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

2.6.1 緒言

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 2

略語一覧 3

2.6.1 緒言 5

図目次

ページ

図 2.6.1-1 インスリン アスパルト（B28Asp ヒトインスリン） 5

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

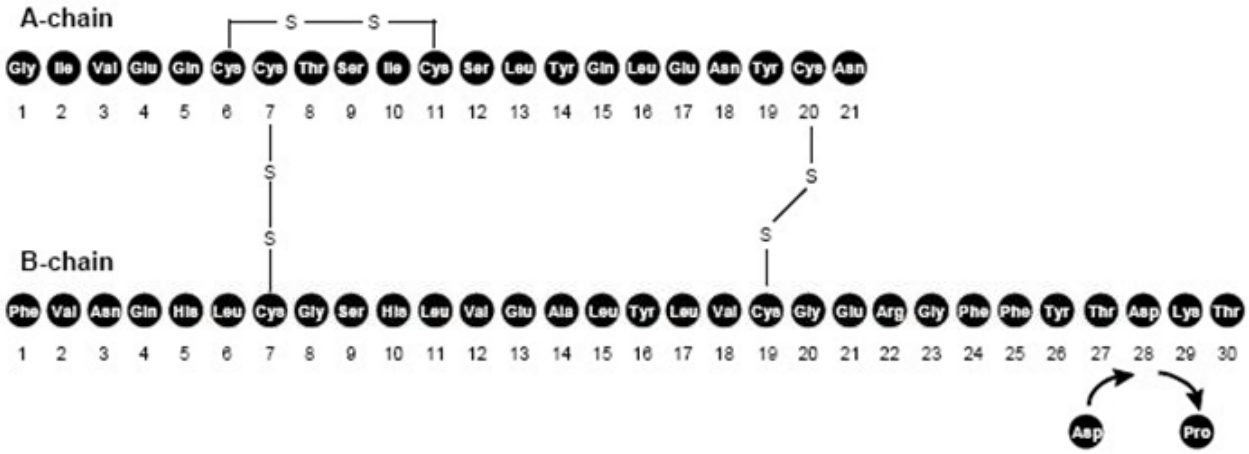
P-glucose	:	Plasma glucose（血漿中グルコース）
PK	:	Pharmacokinetic（薬物動態）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
s.c.	:	Subcutaneous（皮下）
SD	:	Standard deviation（標準偏差）
SEM	:	Standard error of the mean（標準誤差）
SPF	:	Specific pathogen-free（特定病原体不在）
T_{max}	:	Time at maximal concentration（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）
^{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。

2.6.1　緒言

Fast-acting insulin aspart（以下、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（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新処方製剤である。ノボラピッド®注は糖尿病治療薬として、1999年以降世界中で販売されており（日本では2001年に販売）、そ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、インスリン作用の発現が速いことから、食直前又は食事開始後に投与可能という柔軟な投与方法を提供でき、臨床上のベネフィットも有する製剤である。これらのことから、faster aspartは新規のインスリン製剤と位置づけられると考える。

インスリン アスパルトは、ヒトインスリンのB28位のプロリンをアスパラギン酸に置換したヒトインスリンアナログである。インスリン アスパルトの構造式を図 2.6.1-1 に示す。



In insulin aspart (Iasp), proline has been substituted by aspartic acid in position B28 in the human insulin molecule (molecular formula: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$, molecular weight: 5825.8 dalton).

図 2.6.1-1　　インスリン アスパルト（B28Asp ヒトインスリン）

Faster aspartは100 U/mL製剤として供給される。Faster Aspartは、ノボラピッド®注に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）を追加した製剤である。さらに、faster aspartでは安定剤を塩化亜鉛から酢酸亜鉛に変更しており、pHはノボラピッド®注の7.4から7.1へとわずかに変化している。Faster aspartとノボラピッド®注に配合しているその他の添加剤は同じであり、製剤中の濃度は同一かあるいは低くなっている。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製剤中の各含有量は日本における既承認製剤の最大使用量の範囲内である。

Faster aspart は、新剤形医薬品に区分されると考えられることから、faster aspart 製剤の非臨床プログラムは、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、不純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文献検索を実施した。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。

Faster aspart の開発において、臨床における有効性及び処方の安定性を最適化するため、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。最終的に第 3 相臨床試験用に選択された処方は FIA（Q）であり、以降、faster aspart と記載する。

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。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〔FIA（A）～（D）〕をブタに反復皮下投与した局所刺激性試験を非臨床試験資料に含めた。

