ルムジェブ注カート
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 100 単位 / mL

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

ルムジェブ注カート
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 100 単位/mL

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1　序文 1
1.5.2　開発の経緯 1
1.5.2.1　非臨床試験の経緯 1
1.5.2.2　臨床試験の経緯 2
1.5.2.2.1　日本人健康成人における第 I 相試験（I8B-JE-ITRK 試験） 2
1.5.2.2.2　日本人 1 型糖尿病患者における第 I 相試験（I8B-MC-ITRZ 試験） 2
1.5.2.2.3　1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（I8B-MC-ITRM 試験） 3
1.5.2.2.4　2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（I8B-MC-ITRN 試験） 3
1.5.2.2.5　1 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験（I8B-MC-ITSI 試験） 3
1.5.2.3　規制当局からの助言の経緯 3
1.5.3　特徴及び有用性 3

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　序文

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）（以下、リスプロ）は、2001 年 6 月に国内で承認された超速効型インスリン製剤の有効成分であり、本承認申請の時点では、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及びヒューマログ注 100 単位/mL（以下、ヒューマログ）が承認されている。リスプロの速効性は、製剤中に 6 量体で存在するリスプロが皮下注射後速やかに単量体へと解離することにより、皮下から血中へ迅速に移行することで認められる。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）のみとなっている。また、本承認申請時点で、国内で承認されている食事時インスリン製剤についても、推奨される投与タイミングはすべて食直前のみであり、食事開始後に投与可能な薬剤はない。

LY900014 製剤（以下、本剤）は、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、既存のリスプロ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新規の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。

これら本剤の特徴により、現在、食事時インスリンを食直前（2 分以内）に投与している患者に対して食後血糖コントロールを改善する、更には食事開始後の投与を必要とする患者にその機会を提供するなど、本剤は既存の超速効型インスリン製剤にはないベネフィットを糖尿病患者に提供できる新たな治療の選択肢として期待される。

1.5.2　開発の経緯

本医薬品製造販売承認申請に係る、品質、非臨床及び臨床の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

1.5.2.1　非臨床試験の経緯

本剤の有効成分であるリスプロの非臨床試験成績（薬理、薬物動態及び毒性試験）は、2001 年のヒューマログの製造販売承認時の申請時に提出済みであることから、リスプロのみを投与する新たな試験は実施しなかった。本承認申請では、添加剤であるトレプロスチニル及びクエン酸をそれぞれ単独投与、又はリスプロに添加して投与した非臨床試験成績を含めた（第 2.6 項）。

なお、本剤に含まれる添加剤のうち、トレプロスチニル及び塩化マグネシウムは新規医薬品添加剤に該当するため、その評価も実施した（第 1.13.4 項）

<u>薬理試験</u>

トレプロスチニル及びクエン酸の薬理作用を検討する目的で、種々の効力を裏付ける試験を実施した。また、糖尿病 Yucatan ミニブタを用いた試験を実施し、リスプロによる血糖降下作用に対する両添加剤の作用を評価した。さらに、トレプロスチニルに対する安全性薬理試験を実施し、その安全性を評価した（第 2.6.2 項）。

薬物動態試験

トレプロスチニルをラット及びイヌに皮下投与した薬物動態試験を実施した。また、ラット、妊娠ラット、妊娠ウサギ及びイヌを用いて、トレプロスチニルを連日皮下投与した際のトキシコキネティクス試験を評価した。さらに、ラット及びヒトの肝細胞を用いて、[14C]トレプロスチニルの in vitro 代謝を検討し、ラットに[14C]トレプロスチニルを単回皮下又は単回静脈内投与した際の in vivo 薬物動態を評価した（第 2.6.4 項）。

毒性試験

トレプロスチニルについて、ラット及びイヌの最長 26 週間反復投与毒性試験、標準的組み合わせの遺伝毒性試験並びにラット及びウサギの生殖発生毒性試験を実施した。また、本剤の局所刺激性を評価する目的で、リスプロ（市販のヒューマログ）、トレプロスチニル（市販の Remodulin）及び希釈調製液を混合し調製した LY900014 試験製剤を用いてラット 14 日間皮下投与局所刺激性試験を実施した。別の新添加剤である塩化マグネシウムについては、上記の毒性試験で用いた溶媒対照の成績に基づき評価した（第 2.6.6 項）。

以上、今回新たに提出した本剤及び添加剤に関する非臨床試験成績に基づくと、安全性上問題となるような所見は認められなかった。

1.5.2.2　臨床試験の経緯

初期に実施した複数の海外第 I 相試験で、本剤（試験製剤）を用いてリスプロの吸収を促進するためにトレプロスチニル及びクエン酸等の添加剤の処方の評価及び最適化を行った（第 2.5.2 項及び第 2.7.1 項）。また、海外第 I 相試験で、本剤（試験製剤）でリスプロの吸収促進が確認されたため、国内臨床試験を開始することにした。

本項では、本剤の臨床データパッケージの評価資料として提出した第 I 相試験 2 試験（I8B-JE-ITRK 及び I8B-MC-ITRZ 試験）及び第 III 相試験 3 試験（I8B-MC-ITRM、I8B-MC-ITRN 及び I8B-MC-ITSI 試験）の試験概要について記載する。

1.5.2.2.1　日本人健康成人における第 I 相試験（I8B-JE-ITRK 試験）

日本人健康成人を対象に、トレプロスチニル 1000 ng を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価するため、プラセボを対照とした無作為化、被験者及び評価者盲検、2 期クロスオーバー試験を実施した。さらに、本剤（試験製剤）3 用量を投与したときの薬物動態及び薬力学を評価するため、無作為化、被験者盲検、3 期クロスオーバー、用量漸増、正常血糖クランプ試験を実施した（第 2.7.6.4 項）。

1.5.2.2.2　日本人 1 型糖尿病患者における第 I 相試験（I8B-MC-ITRZ 試験）

日本人 1 型糖尿病患者を対象に、本剤又はヒューマログ 15 単位を単回投与したときの薬物動態及び薬力学を評価するため、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 期クロスオーバー、正常血糖クランプ試験を実施した（第 2.7.6.17 項）。

