

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

抗糖尿病剤

インスリン リスプロ(遺伝子組換え)注射液

ルムジェブ®注ミリオペン®
ルムジェブ®注ミリオペン®HD
ルムジェブ®注カート
ルムジェブ®注 100 単位/mL

LYUMJEV® Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	1 キット : 3 mL 中 インスリン リスプロ(遺伝子組換え) 300 単位 1 カートリッジ : 3 mL 中 インスリン リスプロ(遺伝子組換え) 300 単位 1 バイアル : 10 mL 中 インスリン リスプロ(遺伝子組換え) 1000 単位
一般名	和名: インスリン リスプロ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Insulin Lispro(Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2020 年 3 月 25 日 薬価基準収載年月日: 2020 年 5 月 20 日 販売開始年月日: 2020 年 6 月 17 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口 TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: medical.lilly.com/jp

本 IF は 2025 年 12 月改訂(第 7 版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	13
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	16
6. RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	77
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	77
2. 一般名	4	2. 薬理作用	77
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	4	VII. 薬物動態に関する項目	82
5. 化学名(命名法)又は本質	5	1. 血中濃度の推移	82
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	86
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	88
III. 有効成分に関する項目	6	4. 吸収	89
1. 物理化学的性質	6	5. 分布	89
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝	90
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	7. 排泄	90
		8. トランスポーターに関する情報	90
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率	90
1. 剤形	8	10. 特定の背景を有する患者	90
2. 製剤の組成	9	11. その他	92
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	93
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	1. 警告内容とその理由	93
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	2. 禁忌内容とその理由	93
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	93
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	93
9. 溶出性	10	5. 重要な基本的注意とその理由	93
10. 容器・包装	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	96
11. 別途提供される資材類	11	7. 相互作用	100
12. その他	12	8. 副作用	110
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	114
		10. 過量投与	114

11. 適用上の注意	114
12. その他の注意	115
IX. 非臨床試験に関する項目	117
1. 薬理試験	117
2. 毒性試験	119
X. 管理的事項に関する項目	122
1. 規制区分	122
2. 有効期間	122
3. 包装状態での貯法	122
4. 取扱い上の注意	122
5. 患者向け資材	123
6. 同一成分・同効薬	123
7. 国際誕生年月日	123
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日	123
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	123
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	123
11. 再審査期間	123
12. 投薬期間制限に関する情報	123
13. 各種コード	123
14. 保険給付上の注意	124
XI. 文献	125
1. 引用文献	125
2. その他の参考文献	127
XII. 参考資料	128
1. 主な外国での発売状況	128
2. 海外における臨床支援情報	129
XIII. 備考	133
その他の関連資料	133

略語表

略語	略語内容
ADA	抗リスプロ抗体
ANCOVA	共分散分析
AUC	血清(漿)中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0時間から無限時間まで外挿したAUC
AUC_{X-10h}	X時間から10時間後までのAUC
ΔBG_{max}	ベースラインで補正したグルコースの最大値
ΔBG_t	食事開始時からt時間後のベースラインで補正したグルコース値
BMI	体格指数
CGM	持続グルコースモニター(測定器)
CI	信頼区間
C_{max}	最高血清(漿)中濃度
CSII	持続皮下インスリン注入法
CYP	チトクロームP450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼIV
Duration	インスリン リsproの曝露持続時間(治験薬投与から消失相においてインスリン リspro濃度が定量下限値まで低下するまでの時間)
Duration of action	インスリンの作用持続時間
Early 50% T_{max}	C_{max} の50%に達する時間
Early 50% tR_{max}	tR_{max} の50%に達する時間
$BG \Delta AUC(0-T)$	食事負荷試験のT時間後までの血糖値のAUC
GIR	グルコース注入率
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
G_{tot}	総グルコース注入量
$G_{tot}(0-Xh)$	0時間からX時間までの G_{tot}
HbA1c	ヘモグロビンA1c
iAUC	食事開始時の血糖値・グルコース値で補正した血糖値・グルコース値-時間曲線下面積
$iAUC_{0-xh}$	食後0時間からX時間までの食事開始時の血糖値・グルコース値で補正した血糖値・グルコース値-時間曲線下面積
MDI	インスリン頻回注射法
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MMTT	混合食負荷試験
NPH	中間型ヒトインスリン
OAM	経口血糖降下薬
QTc	補正QT間隔
QTcF	Fridericia法を用いた補正QT間隔
R_{max}	最大グルコース注入率
SGLT2	ナトリウム依存性グルコース共輸送担体2
SMBG	血糖自己測定
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
T_{onset}	インスリン作用発現時間(血糖値がベースラインから5 mg/dL低下したときの時間)
tR_{max}	最大グルコース注入率到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

米国イーライリリー社で開発されたインスリン リスプロ(遺伝子組換え)は、ヒトインスリンの B 鎖 28 位のプロリンをリジンに、B 鎖 29 位のリジンをプロリンに置換したインスリンアナログである。国内では 2001 年 6 月に「ヒューマログ注カート」及び「ヒューマログ注 100 単位/mL」として承認及び販売され、その後、「ヒューマログ注ミリオペン」、「ヒューマログ注ミリオペン HD」(以下、4 つの製剤を総称して「ヒューマログ」と記載)が承認及び販売されている。

ヒューマログの有効成分であるインスリン リスプロは、製剤中では 6 量体を構成しているが、皮下注射後に単量体へと解離する速さが速効型インスリン製剤よりも速く、皮下からの吸収が速いことから、超速効型インスリン製剤に分類されている。しかしながら、その作用発現は理想とする健康人の生理的なインスリン分泌パターンと比べて遅く、推奨されるヒューマログの投与タイミングは食直前(15 分以内)となっている。

ルムジェブ(以下、本剤)は、米国イーライリリー社で開発され、健康人の生理的なインスリン分泌パターンを模倣するため、ヒューマログより作用発現を早くすることを目的に、添加剤としてトレプロスチニル及びクエン酸を加えた超速効型インスリン製剤である。トレプロスチニルにより注射部位の局所血管が拡張し、また、クエン酸により血管透過性が亢進することで、ヒューマログよりもインスリン リスプロの吸収が速くなり、その血糖降下作用の発現が早くなると考えられる。

臨床薬理試験において、本剤はヒューマログと比較してインスリン リスプロの皮下からの吸収がより速く、インスリン作用発現が早くなることが示された。また、臨床試験では、本剤を食事開始時(食事開始の 0~2 分前)又は食事開始後(食事開始後 20 分)投与した際の有効性及び安全性が確認されたことから、「インスリン療法が適応となる糖尿病」を効能又は効果に、「通常、食事開始時(食事開始前の 2 分以内)。必要な場合は食事開始後(食事開始から 20 分以内)」の投与とする用法にて、2020 年 3 月に製造販売承認を取得した。

2024 年 6 月に再審査申請を行った結果、2025 年 12 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 1 型、2 型いずれの糖尿病患者においても、本剤は、ヒューマログと比べてより速やかに吸収及び消失し、その作用発現は早く持続時間は短かった。(「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- (2) 1 型又は 2 型糖尿病患者へ本剤を食事開始時(食事開始の 0~2 分前)に投与した場合、ベースラインからの HbA1c の変化量はヒューマログ食事開始時(食事開始の 0~2 分前)投与に対して非劣性を示し、ヒューマログに比べて食後 30 分~4 時間のすべての測定時点で有意に血糖上昇を抑制した。また、CGM で測定したグルコース値が目標範囲内(71~180mg/dL)であった時間(Time in Range)は、朝 6 時から夜 12 時までの範囲でみた場合、ヒューマログと比べて長く、夜間低血糖域及び日中に高血糖域であった時間は一貫して短かった。(「V.5.(4) 1)有効性検証試験」の項参照)
- (3) 本剤を食事開始 20 分後に投与した場合、ベースラインからの HbA1c の変化量はヒューマログ食事開始時投与に対して非劣性を示した。また、食後 1 時間までの血糖値の上昇は、ヒューマログの方が小さかったが、食後 4 時間にわたる食後血糖コントロールは本剤とヒューマログでほぼ同様であり、本剤ではヒューマログと

は異なり必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。(「V.5.(4) 1)有効性検証試験」の項参照)

- (4) 作用動態の違いから本剤はヒューマログ(食事の前 15 分以内に投与)と異なり、食事開始時に投与する場合は食事開始前の 2 分以内、食事開始後に投与する場合は食事開始から 20 分以内に投与する必要がある。(「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照)
- (5) 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。
- (6) 本剤の重大な副作用は低血糖、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫であり、特に重症低血糖は、インスリン製剤の主なリスクである。本剤は速やかに作用するので、他の食事時インスリンと比べて、投与後、低血糖が早期に発現する可能性がある。(「VIII.8.(1)重大な副作用とその初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤はヒューマログにトレプロスチニルとクエン酸を加えることで、作用発現を速めた超速効型インスリン製剤である。(「IV.2.製剤の組成」の項参照)
- (2) トレプロスチニルにより注射部位の局所血管が拡張し、またクエン酸によりインスリン リスプロの血管透過性が亢進することで、ヒューマログよりもインスリン リスプロの吸収が速くなり、その血糖降下作用の発現が早くなる。(「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和2年5月19日保医発0519第3号) (「X.14.保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

該当しない

〔参考〕

本剤の承認時に「承認条件」として医薬品リスク管理計画の策定と実施が付与された。再審査において、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施され、承認条件が満たされたと医薬品医療機器総合機構に判断された。そのため、承認時に付与された承認条件は解除され、2025年12月には添付文書(現電子添文)の「21.承認条件」の記載「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が削除された。

<再審査時の RMP>

承認条件としての RMP の策定・実施が解除された品目一覧 | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(pmda.go.jp)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルムジェブ[®]注ミリオペン[®]
ルムジェブ[®]注ミリオペン[®]HD
ルムジェブ[®]注カート
ルムジェブ[®]注100単位/mL

(2) 洋名

LYUMJEV[®] Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

インスリン リスプロ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

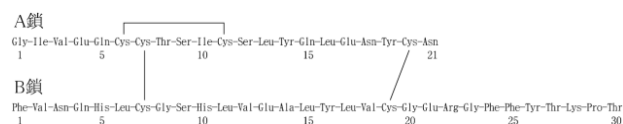
Insulin Lispro (Genetical Recombination) (JAN)
insulin lispro (INN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

分子量: 5807.57

5. 化学名(命名法)又は本質

本質:インスリン リスプロは、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、B鎖 28 及び 29 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Lys 及び Pro に置換されている。インスリン リスプロは、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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号:LY900014

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

希水酸化ナトリウム試液に溶けやすく、0.05mol/L 炭酸塩緩衝液及び0.01mol/L 塩酸試液にやや溶けにくく、水及びエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点: 約 5.6

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	相対湿度	光			
長期保存試験		-10°C	--	暗所	褐色ガラス瓶(密栓)	54ヵ月	規格内であった。
加速試験		5°C	--	暗所	褐色ガラス瓶(密栓)	6ヵ月	規格内であった。
強制分解試験	温度	30°C	--	暗所	褐色ガラス瓶(密栓)	6ヵ月	類縁物質及び高分子タンパク質の増加を認めた。
	湿度	30°C	60%RH	暗所	褐色ガラス瓶(開栓)	6ヵ月	類縁物質及び高分子タンパク質の増加を認めた。
			90%RH	暗所	褐色ガラス瓶(開栓)	2ヵ月	含量の低下とともに、類縁物質及び高分子タンパク質の増加を認めた。
	光	30°C	--	20万lux	無色透明ガラス瓶	120万lux·hr	類縁物質及び高分子タンパク質の増加を認めた。

測定項目：純度試験、含量等

(2) 強制分解による生成物

デスアミド体等の類縁物質、高分子タンパク質

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマッピング法

定量法：液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

＜ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート、ルムジェブ注 100 単位/mL＞
注射剤





注射剤の区分：溶液

＜ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD＞

本剤は、薬液をカートリッジに充填した注射剤で、使い捨てのペン型コンビネーション製品（キット製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観：

製剤	外観
ルムジェブ注 ミリオペン	
ルムジェブ注 ミリオペンHD	
ルムジェブ注 カート	
ルムジェブ注 100単位/mL	

各製剤の識別については識別の項を参照

性状：

＜ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート、ルムジェブ注 100 単位/mL＞
無色澄明の液

識別：

調剤時には、取り間違えのないように製剤名やラベルの色等を確認すること。

製剤	ラベルの色			
	ミリオペン	ミリオペンHD	カートリッジ	バイアル
ルムジェブ注	紺色	薄だいたい色 及び紺色	紺色	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ルムジェブ注 ミリオペン/ ミリオペンHD/カート	ルムジェブ注 100単位/mL
pH	7.0~7.8	7.0~7.8
浸透圧比 〔生理食塩液〕 に対する比	約0.8	約0.8
粘度	該当資料なし	該当資料なし
比重	該当資料なし	該当資料なし
安定なpH域	該当資料なし	該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ルムジェブ注ミリオペン/ ミリオペンHD/カート	ルムジェブ注 100単位/mL
有効成分	1カートリッジ又は1キット(3mL)中 インスリン リスプロ(遺伝子組換え)300単位	1バイアル(10mL)中インスリン リスプロ (遺伝子組換え)1000単位
添加剤	濃グリセリン 36.3 mg 塩化マグネシウム 3.06 mg m-クレゾール 9.45 mg クエン酸ナトリウム水和物 13.23 mg トレプロスチニルナトリウム 3.18 μ g 酸化亜鉛(亜鉛含量として) 118 μ g pH調節剤 適量	濃グリセリン 121 mg 塩化マグネシウム 10.2 mg m-クレゾール 31.5 mg クエン酸ナトリウム水和物 44.1 mg トレプロスチニルナトリウム 10.6 μ g 酸化亜鉛(亜鉛含量として) 392 μ g pH調節剤 適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤 1 mL あたりインスリン リスプロ(遺伝子組換え)100 単位を含有する。インスリン リスプロ(遺伝子組換え) 1 単位は 0.0347 mg に相当する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 2. 有効成分の各種条件下における安定性 (2)強制分解による生成物」の項参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5 ± 3°C	24ヵ月	無色透明のガラスバイアル	規格内であった。
		36ヵ月	無色透明のガラスカートリッジ 又は ペン型注入器に装填した ガラスカートリッジ	
加速試験	30°C/65%RH	6ヵ月	無色透明のガラスバイアル、 無色透明のガラスカートリッジ、 又は ペン型注入器に装填した ガラスカートリッジ	分解生成物の増加が 認められた。
光安定性試験	120万lux・h 200 Wh/m ²		無色透明のガラスバイアル、 無色透明のガラスカートリッジ、 又は ペン型注入器に装填した ガラスカートリッジ	バイアル又はカートリッジの みで保存した場合には光に 不安定であったが、バイア ルを紙箱に入れた場合及 びカートリッジを専用ペン型 注入器に組み込んだ場合 は規格内であった。

測定項目：性状、純度試験、含量等

(2) 使用時安定性

使用時を想定した以下の条件において試験を実施した。

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ルムジェブ注カート	排出操作を繰り返し、 30°Cで保存	28日	ペン型注入器に装填した ガラスカートリッジ	規格内であった。
ルムジェブ注 100単位/mL	排出操作を繰り返し、 30°Cで保存	28日	ガラスバイアル	規格内であった。

※ルムジェブ注ミリオペン/ミリオペン HD については、ルムジェブ注カートのデータ参照。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

<ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD>

注射剤 3mL(100 単位/mL) x 2 キット

<ルムジェブ注カート>

注射剤 3mL(100 単位/mL) x 2 カートリッジ

<ルムジェブ注 100 単位/mL>

注射剤 10mL(100 単位/mL) x 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD>

カートリッジ: ガラス

プランジャー: ハロブチルゴム

ゴム栓: ポリイソプレンゴム及びハロブチルゴム

キャップ: アルミニウム

注入器部分: ポリカーボネート、ガラス繊維、アクリロニトリル・ブタンジエン・スチレン (ABS)、ポリエステル、アセタール、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、ステンレス鋼

<ルムジェブ注カート>

カートリッジ: ガラス

プランジャー: ハロブチルゴム

ゴム栓: ポリイソプレンゴム及びハロブチルゴム

キャップ: アルミニウム

<ルムジェブ注 100 単位/mL>

バイアル: ガラス

ゴム栓: ハロブチルゴム

キャップ: アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

2 型糖尿病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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

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としては通常 1 日 4～100 単位である。

ルムジェブ注 100 単位/mL

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

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としては通常 1 日 4～100 単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、臨床薬理試験の薬物動態及び薬力学の特徴、並びに第 III 相試験[ITRM (PRONTO-T1D) 試験¹⁾、ITRN (PRONTO-T2D) 試験²⁾及び ITSI (PRONTO-Pump) 試験³⁾]の有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

用法: 食事開始時(食事開始前の 2 分以内)投与について

臨床薬理試験で、本剤のインスリン リスプロがヒューマログと比較して速やかに吸収され、早期にインスリン作用を発現し、その作用時間は短いという特徴が確認された。この本剤の作用時間特性及び実際の注射から食事開始までにかかる時間(皮下注射後に単位表示窓の数字が「0」であることの確認、注射針の皮膚からの抜去、針の取り外し)を考慮して、本剤の食事開始時の投与を「食事開始前の 2 分以内」と設定した。インスリンの頻回注射法を用いている 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRM (PRONTO-T1D) 試験¹⁾及び ITRN (PRONTO-T2D) 試験²⁾]の結果から、本剤の食事開始時(食事

開始前の 2 分以内)投与の有効性及び安全性が確認された。

なお、投与タイミングを示す「食直前」の表現は、既承認の超速効型インスリン製剤の用法に使用されており、ヒューマログでは食直前 15 分以内の投与として医療現場で定着していると考えられる。そのため、本剤が誤って食直前 15 分前に投与されることを回避するために、食事開始前の 2 分以内の投与タイミングとして「食事開始時」の表現を用いた。

用法:食事開始後(食事開始から 20 分以内)投与について

1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRM(PRONTO-T1D)試験¹⁾]の結果から、本剤の食事開始後投与の有効性及び安全性が確認された。食事開始時(食事開始前の 2 分以内)投与及び食事開始後(食事開始から 20 分以内)投与共に可能であるが、ITRM(PRONTO-T1D)試験¹⁾の食後血糖値の結果から、食事開始時投与を主とする用法とした。

「V.5.(4)1) ①比較試験<国際共同第 III 相試験[ITRM(PRONTO-T1D)試験¹⁾]>(外国人及び日本人)」の項参照

用量について

本剤のインスリン リスプロは、ヒューマログと同じ 100 単位/mL の濃度である。臨床薬理試験において、本剤とヒューマログを同じ単位で投与した際に総グルコース注入量が同程度であったことから、本剤とヒューマログにおけるインスリン リスプロのインスリン作用は同程度であることが示され、本剤の用量をヒューマログと同じとした。なお、第 III 相試験[ITRM(PRONTO-T1D)試験¹⁾及び ITRN(PRONTO-T2D)試験²⁾]において、試験開始前の超速効型インスリンアナログ製剤からヒューマログを経て本剤に同単位数で変更した際にも臨床的に問題となる事象は認められなかった。

持続皮下注入ポンプについて

持続皮下インスリン注入療法を行っている 1 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験[ITSI(PRONTO-Pump)試験³⁾]において安全性が確認されたことから、本剤の持続皮下注入ポンプの用法を含めた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、ヒューマログ注と比べて作用発現が速いため、食事開始時(食事開始前の 2 分以内)に投与すること。また、食事開始後の投与の場合は、食事開始から 20 分以内に投与すること。なお、食事開始後の投与については、血糖コントロールや低血糖の発現に関する臨床試験成績を踏まえたうえで、患者の状況に応じて判断すること。[ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート:16.1.1、16.8.1、17.1.1-17.1.3 参照][ルムジェブ注 100 単位/mL:16.1.1、16.1.2、16.8.1、17.1.1、17.1.2、17.1.4 参照]
- 7.2 他の追加インスリン製剤から本剤へ切り替える場合、前治療で使用していた製剤と同じ単位数を目安として投与を開始し、本剤への切替え時及びその後の数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。

<用法及び用量に関連する注意の設定理由>

7.1 は V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠の項参照。

7.2 は本剤の企業中核データシート[Company Core Data Sheet (CCDS)]に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎:評価資料 ○:参考資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
国内臨床薬理試験	ITRK	I	健康被験者 8例(パートA) 16例(パートB) (日本人)	◎	単施設、無作為化、2パート試験 パートA: 無作為化、被験者及び評価者盲検、2期クロスオーバー試験 パートB: 無作為化、被験者盲検、3期クロスオーバー、用量漸増、5時間正常血糖クランプ試験	パートA: トレプロスチニル 1000 ng 皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の評価 パートB: 本剤皮下投与時のインスリン リスプロの薬物動態及び安全性の評価
	ITRZ	I	1型糖尿病患者 31例 (日本人)	◎	単施設、被験者及び評価者盲検、無作為化、2剤2期クロスオーバー、10時間正常血糖クランプ試験	ヒューマログを対照とした本剤単回皮下投与時のインスリン リスプロの薬物動態及び薬力学、安全性の検討
国際共同試験	ITRM (PRONTO-T1D)	III	1型糖尿病患者 1222例 (日本人167例を含む)	◎	前向き、無作為化、二重盲検/非盲検、国際共同多施設、3投与群、実薬対照、並行群間試験	基礎インスリン製剤併用下で、ヒューマログの食事開始時投与を対照とした本剤の食事開始時及び食事開始後投与の有効性、安全性の検討
	ITRN (PRONTO-T2D)	III	2型糖尿病患者 673例 (日本人93例を含む)	◎	前向き、無作為化、二重盲検、国際共同多施設、2投与群、実薬対照、並行群間試験	基礎インスリン製剤併用下で、ヒューマログの食事開始時投与を対照とした本剤の食事開始時投与の有効性、安全性の検討
海外試験	ITSI (PRONTO-Pump)	III	1型糖尿病患者 49例 (外国人)	◎	前向き、無作為化、二重盲検、国際共同多施設、2剤、実薬対照、クロスオーバー試験	ヒューマログを対照とした本剤の持続皮下インスリン注入療法時の適合性(早期交換となる注入セットの不具合の発現率)及び安全性の検討

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
海外臨床 薬理試験	ITRT	I	健康被験者 28例 (外国人)	○	単施設、非盲検、無作為化、4期クロスオーバー、10時間正常血糖クランプ試験	本剤単回皮下又は静脈内投与時の相対的及び絶対的バイオアベイラビリティに対する注射部位の影響及び忍容性、正常血糖クランプ時の薬力学の評価
	ITRP	I	健康被験者 24例 (外国人)	○	単施設、非盲検、2投与順序、無作為化、4期クロスオーバー、8時間正常血糖クランプ試験	2種類の濃度の本剤19単位単回皮下投与時のインスリンリスプロの薬物動態及び薬力学、安全性の評価
	ITRQ	I	健康被験者 49例 (外国人)	○	単施設、被験者及び評価者盲検、4投与順序、無作為化、4期反復クロスオーバー、10時間正常血糖クランプ試験	2種類の濃度の本剤単回皮下投与時の薬物動態の生物学的同等性及び薬力学、安全性の評価
	ITAO	I	健康被験者 11例(パートA) 16例(パートB) (外国人)	○	単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、2パート、探索的試験 パートA: 用量漸増試験 パートB: 4期完全クロスオーバー、5時間正常血糖クランプ試験	パートA: トレプロステチル皮下投与時の安全性及び忍容性の評価 パートB: 3用量の探索製剤皮下投与時のインスリンリスプロの正常血糖クランプ時の薬物動態及び薬力学の評価
	ITCA	I	健康被験者 24例(パートA) 30例(パートB) (外国人)	○	単施設、2パート、無作為化、クロスオーバー試験 パートA: 被験者及び評価者盲検、5期クロスオーバー試験 パートB: 被験者盲検、4期クロスオーバー試験	パートA: ヒューマログを対照とした4種類の探索製剤単回皮下投与時の薬物動態及び安全性の検討 パートB: パートAから選択した探索製剤単回皮下投与時の薬物動態及びその被験者内・被験者間変動、安全性の評価

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
海外臨床 薬理試験 (続き)	ITRA	I	健康被験者 29例 (パートA) (外国人)	○	単施設、無作為化、 クロスオーバー、2 パート試験 パートA： 被験者及び評価者 盲検、5期クロスオ ーバー、5時間正常 血糖クランプ試験 パートB： 被験者盲検、4期ク ロスオーバー試験	パートA： ヒューマログを対照 とした4種類の探索 製剤 15単位単回皮 下投与時のインスリ ン リスプロの薬物 動態及び正常血糖ク ランプ時の薬力学、 安全性の検討 パートB： パートAで選択した探 索製剤の3用量にお ける薬物動態及び被 験者内・被験者間に おける薬物動態と薬 力学のばらつきの評 価(パートBは未実 施)
	ITRE	I	健康被験者 24例 (外国人)	○	単施設、被験者盲 検、無作為化、5期 クロスオーバー、5 時間正常血糖クラ ンプ試験	ヒューマログ(15単 位)を対照とした本剤 3用量(インスリン リスプロとして7.5、15及 び30単位)皮下投与 時の薬物動態及び正 常血糖クランプ時の 薬力学、薬物動態と 薬力学の個体内・個 体間変動、用量比例 性、安全性の検討
	ITRJ	I	健康被験者 26例 (外国人)	○	単施設、被験者盲 検、無作為化、5期 クロスオーバー、5 時間正常血糖クラ ンプ試験	ヒューマログを対照と した4種類の探索製 剤 15単位単回皮下 投与時のインスリン リスプロの薬物動態 及び正常血糖クラ ンプ時の薬力学、安全 性の検討
	ITAQ	I	2型糖尿病患者 8例 (外国人)	○	単施設、無作為化、 プラセボ対照、被験 者盲検、探索的試 験	トレプロスチニル皮下 投与時の安全性、忍 容性及び薬物動態、 血管拡張作用の評価
	ITRF	Ib	1型糖尿病患者 30例 (外国人)	○	単施設、被験者及 び評価者盲検、無 作為化、4期反復ク ロスオーバー試験	ヒューマログを対照 とした本剤ボーラス 投与時(インスリン ポンプ使用)のイン スリン リスプロの 薬物動態及び薬力 学、安全性の検討

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
海外臨床 薬理試験 (続き)	ITRG	Ib	1型糖尿病患者 30例(パートA) 30例(パートB) (外国人)	○	単施設、2パート試験 パートA: 被験者及び評価者盲 検、無作為化、6期ク ロスオーバー試験 パートB: 被験者及び評価者盲 検、反復投与、並行群 間比較試験	パートA: ヒューマログを対 照とした本剤単回 皮下投与時のイン スリン リスプロの 薬物動態及び混合 食 負 荷 試 験 (MMTT) 下におけ る薬力学、安全性の 検討 パートB: ヒューマログを対 照とした本剤 2 週 間反復皮下投与時 のインスリン リス プロの薬物動態及 び MMTT 下におけ る薬力学、安全性の 検討
	ITRH	Ib	2型糖尿病患者 30例(パートA) 29例(パートB) (外国人)	○	単施設、2パート試験 パートA: 被験者及び評価者盲 検、単回投与、無作為 化、6期クロスオーバ ー試験 パートB: 被験者及び評価者盲 検、反復投与、無作 為化、並行群間比較 試験	パートA: ヒューマログを対 照とした本剤単回 皮下投与時のイン スリン リスプロの 薬 物 動 態 及 び MMTT 下における 薬力学、安全性の検 討 パートB: ヒューマログを対照 とした本剤 2 週間反 復皮下投与時のイン スリン リスプロの 薬 物 動 態 及 び MMTT 下における薬 力学、安全性の検 討
	ITRR	I	1型糖尿病患者 41例(非高齢) 39例(高齢) (外国人)	○	無作為化、被験者及 び評価者盲検、2剤2 期クロスオーバー、 10時間正常血糖クラ ンプ試験	ヒューマログを対照 とした本剤 15 単位 単回皮下投与時の インスリン リスプロ の薬物動態及び正 常血糖クランプ時の 薬力学、安全性の 検討

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
海外臨床 薬理試験 (続き)	ITRL	I	健康被験者 32 例 (外国人)	○	単施設、無作為化、 被験者及び評価者盲 検、2 剤 2 期クロス オーバー、8 時間正常 血糖クランプ試験	ヒューマログを対照 とした本剤 15 単位 単回皮下投与時の インスリン リスプロ の薬物動態及び正 常血糖クランプ時の 薬力学、安全性の 検討
	ITSH	I	健康被験者 42 例 (外国人)	○	無作為化、被験者及 び評価者盲検、6 期 完全クロスオーバー、 10 時間正常血糖ク ランプ試験	ヒューマログを対照 とした本剤 3 用量 (インスリン リスプ ロとして 7、15 及び 30 単位)の皮下投 与時のインスリン リ スプロの薬物動態 及び薬物動態と薬 力学の用量比例 性、正常血糖クラン プ時の薬力学、忍 容性の検討
	ITRU	I	2 型糖尿病患者 38 例 (外国人)	○	無作為化、被験者及 び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー、10 時間正常血糖クラン プ試験	ヒューマログを対照 とした本剤 15 単位 単回皮下投与時の インスリン リスプロ の薬物動態及び正 常血糖クランプ時の 薬力学、忍容性の 検討
	ITRV	I	1 型糖尿病患者 36 例 (外国人)	○	被験者及び評価者盲 検、無作為化、2 剤 4 期クロスオーバー試 験	ヒューマログを対照 とした本剤単回皮下 投与時のインスリン リスプロの薬物動態 及び MMTT 下にお ける投与タイミング の薬力学に及ぼす 影響、忍容性の検 討

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
海外臨床 薬理試験 (続き)	ITRW	I	2型糖尿病患者 36例 (外国人)	○	被験者及び評価者盲検、無作為化、2剤4期クロスオーバー試験	ヒューマログを対照とした本剤単回皮下投与時のインスリンリスプロの薬物動態及びMMTT下における投与タイミングの薬力学に及ぼす影響、忍容性の検討
	ITSC	I	1型糖尿病患者 24例 (外国人)	○	単施設、被験者及び評価者盲検、無作為化、4期クロスオーバー試験	ヒューマログを対照とした本剤投与時(インスリンポンプを用いて、異なるポーラス投与モードで投与)のインスリンリスプロの朝食時のMMTT下における薬物動態及び薬力学、安全性の検討

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

「V.5.(2)2) 薬力学的試験」の項参照

2) 薬力学的試験

①単回投与試験<国内第I相試験(ITRZ試験)>(日本人)⁴⁾

目的:日本人1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	無作為化、被験者及び評価者盲検、2剤2期クロスオーバー、10時間正常血糖クランプ試験
対象	年齢18歳以上、スクリーニング時HbA1cが9.0%未満の日本人1型糖尿病患者31例(男性13例、女性18例)
試験方法	本剤又はヒューマログを15単位単回皮下投与した。1期と2期の間の休薬期間は3~28日間とし、正常血糖クランプ実施中、目標血糖値が維持されるようにグルコース注入率(GIR)を調整した。

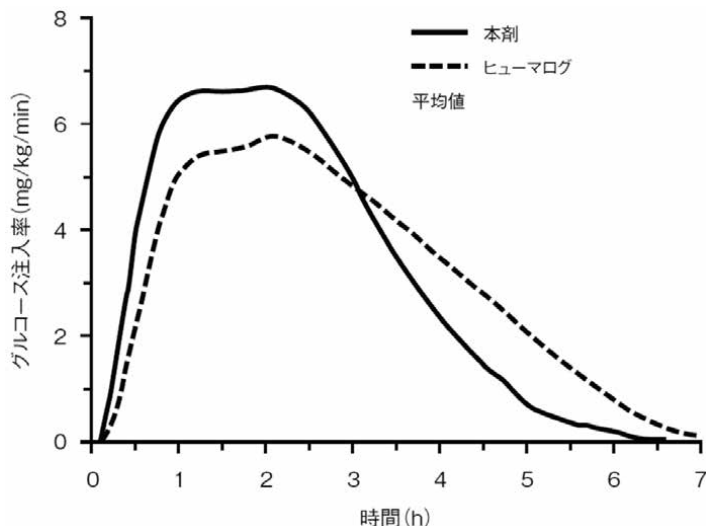
結果

<薬物動態>

「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<薬力学>

・ヒューマログと比べて本剤投与後ではグルコース低下作用が速やかに発現し (Tonset 及び Early 50% tR_{max})、作用持続時間が短縮したが、総グルコース注入量 (G_{tot}) は本剤とヒューマログで同様であった。