予定する効能又は効果、用法及び用量（案）

Faster aspart の効能又は効果、並びに用法及び用量を以下のように設定した。

［効能又は効果］

インスリン療法が適応となる糖尿病

［用法及び用量］

<u>プレフィルド製剤及びカートリッジ製剤</u>

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。

通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。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が、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4～100 単位である。

通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。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が、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 0.5～1.5 単位/kg である。

<u>バイアル製剤</u>

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。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が、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。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が、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日0.5～1.5単位/kgである。

必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。また、必要に応じ静脈内注射を行う。

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

2.6.2 薬理試験の概要文

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
2.6.2.1 まとめ 6
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 7
2.6.2.2.1 皮下投与後の LYD ブタにおける PK/PD プロファイル（Table 2.6.5.3.A、[redacted]） 7
2.6.2.3 副次的薬理試験 12
2.6.2.4 安全性薬理試験 12
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 12
2.6.2.6 考察及び結論 12

図目次

ページ

図 2.6.2-1　Faster aspart 及びノボラピッド®注の LYD ブタにおける PK/PD プロファイル（平均値±SEM; n=2x8） 10

図 2.6.2-2　Faster aspart（[redacted]を含む）及びノボラピッド®注の LYD ブタにおける PK/PD プロファイル（平均値±SEM; n=2x8） 11

表目次

ページ

表 2.6.2-1　ノボラピッド®注、faster aspart 及びその他の処方組成 8

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。

2.6.2.1 まとめ

Fast-acting insulin aspart（以下、faster aspart）は、インスリン アスパルトを含有する製剤である。有効成分であるインスリン アスパルトは 15 年以上にわたり全世界でノボラピッド®注（米国での販売名は NovoLog®）として上市されており、超速効型インスリン療法としてのインスリン アスパルトの薬理作用は十分に確立されている。Faster aspart に関しては、ノボラピッド®注と比較して皮下投与後のインスリン アスパルトの初期吸収を促進させ、製剤を安定化させるよう処方の変更が行われている。

ブタを用いた faster aspart の薬物動態／薬力学的作用（PK／PD）試験が実施され、血糖値が測定された。Faster aspart の血糖プロファイルとして、ノボラピッド®と比較して初期の血糖降下作用がみられ、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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

インスリンの薬理作用は十分に確立されている。インスリン（faster aspart の有効成分であるインスリン アスパルトを含む）は、インスリン受容体との結合を介して特異作用を発現する。受容体に結合したインスリンは、骨格筋及び脂肪組織へのグルコースの細胞内取込みを促進すること、及び肝臓からのグルコース排出を阻害することにより血糖を降下させる。インスリンは、脂肪細胞における脂肪分解を阻害し、タンパク分解を阻害し、タンパク合成を増強する。Faster aspart 中のインスリン アスパルトはノボラピッド®注に比べて皮下組織からの吸収が速い（Module 2.6.4.3、吸収の項を参照）。皮下より吸収された後のインスリン受容体に対するインスリン アスパルトの薬力学的作用は、インスリンと同様であり、既知のものである。

ノボラピッド®注開発プログラムの中で実施されたインスリン アスパルトの非臨床薬効薬理試験から、*in vivo* 及び *in vitro* 試験の両方で、インスリン アスパルトの挙動がヒトインスリンと非常に類似していることが示されている。また、インスリン アスパルトのインスリン受容体結合の解離も、ヒトインスリンと同様であることが示されている。faster aspart の薬効薬理試験は実施していないが、ブタを用いた PK/PD 試験の一部として血漿中グルコースを測定し、ノボラピッド®注と比較した（Module 2.6.4.3、吸収の項も参照）。

2.6.2.2.1 皮下投与後の LYD ブタにおける PK/PD プロファイル（Table 2.6.5.3.A、[redacted]）

［目的］

本試験の目的はノボラピッド®注及び faster aspart 中のインスリン アスパルトの PK/PD パラメーターを比較することであった。さらに、インスリン アスパルトの吸収に及ぼす[redacted]の影響を 0～3000 mg/L の範囲で検討した。なお、faster aspart 製剤の開発初期に[redacted]を添加することを検討したが、以降の開発製剤及び faster aspart には含まれていない。

［方法］

LYD ブタ［ランドレース×ヨークシャー×デュロック種；体重 60～75 kg、[redacted]より提供］を無作為に順位化し、各頭に対しそれぞれ 4 製剤（製剤 B～E）及びノボラピッド®注（製剤 A）を 2 回皮下投与した。ノボラピッド®注、faster aspart 及びその他の製剤リストを表 2.6.2-1 に示す。