1.5.2.2.3　1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（I8B-MC-ITRM 試験）

インスリンの頻回注射法を用いている日本人を含む 1 型糖尿病患者を対象に、本剤を食直前又は食事開始後に投与した際の有効性及び安全性を評価するため、ヒューマログ（食直前投与）を対照とした無作為化、二重盲検（本剤とヒューマログの食直前投与：52 週間）及び非盲検（本剤の食事開始後投与：26 週間[1]）、並行群間比較試験を実施した。用法及び用量として、本剤又はヒューマログの「食直前投与」は食事の前 2 分以内、本剤の「食事開始後投与」は食事開始後 20 分に治験実施計画書に規定する用量調整アルゴリズムにしたがって 26 週間皮下投与した（第 2.7.6.22 項）。さらに、本剤及びヒューマログの食直前投与については、継続して 52 週間まで皮下投与した（第 2.7.6.25 項）。

1.5.2.2.4　2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（I8B-MC-ITRN 試験）

インスリンの頻回注射法を用いている日本人及び外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤の食直前投与の有効性及び安全性を評価するため、ヒューマログを対照とした無作為化、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。用法及び用量として、本剤又はヒューマログを食事の前 2 分以内に治験実施計画書に規定する用量調整アルゴリズムにしたがって 26 週間皮下投与した（第 2.7.6.23 項）。

1.5.2.2.5　1 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験（I8B-MC-ITSI 試験）

持続皮下インスリン注入療法を行っている外国人 1 型糖尿病患者を対象に、本剤を持続皮下インスリン注入療法にて投与したときの適合性及び安全性を評価するため、ヒューマログを対照とした無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験を実施した。用法及び用量として、基礎インスリン注入を 24 時間、食事時ボーラス投与を食事の前 2 分以内、食事時以外の補正ボーラス投与を必要に応じて行い、治験実施計画書に規定する用量調整アルゴリズムにしたがって 6 週間持続投与を 2 期実施した（第 2.7.6.24 項）。

評価資料である第 I 相試験 2 試験及び第 III 相試験 3 試験に加え、参考資料として海外第 I 相試験 19 試験の成績を本剤の臨床データパッケージに含めた。

1.5.2.3　規制当局からの助言の経緯

本剤の開発に際して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceutical and Medical Devices Agency: PMDA）と以下の治験相談を実施した（第 2.5.1 項）。

- 医薬品[redacted]相談（[redacted]: 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 医薬品[redacted]相談（[redacted]: 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日 書面）
- 医薬品[redacted]相談（[redacted]: 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

1.5.3　特徴及び有用性

本剤の臨床試験の結果、次の特徴及び有用性が認められた（詳細は、第 2.5.6 項参照）。

[1] I8B-MC-ITRM 試験の本剤食事開始後投与群に割り付けられた日本人のみ非盲検下で 52 週間投与を継続した。

- 本剤のリスプロは、ヒューマログと比べて速やかに吸収及び消失し、その作用発現は早く、持続時間は短い。
- 本剤を食事開始時（食直前 2 分以内）に投与した場合、ヒューマログと同様の HbA1c の低下作用を示し、ヒューマログよりも食後 1 時間及び 2 時間血糖値の上昇幅を抑える。
- 本剤を食事開始後（20 分）に投与した場合も、ヒューマログと同様の HbA1c の低下作用を示す。また、食後 1 時間までの血糖値の上昇幅は、ヒューマログの方が抑えるが、食後 4 時間を通しての食後血糖コントロールはヒューマログとほぼ同様である。
- インスリンポンプを用いて本剤を持続皮下投与した場合にも、良好な血糖コントロールが得られる。
- 安全性プロファイルについて、ヒューマログと比較して本剤に特有の安全性上の懸念はなく、低血糖を含めて本剤のリスクは管理可能である。

以上の結果から、インスリン療法が適応となる糖尿病に対する本剤の食事開始時投与及び食事開始後投与の有効性が示され、安全性は許容可能と判断できたため、次の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。本承認申請の申請製剤、効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1.　　申請製剤、効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）

申請品目（販売名）	① ルムジェブ注カート ② ルムジェブ注ミリオペン ③ ルムジェブ注ミリオペン HD ④ ルムジェブ注 100 単位/mL
一般名	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
剤形・含量	①：1 カートリッジ（3 mL）中にインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を 300 単位含 有する注射剤 ②、③：1 キット（3 mL）中にインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を 300 単位含有する注射剤（コンビネーション製品） ④：1 バイアル（10 mL）中にインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を 1000 単位含有する注射剤
申請区分	医療用医薬品（5）新剤形医薬品
効能又は効果（案）	インスリン療法が適応となる糖尿病

用法及び用量（案）	①、②及び③ 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、投与時間を食事開始後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。 ④ 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、投与時間を食事開始後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。

試験項目		[redacted]
品質	規格試験	
	安定性	
非臨床試験	毒性試験	
	薬理作用	
	ADME	
臨床試験	第 I 相試験	
	第 III 相試験	
━━━━	国内データ	
━ ━ ━ ━ ・	海外データ	
━━ ・ ・ ━	国内及び海外データ	

図 1.5-1　　ルムジェブ注カート、同注ミリオペン、同注ミリオペン HD、同注 100 単位/mL の開発の経緯図

ルムジェブ注カート
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 100 単位/mL

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1　外国における申請・承認状況 1
1.6.2　企業中核データシート 1

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における申請・承認状況

LY900014 製剤（以下、本剤）は、2019 年 12 月現在、世界のいずれの国又は地域でも承認されていない。[redacted]及び[redacted]では[redacted]である。

本剤は、既承認のヒューマログ®注の有効成分であるインスリン リスプロ（遺伝子組換え）（以下、リスプロ）に添加剤として吸収促進剤を加えた新規の超速効型インスリン製剤である。ヒューマログ®注は、日本を含む世界 100 以上の国又は地域で販売されており、剤形としてバイアル、カートリッジ及びインスリンペン型注入器と組み合わせたキット製剤 2 種（1 単位及び 0.5 単位刻みでの投与量調整）があり、取り扱う剤形は国又は地域によって異なる。

1.6.2　企業中核データシート

本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）を添付する。

Insulin Lispro (Ultra-Rapid): Core Data Sheet

[redacted]