1 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位単回皮下投与後のグルコース注入率

1 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位単回皮下投与後の薬力学作用パラメータ

	本剤	ヒューマログ	
N	31	30	
	最小二乗平均値		差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]
tR _{max} (min)	102.86	122.59	-19.73 [-33.94, -5.52]
T _{onset} (min)	16.83	23.20	-6.37 [-9.71, -3.03]
Early 50% tR _{max} (min)	29.85	40.45	-10.60 [-13.98, -7.21]
Duration of action (min)	302.77	371.21	-68.44 [-97.88, -39.01]
	最小二乗幾何平均値		比(本剤/ヒューマログ) [95%信頼区間]
R _{max} (mg/kg/min)	6.85	5.97	1.15 [1.02, 1.29]
G _{tot(0-30min)} (mg/kg)	42.77 注)	19.76 注)	2.16 [1.68, 2.86]
G _{tot(0-1h)} (mg/kg)	191.84	122.12	1.57 [1.34, 1.83]
G _{tot} (mg/kg)	1186.84	1275.54	0.93 [0.79, 1.09]

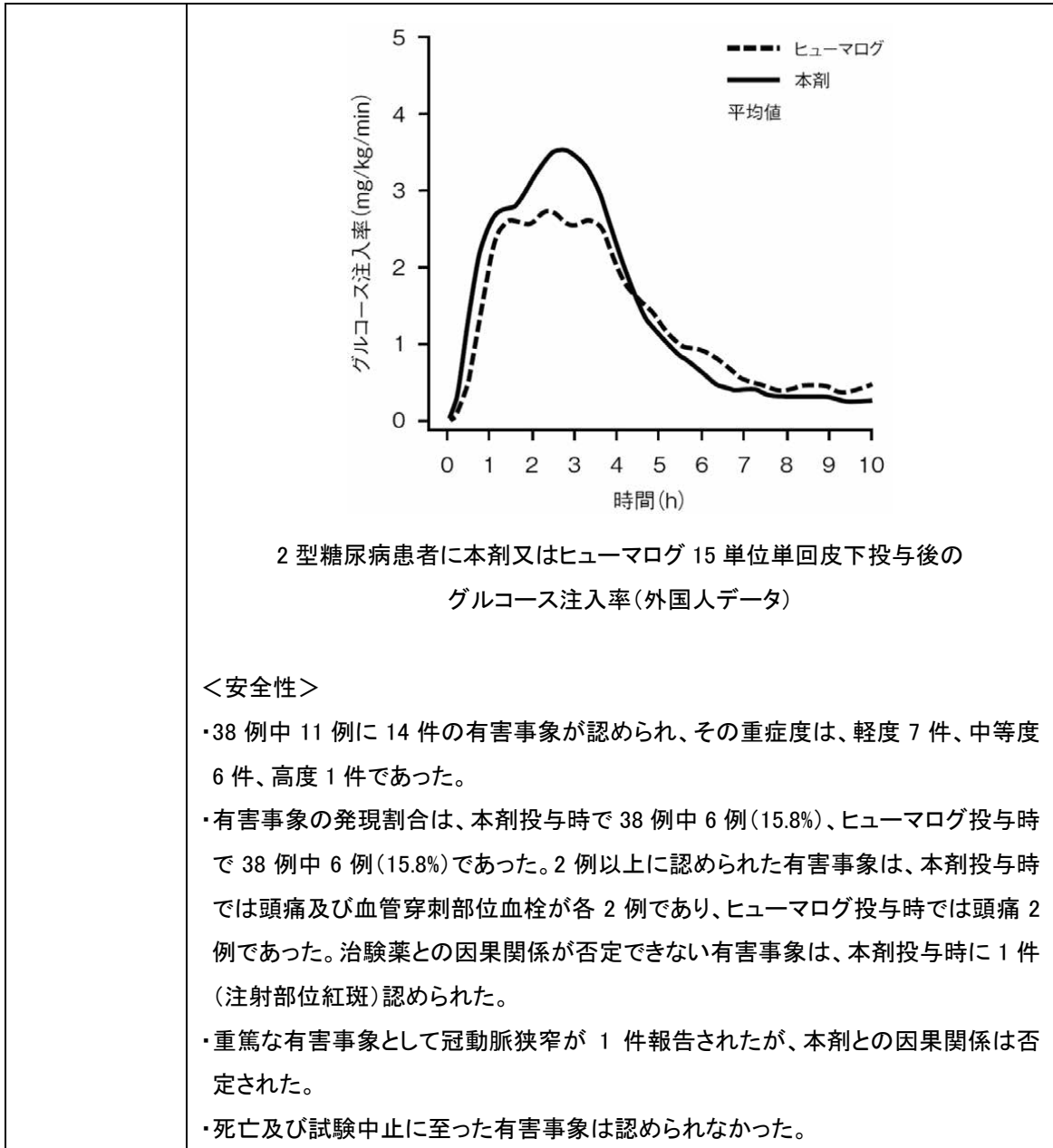
注) 最小二乗平均値

	<p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・31 例中 10 例に 25 件の有害事象が認められ、その重症度は、軽度 22 件、中等度 3 件であった。 ・有害事象の発現割合は、本剤投与時で 31 例中 7 例(22.6%)、ヒューマログ投与時で 30 例中 8 例(26.7%)であった。2 例以上に認められた有害事象は、本剤投与時では頭痛及び悪心が各 3 例、嘔吐が 2 例、ヒューマログ投与時では頭痛が 4 例、嘔吐及び背部痛が各 2 例であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与後に 1 件(注射部位紅斑)認められた。 ・死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかった。
--	---

②単回投与試験<海外第 I 相試験(ITRU 試験)>(外国人)⁵⁾

目的: 外国人 2 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学及び忍容性を評価する。

試験デザイン	無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー、10 時間正常血糖クランプ試験
対象	年齢 18~70 歳、スクリーニング時点の HbA1c が 9.0%未満の外国人 2 型糖尿病患者 38 例(男性 35 例、女性 3 例)
試験方法	本剤又はヒューマログを 15 単位単回皮下投与した。1 期と 2 期の間の休薬期間は 3 日間以上とし、正常血糖クランプ実施中、目標血糖値が維持されるように GIR を調整した。
結果	<p><薬物動態></p> <p>「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p> <p><薬力学></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて統計学的に有意に早くインスリン作用 (T_{onset}) (最小二乗平均値) が発現し、その差は 12.7 分であった。 ・本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて投与 30 分後までのグルコース低下作用 ($G_{tot}(0-30min)$) (最小二乗平均値) は 4.3 倍に増加した。 ・ヒューマログと比べて、本剤投与 4 時間以降の後期のグルコース低下作用 ($G_{tot}(4h-End)$) (最小二乗平均値) が 19%減少した。 ・本剤投与時の総グルコース注入量 (G_{tot}) はヒューマログに比べてわずかに高かったが、本剤及びヒューマログの両方のデータが得られた被験者で解析した場合、統計学的に有意な差は認められなかった。

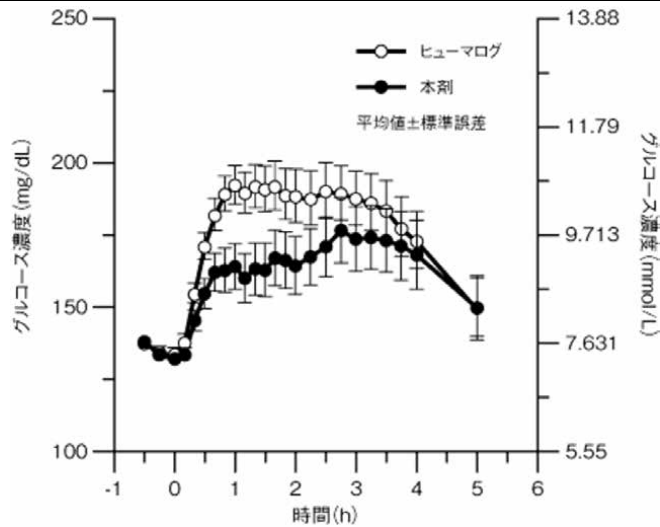


③単回投与試験<海外第 I 相試験(ITRV 試験)>(外国人)⁶⁾

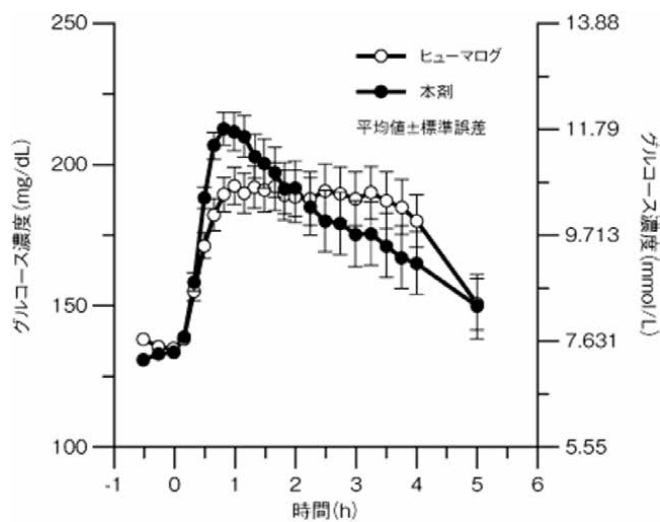
目的:外国人 1 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学(食事に対する投与タイミングの薬力学反応に及ぼす影響)及び忍容性を評価する。

試験デザイン	無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 4 期クロスオーバー試験
対象	年齢 18~70 歳、スクリーニング時 HbA1c が 9.0%以下、スクリーニング前に 3 ヶ月以上一定用量の食事時インスリン及び基礎インスリンを総インスリン量として 1.5 単位/kg/day 以下投与している外国人 1 型糖尿病患者 36 例(男性 27 例、女性 9 例)
試験方法	試験開始の少なくとも 2 週間前にインスリン製剤をインスリン グラルギン及びヒューマログに変更した。MMTT 中に各被験者に投与する本剤及びヒューマログの適切な用量を決定するため、1 期の入院時に用量設定評価を行った。試験期間中は基

	<p>礎インスリンの投与レジメンは一定とした。MMTT 下で、本剤又はヒューマログを食事に対して異なるタイミング(食事開始時、食事開始 20 分後注)で単回皮下投与した。治療期間は 4 期全体で 6 週間以内とし、MMTT と MMTT の間を少なくとも 21 時間とした。</p> <p>注) ヒューマログの承認された用法は、通常、毎食直前に皮下注射する、である。</p>
結果	<p><薬物動態></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒューマログと比較して、本剤ではインスリン リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量が減少、Duration(インスリン リスプロの曝露持続時間: 治験薬投与から消失相においてインスリン リスプロ濃度が定量下限値に低下するまでの時間)の短縮が認められたが、インスリン リスプロの総曝露量は本剤とヒューマログで同程度であった。血清中インスリン リスプロ濃度が最初に検出可能となるまでの時間(onset of appearance、平均値)は本剤 0.93 分、ヒューマログ 4.4 分であった。 ・インスリン リスプロの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の被験者内変動は、本剤とヒューマログで同程度であった。 <p><薬力学></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤及びヒューマログを食事開始時に投与したとき、本剤ではヒューマログと比べて、MMTT 時の $BG \Delta AUC(0-30min)$(食事開始時から 30 分後までの血糖値)、$BG \Delta AUC(0-1h)$、$BG \Delta AUC(0-2h)$、$BG \Delta AUC(0-3h)$ 及び $BG \Delta AUC(0-4h)$(最小二乗平均値)は統計学的に有意に減少し、$BG \Delta AUC(0-4h)$(最小二乗平均値)は、ヒューマログと比べて、本剤で 35%(65.83 mg·h/dL) 減少した。また、$BG \Delta AUC(0-5h)$(最小二乗平均値)は、ヒューマログと比べて本剤で 32%(67.51 mg·h/dL) 減少したが、統計学的な有意差は認められなかった。 ・本剤及びヒューマログを食事開始時に投与したとき、食事開始時から 1 時間及び 2 時間後のベースラインで補正したグルコース値($\Delta BG1h$ 及び $\Delta BG2h$)(最小二乗平均値)は、ヒューマログと比べて、本剤でそれぞれ 27.3 mg/dL 及び 21.9 mg/dL 減少し、統計学的に有意な差が認められた。 ・本剤及びヒューマログを食事開始 20 分後に投与したとき、$BG \Delta AUC(0-5h)$(最小二乗平均値)は、ヒューマログと比べて本剤で 18%(44.63 mg·h/dL) 減少した。 ・本剤の食事開始 20 分後投与とヒューマログの食事開始時投与では、$BG \Delta AUC(0-5h)$ は本剤とヒューマログで同様であった。



1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログを食事開始時に
単回(平均用量 12 単位)皮下投与したときのグルコース濃度推移(外国人データ)



1型糖尿病患者に本剤を食事開始 20 分後又はヒューマログを食事開始時に
単回(平均用量 12 単位)皮下投与したときのグルコース濃度推移(外国人データ)

<安全性>

- ・36 例のうち、17 例に 27 件の有害事象が認められた。このうち 12 例 18 件は MMTT 期間外(導入/移行期、用量設定又は休薬期間)に報告された有害事象であり、9 例 9 件は MMTT 中の本剤又はヒューマログ投与時に認められた有害事象であった。
- ・2 例以上で認められた有害事象は、ウイルス性上気道感染、頭痛、注射部位反応及び高血糖であった。
- ・有害事象の重症度は、軽度が 16 件、中等度が 11 件であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6 例 6 件認められ、注射部位反応 4 例 4 件、高血糖 2 例 2 件であった。
- ・死亡及び重篤な有害事象は認められず、1 例の被験者が MMTT 前のヒューマログ投与時に認められた有害事象(高血糖)により試験を中止した。

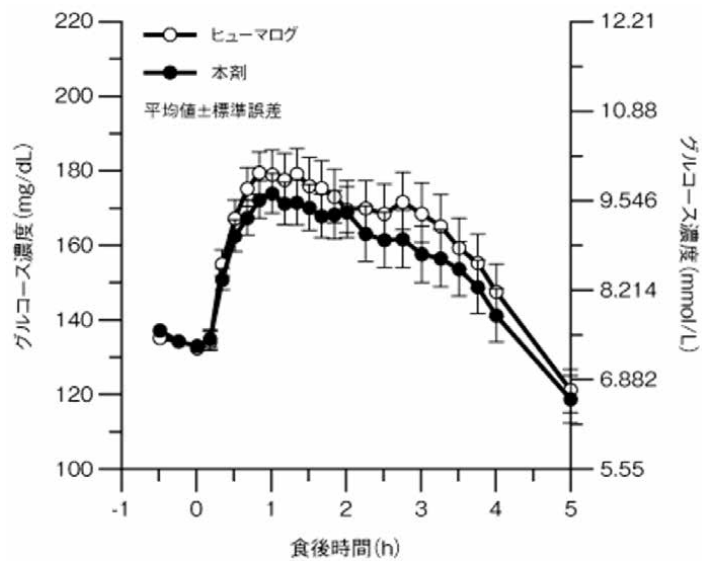
④単回投与試験<海外第I相試験(ITRW 試験)>(外国人)⁷⁾

目的:外国人 2 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学(食事に対する投与タイミングの薬力学反応に及ぼす影響)及び忍容性を評価する。

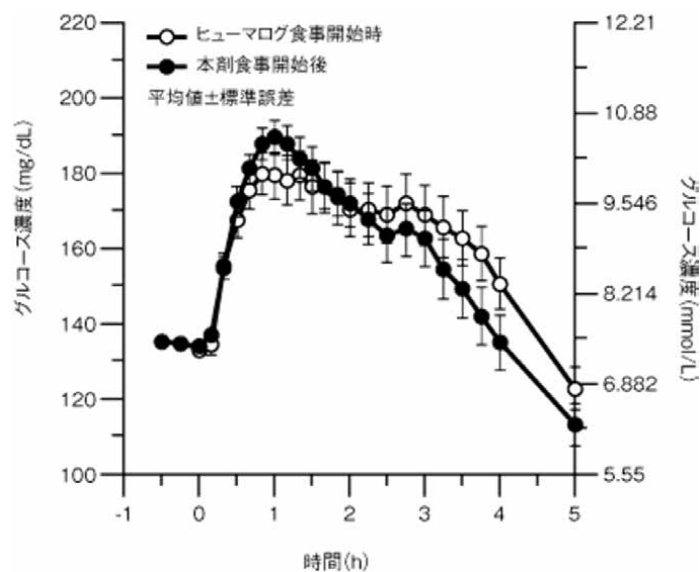
試験デザイン	無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 4 期クロスオーバー試験
対象	年齢 18~70 歳、スクリーニング時 HbA1c が 9.0%以下、スクリーニング前に 3 ヶ月以上一定用量の食事時インスリン及び基礎インスリンを総インスリン量として 1.2 単位/kg/day 以下投与している外国人 2 型糖尿病患者 36 例(男性 31 例、女性 5 例)
試験方法	試験開始の少なくとも 2 週間前にインスリン製剤をインスリン グラルギン及びヒューマログに変更した。MMTT 中に各被験者に投与する本剤及びヒューマログの適切な用量を決定するため、1 期の入院時に用量設定評価を行った。試験期間中は基礎インスリンの投与レジメンは一定とした。MMTT 下で本剤又はヒューマログを食事に対して異なるタイミング(食事開始時、食事開始 20 分後注)で単回皮下投与した。治療期間は 4 期全体で 6 週間以内とし、MMTT と MMTT の間を少なくとも 21 時間とした。 注) ヒューマログの承認された用法は、通常、毎食直前に皮下注射する、である。
結果	<薬物動態> ・ヒューマログと比較して、本剤ではインスリン リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量の減少、Duration の短縮が認められたが、インスリン リスプロの総曝露量は本剤とヒューマログで同程度であった。 ・インスリン リスプロの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の被験者内変動は、本剤とヒューマログで同程度であった。

<薬力学>

- ・本剤及びヒューマログを食事開始時に投与したとき、本剤ではヒューマログに比較して、BG Δ AUC(0-5h)が 26%(33.64 mg·h/dL)減少したが、統計学的な有意差は認められなかった。
- ・本剤では、ベースラインで補正したグルコースの最大値(Δ BGmax)は、ヒューマログに比べて統計学的に有意に 12.53 mg/dL 低下した。
- ・食事開始 20 分後に両製剤を投与したとき、本剤での BG Δ AUC(0-5h)がヒューマログと比べて 24%(34.88 mg·h/dL)減少したが、統計学的な有意差は認められなかった。
- ・本剤では、ヒューマログに比べて、BG Δ AUC(0-3h)が統計学的に有意に 21%(28.17 mg·h/dL)減少した。また、本剤では、ヒューマログに比べて、 Δ BGmax が統計学的に有意に 10.6 mg/dL 低下し、 Δ BG2h は 18.0 mg/dL 低下した。
- ・本剤の食事開始 20 分後投与とヒューマログの食事開始時投与では、BG Δ AUC(0-5h)は、ヒューマログに比べ本剤で 15%減少したが、統計学的な有意差は認められなかった。



2 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログを食事開始時に単回皮下投与したときの
グルコース濃度推移(外国人データ)



2 型糖尿病患者に本剤を食事開始 20 分後又はヒューマログを食事開始時に単回皮下投与したときのグルコース濃度推移(外国人データ)

<安全性>

- ・36 例のうち、17 例に 21 件の有害事象が認められた。このうち 12 例 14 件は MMTT 期間外(導入/移行期、用量設定又は休薬期間)に報告された有害事象であり、7 例 7 件は MMTT 中の本剤又はヒューマログ投与時に認められた有害事象であった。
- ・2 例以上で認められた有害事象は、注射部位反応、背部痛、ウイルス性上気道感染及び頭痛であり、注射部位反応は MMTT 中に 2 例以上の発現が認められた。
- ・有害事象の重症度は、軽度が 14 件、中等度が 7 件であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8 例 8 件認められ、2 例以上に認められた事象は注射部位反応であった。
- ・死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

⑤単回投与試験<海外第I相試験(ITSC試験)>(外国人)⁸⁾

目的:外国人1型糖尿病患者にインスリンポンプ(持続皮下インスリン注入法(CSII))を用いて、ポーラス投与モードで本剤又はヒューマログを投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	無作為化、被験者及び評価者盲検、4期クロスオーバー試験
対象	年齢18~70歳、スクリーニング時HbA1cが9.0%未満、1日総インスリン量1.5単位/kg以下でインスリンポンプを用いたCSIIを継続中の外国人1型糖尿病患者24例(男性18例、女性6例)
試験方法	導入期間:ヒューマログを7日間投与、ヒューマログ以外の速効型インスリンを投与していた被験者はヒューマログに切り替えた。 投与期間(計4期):各期にインスリンポンプを用いたCSIIにより、本剤又はヒューマログを3日間投与(各期の1日目及び3日目朝食時にMMTT、2日目朝食時には高グリセミック・インデックス食試験を実施)、各期の間に最長7日間の治験薬の休薬期間をおき、休薬期間(次回のMMTT前日の夕方まで)はヒューマログを投与した。 本剤又はヒューマログ中のインスリン リスプロの投与量は、食事の炭水化物含量に基づき被験者ごとに設定し、MMTT中一定に維持した。
結果	<p><薬物動態> 「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p> <p><薬力学> ・朝食時のMMTTにおいて、標準シングルウェーブでポーラス投与したとき、投与1日目及び3日目で、ヒューマログと比べて本剤で、MMTT後早期の食後グルコース濃度は低下し、MMTT全体の5時間で食後グルコース濃度上昇は低下する傾向が認められた。</p> <p><安全性> ・本剤投与時24例中19例(79.2%)に65件の有害事象が認められ、その重症度は、軽度58件、中等度7件であった。ヒューマログ投与時24例中18例(75.0%)に66件の有害事象が認められ、その重症度は、軽度61件、中等度5件であった。 ・2例以上に認められた有害事象は、本剤投与時では頭痛10例、落ち着きのなさ6例、疲労4例、多汗症3例、空腹、回転性めまい、静脈炎が各2例であり、ヒューマログ投与時では頭痛9例、落ち着きのなさ7例、回転性めまい4例、多汗症3例、振戦、疲労、静脈炎が各2例であった。 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、24例中、本剤投与時17例に56件、ヒューマログ投与時17例に59件認められ、全体で発現割合が高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛(本剤:8例19件、ヒューマログ:8例12件)であった。 ・死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。</p>

3) QT/QTc評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①比較試験<国際共同第Ⅲ相試験[ITRM(PRONTO-T1D)試験]>(外国人及び日本人)¹⁾

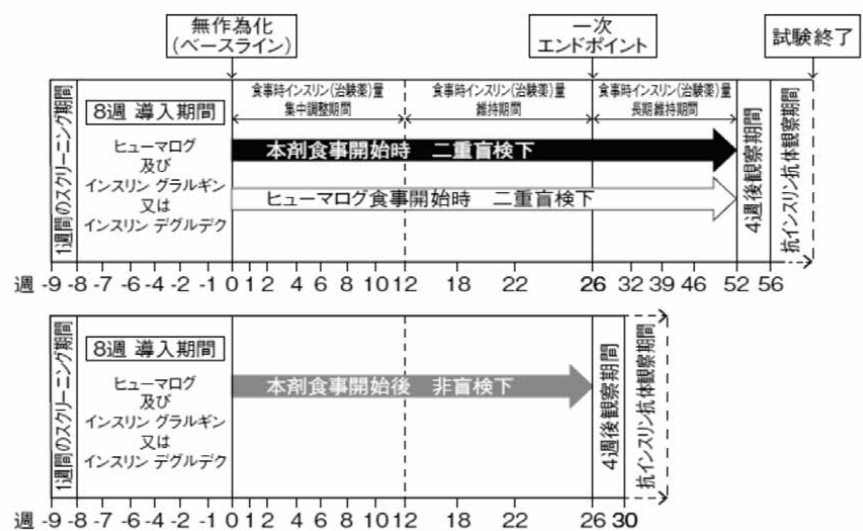
目的: 1 型糖尿病患者に基礎インスリン併用下で本剤又はヒューマログを食事開始時投与したときの血糖コントロールに関して、本剤のヒューマログに対する非劣性を検証する。

試験デザイン	前向き、無作為化、二重盲検/非盲検、国際共同多施設、3 投与群、実薬対照、並行群間試験
対象	頻回注射法(MDI)による Basal-Bolus 療法を実施中の 18 歳以上の 1 型糖尿病患者 1222 例(本剤食事開始時群 451 例(うち日本人 62 例)、本剤食事開始後群 329 例(うち日本人 46 例)、ヒューマログ食事開始時群 442 例(うち日本人 59 例))
主な選択基準	(1)スクリーニングの 1 年以上前に 1 型糖尿病と診断され、1 年以上インスリンを継続して使用している、スクリーニング時に 18 歳以上の男女。 (2)90 日以上にわたり超速効型インスリンアナログ(インスリン リスプロ 100 単位/mL、インスリン アスパルト、インスリン グルリジン)を含む MDI 治療を受けている患者。 (3)スクリーニング前 30 日以上にわたり以下のいずれかの治療を受けている患者。 a)インスリン グラルギン 100 単位/mL 又は 300 単位/mL b)インスリン デテムル 100 単位/mL c)インスリン デグルデク 100 単位/mL 又は 200 単位/mL(国内未承認) d)NPH(中間型ヒトインスリン) (4)スクリーニング時の体格指数(BMI)が 35.0 kg/m ² 以下の患者。
主な除外基準	(1) 治験担当医師に無自覚性低血糖と判断された患者。 (2)スクリーニング前 6 ヶ月以内に重症低血糖が 2 回以上認められた患者。 (3)血糖コントロール不良(高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシス)のためにスクリーニング前 6 ヶ月以内に救急外来受診又は入院が 2 回以上あった患者。 (4)肝疾患が認められた、腎移植の既往がある、又は現在腎透析を受けている患者。 (5)臨床的に問題となる心血管疾患、消化管疾患が認められた患者。 (6)スクリーニング時の 1 日総インスリン量が 1.5 単位/kg を超える、過度のインスリン抵抗性である患者。
試験方法	52 週間(投与期 26 週+維持期 26 週)試験を実施した。なお、投与期の前に 1 週間のスクリーニング期間及び基礎インスリンの投与量を調節する 8 週間の導入期投与期を設定した。また、投与期又は維持期の後に 4 週間の後観察期を設定した。

8 週間の導入期間の後、被験者は本剤食事開始時群、ヒューマログ食事開始時群、本剤食事開始後群へ 4:4:3 の割付比で無作為割付された。

スクリーニング時にインスリン アスパルト又はインスリン グルリジンのいずれかを使用している被験者については、導入期間開始時に同単位でヒューマログへと切り替えて、導入期間中に全被験者がヒューマログを使用した。

食事時インスリン量又はインスリンカーボ比 (insulin to carbohydrate ratio: ICR) 及びインスリン効果値 (correction factor: CF) を導入期間中に変更してはならないこととしたが、安全性の理由 (低血糖又は顕著な高血糖) がある場合又は基礎インスリンの最適化を図る場合は例外とした。



日本人においては、本剤食事開始後群も 52 週投与とした。

<投与方法>

盲検下で本剤もしくはヒューマログを 1 日 3 回食事開始時 (食事開始の 0~2 分前) 又は非盲検下で本剤を 1 日 3 回食事開始後 (食事開始後 20 分) に皮下投与し、投与量は食前もしくは就寝前の自己血糖測定値又はカーボカウントに基づいて調節した。また、基礎インスリンとしてインスリン グラルギン (100 単位/mL) を 1 日 1 回もしくは 2 回注) 又はインスリン デグルデク (100 単位/mL) を 1 日 1 回皮下投与した。ただし、本剤食事開始後群に割付られた被験者のうち、日本人以外の被験者は、投与期 (26 週間) までとされた。

無作為割付後の最初の 12 週間 (インスリン量集中調整期間) において、目標血糖値を達成するために必要に応じて食事時インスリン量を調整した。

注) インスリン グラルギンの承認された用法は、通常、1 日 1 回皮下投与で、注射時刻は毎日一定とする、である。

インスリン療法の調整のための目標血糖値	
目標血糖値測定時間	血糖自己測定 (SMBG) 目標値 (範囲)
空腹時又は朝食前、昼食前、夕食前	目標値: 100 mg/dL 範囲: 80 から 110 mg/dL 未満
就寝前	範囲: 90 から 130 mg/dL
食後 1~2 時間	目標値: 140 mg/dL 未満

評価項目	<p><有効性></p> <p><u>主要評価項目:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・基礎インスリン併用下で本剤又はヒューマログを食事開始時に投与したときの投与 26 週時における HbA1c のベースライン(無作為化時)からの変化量に関して、本剤食事開始時投与のヒューマログ食事開始時投与に対する非劣性を検証する(非劣性マージン 0.4%)。 <p><u>副次的評価項目(多重性を調整する副次目的):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤を食事開始 20 分後に投与したときの投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に関して、ヒューマログ食事開始時投与に対する非劣性を検証する(非劣性マージン 0.4%)。 ・本剤を食事開始時に投与したときの投与 26 週時における食後 1 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、ヒューマログ食事開始時投与に対する優越性を検証する。 ・本剤を食事開始時に投与したときの投与 26 週時における食後 2 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、ヒューマログ食事開始時投与に対する優越性を検証する。 ・本剤を食事開始時に投与したときの投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に関して、ヒューマログ食事開始時投与に対する優越性を検証する。 <p><u>その他の副次的評価項目:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤又はヒューマログを食事開始時に投与したときの投与 52 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に関して本剤食事開始時投与とヒューマログ食事開始時投与を比較する。 ・10 ポイント血糖自己測定 (SMBG) プロファイル <p><安全性></p> <p>有害事象、重篤な有害事象、低血糖、重症低血糖、免疫原性等</p>
解析計画	<p>主要解析は、無作為割付例における投与 26 週時までに収集された治験薬の投与中止前までのすべてのデータに対して繰り返し測定値に関する混合効果モデル</p>

	<p>(MMRM)を用いた解析を行い、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量について本剤とヒューマログを比較した。固定効果を投与群、層別因子、来院、及び投与群と来院の交互作用とし、共変量をベースラインの HbA1c とした。被験者内変動をモデリングするために非構造化された共分散構造(unstructured covariance)を用いた。有意性の検定は最小二乗平均及び type III 検定に基づいて実施した。</p> <p>他に指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 5%で実施し、すべての投与群間の差の信頼区間(CI)は両側 95%で算出した。</p> <p>本剤食事開始時投与のヒューマログ食事開始時投与に対する非劣性が示されたと判断する基準は、投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量における最小二乗平均値の群間差(本剤食事開始時群-ヒューマログ食事開始時群)の両側 95%CI の上限が+0.4%未満である場合とした。</p> <p>HbA1c のコントロールにおける本剤食事開始時投与のヒューマログ食事開始時投与に対する優越性は、優越性仮説に割り当てられたグラフィカル・アプローチの有意水準よりも p 値が小さい場合とした。</p> <p>多重性比較のためのグラフィカル・アプローチを用いて、主要目的及び多重性を調整した副次目的に対する治療効果を検定するための全体的な第 I 種の過誤(両側有意水準 5%)の制御を保証した。</p>
結果	<p><解析対象></p> <p>有効性の解析には無作為割付された 1222 例(本剤食事開始時群 451 例(うち日本人 62 例)、ヒューマログ食事開始時群 442 例(うち日本人 59 例)、本剤食事開始後群 329 例(うち日本人 46 例))を無作為割付集団として用いた。</p> <p>安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 1222 例を安全性解析対象集団として用いた。</p>

<有効性>

主要評価項目:

投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群の非劣性の検討)