表 2.6.2-1　　ノボラピッド®注、faster aspart 及びその他の処方組成

Ingredients	A (NovoRapid®)	B (Faster aspart)	C	D	E
Insulin aspart	100 U/mL (600 nmol/mL)	100 U/mL (600 nmol/mL)	100 U/mL (600 nmol/mL)	100 U/mL (600 nmol/mL)	100 U/mL (600 nmol/mL)
Zinc	19.6 µg/mL[1)] (0.3 µM/mL)	19.6 µg/mL[2)] (0.3 µM/mL)	19.6 µg/mL[2)] (0.3 µM/mL)	19.6 µg/mL[2)] (0.3 µM/mL)	19.6 µg/mL[2)] (0.3 µM/mL)
Phenol	1.50 mg/mL (16 µM/mL)	1.50 mg/mL (16 µM/mL)	1.50 mg/mL (16 µM/mL)	1.50 mg/mL (16 µM/mL)	1.50 mg/mL (16 µM/mL)
Metacresol	1.72 mg/mL (16 µM/mL)	1.72 mg/mL (16 µM/mL)	1.72 mg/mL (16 µM/mL)	1.72 mg/mL (16 µM/mL)	1.72 mg/mL (16 µM/mL)
Glycerol	16 mg/mL (1.6% w/w)	3.3 mg/mL (0.33% w/w)	3.3 mg/mL (0.33% w/w)	3.3 mg/mL (0.33% w/w)	3.3 mg/mL (0.33% w/w)
Sodium chloride	0.58 mg/mL (10 µM/mL)	-	-	-	-
Disodium phosphate dihydrate	1.25 mg/mL (7 µM/mL)	0.53 mg/mL (3 µM/mL)	0.53 mg/mL (3 µM/mL)	0.53 mg/mL (3 µM/mL)	0.53 mg/mL (3 µM/mL)
Arginine (as L-arginine HCl)	-	3.48 mg/mL (20 µM/mL)	3.48 mg/mL (20 µM/mL)	3.48 mg/mL (20 µM/mL)	3.48 mg/mL (20 µM/mL)
Nicotinamide	-	20.76 mg/mL (170 µM/mL)	20.76 mg/mL (170 µM/mL)	20.76 mg/mL (170 µM/mL)	20.76 mg/mL (170 µM/mL)
[redacted]	-	-	[redacted] mg/L	[redacted] mg/L	[redacted] mg/L
pH	7.4	7.1	7.1	7.1	7.1

1)　Added as zinc chloride

2)　Added as zinc acetate

血漿中グルコース濃度及び曝露量測定用に投与直前（0 時間）、ならびに投与後 3、6、9、12、15、20、30、45、60、75、90、105、120、150、180、240 及び 300 時間に血液を採取した。血漿試料中のグルコース濃度を Konelab 30i（Thermo Scientific Inc.）を用いて測定した。蛍光酸素チャネリング免疫測定法（LOCI）を用いてインスリン アスパルト濃度分析を実施し、WinNonlin 5.2（Pharsight Inc.、Mountain View、CA、米国）を用いて PK パラメーター（Tmax, Cmax, AUC_{0-15}/AUC_{0-60}, AUC_{inf}）を算出した（詳細は Module 2.6.4.2、分析法を参照）。

AUC_{0-15}/AUC_{0-60} 比のデータに関して、製剤、日数及び動物を因子として、分散分析により解析した。全製剤について 2 群間の差異を推察し、多重性の調整は実施しなかった。その他のパラメーターについては統計解析を実施しなかった。

