

総合製品情報概要

超速効型インスリンアナログ注射液

インスリン アスパルト

BS注ソロスター[®]

BS注カート

BS注100単位/mL

NR「サノフィ」

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)

[インスリン アスパルト後続1]注射液 ●薬価基準収載

劇薬 処方箋医薬品(注意=医師等の処方箋により使用すること)

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 低血糖症状を呈している患者[電子添文11.1.1参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

CONTENTS

■ バイオシミラーとは	4
■ 開発の経緯	6
■ 特徴	7
■ 製品情報(ドラッグインフォメーション)	8
■ 臨床成績	16
1. 臨床データパッケージ	16
2. 1型及び2型糖尿病患者における臨床成績	
【GEMELLI 1試験】	17
■ 薬物動態	26
1. 単回投与試験	26
2. 先行バイオ医薬品	28
■ 薬効・薬理	30
1. 作用機序	30
2. 臨床薬理試験	30
3. 非臨床試験	31
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	35
1. 安全性薬理試験	35
2. 毒性試験	35
■ 有効成分に関する理化学的知見／	
製剤学的事項／取扱い上の注意／包装	36
有効成分に関する理化学的知見	36
製剤学的事項	36
取扱い上の注意	37
包装	37
■ 関連情報／主要文献／	
製造販売業者の名称及び住所	
(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	38
関連情報	38
主要文献	38
製造販売業者の名称及び住所	39
文献請求先及び問い合わせ先	39

1. バイオ医薬品

バイオ医薬品は、遺伝子組換え技術や細胞培養技術などのバイオテクノロジーを応用して製造されたタンパク質（ホルモン、酵素、抗体など）を有効成分とする医薬品です。

バイオ医薬品は、構造の複雑さ、生物活性、不安定性、免疫原性などの品質特性から、本質であるアミノ酸配列は同一であっても糖鎖や不純物は細胞株や培養工程などによっても異なることが知られています。

世界初のバイオ医薬品は、1982年に開発された「ヒトインスリン（糖尿病治療薬）」で、その後、癌や血液疾患、自己免疫疾患など様々な疾患で新たなバイオ医薬品が開発され、医療の発展に寄与しています。

2. バイオシミラー

(1) バイオシミラー（バイオ後続品）について（品質・有効性・安全性）

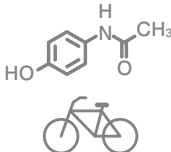
バイオシミラーは、国内で既に新医薬品として承認された先行バイオ医薬品と同等／同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として開発された医薬品です。

先行バイオ医薬品と変わらない治療の選択肢を提供することにより、有用な治療薬へのアクセスを改善し、疾患の治療の向上と患者の経済的負担の軽減や医療費の削減に貢献することが期待されています。

(2) バイオシミラーとジェネリック医薬品の違い

ジェネリック医薬品は分子量が小さく構造が単純で、先発医薬品と構造が同一の有効成分の製造が比較的簡単であるのに対し、バイオシミラーは分子量が大きく構造が複雑で、生産には高度な技術や大規模な設備が必要です。そのため、バイオシミラーはジェネリック医薬品とは開発プロセスが大きく異なります。

< バイオシミラーとジェネリック医薬品の比較 >¹⁾

	一般的な医薬品	バイオ医薬品	
大きさ(分子量)	100 ～	約1万～(ホルモン等)	約10万～(抗体)
大きさ・複雑さ (イメージ)	小さく単純 	大きく複雑 	
製造法 (イメージ)	化学合成 	微生物や細胞の中で合成 微生物や細胞  抗体などの遺伝子	
ジェネリック医薬品		バイオシミラー	
後発・後続医薬品			

1) 厚生労働省、バイオシミラーの現状について、平成27年7月23日より一部改変

2. バイオ シミラー

(3) 開発プロセス

バイオシミラーは先行バイオ医薬品の市場独占期間（特許期間、再審査期間）が終了した後に発売されます。

先行バイオ医薬品とは異なる細胞基材、遺伝子発現構成体、培養・精製工程、製剤化工程を用いて製造されるため、先行バイオ医薬品と同様の品質試験を行うことが求められ、さらに、原則として非臨床試験及び臨床試験により、同等性／同質性を示す必要があります。

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（薬食審発0204第1号令和2年2月4日）」において、バイオシミラーに関する同等性／同質性とは、「先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見出されたとしても、製造販売する製品の臨床の有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断できること」とされています。

＜バイオシミラーとジェネリック医薬品の比較＞²⁾

承認申請資料		新薬	バイオ シミラー	ジェネリック 医薬品
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	1. 起原又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○ ○ ○	○ ○ ○	× × ×
製造方法並びに規格及び試験 方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理的・化学的性質等 2. 製造方法 3. 規格及び試験方法	○ ○ ○	○ ○ ○	× △ ○
安定性に関する資料	1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験	○ ○ ○	○ △ △	× × ○
薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験 2. 副次的薬理・安全性薬理 3. その他の薬理	○ ○ △	○ × ×	× × ×
吸収、分布、代謝、排泄に 関する資料	1. 吸収、2. 分布、3. 代謝、4. 排泄 5. 生物学的同等性 6. その他の薬物動態	○ × △	△ × △	× ○ ×
急性毒性、亜急性毒性、 慢性毒性、催奇形性 その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性 2. 反復投与毒性 3. 遺伝毒性 4. がん原性 5. 生殖発生毒性 6. 局所刺激性、7. その他の毒性	○ ○ ○ △ ○ △	△ ○ × × × △	× × × × × ×
臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	○	×
法第五十二条第一項に規定する 添付文書等記載事項に関する 資料	添付文書等記載事項	○	○	○*

原則として、○：添付必要、△：個々に判断、×：添付不要

*：製造方法の変更又は試験方法の変更等、添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料の添付は要しない。

2) 厚生労働省、医薬品の承認申請について、平成26年11月21日（薬食発1121第2号）より作成

開発の経緯

インスリン アスパルトは、Novo Nordisk A/S社(デンマーク)により創製された、ヒトインスリンのB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換した超速効型インスリンアナログです。

本邦では、このインスリン アスパルト(遺伝子組換え)を有効成分として含有する超速効型のインスリンアナログ製剤として、2001年10月にペン型製剤、カートリッジ製剤、及びバイアル製剤が承認されました。また、2009年2月及び2013年2月には、当該先行バイオ医薬品の新たなペン型製剤(各1種)が承認されています。

インスリン アスパルトBS注 NR「サノフィ」(以下、本剤)は、インスリン アスパルト(遺伝子組換え)[インスリン アスパルト後続1]100単位/mLを含有する超速効型インスリンアナログ製剤のバイオシミラー(先行バイオ医薬品：ノボラピッド[®]注)として、開発が進められてきました。本剤の原薬の製造に用いられた宿主細胞は、サノフィ社においてインスリン製剤の開発・製造のために開発された大腸菌細胞であり、また、原薬の製造は自社工場の厳しい品質管理のもと実施されています。

本剤は、先行バイオ医薬品(国内承認品目、海外承認品である米国上市品及び欧州上市品)を対照薬として、品質試験、非臨床試験、及び臨床試験を実施し、総合的に本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性が確認されたことから、医薬品製造販売承認申請を行い、2021年3月にインスリン アスパルトBS注ソロスター[®] NR「サノフィ」、インスリン アスパルトBS注カート NR「サノフィ」及びインスリン アスパルトBS注100単位/mL NR「サノフィ」として製造販売承認を取得しました。

本剤のキット製剤に用いられている「ソロスター[®]」は、サノフィ社のインスリン製剤の共通のインスリンペン型注入器デバイスであり、2021年3月現在、全世界で30億本以上の使用実績があります。本剤は、EU(European Union)加盟各国、オーストラリア、カナダで承認を取得しています(2021年3月現在)。

特徴

1. 本剤は、インスリン療法が適応となる糖尿病に用いる超速効型インスリンアナログ製剤のバイオシミラーであり、インスリン アスパルト（遺伝子組換え）[インスリン アスパルト後続1]100単位/mLを含有します。
2. 毎食直前の皮下注射により、皮下から血中へ速やかに移行し、血糖降下作用を示す超速効型インスリン製剤です。（P26, 27, 30）
3. カートリッジ製剤（カート）及びカートリッジをあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キット製剤（ソロスター[®]）、バイアル製剤の3剤形を取り揃えています。
4. 本剤と先行バイオ医薬品を評価した結果、本剤は先行バイオ医薬品に対しての同等性・同質性を示すことが確認されました。（P30～34）
5. EU (European Union) 加盟各国、オーストラリア、カナダで承認を取得しています（2021年3月現在）。
6. 1型及び2型糖尿病患者を対象とした国際共同第3相比較試験*で、ヘモグロビンA1c（HbA1c）のベースラインからの変化量について、本剤の標準製剤（先行バイオ医薬品）に対する非劣性及び標準製剤の本剤に対する非劣性が示されました。（P17～25）
7. 重大な副作用として、低血糖、アナフィラキシーショック、また、主な副作用としては、0.1～5%未満の患者に倦怠感、多汗、めまい、振戦が報告されています。
詳細は、電子添文等の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

*特徴6の臨床成績には一時的な食直後投与を使用した症例が含まれます。

「禁忌を含む注意事項等情報等」の改訂には十分ご留意ください。

禁忌

禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 低血糖症状を呈している患者[電子添文11.1.1参照]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

1. 組成

販売名	インスリン アスパルト BS注ソロスター® NR「サノフィ」	インスリン アスパルト BS注カート NR「サノフィ」	インスリン アスパルト BS注100単位/mL NR「サノフィ」	
有効成分	1筒(3mL)中又は 1カートリッジ(3mL)中 インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続1] 300単位		1バイアル(10mL)中 インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [インスリン アスパルト後続1] 1000単位	
添加剤	m-クレゾール フェノール 塩化ナトリウム 塩化亜鉛 ポリソルベート20 水酸化ナトリウム 塩酸 注射用水	5.16mg 4.50mg 20.40mg 0.12mg 0.06mg 適量 適量	m-クレゾール フェノール 塩化ナトリウム 塩化亜鉛 ポリソルベート20 水酸化ナトリウム 塩酸 注射用水	17.2mg 15.0mg 68.0mg 0.4mg 0.6mg 適量 適量

本剤は大腸菌を用いて製造される。

2. 製剤の性状

性状・剤形	注射剤 無色澄明の液である。
pH	7.0～7.8
浸透圧比	約0.8～1.0(生理食塩液に対する比)

インスリン療法が適応となる糖尿病

効能又は効果

効能又は効果に 関連する注意

2型糖尿病患者においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

用法及び用量

■ソロスター®

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単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は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。