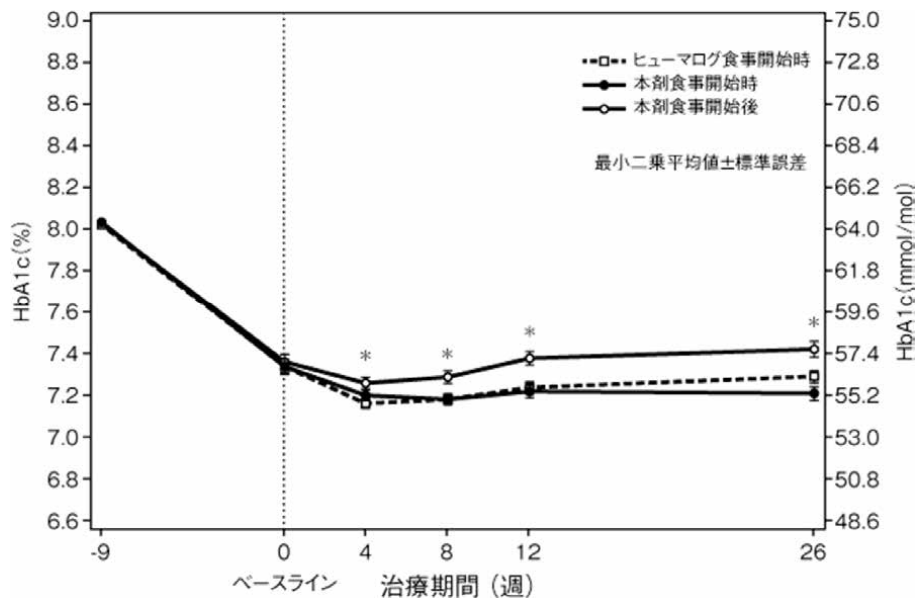
- ・投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差(本剤食事開始時群-ヒューマログ食事開始時群)の両側 95%CI の上限が非劣性マージン 0.4%を下回ったことから、本剤食事開始時群のヒューマログ食事開始時群に対する非劣性が示された。

投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(1 型糖尿病患者)

HbA1c(%)	本剤 食事開始時	ヒューマログ 食事開始時
無作為割付された被験者数	451	442
ベースライン	7.34±0.65	7.33±0.67
26 週時	7.22±0.73	7.30±0.79
変化量注 1)	-0.13±0.03	-0.05±0.03
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] 注 1)	-0.08 [-0.16, 0.00]	

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値[95%信頼区間]

注 1) 繰返し測定値に関する混合効果モデル(治験薬中止前に収集した観測値に基づく)



*p<0.05 本剤食事開始後とヒューマログ食事開始時の比較(MMRM)

導入期間及びベースラインから投与 26 週時までに
おける HbA1c 値の推移(1 型糖尿病患者)

副次的評価項目(多重性を調整する副次目的):

投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(本剤食事開始後群とヒューマログ食事開始時群の非劣性の検討)

・投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差(本剤食事開始後群-ヒューマログ食事開始時群)の両側 95%CI の上限が非劣性マージン 0.4%を下回ったことから、本剤食事開始後群のヒューマログ食事開始時群に対する非劣性が示された。

投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(1 型糖尿病患者)

HbA1c(%)	本剤 食事開始後	ヒューマログ 食事開始時
無作為割付された被験者数	329	442
ベースライン	7.36±0.64	7.33±0.67
26 週時	7.45±0.84	7.30±0.79
変化量注 1)	0.08±0.04	-0.05±0.03
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] 注 1)	0.13 [0.04, 0.22]	

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値[95%信頼区間]

注 1) 繰返し測定値に関する混合効果モデル(治験薬中止前に収集した観測値に基づく)

投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群の優越性の検討)

・本剤食事開始時群は、食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて、ヒューマログ食事開始時群に対して血糖値の上昇幅の変化量が統計学的に有意に小さかったことから、ヒューマログ食事開始時群に対する優越性が示された。

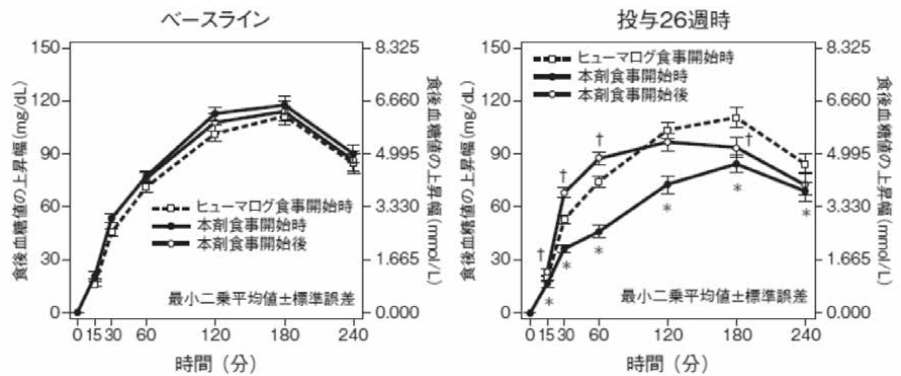
投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の
ベースラインからの変化量(1 型糖尿病患者)

	本剤 食事開始時	ヒューマログ 食事開始時
無作為割付された被験者数	451	442
食後 1 時間血糖値の上昇幅(食事負荷試験)(mg/dL)		
ベースライン	77.3±59.90	71.5±63.21
26 週時	48.3±58.03	73.7±58.11
変化量注 2)	-28.6±3.33	-0.7±3.34
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] 注 2)	-27.9 [-35.3, -20.6]	

食後 2 時間血糖値の上昇幅(食事負荷試験)(mg/dL)		
ベースライン	112.7±86.80	101.6±88.14
26 週時	77.1±78.15	103.2±86.82
変化量注 2)	-34.7±4.50	-3.5±4.51
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] 注 2)	-31.2 [-41.1, -21.2]	

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値[95%信頼区間]

注 2) 共分散分析(治験薬投与中止前に収集した観測値に基づく)



*p<0.05: 本剤食事開始時とヒューマログ食事開始時の比較

†p<0.05: 本剤食事開始後とヒューマログ食事開始時の比較

(共分散分析)

ベースライン時及び投与 26 週時における
MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移(1 型糖尿病患者)

投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群の優越性の検討)

・血糖コントロール(投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量)について、本剤食事開始時群はヒューマログ食事開始時群に対する優越性を示さなかった。

その他の副次的評価項目:

投与 52 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群の比較)

・52 週時における HbA1c のベースラインからの変化量について、本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群で統計学的に有意な差は認められなかった。

投与 52 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(1 型糖尿病患者)

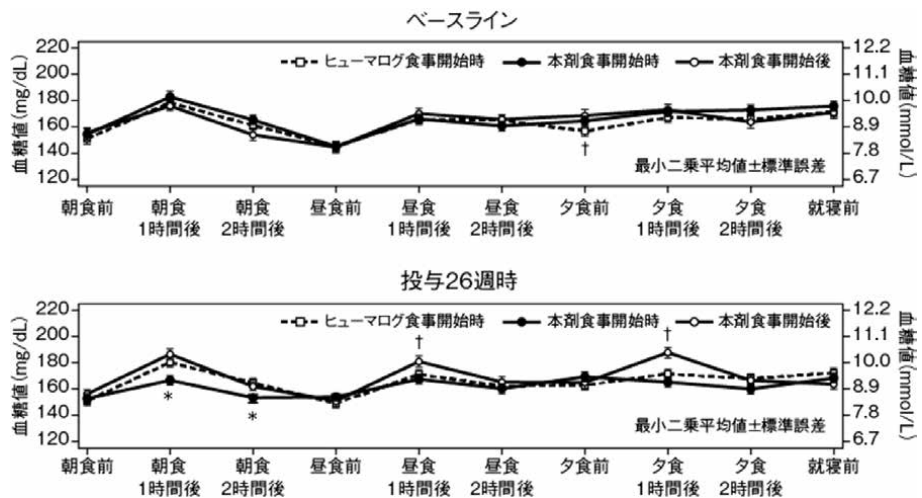
	本剤 食事開始時	ヒューマログ 食事開始時
無作為割付された被験者数	451	442
ベースライン	7.34±0.03	7.33±0.03
52 週時	7.47±0.04	7.54±0.04
変化量注 1)	0.13±0.04	0.20±0.04
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] 注 1)	-0.06 [-0.16, 0.03]	

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値[95%信頼区間]

注 1) 繰返し測定値に関する混合効果モデル(治験薬中止前に収集した観測値に基づく)

10 ポイント血糖自己測定(SMBG)プロファイル

- ・投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値(最小二乗平均値)は、本剤食事開始時群ではヒューマログ食事開始時群と比較して、朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間で統計学的に有意に低かった[朝食後 1 時間:166.9 mg/dL 及び 180.6 mg/dL (p<0.001)、朝食後 2 時間:152.9 mg/dL 及び 164.5 mg/dL (p=0.005)]。
- ・本剤食事開始後群ではヒューマログ食事開始時群と比較して、昼食後 1 時間及び夕食後 1 時間で統計学的に有意に高かった[昼食後 1 時間:181.1 mg/dL 及び 171.1 mg/dL (p=0.033)、夕食後 1 時間:187.7 mg/dL 及び 171.5 mg/dL (p<0.001)]。



*p<0.05: 本剤食事開始時とヒューマログ食事開始時の比較

†p<0.05: 本剤食事開始後とヒューマログ食事開始時の比較

ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル
(1 型糖尿病患者)

<安全性>

有害事象

- ・無作為割付時から投与 26 週時までに発現した有害事象は、本剤食事開始時群 451 例のうち 264 例(58.5%)、ヒューマログ食事開始時群 442 例のうち 251 例(56.8%)、本剤食事開始後群 329 例のうち 181 例(55.0%)であった。
- ・無作為割付時から投与 26 週時までの副作用発現割合は、本剤食事開始時群 8.0%(36/451 例)、本剤食事開始後群 5.8%(19/329 例)、ヒューマログ食事開始時群 6.1%(27/442 例)であった。
- ・主な副作用は、注射部位反応が本剤食事開始時群 1.6%(7/451 例)、本剤食事開始後群 1.2%(4/329 例)、ヒューマログ食事開始時群 0%(0/442 例)、次いで注射部位疼痛が本剤食事開始時群 1.1%(5/451 例)、本剤食事開始後群 0.9%(3/329 例)、ヒューマログ食事開始時群 0%(0/442 例)であった。
- ・投与 52 週時まで(後観察期を含む)に発現した有害事象は、本剤食事開始時群 451 例のうち 306 例(67.8%)、ヒューマログ食事開始時群 442 例のうち 298 例(67.4%)であった。
- ・投与 52 週時まで(後観察期を含む)の副作用発現割合は、本剤食事開始時群 9.5%(43/451 例)、ヒューマログ食事開始時群 8.6%(38/442 例)であった。
- ・主な副作用は、注射部位反応が本剤食事開始時群 1.6%(7/451 例)、ヒューマログ食事開始時群 0%(0/442 例)、体重増加が本剤食事開始時群 0.9%(4/451 例)、ヒューマログ食事開始時群 0.7%(3/442 例)、注射部位疼痛が本剤食事開始時群 1.1%(5/451 例)、ヒューマログ食事開始時群 0%(0/442 例)であった。
- ・重篤な有害事象は、本剤食事開始時群 12.0%(54 例)、ヒューマログ食事開始時群 15.4%(68 例)、本剤食事開始後群 7.3%(24 例)に発現した。全体で最も多く見られた重篤な有害事象は低血糖であった。
- ・治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤食事開始時群で 7 例(妊娠前の母体の曝露が 2 例、貧血、結腸癌、限局性感染、多発性外傷及び睡眠障害が各 1 例)、ヒューマログ食事開始時群で 5 例(妊娠前の母体の曝露が 2 例、大動脈狭窄、錯乱状態及び斑性皮疹が各 1 例)、本剤食事開始後群で 5 例(妊娠前の母体の曝露が 3 例、斑状出血及び重症低血糖が各 1 例)に発現した。
- ・無作為割付時から後観察期間までに本剤食事開始時群の 1 例(0.2%)及びヒューマログ食事開始時群の 1 例(0.2%)が死亡した(投与 26 週時までに死亡)。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

低血糖の定義

低血糖は以下の定義を用いた。

●血糖値が確認された低血糖アラート(70 mg/dL 以下):

- ・血糖値が確認された症候性低血糖: 低血糖の典型的な症状が認められる事象。
- ・血糖値が確認された無症候性低血糖: 低血糖の典型的な症状は認められない事象。
- ・血糖値が確認された詳細不明の低血糖: 低血糖の症状に関する情報が記録されていない事象。

●血糖値が確認された臨床的に重要な低血糖(54 mg/dL 未満):

- ・血糖値が確認された症候性低血糖: 低血糖の典型的な症状が認められる事象。
- ・血糖値が確認された無症候性低血糖: 低血糖の典型的な症状は認められない事象。
- ・血糖値が確認された詳細不明の低血糖: 低血糖の症状に関する情報が記録されていない事象。

●血糖値が確認できない症候性低血糖: 低血糖の症状が認められるが、血糖値が測定されていない事象。

●重症低血糖: エピソード中に、被験者の精神状態が変化して自らの治療を実施できなくなったり、意識混濁又は意識消失となったり、痙攣発作の有無にかかわらず昏睡したりし、積極的な炭水化物やグルカゴンの投与などの回復処置に第三者の介助が必要になる事象。低血糖が発現している期間に血糖値の測定が行われていない場合においても、血糖値の正常化に伴って神経学的な回復が認められた場合は、その事象が低血糖(血糖値が 70 mg/dL 以下)により誘発されたと判断した。

●その他の低血糖

- ・夜間低血糖: 就寝時から起床時の間に発現したすべての血糖値が確認された低血糖(重症低血糖を含む)。
- ・総低血糖: このカテゴリーは、すべての低血糖(血糖値が確認された低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖)を組み合わせた。夜間低血糖及び重症低血糖は、血糖値が確認された低血糖又は血糖値が確認できない症候性低血糖に含まれる。低血糖が上記に示しているいずれかの低血糖に複数当てはまる場合、当該事象を総低血糖として1回だけ集計した。

重症低血糖

・無作為割付時から投与 26 週時まで及び 52 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

26 週時までの重症低血糖の発現率(100 人・年あたりに調整)及び発現割合
(1 型糖尿病患者)

投与群	発現率	発現割合
	件/100 人・年	n(%)
ヒューマログ食事開始時 (N=442)	18.34	25 (5.66)
本剤食事開始時 (N=451)	16.50	25 (5.54)
本剤食事開始後 (N=329)	13.70	15 (4.56)

52 週時までの重症低血糖の発現率(100 人・年あたりに調整)及び発現割合
(1 型糖尿病患者)

投与群	発現率	発現割合
	件/100 人・年	n(%)
ヒューマログ食事開始時 (N=442)	15.96	38 (8.60)
本剤食事開始時 (N=451)	12.28	33 (7.32)

低血糖

・無作為割付時から投与 26 週時まで及び 52 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

26 週時までの低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率(1 人・年あたりに調整)及び発現割合(1 型糖尿病患者)

投与群	発現率	発現割合
	件/1 人・年	n(%)
ヒューマログ食事開始時 (N=442)	99.4	440 (99.6)
本剤食事開始時 (N=451)	91.9	449 (99.6)
本剤食事開始後 (N=329)	99.9	325 (98.8)

52 週時までの低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率(1 人・年あたりに調整)及び発現割合(1 型糖尿病患者)			
投与群	発現率		発現割合
	件/1 人・年		n(%)
ヒューマログ食事開始時 (N=442)	84.9		440 (99.6)
本剤食事開始時 (N=451)	78.2		449 (99.6)
<p>・無作為割付時から投与 52 週時まで(本剤食事開始後群のみ 26 週時まで)の血糖値が確認された症候性食後低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率及び発現割合は以下の通りであった。</p> <p>血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率(1 人・年あたりに調整)及び発現割合(1 型糖尿病患者)</p>			
投与群	N	発現率	発現割合
		件/1 人・年	n(%)
食後 0.5 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	442	4.20 (0.64)	180 (40.72)
本剤食事開始時	451	4.46 (0.66)	189 (41.91)
本剤食事開始後※	329	7.42 (1.24)	110 (33.43)
食後 1 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	442	5.91 (0.70)	255 (57.69)
本剤食事開始時	451	6.74 (0.77)	273 (60.53)
本剤食事開始後※	329	9.37 (1.31)	163 (49.54)
食後 2 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	442	12.92 (1.00)	353 (79.86)
本剤食事開始時	451	14.98 (1.11)	374 (82.93)
本剤食事開始後※	329	17.62 (1.50)	259 (78.72)
食後 4 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	442	27.70 (1.57)	396 (89.59)
本剤食事開始時	451	29.98 (1.65)	410 (90.91)
本剤食事開始後※	329	37.93 (2.25)	285 (86.63)
食後 1 時間から 2 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	442	7.01 (0.63)	300 (67.87)
本剤食事開始時	451	8.23 (0.71)	316 (70.07)
本剤食事開始後※	329	8.25 (0.72)	208 (63.22)

食後 2 時間から 4 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	442	14.76 (0.98)	349 (78.96)
本剤食事開始時	451	14.99 (0.97)	350 (77.61)
本剤食事開始後※	329	20.30 (1.52)	235 (71.43)
食後 4 時間以降			
ヒューマログ食事開始時	442	22.02 (1.72)	341 (77.15)
本剤食事開始時	451	16.75 (1.17)	341 (75.61)
本剤食事開始後※	329	22.11 (1.73)	234 (71.12)

発現率は最小二乗平均値(標準誤差)で示す。

※26 週時まで

全身性過敏症反応

・治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 2 例(本剤食事開始時群:注射部位発疹 1 例及びヒューマログ食事開始時群:斑状皮疹 1 例)であった。

<日本人集団における有効性>

・日本人集団では 167 例が無作為に割付られた(本剤食事開始時群 62 例、ヒューマログ食事開始時群 59 例、本剤食事開始後群 46 例)。

主要評価項目:

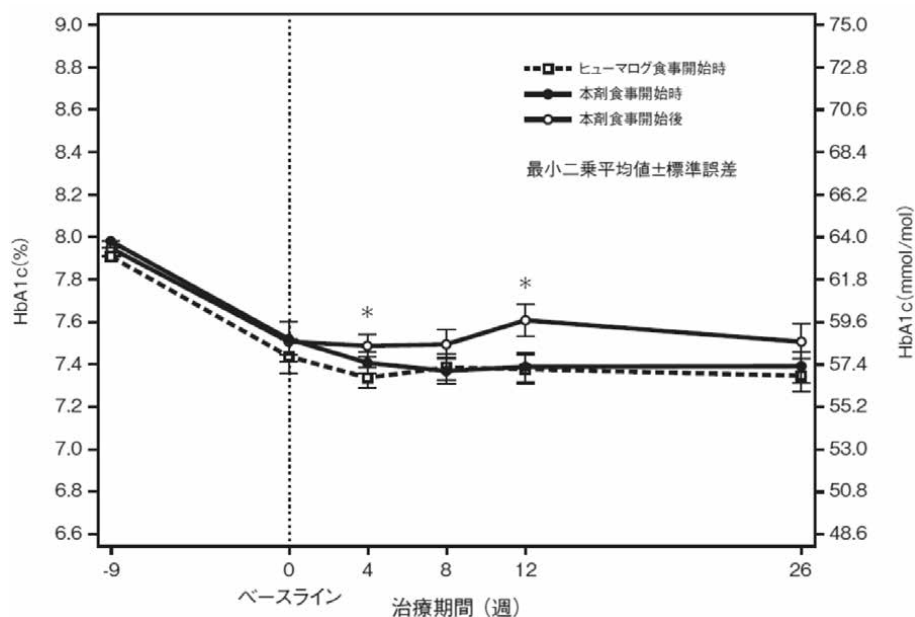
投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群の比較)

・投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差(本剤食事開始時群－ヒューマログ食事開始時群)の両側 95% CI の上限は非劣性マージン 0.4%を下回った。

投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量
(1 型糖尿病患者)(日本人集団)

	本剤 食事開始時	ヒューマログ 食事開始時
無作為割付された被験者数	62	59
ベースライン	7.52±0.08	7.44±0.08
26 週時	7.39±0.07	7.35±0.08
変化量	-0.09±0.07	-0.13±0.08
変化量の差(本剤－ヒューマログ) [95%信頼区間]	0.04 [-0.14, 0.22]	

最小二乗平均値±標準誤差



*p<0.05 本剤食事開始後とヒューマログ食事開始時の比較

導入期間及びベースラインから投与 26 週時までに
 における HbA1c 値の推移(1 型糖尿病患者)(日本人集団)

副次的評価項目:

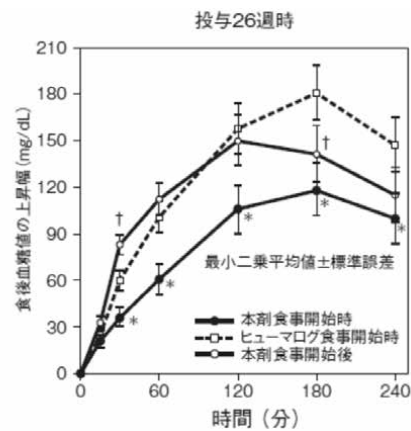
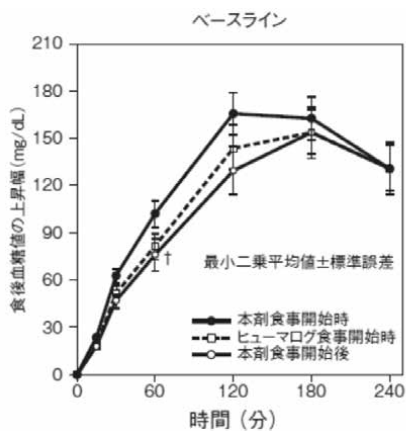
投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群の比較)

- ・投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅の平均値は、本剤食事開始時群でヒューマログ食事開始時群と比較して食後 30 分から食後 4 時間までのすべての測定時点で統計学的に有意に小さかった。
- ・全体集団と比較して、投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅は、本剤食事開始時群、ヒューマログ食事開始時群、本剤食事開始後群のいずれにおいても日本人集団で大きかったが、推移の傾向は同様であった。

投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の
ベースラインからの変化量(1 型糖尿病患者)(日本人集団)

	本剤 食事開始時	ヒューマログ [®] 食事開始時
無作為割付された被験者数	62	59
食後 1 時間血糖値の上昇幅(食事負荷試験)(mg/dL)		
ベースライン	102.1±8.18	81.5±8.41
26 週時	60.6±9.70	101.0±10.23
変化量	-27.2±9.70	13.3±10.23
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]	-40.5 [-59.5, -21.4]	
食後 2 時間血糖値の上昇幅(食事負荷試験)(mg/dL)		
ベースライン	165.6±13.40	144.4±13.77
26 週時	105.7±15.43	157.4±16.16
変化量	-42.8±15.43	9.0±16.16
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]	-51.7 [-81.7, -21.8]	

最小二乗平均値±標準誤差



*p<0.05: 本剤食事開始時とヒューマログ食事開始時の比較

†p<0.05: 本剤食事開始後とヒューマログ食事開始時の比較

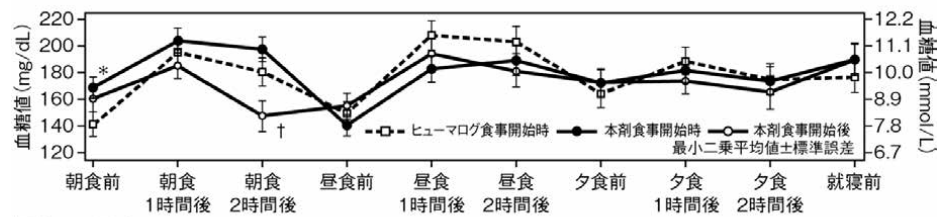
ベースライン時及び投与 26 週時における
MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移(1 型糖尿病患者)(日本人集団)

その他の副次的評価項目:

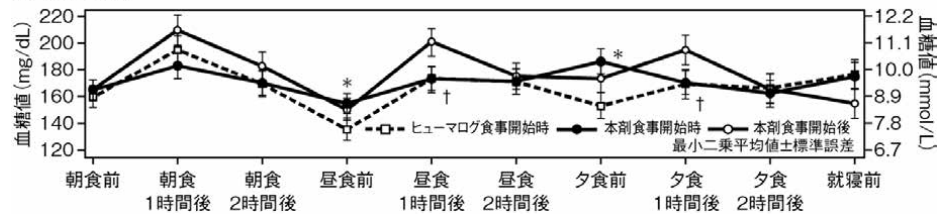
10ポイント SMBG プロファイル

- ・投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値(最小二乗平均値)は、本剤食事開始時群ではヒューマログ食事開始時群と比較して、昼食前、夕食前で統計学的に有意に高かった。
- ・本剤食事開始後群ではヒューマログ食事開始時群と比較して、昼食 1 時間後、夕食 1 時間後で統計学的に有意に高かった。

ベースライン



投与26週時



*p<0.05: 本剤食事開始時とヒューマログ食事開始時の比較

†p<0.05: 本剤食事開始後とヒューマログ食事開始時の比較

ベースライン時及び投与 26 週時における
10 ポイント SMBG プロファイル(1 型糖尿病患者)(日本人集団)

<日本人集団における安全性>

有害事象

- ・無作為割付時から後観察期間までに発現した有害事象は、本剤食事開始時群 62 例のうち 51 例(82.3%)、ヒューマログ食事開始時群 59 例のうち 43 例(72.9%)、本剤食事開始後群 46 例のうち 37 例(80.4%)に発現した。
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤食事開始時群 14.5%(9 例)、ヒューマログ食事開始時群 10.2%(6 例)、及び本剤食事開始後群 10.9%(5 例)に発現した。そのうち主なものは、注射部位反応、注射部位疼痛及び頻脈[本剤食事開始時群各 1 例(1.6%)、ヒューマログ食事開始時群各 0 例(0.0%)、本剤食事開始後群各 1 例(2.2%)、以下同順]、注射部位内出血、注射部位硬結、糖尿病網膜症及び体重増加[各 1 例(1.6%)、各 0 例(0.0%)、各 0 例(0.0%)]であった。
- ・重篤な有害事象は、本剤食事開始時群 4.8%(3 例)、ヒューマログ食事開始時群 13.6%(8 例)、本剤食事開始後群 13.0%(6 例)に発現した。全体で 2 例以上に見られた重篤な有害事象は低血糖のみであった。
- ・重篤な有害事象のうち、本剤食事開始時群 2 例、ヒューマログ食事開始時群 5 例及び本剤食事開始後群 1 例で発現した低血糖は治験薬との因果関係が否定されなかったが、その他の事象は治験薬との因果関係が否定された。
- ・治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤食事開始後群で 2 例に認められた。1 例は妊娠前の母体の曝露の症例であり、もう 1 例は死亡で治験薬投与及び試験を中止した症例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重症低血糖

- ・各群における無作為割付時から投与 52 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

重症低血糖の発現率(100 人・年あたりに調整)及び発現割合
(1 型糖尿病患者)(日本人集団)

投与群	発現率	発現割合
	件/100 人・年	n(%)
ヒューマログ食事開始時 (N=59)	15.31	5 (8.47)
本剤食事開始時 (N=62)	3.30	2 (3.23)
本剤食事開始後 (N=46)	4.47	2 (4.35)

低血糖

・各群における無作為割付時から投与 52 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖(血糖値 70mg/dL 以下)の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

無作為割付時から投与 52 週時までの低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率(1 人・年あたりに調整)及び発現割合(1 型糖尿病患者)(日本人集団)

投与群	発現率	発現割合
	件/1 人・年	n(%)
ヒューマログ食事開始時 (N=59)	86.6	59 (100.0)
本剤食事開始時 (N=62)	49.1	62 (100.0)
本剤食事開始後 (N=46)	93.9	46 (100.0)

発現率は最小二乗平均値で示す。

・各群における無作為割付時から投与 52 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率は以下の通りであった。

血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率(1 人・年あたりに調整)
(1 型糖尿病患者)(日本人集団)

投与群	N	発現率
		件/1 人・年
食後 2 時間以内		
ヒューマログ食事開始時	59	8.99 (2.26)
本剤食事開始時	62	8.21 (1.46)
本剤食事開始後	46	10.80 (2.88)
食後 2 時間から 4 時間以内		
ヒューマログ食事開始時	59	14.40 (2.48)
本剤食事開始時	62	12.20 (1.86)
本剤食事開始後	46	18.90 (2.91)
食後 4 時間以降		
ヒューマログ食事開始時	59	38.92 (7.98)
本剤食事開始時	62	15.99 (3.38)
本剤食事開始後	46	32.16 (6.05)

発現率は最小二乗平均値(標準誤差)で示す。

◆CGM サブスタディ

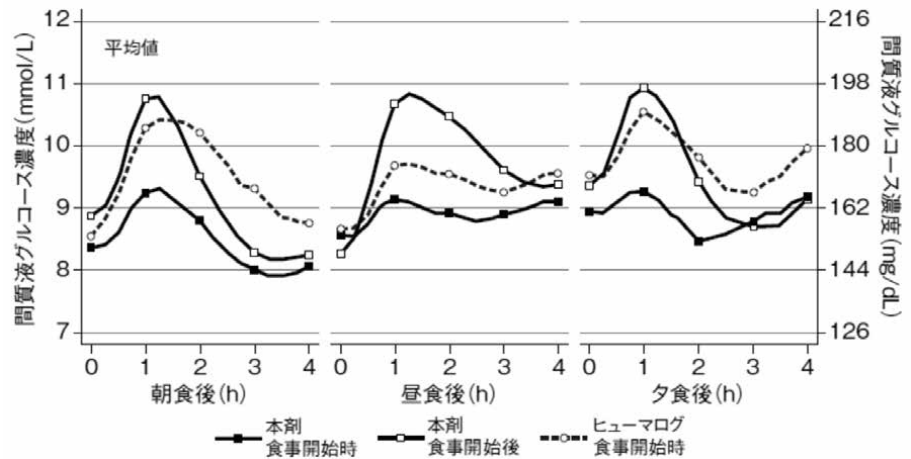
解析対象

・本試験では、一部の被験者を対象に、盲検下で CGM を行った。最長 14 日間を 2 回、CGM システムを使用し、24 時間のグルコースプロファイルを測定した。治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 期間(ベースライン又はベースライン後) CGM を使用した 269 例(本剤食事開始時群 97 例、ヒューマログ食事開始時群 99 例、本剤食事開始後群 73 例)が、CGM 解析対象集団となった。

Ambulatory Glucose Profile

・CGM を用いて継続的に測定した間質液グルコース値は Ambulatory Glucose Profile (AGP) で示した。

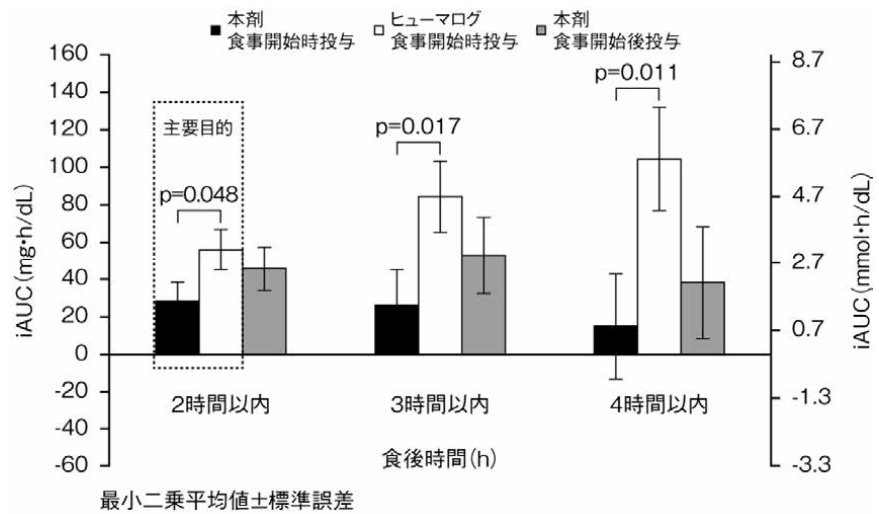
・iAUC の算出には以下の投与 26 週時における朝食後、昼食後及び夕食後の 0～4 時間の AGP(平均値)を用いた。



