

2025年12月改訂（第7版、再審査結果）

2025年3月改訂（第6版）

貯 法:2~8°Cで保存

有効期間:24ヶ月

抗糖尿病剤

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）注射液

日本標準商品分類番号

87 2492

ルムジェブ®注100単位/mL

LYUMJEV® Injection

薬葉

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

承認番号	30200AMX00444
販売開始	2020年6月

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルムジェブ注100単位/mL	
有効成分	1バイアル中インスリン リスプロ（遺伝子組換え） 1000単位	
添加剤	濃グリセリン	121mg
	塩化マグネシウム	10.2mg
	m-クレゾール	31.5mg
	クエン酸ナトリウム水和物	44.1mg
	トレプロスチニルナトリウム	10.6μg
	酸化亜鉛（亜鉛含量として）	392μg
pH調節剤		適量

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ルムジェブ注100単位/mL
性状・剤形	無色透明の液(注射剤)
pH	7.0~7.8
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.8

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関する注意

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。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関する注意

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。[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。

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るので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。

・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2~3cm離すこと。[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、過度に增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。

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]

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]

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]

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変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

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変化しやすい。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。

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変化する。[17.1.4参照]

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]

10. 相互作用

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。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		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。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。

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		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序は不明である。
クロラムフェニコール		機序は不明である。
ベザフィブラー		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膀胱でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		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。
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。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		糖質コルチコイドの產生を促し、血糖上昇作用を示す。
アドレナリン		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。
グルカゴン		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。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		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。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイント		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	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。
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

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。

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、再発があるので継続的に観察すること。[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。

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1)} 、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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

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2~3cm離して注射すること。[8.7参照]

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。

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]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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¹⁾。

15.1.2 ピオグリタツンと併用した場合、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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 血清中インスリンリスプロ濃度

1型糖尿病患者31例にグルコースクランプ施行下、クロスオーバーデザイン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血清中インスリンリスプロ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。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た（Early 50% T_{max} ）。投与後初期における曝露量（ $AUC_{0-15min}$ 、 $AUC_{0-30min}$ ）は、ヒューマログと比べて本剤投与後で増加したが、総曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）は本剤とヒューマログで同様であった。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。

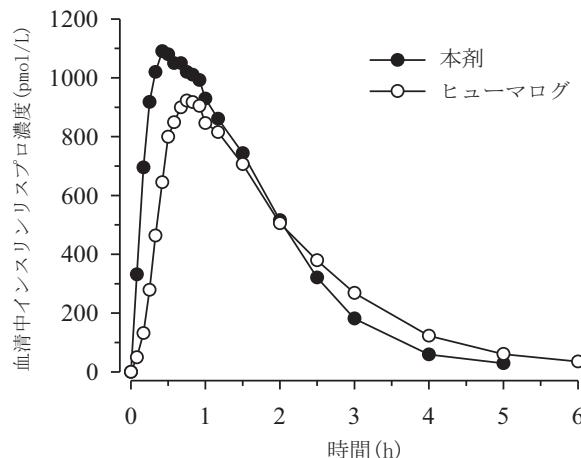


図1) 1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ15単位単回皮下投与後の血清中インスリンリスプロ濃度推移（平均値）

表1) 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物動態パラメータ

N	本剤	ヒューマログ	差(本剤-ヒューマログ) [95%信頼区間]
	最小二乗平均値		
T_{max} (min)	47	59	-11.9 [-23.0, -0.84]
Early 50% T_{max} (min)	10.2	23.3 ^{注1)}	-13.0 [-15.6, -10.5]
Duration (min)	373	461	-88.2 [-116, -60.0]
最小二乗幾何平均値		比(本剤/ヒューマログ) [95%信頼区間]	
C_{max} (pmol/L)	1091	930	1.17 [1.00, 1.37]
$AUC_{0-15min}$ (pmol · h/L)	102	21.2	4.80 [3.58, 6.43]
$AUC_{0-30min}$ (pmol · h/L)	319	132	2.43 [1.92, 3.07]
$AUC_{0-\infty}$ (pmol · h/L)	1921	1990	0.966 [0.802, 1.16]

略語: Early 50% T_{max} : C_{max} の50%に達する時間、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まで低下するまでの時間）