■カート

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単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、投与量は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。

■バイアル

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。なお、投与量は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。必要に応じ静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。

用法及び用量に 関連する注意

1. 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため、食直前に投与すること。
2. 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
3. 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

■バイアル

4. 静脈内注射又は持続静脈内注入は、医師等の管理下で行うこと。

重要な 基本的注意

1. 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[電子添文9.1.2、11.1.1参照]
2. 低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[電子添文11.1.1参照]
3. 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
4. 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
5. 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

■製剤共通

- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

■ソロスター®

- ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

■カート

- ・専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

6. 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。
7. 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所皮膚にアミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。
 - ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm離すこと。[電子添文14.1.2参照]
 - ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。
8. 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘍や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

■バイアル

9. インスリン含有単位(UNITS)と液量の単位(mL)を混同することにより、誤ったインスリン量を投与する可能性がある。本剤を調製又は投与する場合は、「単位」もしくは「UNITS」の目盛が表示されているインスリンバイアル専用の注射器を用いること。

特定の背景を 有する患者に 関する注意

1. 合併症・既往歴等のある患者
 - (1) 手術、外傷、感染症等の患者
インスリン需要の変動が激しい。
 - (2) 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態
 - ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害
 - ・飢餓状態、不規則な食事摂取
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取者[電子添文8.1、11.1.1参照]
 - (3) 食物の吸収遅延が予測される疾患を有する患者又は食物の吸収を遅延させる薬剤を服用中の患者
本剤は作用発現が速いことから、低血糖を起こすおそれがある。[電子添文11.1.1参照]
2. 腎機能障害患者
 - (1) 重度の腎機能障害患者
低血糖を起こすおそれがある。[電子添文11.1.1参照]
3. 肝機能障害患者
 - (1) 重度の肝機能障害患者
低血糖を起こすおそれがある。[電子添文11.1.1参照]
4. 妊婦
妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量に変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。
5. 授乳婦
用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量に変化しやすい。
6. 小児等
定期的に検査を行い投与量を調整すること。成長、思春期及び活動性によりインスリンの需要量に変化する。
7. 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、低血糖が発現しやすい。[電子添文11.1.1参照]

相互作用

1. 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン分泌促進薬 α -グルコシダーゼ阻害薬 チアゾリジン薬 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること〔電子添文11.1.1参照〕。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対する β 細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β -遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド		カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対する β 細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。

(前頁から続く)

相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリウムシノロン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物		
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メテノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状 [電子添文11.1.1参照]、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1. 重大な副作用

(1) 低血糖(頻度不明)

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等があらわれることがある。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、 β -遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[電子添文2.1、8.1、8.2、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2参照]

(2) アナフィラキシーショック(頻度不明)

呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。

2. その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー、発疹、そう痒感	血圧降下、じん麻疹
肝臓		肝機能障害	
消化器		食欲不振、嘔気、腹痛	嘔吐
神経系			治療後神経障害(主に有痛性)
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	屈折異常、白内障
注射部位			注射部位反応(疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)、リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、皮膚アミロイドーシス
呼吸器系		呼吸困難	
血液			血小板減少
その他	倦怠感、多汗、めまい、振戦	空腹感、体重増加	発熱、頭痛、浮腫

適用上の注意

1. 薬剤投与時の注意

(1) 投与時

■ソロスター®

1) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

■カート

1) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

■ソロスター®及びカート

2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

3) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(2) 調製時・調製方法

■バイアル

1) 本剤と他のインスリン製剤との混合に際しては、各製剤の1mLあたりのインスリン含有単位に注意し、混合後直ちに皮下注射すること。その際、各製剤ごとに付された注意を守ること。

2) 本剤を0.9%塩化ナトリウム溶液、10%ブドウ糖溶液、40mEq/L塩化カリウム含有0.45%塩化ナトリウム及び5%ブドウ糖溶液それぞれを混合し、0.05単位/mLから1.0単位/mLの範囲の濃度に調製した溶液は、24時間後までは安定である。インスリン製剤は混合した直後に容器への吸着が起きるので、持続静脈内注入は血糖値を観察しながら行うこと。

(3) 投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。[電子添文8.7参照]

(4) 投与経路

■ソロスター®及びカート

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

■バイアル

本剤の投与を皮下注射にて行う場合、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(5) その他

■ソロスター®及びカート

1) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

2) インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

3) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

■バイアル

バイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

その他の注意

臨床使用に基づく情報

(1) インスリン又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある³⁾。

(2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

3) Herings RMC, et al.: Lancet. 1995; 345 (8959): 1195-1198.

「禁忌を含む注意事項等情報等」はP8～15をご覧ください。

1.臨床データ パッケージ

	国内試験	海外試験
第1相試験	日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験: PDY15287 健康被験者、臨床薬理試験	外国人1型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験: PDY12695 1型糖尿病患者、臨床薬理試験
第3相試験	【GEMELLI 1試験】 1型及び2型糖尿病患者を対象とした国際共同第3相比較試験(検証試験):EFC15081 1型及び2型糖尿病患者、実薬対照試験、主要投与期間(6ヵ月)及び全投与期間(12ヵ月)	

■: 評価資料 □: 参考資料

実施国の標準製剤の添付文書で許容される範囲内において一時的な食直後投与を許容したため、紹介データは一部国内承認外の成績が含まれます。承認時評価資料のため、試験成績を紹介しております。

2.1型及び2型 糖尿病患者 における 臨床成績 【GEMELLI 1 試験】

1型及び2型糖尿病患者を対象とした国際共同第3相比較試験(検証試験)⁴⁾⁻⁶⁾

4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験、[2021年3月23日承認、CTD5.3.5.1-1a, b] (承認時評価資料)

5) Garg SK, et al.: Diabetes Technol Ther. 2020; 22(2): 85-95. (承認時評価資料)

6) Garg SK, et al.: Diabetes Technol Ther. 2020; 22(7): 516-526. (承認時評価資料)

本試験はサノフィ株式会社の資金提供により実施された。

(1)試験方法

目的：成人1型及び2型糖尿病患者を対象にインスリン グラルギン1日1回投与併用下でインスリン アスパルトBS注ソロスター[®] NR「サノフィ」を皮下投与した場合の有効性、安全性及び免疫原性を評価する。

試験デザイン：国際共同、ランダム化、実薬対照、非盲検、並行群間試験

対象：12ヵ月以上に1型又は2型糖尿病と診断され(2型は米国のみ)、スクリーニング時のHbA1cが7%以上10%以下であり、頻回注射法により以下の薬剤を投与していた患者：

- ・インスリン アスパルト (NovoLog/ノボラピッド) 又はインスリン リスプロ (100単位/mL) (スクリーニング来院前6ヵ月間)
- ・インスリン グラルギン (100単位/mL) (スクリーニング来院前6ヵ月間) 又はインスリン デテムル (スクリーニング来院前12ヵ月間)

【主な除外基準】

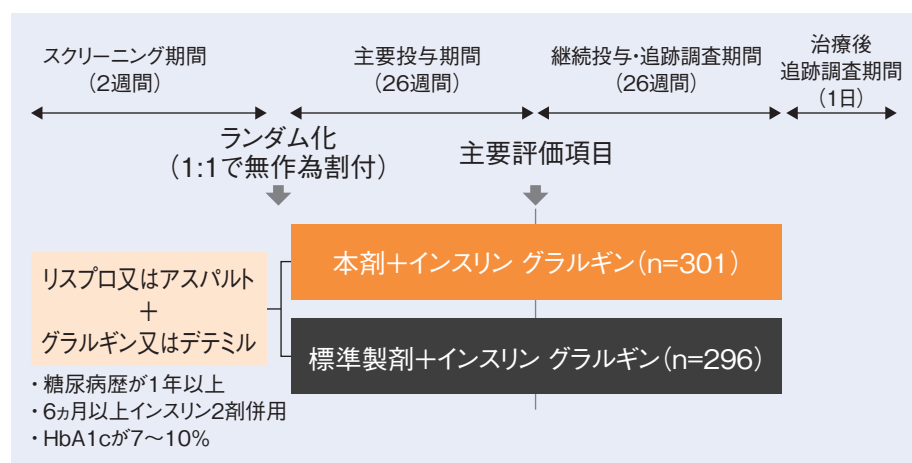
スクリーニング期間前3ヵ月以内の非インスリン糖尿病治療薬 (1型糖尿病患者)、GLP-1受容体作動薬 (2型糖尿病患者) 又はインスリンポンプの使用、入院治療を要する糖尿病性ケトアシドーシスの再発、救急外来受診又は入院を要する重症低血糖治療歴/BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ (1型糖尿病患者)、 $\geq 40\text{kg/m}^2$ (2型糖尿病患者) / 臍切除又は臍又は臍島細胞移植後 / 不安定な増殖性糖尿病網膜症、急速進行性糖尿病網膜症、又は黄斑浮腫を有する / 妊娠・授乳中、妊娠の可能性のある女性

投与方法：最長2週間のスクリーニング期間後、インスリン アスパルトBS注ソロスター[®] NR「サノフィ」を食直前に皮下投与する群 (本剤群) とインスリン アスパルト (先行バイオ医薬品[®]) を食直前に皮下投与する群 (標準製剤群) に1:1で割り付け、インスリン グラルギン1日1回投与併用下で26週間投与した。

その後、最長26週間継続投与及び追跡調査を行った。

各群の開始用量は、本試験参加前に使用していたインスリン リスプロ又はインスリン アスパルトの投与量と同単位又は医師の判断によって割り付け時の血糖コントロールを考慮して決定された用量とし、以降低血糖を伴うことなく食後2時間の自己測定血糖値が180mg/dL未満になるよう投与量を調節した。必要時には各国の標準製剤の添付文書で許容される範囲内において一時的な食直後投与を許容した。

※US販売品又はEU販売品



【国内承認用法及び用量】＜ソロスター[®]、インスリン アスパルト＞(抜粋)

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は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。

【国内承認用法及び用量に関連する注意】＜ソロスター[®]、インスリン アスパルト＞(抜粋)

1. 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため、食直前に投与すること。

3. 他のインスリン製剤から本剤への変更に、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

2.1型及び2型 糖尿病患者 における 臨床成績 【GEMELLI 1 試験】

評価項目：【主要評価項目】

- ・ベースラインから投与後26週時までのHbA1c変化量(標準製剤に対する非劣性)