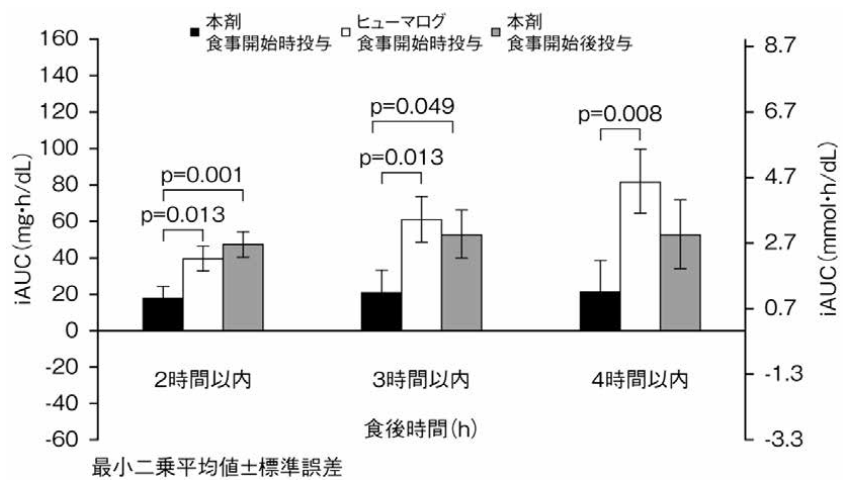
投与 26 週時における CGM モニタリングによる AGP(1 型糖尿病患者)
(CGM 解析対象集団)

投与 26 週時における iAUC

- ・CGM サブスタディの主目的は本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群の投与 26 週時の朝食後の iAUC(0-2h)について比較することであり、本剤食事開始時群でヒューマログ食事開始時群と比較して朝食後の iAUC(0-2h)が統計学的に有意に小さかった。また、朝食後の iAUC(0-3h)及び iAUC(0-4h)も、本剤食事開始時群でヒューマログ食事開始時群と比較して統計学的に有意に小さかった。
- ・投与 26 週時のすべての食事後の iAUC(0-2h)、iAUC(0-3h)、iAUC(0-4h)についても、ヒューマログ食事開始時群と比較して本剤食事開始時群で統計学的に有意に小さかった。
- ・朝食後の iAUC 及びすべての食事後の iAUC について、いずれの測定時点でも本剤食事開始後群とヒューマログ食事開始時群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。



投与 26 週時における朝食後の iAUC (1 型糖尿病患者) (CGM 解析対象集団)

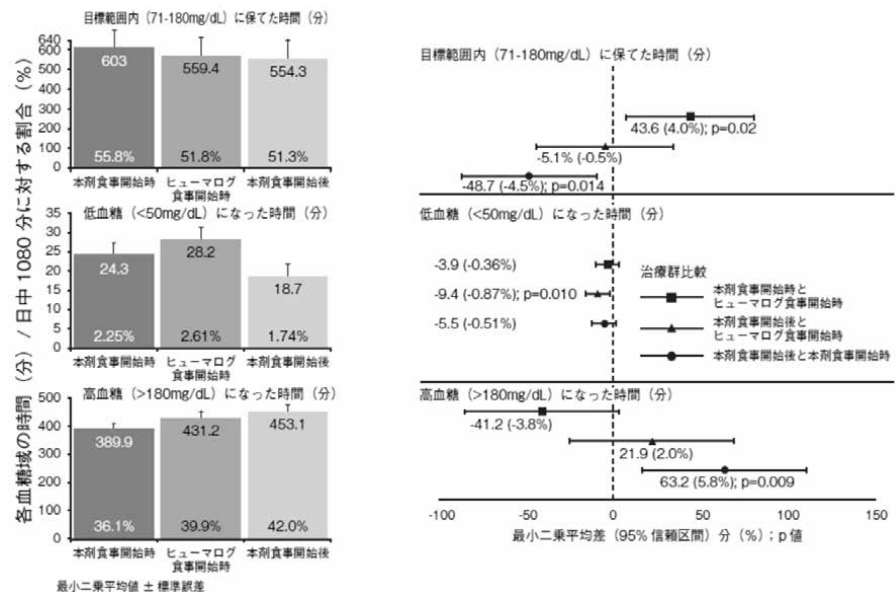


投与 26 週時におけるすべての食事後の iAUC (1 型糖尿病患者) (CGM 解析対象集団)

グルコース値が目標範囲内であった時間(TIR: Time in Range)注)

- ・食事時インスリンが通常使用される日中にグルコース値が目標範囲内であった時間がヒューマログ食事開始時群と比較して本剤食事開始時群で長かった。
- ・本剤食事開始時群でヒューマログ食事開始時群と比較して、夜間に低血糖域(50 mg/dL 未満及び 70 mg/dL 以下)であった時間が短く、また、日中に高血糖域(180 mg/dL 超)であった時間も一貫して短い傾向がみられた。

注)朝 6 時から夜 12 時まで(日中 1080 分)の範囲における評価



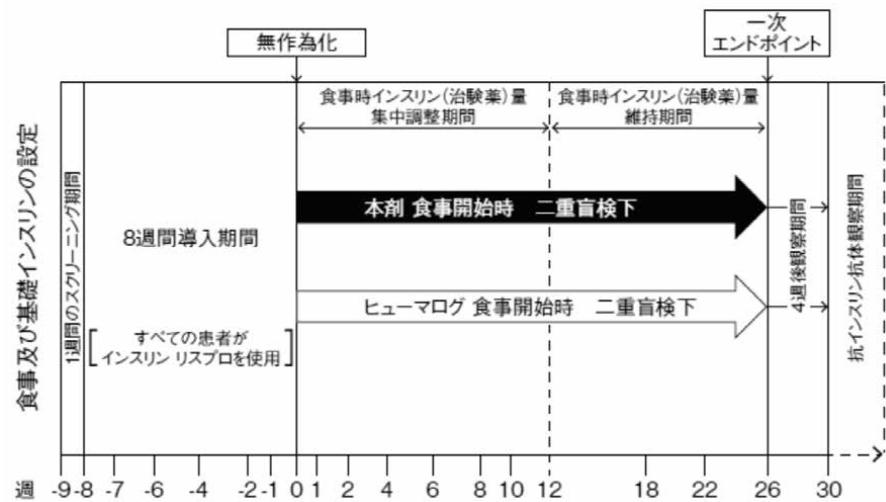
投与 26 週時における日中(朝 6 時から夜 12 時まで)のグルコース値が目標範囲内、低血糖域、高血糖域であった時間(分)及び日中 1080 分に対する割合(1 型糖尿病患者)(CGM 解析対象集団)

②比較試験<国際共同第Ⅲ相試験[ITRN(PRONTO-T2D)試験]>(外国人及び日本人)²⁾

目的: 2 型糖尿病患者に基礎インスリン併用下で本剤又はヒューマログを食事開始時投与したときの血糖コントロールに関して、本剤のヒューマログに対する非劣性を検証する。

試験デザイン	前向き、無作為化、二重盲検、国際共同多施設、2 剤、実薬対照、並行群間試験
対象	MDI による Basal-Bolus 療法を実施中の 18 歳以上の 2 型糖尿病患者 673 例(本剤食事開始時群 336 例(うち日本人 47 例)、ヒューマログ食事開始時群 337 例(うち日本人 46 例))
主な選択基準	<p>(1)スクリーニングの 1 年以上前に世界保健機関(WHO)分類の疾患診断基準で 2 型糖尿病と臨床的に診断された 18 歳以上の男女。</p> <p>(2)スクリーニング前 90 日以上にわたり以下のいずれかの治療を受けている患者。</p> <p>a)基礎インスリン[インスリン グラルギン 100 単位/mL もしくは 300 単位/mL、インスリン デテムル、インスリン デグルデク 100 単位/mL もしくは 200 単位/mL(国内未承認)、又は NPH インスリン]及び 1 日 1 回以上の食事時インスリン[インスリン リスプロ 100 単位/mL もしくは 200 単位/mL(国内未承認)、インスリン アスパルト、インスリン グルリジン、又はレギュラーヒトインスリン]の併用</p> <p>又は</p> <p>b)基礎インスリン及び食事時インスリンを配合した混合型もしくは配合溶解のインスリンアナログ製剤又はヒトインスリン製剤の 1 日 2 回以上の投与</p> <p>(3)各国の規制に準拠して経口血糖降下薬(oral antihyperglycemic medication: OAM)を最大 3 種類まで使用してよい。OAM の用量はスクリーニング前の少なくとも 90 日間は一定である必要がある。</p> <p>(4)スクリーニング時に HbA1c 値が 7.0%以上かつ 10.0%以下である患者。</p> <p>(5)スクリーニング時の BMI が 45.0 kg/m² 以下の患者。</p>
主な除外基準	<p>(1)試験担当医師に無自覚性低血糖と判断された患者。</p> <p>(2)スクリーニング前 6 ヶ月以内に重症低血糖が認められた患者。</p> <p>(3)スクリーニング前 6 ヶ月以内に糖尿病性ケトアシドーシス又は高血糖高浸透圧の状態が 1 回以上認められた患者。</p> <p>(4)スクリーニング時の 1 日総インスリン量が 2.0 単位/kg を超える、過度のインスリン抵抗性がある患者。</p> <p>(5)減量手術の既往がある又はそれらを検討中の患者。</p> <p>(6)臨床的に問題となる心血管疾患、肝疾患、消化管疾患、腎疾患が認められた、腎移植の既往がある、又は現在腎透析を受けている患者。</p> <p>(7)スクリーニング前 90 日以内にチアゾリジン薬、グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide 1: GLP-1) 受容体作動薬、又は pramlintide(国内未承認)を使用した患者。</p>
試験方法	<p>投与期の前に 1 週間のスクリーニング期間及び基礎インスリンの投与量を調節する 8 週間の導入期を設定した。また投与期の後に 4 週間の後観察期を設定した。投与期間は 26 週間とした。8 週間の導入期間の後、被験者は本剤食事開始時群又はヒューマログ食事開始時群のいずれかに無作為割付された。</p> <p>インスリン アスパルト、インスリン グルリジン、レギュラーヒトインスリン又は混合型インスリンもしくは配合溶解インスリンのいずれかを使用している被験者について</p>

は、導入期間開始時にヒューマログへと切り替えて、導入期間中に全被験者がヒューマログを使用した。



<投与方法>

盲検下で本剤もしくはヒューマログを1日3回食事開始時(食事開始の0~2分前)に皮下投与し、投与量は食前もしくは就寝前の自己血糖測定値又はカーボカウントに基づいて調節した。また、基礎インスリンとしてインスリン グラルギン(100単位/mL)を1日1回もしくは2回注¹⁾又はインスリン デグルデク(100単位/mL又は200単位/mL注²⁾)を1日1回皮下投与した。無作為割付後の最初の12週間(インスリン量集中調整期間)において、目標血糖値を達成するために必要に応じて食事時インスリン量を調整した。

注1) インスリン グラルギンの承認された用法は、通常、1日1回皮下投与で、注射時刻は毎日一定とする、である。

注2) インスリン デグルデク200単位/mLは、日本未発売である。

インスリン療法の調整のための目標血糖値は、「V. 5.(4)1) ①比較試験<国際共同第Ⅲ相試験[ITRM(PRONTO-T1D)試験¹⁾]>試験方法」の項参照

<p>評価項目</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目:</u> ・基礎インスリン併用下で本剤又はヒューマログを食事開始時に投与したときの投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に関して、本剤食事開始時投与のヒューマログ食事開始時投与に対する非劣性を検証する(非劣性マージン 0.4%)。</p> <p><u>副次的評価項目(多重性を調整する副次目的):</u> ・本剤を食事開始時に投与したときの投与 26 週時における食後 1 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、ヒューマログ食事開始時投与に対する優越性を検証する。 ・本剤を食事開始時に投与したときの投与 26 週時における食後 2 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、ヒューマログ食事開始時投与に対する優越性を検証する。 ・本剤を食事開始時に投与したときの投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に関して、ヒューマログ食事開始時投与に対する優越性を検証する。</p> <p><u>その他の副次的評価項目:</u> ・10 ポイント SMBG プロファイル</p> <p><安全性> 有害事象、重篤な有害事象、低血糖、重症低血糖、免疫原性</p>
<p>解析計画</p>	<p>主要解析は、無作為割付例における投与 26 週時までに収集された試験薬の投与中止前までのすべてのデータに対して MMRM を用いた解析を行い、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量について本剤とヒューマログを比較した。固定効果を投与群、層別因子、来院、及び投与群と来院の交互作用とし、共変量をベースラインの HbA1c とした。被験者内変動をモデリングするために非構造化された共分散構造 (unstructured covariance) を用いた。有意性の検定は最小二乗平均及び type III 検定に基づいて実施した。</p> <p>他に指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 5% で実施し、すべての投与群間の差の CI は両側 95% で算出した。</p> <p>本剤食事開始時投与のヒューマログ食事開始時投与に対する非劣性が示されたと判断する基準は、いずれの主要解析方法でも、HbA1c のベースラインからの変化量における最小二乗平均値の差(本剤食事開始時群－ヒューマログ食事開始時群)の両側 95%CI の上限が +0.4% 未満である場合とした。</p> <p>HbA1c のコントロールにおける本剤食事開始時投与のヒューマログ食事開始時投与に対する優越性は、優越性仮説に割り当てられたグラフィカル・アプローチの有意水準よりも p 値が小さい場合とした。</p> <p>多重比較のためのグラフィカル・アプローチを用いて、主要目的及び多重性を調整した目的に対する治療効果を検定するための全体的な第 I 種の過誤(両側有意水準 5%) の制御を保証した。</p>

結果

<解析対象>

有効性の解析には無作為割付された 673 例(本剤食事開始時群 336 例、ヒューマログ食事開始時群 337 例)を無作為割付集団として用いた。
 安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 673 例を安全性解析対象集団として用いた。

<有効性>

主要評価項目:

投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群との非劣性の検討)

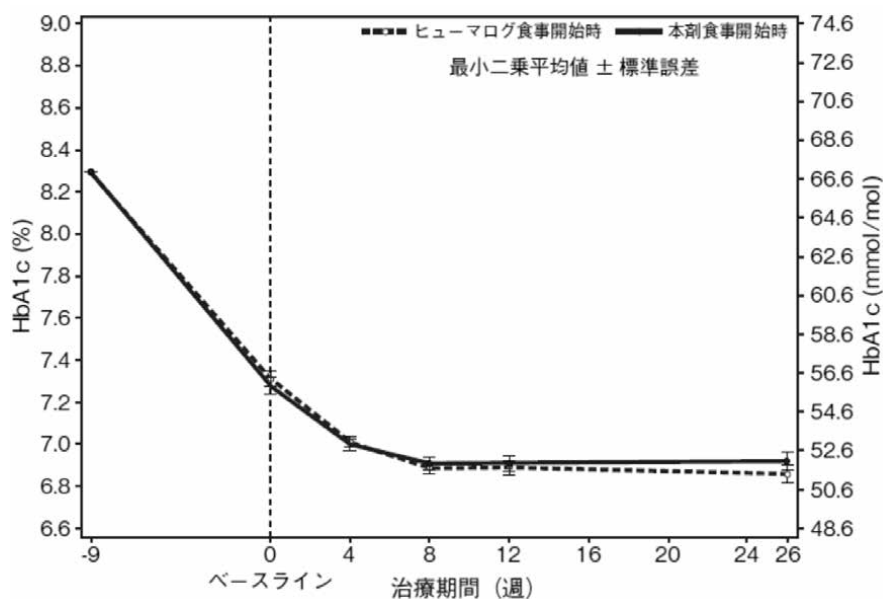
・投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差(本剤食事開始時群-ヒューマログ食事開始時群)の両側 95%CI の上限が非劣性マージン 0.4%を下回ったことから、本剤食事開始時群のヒューマログ食事開始時群に対する非劣性が示された。

投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(2 型糖尿病患者)

HbA1c(%)	本剤 食事開始時	ヒューマログ 食事開始時
無作為割付された被験者数	336	337
ベースライン	7.28±0.68	7.31±0.73
26 週時	6.89±0.88	6.91±0.80
変化量注)	-0.38±0.04	-0.43±0.04
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] 注)	0.06 [-0.05, 0.16]	

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値[95%信頼区間]

注) 繰返し測定値に関する混合効果モデル(治験薬中止前に収集した観測値に基づく)



導入期間及びベースラインから投与 26 週時までに
 における HbA1c 値の経時的推移(2 型糖尿病患者)

副次的評価項目(多重性を調整する副次目的):

投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群との優越性の検討)

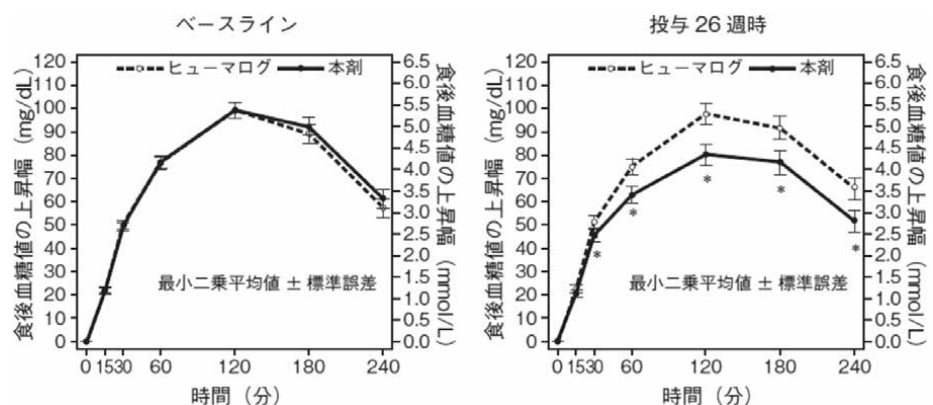
・投与 26 週時における MMTT 時の食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて、本剤食事開始時群はヒューマログ食事開始時群に対して血糖値の上昇幅の変化量が統計学的に有意に小さかったことから、ヒューマログ食事開始時群に対する優越性が示された。

投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の
ベースラインからの変化量(2 型糖尿病患者)

	本剤 食事開始時	ヒューマログ 食事開始時
無作為割付された被験者数	336	337
食後 1 時間血糖値の上昇幅(食事負荷試験)(mg/dL)		
ベースライン	76.6±46.04	77.1±42.82
26 週時	58.8±48.59	70.7±43.68
変化量注)	-13.8±3.60	-2.0±3.60
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] 注)	-11.8 [-18.1, -5.5]	
食後 2 時間血糖値の上昇幅(食事負荷試験)(mg/dL)		
ベースライン	99.3±64.21	99.6±56.30
26 週時	77.3±62.49	94.9±58.19
変化量注)	-19.0±4.50	-1.6±4.50
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間] 注)	-17.4 [-25.3, -9.5]	

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値[95%信頼区間]

注) 共分散分析(治験薬投与中止前に収集した観測値に基づく)



*p<0.05 30分; p<0.001 60分、120分、180分; p=0.001 240分; 本剤食事開始時とヒューマログ食事開始時の比較(ANCOVA)

ベースライン時及び投与 26 週時における
MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移(2 型糖尿病患者)

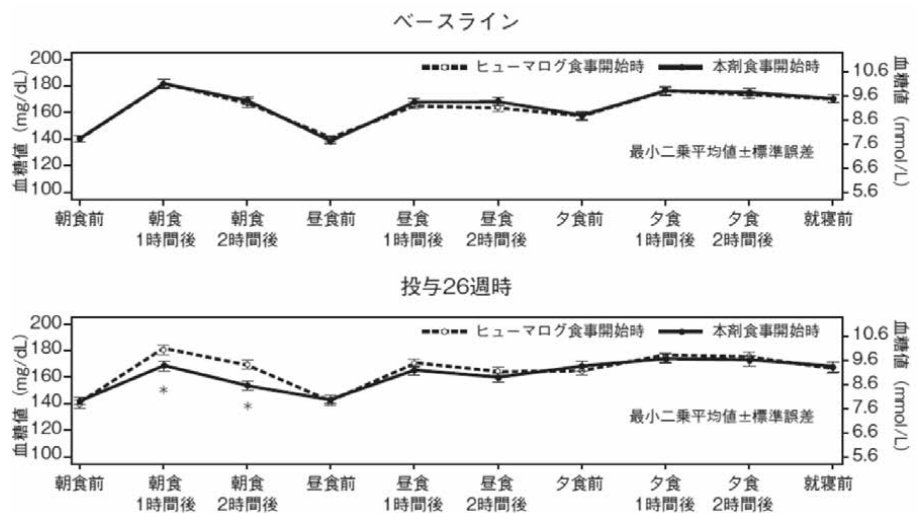
投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群との優越性の検討)

・投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量について、本剤食事開始時群はヒューマログ食事開始時群に対する優越性を示さなかった。

その他の副次的評価項目：

10 ポイント SMBG プロファイル

・投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値(最小二乗平均値)は、朝食後 1 時間(本剤食事開始時群 168.4 mg/dL、ヒューマログ食事開始時群 180.4 mg/dL、 $p<0.001$)及び朝食後 2 時間(本剤食事開始時群 153.8 mg/dL、ヒューマログ食事開始時群 169.3 mg/dL、 $p<0.001$)でヒューマログ食事開始時群と比較して本剤食事開始時群で統計学的に有意に低かった。



* $p<0.001$: 本剤食事開始時とヒューマログ食事開始時の比較

ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル
(2 型糖尿病患者)

<安全性>

有害事象

- ・無作為割付時から後観察期間までに発現した有害事象は、本剤食事開始時群 336 例のうち 206 例(61.3%)、ヒューマログ食事開始時群 337 例のうち 195 例(57.9%)であった。
- ・無作為割付時から後観察期間までの副作用発現割合は、本剤食事開始時群 4.5% (15/336 例)及びヒューマログ食事開始時群 3.3%(11/337 例)であった。主な副作用は注射部位疼痛が本剤食事開始時群 1.2%(4/336 例)及びヒューマログ食事開始時群 0%(0/337 例)であった。
- ・重篤な有害事象は、本剤食事開始時群 8.6%(29 例)、ヒューマログ食事開始時群 9.5%(32 例)に発現した。全体で最も多く認められた重篤な有害事象は低血糖であり、次いで肺炎及び慢性閉塞性肺疾患であった。
- ・試験中止に至った有害事象(死亡を含む)は、本剤食事開始時群で 3 例(0.9%)、ヒューマログ食事開始時群で 2 例(0.6%)に発現した。試験中止に至った有害事象のうち、2 例以上に認められた事象はなかった。
- ・無作為割付時から後観察期間までに本剤食事開始時群の 2 例(0.6%)及びヒューマログ食事開始時群の 1 例(0.3%)が死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

低血糖の定義

「V. 5.(4)1) ①比較試験<国際共同第 III 相試験[ITRM(PRONTO-T1D)試験¹⁾]>
<安全性>」の項参照

重症低血糖

- ・各群における無作為割付時から投与 26 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

無作為割付時から投与 26 週時までの重症低血糖の発現率
(100 人・年あたりに調整)及び発現割合(2 型糖尿病患者)

投与群	発現率	発現割合
	件/100 人・年	n(%)
ヒューマログ食事開始時 (N=337)	4.19	6 (1.78)
本剤食事開始時 (N=336)	2.44	3 (0.89)

低血糖

・各群における無作為割付時から投与 26 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖の発現率(1 人・年あたりに調整)及び発現割合(2 型糖尿病患者)

投与群	発現率	発現割合
	件/1 人・年	n(%)
ヒューマログ食事開始時 (N=337)	33.0	317 (94.1)
本剤食事開始時 (N=336)	36.1	320 (95.2)

・無作為割付時から投与 26 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率(1 人・年あたりに調整)及び発現割合(2 型糖尿病患者)

投与群	N	発現率	発現割合
		件/1 人・年	n(%)
食後 0.5 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	337	2.02 (0.40)	68 (20.18)
本剤食事開始時	336	3.14 (0.50)	92 (27.38)
食後 1 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	337	2.78 (0.48)	95 (28.19)
本剤食事開始時	336	4.71 (0.67)	129 (38.39)
食後 2 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	337	4.34 (0.57)	136 (40.36)
本剤食事開始時	336	7.90 (0.85)	183 (54.46)
食後 4 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	337	8.39 (0.81)	188 (55.79)
本剤食事開始時	336	12.91 (1.16)	214 (63.69)
食後 1 時間から 2 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	337	1.56 (0.24)	94 (27.89)
本剤食事開始時	336	3.21 (0.45)	130 (38.69)
食後 2 時間から 4 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	337	4.05 (0.51)	136 (40.36)
本剤食事開始時	336	5.03 (0.56)	147 (43.75)
食後 4 時間以降			
ヒューマログ食事開始時	337	4.85 (0.72)	131 (38.87)
本剤食事開始時	336	3.31 (0.51)	115 (34.23)

発現率は最小二乗平均値(標準誤差)で示す。

全身性過敏症反応

・治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 2 例(本剤食事開始時群:喘息 1 例及びヒューマログ食事開始時群:呼吸困難 1 例)であった。

<日本人集団における有効性>

・日本人集団では 93 例が無作為に割付られた(本剤食事開始時群 47 例、ヒューマログ食事開始時群 46 例)。

主要評価項目:

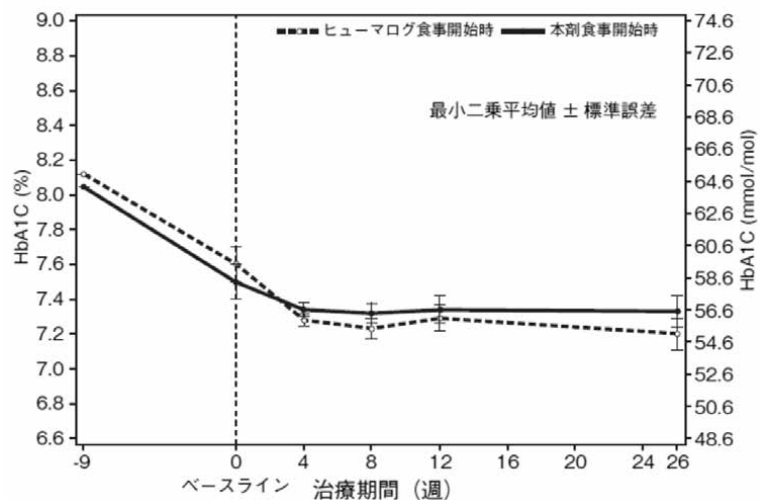
投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群の比較)

・投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差(本剤食事開始時群-ヒューマログ食事開始時群)の両側 95% CI の上限は非劣性マージン 0.4%を下回った。

投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量(2 型糖尿病患者)
(日本人集団)

HbA1c(%)	本剤 食事開始時	ヒューマログ 食事開始時
無作為割付された被験者数	47	46
ベースライン	7.50±0.10	7.60±0.10
26 週時	7.33±0.09	7.20±0.09
変化量	-0.22±0.09	-0.35±0.09
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]	0.13 [-0.12, 0.39]	

最小二乗平均値±標準誤差



導入期間及びベースラインから投与 26 週時までに
おける HbA1c の推移(2 型糖尿病患者)(日本人集団)

副次的評価項目：

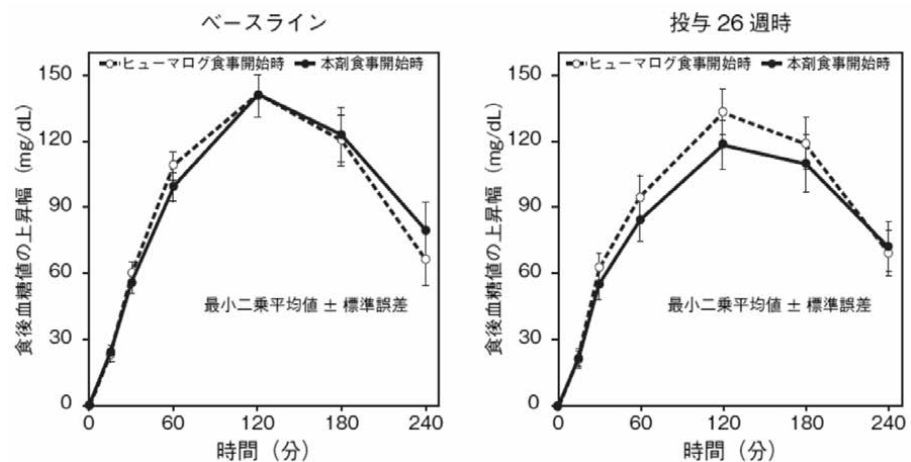
投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅のベースラインからの変化量(本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群の比較)

- ・投与 26 週時における MMTT 時の食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて、本剤食事開始時群とヒューマログ食事開始時群の間で食後 15 分から食後 4 時間までのすべての測定時点で統計学的に有意な差は認められなかった。
- ・全体集団と比較して、投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅は、日本人集団で大きかったが、推移の傾向はおおむね同様であった。

投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の
ベースラインからの変化量(2 型糖尿病患者)(日本人集団)

	本剤 食事開始時	ヒューマログ 食事開始時
無作為割付された被験者数	47	46
食後 1 時間血糖値の上昇幅(食事負荷試験)(mg/dL)		
ベースライン	99.4±6.62	108.9±6.32
26 週時	84.3±9.83	94.8±9.32
変化量	-20.1±9.83	-9.6±9.32
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]	-10.5 [-32.7, 11.7]	
食後 2 時間血糖値の上昇幅(食事負荷試験)(mg/dL)		
ベースライン	140.6±9.66	140.7±9.22
26 週時	118.2±11.26	133.1±10.42
変化量	-22.5±11.26	-7.6±10.42
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]	-14.9 [-40.3, 10.5]	

最小二乗平均値±標準誤差



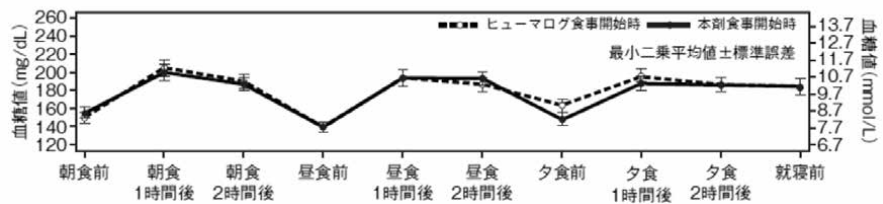
ベースライン時及び投与 26 週時における
MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移(2 型糖尿病患者)(日本人集団)

その他の副次的評価項目:

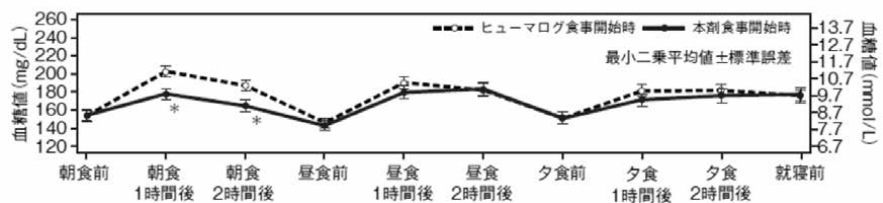
10ポイント SMBG プロファイル

- ・投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値(最小二乗平均値)は、本剤食事開始時群ではヒューマログ食事開始時群と比較して、朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間で統計学的に有意に低かった。
- ・投与 26 週時では本剤食事開始時群、ヒューマログ食事開始時群のいずれでも、全体集団と比較して日本人集団で朝食後 1 時間の血糖値が高かったが、推移の傾向は日本人集団と全体集団とでおおむね同様であった。

ベースライン



投与26週時



*p<0.05: 本剤食事開始時とヒューマログ食事開始時の比較

ベースライン時及び投与 26 週時における
10 ポイント SMBG プロファイル(2 型糖尿病患者)(日本人集団)

<日本人集団における安全性>

有害事象

- ・有害事象は、本剤食事開始時群 47 例のうち 31 例(66.0%)、ヒューマログ食事開始時群 46 例のうち 25 例(54.3%)に発現した。
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤食事開始時群 8.5%(4 例)、ヒューマログ食事開始時群 4.3%(2 例)に発現した。その内訳は、本剤食事開始時群では注射部位疼痛 2 例(4.3%)、筋肉痛及び喘息が各 1 例(2.1%)であり、ヒューマログ食事開始時群では筋痙縮及び糖尿病網膜症が各 1 例(2.2%)であった。
- ・重篤な有害事象は、本剤食事開始時群 8.5%(4 例)、ヒューマログ食事開始時群 2.2%(1 例)に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
- ・死亡、試験中止及び治験薬投与中止に至った有害事象は、両投与群共に認められなかった。