注1) N=29

1型糖尿病患者33例に本剤又はヒューマログを被験者毎に事前に規定した投与量（平均用量12単位）で食事開始時に単回皮下投与したとき、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³⁾（外国人データ）。
2型糖尿病患者でも同様に、ヒューマログと比べて本剤投与後では速やかなインスリンリスプロの吸収及び消失が認められた（外国人データ）。[7.1、8.2参照]

16.1.2 持続皮下インスリン注入法

1型糖尿病患者24例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薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。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（外国人データ）。[7.1、8.2参照]

表2) 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]

16.2 吸収

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、上腕部もしくは大腿部に単回皮下投与又は本剤15単位を静脈内投与²⁾した⁵⁾。皮下投与について、それぞれの投与部位でのC_{max}及びAUC_{0-∞}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。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。静脈内投与²⁾時のクリアランス及び半減期の幾何平均値はそれぞれ32L/h及び44分であった（外国人データ）。

注2) 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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

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⁶⁾。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-∞}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5.41pmol · h/Lであった（外国人データ）。

16.8 その他

16.8.1 グルコースクランプにおけるグルコース注入率

1型糖尿病患者31例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グルコース注入率の推移及び薬力学作用パラメータは以下のとおりであった²⁾。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（T_{onset}及びEarly 50% t_{Rmax}）、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。

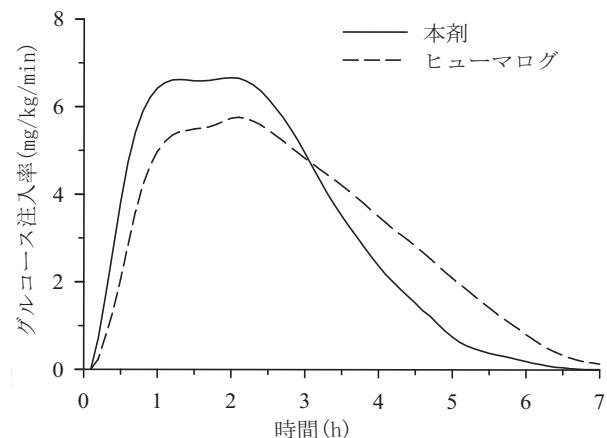


図2) 1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ15単位単回皮下投与後のグルコース注入率（平均値）

表3) 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3)}	19.76 ^{注3)}	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]

略語: tR_{max}:最大グルコース注入率到達時間、T_{onset}:血糖値がベースラインから5mg/dL低下したときの時間、Early 50% tR_{max}:tR_{max}の50%に達する時間、Duration of action:インスリンの作用持続時間、R_{max}:最大グルコース注入率、G_{tot}:総グルコース注入量

注3) 最小二乗平均値

2型糖尿病患者でも同様に、ヒューマログと比べて本剤投与時ではグルコース低下作用が速やかに発現し、総グルコース注入量は本剤とヒューマログで同様であった（外国人データ）。[7.1、8.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 1型糖尿病患者を対象にした国際共同第III相試験

頻回注射法によるBasal-Bolus療法を実施中の18歳以上の1型糖尿病患者1222例（本剤食直前群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）、ヒューマログ食直前群442例（うち日本人59例））を対象に、52週間（投与期26週・維持期26週）試験を実施した⁷⁾。なお、投与期の前に基礎インスリンの投与量を調節する8週間の導入期及び投与期又は維持期の後に4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）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7)}又はインスリンドグルデク（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り付け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。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、本剤食直前群及び本剤食事開始後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%）。また、ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤食直前群0.13±0.04%、ヒューマログ食直前群0.20±0.04%であった。

表1) 投与26週時における基礎インスリン併用試験結果 (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	451	329	442
HbA1c (%)			
ベースライン	7.34±0.65	7.36±0.64	7.33±0.67
26週時	7.22±0.73	7.45±0.84	7.30±0.79
変化量 ^{注1)}	-0.13±0.03	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)}	-0.08 [-0.16, 0.00]	0.13 [0.04, 0.22]	—
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	76.3±54.72	71.5±63.21
26週時	48.3±58.03	88.5±60.07	73.7±58.11
変化量 ^{注2)}	-28.6±3.33	12.5±3.74	-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]	13.2 [5.0, 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	112.7±86.80	108.0±85.84	101.6±88.14
26週時	77.1±78.15	98.2±81.76	103.2±86.82
変化量 ^{注2)}	-34.7±4.50	-10.2±5.04	-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]	-6.7 [-17.6, 4.3]	—

