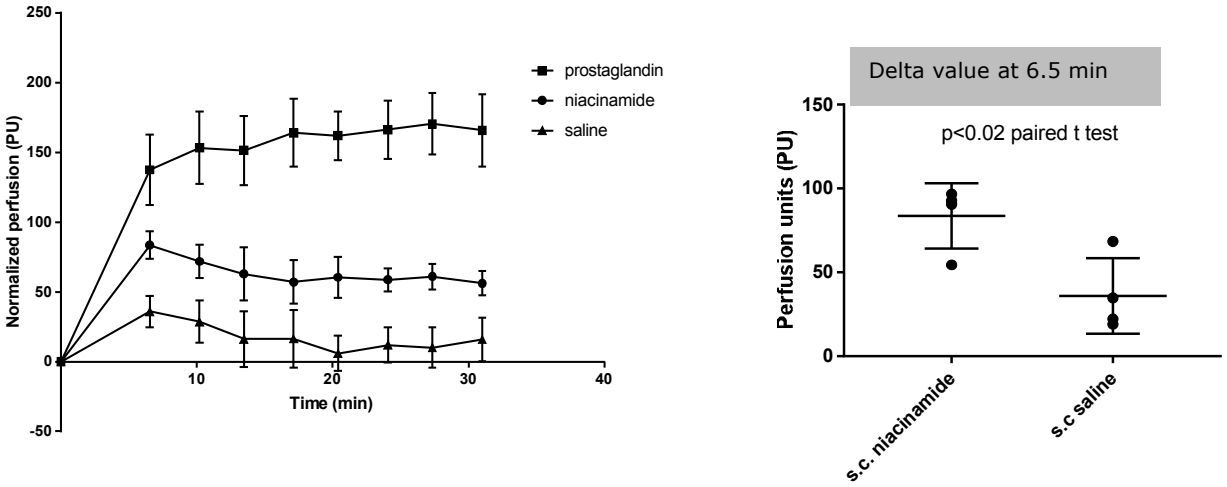


Left: Skin blood perfusion $AUC_{0\text{-}15min}$ (mean±SE) following i.d. injection of different concentrations of nicotinamide and saline (0.9% NaCl, negative control)

Right: Skin blood perfusion $AUC_{0\text{-}15min}$ (mean±SE) following i.d. injection of 170 mmol/L nicotinamide 10 µg/mL prostaglandin (positive control) and saline (0.9% NaCl, negative control)

n.s. Not significant

図 2.4-4　　濃度の異なるニコチン酸アミドをブタに皮内投与後の LASCA を用いた皮膚血液灌流 $AUC_{0\text{-}15min}$



niacinamide (nicotinamide): [redacted] mmol/L , saline: 0.9% NaCl (negative control), prostaglandin: 1 µg/mL (positive control)

図 2.4-5　　皮下投与後のベースライン補正した皮膚血液灌流量（平均±SEM、左図）ならびに 6.5 分時点でのニコチン酸アミド及び生理食塩水の灌流量比較（平均±SD、右図）

2.4.3.3　　Faster aspart の薬物動態の要約

結論として、インスリン アスパルトの初期吸収が促進し、その差はノボラピッド®注に比べて有意であった。メカニズム試験の結果から、ニコチン酸アミドが、皮下投与後速やかに吸収可能なインスリン アスパルトモノマーへの解離を促進させると考えられる。さらに、投与部位におけるニコチン酸アミドによる局所かつ一過性の血液灌流量の増加も、インスリン アスパルトの初期の吸収が速くなることに寄与する可能性が示唆された。

2.4.4 毒性試験

Faster aspart はインスリン アスパルトを含有する処方であることから、faster aspart の非臨床安全性評価は、（1）局所刺激性試験及び（2）容器及び施栓系からの溶出物の安全性評価に基づき実施した。さらに、ノボラピッド®注の上市以降、査読付き雑誌に掲載されたインスリン アスパルトの非臨床試験の文献調査を実施した。インスリン アスパルトの毒性プロファイルに関しては、ノボラピッド®注の初回承認申請時の添付資料概要（Module 1.13.01）を参照のこと。