重症低血糖

- ・全試験期間中に、日本人集団で重症低血糖は見られなかった。

低血糖

・各群における無作為割付時から投与 26 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖の発現率(1 人・年あたりに調整)及び発現割合(2 型糖尿病患者)(日本人集団)

投与群	発現率	発現割合
	件/1 人・年	n(%)
ヒューマログ食事開始時 (N=46)	26.1	41 (89.1)
本剤食事開始時 (N=47)	34.1	45 (95.7)

発現率は最小二乗平均値で示す。

・無作為割付時から投与 26 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率は以下の通りであった。

血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率(1 人・年あたりに調整)
(2 型糖尿病患者)(日本人集団)

投与群	N	発現率
		件/1 人・年
食後 2 時間以内		
ヒューマログ食事開始時	46	0.47 (0.19)
本剤食事開始時	47	7.40 (2.46)
食後 2 時間から 4 時間以内		
ヒューマログ食事開始時	46	2.43 (0.98)
本剤食事開始時	47	3.64 (0.99)
食後 4 時間以降		
ヒューマログ食事開始時	46	4.29 (1.58)
本剤食事開始時	47	4.69 (2.12)

発現率は最小二乗平均値(標準誤差)で示す。

2) 安全性試験

「V. 5. (4) 1) ①比較試験<国際共同第 III 相試験[ITRM(PRONTO-T1D)試験¹⁾>」の項参照

(5) 患者・病態別試験

1) 高齢者及び非高齢 1 型糖尿病患者におけるグルコースクランプ試験<海外第 I 相試験(ITRR 試験)> (外国人)⁹⁾

高齢 1 型糖尿病患者 37 例(65 歳以上)及び非高齢 1 型糖尿病患者 40 例(18 歳以上 45 歳以下)にグルコースクランプ施行下で本剤又はヒューマログ 15 単位を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬力学を比較した。

その結果、本剤投与時ではヒューマログと比べて統計学的に有意に早くインスリン作用が発現し、 T_{onset} (最小二乗平均値)は 11~12 分短縮した。さらに、ヒューマログと比べて、本剤の early 50% tR_{max} (最小二乗平均値)は非高齢患者群で 30%、高齢患者群で 21%減少した。本剤の速やかなインスリン作用発現により、正常血糖クランプによるグルコース注入量は早期に統計学的に有意に増加した。また、本剤投与の速やかなインスリン作用発現及び消失により、クランプ持続時間(Duration of action)(最小二乗平均値)は非高齢患者群で 44 分、高齢患者群で 34 分短縮した。しかし、クランプによる G_{tot} については、本剤及びヒューマログの間で統計学的な有意差は認められなかった。

以上のように、本剤を投与したとき、早期のインスリン作用が速やかに発現し、後期のインスリン作用が低下し、インスリン作用の持続時間が短縮した。本剤とヒューマログの間での薬力学の変化の違いは、両患者群において同様であった。

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

2) 小児 1 型糖尿病患者を対象にした国際共同第 III 相試験¹⁰⁾

頻回注射法による Basal-Bolus 療法を実施中の 1 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者 716 例(本剤食直前群 280 例(うち日本人 3 例)、本剤食事開始後群 138 例(うち日本人 2 例)、ヒューマログ食直前群 298 例(うち日本人 7 例))を対象に、26 週間試験を実施した。なお、投与期の前に基礎インスリンの投与量を調節する 4 週間の導入期及び投与期の後に 2 週間の後観察期を設定した。盲検下で本剤もしくはヒューマログを 1 日 3 回食直前(食事開始の 0~2 分前)又は非盲検下で本剤を 1 日 3 回食後(食事開始後 20 分以内)に皮下投与し、投与量は食前もしくは就寝前の自己血糖測定値又はカーボカウントに基づいて調節した。また、基礎インスリンとしてインスリン グラルギン(100 単位/mL)、インスリン デテムルを 1 日 1 回もしくは 2 回注²⁾又はインスリン デグルデク(100 単位/mL)を 1 日 1 回皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから 26 週時の HbA1c 変化量について、本剤食直前群のヒューマログ食直前群に対する非劣性が示された(非劣性マージン:0.4%)。

投与 26 週時における基礎インスリン併用試験結果(小児 1 型糖尿病患者)

	本剤 食直前	本剤 食事開始後	ヒューマログ 食直前
無作為割付された被験者数	280	138	298
HbA1c(%)			
ベースライン	7.78±0.85	7.77±0.85	7.81±0.92
26 週時	7.85±1.11	7.84±1.05	7.88±1.16
変化量注 1)	0.06±0.05	0.07±0.08	0.09±0.05
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]注 1)	-0.02 [-0.17, 0.13]	-0.02 [-0.20, 0.17]	—
食後 1 時間血糖値の上昇幅(血糖自己測定)(mg/dL)			
ベースライン	9.7±35.81	6.6±32.44	7.6±35.04
26 週時	-2.5±30.27	5.7±31.47	9.9±32.70
変化量注 1)	-11.3±1.94	-2.5±2.76	1.9±1.86
変化量の差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]注 1)	-13.2 [-18.5, -7.9]	-4.3 [-10.9, 2.2]	—

平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値[95%信頼区間]

注 1) 繰返し測定値に関する混合効果モデル(治験薬中止前に収集した観測値に基づく)

無作為割付時から後観察期間までの副作用発現割合は、本剤食直前群 10.0%(28/280 例)、本剤食事開始後群 4.3%(6/138 例)、ヒューマログ食直前群 3.0%(9/298 例)であった。主な副作用は、注射部位反応が本剤食直前群 7.1%(20/280 例)、本剤食事開始後群 2.9%(4/138 例)、ヒューマログ食直前群 1.7%(5/298 例)であった。

無作為割付時から投与 26 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖(血糖値 70mg/dL 以下)の発現割合及び発現率は、本剤食直前群 92.5%(259/280 例)及び 75.1 件/人・年、本剤食事開始後群 87.7%(121/138 例)及び 76.1 件/人・年、ヒューマログ食直前群 94.0%(280/298 例)及び 78.0 件/人・年であった。

注 2) インスリン グラルギンの承認された用法は、通常、1 日 1 回皮下投与で、注射時刻は毎日一定とする、である。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜製造販売後データベース調査、実施予定＞

目的: 本剤の処方が確認された患者を対象に、日常診療下での重症低血糖の発現状況を把握する。投与方法別に本剤の安全性も評価する。

調査デザイン	コホートデザイン
調査対象	国際疾病分類(ICD-10)の糖尿病に該当するコードを記録されかつ本剤の処方が確認される患者(曝露群:本剤投与患者、対照群:超速効型インスリン製剤(インスリン リスプロ、インスリン アスパルト、インスリン グルリジン)投与患者)
調査方法	メディカル・データ・ビジョン(MDV)データベースを用い、製造販売後データベース調査を実施
調査項目	重症低血糖に該当するICD-10コード、薬剤処方コード、その他の処置コード等を複数組み合わせたイベント定義を検討し用いる。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

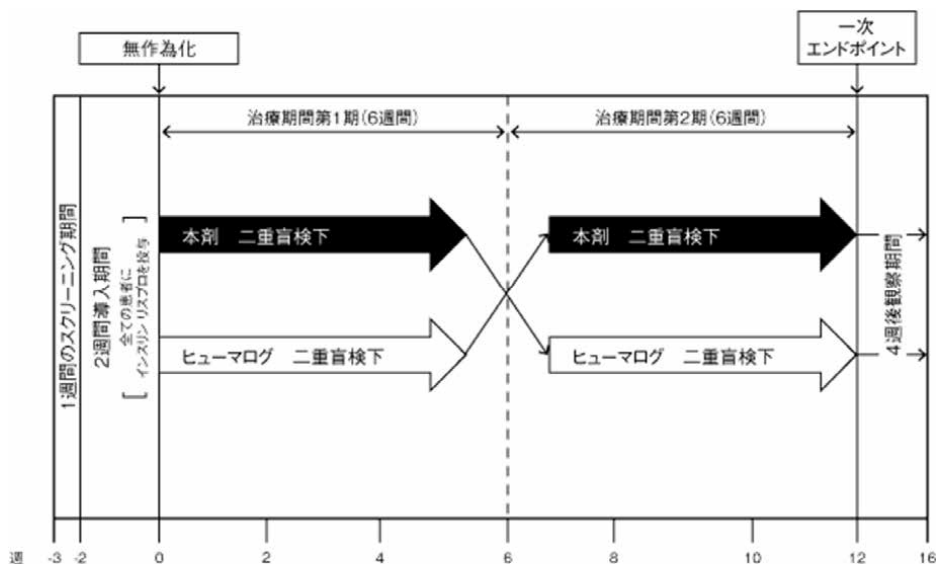
1) 比較試験<海外第 III 相試験[ITSI (PRONTO-Pump) 試験]> (外国人)³⁾

目的: 1 型糖尿病患者を対象に、インスリンポンプの注入遮断アラーム又は原因不明の高血糖のため早期交換となる注入セットの不具合の発現率に関して、本剤とヒューマログを比較する。

試験デザイン	前向き、無作為化、二重盲検、国際共同多施設、2 剤、実薬対照、クロスオーバー試験
対象	CSII を実施中の 18 歳以上の 1 型糖尿病患者 49 例
主な選択基準	<p>(1) スクリーニングの 1 年以上前に 1 型糖尿病と診断され、1 年以上インスリンを継続して使用している、スクリーニング時に 18 歳以上の男女。</p> <p>(2) スクリーニング前 6 ヶ月以上にわたり CSII を受けており、スクリーニング前 30 日間以上にわたり、CSII を用いて、同じ超速効型インスリンアナログ(インスリン リスプロ 100 単位/mL、インスリン アスパルト又はインスリン グルリジン) の治療を受けている患者。</p> <p>(3) スクリーニング前 12 ヶ月間に CGM 又はフラッシュグルコース測定器を 60 日間以上使用している患者 (CGM が望ましい)。</p> <p>(4) スクリーニング時に HbA1c が 8.5% 以下である患者。</p> <p>(5) スクリーニング時に BMI が 35 kg/m² 以下の患者。</p>
主な除外基準	<p>(1) 治験担当医師に無自覚性低血糖と判断された患者。</p> <p>(2) スクリーニング前 6 ヶ月以内に重症低血糖が 2 回以上認められた患者。</p> <p>(3) 血糖コントロール不良 (高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシス) のためにスクリーニング前 6 ヶ月以内に救急外来受診又は入院が 2 回以上あった患者。</p> <p>(4) スクリーニング時の 1 日総インスリン量が 1.2 単位/kg を超える、過度なインスリン抵抗性である患者。</p> <p>(5) 肝疾患が認められた、腎移植の既往がある、又は現在腎透析を受けている患者。</p> <p>(6) 臨床的に問題となる心血管疾患、消化管疾患が認められた患者。</p> <p>(7) 治験担当医師の判断により、注入部位の皮下組織に臨床的に問題となる脂肪肥大、脂肪組織萎縮又は瘢痕が認められた患者。</p> <p>(8) スクリーニング前 90 日間に CSII による超速効型インスリンアナログ以外の糖尿病治療を適応とする経口剤又は注射剤を投与されている患者。</p>

試験方法

1 週間のスクリーニング期間及び 2 週間の導入期間、その後の 2 期のクロスオーバー期間及び 4 週間の後観察期間を設定した。クロスオーバーの各期は 6 週間とし、各期の間には休薬期間は設定しなかった。導入期間の後、被験者は 2 つの投与順序 (A: 本剤→ヒューマログ、B: ヒューマログ→本剤) に 1:1 の割付比で無作為割付された。



<投与方法>

本剤及びヒューマログを二重盲検下で投与し、食事時ボラス投与としては各食事の開始時(食事開始の 0~2 分前)に投与した。基礎レート投与は 1 日 24 時間及び食事時以外の補正ボラス投与は必要に応じて投与した。試験期間中、被験者が所有しているインスリンポンプを使用し、リザーバー及び注入セットは試験実施施設が提供した。導入期間及びクロスオーバー期において、インスリンポンプのボラス投与速度は、標準速度(1.5 単位/分)に設定した。スクリーニング時にインスリンポンプによるヒューマログ投与を受けていない被験者については、導入期間開始時にヒューマログに切り替えて、導入期間中に全被験者がヒューマログを使用した。各治療期間の最初の 4 週間は目標血糖値を達成するためインスリンポンプの設定を調整し、最後の 2 週間はインスリンポンプの設定がおおむね安定するようにした。

インスリン療法の調整のための目標血糖値

目標血糖値測定時間	血糖自己測定(SMBG)目標値(範囲)
空腹時	目標値: 100 mg/dL 範囲: 80 から 110 mg/dL 未満
食後 1~2 時間	目標値: 180 mg/dL 未満
就寝前	範囲: 90 から 130 mg/dL 未満 低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)がない

<p>評価項目</p>	<p><u>主要評価項目:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・6 週間のクロスオーバー期において早期交換となる注入セットの不具合注)の発現率に関して本剤とヒューマログを比較する。 <p><u>副次的評価項目:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・6 週間のクロスオーバー期において早期交換となる注入セットの不具合注)の発現割合に関して本剤とヒューマログを比較する。 <p>注)インスリンポンプの注入遮断アラーム又は原因不明の高血糖(インスリンポンプによる補正ボース投与後 1 時間以内に低下しない、250 mg/dL を超える血糖値)による。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重症低血糖等 <p><u>有効性の探索的評価項目:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・CGM から得られた間質液グルコース値(以下、グルコース値)を用いて以下の項目に関して本剤とヒューマログを比較する。 <ul style="list-style-type: none"> ・食事開始時のグルコース値で補正した朝食後のグルコース値-時間曲線下面積(iAUC) ・グルコース値が目標範囲内(71~180 mg/dL)にある時間(分) ・グルコース値が目標範囲内(71~140 mg/dL)にある時間(分) ・投与 6 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に関して本剤とヒューマログを比較する、等。 <p><安全性></p> <p>有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、ケトン体、免疫原性</p>
-------------	---

<p>解析計画</p>	<p>主要目的である早期交換となる注入セットの不具合の発現率の解析は、治療期間第 1 期及び治療期間第 2 期において治験薬の投与中止(最終投与)前に収集されたデータを含む安全性解析対象集団(治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者)を対象に実施し、被験者が一時的にインスリンポンプ不使用又は治験薬不使用時に収集されたデータは除いた。両治療期で治験薬を投与された被験者を対象に、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて本剤投与時とヒューマログ投与時で比較した。</p> <p>重症低血糖が 10 例以上認められた場合、無作為化後に重症低血糖を 1 件以上認めた被験者の割合を、二項分布及びロジットリンク関数による一般化線形混合モデルを用いて解析した。本モデルには、治療、期間及び順序を含めた。被験者内誤差には複合対称型分散共分散行列をモデルに用いた。感度分析には、Prescott の直接確率検定を用いた。</p> <p>CGM 解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、1 時点以上の CGM データがあるすべての被験者とした。</p> <p>他に指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 5%で実施し、本剤投与時とヒューマログ投与時のすべての差の CI は両側 95%で算出した。他に指定しない限り、連続変数に関し、繰り返し測定値に関する混合効果モデル (mixed-effect model repeated measures: MMRM)を用いた解析を行った。被験者内誤差には非構造化共分散構造をモデルに用いた。有意差検定は最小二乗平均値及び Type III 検定を用いた。</p> <p>探索的な有効性の評価項目である HbA1c については、本剤投与時とヒューマログ投与時の統計学的な比較は行わず、治療期間ごとに集計し、持ち越し効果の可能性を排除するため、治療期間第 1 期のみの HbA1c の傾向について評価した。</p>
-------------	--

結果	<p><解析対象></p> <p>無作為割付された被験者 49 例(本剤 49 例、ヒューマログ 48 例)全例を安全性解析対象集団とした。</p> <p><インスリンポンプ関連></p> <p><u>主要評価項目:</u></p> <p><u>注入セットの不具合の発現率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・6 週間のクロスオーバー期における注入セットの不具合の発現率は、本剤投与時で 0.03 件/30 日(4.1%、2/49 例 2 件)、ヒューマログ投与時で 0.05 件/30 日(6.3%、3/48 例 3 件)であり、いずれも注入セットの不具合の理由は「インスリンポンプの注入遮断アラーム」であった。 ・注入セットの早期交換は、本剤投与時に 1.13 件/30 日(65.3%、32/49 例 77 件)、ヒューマログ投与時に 0.78 件/30 日(52.1%、25/48 例 52 件)であった。 <p><u>副次的評価項目:</u></p> <p><u>注入セットの不具合の発現割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・6 週間のクロスオーバー期における注入セットの不具合の発現割合では、本剤投与時とヒューマログ投与時の間で統計学的に有意な差は見られなかった($p=0.468$)。 ・注入セットの不具合は、本剤で 2 例(4.1%)2 件、ヒューマログで 3 例(6.3%)3 件発現した。注入セットの不具合の理由はいずれも「インスリンポンプの注入遮断アラーム」であった。 ・本剤での 2 件の不具合は投与開始 1 週目に発現し、注入セット交換後 24 時間以内であった。ヒューマログでの 3 件の不具合は投与開始 4 週目又は 5 週目に発現し、注入セット交換後 24 時間超 48 時間以内であった。 <p><u>低血糖の定義</u></p> <p>「V. 5.(4)1) ①比較試験<国際共同第 III 相試験[ITRM(PRONTO-T1D)試験¹⁾]><安全性>」の項参照</p>
----	---

重症低血糖

・本剤投与時とヒューマログ投与時の 6 週間のクロスオーバー期における重症低血糖の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

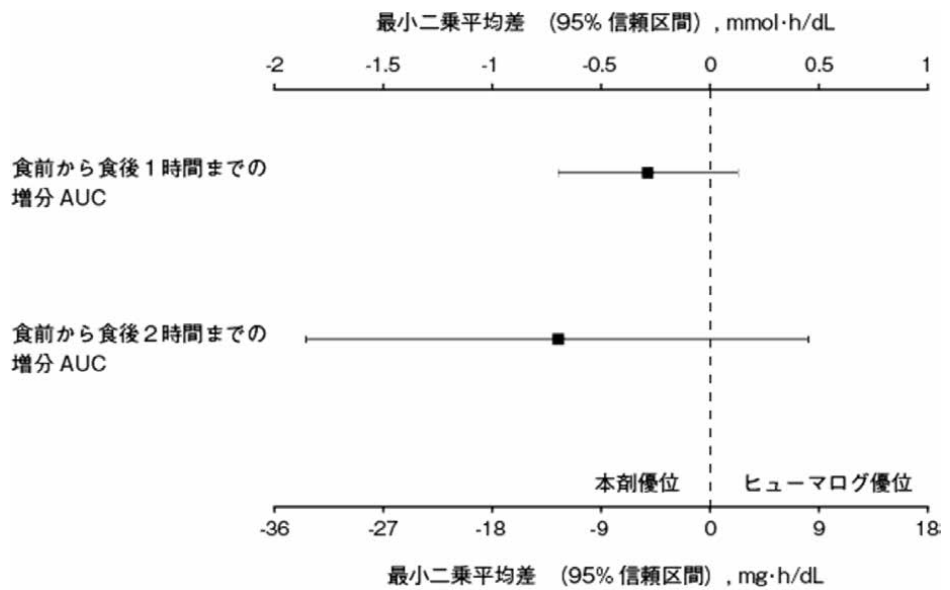
重症低血糖の発現率(100 人・年あたりに調整)及び発現割合(1 型糖尿病患者)

	発現率	発現割合
	件/100 人・年	n(%)
ヒューマログ(N=48)	18.05	1 (2.1)
本剤(N=49)	17.61	1 (2.0)

有効性の探索的評価項目:

食事開始時のグルコース値で補正した朝食後のグルコース値-時間曲線下面積(iAUC)

・6 週間のクロスオーバー期の投与 4~6 週時において、朝食後の iAUC(0-1h)又は iAUC(0-2h)について、本剤投与時とヒューマログ投与時の間で統計学的に有意な差は認められなかったが、本剤投与時でヒューマログ投与時と比較して小さい傾向であった。

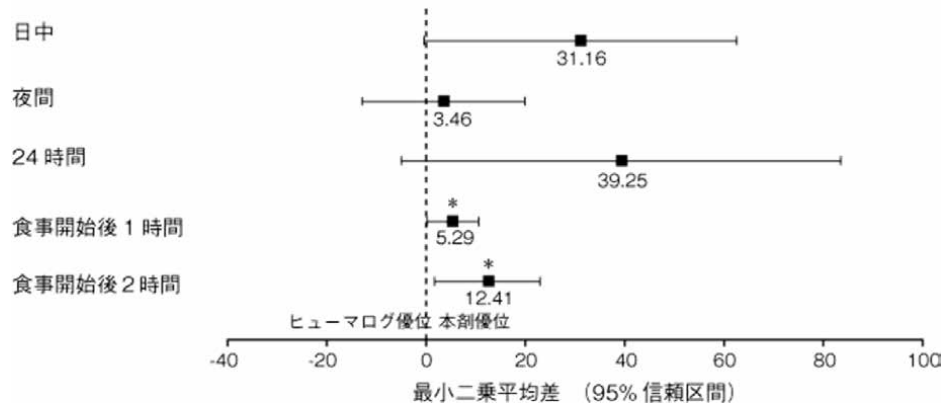


投与 4~6 週時における朝食後の iAUC(1 型糖尿病患者)(CGM 解析対象集団)

朝食後にグルコース値が目標範囲内であった時間(TIR: Time in Range)

- ・投与 4～6 週時において、グルコース値が目標範囲内(71～180 mg/dL)であった時間の本剤投与時とヒューマログ投与時の差は、日中及び 24 時間でそれぞれ約 31 分及び約 39 分であった。
- ・投与 4～6 週時において、日中、夜間及び 24 時間でグルコース値が目標範囲内であった時間について、本剤投与時とヒューマログ投与時の間で統計学的に有意な差は認められなかった。

グルコース値を目標範囲内(71-180 mg/dL)に保てた時間(分)



*p<0.05

日中(06:00:00～23:59:59)、夜間(00:00:00～05:59:59)

投与 4～6 週時におけるグルコース値が目標範囲内であった時間
(1 型糖尿病患者)(CGM 解析対象集団)

- ・投与 4～6 週時の朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間では、グルコース値が目標範囲内(71～180 mg/dL 及び 71～140 mg/dL)であった時間(平均値)は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で、統計学的に有意に長かった。

投与 4～6 週時におけるグルコース値が目標範囲内であった時間
(1 型糖尿病患者)

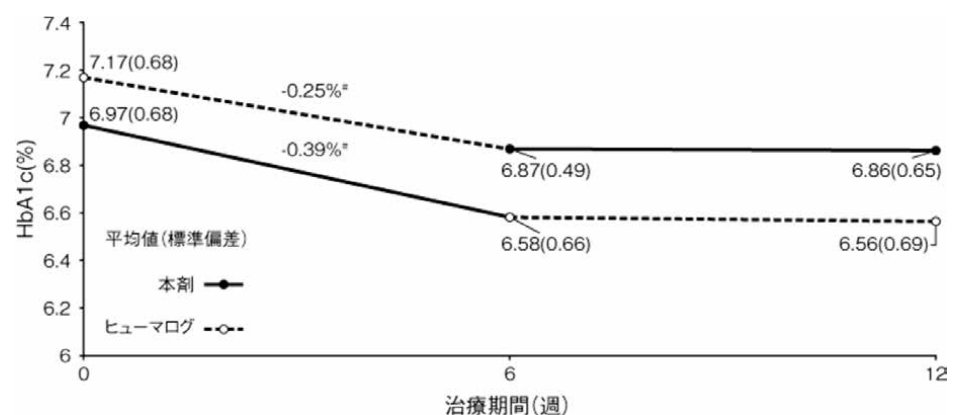
	本剤投与時	ヒューマログ投与時	p 値
目標範囲(71～180 mg/dL)			
朝食後 1 時間	44.38	39.09	0.047
朝食後 2 時間	84.50	72.09	0.023
目標範囲(71～140 mg/dL)			
朝食後 1 時間	30.54	24.38	0.009
朝食後 2 時間	55.25	43.45	0.007

最小二乗平均値(min)

- ・投与 4～6 週時の 24 時間のグルコース値が 71～140 mg/dL の範囲であった時間(平均値±標準偏差)は、本剤投与時で 635.87±179.98 分、ヒューマログ投与時で 599.65±219.78 分であった。

治療期間第1期及び治療期間第2期におけるHbA1cのベースラインからの変化量

- ・ITSI (PRONTO-Pump) 試験では、すべての被験者が良好な血糖コントロール状態で試験に組み入れられたが、血糖コントロールは治療期間第1期でさらに改善し、治療期間第2期を通じて維持された。いずれの治療薬投与時でも治療期間第1期及び第2期において血糖コントロールが維持された。
- ・HbA1cのベースライン値がヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で低かったにもかかわらず(本剤投与時: 6.97%、ヒューマログ投与時: 7.17%)、治療期間第1期におけるHbA1cのベースラインからの平均変化量(95% CI)は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で低下が大きかった[本剤投与時: -0.39% (-0.55% ~ -0.22%)、ヒューマログ投与時: -0.25% (-0.42% ~ -0.09%)]。



: ベースラインからの変化

治療期間第1期及び治療期間第2期におけるHbA1c(平均値)の推移(1型糖尿病患者)

<安全性>

有害事象

- ・本剤を投与された49例のうち、有害事象は23例(46.9%)、重篤な有害事象は1例(2.0%)に発現した。ヒューマログを投与された48例のうち、有害事象は9例(18.8%)、重篤な有害事象は1例(2.1%)に発現した。
- ・治療期間中、死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- ・副作用の発現割合は、本剤投与時 26.5%(13/49例)、ヒューマログ投与時 12.5%(6/48例)であった。主な副作用は、注入部位反応が本剤投与時 12.2%(6/49例)及びヒューマログ投与時 6.3%(3/48例)、注入部位疼痛が本剤投与時 10.2%(5/49例)及びヒューマログ投与時 4.2%(2/48例)であった。

低血糖

・クロスオーバーデザインであるため、低血糖の投与群比較にはそれぞれの治療期間の投与4週時～投与6週時のみを用いた。本剤投与時及びヒューマログ投与時のすべての血糖値が確認された低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率(1人・年あたりに調整)及び発現割合
(1型糖尿病患者)

投与群	発現率	発現割合
	件/1人・年	n(%)
ヒューマログ食事開始時 (N=47)	56.2	32 (68.1)
本剤食事開始時 (N=47)	76.3	39 (83.0)

・本剤投与時及びヒューマログ投与時における血糖値が確認された症候性食後低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)の発現率及び発現割合は以下の通りであった。

血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率(1人・年あたりに調整)及び発現割合 (1型糖尿病患者)

投与群	N	発現率	発現割合
		件/1人・年	n(%)
食後 0.5 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	47	5.01	5 (10.6)
本剤食事開始時	47	6.54	5 (10.6)
食後 1 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	47	9.47	9 (19.1)
本剤食事開始時	47	9.27	10 (21.3)
食後 2 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	47	15.03	14 (29.8)
本剤食事開始時	47	19.08	21 (44.7)
食後 4 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	47	26.73	20 (42.6)
本剤食事開始時	47	34.34	25 (53.2)
食後 1 時間から 2 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	47	5.57	7 (14.9)
本剤食事開始時	47	9.81	14 (29.8)
食後 2 時間から 4 時間以内			
ヒューマログ食事開始時	47	11.69	13 (27.7)
本剤食事開始時	47	15.26	11 (23.4)
食後 4 時間以降			
ヒューマログ食事開始時	47	19.49	17 (36.2)
本剤食事開始時	47	26.17	20 (42.6)

発現率は最小二乗平均値で示す。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) トレプロステニルの安全性評価

本剤 100 単位/mL は添加剤としてトレプロステニルを 1 μ g/mL (1000 ng/mL) 含むため、本剤の一般的な投与量(インスリン リスプロ 2~20 単位)はトレプロステニル 20~200 ng を含有するが、トレプロステニルの全身曝露量は定量下限(0.01 ng/mL)未満であり、極めて低いものであった。

臨床薬理試験で評価したトレプロステニルの最大用量 2000 ng は、臨床用量で想定される範囲におけるトレプロステニルの 10~100 倍であった。

ITAO 試験¹¹⁾、ITAQ 試験¹²⁾及び ITRK 試験¹³⁾では、臨床用量の数倍のトレプロステニルの投与でも、全身作用を示唆するような有害事象(頭痛、下痢、悪心、顎痛、血管拡張、発疹、浮腫及び血圧低下等)の発現割合が臨床的に問題となるレベルまで増加することはなかった。また、臨床的に問題となる血圧低下、頻脈又は ECG の所見も認められず、血漿中トレプロステニル濃度-QTcF 解析でもトレプロステニル濃度と QTcF との間に統計学的に有意な関係性は示されなかった。VAS を用いた注射部位の疼痛に関しても、トレプロステニル及びプラセボの間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上のことから、本剤の臨床用量で想定される用量範囲を超えるトレプロステニル投与において、安全性の懸念は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

各種インスリン製剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の主要な作用はグルコース代謝の調節である。本剤の有効成分であるインスリン リスプロは、インスリンと同様にインスリン受容体に結合することにより、その特異的作用を示す。受容体に結合したインスリンは、骨格筋や脂肪組織による末梢グルコースの取込みを刺激するとともに、肝臓でのグルコース産生を阻害することにより、血糖値を低下させる。インスリンは脂肪分解や蛋白分解を阻害するとともに蛋白合成を促進する。

本剤は、作用機序の異なる 2 種類の添加剤(クエン酸及びトレプロスチニル)を含む。クエン酸により局所での血管透過性を亢進させ、トレプロスチニルにより局所の血管を拡張させることにより、皮下投与部位からのインスリン リスプロの吸収を速めた製剤である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) インスリン及び IGF-I 受容体への結合 (*in vitro*)

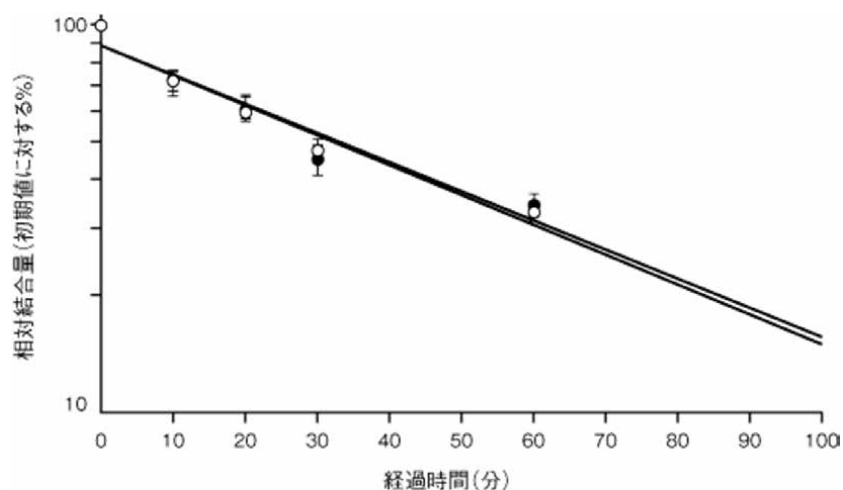
[¹²⁵I]-インスリン及び[¹²⁵I]-IGF-I を用いて、ヒトインスリン、インスリン リスプロ及び IGF-I の、ヒトインスリン及び IGF-I 受容体への結合親和性について検討した結果、インスリン リスプロの両受容体への親和性はヒトインスリンとほぼ同等であった。

	インスリン受容体への親和性				IGF-I 受容体への親和性			
	ヒト胎盤		IM9 リンパ細胞		ヒト胎盤		ヒト乳腺上皮細胞	
	IC ₅₀ (nM)	相対活性	IC ₅₀ (nM)	相対活性	IC ₅₀ (nM)	相対活性	IC ₅₀ (nM)	相対活性
ヒトインスリン	0.41 ± 0.03	1.0	0.53 ± 0.03	1.0	346 ± 43	1.0	288 ± 0.5	1.0
インスリン リスプロ	0.51 ± 0.04	0.84	0.53 ± 0.07	1.14	229 ± 33	1.57	183 ± 11	1.58
IGF-I	32.6 ± 2.4	0.016	試験せず		0.42 ± 0.02	697.0	試験せず	