平均値土標準偏差、変化量は最小二乗平均値土標準誤差、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)

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)

無作為割付時から投与26週時までの副作用発現割合は、本剤食直前群8.0% (36/451例)、本剤食事開始後群5.8% (19/329例)、ヒューマログ食直前群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直前群1.6% (7/451例)、本剤食事開始後群1.2% (4/329例)、ヒューマログ食直前群0% (0/442例)、次いで注射部位疼痛が本剤食直前群1.1% (5/451例)、本剤食事開始後群0.9% (3/329例)、ヒューマログ食直前群0% (0/442例) 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、本剤食直前群9.5% (43/451例)、ヒューマログ食直前群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直前群1.6% (7/451例)、ヒューマログ食直前群0% (0/442例)、体重増加が本剤食直前群0.9% (4/451例)、ヒューマログ食直前群0.7% (3/442例)、注射部位疼痛が本剤食直前群1.1% (5/451例)、ヒューマログ食直前群0% (0/442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99.6% (449/451例) 及び91.9件/人・年、本剤食事開始後群98.8% (325/329例) 及び99.9件/人・年、ヒューマログ食直前群99.6% (440/442例) 及び99.4件/人・年であった。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) の発現割合及び発現率は、本剤食直前群99.6% (449/451例) 及び78.2件/人・年、ヒューマログ食直前群99.6% (440/442例) 及び84.9件/人・年であった。[7.1, 11.1.1参照]

17.1.2 2型糖尿病患者を対象にした国際共同第III相試験

頻回注射法によるBasal-Bolus療法を実施中の18歳以上の2型糖尿病患者673例 (本剤食直前群336例 (うち日本人47例)、ヒューマログ食直前群337例 (うち日本人46例)) を対象に、26週間試験を実施した⁸⁾。なお、投与期の前に基礎インスリンの投与量を調節する8週間の導入期及び投与期の後に4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) 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7)} 又はインスリンドグレルデク (100単位/mL又は200単位/mL^{注3)}) 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%)。

注3) インスリンドグレルデク200単位/mLは、日本未発売である。

表2) 投与26週時における基礎インスリン併用試験結果 (2型糖尿病患者)

	本剤 食直前	ヒューマログ 食直前
無作為割付された被験者数	336	337
HbA1c (%)		
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4)}	-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4)}		0.06 [-0.05, 0.16]
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5)}	-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5)}		-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5)}	-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5)}		-17.4 [-25.3, -9.5]

平均値土標準偏差、変化量は最小二乗平均値土標準誤差、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)

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)

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4.5% (15/336例) 及びヒューマログ食直前群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直前群1.2% (4/336例) 及びヒューマログ食直前群0% (0/337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95.2% (320/336例) 及び36.1件/人・年、ヒューマログ食直前群94.1% (317/337例) 及び33.0件/人・年であった。[7.1, 11.1.1参照]

17.1.3 持続皮下インスリン注入療法による外国第III相試験

持続皮下インスリン注入療法 (CSII療法) を実施中の18歳以上の1型糖尿病患者49例を対象に、6週間のクロスオーバー試験を実施した⁹⁾。なお、クロスオーバー期の前にヒューマログによるCSII療法に切り替える2週間の導入期を設定した。盲検下で本剤又はヒューマログを通常1.5単位/分で食直前 (食事開始の0~2分前) にインスリンポンプを使用して皮下投与とされ、基礎レート及び追加インスリンの投与量は目標血糖値に達するように調節した。

主要評価項目である投与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。

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。

投与4~6週時における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、本剤投与時83.0% (39/47例) 及び76.3件/人・年、ヒューマログ投与時68.1% (32/47例) 及び56.2件/人・年であった。

ベースライン及び投与4~6週時の食後1時間の間質液グルコース値上昇幅 (平均値土標準偏差) は、本剤投与時で13.87±23.38mg/dL及び15.31±20.56mg/dL、ヒューマログ投与時で13.87±23.38mg/dL及び21.26±17.34mg/dLであり、投与4~6週時の24時間の間質液グルコース値が71~140mg/dLの範囲であった時間 (平均値土標準偏差) は、本剤投与時で635.87±179.98min、ヒューマログ投与時で599.65±219.78minであった。[11.1.1参照]

17.1.4 小児1型糖尿病患者を対象にした国際共同第III相試験

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¹⁰⁾。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)、インスリンドグレルデク (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%)。