2.4.4.1 局所刺激性

Faster aspart の非臨床局所刺激性試験の概要を表 2.4-3 に示す（Module 2.6.6.7）。いずれの試験も OECD の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）に準拠して行った。

表 2.4-3 非臨床局所刺激性試験の概要

Study Type	Species	Routes of Administration	Formulation	Study ID
Single- & multiple-dose local tolerance	Rat	s.c.	Faster Aspart	212251
Single dose local tolerance	Rabbit	i.a., i.m., and i.v.	Faster Aspart	212147
Single dose local tolerance	Minipig	s.c.	FIA (A, B, C, D)*	209322

*FIA (A, B, C and D) contains [redacted] mg/mL L-arginine and [redacted] mg/mL nicotinamide. Faster aspart contains 3.48 mg/mL L-arginine and 20.8 mg/L nicotinamide.

Faster aspart をラットに 1 日 1 回、4 週間皮下投与し、その後 2 週間の回復期間を設けて単回及び反復皮下投与後の局所刺激性を評価した。さらに、単回皮下投与後の局所刺激性について、異なる濃度の L-アルギニン及びニコチン酸アミドを用いてミニブタで評価した。FIA（A、B、C 及び D）投与、又は faster aspart と市販のインスリン アスパルト製剤であるノボラピッド®注投与を比較した場合、これら 2 試験で認められた組織反応は同様であった。Faster aspart を動脈内、筋肉内及び静脈内に単回投与後の局所刺激性をウサギで評価した。Faster aspart を動脈内、筋肉内又は静脈内に単回投与後に認められた局所組織反応は、対照群（0.9%NaCl 溶液を投与）と比較した場合、反応特性及び重症度は同等であった。

2.4.4.2 不純物

容器及び施栓系からの溶出物について毒性評価を実施した（Module 2.6.6.8.6）。Faster aspart 処方の容器及び施栓系は、10 mL ガラス製バイアル及び施栓系としてのラミネートラバーディスク、又は 3 mL ガラス製カートリッジ及び施栓系としてのラミネートラバーディスク及びラバープランジャーのいずれかにより構成される。長期保存（5°C で 29 箇月保存）後に引き続いて実施した製品使用時の保存（30°C で 4 週間）において、2 種類の有機溶出物、すなわち *溶出物A な

らびに　　*溶出物A　　*溶出物A誘導体　　と[redacted]との反応性物質である　　*溶出物B　　が認められた。これら溶出物がヒトに曝露される量の上限を算出するため、重度のインスリン抵抗性によりインスリン アスパルトを 200 単位／日投与するような患者を想定した。*溶出物Aの曝露比は ICH Q3C[2]で概要が示された許容一日曝露量（PDE）として算出した。*溶出物Aの PDE（2.5 mg/人/日）は*溶出物Aのラット生殖発生毒性試験における無毒性量（NOAEL）である 25 mg/kg/日に基づいている。この NOAEL はがん原性評価を含め、確認された NOAEL の中で最も低い値であった。Faster aspart 200 単位を使用した場合の*溶出物Aの臨床での曝露レベル　は 10 mL バイアル及び 3 mL カートリッジ共に算出された PDE と比較して 12,500 分の 1 未満であった。　*溶出物B　　に関しては、科学文献を調査したものの毒性データを見つけることができなかったことから、ICH M7[3]で設定された毒性学的懸念の閾値（TTC、1.5 µg/人/日）を用いて曝露比を算出した。重度のインスリン抵抗性によりインスリン アスパルトを 200 単位／日投与するような患者を想定した場合の　*溶出物B　　の曝露比は、10 mL バイアルで TTC と比較して 3.75 分の 1 未満、3 mL カートリッジで 7.5 分の 1 未満であった。したがって、10 mL バイアル及び 3 mL カートリッジからの溶出物は、安全性の懸念はないと考えられた。

結論として、faster aspart 不純物は患者に安全性上の懸念はないと考えられる。

2.4.4.3　　インスリン アスパルトの文献調査

インスリン アスパルトの製造承認以降に査読済み雑誌に公表されたインスリン アスパルトの非臨床に関する文献を詳細に調査したが、インスリン アスパルトに関する新たな安全性上の警告は確認されなかった（Module 2.6.6.8.7）。