A. INN/USAN

Insulin lispro

[redacted]

2ページ目から最終頁まで削除

ルムジェブ注カート
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 100 単位/mL

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 1

1.7　同種同効品一覧表

ルムジェブ注カート
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 100 単位/mL

同種同効品一覧表

販売名	①ルムジェブ注カート ②ルムジェブ注ミリオペン ③ルムジェブ注ミリオペン HD ④ルムジェブ注 100 単位/mL	①フィアスプ注ペンフィル ②フィアスプ注フレックスタッチ ③フィアスプ注 100 単位/mL	①ヒューマログ注カート ②ヒューマログ注ミリオペン ③ヒューマログ注ミリオペン HD ④ヒューマログ注 100 単位/mL	①ノボラピッド注 ペンフィル ②ノボラピッド注 フレックスタッチ ③ノボラピッド注 フレックスペン ④ノボラピッド注 イノレット ⑤ノボラピッド注 100 単位/mL	①アピドラ注カート ②アピドラ注ソロスター ③アピドラ注 100 単位/mL
一般名	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）
会社名	日本イーライリリー株式会社	ノボ　ノルディスクファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社	ノボ　ノルディスクファーマ株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病
添付文書改訂日	①～③、④ 承認申請中	①～②、③ 2019 年 9 月	①～④ 2020 年 1 月	①、②～④、⑤ 2018 年 8 月	①、②、③ 2018 年 10 月

日本標準商品分類番号	872492

	フィアスプ注 フレックスタッチ	フィアスプ注 ペンフィル
承認番号	30100AMX00234000	30100AMX00235000
販売開始	2020年2月	2020年2月

2019年9月作成(第1版)

貯　　法：凍結を避け、2~8℃に保存
有効期間：製造後30ヵ月

劇薬
処方箋医薬品注)

超速効型インスリンアナログ注射液
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)

フィアスプ®注 フレックスタッチ®
Fiasp® Injection FlexTouch®

フィアスプ®注 ペンフィル®
Fiasp® Injection Penfill®

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 低血糖症状を呈している患者[11.1.1参照]
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成
フィアスプ注 フレックスタッチ：1筒(3mL)中
フィアスプ注 ペンフィル：1カートリッジ(3mL)中

有効成分	日局インスリン アスパルト(遺伝子組換え)注)	300単位
添加剤	フェノール	4.5mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	9.9mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	58.8μg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	1.59mg
	L-アルギニン塩酸塩(L-アルギニン含量として)	10.44mg
	ニコチン酸アミド	62.28mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

注)1単位は6nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、インスリン ヒト(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 無色澄明の液である。
pH	7.1
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1
識別 フレックスタッチ：注入ボタンの色 ペンフィル：カラー帯の色	 コーラルレッド コーラルレッド、イエロー

4. 効能又は効果
インスリン療法が適応となる糖尿病

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

6. 用法及び用量
本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。
通常、成人では、初期は1回2~20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4~100単位である。
通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日0.5~1.5単位/kgである。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は、ノボラピッド注より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上で、患者の状況に応じて判断すること。[16.1、16.8.1、17.1.1、17.1.2参照]
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。
7.3 小児では、インスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定すること。

8. 重要な基本的注意
<製剤共通>
8.1 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。本剤は、作用発現が速いため、ノボラピッド注と比べて低血糖が速く発現する可能性がある。[11.1.1、16.1、16.8.1参照]
8.2 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1参照]
8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
8.4 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、末梢浮腫、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。
8.5
<フィアスプ注 フレックスタッチ>
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上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

<フィアスプ注 ペンフィル>
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上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

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。

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 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 下痢、嘔吐等の胃腸障害
- 飢餓状態、不規則な食事摂取
- 激しい筋肉運動
- 過度のアルコール摂取者

［8.1、11.1.1参照］

9.1.3 食物の吸収遅延が予測される疾患を有する患者又は食物の吸収を遅延させる薬剤を服用中の患者

本剤は作用発現が速いことから、低血糖を起こすおそれがある。

［11.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。［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。

9.7 小児等

9.7.1 定期的に検査を行い投与量を調整すること。成長、思春期及び活動性によりインスリンの需要量が変化する。

9.7.2 夕食開始後に投与する場合は、夜間低血糖の発現に注意するよう指導すること。［17.1.2参照］

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、低血糖が発現しやすい。

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 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 チアゾリジン薬 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること［11.1.1参照］。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	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		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メテノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状［11.1.1参照］、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

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性昏睡に陥ることがある。

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

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

11.1.2 アナフィラキシーショック(頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

	0.2~3%未満	頻度不明
免疫系障害		過敏症
眼障害	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	
皮膚及び皮下組織障害	リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、アレルギー性皮膚疾患(発疹、じん麻疹、そう痒等)	
全身障害及び投与部位状態	注射部位/注入部位反応	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

<製剤共通>

(1) 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十分患者に指導すること。

(2) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

<フィアスプ注 フレックスタッチ>

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ペンニードルで行っている。

<フィアスプ注 ペンフィル>

本剤は専用のインスリンペン型注入器、またJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、上腕、大腿に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

14.1.3 投与経路

静脈内及び筋肉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あらわれることがあるので注意すること。

14.1.4 その他

(1) 本剤と他の薬剤を混合しないこと。他の薬剤との混合に関するデータはない。

(2) 注射後、注射針は廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。

(3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

(4) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

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

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糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1)]。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