※ヒューマログ(インスリン リスプロ)としてのデータ

2) インスリン受容体からの解離 (*in vitro*)

TyrA14 を[¹²⁵I]で標識したヒトインスリン及びインスリン リスプロを用いてインスリン受容体からの解離動態について検討した結果、インスリン リスプロの解離動態はヒトインスリンと全く同じであった。



※ヒューマログ(インスリン リスプロ)としてのデータ

3) グルコース取り込み作用 (*in vitro*)

ヒト及びラット脂肪細胞を用いて、脂肪細胞へのグルコース輸送に対する作用について検討した結果、インスリン リスプロとヒトインスリンはほぼ同等であった。

化合物	ヒト脂肪細胞		ラット脂肪細胞	
	EC ₅₀ (nM)	相対活性	EC ₅₀ (nM)	相対活性
ヒトインスリン	0.11 ± 0.06	1.0	0.067 ± 0.01	1.0
インスリン リスプロ	0.044 ± 0.011	2.1	0.077 ± 0.008	0.85

※ヒューマログ(インスリン リスプロ)としてのデータ

4) 細胞増殖試験における作用 (*in vitro*)

ヒトインスリン、インスリン リスプロ及び IGF-I のヒト乳腺上皮細胞増殖促進能について検討した結果、インスリン リスプロとヒトインスリンはほぼ同等であった。

化合物	EC ₅₀ (nM)	相対活性
ヒトインスリン	16.0 ± 3.0	1.0
インスリン リスプロ	18.6 ± 4.1	0.9
IGF-I	0.34	57.0

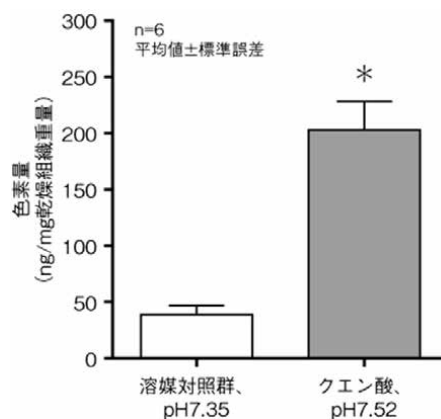
※ヒューマログ(インスリン リスプロ)としてのデータ

5) クエン酸の血管透過性亢進作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒト皮膚微小血管内皮細胞(HMVEC-d)におけるインスリン リスプロの透過性に対するクエン酸の作用を *in vitro* トランスウェルアッセイ法で評価した。細胞をクエン酸で処理し、フルオレセインイソチオシアネート(FITC) 標識したインスリン リスプロの HMVEC-d 単層膜に対する透過性を定量した。その結果、クエン酸はインスリン リスプロの透過性を有意に亢進させた。

6) クエン酸の血管透過性亢進作用(ラット)¹⁵⁾

麻酔下の Sprague Dawley ラットにクエン酸を皮下投与し、投与部位の皮膚局所血管透過性の変化を Miles 透過性アッセイにより評価した。その結果、溶媒対照群と比較して、クエン酸投与群の色素量は統計学的有意に増加したことから、クエン酸は *in vivo* で血管透過性を亢進させることが示された。



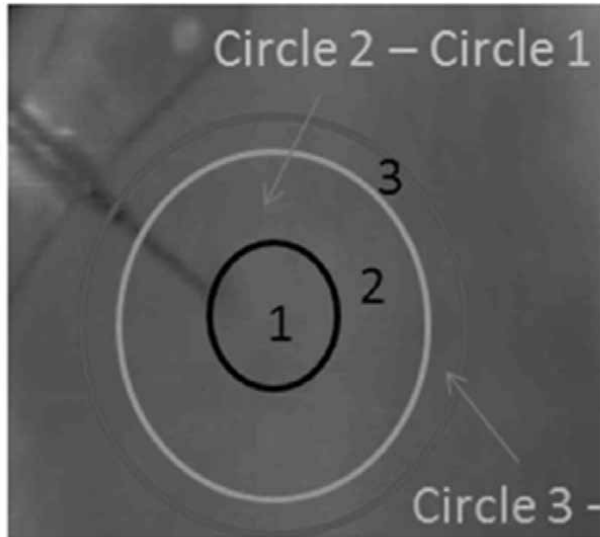
* p<0.05

二元配置分散分析後の Dunnett 検定

Miles 透過性アッセイにおけるクエン酸の血管透過性亢進作用

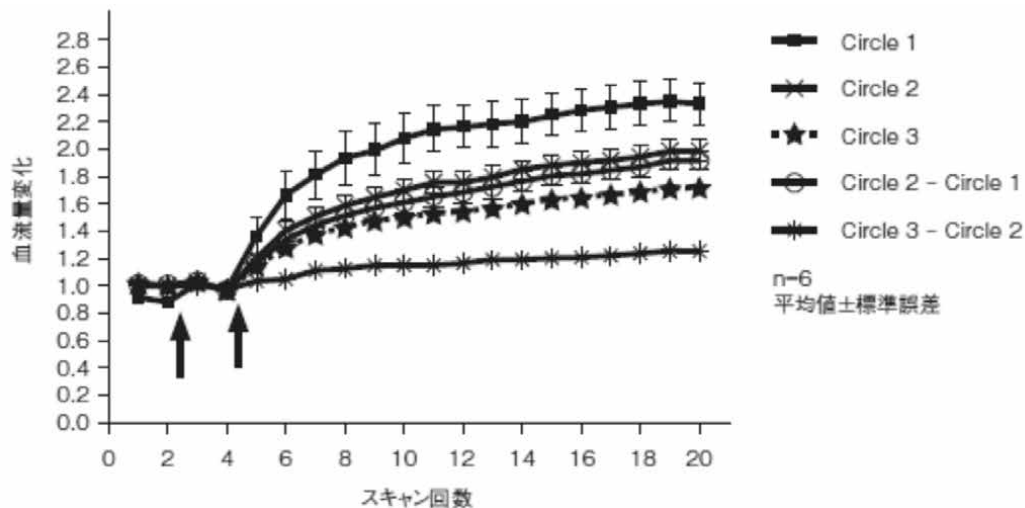
7) トレプロスチニルの微小循環血流量増加作用(ラット)¹⁶⁾

麻酔下の Sprague Dawley ラットにトレプロスチニル(0.1 ng~40 µg)を単回皮下投与し、レーザードップラーイメージング(LDI)法を用いて、トレプロスチニルが投与部位の血流量に及ぼす作用を評価した。その結果、投与部位を含む領域(Circle 1)において、溶媒対照群と比較して用量依存的な血流量増加が認められ、その作用は 1µg で最大効果に達した。投与部位から離れるにつれ、トレプロスチニルの作用は減弱し、最も離れた領域(Circle 3-Circle 2)ではその作用はほぼ消失した。以上の結果から、トレプロスチニルの血管拡張作用は投与部位周辺に限局することが示された。



図は 3.8 cm × 3.9 cm の領域を示す。
注射器及び注射針は左方に見える。
Circle 1 は投与部位を含む領域。Circle 2 - Circle 1 は投与部位を除いた発赤が見られる領域。Circle 3 - Circle 2 は発赤が見られる領域のすぐ外側の領域。

LDI 法で評価したラットの投与部位とその周辺領域



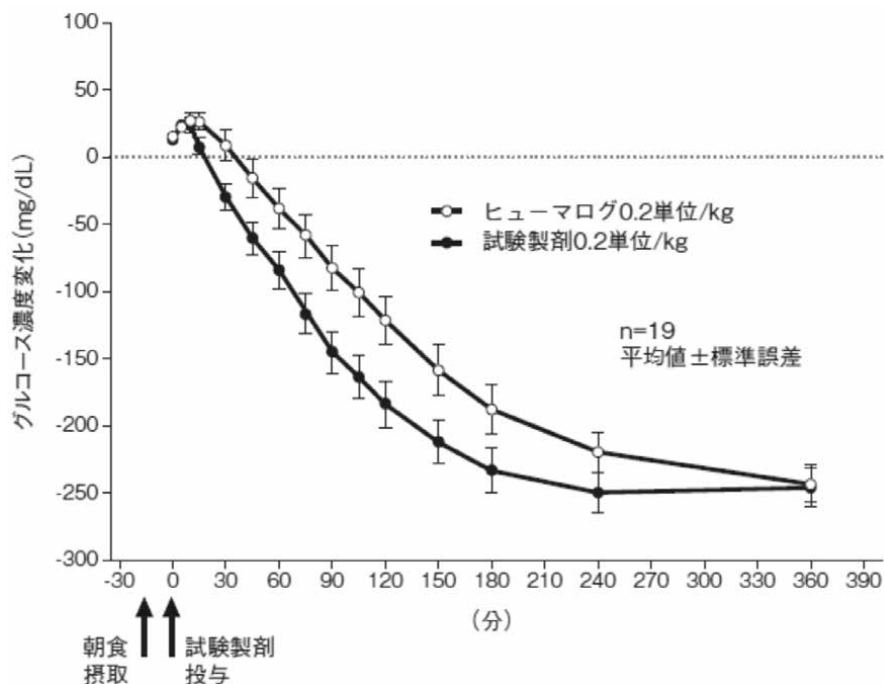
縦軸は LDI 法で定量化した投与部位周辺領域の血流量変化(注射針挿入時のベースライン値からの変化量)を示す。スキャン 2 回目後の矢印は注射針挿入を示し、スキャン 4 回目後の矢印は被験物質投与を示す。Circle 1 は投与部位を含む領域。Circle 2 - Circle 1 は投与部位を除いた発赤が見られる領域。Circle 3 - Circle 2 は発赤が見られる領域のすぐ外側の領域。

雄ラットにトレプロスチニル(1 µg)を単回皮下投与した際の投与部位周辺領域の血流量変化

(3) 作用発現時間・持続時間

インスリン リスプロの血糖降下作用に対するトレプロスチニル及びクエン酸の作用(ミニブタ)¹⁷⁾

糖尿病 Yucatan ミニブタモデルを用いて、インスリン リスプロの薬力学的作用(血糖降下作用)に対するクエン酸及びトレプロスチニルの作用を評価した。糖尿病 Yucatan ミニブタを一晩絶食し、朝食摂取 20 分後に本剤と同じ濃度のクエン酸及びトレプロスチニルを含む試験製剤を皮下投与し、ヒューマログと比較した。試験はクロスオーバーで実施した。その結果、試験製剤は早期の測定時点(10 及び 15 分)で、ヒューマログと比較して有意に速い血糖降下作用を示した($p < 0.001$ 、分散分析モデル^{a)})。



糖尿病 Yucatan ミニブタに試験製剤及びヒューマログを単回皮下投与した際の血清グルコース濃度の変化量

a:微分係数(変化率)について、分散分析モデルを用いて各測定時点で製剤間を比較した。分散分析モデルにより個体差を評価した。製剤間比較の対比を構築し、R「multcomp」パッケージを用いて p 値を補正した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

ヒト血清中インスリン リスプロ濃度は、バリデートされた酵素免疫測定(ELISA)法を用いて分析した。

1 型糖尿病患者での薬物動態(日本人)

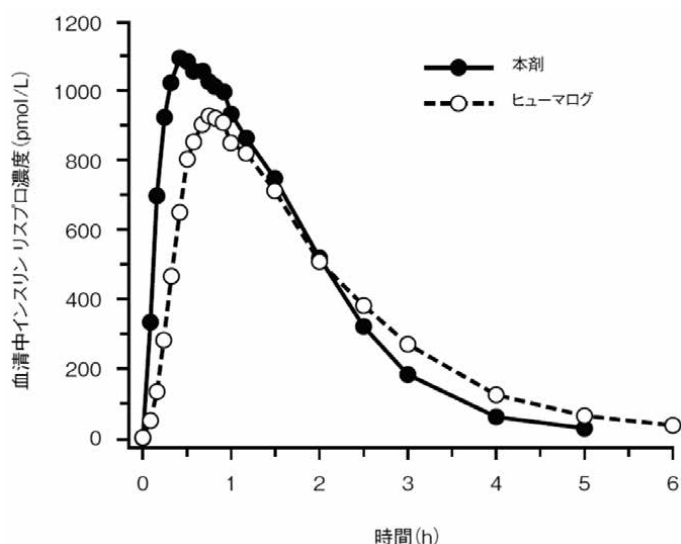
<単回皮下投与試験(国内第I相臨床薬理試験:ITRZ 試験)⁴⁾>

日本人1 型糖尿病患者 31 例を対象に、本剤 15 単位を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態パラメータ及び血清中濃度の推移をヒューマログ 15 単位と比較した。

本剤では最高濃度の 50%に達する時間(Early 50% T_{max})はヒューマログに比べ 13 分短縮した。この速やかな吸収により、本剤で $AUC_{0-15min}$ はヒューマログに比べ 4.8 倍に、 $AUC_{0-30min}$ は 2.4 倍に増加し、早期のインスリン リスプロの曝露量が統計学的に有意に増加した。また、本剤の T_{max} は 47 分であった。

インスリン リスプロの吸収促進に加え、本剤ではヒューマログに比べて AUC_{3-10h} は 66%減少し、後期の曝露量が減少した。さらに本剤の曝露持続時間(Duration)は 88 分短縮した。しかし、本剤とヒューマログとの間で、総曝露量である $AUC_{0-\infty}$ に統計学的な有意差は認められなかった。

なお、本剤及びヒューマログの半減期の幾何平均値(変動係数%)は、35 分(31%)及び 49 分(33%)であった。



1 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位単回皮下投与後の血清中インスリン リスプロ濃度推移(平均値)

1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの
インスリン リスプロの薬物動態パラメータ

パラメータ	治療群	幾何最小二乗平均値 (N)	幾何最小二乗平均値の比較(本剤とヒューマログの比較)	比の95%信頼区間	p 値
C _{max} (pmol/L)	ヒューマログ 本剤	930(30) 1091(31)	1.17	[1.00, 1.37]	0.0478
AUC _{0-∞} (pmol・h/L)	ヒューマログ 本剤	1990(30) 1921(31)	0.966	[0.802, 1.16]	0.7040
AUC _{0-15min} (pmol・h/L)	ヒューマログ 本剤	21.2(30) 102(31)	4.80	[3.58, 6.43]	<0.0001
AUC _{0-30min} (pmol・h/L)	ヒューマログ 本剤	132(30) 319(31)	2.43	[1.92, 3.07]	<0.0001
AUC _{0-1h} (pmol・h/L)	ヒューマログ 本剤	526(30) 770(31)	1.46	[1.19, 1.80]	0.0009
AUC _{0-10h} (pmol・h/L)	ヒューマログ 本剤	1987(30) 1922(31)	0.967	[0.803, 1.17]	0.7177
AUC _{0-tlast} (pmol・h/L)	ヒューマログ 本剤	1972(30) 1908(31)	0.968	[0.802, 1.17]	0.7260
AUC _{2-10h} (pmol・h/L)	ヒューマログ 本剤	655(30) 344(31)	0.525	[0.341, 0.810]	0.0050
AUC _{3-10h} (pmol・h/L)	ヒューマログ 本剤	281(30) 94.6(31)	0.336	[0.191, 0.591]	0.0005

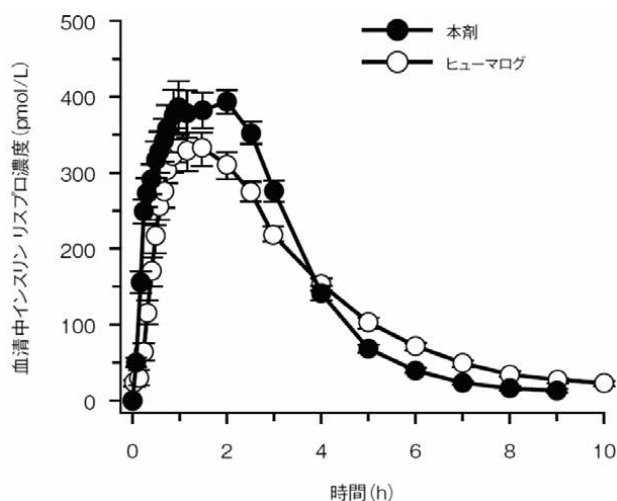
パラメータ	治療群	最小二乗平均値 (N)	最小二乗平均値の差(本剤-ヒューマログ)	差の95%信頼区間	p 値
T _{max} (min)	ヒューマログ 本剤	59(30) 47(31)	-11.9	[-23.0, -0.84]	0.0351
Early 50% T _{max} (min)	ヒューマログ 本剤	23.3(29) 10.2(31)	-13.0	[-15.6, -10.5]	<0.0001
Late 50% T _{max} (min)	ヒューマログ 本剤	148(30) 120(31)	-27.6	[-41.2, -14.1]	0.0003
Duration (min)	ヒューマログ 本剤	461(30) 373(31)	-88.2	[-116, -60.0]	<0.0001

2型糖尿病患者での薬物動態(外国人)

<単回皮下投与試験(海外第I相臨床薬理試験:ITRU試験)⁵⁾>

外国人2型糖尿病患者38例を対象に、本剤15単位を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態パラメータ及び血清中濃度の推移をヒューマログ15単位と比較した。

本剤では、ヒューマログに比べて最高濃度の50%に達する時間(Early 50% T_{max})(最小二乗平均値)は11分短縮した。この速やかな吸収により、本剤投与時のAUC_{0-15min}(最小二乗平均値)がヒューマログと比べて6.38倍に増加し、早期の曝露量が統計学的に有意に増加した。また、本剤投与時のAUC_{3-10h}(最小二乗平均値)はヒューマログと比べて26%減少し、後期の曝露量が減少した。本剤投与時の曝露持続時間(Duration)(最小二乗平均値)は、ヒューマログと比べて約51分短縮した。しかし、本剤とヒューマログとの間で、総曝露量であるAUC_{0-∞}及びT_{max}に統計学的な有意差は認められなかった。



平均値±標準誤差

外国人 2 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位を単回皮下投与後の
平均血清中インスリン リスプロ濃度推移

外国人 2 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位を単回皮下投与後の
インスリン リスプロの薬物動態パラメータ

	本剤 15 単位	ヒューマログ 15 単位
N	38	38
C_{max} (pmol/L)	442 (35)	370 (38)
T_{max} (h) ^a	2.00 (0.25-3.00)	1.09 (0.58-2.5)
Early 50% T_{max} (min) ^a	15.2 (7.87-43.6)	28.9 (13.6-52)
$AUC_{0-15min}$ (pmol·h/L)	24.5 (51) ^b	3.85 (134) ^b
$AUC_{0-30min}$ (pmol·h/L)	86.5 (60)	29.5 (125)
AUC_{3-10h} (pmol·h/L)	368 (58)	498 (41)
$AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L)	1390 (22)	1320 (24)
Duration (min) ^a	540 (300-600) ^c	570 (420-600) ^d

幾何平均値(変動係数%)

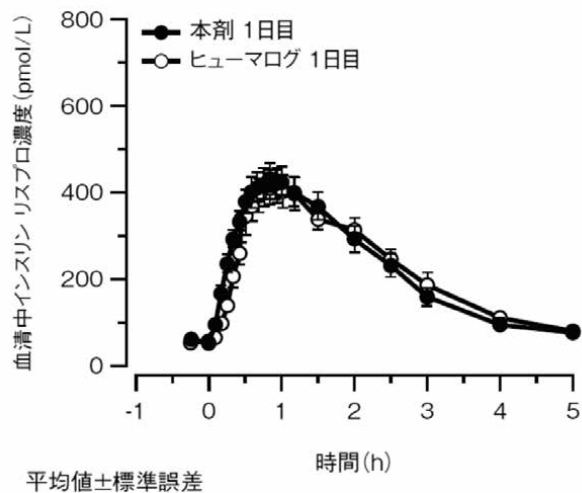
a:中央値(範囲)、b:N=37、c:N=18、d:N=31

1 型糖尿病患者での薬物動態(外国人)

<持続皮下インスリン注入試験(海外第 I 相臨床薬理試験:ITSC 試験)⁸⁾>

外国人 1 型糖尿病患者 24 例を対象に、持続皮下インスリン注入法で本剤(平均用量 11 単位)を標準(1.5 単位/min)及び急速(15 単位/min)注入速度で、シングルウェーブボラス投与したときのインスリン リスプロの薬物動態パラメータ及び血清中濃度の推移をヒューマログと比較した。なお、薬物動態評価期間の間は単一の基礎レートとした。

ヒューマログと比べて本剤投与後ではインスリン リスプロは速やかに吸収され(Early 50% T_{max})、本剤投与後初期における曝露量($AUC_{0-30min}$)は、ヒューマログと比べて本剤投与後に増加した。



1 日目に本剤又はヒューマログを標準シングルウェーブ(SS)ポース投与したときの投与 5 時間後までの平均血清中インスリン リスプロ濃度推移

1 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ(平均用量 11 単位)を皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態パラメータ

	本剤	ヒューマログ	
N	24	24	
	最小二乗平均値		差(本剤-ヒューマログ) [90%信頼区間]
T _{max} (min)	55	61	-6.24 [-18.6, 6.12]
Early 50% T _{max} (min)	15.6	24.1	-8.58 [-11.1, -6.06]
	最小二乗幾何平均値		比(本剤/ヒューマログ) [90%信頼区間]
C _{max} (pmol/L)	451	457	0.985 [0.778, 1.25]
AUC _{0-15min} (pmol·h/L)	31.1	19.7	1.58 [1.25, 1.98]
AUC _{0-30min} (pmol·h/L)	104	71.8	1.46 [1.14, 1.86]
AUC _{0-∞} (pmol·h/L)	1194	1202	0.993 [0.799, 1.23]

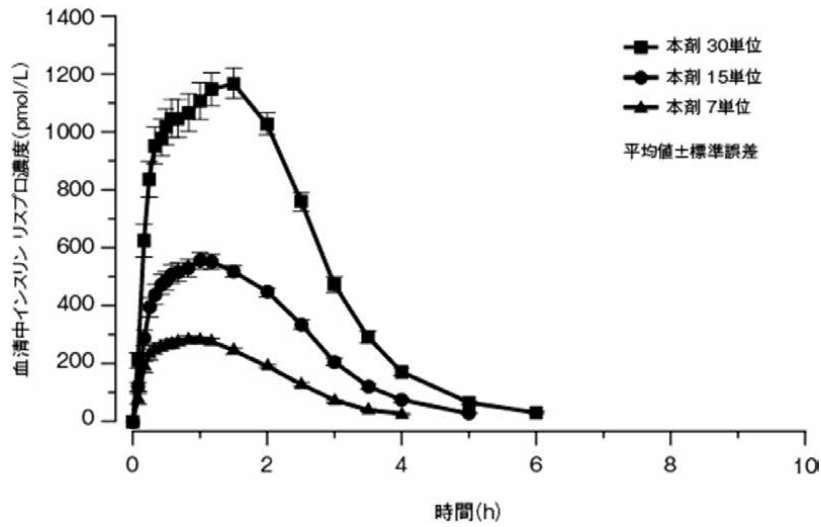
健康被験者での薬物動態(外国人)

<単回皮下投与試験(海外第 I 相臨床薬理試験:ITRT 試験)¹⁸⁾>

外国人健康被験者 28 例を対象に、本剤又はヒューマログを単回皮下投与したとき、本剤でインスリン リスプロは約 1 分後に循環血液中に到達した。

<単回皮下投与試験(海外第 I 相臨床薬理試験:ITSH 試験)¹⁹⁾>

外国人健康被験者 42 例を対象に、本剤又はヒューマログ 3 用量を投与したとき、本剤 3 用量(7、15 又は 30 単位)においてインスリン リスプロの曝露量(C_{max} 及び AUC_{0-∞})はほぼ用量に比例して増加した。



外国人健康被験者に本剤 7、15 及び 30 単位を単回皮下投与後の
血清中インスリン リスプロ濃度推移

外国人健康被験者に本剤又はヒューマログ 7、15 及び 30 単位を単回皮下投与後の
インスリン リスプロの薬物動態パラメータ

	7 単位		15 単位		30 単位	
	本剤	ヒューマログ	本剤	ヒューマログ	本剤	ヒューマログ
N	40	40	40	41	41	40
C_{max} (pmol/L)	305 (33)	270 (31)	591 (30)	517 (32)	1240 (32)	1040 (35)
$AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L)	657 (17)	650 (16)	1450 (17)	1400 (19)	3180 (20)	3070 (17)

幾何平均値(変動係数%)

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
ノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)

外国人健康被験者 27 例に、本剤 15 単位を単回静脈内投与注)したときのインスリン リスプロのクリアランスの幾何平均値(変動係数%)は 32 L/h(22%)、半減期の幾何平均値は 44 分であった¹⁸⁾。

注)本剤の承認された用法は皮下及び持続皮下注入ポンプによる投与である。

(5) 分布容積

(外国人データ)

外国人健康被験者 27 例に、本剤 15 単位を単回静脈内投与注)したときのインスリン リスプロの分布容積の幾何平均値(変動係数%)は 34 L(30%)であった¹⁸⁾。

注)本剤の承認された用法は皮下及び持続皮下注入ポンプによる投与である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

0 次吸収及び transit コンパートメントを組み込んだ 1 次吸収の 2 つを包含した 3-コンパートメントモデルにより解析した。

(2) パラメータ変動要因

(外国人データ)

海外臨床薬理試験 8 試験 (ITRQ 試験²⁰⁾、ITRT 試験¹⁸⁾、ITRL 試験²¹⁾、ITSH 試験¹⁹⁾、ITRR 試験⁹⁾、ITRV 試験⁶⁾、ITRU 試験⁵⁾ 及び ITRW 試験⁷⁾) の併合データを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。

本剤を皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態は、0 次吸収及び transit コンパートメントを組み込んだ 1 次吸収の 2 つを包含した 3-コンパートメントモデルにより、最もよく説明された。この吸収モデルにより、本剤皮下投与時にインスリン リスプロ濃度推移で認められた吸収相におけるインスリン リスプロの早期の吸収と高いピーク濃度を記述できた。母集団薬物動態解析では、本剤とヒューマログとの間のインスリン リスプロの薬物動態プロファイルの違いは、インスリン リスプロの吸収の違いだけに起因していることが示された。

母集団薬物動態モデルから、本剤又はヒューマログにかかわらず、対象集団 (健康被験者、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者) 間のインスリン リスプロの薬物動態プロファイルの違いは、バイオアベイラビリティ、吸収速度及び分布容積の違いに起因していることが示された。また、いずれの対象集団でも、本剤とヒューマログとの間のインスリン リスプロの吸収の違いが一貫して認められた。

体重は、インスリン リスプロの母集団薬物動態モデルにおいて特定された統計学的に有意な共変量であった。その他の患者固有の因子は共変量として特定されなかった。体重は統計学的に有意な共変量であったが、他のインスリン製剤と同様に、本剤の用量は臨床反応に基づいて個々に調節されるため、体重に基づく本剤の用量調節は必要ない。

<参考>

外国人被験者で構築した母集団薬物動態の最終モデルから予測した C_{max} (は ITRZ 試験⁴⁾) の実測値より低かった。そこで、ITRZ 試験⁴⁾ のデータを用いて、日本人 1 型糖尿病患者と外国人健康被験者間の違いを表す共変量のパラメータを推定し、その他のパラメータは、外国人健康被験者の推定値を用いた。日本人 1 型糖尿病患者と外国人健康被験者の違いを表すパラメータを推定したところ、モデルは日本人 1 型糖尿病患者の血清中インスリン リスプロ濃度推移をよく表した。

外国人 1 型糖尿病患者の母集団薬物動態パラメータと比較したとき、日本人 1 型糖尿病患者では外国人患者と比べてバイオアベイラビリティが大きく、中央コンパートメントの分布容積がわずかに小さかった。

この薬物動態パラメータの違いにより、日本人 1 型糖尿病患者では、外国人 1 型糖尿病患者に比べて C_{max} が高く総曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) が増加したことが説明できた。

4. 吸収

(外国人データ)

絶対的バイオアベイラビリティ¹⁸⁾

外国人健康被験者 27 例にグルコースクランプ施行下で本剤 15 単位を単回静脈内投与^{注)}したときに対する腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与したときのインスリン リスプロの絶対的バイオアベイラビリティは、腹部、上腕部及び大腿部でそれぞれ 65%、65%及び 64%であった。

注)本剤の承認された用法は皮下及び持続皮下注入ポンプによる投与である。

相対的バイオアベイラビリティ¹⁸⁾

外国人健康被験者 27 例にグルコースクランプ施行下で本剤 15 単位を腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与したとき、それぞれの投与部位での C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、上腕部/腹部で 1.04[0.922,1.18]及び 1.03[0.992,1.07]、大腿部/腹部で 0.832[0.737,0.940]及び 1.00[0.962,1.04]であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当しない

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

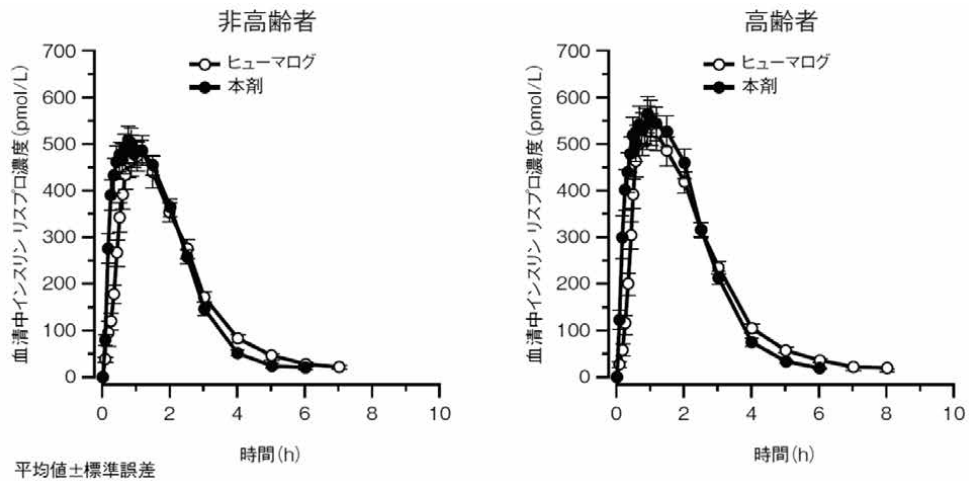
10. 特定の背景を有する患者

(外国人データ)

1) 65 歳以上の 1 型糖尿病患者での薬物動態(外国人)[海外第 I 相臨床薬理試験:ITRR 試験]⁹⁾

高齢 1 型糖尿病患者 37 例(65 歳以上)及び非高齢 1 型糖尿病患者 40 例(18 歳以上 45 歳以下)にグルコースクランプ施行下で本剤又はヒューマログ 15 単位を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態パラメータ及び血清中濃度の推移を比較した。

本剤投与時の非高齢患者に対する高齢患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比(高齢患者/非高齢患者)とその 95%信頼区間は、1.08[0.894,1.29]及び 1.17[1.04,1.32]であった。高齢患者における本剤又はヒューマログ投与時の投与から血清中インスリン リスプロ濃度が最初に検出可能となるまでの時間(onset of appearance、平均値)は 1.3 及び 6.7 分、投与後初期の曝露量($AUC_{0-15min}$ 、幾何平均値)は 37.8 及び 5.41 pmol·h/L であった。



非高齢（左図）及び高齢（右図）1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位を単回皮下投与したときの投与 10 時間後までの血清中インスリン リスプロ濃度推移

外国人高齢及び非高齢 1 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位を単回皮下投与後のインスリン リスプロの薬物動態パラメータ

	高齢		非高齢	
	本剤 15 単位	ヒューマログ 15 単位	本剤 15 単位	ヒューマログ 15 単位
N	37	37	40	39
C _{max} (pmol/L)	617 (45)	578 (45)	568 (39)	536 (41)
T _{max} (h) ^a	0.92 (0.17-2.5)	0.92 (0.42-2.5)	0.83 (0.17-3.00)	0.92 (0.17-2.5)
Early 50% T _{max} (min) ^a	13.3 ^d (6.47-41.2)	26.4 (14.3-59.7)	13.6 ^c (7.07-54.7)	26.9 ^b (9.08-65.5)
AUC _{0-15min} (pmol·h/L)	37.8 (93)	5.41 ^d (158)	36.4 (82)	5.03 ^b (263)
AUC _{0-30min} (pmol·h/L)	140 (63)	58.4 ^d (73)	135 (60)	51.1 (96)
AUC _{3-10h} (pmol·h/L)	185 (61)	302 (50)	114 (88)	195 (79)
AUC _{0-∞} (pmol·h/L)	1430 (26)	1400 (28)	1210 (24)	1180 (30)
Duration (min) ^a	420 (240-540)	480 ^f (240-600)	360 ^b (240-480)	420 ^e (300-600)