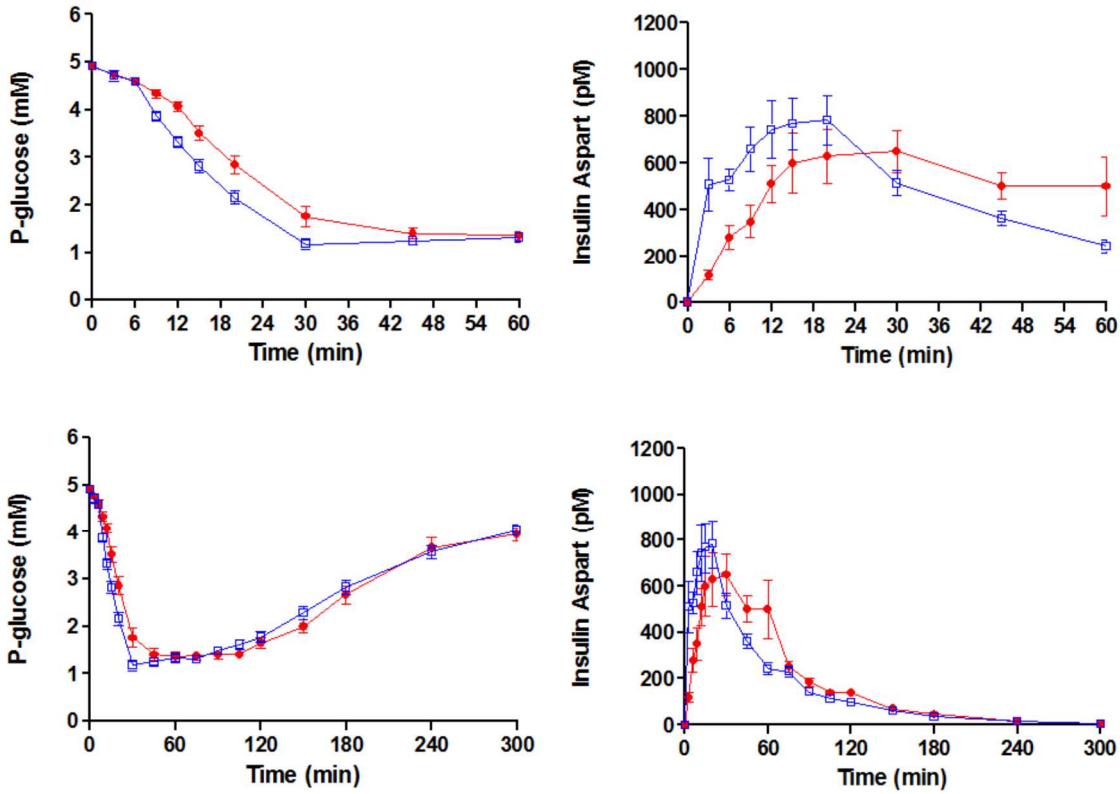
［結果］

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 2.6.2-1 に、全製剤の PK/PD プロファイルを図 2.6.2-2 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（%で表示）は、ノボラピッド®注と比較して統計学的有意に増加したことが示され（faster aspart については 27%、ノボラピッド®注については 15%）、すなわち、ブタに faster aspart（B）を投与後、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と一致して、ノボラピッド®注と比較して faster aspart で急速かつ明らかな血漿中グルコースの低下が、投与後 9～30 分まで認められた（図 2.6.2-1 及び図 2.6.2-2）。

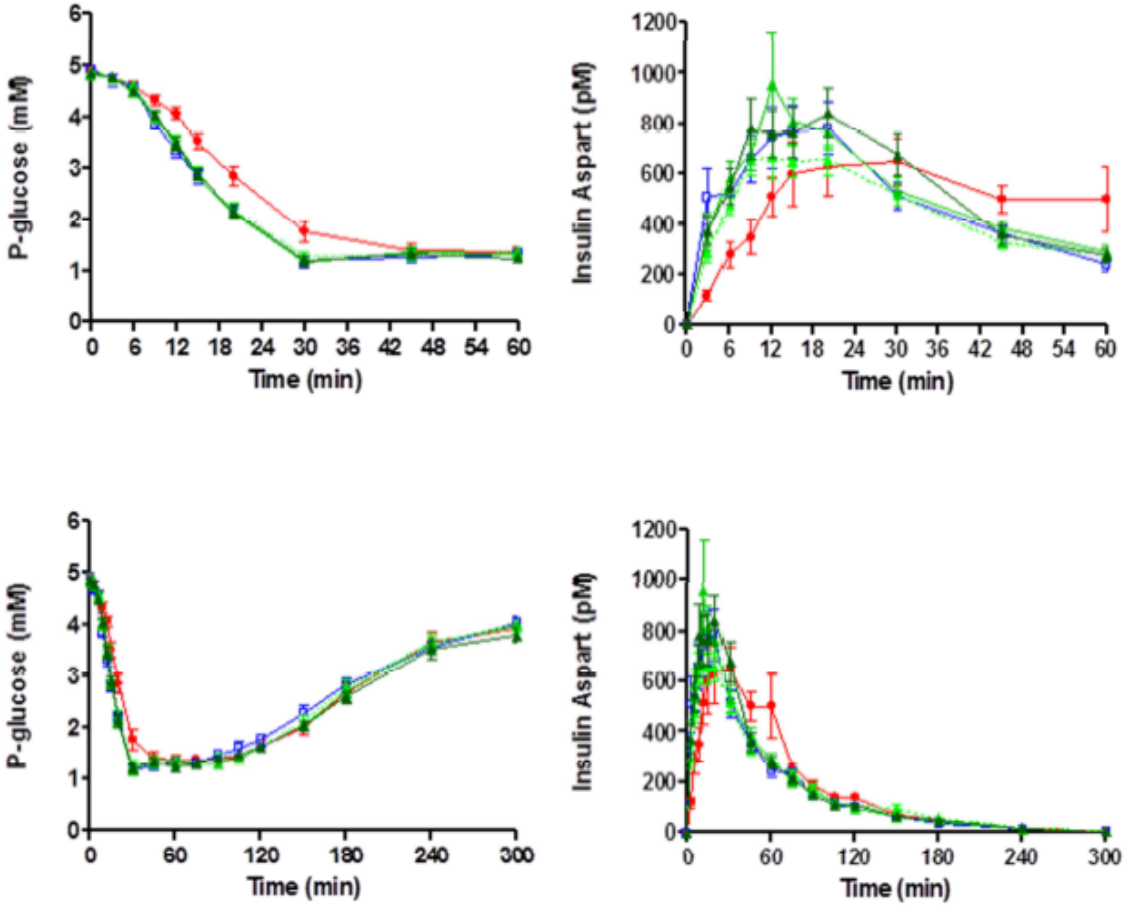
[redacted] を含む faster aspart 製剤（C～E）の PK/PD プロファイルも類似の傾向が認められたが、[redacted] の有無による差異は認められなかった（図 2.6.2-2）。