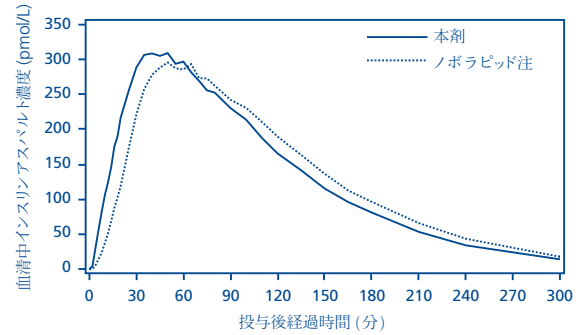
1型糖尿病患者43例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与したときの血清中インスリン アスパルトの薬物動態パラメータ及び濃度推移は、以下のとおりであった。ノボラピッド注と比較して本剤投与後ではインスリン アスパルトは血中に速く検出され、投与後初期における曝露量($AUC_{0\text{-}15min}$、$AUC_{0\text{-}30min}$及び$AUC_{0\text{-}1h}$)は大きかった。本剤及びノボラピッド注の終末相半減期(平均値)は、52.00分及び46.89分であった[2)]。

	onset of appearance (min)	$t_{50\%Cmax}$ (min)	t_{max} (min)
本剤(41例)	2.98±1.13	19.12±5.74	53.41±18.66
ノボラピッド注(41例)	7.05±3.22	29.27±7.66	68.54±27.46
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間]	-4.08 [-4.99;-3.18]	-10.15 [-12.33;-7.98]	-15.37 [-24.13;-6.61]

平均値±SD、onset of appearance:投与から血清中インスリン アスパルト濃度が定量下限値に最初に達するまでの時間、$t_{50\%Cmax}$:血清中インスリン アスパルト濃度がC_{max}の50%を超えた最初の時点までの時間

	$AUC_{0\text{-}15min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}30min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}1h}$ (pmol*h/L)
本剤(41例)	15.80	65.82	201.11
ノボラピッド注(41例)	4.83	33.95	154.04
比(本剤/ノボラピッド注)[95%信頼区間]	3.26 [2.65;4.02]	1.94 [1.68;2.25]	1.31 [1.17;1.47]
	$AUC_{0\text{-}12h}$ (pmol*h/L)	C_{max} (pmol/L)	
本剤(41例)	641.13	318.97	
ノボラピッド注(41例)	644.41	298.93	
比(本剤/ノボラピッド注)[95%信頼区間]	0.99 [0.96;1.02]	1.07 [0.96;1.19]	

幾何平均値、$AUC_{0\text{-}12h}$は90%信頼区間



平均血清中インスリン アスパルト濃度の投与後5時間までの推移

16.2 吸収

健康成人21例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤0.2単位/kgを腹部、上腕部、大腿部に単回皮下投与又は本剤0.02単位/kgを単回静脈内投与した。

皮下投与について、それぞれの投与部位での総曝露量($AUC_{0\text{-}12h}$)及び最高血中濃度(C_{max})の幾何平均値の比とその95%信頼区間は、上腕/腹部で0.92[0.84 1.01]及び0.92[0.74;1.14]、大腿部/腹部で0.93[0.85;1.01]及び0.70[0.56;0.87]、大腿部/上腕で1.00[0.92;1.09]及び0.76[0.61;0.95]であった。

腹部、上腕部及び大腿部投与後、それぞれ3.07、2.64及び3.33分にインスリン アスパルトが血中に検出された(onset of appearanceの平均値)。絶対的バイオアベイラビリティ(平均値)は腹部、上腕部及び大腿部投与後でそれぞれ83、77及び77%であった。静脈内投与時におけるクリアランス(平均値)は1.13L/h/kgであり、終末相半減期(平均値)は9.28分であった[3](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

高齢者30例(65~73歳:平均年齢68.1歳)及び若年成人37例(22~34歳:平均年齢27.4歳)の1型糖尿病患者を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与した。

本剤の若年成人に対する高齢者の$AUC_{0\text{-}12h}$及びC_{max}の幾何平均値の比(高齢者/若年成人)とその95%信頼区間は1.30[1.07;1.57]及び1.28[1.02;1.61]であった。高齢者に対し本剤及びノボラピッド注投与後、それぞれ2.38及び5.22分にインスリン アスパルトが血中に検出された(onset of appearanceの平均値)。本剤又はノボラピッド注投与後15分までの初期における曝露量($AUC_{0\text{-}15min}$)は23.92及び7.68pmol•h/L、投与後30分までの曝露量($AUC_{0\text{-}30min}$)は86.82及び47.20pmol•h/Lであった(幾何平均値)[4](外国人データ)。

16.6.2 小児

小児12例(9~11歳:平均年齢10.4歳)、青年期13例(13~17歳:平均年齢15.1歳)及び成人15例(18~25歳:平均年齢20.2歳)の1型糖尿病患者を対象に、本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与した。

本剤の成人に対する小児又は青少年の$AUC_{0\text{-}12h}$及びC_{max}の幾何平均値の比とその95%信頼区間は、小児/成人で0.59[0.50;0.69]及び0.91[0.70;1.17]、青少年/成人で0.78[0.67;0.90]及び0.99[0.77;1.26]であった。小児に対し本剤及びノボラピッド注投与後、それぞれ5.22及び9.83分にインスリン アスパルトが血中に検出され(onset of appearanceの平均値)、投与後15分までの初期における曝露量($AUC_{0\text{-}15min}$)は7.31及び2.26pmol•h/L、投与後30分までの曝露量($AUC_{0\text{-}30min}$)は40.64及び22.79pmol•h/Lであった(幾何平均値)。青少年では、本剤又はノボラピッド注投与後のonset of appearance(平均値)はそれぞれ5.35及び10.96分、$AUC_{0\text{-}15min}$(幾何平均値)は7.24及び1.69pmol•h/L、$AUC_{0\text{-}30min}$(幾何平均値)は39.88及び20.23pmol•h/Lであった[5](外国人データ)。

16.8 その他

16.8.1 薬力学的特性

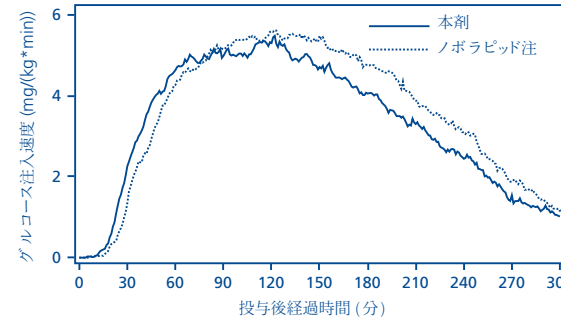
1型糖尿病患者43例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与したときの薬力学パラメータ及びグルコース注入速度の推移は、以下のとおりであった。ノボラピッド注と比較して本剤で投与後初期に速やかに血糖降下作用が現れることが認められた[2]。

	onset of action (min)	$t_{50\%GIRmax}$ (min)	t_{GIRmax} (min)
本剤(43例)	20.19±6.93	37.49±7.57	119.42±30.62
ノボラピッド注(42例)	25.45±8.04	47.31±12.20	137.98±40.95
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間]	-5.29 [-8.42;-2.16]	-9.97 [-12.78;-7.15]	-18.54 [-32.88;-4.20]