幾何平均値(変動係数%)

a:中央値(範囲)、b:N=38、c:N=39、d:N=36、e:N=37、f:N=33

2) 腎機能障害患者での薬物動態

該当資料なし

3) 肝機能障害患者での薬物動態

該当資料なし

11. その他

トレプロスチニル(添加剤)の薬物動態

ヒト血漿中トレプロスチニル濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析(LC-MS/MS)法(方法 131535 又は 141133VRLC_EII)を用いて分析した。

本剤には、全身作用を示さずに局所血管拡張作用を示す用量かつトレプロスチニル濃度を定量下限未満に維持する用量の少量のトレプロスチニルが含まれている。臨床薬理試験(ITRG 試験²²⁾及び ITRH 試験²³⁾)において、本剤を食事時インスリンの承認最高用量である 20 単位を超える 50 単位注)(トレプロスチニル 500 ng を含有)の用量で反復投与した患者では、血漿中トレプロスチニル濃度は検出されなかった。さらに、トレプロスチニルの吸収及び消失は速やかであり、曝露量の蓄積は生じないと考えられる。

したがって、トレプロスチニルの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある肝機能障害を有する患者又は腎機能障害を有する患者への本剤の投与、並びに肝チトクローム P450(Cytochrome P450: CYP)である CYP2C8 の阻害剤又は誘導剤と併用した場合でも、本剤の添加剤であるトレプロスチニル濃度に臨床的に問題となる影響はないと考えられる。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人では 1 回 2~20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

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としては通常 1 日 4~100 単位である。」である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

- 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[11.1.1 参照]
- 2.2 インスリンリスプロ又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、重篤な低血糖が起きるおそれがあるので、このような患者には本剤の投与を避けること。
「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状、11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖」の項の解説を参照
- 2.2 インスリンリスプロ又は本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、過敏症状が発現する可能性が十分考えられるので、このような患者には本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート

- 8. 重要な基本的注意
- 8.1 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うえで、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。
 - 〈カート〉
 - ・本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。
 - 〈ミリオペン/ミリオペン HD〉
 - ・本剤の使用にあたっては、必ず添付されている取扱説明書を読むよう指導すること。
- 8.2 低血糖に関する注意について、その対処方法も含めて患者及びその家族に十分徹底させること。本剤は、作用発現が速いため、ヒューマログ注と比べて低血糖が速く起こる可能性がある。[9.1.2、11.1.1、16.1.1、16.8.1 参照]
- 8.3 低血糖があらわれることがあるので、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は注意すること。[11.1.1 参照]

- 8.4 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、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合は肝機能検査を行うこと。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。
- 8.5 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。
- 8.6 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。
- 8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所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2～3 cm 離すこと。[14.2.2 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。
- 8.8 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。

(解説)

8.1～8.3、8.6

本剤の企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

8.3

適切な用量のインスリンを適正使用した場合の運転や機械の操作への影響は不明である。患者の集中力と反応能力は、低血糖により低下する可能性がある。

8.4

既存のインスリン製剤を参考に一般的な注意事項として設定した。

<肝機能障害>

一般的にインスリン治療中の糖尿病患者における肝障害の原因としては、インスリンアレルギー²⁴⁾、肝へのグリコーゲンの蓄積²⁵⁾や脂肪肝の発生²⁵⁾等が報告されている。観察を十分に行い、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合には肝機能検査を行い、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の処置を行う。

肝機能障害によるインスリン リスプロの薬物動態への影響は不明である。

8.5

既存のインスリン製剤を参考に一般的な注意事項として設定した。

<糖尿病網膜症の顕在化又は増悪>

網膜症の進行は通常緩やかで数年又はそれ以上の経過で前増殖網膜症あるいは増殖網膜症に進展する例もあるが、わずか数カ月で無網膜症が増殖網膜症に進展する例もあるとの報告がある²⁶⁾。網膜症の変動

が比較的短期間に起こりやすい状態として、比較的急速に血糖、HbA1c が改善した場合、例えば、治療前 HbA1c が 10 数%、治療開始後 2 ヶ月で血糖が正常化し、HbA1c が数%以上低下したような場合である²⁶⁾。特に前増殖網膜症、増殖網膜症のある患者では HbA1c 改善度からみて 6 ヶ月で 3% (コントロール改善速度：平均血糖値 10~15 mg/dL/月、HbA1c 0.4~0.5%/月) 程度が妥当な基準との報告²⁷⁾がある。

<眼の屈折異常>

血糖の変動が、房水中の糖濃度の変動を介して水晶体に影響したり、毛様体筋になんらかの影響を及ぼしたり、視力の変動や調節力の低下を来す。血糖変動が強いときや糖尿病治療を開始した頃に、日によって見え方が変わる²⁶⁾とされている。

<治療後神経障害>

長期間血糖コントロールが不良であった場合又は糖尿病患者の血糖値を急激に低下させた場合、下肢の痛みなどの末梢神経の症状が新たに出現したり、糖尿病性神経障害をすでに有する患者では、さらに症状が増悪したりする²⁸⁾。これらを治療後神経障害と呼び、痛みやしびれのほかに下痢や便秘、起立性低血圧、下肢浮腫を伴うことがある。この痛みは新しい神経が伸びるときに生じる症状で、2~31 ヶ月 (平均 1 年) で軽快するとされている²⁹⁾。

8.6

投与過誤 (製剤の取り違え) が生じた場合、低血糖あるいは高血糖を引き起こす可能性があることから設定した。

8.7、8.8

同一の注射箇所への繰り返し投与により、注射箇所に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ることがあり、腫瘍や硬結部位へ投与した場合に、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可能性がある。また、血糖コントロールの不良に伴い過度に増量したインスリンを正常な箇所に注射したことで低血糖が発現するに至った症例が報告されたことから注意喚起のため設定した。

ルムジェブ注 100 単位/mL

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- ・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うえで、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。

8.2 低血糖に関する注意について、その対処方法も含めて患者及びその家族に十分徹底させること。本剤は、作用発現が速いため、ヒューマログ注と比べて低血糖が速く起こる可能性がある。[9.1.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2、16.8.1 参照]

8.3 低血糖があらわれることがあるので、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は注意すること。[11.1.1 参照]

8.4 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、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合は肝機能検査を行うこと。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。

- 8.5 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。
- 8.6 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。
- 8.7 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2~3 cm 離すこと。[14.2.1 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。
- 8.8 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。
- 8.9 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。
- ただし、持続皮下インスリン注入療法(CSII 療法)に用いる場合は、持続皮下注入ポンプの取扱説明書に記載された器具を用いること。

(解説)

- 8.1~8.4、8.7、8.8 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項(ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペンHD、ルムジェブ注カートにおける解説)を参照。
- 8.5~8.6 本剤のCCDSに基づき、設定した。
- 8.9 インスリン(バイアル製剤)の薬剤調製時に、インスリンの単位換算の誤りやインスリン専用注射器を使用せずに汎用注射器を使用した結果、過量投与に至った事例が複数例報告されたことから設定した。

6. 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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 低血糖を起こしやすい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

[8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 自律神経障害の患者

胃内容排出の遅延がある場合、食前投与により低血糖を引き起こすおそれがある。また、アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。[11.1.1 参照]

(解説)

- 9.1.1 手術³⁰⁾、外傷³⁰⁾、³¹⁾、感染症³²⁾などによるストレスはコルチゾール、カテコラミン等のインスリン拮抗ホルモン分泌増加をもたらす糖代謝に影響を与える。これらの患者では血糖コントロールに要するインスリンの必要量が変動するおそれがあるので慎重に投与すること。
- 9.1.2 脳下垂体機能不全がある場合は、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有するホルモンの分泌不全、あるいは欠乏のため糖新生が減少し、インスリン感受性も亢進するので、低血糖を生じやすくなる³³⁾。したがって、脳下垂体機能不全のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。
- コルチゾールは糖新生を促進し、グルカゴン分泌を刺激する³⁴⁾。さらにコルチゾールはグルカゴンやアドレナリンのグリコーゲン分解作用を促進する³⁴⁾。そのため、副腎機能不全時には糖新生、グリコーゲン分解の低下が生じることなどにより、低血糖を生じやすくなる。したがって、副腎機能不全のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。
- 9.1.2 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、栄養素の摂取、吸収障害等により、低血糖を生じやすくなる³⁵⁾、³⁶⁾。したがって、下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。
- 9.1.2 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者では、低血糖を生じやすくなるので、注意が必要である³⁵⁾、³⁶⁾。
- 9.1.2 通常、運動は骨格筋のインスリン感受性を増加させる³⁷⁾、³⁸⁾。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する³⁷⁾。これに加えて、インスリン治療中の患者では運動により皮下注射部位からのインスリンの吸収が促進されるので、低血糖を生じやすくなる³⁷⁾、³⁹⁾。したがって、特に激しい筋肉運動を行う場合、インスリンを減量するなど、用量の設定を慎重に行う必要がある。
- 9.1.2 インスリン投与中の患者ではアルコールによる糖新生抑制との相加作用により低血糖が増悪されるおそれがあるので、注意が必要である⁴⁰⁾。
- 9.1.3 消化管の自律神経障害のある患者では、胃内容排出の遅延により食物の消化吸收の遅延がみられることがある⁴¹⁾、⁴²⁾。このような患者では、超速効型である本剤の食前投与により低血糖を引き起こすおそれがあるので注意が必要である。
- 低血糖時の自覚症状として、アドレナリンの放出による不安、空腹、情動不安、発汗、頻脈などの自律神経症状があらわれるが、糖尿病患者では自律神経障害によって自覚症状が消失することがある⁴²⁾、⁴³⁾。このような患者では低血糖が発現しても、自覚症状をとまわずに意識障害、複視、痙攣等の中枢神経系低血糖症状を起こすことがあるので注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1 参照]

(解説)

一般に、軽度の腎機能障害(GFR>40 mL/min)では、腎臓のインスリンクリアランスに変化を認めないが、GFRが15~20 mL/min 以下になるとインスリンクリアランスが低下、インスリンの血中半減期は延長することが知られている⁴⁴⁾。したがって、重篤な腎機能障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

腎機能障害によるインスリン リスプロの薬物動態への影響は不明である。腎機能障害がある場合はインスリンの減量を考慮すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1 参照]

(解説)

一般に重篤な肝機能障害のある患者では、肝臓及び末梢組織でのインスリン抵抗性の増加のために、インスリン必要量は通常より多くなる。また、肝障害が進行してくると、血糖調節能力が低下すること、及び低血糖が遷延することがある。したがって、重篤な肝機能障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある^{45), 46)}。

肝機能障害によるインスリン リスプロの薬物動態への影響は不明である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 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に指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、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。

(解説)

本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

母体の血糖コントロールは母体のみでなく、胎児・新生児や児の将来にも影響を及ぼすため、妊娠前・妊娠中の血糖コントロールは厳格に行い、妊娠が可能であることが確認されてから妊娠すること(計画妊娠)が大切である。妊娠時には胎盤でのインスリン拮抗ホルモンの産生やインスリン分解のために、インスリン抵抗性となり、インスリン需要量が増大するため、患者個々の状態にあわせた用量の調節が必要である⁴⁷⁾。

<参考>

本剤の添加剤として用いられているトレプロスチニルの妊婦への影響については「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 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が増加しやすい。本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは、ヒト母乳に移行する。

(解説)

本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

本剤のヒト乳汁移行、授乳児又は乳汁産生への影響に関するデータはない。公表研究で、外因性インスリンのヒト乳汁移行が報告されているが、本剤の授乳児への影響に関する情報は不十分で、本剤が乳汁産生に及ぼす影響は知られていない。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮して用量を調整する必要がある。

<参考>

本剤の添加剤として用いられているトレプロスチニルの授乳婦への影響については「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

定期的に検査を行うこと。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加する。[ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート: 17.1.3 参照][ルムジェブ注 100 単位/mL: 17.1.4 参照]

(解説)

小児糖尿病の治療では、成長する時期であるので固定したプログラムでは治療できず、個人個人で適合させることが必要である。また、ときに寛解期が見られることがあるので注意する⁴⁸⁾。なお、発症後 2~3 年でインスリン分泌必要量は 1.0 単位/kg/日程度となり、さらに思春期では必要量が 1.5~2 単位/kg/日程度に増加するとの報告がある⁴⁹⁾。

(8) 高齢者

9.8 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、低血糖が起こりやすい。
[11.1.1 参照]

(解説)

既存のインスリン製剤を参考に一般的な注意事項として設定した。

高齢(65 歳以上)及び非高齢(65 歳未満)の外国人 1 型糖尿病患者を対象に、本剤 15 単位を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態パラメータ及び血清中濃度の推移をヒューマログ 15 単位と比較した海外臨床薬理試験(ITRR 試験)⁹⁾では、本剤とヒューマログの間での薬物動態の違いは、高齢及び非高齢患者において同様であった。「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	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。[11.1.1参照]	血糖降下作用が増強される。

(解説)

上記の糖尿病用薬との併用により、本剤による直接インスリン作用に加え、それぞれの薬剤の血糖降下作用が相加的に作用する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤	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。[11.1.1参照]	インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。

(解説)

MAO 阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害することから、本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である⁵⁰⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等	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。[11.1.1参照]	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。

(解説)

ノルトリプチリンとクロルプロパミドとの併用、及びドキセピンとトラザミドの併用により低血糖の発現が報告されている⁵¹⁾。またイミプラミン単独での低血糖の発現も報告されている⁵²⁾。本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	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。[11.1.1参照]	β 細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。

(解説)

サリチル酸誘導体は β 細胞の糖に対する感受性の亢進やインスリン分泌の促進により血糖降下作用を示すことから、本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である⁵³⁾。特にサリチル酸誘導体を高用量服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	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。[11.1.1参照]	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。

(解説)

シクロホスファミドは、インスリン抗体の生成を抑制し、インスリン抗体の結合部位からインスリンを遊離させる作用を有することが示唆されている⁵⁴⁾。本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。[11.1.1参照]	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。

(解説)

低血糖時にはアドレナリンの β_2 受容体刺激により肝の糖新生がおこり低血糖が回復するが、非選択性の β 遮断剤はこの回復を阻害するといわれている⁵⁵⁾。さらに β 遮断剤は低血糖に対する交感神経の症状(振戦、動悸等)を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性がある⁵⁶⁾。本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	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。[11.1.1参照]	機序は不明である。

(解説)

機序は不明であるが、クマリン系薬剤はスルホニルウレア系薬剤の肝臓での代謝を阻害することにより、血糖降下作用が増強されると考えられていることから⁵⁷⁾、クマリン系薬剤とスルホニルウレア系薬剤を服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロラムフェニコール	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。[11.1.1参照]	機序は不明である。

(解説)

機序は不明であるが、クロラムフェニコールの酵素阻害により、経口血糖降下剤の半減期が延長し、血糖降下作用も延長されると考えられていることから^{58), 59)}、クロラムフェニコールと経口血糖降下剤を服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベザフィブラート	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。[11.1.1参照]	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。

(解説)

ベザフィブラートによりインスリンに対する感受性が増強され、血糖降下作用が増強される可能性があるため、注意が必要である⁶⁰⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルファ剤	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。[11.1.1参照]	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。

(解説)

サルファ剤は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ことから、本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。なお、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とされている⁶¹⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	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。[11.1.1参照]	動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。

(解説)

シベンゾリンやジソピラミドの使用により低血糖を発現したとの報告がある。これらの薬剤は、動物実験においてATP感受性K⁺チャネルをブロックし、インスリン分泌を促進することが認められている^{62), 63)}。本剤との併用により低血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	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。	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。

(解説)

チアジド系利尿剤によるカリウム喪失が関与すると考えられている^{64), 65)}。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ことが知られている^{65), 66)}。チアジド系利尿剤と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

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 プレニゾロン トリアムシノロン	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。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。

(解説)

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより、血糖値を上昇させる。副腎皮質ステロイドと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。また副腎皮質ステロイドを減量する際には、同時にインスリンを減量しないと低血糖症状があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながらインスリンの投与量を調節すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACTH テトラコサクチド酢酸塩	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。	糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。

(解説)

ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)は、糖質コルチコイドの産生を促進することにより、血糖上昇作用を示す。

ACTH と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	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。	肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。

(解説)

アドレナリンは、肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制する。また、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させることも考えられていることから⁶⁷⁾、アドレナリンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グルカゴン	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。	肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。

(解説)

グルカゴンは、肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させるため⁶⁸⁾、グルカゴンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺	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。	肝での糖新生を亢進させる可能性がある。

(解説)

甲状腺ホルモンは、肝での糖新生を亢進させる可能性があることから⁶⁹⁾、甲状腺ホルモンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
成長ホルモン ソマトロピン	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。	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。

(解説)

成長ホルモンは、末梢組織における糖利用の抑制、肝における糖新生の増加とクリアランスの低下、脂肪分解の促進により⁷⁰⁾、抗インスリン作用を有することから、成長ホルモンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

(解説)

機序は不明であるが、卵胞ホルモンは、末梢組織でのインスリンの作用に拮抗すると考えられていることから⁷¹⁾、卵胞ホルモンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬	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。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

(解説)

経口避妊薬により、インスリン感受性が低下し、代償的に血漿インスリン濃度が上昇する。プロゲステロンによる高血糖や高インスリン血症等の代謝異常は、肝臓や末梢細胞のインスリン受容体の減少やインスリン親和性の減少によると考えられているが^{72), 73)}、機序は不明である。経口避妊薬と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニコチン酸	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。	末梢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。

(解説)

ニコチン酸は、末梢でのインスリン感受性を低下させるため、耐糖能を悪化させることが報告されている⁷⁴⁾。ニコチン酸と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
濃グリセリン	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。	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

(解説)

濃グリセリンは、代謝されて糖になるため、血糖値を上昇させる。濃グリセリンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、本剤を服用中の糖尿病患者に濃グリセリンを併用する際には、血糖値、尿糖や尿アセトンを測定し本剤の用量を調節するなど、注意が必要である^{75), 76)}。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	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。	炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。

(解説)

イソニアジドは、炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させることが報告されている。イソニアジドと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、本剤を服用中の糖尿病患者にイソニアジドを併用する際には、血糖値を測定しながら本剤を増量するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダナゾール	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。	抗インスリン作用を有する。

(解説)

ダナゾールは、血漿インスリンレベルの上昇を伴う軽い耐糖能障害を誘発することがある。耐糖能に影響を与える理由としては、ダナゾールは血清中のグルカゴンを上昇させることが知られている(8倍との報告もある)。また、ダナゾールは末梢又は肝でのインスリンの影響を減弱させ、インスリン分泌を上昇させることが示唆されている⁷⁷⁾。ダナゾールと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	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。	インスリン分泌抑制作用を有する。

(解説)

フェニトインは、インスリン分泌抑制作用を有することから、フェニトインと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である⁷⁸⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、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。 [11.1.1参照]	機序は不明である。

(解説)

機序は不明であるが、一部の糖尿病患者は蛋白同化ステロイド剤のみで血糖降下を起こすことがあると報告されている⁷⁹⁾。本剤との併用により低血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	血糖降下作用の増強による低血糖症状、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。 [11.1.1参照]	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。

(解説)

ソマトスタチンアナログ製剤は、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を変化させ、血糖上昇又は血糖降下があらわれることがある⁸⁰⁾。ソマトスタチンアナログ製剤と併用する場合には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

8. 副作用

11. 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) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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では、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昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど、適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害剤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。[ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート:2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2、17.1.1-17.1.3 参照][ルムジェブ注 100 単位/mL:2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2、17.1.1-17.1.4 参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫(いずれも頻度不明)

アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、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。

(解説)

11.1.1 低血糖の発現は、インスリン療法が適応となる糖尿病治療において最もよくみられる注意すべきリスクである。本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に一般的な注意事項として記載した。

糖尿病性自律神経障害の患者については「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項、 β 遮断剤を併用している場合については「VIII. 7. 相互作用」の項の解説を参照。

1型糖尿病患者 1222 例(日本人 167 例を含む)を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRM (PRONTO-T1D) 試験¹⁾]において、無作為割付時から投与 26 週時までの重症低血糖※の発現率(100 人・年あたりの発現件数)及び発現割合は、本剤食事開始時(食事開始の 0~2 分前)群で 16.50 回/100 人・年及び 5.54% (25/451 例)、本剤食事開始後(食事開始後 20 分)群で 13.70 回/100 人・年及び 4.56% (15/329 例)、ヒューマログ食事開始時群で 18.34 回/100 人・年及び 5.66% (25/442 例)であった。無作為割付時から投与 52 週時までの重症低血糖※の発現率及び発現割合は、本剤食事開始時群で 12.28 回/100 人・年及び 7.32%

(33/451 例)、ヒューマログ食事開始時群で 15.96 回/100 人・年及び 8.60%(38/442 例)であった。

2 型糖尿病患者 673 例(日本人 93 例を含む)を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRN (PRONTO-T2D) 試験 2)]において、無作為割付時から投与 26 週時までの重症低血糖※の発現率と発現割合は、本剤食事開始時群で 2.44 回/100 人・年及び 0.89%(3/336 例)、ヒューマログ食事開始時群で 4.19 回/100 人・年及び 1.78%(6/337 例)であった。

持続皮下インスリン注入療法を行っている 1 型糖尿病患者 49 例を対象とした外国第 III 相試験[ITSI (PRONTO-Pump) 試験 3)]において、6 週間の治療期間中に発現した本剤投与時の重症低血糖※の発現率と発現割合は 17.61 回/100 人・年及び 2.0%(1/49 例)、ヒューマログ投与時で 18.05 回/100 人・年及び 2.1%(1/48 例)であった。

「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」、「VIII.7.(2)併用注意とその理由」、「V.5.臨床成績」の項参照

※低血糖の定義については、「V. 5.(4)1) ①比較試験<国際共同第 III 相試験[ITRM (PRONTO-T1D) 試験 1)]> <安全性>」の項参照。

11.1.2 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

<全身性過敏症反応>

1 型糖尿病患者 1222 例(日本人 167 例を含む)を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRM (PRONTO-T1D) 試験 1)]及び 2 型糖尿病患者 673 例(日本人 93 例を含む)を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRN (PRONTO-T2D) 試験 2)]の併合解析の結果、全本剤群において、高度の呼吸困難及び高度の急性呼吸不全が各 2 例で重篤な有害事象として報告されたが、これらの事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。全本剤群において、因果関係の否定できない全身性過敏症反応に関連する事象として、喘息及び注射部位発疹が各 1 例認められた。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

副作用分類	0.1~5%未満	頻度不明
過 敏 症		発疹、そう痒症
注 射 部 位	注射部位反応(発疹、発赤、炎症、疼痛、出血、そう痒感)注)、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
そ の 他		浮腫

注) 通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

(解説)

本剤の第 III 相国際共同臨床試験結果の副作用及び本剤の CCDS に基づき設定した。

<注射及び注入部位反応>

1 型糖尿病患者 1222 例(日本人 167 例を含む)を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRM (PRONTO-T1D) 試験 1)]及び 2 型糖尿病患者 673 例(日本人 93 例を含む)を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRN (PRONTO-T2D)

試験 2)の併合解析の結果、注射部位反応に関連する事象を発現した被験者の割合は、全本剤群 2.7%(30 例)、ヒューマログ食事開始時群 0.1%(1 例)であった。重篤な有害事象として報告された注射部位反応に関連する事象はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応に関連する事象を発現した被験者の割合は、全本剤群 2.3%(26 例)、ヒューマログ食事開始時群 0.0%(0 例)であった。

◆副作用頻度一覧表等

承認時まで実施された、1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRM (PRONTO-T1D) 試験¹⁾]及び 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRN (PRONTO-T2D) 試験²⁾]の安全性評価対象症例において認められた副作用(臨床検査値異常を含む)につき記載した。なお本剤の安全性評価対象症例は計 1116 例であり、副作用は 79 例(7.1%)に報告された。

国際共同第 III 相試験[ITRM (PRONTO-T1D) 試験¹⁾/ITRN (PRONTO-T2D) 試験²⁾]での副作用発現割合一覧表
(安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver21.1)	本剤 (N=1116) n (%)
有害事象発現例数 (%)	79 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)
筋肉痛	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.2)
下痢	1 (0.1)
腹部膨満	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)
動物咬傷	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (2.6)
注射部位疼痛	12 (1.1)
注射部位反応	12 (1.1)
無力症	1 (0.1)
注射部位紅斑	2 (0.2)
注射部位内出血	2 (0.2)
注射部位硬結	1 (0.1)
注射部位出血	1 (0.1)
注射部位浮腫	1 (0.1)
注射部位発疹	1 (0.1)
代謝および栄養障害	33 (3.0)
低血糖	31 (2.8)
異常体重増加	1 (0.1)
食欲亢進	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)
喘息	1 (0.1)
神経系障害	3 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.1)
失神寸前の状態	1 (0.1)
低血糖昏睡	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.3)
斑状出血	2 (0.2)
脂肪肥大症	1 (0.1)
眼障害	2 (0.2)
糖尿病網膜症	1 (0.1)
網膜出血	1 (0.1)
臨床検査	6 (0.5)
体重増加	6 (0.5)
心臓障害	2 (0.2)
頻脈	2 (0.2)

本剤群には、ITRN (PRONTO-T2D) 試験²⁾の食事開始時群と、ITRM (PRONTO-T1D) 試験¹⁾の食事開始時群及び食事開始後群を含む。

<低血糖について>

低血糖については、臨床試験時には重症低血糖のみを有害事象として収集しており、試験期間中に発現した低血糖は、通常の有害事象とは別で集計した。

「V. 5. 臨床成績」の項参照

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

<ミリオペン/ミリオペン HD>

14.1.1 設定できる単位が、ミリオペンは 1 単位刻み、ミリオペン HD は 0.5 単位刻みと異なるため、両薬剤の取り違えに注意すること。

14.2 薬剤投与時の注意

<製剤共通>

14.2.1 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。

14.2.2 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。同じ部位に注射を行う場合は、前回の注射箇所より 2~3 cm 離して注射すること。[8.7 参照]

14.2.3 静脈内に投与しないこと。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起こることがあるので注意すること。

14.2.4 1 本を複数の患者に使用しないこと。

<カート>

14.2.5 本剤は必ず専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。

<ミリオペン/ミリオペン HD>

14.2.6 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。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。

14.2.7 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。

(解説)

14.1.1 既存のインスリン製剤を参考に設定した。

14.2.1 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

14.2.2 本剤の臨床薬理試験結果及び CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

- 14.2.3 既存のインスリン製剤を参考に、一般的な注意事項として設定した。
- 14.2.4、14.2.5 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。
- 14.2.6、14.2.7 既存のインスリン製剤を参考に設定した。

ルムジェブ注 100 単位/mL

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 本剤は、他の溶液やインスリン製剤と混合しないこと。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。同じ部位に注射を行う場合は、前回の注射箇所より 2～3 cm 離して注射すること。[8.7 参照]</p> <p>14.2.2 静脈内に投与しないこと。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起こることがあるので注意すること。</p> <p>14.2.3 持続皮下注入ポンプを使用する際は、インスリン注入に適した持続皮下注入ポンプを使用すること。また持続皮下注入ポンプの取扱説明書に従って使用すること。[20.4 参照]</p>

(解説)

- 14.1.1 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。
- 14.2.1 本剤の臨床薬理試験結果及び CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。
- 14.2.2 既存のインスリン製剤を参考に、一般的な注意事項として設定した。
- 14.2.3 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤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、低血糖が起こりやすいとの報告がある⁸¹⁾。</p> <p>15.1.2 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。</p> <p>15.1.3 本剤の臨床試験において、一部の被験者で抗インスリンリスプロ抗体が認められたが、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響は認められなかった。</p>
--

(解説)

- 15.1.1 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE 阻害剤)はインスリン感受性を高める作用がある^{81), 82)}。ACE 阻害剤を服用している患者に対しインスリン製剤又は経口血糖降下剤を併用する際には、低血糖症状があらわれる可能性があるため、注意が必要である。

15.1.2 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

ピオグリタゾンとインスリン製剤を併用する場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、心不全、体重増加、浮腫の徴候・症状がないか十分観察しながら投与すること。また、症状があらわれた場合には、ピオグリタゾンの投与中止を検討すること。

15.1.3 本剤の臨床試験結果及び CCDS に基づき、設定した。

1 型糖尿病患者 1222 例(日本人 167 例を含む)を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRM (PRONTO-T1D) 試験¹⁾]及び 2 型糖尿病患者 673 例(日本人 93 例を含む)を対象とした国際共同第 III 相試験[ITRN (PRONTO-T2D) 試験²⁾]において、本剤とヒューマログの免疫原性について評価した。

ITRM (PRONTO-T1D) 試験¹⁾では、投与 26 週までに、本剤群(食事開始時及び食事開始後群)の 32.8% 又はヒューマログ群の 32.0%に treatment-emergent anti-insulin lispro antibody (TEADA) が認められた。さらに、投与 52 週及び後観察期(4 週間)までに、本剤群(食事開始時及び日本人食事開始後群)の 37.5% 又はヒューマログ群の 34.2%に TEADA が認められた。ITRN (PRONTO-T2D) 試験²⁾では、投与 26 週までに、本剤群の 30.7%又はヒューマログ群の 23.7%に TEADA が認められた。TEADA の有無は、本剤とヒューマログの薬物動態及び薬力学プロファイルの違いに影響を及ぼさなかった。したがって、TEADA の有無は、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

また、ITRM (PRONTO-T1D) 試験¹⁾及び ITRN (PRONTO-T2D) 試験²⁾では、ベースラインの抗リスプロ抗体 (ADA) は本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。さらに、ベースラインの ADA の有無は、本剤とヒューマログの薬物動態及び薬力学プロファイルの違いに影響を及ぼさなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁸³⁾

試験項目		試験系 (n)	投与 経路	投与量	試験成績
中枢 神経 系	一般症状	マウス (7~10)	皮下	0.03、0.3、 3 単位/kg	変化なし
	自発運動				(探索) 用量比例的に低下する 傾向が認められたが、統計的有 意差はなかった (常同) 0.03 及び 3 単位/kg で有 意に低下した
	痙攣/抗痙攣				(電気ショック誘発痙攣) 有意な変化なし (ペンチレンテトラゾール誘発痙 攣) 有意な変化なし
	ヘキソバルビタール誘発睡眠時間				3 単位/kg で有意な延長が認め られた
	聴覚性驚愕反応				3 単位/kg で感覚運動反応が有 意に低下した
	体温、握力、酢酸 writhing				有意な変化なし
自律 神経 及び 平滑 筋	モルモット回腸	モルモット 回腸 (4~8)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	変化なし
					10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M
	電気刺激した モルモット回腸	モルモット 回腸 (3~4)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	≥10 ⁻⁷ M で濃度依存的に電気 刺激による痙攣反応を有意に 低下させた
					10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M
	モルモット心房 (心収縮力)	モルモット 心房 (4)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	変化なし
					10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M
	モルモット心 房(心拍数)	モルモット 心房 (4)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	変化なし
					10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M