【副次評価項目】

- ・ベースラインから投与後52週時までのHbA1c変化量
- ・投与後26週時及び52週時にHbA1cが7%未満を達成した患者の割合
- ・ベースラインから投与後26週時及び52週時までの空腹時血糖の変化量、24時間平均血糖値(7点SMPGの平均値)の変化量、及び食前後血糖値の差(7点SMPGに基づく朝食、昼食、及び夕食における食後2時間値と食前値との差)の変化量
- ・7点SMPGプロファイルのベースラインから投与後26週時及び52週時までの時点ごとの経時変化

【その他の評価項目】

- ・インスリン投与量のベースラインから投与後52週時までの時点ごとの経時変化

【安全性】

- ・低血糖、有害事象(試験期間中に発現した全ての有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象)、注射部位反応、過敏症反応、バイタルサイン、臨床検査値、及び体重

【免疫原性】

- ・AIAの有無(陽性又は陰性)、AIA抗体価、ヒトインスリンとの交差反応性、治験薬投与により誘発されたAIA及び増強されたAIA、並びに治験薬投与中に認められたAIA

解析計画：有効性の主要評価項目は、ITT集団を用いて解析し、主要投与期間(6ヵ月)に得られた全てのベースライン後のHbA1c値を使用した(ITT estimand)。主要評価項目の解析は、HbA1cの変化量の非劣性限界値を0.3%、有意水準を $\alpha = 0.025$ (片側)とした。多重補完法により、主要投与期間に治験薬の投与を中止した患者の欠測値及び主要投与期間の治験薬の投与を完了した患者の欠測値をそれぞれ補完した。補完データを用いて、ANCOVAモデルで解析した。モデルには、投与群、割付け時の層別因子である標準製剤の使用歴(有、無)、地域及び糖尿病の分類(欧州の1型糖尿病、米国の1型糖尿病、米国の2型糖尿病、日本の1型糖尿病)を固定効果とし、HbA1cのベースライン値を共変量として含めた。ベースラインから投与後26週時までのHbA1cの変化量について、各投与群の調整平均、調整平均の群間差(本剤群－標準製剤群)、標準誤差、及び両側95%信頼区間を推定した。当該95%信頼区間の上限が0.3%を下回った場合、標準製剤に対する本剤の非劣性が示されることとした。その非劣性が示された場合には、ステップダウン検定手順を用いて、本剤に対する標準製剤の非劣性を段階的に評価した。ITT集団における本剤と標準製剤の群間差の両側95%信頼区間の下限が-0.3%を上回った場合、本剤に対する標準製剤の非劣性が示されることとした。標準製剤に対する本剤の非劣性及び本剤に対する標準製剤の非劣性が示された場合に、本剤と標準製剤が同様の有効性(同等)であるとした。また、主要評価項目は糖尿病の分類(1型糖尿病、2型糖尿病)に基づいてサブグループ解析を行った。

有効性の副次評価項目は、主要投与期間に得られた全てのベースライン後の値を用いて、ITT集団で解析した。ベースラインから投与後26週時までの空腹時血糖の変化量は、主要評価項目と同様に多重補完法を用いてANCOVAモデルで解析した。7点SMPGに基づくベースラインから投与後26週時までの24時間平均血糖値の変化量及び食前後血糖値の差の変化量についても同じANCOVAモデルを適用し、欠測値の補完に関しては、治験薬投与中止後の測定値が十分でなかったため、事前に計画した「治験薬投与中止後の測定値による多重補完」を「ベースライン値に基づく多重補完」に変更した。投与後26週時のHbA1cが7.0%未満であった患者の割合は、投与群及び割付け時の層別因子を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析することとした。52週時の評価項目についても上記と同様に解析したが、正式な統計検定は行わなかった。

BS: Biosimilar(バイオシミラー)、HbA1c: Glycated Hemoglobin A1c(ヘモグロビンA1c)、BMI: Body Mass Index(体格指数)、SMPG: Self-Measured Plasma Glucose(自己測定血糖値)、AIA: Anti-Insulin Antibody(抗インスリン抗体)、ITT: Intent-to-Treat(治験実施計画書及び手順の遵守にかかわらず、ランダム化により割り付けられた全ての患者と定義)、ANCOVA: Analysis of Covariance(共分散分析)

2.1型及び2型 糖尿病患者 における 臨床成績 【GEMELLI 1 試験】

(2)患者背景

対象患者の糖尿病の型は、本剤群で1型83.1%、2型16.9%、標準製剤群で1型83.4%、2型16.6%でした。全体で糖尿病の罹病期間(平均値)は本剤群で19.5年、標準製剤群で19.4年、ベースライン時のHbA1c(平均値)は本剤群で8.00%、標準製剤群で7.94%でした。

			本剤群 (n=301; うち日本人33)	標準製剤群 (n=296; うち日本人32)
年齢 (歳), 平均値±SD			48.4±14.8	47.8±15.4
性別, n (%)	男性		179 (59.5)	177 (59.8)
	女性		122 (40.5)	119 (40.2)
糖尿病の型, n (%)	1型		250 (83.1)	247 (83.4)
	2型		51 (16.9)	49 (16.6)
糖尿病罹病期間 (年), 平均値±SD			19.5±11.9	19.4±11.8
試験前 治療期間 (年), 平均値±SD	インスリン グラルギン		7.0±5.6; n=239	6.0±5.5; n=237
	インスリン デテミル		5.4±3.8; n=63	5.5±3.7; n=59
	インスリン リスプロ		7.3±6.1; n=130	6.9±6.4; n=135
	インスリン アスパルト		6.2±5.6; n=174	5.7±5.2; n=173
ベースライン値, 平均値±SD	HbA1c (%)		8.0±0.8	7.9±0.7
	空腹時血糖 (mg/dL)		177.9±69.7; n=290	179.6±79.1; n=285
	24時間平均血糖値 (mg/dL)		180.2±40.0; n=301	176.0±36.6; n=295
	1日インスリン 投与量 (単位/kg)	総量	0.79±0.34; n=295	0.78±0.40; n=291
		基礎インスリン	0.39±0.19; n=297	0.39±0.23; n=294
		追加インスリン	0.40±0.23; n=299	0.39±0.25; n=293
	体重 (kg)		81.7±17.6	81.6±17.8
	BMI (kg/m ²)		27.5±4.6	27.5±5.0
eGFR (mL/min/1.73m ²)		88.0±22.3	88.7±21.8	

SD: 標準偏差

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate(推算糸球体濾過量)

2.1型及び2型 糖尿病患者 における 臨床成績 【GEMELLI 1 試験】

(3) 結果概要 [主要投与期間(26週時)における有効性]

		本剤群 (n=299; うち日本人33)		標準製剤群 (n=294; うち日本人32)		群間差 (95% CI)
		ベースライン ^a	変化量 ^b 又は 症例数 ^c	ベースライン ^a	変化量 ^b 又は 症例数 ^c	
主要 評価項目	HbA1c (%)	7.98±0.76	-0.37±0.043	7.94±0.70	-0.30±0.043	-0.07±0.061 (-0.194~0.046)
副次 評価項目	HbA1c 7%未満を 達成した患者	—	50 (16.7%)	—	43 (14.6%)	1.165 ^d (0.732~1.854)
	空腹時血糖 (mg/dL)	178.53±69.47 (n=288)	-8.65±4.265	180.08±79.16 (n=283)	-5.39±4.321	-3.26±6.037 (-15.093~8.571)
	24時間平均血糖値 (mg/dL)	179.75±39.38 (n=299)	-6.16±2.147	175.42±36.02 (n=293)	-9.68±2.165	3.52±3.052 (-2.462~9.502)
	食前後 血糖値の差 (mg/dL)	朝食 11.77±76.39 (n=286)	8.47±4.202	17.62±69.51 (n=286)	11.03±4.218	-2.56±5.957 (-14.239~9.112)
		昼食 16.38±77.86 (n=288)	3.53±4.138	13.05±65.99 (n=289)	1.80±4.092	1.73±5.819 (-9.676~13.135)
		夕食 9.20±71.89 (n=288)	6.55±4.395	3.64±74.41 (n=290)	11.48±4.378	-4.93±6.209 (-17.097~7.240)

CI: 信頼区間

a: 平均値±標準偏差、b: 調整平均±標準誤差、c: n (%), d: オッズ比

* GCP 違反例 4 名を ITT 集団から除外した解析

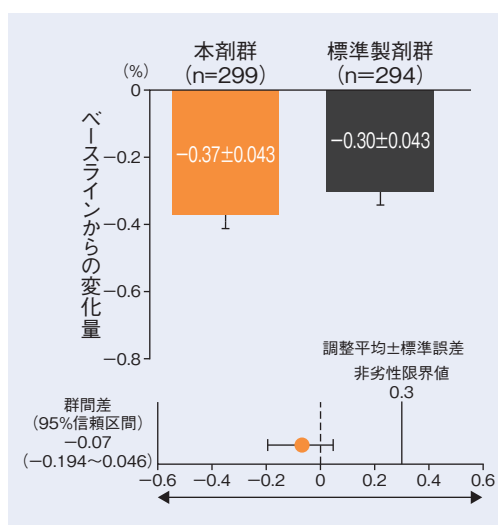
2.1型及び2型 糖尿病患者 における 臨床成績 【GEMELLI 1 試験】

(4)HbA1cのベースラインからの変化量[主要評価項目26週時]

ITT集団を対象としたHbA1cのベースラインから投与後26週時までの変化量（調整平均±標準誤差）について、標準製剤群に対する本剤群の非劣性が検証されました[群間差（本剤群－標準製剤群）：－0.07％、両側95％信頼区間 －0.194～0.046％、非劣性限界値 0.3％、ANCOVA]。また、本剤群と標準製剤群との群間差の両側95％信頼区間の下限が－0.3％を上回っていたことから、本剤群に対する標準製剤群の非劣性も検証されました。

投与52週間のHbA1cの変化量（平均値±標準誤差）は、以下の通りでした。

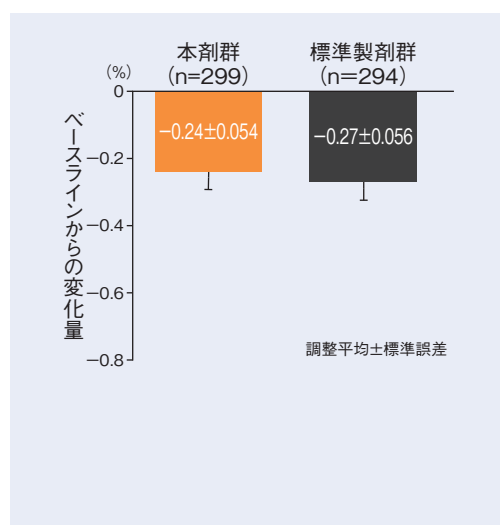
● 投与後26週時のHbA1cの変化量* (主要評価項目)