[redacted] の有無に関わらず、faster aspart 投与後のインスリン アスパルトの総曝露量（AUC_{inf} として測定）は、ノボラピッド®注と同様であった。



Upper two panels show the first hour after injection, while the lower panels show the full 5-hour profiles. Left two panels show the plasma glucose (P-glucose) response, while the right two panels show the plasma insulin aspart concentration-time curves, , ● A: NovoRapid® □ B: Faster Aspart

図 2.6.2-1　　Faster aspart 及びノボラピッド®注の LYD ブタにおける PK/PD プロファイル（平均値±SEM; n=2x8）



The upper two figures show profiles for the first hour after dosing and the lower two figures show the full 5 hrs profiles.
● A: NovoRapid®; □ B: faster aspart, ▲ C: faster aspart with [redacted] mg/L [redacted], ▲ D: faster aspart with [redacted] mg/L [redacted], ▲ E: faster aspart with [redacted] mg/L [redacted]

図 2.6.2-2　Faster aspart（[redacted]を含む）及びノボラピッド®注の LYD ブタにおける PK/PD プロファイル（平均値±SEM; n=2x8）

［結論］

認められた血漿中グルコースの低下について、ニコチンアミド及び L-アルギニンを含有する faster aspart 製剤では、ノボラピッド®注と比較して速やかであった。AUC_{0-15}/AUC_{0-60} 比の測定により評価されたインスリン アスパルトの初期吸収は、ノボラピッド®注製剤と比較して、ニコチンアミド及び L-アルギニンを含む 4 種類の faster aspart 製剤で有意に促進したが、[redacted] の有無に関わらず、製剤間の PK/PD プロファイルに差異は認められなかった。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.6.2.6 考察及び結論

ブタを用いた faster aspart の薬物動態／薬力学（PK/PD）試験の一部として血糖プロファイルを評価した。Faster aspart の血糖プロファイルとして、ノボラピッド®注と比較して初期の血糖降下作用がみられ、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。

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

2.6.3 薬理試験の概要表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
2.6.3.1 薬理試験一覧 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 4
2.6.3.4 安全性薬理試験 4
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 4

2.6.3.1 薬理試験一覧

Test Article:

Faster-acting insulin aspart

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study ID	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics **PK/PD study of faster acting insulin aspart (faster aspart)**	Pig/LYD[1)]	(s.c.) (single dose)	Novo Nordisk A/S	[redacted]	4.2.1.1-1
Secondary Pharmacodynamics **Not applicable**					
Safety Pharmacology **Not applicable**					
Pharmacodynamic Drug Interactions **Not applicable**					

[1)]LYD pigs: Hybrid of Landrace, Yorkshire and Duroc pigs

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

A primary pharmacodynamic study (plasma glucose profiles) for faster aspart has been conducted as part of a PK study in pigs (see Section 2.6.2.2). No further studies have been conducted for faster aspart since this is a new formulation of the marketed insulin aspart product NovoRapid®.

2.6.3.3 副次的薬理試験

Not applicable.

2.6.3.4 安全性薬理試験

Not applicable.

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

Not applicable.