平均値±SD、onset of action:投与から血糖値がベースラインより5mg/dL以上低下するまでの時間、$t_{50\%GIRmax}$:グルコース注入速度(GIR)が最大値(GIR_{max})の50%を超えた最初の時点までの時間、t_{GIRmax}:GIR_{max}到達時間

	$AUC_{GIR0\text{-}30min}$ (mg/kg)	$AUC_{GIR0\text{-}1h}$ (mg/kg)	$AUC_{GIR0\text{-}12h}$ (mg/kg)	GIR_{max} (mg/kg/min)
本剤(43例)	15.45±11.88	117.19	1026.23	5.34
ノボラピッド注(42例)	7.37±10.64	85.84	1093.73	5.57
比(本剤/ノボラピッド注)[95%信頼区間]	2.10 [1.32;4.08]	1.36 [1.20;1.54]	0.93 [0.87;0.99]	0.95 [0.89;1.02]

幾何平均値、$AUC_{GIR0\text{-}30min}$は平均値±SD



平均グルコース注入速度の投与後5時間までの推移

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 成人1型糖尿病患者における試験:Basal-Bolus療法(国際共同第III相試験)

Basal-Bolus療法実施中の成人1型糖尿病患者1025例〔本剤食前投与群:342例(日本人:73例)、本剤食後投与群:341例(日本人:89例)、ノボラピッド注食前投与群:342例(日本人:83例)〕を対象とし、26週間試験を実施した(治験薬の投与開始前に基礎インスリンの投与量を調整する8週間のrun-in期間を設定)。盲検下で本剤もしくはノボラピッド注を1日3回食前(食事開始前0~2分前)、又は非盲検下で本剤を1日3回食後(食事終了時又は食事が20分で終了しない場合は食事開始後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 デグルデクを1日1回皮下投与した。

主要評価項目であるHbA1cのベースラインから26週の変化量について、本剤の食前投与及び食後投与いずれについてもノボラピッド注に対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。低血糖、有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった[6]。

		本剤食前投与群		本剤食後投与群		ノボラピッド注食前投与群	
N		342		341		342	
HbA1c(%)							
ベースライン(平均値±SD)	試験終了時(平均値±SD)	7.46±0.68	7.33±0.79	7.40±0.60	7.41±0.75	7.41±0.79	7.31±0.81
変化量(平均値±SD)		-0.12±0.64		0.002±0.64		-0.10±0.66	
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間][a]		-0.02[-0.11;0.07]		0.10[0.004;0.19]		–	
食後1時間の血糖増加量(食事負荷試験)(mg/dL)							
ベースライン(平均値±SD)	試験終了時(平均値±SD)	94.16 ±64.29	74.57 ±53.22	88.38 ±61.26	107.05 ±62.95	93.21 ±65.21	90.52 ±56.61
変化量(平均値±SD)		-20.30±72.86		18.75±63.67		-2.74±68.18	
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間][a]		-16.24 [-24.42;-8.05]		18.26 [10.08;26.45]		–	
重大な又は血糖値確定低血糖[b]							
患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した被験者の割合(%)		34.09(88.9)		39.40(86.5)		40.08(88.3)	
比(本剤/ノボラピッド注)[95%信頼区間][c]		0.84 [0.70;1.01]		0.97 [0.81;1.16]		–	

a:共分散分析(HbA1cは多重補完法により欠測値を補完。投与の中止又は補助的治療の有無に関わらず、得られた観測値に基づく)。b:米国糖尿病学会の低血糖の分類における重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が56mg/dL未満と確認された低血糖。c:負の二項分布回帰モデル。

17.1.2 小児1型糖尿病患者における試験:Basal-Bolus療法(国際共同第III相試験)

Basal-Bolus療法実施中の小児(1~18歳未満)1型糖尿病患者777例〔本剤食前投与群:261例(日本人:24例)、本剤食後投与群:259例(日本人:19例)、ノボラピッド注食前投与群:258例(日本人:23例)〕を対象とし、26週間試験を実施した(治験薬の投与開始前に基礎インスリンの投与量を調整する12週間のrun-in期間を設定)。盲検下で本剤もしくはノボラピッド注を1日3回食前(食事開始前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 デグルデクを1日1回皮下投与した。
主要評価項目であるHbA1cのベースラインから26週の変化量について、本剤の食前投与及び食後投与いずれについてもノボラピッド注に対する非劣性が検証された(非劣性マージン：0.4%)。
夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数は、本剤食前投与群で3.08件/人・年、本剤食後投与群で3.74件/人・年、ノボラピッド注食前投与群で2.45件/人・年であった。全般的な低血糖、有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった[7]。

		本剤食前投与群		本剤食後投与群		ノボラピッド注食前投与群	
N		260		259		258	
HbA1c(%)							
ベースライン(平均値±SD)	試験終了時(平均値±SD)	7.57±0.80	7.63±0.89	7.58±0.84	7.93±0.97	7.53±0.83	7.77±1.05
変化量(平均値±SD)		0.05±0.80		0.35±0.83		0.23±0.82	
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間][a]		-0.17[-0.30;-0.03]		0.13[-0.01;0.26]		–	
食後1時間の血糖増加量(8点血糖自己測定)(mg/dL)							
ベースライン(平均値±SD)	試験終了時(平均値±SD)	21.64±48.70	6.91±35.64	18.14±44.73	29.14±40.97	17.40±45.91	21.93±41.56
変化量(平均値±SD)		-16.24±52.30		10.47±52.23		3.88±48.82	
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間][a]		-16.79 [-24.27;-9.30]		7.84 [0.29;15.38]		–	
重大な又は血糖値確定低血糖[b]							
患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した被験者の割合(%)		27.91(87.4)		28.15(88.0)		25.66(84.1)	
比(本剤/ノボラピッド注)[95%信頼区間][c]		1.11 [0.90;1.37]		1.11 [0.90;1.37]		–	

a：共分散分析（多重補完法により欠測値を補完。投与の中止又は補助的治療の有無に関わらず、得られた観測値に基づく)。b：国際小児・若年者糖尿病学会（2014）の低血糖の分類における重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が56mg/dL未満と確認された低血糖。c：負の二項分布回帰モデル。