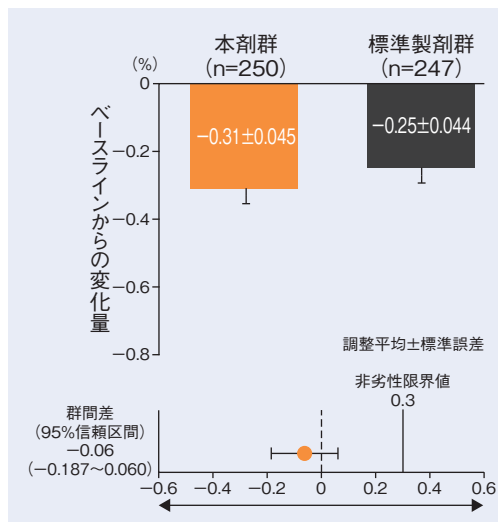
26週時

ANCOVA [固定効果：投与群、標準製剤の使用歴（有、無）、地域、及び糖尿病の分類（欧州の1型糖尿病、米国の1型糖尿病、米国の2型糖尿病、日本の1型糖尿病）／共変量：HbA1cのベースライン値]

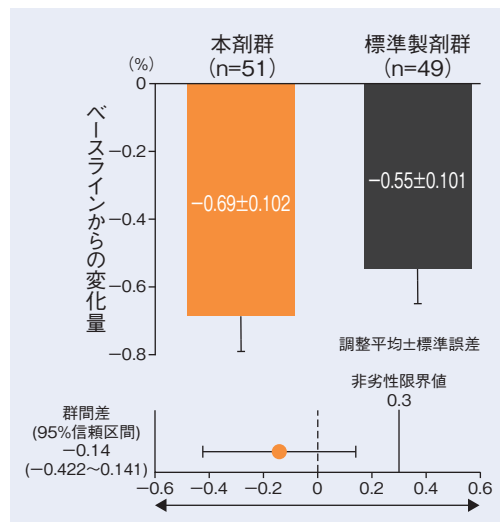
● 投与52週時におけるHbA1cの変化量*



● 1型糖尿病におけるHbA1cの変化量 【26週時】(サブグループ解析)



● 2型糖尿病におけるHbA1cの変化量 【26週時】(サブグループ解析)



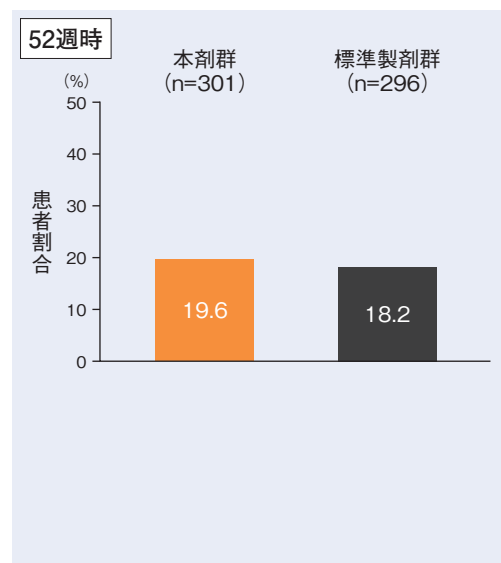
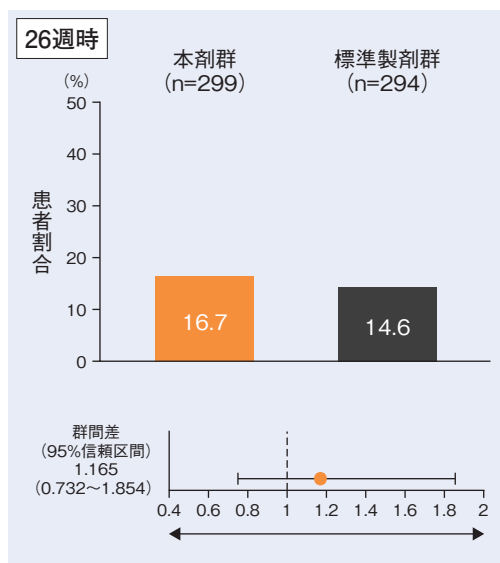
*GCP違反例除外

2.1型及び2型 糖尿病患者 における 臨床成績 【GEMELLI 1 試験】

(5) HbA1cが7%未満を達成した患者の割合 【副次評価項目26週時*・52週時】

ITT集団を対象とした投与後26週時及び52週時にHbA1cが7%未満を達成した患者の割合は、本剤群と標準製剤群で以下の通りでした（＜26週時＞オッズ比：1.165、95%信頼区間0.732～1.854、＜52週時＞オッズ比：1.086、95%信頼区間 0.708～1.666、ロジスティック回帰分析）。

● HbA1cが7%未満の患者割合



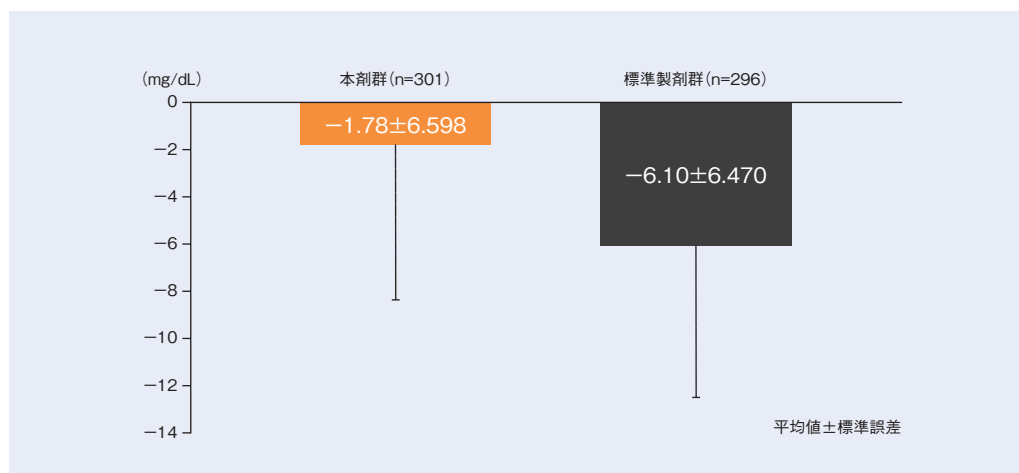
* GCP違反例除外

26週時

ロジスティック回帰分析 [固定効果：投与群、標準製剤の使用歴(有、無)、地域及び糖尿病の分類(欧州の1型糖尿病、米国の1型糖尿病、米国の2型糖尿病、日本の1型糖尿病)]

(6) 空腹時血糖の変化量 [副次評価項目52週時]

ITT集団を対象とした空腹時血糖のベースラインから投与後52週時までの変化量(平均値±標準誤差)は、以下の通りでした。

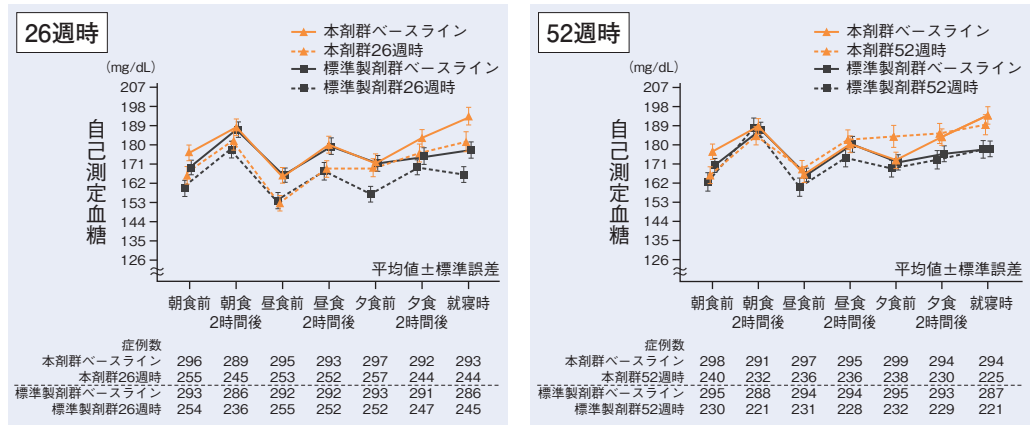


ANCOVA [固定効果：投与群、標準製剤の使用歴(有、無)、地域、及び糖尿病の分類(欧州の1型糖尿病、米国の1型糖尿病、米国の2型糖尿病、日本の1型糖尿病)、HbA1c(<8.0、≥8.0%) / 共変量：空腹時血糖のベースライン値]

2.1型及び2型 糖尿病患者 における 臨床成績 【GEMELLI 1 試験】

(7) 7点自己測定血糖プロフィール[副次評価項目26週時*・52週時]

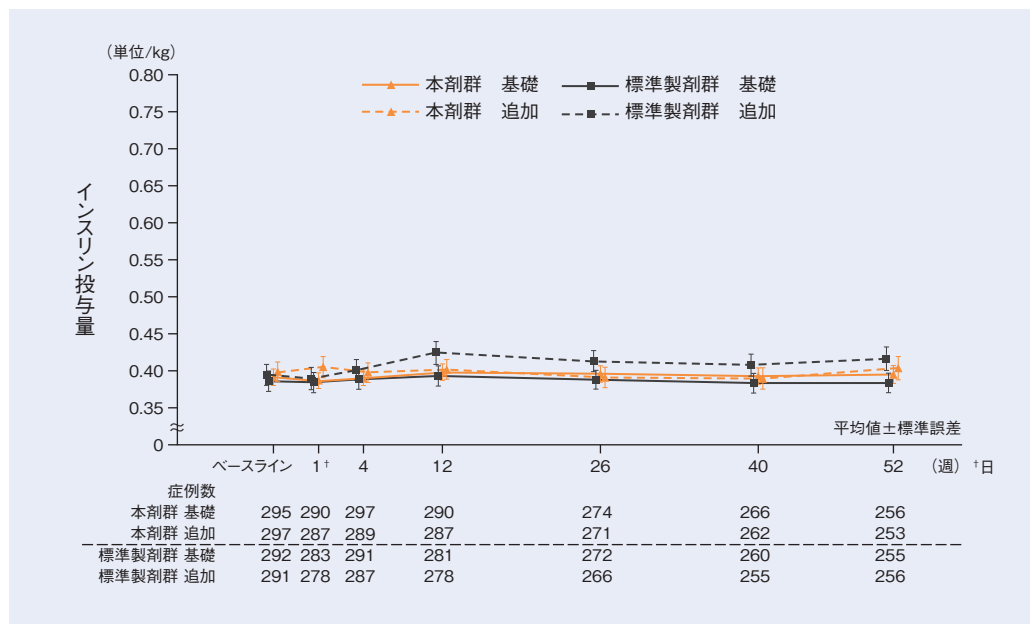
ITT集団を対象とした7点自己測定血糖プロフィールの投与後26週時及び52週時の変化(平均値±標準誤差)は、以下の通りでした。