※ヒューマログ(インスリン リスプロ)のデータ

試験項目			試験系 (n)	投与 経路	投与量	試験成績
自律神経 及び 平滑筋	エストロゲン 処置したラット子宮	インスリン リスプロ自身の作用	ラット子宮 (4~8)	in vitro	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	変化なし
		オキシトシンとの相互作用			10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁵ M でオキシトシンによる子宮収縮反応を軽度ではあるが、有意に増強した
	ラット輸精管	インスリン リスプロ自身の作用	ラット輸精管 (4~8)	in vitro	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	変化なし
		ノルアドレナリンとの相互作用			10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁵ M でノルアドレナリンによる輸精管の収縮反応を軽度ではあるが、有意に拮抗した
電気刺激したラット輸精管	インスリン リスプロ自身の作用	ラット輸精管 (8)	in vitro	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	変化なし	
循環器系 及び 呼吸器系	QRS 間隔		麻酔イヌ (3)	静脈内	0.1 単位/kg	10 分後に軽度(最大 9%)ではあるが、有意な延長が認められた
	QTc 間隔					5 及び 10 分後に軽度(最大 10%)ではあるが、有意な延長が認められた
	血糖値					10~30 分後に有意な低下が認められ、30 分後に最大血糖降下(55%)が観察された
	血中カリウム濃度					10 分後に軽度の低下が観察されたが、有意差は認められなかった
	心拍数、平均動脈圧、心拍出量、末梢血管抵抗、1 回拍出量、1 回拍出仕事量、平均肺動脈圧、肺毛細血管楔入圧、肺血管抵抗、大腿血流量、PR 間隔、呼吸数、毎分呼吸量					変化なし
	心拍数、平均動脈圧、収縮期		覚醒ラット (4)	皮下	1、3、10 単位/kg	変化なし
消化器系	炭末輸送		マウス (9)	皮下	0.03、0.3、3 単位/kg	変化なし

※ヒューマログ(インスリン リスプロ)のデータ

試験項目		試験系 (n)	投与経路	投与量	試験成績
水及び電解質代謝	尿オスモル	ラット(8)	皮下	1、3、6 単位/kg	1及び3単位/kgでそれぞれ31%及び32%の上昇
	尿ナトリウム				1及び3単位/kgでそれぞれ45%及び41%の上昇
	尿クロライド				1単位/kgで33%の上昇
	尿浸透圧				6単位/kgで54%の上昇
	尿中ナトリウム濃度				6単位/kgで68%の上昇
	尿中カリウム濃度				6単位/kgで45%の上昇
	尿中クロライド濃度				6単位/kgで59%の上昇
	浸透圧クリアランス				1及び3単位/kgでそれぞれ31%及び33%の上昇
	分画ナトリウム排泄				すべての処置群で3%未満の上昇
	血清クレアチニン、血清ナトリウム、血清浸透圧、尿量、尿pH、尿カリウム、尿クレアチニン、尿中クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス				変化なし

※ヒューマログ(インスリン リスプロ)のデータ

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

実験動物	1群あたりの匹数	投与経路	投与量 (単位/kg)	試験結果
ラット (F 344)	♂♀ 各5	皮下	0、10	LD ₀ : ≥ 10 単位/kg 特記所見なし
イヌ (ビーグル)	♂♀ 各2	皮下	0、2	LD ₀ : ≥ 2 単位/kg 特記所見なし

※ヒューマログ(インスリン リスプロ)のデータ

(2) 反復投与毒性試験

実験動物	1群あたりの匹数	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	試験結果
ラット (F 344)	♂♀ 各10	1ヵ月	皮下	0、3	無毒性量: ≥ 3 単位/kg/日 特記所見なし
イヌ (ビーグル)	♂♀ 各4	1ヵ月	皮下	0、2	無毒性量: ≥ 2 単位/kg/日 低血糖に起因する T 波形、QTc 間隔及び心拍数の一過性的変化
ラット (F 344)	♂♀ 各15	6ヵ月	皮下	0、5、20	無毒性量: 20 単位/kg/日 コレステロール及びトリグリセリドの低下 20 単位/kg/日で低血糖に起因する死亡
ラット ⁸⁴⁾ (F 344)	♂♀ 各35	1年	皮下	0	無毒性量: 20 単位/kg/日 コレステロール及びトリグリセリドの低下 200 単位/kg/日で低血糖に起因する死亡
	♂♀ 各30			20、200	
イヌ (ビーグル)	♂♀ 各4	1年	皮下	0、1、2	無毒性量: ≥ 2 単位/kg/日 低血糖に起因する T 波形、QTc 間隔及び心拍数の一過性的変化

※ヒューマログ(インスリン リスプロ)のデータ

「IX.2.(6)局所刺激性試験」の項参照

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株(CHO)を用いる染色体異常試験⁸⁵⁾、マウスを用いる小核試験、ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験及びマウスリンパ腫細胞株(L5178Y)を用いる遺伝子突然変異試験のいずれの試験結果も陰性であった。

※ヒューマログ(インスリン リスプロ)のデータ

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	実験動物	1群あたりの匹数	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	試験結果
授胎能試験	ラット (F 344)	♂ 14~15	交配前 5 ヵ月間及 び交配期 間中	皮下	0、5、20	無毒性量: (一般毒性) 5 単位/kg/日 (授胎能) ≥ 20 単位/kg/日 20 単位/kg/日で低血糖に起因する死亡
胎児検査を 含む一世代 試験 ⁸⁶⁾	ラット (CD)	♂ 20 ♀ 40 (妊娠末期剖検)20 (自然分娩) 20	交配 2 週 間前から 交配期間 中、妊娠 期間中及 び授乳期 間	皮下	0、1、5、20	無毒性量: (親動物 一般毒性) 1 単位/kg/日 (親動物 生殖毒性) ≥ 20 単位/kg/日 (胎児) 5 単位/kg/日 (出生児 生殖毒性) ≥ 20 単位/kg/日 (出生児 発育毒性) 5 単位/kg/日 5 単位/kg 以上の群で低血糖に起因する親動物の死亡、20 単位/kg 群で胎児体重の軽度の低下、矮小児数の増加及び出生児の聴覚性驚愕反応の増強が認められた。
器官形成期 投与試験	ウサギ (NZ ホワイト)	♀ 20	妊娠 7 日 から 19 日 まで連日 投与	皮下	0、0.1、0.25、 0.75	無毒性量: (親動物) ≥ 0.75 単位/kg/日 (胎児) ≥ 0.75 単位/kg/日 特記所見なし

※ヒューマログ(インスリン リスプロ)のデータ

<参考>

トレプロスチニルの生殖発生毒性試験

1) トレプロスチニルのラット胚・胎児発生に関する皮下投与試験⁸⁷⁾

妊娠ラットに器官形成期(妊娠 6~17 日)の間トレプロスチニルを 0.01、0.03 又は 0.1 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回皮下投与し、妊娠動物及び胚・胎児への毒性を評価した。用いた最高用量である 0.1 mg/kg/日の投与においても胎児の生存性及び胎児体重に重要な影響は見られず、またトレプロスチニル投与に関連すると考えられる胎児の形態異常(外表、内臓及び骨格)はなかった。なお、本試験の妊娠ラットにおける 0.1 mg/kg/日のトレプロスチニルの曝露量は、ヒトに本剤の 1 日最大用量 100 単位を投与した際のトレプロスチニルの曝露量と比較し 964 倍に相当する。

2) トレプロスチニルのウサギ胚・胎児発生に関する皮下投与試験⁸⁸⁾

妊娠ウサギに器官形成期(妊娠7～19日)の間トレプロスチニルを0.05、0.14又は0.4 mg/kg/日の用量で1日1回皮下投与し、妊娠動物及び胚・胎児への毒性を評価した。用いた最高用量である0.4 mg/kg/日の投与においても胎児の生存性及び胎児体重に重要な影響は見られず、またトレプロスチニル投与に関連すると考えられる胎児の形態異常(外表、内臓及び骨格)はなかった。なお、本試験の妊娠ウサギにおける0.4 mg/kg/日のトレプロスチニルの曝露量は、ヒトに本剤の1日最大用量100単位を投与した際のトレプロスチニルの曝露量と比較し11974倍に相当する。

3) トレプロスチニルのラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する皮下投与試験⁸⁹⁾

妊娠ラットに妊娠6日から授乳20日(出産したF0世代の雌)までトレプロスチニルを0.01、0.03又は0.1 mg/kg/日の用量で1日1回皮下投与し、妊娠ラット及び次世代の発生・発達への影響を評価した。用いた最高用量である0.1 mg/kg/日の投与においても、出生児に影響は見られなかった。なお、本試験の授乳ラットにおける0.1 mg/kg/日のトレプロスチニルの曝露量は、ヒトに本剤の1日最大用量100単位を投与した際のトレプロスチニルの曝露量と比較し605倍に相当する。

(6) 局所刺激性試験

14日間皮下投与局所刺激性試験(ラット)⁹⁰⁾

雄 Crl:CD(SD)ラットにインスリン リスプロ(ヒューマログ)、トレプロスチニル及び希釈調製液を混合し調製した本剤の試験製剤を、1日1回、14日間皮下投与し、生死、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、Draizeスコアによる注射部位の皮膚刺激性の評価並びに注射部位・周囲組織の剖検及び病理組織学的検査を実施した。

全例が計画屠殺時まで生存した。一般状態観察、体重及び摂餌量において投与に関連する所見はなかった。トレプロスチニル単独、インスリン リスプロ単独及び両者の混合液の忍容性は良好であり、いずれの注射部位にも投与に関連する刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性⁹¹⁾

抗原性をサルで検討した結果、感作開始前にすでにインスリンに対するIgG抗体が検出されていた1例で、最終感作5日にIgG濃度の軽度の上昇が認められた。IgE抗体はいずれの動物においても認められなかった。IgGの上昇を認めた1例においてもその濃度は極めて低く、また本例以外にインスリン抗体反応を示さなかったことから、抗原性は極めて弱いと考えられる。

※ヒューマログ(インスリン リスプロ)のデータ

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート、ルムジェブ注 100 単位/mL
劇薬、処方箋医薬品注)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分: インスリン リスプロ(遺伝子組換え)

劇薬

2. 有効期間

使用期限 (安定性試験結果に基づく)	製剤
24 ヶ月	ルムジェブ注 100 単位/mL
36 ヶ月	ルムジェブ注ミリオペン ルムジェブ注ミリオペン HD ルムジェブ注カート

3. 包装状態での貯法

2~8°Cで保存

4. 取扱い上の注意

ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 凍結を避け、遮光して 2~8°Cで冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後はキャップをつけて 30°C以下で保存し、28 日以内に使用すること。

〈カート〉

20.3 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

〈ミリオペン/ミリオペン HD〉

20.4 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

ルムジェブ注 100 単位/mL

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、遮光して 2~8°Cで冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後は、冷蔵保存できない場合には、遮光して 30°C以下で保存すること。

20.3 使用開始後は、28 日以内に使用すること。

20.4 ポリエチレン製又はポリオレフィン製のチューブとポリプロピレン製のリザーバーを用いた持続皮下注入ポンプ内において本剤は 9 日間安定であった。[14.2.3 参照]

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり、くすりのしおり:あり、患者用注意文書:あり
(日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト:medical.lilly.com/jp へ掲載)

6. 同一成分・同効薬

同一成分 : ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマログ注カート、ヒューマログ注 100 単位/mL

7. 国際誕生年月日

1995年4月4日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ルムジェブ注ミリオペン	2020年3月25日	30200AMX00442000	2020年5月20日	2020年6月17日
ルムジェブ注ミリオペン HD	2020年3月25日	30200AMX00443000	2020年5月20日	2020年6月17日
ルムジェブ注カート	2020年3月25日	30200AMX00441000	2020年5月20日	2020年6月17日
ルムジェブ注 100 単位/mL	2020年3月25日	30200AMX00444000	2020年5月20日	2020年6月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

インスリン療法が適応となる糖尿病について、2024年6月に再審査申請を行った結果、2025年12月10日、カテゴリー1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)との再審査結果を得た。

11. 再審査期間

4年間:2020年3月25日~2024年3月24日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ルムジェブ注ミリオペン	2492414P1029	2492414P1029	1990690010101	629906901
ルムジェブ注ミリオペン HD	2492414P2025	2492414P2025	1990706010101	629907001
ルムジェブ注カート	2492414A7024	2492414A7024	1990683010101	629906801
ルムジェブ注 100 単位/mL	2492414A6028	2492414A6028	1990676010101	629906701

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和2年5月19日 保医発 0519 第3号)抜粋

- ① 本薬剤はインスリン製剤であり、本薬剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② ルムジェブ注ミリオペン及び同注ミリオペン HD は注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

XI. 文献

1. 引用文献

- | | PMID | 文献請求番号 |
|--|------------|------------|
| 1) 社内資料: 1型糖尿病患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験[ITRM(PRONTO-T1D)試験] (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.22) | | |
| 2) 社内資料: 2型糖尿病患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験[ITRN(PRONTO-T2D)試験] (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.23) | | |
| 3) 社内資料: 1型糖尿病患者を対象にした持続皮下インスリン注入療法による外国第Ⅲ相試験[ITSI(PRONTO-Pump)試験] (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.24) | | |
| 4) 社内資料: 日本人1型糖尿病患者におけるグルコースクランプ試験(ITRZ 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.17) | | |
| 5) 社内資料: 外国人2型糖尿病患者におけるグルコースクランプ試験(ITRU 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.18) | | |
| 6) 社内資料: 外国人1型糖尿病患者における食事負荷試験(ITRV 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.19) | | |
| 7) 社内資料: 外国人2型糖尿病患者における食事負荷試験(ITRW 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.20) | | |
| 8) 社内資料: 外国人1型糖尿病患者に持続皮下インスリン注入法で投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した試験(ITSC 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.21) | | |
| 9) 社内資料: 外国人高齢及び非高齢1型糖尿病患者におけるグルコースクランプ試験(ITRR 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.14) | | |
| 10) Wadwa R. P. et al.: Diabetes Obes Metab. 2023; 25: 89-97 | (36054737) | |
| 11) 社内資料: 外国人健康被験者における臨床薬理試験(ITAO 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.5) | | |
| 12) 社内資料: 外国人2型糖尿病患者における臨床薬理試験 (ITAQ 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.10) | | |
| 13) 社内資料: 日本人健康被験者における臨床薬理試験(ITRK 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.4) | | |
| 14) 社内資料: クエン酸の血管透過性亢進作用(<i>in vitro</i>) (2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.1) | | |
| 15) 社内資料: クエン酸の血管透過性亢進作用(ラット) (2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.2) | | |
| 16) 社内資料: トレプロスチニルの微小循環血流量増加作用(ラット) (2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.3) | | |
| 17) 社内資料: インスリン リスプロの血糖降下作用に対するトレプロスチニル及びクエン酸の作用(ミニブタ) (2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.4) | | |
| 18) 社内資料: 外国人健康被験者における相対的及び絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験(ITRT 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.1) | | |
| 19) 社内資料: 外国人健康被験者におけるグルコースクランプ試験(ITSH 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.16) | | |
| 20) 社内資料: 外国人健康被験者における臨床薬理試験(ITRQ 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.3) | | |
| 21) 社内資料: 外国人健康被験者における臨床薬理試験(ITRL 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.15) | | |
| 22) 社内資料: 外国人1型糖尿病患者における臨床薬理試験(ITRG 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.12) | | |
| 23) 社内資料: 外国人2型糖尿病患者における臨床薬理試験(ITRH 試験) (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.13) | | |
| 24) 田尻祐司 他: Diabetes Frontier, 14(1), 89-93, 2003 | | (HMN16462) |
| 25) 長坂祐二: 日本臨床, 55(増), 891-895, 1997 | | (HMN16108) |
| 26) 繁田幸男 他編: 糖尿病と合併症, 医歯薬出版, 100-114, 1995 | | (HMN07339) |
| 27) 岸川秀樹 他: Diabetes Frontier, 10(2), 207-211, 1999 | | (HMN14734) |

- 28) 小林哲郎: 臨床糖尿病マニュアル, 197-213, 2004 (HMN13974)
- 29) 岩本安彦 他編: 糖尿病 専門医にきく最新の臨床, 中外医学社, 200-201, 1997 (HMN14737)
- 30) 最新内科学体系 第7巻 糖尿病, 中山書店, 329-336, 1995 (HMN14429)
- 31) 戸塚康男: 糖尿病の診断と治療, メディカルビュー社, 212-216, 1997 (HMN10277)
- 32) 泉野清宏 他: 糖尿病の診断と治療, メディカルビュー社, 176-181, 1997 (HMN14456)
- 33) 斎藤史郎 他: 日本臨牀, 49(増), 653-658, 1991 (HMN01265)
- 34) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー, 955-956, 1995 (HMN14675)
- 35) 片桐秀樹: 診断と治療, 84(9), 1683-1686, 1996 (HMN06544)
- 36) 糖尿病の生活指導ガイドライン, 金原出版, 139-143, 2000 (HMN14430)
- 37) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー, 451-458, 1995 (HMN06537)
- 38) 山之内国男: 日本臨牀, 55(増), 89-93, 1997 (HMN10467)
- 39) 糖尿病療養指導の手引き(改訂第2版), 日本糖尿病学会, 南江堂, 71-78, 2001 (HMN14428)
- 40) 糖尿病療養指導の手引き(改訂第2版), 日本糖尿病学会, 南江堂, 208-210, 2001 (HMN17507)
- 41) 豊田隆謙: 自律神経, 35(3), 350-353, 1998 (HMN09867)
- 42) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー, 789-790, 1995 (HMN14431)
- 43) 皆川冬樹: 臨床と研究, 69(1), 85-89, 1992 (HMN07096)
- 44) 石川和夫 他: 臨床透析, 3(1), 23-26, 1987 (HMN05820)
- 45) 兼子俊男: からだの科学, 156, 73-75, 1991 (HMN05821)
- 46) 糖尿病最新の治療 2004-2006, 南江堂, 259-262, 2004 (HMN17072)
- 47) 松岡健平 他: 糖尿病のマネージメント(第3版), 医学書院, 188-196, 2001 (HMN17452)
- 48) 丸山博: 現代の診療, 16(7), 1067-1073, 1974 (HMN02576)
- 49) 小林浩司 他: 小児科診療, 65(増), 404-408, 2002 (HMN17475)
- 50) Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons, A Wolters Kluwer Co., 564, 1996 (HMN09125)
- 51) Bev L. True et al.: Am Psychiatry, 144(9), 1220-1221, 1987 (3631324) (HMN14738)
- 52) R. K. Shrivastava et al.: Biol Psychiatry, 18(12), 1509-1510, 1983 (6661479) (HMN14739)
- 53) Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons, A Wolters Kluwer Co., 565, 1996 (HMN09126)
- 54) Edward A Hartshorn: Drug Intelligence, 196-197, 1969 (HMN05812)
- 55) 田原保宏 他: 臨床と薬物治療, 9(2), 176-179, 1990 (HMN04294)
- 56) 猪尾和弘: 糖尿病・その素因のある患者への投与, ミクス, 68-81, 1994 (HMN06431)
- 57) 薬物相互作用(第V版), 医歯薬出版, 75-77, 1987 (HMN05822)
- 58) 丹野慶紀: 医薬品研究, 18(6), 809-821, 1987 (HMN06231)
- 59) L. Korsgaard Christensen et al.: Lancet, 1397-1399, 1969 (4188280) (HMN04320)
- 60) Jong Il KIM et al.: Hypertens Res, 26(4), 307-313(2003) (12733699) (HMN30375)
- 61) R. Arem et al.: Arch Intern Med, 143, 827-829, 1983 (6340631) (HMN14656)
- 62) Seiji Hayashi et al.: Am J Physiol, C337-C342, 1993 (8368263) (HMN14741)
- 63) Gyslaine Bertrand et al.: Eur J Pharmacol, 214, 159-163, 1992 (1516637) (HMN14742)
- 64) 医薬品相互作用とその評価(新訂第2版), 薬事日報社, 51-54, 1978 (HMN04446)
- 65) 薬物相互作用(第V版), 医歯薬出版, 178-179, 1987 (HMN04280)
- 66) S. S. Fajans et al.: J Clin Invest, 45(4), 481-492, 1966 (4287058) (HMN05809)
- 67) Diabetes Nutrition and Metabolism, 2(1), 81, 1989 (HMN10941)
- 68) Edward Brogal et al.: Lancet, 482-484, 1969 (HMN05807)
- 69) 横山直方: 日本臨牀, 49(増), 659-664, 1991 (HMN01266)
- 70) 斎藤史郎: 日本臨牀, 17(11), 2436-2443, 1989 (HMN06391)

- | | | | |
|-----|---|-----------|------------|
| 71) | M Koffler et al.: Diabetes Nutrition and Metabolism, 83-84, 1989 | | (HMN09147) |
| 72) | 糖尿病治療辞典, 医学書院, 50-51, 1996 | | (HMN14526) |
| 73) | 苛原 稔 他: 内分泌・糖尿病科, 1(3), 268-274, 1995 | | (HMN14578) |
| 74) | ジヨスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー, 311, 1995 | | (HMN06433) |
| 75) | Barrie J. Hurwitz et al.: Lancet, 369, 1975 | (51177) | (HMN06439) |
| 76) | E. Simon Sears: Neurology, 26, 89-94, 1976 | (942774) | (HMN06441) |
| 77) | H. Kotzmann, M. et al.: Eur J Clin Invest, 25, 942-947, 1995 | (8719935) | (HMN14644) |
| 78) | K.AI-Rubeaan et al.: Diabetes Medicine, 8, 968-970, 1991 | (1838051) | (HMN13226) |
| 79) | 医薬品相互作用 第2版, 医薬ジャーナル社, 594-597(1998) | | (HMN30376) |
| 80) | Brenda L Koop et al.: Eur J Endocrinol, 130, 581-586, 1994 | (8205258) | (HMN13227) |
| 81) | Herings.R.M.C. et al.: Lancet, 345, 1195-1198, 1995 | (7739305) | (HMN05111) |
| 82) | 平田恭信: 治療学, 30(8), 889-891, 1996 | | (HMN12767) |
| 83) | Helton, D. R. et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res, 46(1), 91-97,1996 | (8821525) | (HMN07652) |
| 84) | Zimmermann, J. L. et al.: Intern J Toxicology, 16, 639-657,1997 | | (HMN12999) |
| 85) | Bo Falck Hansen et al.: Biochem J, 315, 271-279,1996 | (8670118) | (HMN05772) |
| 86) | J. Buelke-Sam, R. A. et al.: J Ame College of Toxicology, 13(4), 247-260,1994 | | (HMN07810) |
| 87) | 社内資料:トレプロステニルのラット胚・胎児発生に関する皮下投与試験(2020年3月25日承認、CTD 2.6.6.6.3) | | |
| 88) | 社内資料:トレプロステニルのウサギ胚・胎児発生に関する皮下投与試験(2020年3月25日承認、CTD 2.6.6.6.4) | | |
| 89) | 社内資料:トレプロステニルのラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する皮下投与試験(2020年3月25日承認、CTD 2.6.6.6.5) | | |
| 90) | 社内資料:14日間皮下投与局所刺激性試験(ラット)(2020年3月25日承認、CTD 2.6.6.7.2) | | |
| 91) | Zwickl, C. M. et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res, 45(1), 524-528,1995 | (7779155) | (HMN07692) |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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】

ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート

通常、成人では1回2～20単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

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としては通常1日4～100単位である。

ルムジェブ注 100単位/mL

通常、成人では1回2～20単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

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としては通常1日4～100単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

外国における承認状況(2025年10月)

国名	米国
販売名	LYUMJEV KWIKPEN- insulin lispro-aabc injection, solution LYUMJEV JUNIOR KWIKPEN - insulin lispro-aabc injection, solution LYUMJEV TEMPO PEN - insulin lispro-aabc injection, solution LYUMJEV- insulin lispro-aabc injection, solution (3 mL single-patient-use cartridges) LYUMJEV- insulin lispro-aabc injection, solution (10 mL multiple-dose vial)
会社名	Eli Lilly and Company
発売年	2020年
剤形	注射液
規格・含量	LYUMJEV KWIKPEN- insulin lispro-aabc injection, solution LYUMJEV JUNIOR KWIKPEN - insulin lispro-aabc injection, solution LYUMJEV TEMPO PEN - insulin lispro-aabc injection, solution :1本中インスリンリスプロ(遺伝子組換え)300単位を含む。 LYUMJEV- insulin lispro-aabc injection, solution (3 mL single-patient-use cartridges) :1カートリッジ中インスリンリスプロ(遺伝子組換え)300単位を含む。 LYUMJEV- insulin lispro-aabc injection, solution (10 mL multiple-dose vial) :1バイアル中インスリンリスプロ(遺伝子組換え)1000単位を含む。
効能又は効果	本剤は、成人及び小児における糖尿病の治療に適用される。
用法及び用量	本剤は、食事開始時又は食事開始後20分以内に、腹部、大腿部、上腕部、臀部に皮下投与する。本剤の投与量は、患者の代謝の状態や血糖測定結果、血糖コントロール目標に基づいて調整する。一般的に本剤は中間型インスリン製剤や持続型インスリン製剤と併用される。静脈内投与が必要な場合は、LYUMJEV U-100の使用が可能であり、LYUMJEV U-200は静脈内投与しないこと。静脈内投与は、医療従事者の監督下で行われなければならない。

国名	欧州
販売名	Lyumjev 100 units/mL KwikPen solution for injection in pre-filled pen Lyumjev 100 units/mL Junior KwikPen solution for injection in pre-filled pen Lyumjev 100 units/mL solution for injection in cartridge Lyumjev 100 units/mL solution for injection in vial Lyumjev 100 units/mL Tempo Pen solution for injection in a pre-filled pen
会社名	Eli Lilly and Company
発売年	2020年
剤形	注射液
規格・含量	Lyumjev 100 units/mL KwikPen solution for injection in pre-filled pen Lyumjev 100 units/mL Junior KwikPen solution for injection in pre-filled pen Lyumjev 100 units/mL Tempo Pen solution for injection in a pre-filled pen :1本中インスリンリスプロ(遺伝子組換え)300単位を含む。 Lyumjev 100 units/mL solution for injection in cartridge :1カートリッジ中インスリンリスプロ(遺伝子組換え)300単位を含む。 Lyumjev 100 units/mL solution for injection in vial :1バイアル中インスリンリスプロ(遺伝子組換え)1000単位を含む。
効能又は効果	本剤は、成人、青少年、及び1歳以上の小児における糖尿病の治療に適用される。
用法及び用量	本剤は皮下注射用の食事時インスリンであり、食事開始の0~2分前に投与する必要があるが、食事開始後20分以内に投与することもできる。Lyumjev 100 units/mL solution for injection in vialは、持続皮下インスリン注入療法(CSII療法)に適しており、追加インスリン及び基礎インスリンとして使用される。本剤の初期用量は、糖尿病の病型、患者の体重、および血糖値を考慮に入れる。本剤は、腹部、大腿部、上腕部、臀部に皮下注射する。一般的に本剤は中間型インスリン製剤や持続型インスリン製剤と併用され、他のインスリン製剤と同時に投与する際には、異なる注射箇所注射すること。静脈内投与が必要な場合は、Lyumjev 100 units/mL solution for injection in vialの使用が可能である。静脈内投与は、医療従事者の監督下で行われなければならない。

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦に関する海外情報>

日本における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

オーストラリアにおいては未承認のためオーストラリア分類は設定されていない。なお、米国食品医薬品局(FDA)では、2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類(A/B/C/D/Xの表記:旧カテゴリ)の表記を終了した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 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に指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、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。

9.6 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が増加しやすい。本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは、ヒト母乳に移行する。

なお、米国及び欧州添付文書における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2022年10月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Published studies with insulin lispro used during pregnancy have not reported an association between insulin lispro and the induction of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes (<i>see Data</i>). There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>). Pregnant rats and rabbits were exposed to insulin lispro in animal reproduction studies during organogenesis. No adverse effects on embryo/fetal viability or morphology were observed in offspring of rats exposed to insulin lispro at a dose approximately 3 times the human subcutaneous dose of 1 unit insulin lispro/kg/day. No adverse effects on embryo/fetal development were observed in offspring of rabbits exposed to insulin lispro at doses up to approximately 0.2 times the human subcutaneous dose of 1 unit/kg/day (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects is 6% to 10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA_{1c}>7 and has been reported to be as high as 20% to 25% in women with a HbA_{1c}>10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk</i> Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.</p> <p><u>Data</u> <i>Human Data</i> Published data from retrospective studies and meta-analyses do not report an association with insulin lispro and major birth defects, or adverse maternal or fetal outcomes when insulin lispro is used during pregnancy. However, these studies cannot definitely establish or exclude the absence of any risk because of methodological limitations including small sample size, selection bias, confounding by unmeasured factors, and some lacking comparator groups.</p> <p><i>Animal Data</i> Animal reproduction studies have not been performed with LYUMJEV. However, subcutaneous reproduction and teratology studies have been conducted with insulin lispro. In a combined fertility and embryo-fetal development study, female rats were given subcutaneous insulin lispro injections of 1, 5, and 20 units/kg/day (0.2, 0.8, and 3 times the human subcutaneous dose of 1 unit insulin lispro/kg/day, based on units/body surface area, respectively) from 2 weeks prior to cohabitation through Gestation Day 19. There were no adverse effects on female fertility, implantation, or fetal viability and morphology. However, fetal growth retardation was produced at the 20 units/kg/day-dose as indicated by decreased fetal weight and an increased incidence of fetal runts/litter.</p> <p>In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, insulin lispro doses of 0.1, 0.25, and 0.75 unit/kg/day (0.03, 0.08, and 0.2 times the human subcutaneous dose of 1 unit insulin lispro/kg/day, based on units/body surface area, respectively) were injected subcutaneously on Gestation Days 7 through 19. There were no adverse effects on fetal viability, weight, and morphology at any dose.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Available data from published literature suggests that exogenous human insulin products, including insulin lispro, are transferred into human milk. There are no adverse reactions reported in breastfed infants in the literature. There are no data on the effects of exogenous human insulin products, including insulin lispro, on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for insulin, any potential adverse effects on the breastfed child from LYUMJEV or from the underlying maternal condition.</p>

<p>欧州の添付文書 (2025年2月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>A large amount of data on pregnant women (more than 1000 pregnancy outcomes) indicate no malformative nor feto/neonatal toxicity of insulin lispro. Lyumjev can be used during pregnancy if clinically needed.</p> <p>It is essential to maintain good control of an insulin-treated (insulin-dependent or gestational) diabetes patient throughout pregnancy. Insulin requirements usually fall during the first trimester and increase during the second and third trimesters. After delivery, insulin requirements normally return rapidly to pre-pregnancy values. Patients with diabetes should be advised to inform their doctor if they are pregnant or are contemplating pregnancy. Careful monitoring of glucose control is essential in pregnant patients with diabetes.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Lyumjev can be used during breast-feeding. Patients with diabetes who are breast-feeding may require adjustments in insulin dose, diet or both.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>Insulin lispro did not induce fertility impairment in animal studies.</p>
------------------------------	--

米国の添付文書 (2025/10/17 アクセス)

欧州の添付文書 (2025/10/17 アクセス)

<小児等への投与に関する情報>

日本における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

定期的に検査を行うこと。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量に変化する。[ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD、ルムジェブ注カート:17.1.3 参照][ルムジェブ注 100 単位/mL:17.1.4 参照]

米国及び欧州添付文書における小児への投与の記載は以下のとおりであり、欧州では成人、青少年、及び 1 歳以上の小児における糖尿病の治療薬として承認されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年10月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of LYUMJEV to improve glycemic control in pediatric patients with diabetes mellitus have been established. Use of LYUMJEV for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in 716 pediatric patients with type 1 diabetes mellitus aged 1 year and older, and from studies in adult and pediatric patients with diabetes mellitus. LYUMJEV-treated pediatric patients reported a higher incidence of subcutaneous injection site-related reactions compared to LYUMJEV-treated adults. It is expected that LYUMJEV-treated pediatric patients who receive continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) are more likely to have infusion site-related adverse reactions than those who receive subcutaneous injections. Monitor injection and infusion sites closely when initiating therapy with LYUMJEV in pediatric patients. If persistent injection or infusion site reactions occur, discontinue LYUMJEV and initiate therapy with an alternative insulin.
欧州の添付文書 (2025年2月)	4.2 Posology and method of administration Paediatric population Lyumjev can be used in adolescents and children from the age of 1 year (see section 5.1). There is no clinical experience with the use of Lyumjev in children below the age of 3 years. Similar to adults, dosage should be adjusted individually. Lyumjev is recommended to be administered zero to two minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal when needed.

米国の添付文書 (2025/10/17 アクセス)

欧州の添付文書 (2025/10/17 アクセス)

XIII. 備考

その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー株式会社 医療関係者向けウェブサイト: medical.lilly.com/jp

最新の添付文書、取扱説明書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&Aなどを掲載