18. 薬効薬理

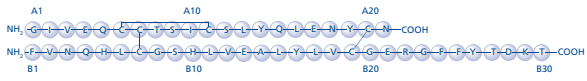
18.1 作用機序

本剤は、ニコチン酸アミドを添加することにより、インスリン アスパルトの初期吸収を速めた製剤である。インスリンアスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、インスリンレセプターと結合することにより、作用を発現する。インスリンレセプターに結合したインスリンは、筋肉・脂肪組織における糖の取り込みを促進し、肝臓における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、脂肪細胞における脂肪分解を阻害し、蛋白分解を阻害するとともに、蛋白合成を促進する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インスリン アスパルト(遺伝子組換え)
［命名法：JAN］
Insulin Aspart (Genetical Recombination)
［命名法：JAN］

分子式：$C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$
分子量：5825.54
構造式：



本質：ヒトインスリン誘導体の前駆体の化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で産生されるヒトインスリン誘導体の前駆体から得られるB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したヒトインスリン誘導体で、51個のアミノ酸残基（$C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$；分子量：5825.54）からなるポリペプチド

20. 取扱い上の注意

<フィアスプ注 フレックスタッチ>
使用中は室温にキャップ等により遮光して保管し、4週間以内に使用すること。冷蔵庫保管(2~8℃)も可能であるが、凍結を避けること。残った場合は廃棄すること。
<フィアスプ注 ペンフィル>
使用中は冷蔵庫に入れず、室温にキャップ等により遮光して保管し、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

<フィアスプ注 フレックスタッチ>
1筒3mL(100単位/mL)：2本
<フィアスプ注 ペンフィル>
1カートリッジ 3mL(100単位/mL)：2本

23. 主要文献

1) Herings RM et al.：Lancet,1995；345：1195-8
2) 社内資料、第I相臨床試験(NN1218-3918)（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）
3) 社内資料、第I相臨床試験(NN1218-3949)（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）
4) 社内資料、第I相臨床試験(NN1218-3891)（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）
5) 社内資料、第I相臨床試験(NN1218-3888)（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）
6) 社内資料、第III相臨床試験(NN1218-4131)（2019年9月20日承認、CTD 2.7.3.3及び2.7.4.2）
7) 社内資料、第III相臨床試験(NN1218-4101)（2019年9月20日承認、CTD 2.7.3.3及び2.7.4.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

25. 保険給付上の注意

長期投与に関する注意
本剤は新医薬品であるため、療養担当規則(保険医療機関及び保険医療担当療養規則)に基づき、2020年11月末日までは最低限14日に1回、来院するよう患者及び家族に指導し、徹底させること。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

フィアスプ®、Fiasp®、ノボラピッド®、フレックスタッチ®、FlexTouch®、ペンフィル®、Penfill®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

日本標準商品分類番号	872492

承認番号	30100AMX00294000
販売開始	2020年2月

2019年9月作成(第1版)
貯　　法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：製造後30ヵ月

劇薬
処方箋医薬品注)

超速効型インスリンアナログ注射液
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)

フィアスプ®注100単位/mL

Fiasp® Injection 100U/mL

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル(10mL)中

有効成分	日局インスリン アスパルト(遺伝子組換え)注)	1000単位
添加剤	フェノール	15mg
	m-クレゾール	17.2mg
	濃グリセリン	33mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	196μg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	5.3mg
	L-アルギニン塩酸塩(L-アルギニン含量として)	34.8mg
	ニコチン酸アミド	207.6mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

注）1単位は6nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、インスリン ヒト(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 無色澄明の液である。
pH	7.1
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日0.5～1.5単位/kgである。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、ノボラピッド注より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上で、患者の状況に応じて判断すること。[16.1、16.8.1、17.1.1、17.1.2参照]

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。

7.3 小児では、インスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定すること。

7.4 静脈内注射は、自己注射では行わず、医師等の管理下で行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。本剤は、作用発現が速いため、ノボラピッド注と比べて低血糖が速く発現する可能性がある。[11.1.1、16.1、16.8.1参照]

8.2 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1参照]

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

8.4 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、末梢浮腫、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。

8.5 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
- 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上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

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。

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 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 下痢、嘔吐等の胃腸障害
- 飢餓状態、不規則な食事摂取
- 激しい筋肉運動
- 過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 食物の吸収遅延が予測される疾患を有する患者又は食物の吸収を遅延させる薬剤を服用中の患者

本剤は作用発現が速いことから、低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

8-0911-09-001-2

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。

9.7 小児等

9.7.1 定期的に検査を行い投与量を調整すること。成長、思春期及び活動性によりインスリンの需要量が変化する。

9.7.2 夕食開始後に投与する場合は、夜間低血糖の発現に注意するよう指導すること。[17.1.2参照]

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、低血糖が発現しやすい。

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 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 チアゾリジン薬 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害薬　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること[11.1.1参照]。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	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		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メテノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[11.1.1参照]、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

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性昏睡に陥ることがある。
症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。
低血糖は臨床的に回復した場合にも再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.1、8.2、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、10.2参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック(頻度不明)
呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。

11.2 その他の副作用

	0.2～3%未満	頻度不明
免疫系障害		過敏症
眼障害	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	
皮膚及び皮下組織障害	リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、アレルギー性皮膚疾患(発疹、じん麻疹、そう痒等)	
全身障害及び投与部位状態	注射部位/注入部位反応	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 調製時・調製方法
(1) 本剤を0.9%生理食塩水又は5%ブドウ糖溶液に混合し、0.5単位/mLから1.0単位/mLの範囲の濃度に調製し、ポリエチレン製の容器中で放置したとき、24時間後までは安定である。インスリン製剤は混合した直後に容器への吸着が起きるので、持続静脈内注入は血糖値を観察しながら行うこと。
(2) 本剤と他の薬剤を混合しないこと。他の薬剤との混合に関するデータはない。