* GCP違反例除外

(8) インスリン投与量の経時変化[その他の評価項目52週時まで]

ITT集団を対象とした基礎インスリン及び追加インスリン投与量のベースラインから投与後52週時までの推移(平均値±標準誤差)は、以下の通りでした。



* GCP違反例除外

2.1型及び2型 糖尿病患者 における 臨床成績 【GEMELLI 1 試験】

(9)安全性

1) 低血糖の発現頻度 [52週時まで]

投与後52週時まで低血糖を1件以上発現した患者の割合は、本剤群で98.0% (295/301例)、標準製剤群で98.0% (290/296例)でした。また、重症低血糖を1件以上発現した患者の割合は、本剤群で6.0% (18/301例)、標準製剤群で4.7% (14/296例)でした。

分類	全集団		日本人集団	
	本剤群 (n=301)	標準製剤群 (n=296)	本剤群 (n=33)	標準製剤群 (n=32)
全ての低血糖 ^{a)}	98.0 (295)	98.0 (290)	100 (33)	100 (32)
	18,530 [66.00]	17,773 [64.46]	1,901 [59.64]	1,514 [47.33]
重症低血糖 ^{b)}	6.0 (18)	4.7 (14)	6.1 (2)	0
	33 [0.12]	22 [0.08]	2 [0.06]	0
症候性低血糖 ^{c)}	91.0 (274)	90.2 (267)	97.0 (32)	96.9 (31)
	10,017 [35.68]	9,301 [33.73]	956 [29.99]	837 [26.17]
日中低血糖 ^{d), f)}	89.0 (268)	87.5 (259)	97.0 (32)	90.6 (29)
	8,162 [29.07]	7,576 [27.48]	846 [26.54]	738 [23.07]
夜間低血糖 ^{e), f)}	71.1 (214)	68.9 (204)	54.5 (18)	71.9 (23)
	1,830 [6.52]	1,708 [6.19]	107 [3.36]	99 [3.10]

上段：発現割合(発現例数)、下段：発現件数[発現件数/人・年]

- a) 重症低血糖、症候性低血糖(血糖値70mg/dL以下)、無症候性低血糖(血糖値70mg/dL以下)、症候性低血糖の疑い(低血糖症状を伴うが、血糖値が欠測している事象)、相対的低血糖(低血糖の臨床症状を伴うが、血糖値が70mg/dL超であった事象)
- b) 第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置)が必要な低血糖
- c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が70mg/dL以下の場合
- d) 日中(午前6時0分から午後10時59分まで)に発現し、低血糖症状が認められ、かつ血糖値が70mg/dL以下の場合
- e) 夜間(午後11時00分から午前5時59分まで)に発現し、低血糖症状が認められ、かつ血糖値が70mg/dL以下の場合
- f) 発現時刻が欠測であった症候性低血糖は、日中又は夜間別に分類できなかったため、日中低血糖及び夜間低血糖の解析に含まれていない。

2) AIA反応 [52週時まで]

ベースラインから投与後52週時までのAIA反応は以下の通りでした。

		本剤群 (n=298)	標準製剤群 (n=292)
ベースライン時	AIA陽性	96 (32.2) n=298	98 (33.6) n=292
	AIA陰性 又は 欠損	202 (67.8) n=298	194 (66.4) n=292
投与後52週時	AIA陽性	102 (39.2) n=260	100 (38.9) n=257
ベースライン～ 投与後52週時	AIA抗体価が4倍以上上昇 (treatment-booster)	9 (9.4) n=96	13 (13.3) n=98
	新たにAIAが発現 (treatment-induced)	67 (33.2) n=202	72 (37.1) n=194
	治験薬投与前(ベースライン)からAIAが認められた患者又はtreatment-inducedが認められた患者	163 (54.7) n=298	170 (58.2) n=292
	AIAが誘発された 又は 増強した患者 (treatment-emergent)	76 (25.5) n=298	85 (29.1) n=292

n (%)

* 治験薬投与中に1時点以上、AIA解析が可能な検体データを有する患者(AIA解析対象集団)を対象に評価した。
Treatment-emergent AIAが認められた患者におけるTEAE (treatment-emergent adverse event)の発現割合は、本剤群が60.5% (46/76例)、標準製剤群が56.5% (48/85例)でした。

2.1型及び2型 糖尿病患者 における 臨床成績 【GEMELLI 1 試験】

3) 副作用 [52週時まで]

副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は本剤群の5.0%（15/301例）、標準製剤群の3.0%（9/296例）に発現しました。主な副作用は、本剤群で低血糖性意識消失7例（2.3%）、偶発的過量投与6例（2.0%）、医療機器使用法過誤4例（1.3%）、低血糖2例（0.7%）、低血糖性痙攣2例（0.7%）等、標準製剤群で偶発的過量投与3例（1.0%）、注射部位内出血3例（1.0%）、医療機器使用法過誤2例（0.7%）等でした。

重篤な副作用は、本剤群で10例（低血糖性意識消失7例、偶発的過量投与4例、低血糖、低血糖性痙攣、及び医療機器使用法過誤 各2例、低血糖昏睡1例）、標準製剤群で2例（低血糖、低血糖性意識消失、及び偶発的過量投与 各1例）が認められました。

投与中止に至った副作用は本剤群2例（アレルギー性皮膚炎、腎臓痛）、標準製剤群で1例（蕁麻疹）に認められました。

治験薬投与期間における死亡例は、本剤群で1例（糖尿病性ケトアシドーシス）、標準製剤群で2例（多臓器不全に起因する突然死の疑い、敗血症に起因する心停止）認められましたが、いずれも薬剤との因果関係はないと判断されました。

	本剤群 (n=301)	標準製剤群 (n=296)
副作用	15 (5.0)	9 (3.0)
重篤な副作用	10 (3.3)	2 (0.7)
投与中止に至った副作用	2 (0.7)	1 (0.3)
死亡例	1 (0.4) (糖尿病性ケトアシドーシス： 薬剤との因果関係はないと 判断された)	2 (0.7) (多臓器不全に起因する 突然死の疑い、敗血症に 起因する心停止：薬剤との 因果関係はないと判断 された)
副作用の種類	本剤群 (n=301)	標準製剤群 (n=296)
副作用発現症例数（発現率）	15 (5.0)	9 (3.0)
神経系障害	8 (2.7)	1 (0.3)
低血糖性意識消失	7 (2.3)	1 (0.3)
低血糖性痙攣	2 (0.7)	0
低血糖昏睡	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.0)	3 (1.0)
偶発的過量投与	6 (2.0)	3 (1.0)
医療機器使用法過誤	4 (1.3)	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.0)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0
脂肪肥大症	1 (0.3)	0
全身性そう痒症	1 (0.3)	0
蕁麻疹	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	2 (0.7)	1 (0.3)
低血糖	2 (0.7)	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.3)	0
腎臓痛	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (1.0)
注射部位内出血	0	3 (1.0)
胃腸障害	0	1 (0.3)
上腹部痛	0	1 (0.3)

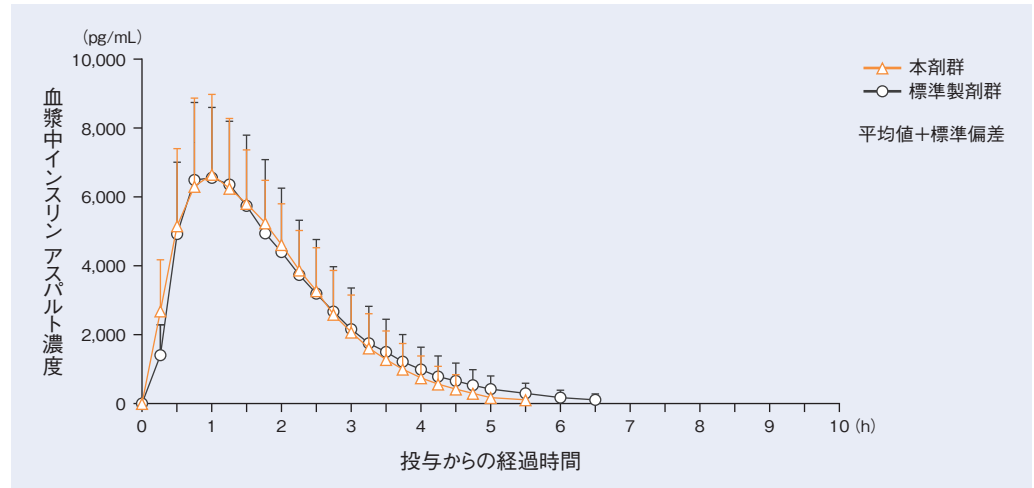
1. 単回投与試験

日本人健康成人男性（本剤39例、標準製剤*40例）に、本剤及び標準製剤をクロスオーバー法にて0.3単位/kgを単回皮下投与し、血漿中インスリン アスパルト濃度及び血糖降下作用（正常血糖クランプ法によるグルコース注入率）を検討しました。

※国内で承認された先行バイオ医薬品（国内販売品）

（1）血漿中インスリン アスパルト濃度⁷⁾

薬物動態パラメータ（ AUC_{last} 、 C_{max} ）について、製剤間の幾何平均比の90%信頼区間は事前に規定した同等性の範囲内（0.80～1.25）であり、両製剤の同等性が確認されました。



薬物動態パラメータ

	n	C_{max} (pg/mL)	$T_{max}^{(注)}$ (hr)	AUC_{last} (pg.hr/mL)	AUC (pg.hr/mL)	$T_{1/2z}$ (hr)
本剤	39	6,690 (32)	1.00 (0.75-2.25)	15,300 (27)	15,400 (26)	0.633 (21)
標準製剤	40	6,690 (31)	1.00 (0.75-1.50)	15,100 (27)	15,200 (27)	0.744 (34)

注) 中央値（範囲）

幾何平均値（CV%）

	幾何平均比（本剤 対 標準製剤）
C_{max} (pg/mL)	1.00 (0.94～1.05)
AUC_{last} (pg.hr/mL)	1.02 (1.00～1.04)

点推定値（90%信頼区間）

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

6. 用法及び用量

〈ソロスター®〉（抜粋）

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は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。

〈カート〉（抜粋）

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、投与量は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。