2.4.5　概要及び総括

Faster aspart は、ノボラピッド®注と同じ有効成分であるインスリン アスパルトを含有し、ノボラピッド®注と比較して血糖降下作用がより早く発現する Bolus インスリンとして開発した製剤である。ノボラピッド®注は 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者におけるインスリン療法で広く使用されている製剤である。したがって、ノボラピッド®注の有効性及び安全性プロファイルは、豊富な市販後の使用経験及び臨床試験データから十分に確立されている。Faster aspart は、糖尿病治療において Basal インスリンと併用する Basal-Bolus 療法に用いる製剤として開発した。さらにバイアル製剤はインスリンポンプを用いた持続皮下インスリン注入療法に用いることができ、また必要に応じて医療従事者が静脈内投与することも可能である。

Faster aspart にはノボラピッド®注と比較して 2 種類の添加剤（L-アルギニン塩酸塩及びニコチン酸アミド）が追加されている。L-アルギニンは天然に存在するアミノ酸であり、ニコチン酸アミドはビタミン B3 である。両添加物は医薬品添加物として使用実績があり、日本薬局方にも収載されており、faster aspart 処方中の各含有量は日本における既承認製剤での最大使用量の範囲内である。

Faster aspart をブタに投与後のインスリン アスパルトの $AUC_{0\text{-}15min}/AUC_{0\text{-}60min}$ 比は、ノボラピッド®注と比較して統計学的有意に増加し、インスリン アスパルトの初期吸収の有意な促進が示された。Faster aspart 中のインスリン アスパルトの初期吸収の促進は、血漿中グルコースの早期減少によりもたらされた。メカニズム試験の結果から、ニコチン酸アミドが、皮下投与後速やかに吸収可能なインスリン アスパルトモノマーへの解離を促進させると考えられる。さらに、投与部位におけるニコチン酸アミドによる局所かつ一過性の血液灌流量の増加も、インスリン アスパルトの初期の吸収が速くなることに寄与する可能性が示唆された。

インスリン アスパルトの製造承認以降に査読済み雑誌に公表されたインスリン アスパルトの非臨床に関する文献を詳細に調査したが、インスリン アスパルトで記述された薬理学的及び毒性学的特性に変更は認められなかった。

単回皮下投与後の局所刺激性について、異なる濃度の L-アルギニン及びニコチン酸アミドを用いてミニブタで評価した。Faster aspart をラットに 1 日 1 回、4 週間皮下投与し単回及び反復皮下投与後の局所刺激性を評価した。これら 2 試験で認められた組織反応はノボラピッド®注で認められたものと同様であった。さらに、faster aspart を動脈内、筋肉内及び静脈内に単回投与後の局所刺激性をウサギで評価した。Faster aspart を動脈内、筋肉内又は静脈内に単回投与後に認められた局所組織反応は、0.9%塩化ナトリウム投与群と比較した場合、反応特性及び重症度は同等であった。

容器及び施栓系からの溶出物はいずれも、ICH Q3C[2]及び ICH M7[3]に準拠し安全性が適切に確保されていた。

結論として、ブタにおいて、faster aspart ではノボラピッド®注と比較してインスリン アスパルトの初期吸収が有意に増加し、このことは血漿中グルコースの速やかな減少によりもたらされた。糖尿病治療に用いられるノボラピッド®注の有効成分であるインスリン アスパルトの広範な使用経験、faster aspart の局所刺激性試験及び容器及び施栓系からの溶出物の安全性評価のいずれも、faster aspart による糖尿病患者の治療が長期間にわたり安全に継続可能であることを裏付ける結果であった。

参考文献

[1] Powell ME, Hill SA, Saunders MI, Hoskin PJ, Chaplin DJ. Human Tumor Blood Flow is Enhanced by Nicotinamide and Carbogen Breathing. Cancer Res. 1997;57(23):5261-5264.

[2] ICH Q3C, Impurities: Guideline on residual solvents. 4 Feb 2011.

[3] ICH M7, Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk, 2014.