14.1.2 投与時
(1) ポータブルインスリン輸液ポンプを用いて投与する際は、本剤を希釈液や他のインスリン製剤と混合しないこと。
(2) ポータブルインスリン輸液ポンプを用いて投与する際は、注入器具(シリンジやチューブ等)の取扱説明書に従って、注入器具の交換を行うこと。

14.1.3 投与部位
皮下注射は、腹部、上腕、大腿に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

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

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糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1]。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

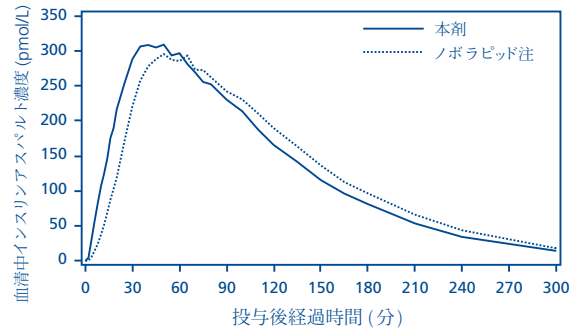
16.1.1 皮下投与
1型糖尿病患者43例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与したときの血清中インスリン アスパルトの薬物動態パラメータ及び濃度推移は、以下のとおりであった。ノボラピッド注と比較して本剤投与後ではインスリン アスパルトは血中に速く検出され、投与後初期における曝露量($AUC_{0\text{-}15min}$、$AUC_{0\text{-}30min}$及び$AUC_{0\text{-}1h}$)は大きかった。本剤及びノボラピッド注の終末相半減期(平均値)は、52.00分及び46.89分であった[2]。

	onset of appearance (min)	$t_{50\%Cmax}$ (min)	t_{max} (min)
本剤(41例)	2.98±1.13	19.12±5.74	53.41±18.66
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注(41例)	7.05±3.22	29.27±7.66	68.54±27.46
差(本剤-ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)[95%信頼区間]	-4.08 [-4.99;-3.18]	-10.15 [-12.33;-7.98]	-15.37 [-24.13;-6.61]

平均値±SD、onset of appearance:投与から血清中インスリン アスパルト濃度が定量下限値に最初に達するまでの時間、$t_{50\%Cmax}$:血清中インスリン アスパルト濃度がC_{max}の50%を超えた最初の時点までの時間

	$AUC_{0\text{-}15min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}30min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}1h}$ (pmol*h/L)
本剤(41例)	15.80	65.82	201.11
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注(41例)	4.83	33.95	154.04
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)[95%信頼区間]	3.26 [2.65;4.02]	1.94 [1.68;2.25]	1.31 [1.17;1.47]
	$AUC_{0\text{-}12h}$ (pmol*h/L)	C_{max} (pmol/L)	
本剤(41例)	641.13	318.97	
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注(41例)	644.41	298.93	
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)[95%信頼区間]	0.99 [0.96;1.02]	1.07 [0.96;1.19]	

幾何平均値、$AUC_{0\text{-}12h}$は90%信頼区間



平均血清中インスリン アスパルト濃度の投与後5時間までの推移

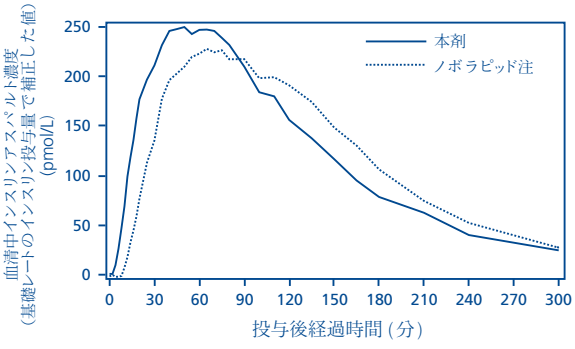
16.1.2 ポータブルインスリン輸液ポンプを用いた投与
1型糖尿病患者48例を対象に、最初に本剤又はノボラピッド注0.08単位/kgを単回投与(priming dose)した後、基礎レート0.02単位/kg/hで本剤又はノボラピッド注を27時間注入した。追加インスリンとして、最初の投与から13時間後に本剤又はノボラピッド注0.15単位/kgを単回投与した。グルコースクランプは、最初の本剤又はノボラピッド注の投与前30分から開始し、投与後27時間まで施行した。
追加インスリンとして本剤又はノボラピッド注0.15単位/kgを単回投与したときの血清中インスリン アスパルトの薬物動態パラメータ及び濃度推移は、以下のとおりであった[3](外国人データ)。

	$t_{early50\%Cmax}$ (min)	t_{max} (min)	$t_{late50\%Cmax}$ (min)
本剤(44例)	20.86±7.30	56.93±19.48	138.44±39.05
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注(46例)	32.41±7.31	82.07±28.37	172.69±47.21
差(本剤-ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)[95%信頼区間]	-11.78 [-14.38;-9.17]	-25.68 [-34.31;-17.05]	-35.42 [-47.02;-23.82]

平均値±SD、$t_{early50\%Cmax}$:血清中インスリン アスパルト濃度がC_{max}の50%を超えた最初の時点までの時間、$t_{late50\%Cmax}$:血清中インスリン アスパルト濃度がC_{max}の50%を超えた最後の時点までの時間

	$AUC_{0\text{-}15min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}30min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}1h}$ (pmol*h/L)
本剤(44例)	12.49±7.46	50.33	160.11
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注(46例)	1.82±3.39	17.50	107.89
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)[95%信頼区間]	7.05 [3.73;136.57]	2.95 [2.32;3.73]	1.52 [1.37;1.69]
	$AUC_{0\text{-}12h}$ (pmol*h/L)	C_{max} (pmol/L)	
本剤(44例)	606.52	276.67	
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注(46例)	623.75	253.10	
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)[95%信頼区間]	0.97 [0.90;1.05]	1.11 [1.03;1.19]	

幾何平均値、$AUC_{0\text{-}15min}$は平均値±SD



平均血清中インスリン アスパルト濃度の投与後5時間までの推移

16.2 吸収

健康成人21例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤0.2単位/kgを腹部、上腕部、大腿部に単回皮下投与又は本剤0.02単位/kgを単回静脈内投与した。