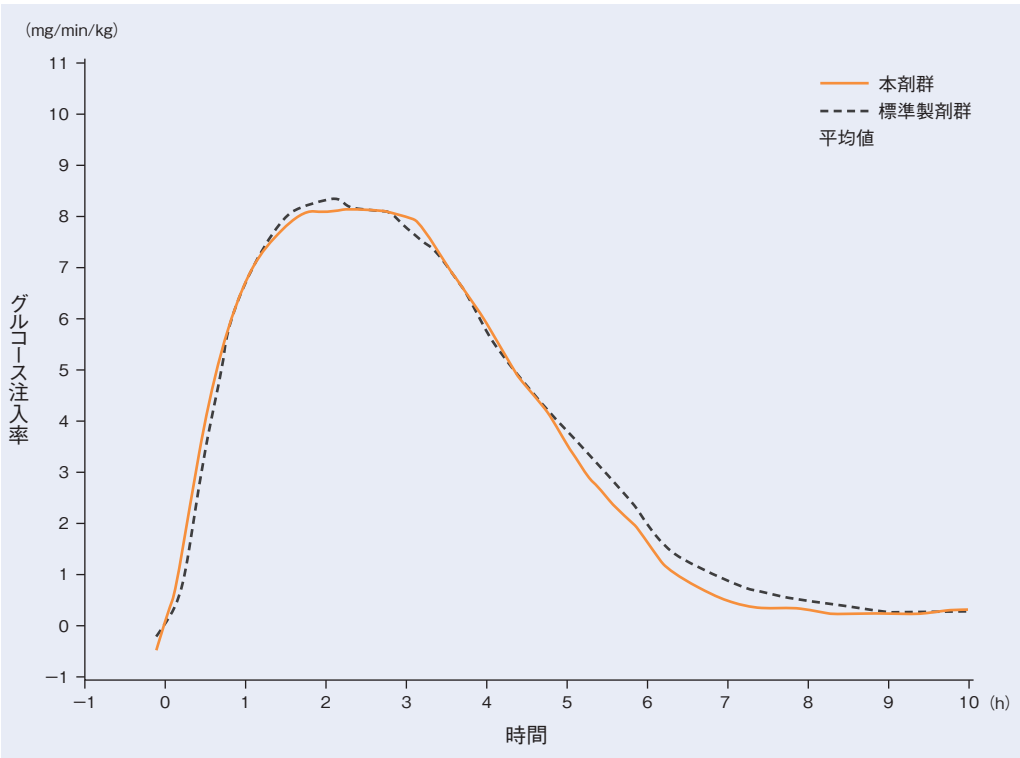
〈バイアル〉

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。なお、投与量は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。必要に応じ静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。

1.単回投与
試験

(2)血糖降下作用⁷⁾

最大グルコース注入率 (GIR_{max}) 及びグルコース注入率の AUC_{0-10hr} について、製剤間の幾何平均比の95%信頼区間は事前に規定した同等性の範囲内 (0.80~1.25) であり、両製剤の同等性が確認されました。



薬力学的パラメータ

	n	GIR_{max} (mg/kg/min)	$GIR-AUC_{0-10hr}$ (mg/kg)
本剤	36	8.91 ± 1.86	2106.90 ± 467.32
標準製剤	38	8.93 ± 1.88	2155.77 ± 507.19

平均値±標準偏差

	幾何平均比(本剤 対 標準製剤)
GIR_{max} (mg/kg/min)	1.01 (0.95~1.08)
$GIR-AUC_{0-10hr}$ (mg/kg)	1.00 (0.93~1.06)

点推定値 (95%信頼区間)

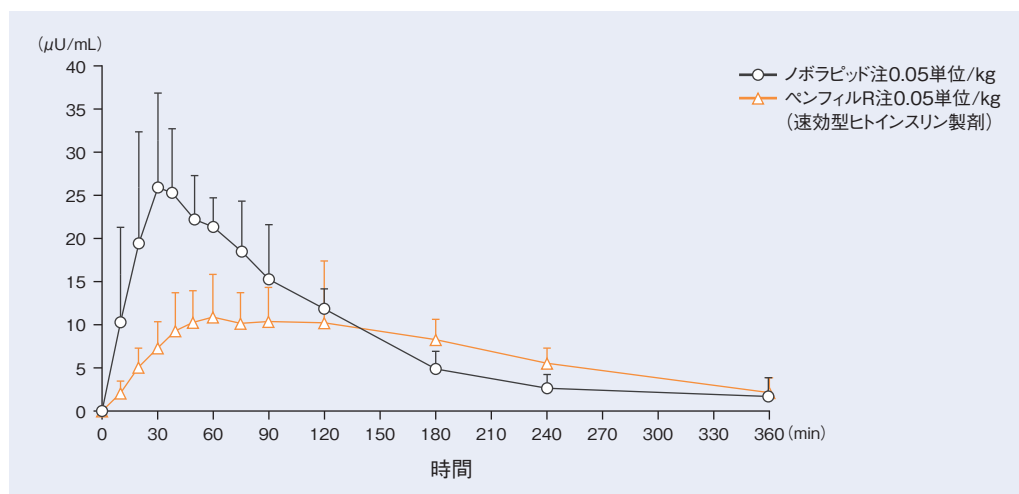
2.先行バイオ 医薬品

＜ノボラピッド注 フレックスタッチ、ノボラピッド注 フレックスペン、ノボラピッド注
イノレット＞

(1)単回皮下投与後の血中濃度⁸⁾

健康成人男子12例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.05単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(Δ IRI；ノボラピッド注投与時はインスリンアスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータを示します。

本剤投与後の Δ IRIの $C_{\max}$ は速効型ヒトインスリン投与後の約2倍であり、 $T_{\max}$ は約1/2でした。



外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

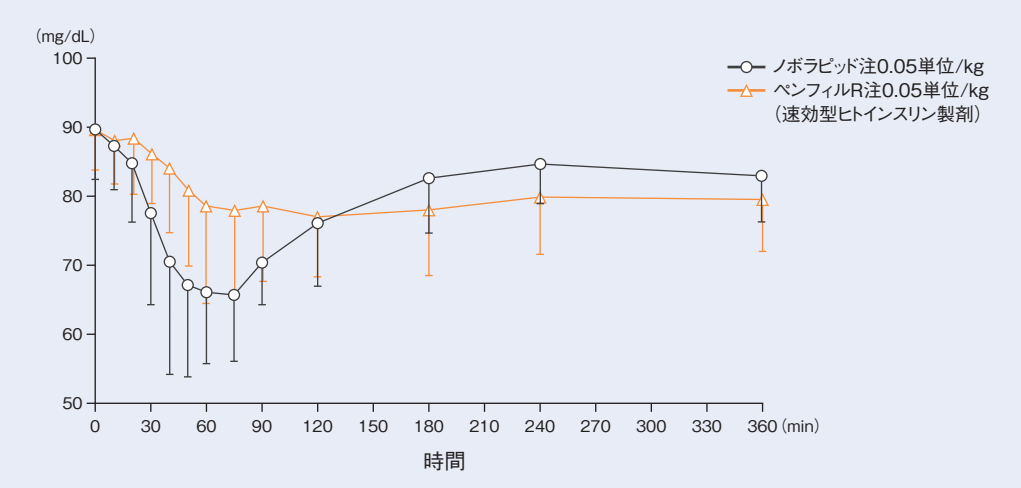
投与量 (0.05単位/kg)	n	C _{max} (μU/mL)	T _{max} (min)	AUC (μU・min/mL)
ノボラピッド注	12	30.9±9.2	39.2±18.8	3164±515
速効型ヒトインスリン	12	13.3±4.1	99.2±53.8	2941±530

平均値±標準偏差

2.先行バイオ
医薬品

(2)単回皮下投与後の血糖値⁹⁾

健康成人男子12例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.05単位/kgを皮下注射したときのΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示します。



Δ血糖値の薬力学的パラメータ

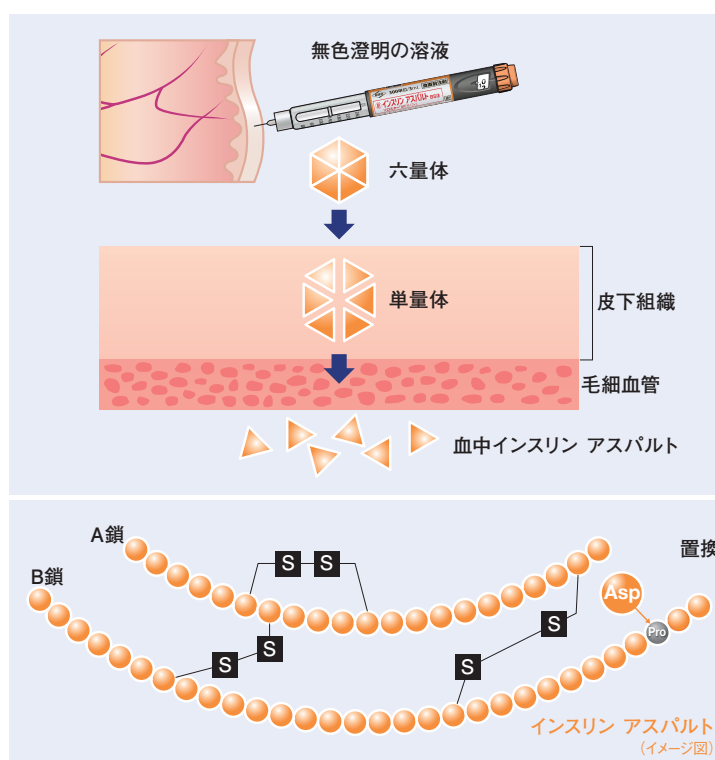
投与量 (0.05単位/kg)	n	C _{max} (mg/dL)	T _{max} (min)	AUC (mg・min/dL)
ノボラピッド注	12	29.6±12.1	69.6±22.2	2897±1073
速効型ヒトインスリン	12	17.3±9.3	124.2±53.7	2552±1654

平均値±標準偏差

1.作用機序

インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有しています。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成していますが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し¹⁰⁾⁻¹²⁾、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現します。

- 1) 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
- 2) 肝臓における糖新生の抑制
- 3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
- 4) 肝臓における解糖系の促進
- 5) 脂肪組織における脂肪合成促進



2.臨床薬理試験

日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験(正常血糖クランプ試験)⁷⁾

日本人健康被験者を対象とした正常血糖クランプ試験において、本剤と標準製剤^{*}の薬物動態及び薬力学における同等性が示されたことにより、血糖降下作用の同等性が示されました。

※国内で承認された先行バイオ医薬品(国内販売品)

[日本人健康被験者を対象とした正常血糖クランプ試験の詳細は、「薬物動態 (P26、27)」をご参照ください。]

3.非臨床試験

(1) ヒトIR-Aへの結合親和性及び結合速度、自己リン酸化(*in vitro*)¹³⁾

ヒトIR-Aへの結合親和性及び結合速度、自己リン酸化の検討結果は以下の通りでした。

結合親和性	IC ₅₀ (nmol/L)		平均補正IC ₅₀ 比 (90% CI)
本剤	7.63E-01	標準製剤EU販売品 対 US販売品	1.01 (0.94~1.09)
標準製剤EU販売品	7.90E-01	本剤 対 標準製剤EU販売品	0.95 (0.89~1.01)
標準製剤US販売品	8.01E-01	本剤 対 標準製剤US販売品	0.96 (0.90~1.02)

加重幾何平均値、n=6

方 法：IR-Aを過剰発現しているチャイニーズハムスター卵巢細胞の細胞膜を用いた競合的放射性リガンド結合アッセイで、本剤(4バッチ)と標準製剤(EU販売品、US販売品；各3バッチ)について、放射性標識ヒトインスリンのヒトIR-Aへの結合に対する阻害効果を試験した。

結合定数	k _a 1 (1/Ms)	k _a 2 (1/Ms)		平均補正定数比 (90% CI)	
				k _a 1 (1/Ms)	k _a 2 (1/Ms)
本剤	1.83E+06	7.19E+05	標準製剤EU販売品 対 US販売品	0.97 (0.93~1.01)	0.96 (0.92~1.01)
標準製剤 EU販売品	1.71E+06	6.65E+05	本剤 対 標準製剤 EU販売品	1.08 (1.05~1.12)	1.09 (1.05~1.13)
標準製剤 US販売品	1.77E+06	6.92E+05	本剤 対 標準製剤 US販売品	1.05 (1.01~1.09)	1.05 (1.01~1.09)

加重幾何平均値、n=6

解離定数	k _d 1 (1/s)	k _d 2 (1/s)		平均補正定数比 (90% CI)	
				k _d 1 (1/s)	k _d 2 (1/s)
本剤	1.19E-02	2.74E-01	標準製剤EU販売品 対 US販売品	1.02 (0.98~1.05)	1.03 (1.00~1.07)
標準製剤 EU販売品	1.15E-02	2.54E-01	本剤 対 標準製剤 EU販売品	1.03 (1.01~1.05)	1.08 (1.04~1.12)
標準製剤 US販売品	1.13E-02	2.44E-01	本剤 対 標準製剤 US販売品	1.05 (1.01~1.08)	1.12 (1.08~1.16)

加重幾何平均値、n=6

方 法：IR-Aを固定化した表面プラズモン共鳴 (SPR) センサーチップに、所定濃度の本剤(4バッチ)又は標準製剤(EU販売品、US販売品；各3バッチ)を安定した最大結合が得られるまで灌流した。解離は製剤不含緩衝液に切り替えることで測定した。

自己リン酸化	EC ₅₀ (nmol/L)		平均補正EC ₅₀ 比 (90% CI)
本剤	5.24E+00	標準製剤EU販売品 対 US販売品	1.13 (1.01~1.26)
標準製剤EU販売品	5.27E+00	本剤 対 標準製剤EU販売品	0.98 (0.89~1.07)
標準製剤US販売品	4.73E+00	本剤 対 標準製剤US販売品	1.10 (0.98~1.24)

加重幾何平均値、n=7~8

方 法：IR-Aを過剰発現しているチャイニーズハムスター卵巢細胞を用いてIR-Aの自己リン酸化を検討した。検出には2色蛍光に基づく免疫細胞化学的マイクロプレートアッセイ (In-Cell Western) を使用した。本剤の4バッチ、標準製剤EU販売品及びUS販売品の各3バッチについて測定した。

IR-A: Insulin receptor, subtype A (インスリン受容体サブタイプA)

CI: Confidence interval (信頼区間)

3.非臨床試験

(2) ヒトIR-Bへの結合親和性及び結合速度、自己リン酸化(*in vitro*)¹³⁾

ヒトIR-Bへの結合親和性及び結合速度、自己リン酸化の検討結果は以下の通りでした。

結合親和性	IC ₅₀ (nmol/L)		平均補正IC ₅₀ 比 (90% CI)
本剤	6.57E-01	標準製剤EU販売品 対 US販売品	1.03 (0.95~1.11)
標準製剤EU販売品	6.86E-01	本剤 対 標準製剤EU販売品	0.97 (0.90~1.04)
標準製剤US販売品	6.67E-01	本剤 対 標準製剤US販売品	1.00 (0.93~1.07)

加重幾何平均値、n=6

方 法：IR-Bを過剰発現しているチャイニーズハムスター卵巢細胞の細胞膜を用いた競合的放射性リガンド結合アッセイで、本剤4パッチ、標準製剤(EU販売品、US販売品)各3パッチについて、放射性標識ヒトインスリンのヒトIR-Bへの結合に対する阻害効果を試験した。

結合定数	k _a 1 (1/Ms)	k _a 2 (1/Ms)		平均補正定数比 (90% CI)	
				k _a 1 (1/Ms)	k _a 2 (1/Ms)
本剤	1.50E+06	5.72E+05	標準製剤EU販売品 対 US販売品	0.94 (0.91~0.97)	1.02 (0.97~1.06)
標準製剤 EU販売品	1.42E+06	5.50E+05	本剤 対 標準製剤 EU販売品	1.06 (1.03~1.09)	1.04 (0.99~1.09)
標準製剤 US販売品	1.52E+06	5.54E+05	本剤 対 標準製剤 US販売品	1.00 (0.97~1.02)	1.05 (0.99~1.11)

加重幾何平均値、n=6

解離定数	k _d 1 (1/s)	k _d 2 (1/s)		平均補正定数比 (90% CI)	
				k _d 1 (1/s)	k _d 2 (1/s)
本剤	8.60E-03	1.32E-01	標準製剤EU販売品 対 US販売品	0.99 (0.97~1.01)	1.01 (0.96~1.06)
標準製剤 EU販売品	8.26E-03	1.27E-01	本剤 対 標準製剤 EU販売品	1.04 (1.02~1.06)	1.05 (1.00~1.09)
標準製剤 US販売品	8.41E-03	1.26E-01	本剤 対 標準製剤 US販売品	1.03 (1.01~1.05)	1.05 (1.02~1.08)

加重幾何平均値、n=6

方 法：IR-Bを固定化した表面プラズモン共鳴 (SPR) センサーチップに、所定濃度の本剤 (4パッチ) 又は標準製剤 (EU販売品、US販売品；各3パッチ) を安定した最大結合が得られるまで灌流した。解離は製剤不含緩衝液に切り替えることで測定した。

自己リン酸化	EC ₅₀ (nmol/L)		平均補正EC ₅₀ 比 (90% CI)
本剤	4.56E+00	標準製剤EU販売品 対 US販売品	1.00 (0.91~1.09)
標準製剤EU販売品	4.52E+00	本剤 対 標準製剤EU販売品	1.02 (0.93~1.12)
標準製剤US販売品	4.43E+00	本剤 対 標準製剤US販売品	1.01 (0.92~1.12)

加重幾何平均値、n=7~8

方 法：IR-Bを過剰発現しているチャイニーズハムスター卵巢細胞を用いてIR-Bの自己リン酸化を検討した。検出には2色蛍光に基づく免疫細胞化学的マイクロプレートアッセイ (In-Cell Western) を使用した。本剤の4パッチ、標準製剤EU販売品及びUS販売品の各3パッチについて測定した。

IR-B: Insulin receptor, subtype B (インスリン受容体サブタイプB)

CI: Confidence interval (信頼区間)

3.非臨床試験

(3)代謝活性(脂肪分解阻害作用、グルコース取込み刺激作用、G6PC遺伝子調節作用)(*in vitro*)¹³⁾

代謝活性(脂肪分解阻害作用、グルコース取込み刺激作用、G6PC遺伝子調節作用)の検討結果は以下の通りでした。

脂肪分解阻害作用	IC ₅₀ (pmol/L)		平均補正IC ₅₀ 比 (90% CI)
本剤	3.72E+01	標準製剤EU販売品 対 US販売品	0.85 (0.79~0.92)
標準製剤EU販売品	3.73E+01	本剤 対 標準製剤EU販売品	0.99 (0.91~1.07)
標準製剤US販売品	4.36E+01	本剤 対 標準製剤US販売品	0.84 (0.78~0.91)

加重幾何平均値、n=7

方 法：本剤(4バッチ)と標準製剤(EU販売品、US販売品；各3バッチ)について、*in vitro*で分化させたヒト脂肪細胞からのグリセロール放出量により脂肪分解阻害作用を測定した。

グルコース取込み刺激作用	EC ₅₀ (nmol/L)		平均補正EC ₅₀ 比 (90% CI)
本剤	7.03E+00	標準製剤EU販売品 対 US販売品	0.98 (0.92~1.05)
標準製剤EU販売品	6.61E+00	本剤 対 標準製剤EU販売品	1.06 (1.00~1.14)
標準製剤US販売品	6.73E+00	本剤 対 標準製剤US販売品	1.04 (0.98~1.11)

加重幾何平均値、n=6

方 法：本剤(4バッチ)と標準製剤(EU販売品、US販売品；各3バッチ)について、ラットL6筋細胞における¹⁴C-標識グルコースの取込みによりグルコース取込み刺激作用を測定した。

G6PC遺伝子調節作用	IC ₅₀ (pmol/L)		平均補正IC ₅₀ 比 (90% CI)
本剤	3.57E+02	標準製剤EU販売品 対 US販売品	0.96 (0.85~1.10)
標準製剤EU販売品	3.24E+02	本剤 対 標準製剤EU販売品	1.10 (0.98~1.23)
標準製剤US販売品	3.38E+02	本剤 対 標準製剤US販売品	1.06 (0.93~1.21)

加重幾何平均値、n=6

方 法：本剤(4バッチ)と標準製剤(EU販売品、US販売品；各3バッチ)の*in vitro*初代培養ヒト肝細胞におけるG6PC発現抑制効果を、リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)アッセイを用いて測定した。

G6PC: Glucose 6-phosphatase (グルコース6-ホスファターゼ)

CI: Confidence interval (信頼区間)

3.非臨床試験

(4)ヒトIGF-1Rへの結合速度、自己リン酸化(*in vitro*)¹³⁾

ヒトIGF-1Rへの結合速度、自己リン酸化の検討結果は以下の通りでした。

結合定数	k_a1 (1/Ms)	k_a2 (1/Ms)	平均補正定数比 (90% CI)	
			k_a1 (1/Ms)	k_a2 (1/Ms)
本剤	2.19E+05	1.99E+04	標準製剤EU販売品 対 US販売品	1.05 (0.97~1.14) 1.04 (0.98~1.10)
標準製剤 EU販売品	2.29E+05	2.07E+04	本剤 対 標準製剤 EU販売品	0.95 (0.90~1.01) 0.96 (0.90~1.02)
標準製剤 US販売品	2.18E+05	2.00E+04	本剤 対 標準製剤 US販売品	1.01 (0.93~1.09) 1.00 (0.94~1.05)

加重幾何平均値、n=6

解離定数	k_d1 (1/s)	k_d2 (1/s)	平均補正定数比 (90% CI)	
			k_d1 (1/s)	k_d2 (1/s)
本剤	4.08E-02	3.10E-01	標準製剤EU販売品 対 US販売品	1.04 (1.02~1.06) 1.02 (1.01~1.04)
標準製剤 EU販売品	4.11E-02	3.06E-01	本剤 対 標準製剤 EU販売品	0.99 (0.98~1.01) 1.01 (0.99~1.03)
標準製剤 US販売品	3.94E-02	2.99E-01	本剤 対 標準製剤 US販売品	1.03 (1.02~1.05) 1.04 (1.02~1.06)

加重幾何平均値、n=6

方 法：IGF-1Rを固定化した表面プラズモン共鳴 (SPR) センサーチップに、所定濃度の本剤 (4パッチ) 又は標準製剤 (EU販売品、US販売品；各3パッチ) を安定した最大結合が得られるまで灌流した。解離は製剤不含緩衝液に切り替えることで測定した。

自己リン酸化	EC ₅₀ (nmol/L)	平均補正EC ₅₀ 比 (90% CI)	
本剤	4.39E+02	標準製剤EU販売品 対 US販売品	0.96 (0.87~1.05)
標準製剤EU販売品	4.38E+02	本剤 対 標準製剤EU販売品	0.98 (0.89~1.07)
標準製剤US販売品	4.77E+02	本剤 対 標準製剤US販売品	0.94 (0.88~1.00)

加重幾何平均値、n=7

方 法：IGF-1Rを過剰発現しているマウス胚線維芽細胞を用いてIGF-1Rの自己リン酸化を検討した。検出には2色蛍光に基づく免疫細胞化学的マイクロプレートアッセイ (In-Cell Western) を使用した。本剤の4パッチ、標準製剤EU販売品及びUS販売品の各3パッチについて測定した。

IGF-1: Insulin-like growth factor 1 (インスリン様成長因子1)

CI: Confidence interval (信頼区間)

(5)細胞増殖促進活性(*in vitro*)¹³⁾

細胞増殖促進活性の検討結果は以下の通りでした。

細胞増殖促進活性	EC ₅₀ (nmol/L)	平均補正EC ₅₀ 比 (90% CI)	
本剤	2.21E+01	標準製剤EU販売品 対 US販売品	0.99 (0.89~1.11)
標準製剤EU販売品	2.49E+01	本剤 対 標準製剤EU販売品	0.92 (0.85~0.99)
標準製剤US販売品	2.48E+01	本剤 対 標準製剤US販売品	0.92 (0.83~1.01)

加重幾何平均値、n=7

方 法：本剤 (4パッチ)、標準製剤 (EU販売品、US販売品；各3パッチ) について、ヒトMCF-7細胞におけるDNAへの [¹⁴C]-チミジン取込み刺激作用を測定した。

1.安全性 薬理試験

バイオシミラー／後続品の開発に必要なため、実施しておりません。

2.毒性試験

(1)反復投与毒性試験(ラット)¹⁴⁾

動物種 (数/性/群)	期間	用量 (単位/kg/日)	無毒性量 (単位/kg)	無毒性量における C _{max,1} (ng/mL) ^{注)}	無毒性量における AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL) ^{注)}
ラット (雌雄各10)	1ヵ月	本剤 10、50、200 標準製剤EU 10、50、200	200 —	Day 29: 雄 2630 雌 5150 Day 29: 雄 3090 雌 3850	Day 29: 雄 13800 雌 18300 Day 29: 雄 13000 雌 13900
ラット (雌雄各10)	1ヵ月	本剤 10、50、200 標準製剤US 10、50、200	200 —	Day 29: 雄 9040 雌 7580 Day 29: 雄 7240 雌 10800	Day 29: 雄 24600 雌 30300 Day 29: 雄 21000 雌 44300

注) 標準製剤では、本剤の無毒性量と同用量における曝露量
C_{max,1}: 各投与日の1回目投与後4時間までの最高濃度

(2)局所刺激性試験(ウサギ)¹⁵⁾

ニュージーランドホワイトウサギを用いて、本剤(100単位/mL)、標準製剤EU販売品(100単位/mL)、生理食塩液(対照物質)をそれぞれ皮下(0.1mL)、静脈内(0.5mL)、静脈周囲(0.1mL)又は筋肉内(0.5mL)に単回投与した際の局所刺激性評価及び病理組織学的所見において、本剤は標準製剤EU販売品と同程度の忍容性が認められました。

有効成分に 関する 理化学的知見

一般的名称：インスリン アスパルト（遺伝子組換え）[インスリン アスパルト後続1]
(JAN)

Insulin Aspart (Genetical Recombination) [Insulin Aspart Biosimilar 1]

分子式： $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

分子量：5,825.54

化学構造式：A鎖

GIVEQCCTSI CSLYQLENYC N

B鎖

FVNQHLCGSH LVEALYLVCG ERGFFYTDKT

性状：水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。

本質：インスリン アスパルト[インスリン アスパルト後続1]（以下、インスリン アスパルト後続1）は、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、B鎖28番目のアミノ酸残基がAspに置換されている。インスリン アスパルト後続1は、21個のアミノ酸残基からなるA鎖及び30個のアミノ酸残基からなるB鎖から構成されるペプチドである。

製剤学的事項

各種条件下における安定性

<ソロスター[®] 及びカート>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	30ヵ月		規格内であった。
加速試験	25±2℃/ 60±5%RH	6ヵ月	ゴム栓及び フ ラ ン ジ キャップ付 無色ガラス カートリッジ 及び	6ヵ月後に類縁物質が増加し規格外となったが、その他の項目は規格に適合した。3ヵ月後までは全ての試験項目が規格に適合した。
苛酷試験	37±2℃	1ヵ月	ガラスカートリッジを ペン型注入器に装着	類縁物質が増加し、規格外となったが、その他の項目は規格に適合した。
光安定性試験	総照度：120万lx・hr以上、 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m ² 以上			曝光により規格外となったが、遮光下では、全ての試験項目が規格に適合した。 <遮光条件> カート：紙箱 ソロスター：キャップ有
使用時安定性	30±2℃/ 65±5%RH	28日間	ゴム栓及び フ ラ ン ジ キャップ付 無色ガラス カートリッジを ペン型注入器に装着	規格に適合した。

測定項目：性状、pH、純度（類縁物質等）、インスリン アスパルト含量 等

製剤学的事項

＜バイアル＞

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	30ヵ月	ゴム栓及びフリップオフ付きキャップ付き無色ガラスバイアル	規格内であった。
加速試験	25±2℃/ 60±5%RH	6ヵ月		6ヵ月後に類縁物質が増加し規格外となったが、その他の項目は規格に適合した。3ヵ月後までは全ての試験項目が規格に適合した。
苛酷試験	37±2℃	1ヵ月		類縁物質が増加し、規格外となったが、その他の項目は規格に適合した。
光安定性試験	総照度：120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー：200W・h/m ² 以上			曝光により規格外となったが、遮光下では、全ての試験項目が規格に適合した。 ＜遮光条件＞ 紙箱
使用時安定性	30±2℃/ 65±5%RH	28日間		規格に適合した。

測定項目：性状、pH、純度（類縁物質等）、インスリン アスパルト含量 等

取扱い上の
注意

取扱い上の注意：

＜ソロスター[®]及びカート＞

使用中は冷蔵庫に入れず、注入器のキャップ等により遮光して室温（30℃以下）に保管し、4週間以内に使用すること。

＜バイアル＞

使用中は冷蔵庫に入れず、遮光して室温（30℃以下）に保管し、4週間以内に使用すること。

規制区分：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存する。

有効期間：30箇月

包装

インスリン アスパルトBS注ソロスター[®] NR「サノフィ」：3mL×2筒

インスリン アスパルトBS注カート NR「サノフィ」：3mL×2カートリッジ

インスリン アスパルトBS注100単位/mL NR「サノフィ」：10mL×1バイアル

関連情報

承認番号：[ソロスター[®]]30300AMX00240000

[カー ト]30300AMX00241000

[バイアル]30300AMX00242000

承認年月：2021年3月

薬価基準収載年月：2021年5月

販売開始年月：2021年5月

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。

主要文献

- 1) 厚生労働省. バイオシミラーの現状について. 平成27年7月23日
- 2) 厚生労働省. 医薬品の承認申請について. 平成26年11月21日(薬食発1121第2号)
- 3) Herings, R.M.C. et al.: Lancet. 1995; 345 (8959): 1195-1198.
- 4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験.[2021年3月23日承認、CTD5.3.5.1-1a, b] (承認時評価資料)
- 5) Garg SK, et al.: Diabetes Technol Ther. 2020; 22 (2): 85-95. (承認時評価資料)
- 6) Garg SK, et al.: Diabetes Technol Ther. 2020; 22 (7): 516-526. (承認時評価資料)
- 7) 社内資料：健康被験者対象臨床薬理試験[2021年3月23日承認、CTD2.7.6] (承認時評価資料)
- 8) Kaku K, et al.: Diabetes Res Clin Pract. 2000; 49: 119-126.
- 9) ノボラピッド注の申請資料概要: 健康成人男子を対象とした絶食下単回投与試験(海外)(2001年10月2日承認, 申請資料概要ト.1.(4).1))
- 10) Drejer K, et al.: Diabetes. 1991; 40: 1488-1495.
- 11) Drejer K: Diabetes Metab Rev. 1992; 8: 259-285.
- 12) Hansen BF, et al.: Biochem J. 1996; 315: 271-279.
- 13) 社内資料：効力を裏付ける試験(*in vitro*活性)[2021年3月23日承認、CTD2.6.2]
- 14) 社内資料：反復投与毒性試験(ラット)[2021年3月23日承認、CTD2.6.6]
- 15) 社内資料：局所刺激性試験(ウサギ)[2021年3月23日承認、CTD2.6.6]

製造販売

業者の

名称及び住所

文献請求先

及び

問い合わせ先

製造販売元：サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

TEL 0120-109-905 FAX (03)6301-3010



<http://e-mr.sanofi.co.jp/>