皮下投与について、それぞれの投与部位での総曝露量($AUC_{0\text{-}12h}$)及び最高血中濃度(C_{max})の幾何平均値の比とその95%信頼区間は、上腕/腹部で0.92[0.84;1.01]及び0.92[0.74;1.14]、大腿部/腹部で0.93[0.85;1.01]及び0.70[0.56;0.87]、大腿部/上腕で1.00[0.92;1.09]及び0.76[0.61;0.95]であった。

腹部、上腕部及び大腿部投与後、それぞれ3.07、2.64及び3.33分にインスリン アスパルトが血中に検出された(onset of appearanceの平均値)。絶対的バイオアベイラビリティ(平均値)は腹部、上腕部及び大腿部投与後でそれぞれ83、77及び77%であった。静脈内投与時におけるクリアランス(平均値)は1.13L/h/kgであり、終末相半減期(平均値)は9.28分であった[4](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

高齢者30例(65～73歳:平均年齢68.1歳)及び若年成人37例(22～34歳:平均年齢27.4歳)の1型糖尿病患者を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与した。

本剤の若年成人に対する高齢者の$AUC_{0\text{-}12h}$及びC_{max}の幾何平均値の比(高齢者/若年成人)とその95%信頼区間は1.30[1.07;1.57]及び1.28[1.02;1.61]であった。高齢者に対し本剤及びノボラピッド注投与後、それぞれ2.38及び5.22分にインスリン アスパルトが血中に検出された(onset of appearanceの平均値)。本剤又はノボラピッド注投与後15分までの初期における曝露量($AUC_{0\text{-}15min}$)は23.92及び7.68pmol•h/L、投与後30分までの曝露量($AUC_{0\text{-}30min}$)は86.82及び47.20pmol•h/Lであった(幾何平均値)[5](外国人データ)。

16.6.2 小児

小児12例(9～11歳:平均年齢10.4歳)、青少年13例(13～17歳:平均年齢15.1歳)及び成人15例(18～25歳:平均年齢20.2歳)の1型糖尿病患者を対象に、本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与した。

本剤の成人に対する小児又は青少年の$AUC_{0\text{-}12h}$及びC_{max}の幾何平均値の比とその95%信頼区間は、小児/成人で0.59[0.50;0.69]及び0.91[0.70;1.17]、青少年/成人で0.78[0.67;0.90]及び0.99[0.77;1.26]であった。小児に対し本剤及びノボラピッド注投与後、それぞれ5.22及び9.83分にインスリン アスパルトが血中に検出され(onset of appearanceの平均値)、投与後15分までの初期における曝露量($AUC_{0\text{-}15min}$)は7.31及び2.26pmol•h/L、投与後30分までの曝露量($AUC_{0\text{-}30min}$)は40.64及び22.79pmol•h/Lであった(幾何平均値)。青少年では、本剤又はノボラピッド注投与後のonset of appearance(平均値)はそれぞれ5.35及び10.96分、$AUC_{0\text{-}15min}$(幾何平均値)は7.24及び1.69pmol•h/L、$AUC_{0\text{-}30min}$(幾何平均値)は39.88及び20.23pmol•h/Lであった[6](外国人データ)。

16.8 その他

16.8.1 薬力学的特性

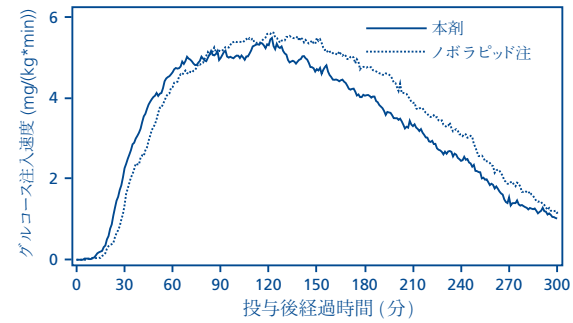
1型糖尿病患者43例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与したときの薬力学パラメータ及びグルコース注入速度の推移は、以下のとおりであった。ノボラピッド注と比較して本剤で投与後初期に速やかに血糖降下作用が現れることが認められた[2]。

	onset of action (min)	$t_{50\%GIRmax}$ (min)	t_{GIRmax} (min)
本剤(43例)	20.19±6.93	37.49±7.57	119.42±30.62
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注(42例)	25.45±8.04	47.31±12.20	137.98±40.95
差(本剤-ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)[95%信頼区間]	-5.29 [-8.42;-2.16]	-9.97 [-12.78;-7.15]	-18.54 [-32.88;-4.20]

平均値±SD、onset of action:投与から血糖値がベースラインより5 mg/dL以上低下するまでの時間、$t_{50\%GIRmax}$:グルコース注入速度(GIR)が最大値(GIR_{max})の50%を超えた最初の時点までの時間、t_{GIRmax}:GIR_{max}到達時間

	$AUC_{GIR0\text{-}30min}$ (mg/kg)	$AUC_{GIR0\text{-}1h}$ (mg/kg)	$AUC_{GIR0\text{-}12h}$ (mg/kg)	GIR_{max} (mg/kg/min)
本剤(43例)	15.45±11.88	117.19	1026.23	5.34
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注(42例)	7.37±10.64	85.84	1093.73	5.57
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)[95%信頼区間]	2.10 [1.32;4.08]	1.36 [1.20;1.54]	0.93 [0.87;0.99]	0.95 [0.89;1.02]

幾何平均値、$AUC_{GIR0\text{-}30min}$は平均値±SD



平均グルコース注入速度の投与後5時間までの推移

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 成人1型糖尿病患者における試験:Basal-Bolus療法(国際共同第III相試験)

Basal-Bolus療法実施中の成人1型糖尿病患者1025例〔本剤食前投与群:342例(日本人:73例)、本剤食後投与群:341例(日本人:89例)、ノボラピッド注食前投与群:342例(日本人:83例)〕を対象とし、26週間試験を実施した(治験薬の投与開始前に基礎インスリンの投与量を調整する8週間のrun-in期間を設定)。盲検下で本剤もしくはノボラピッド注を1日3回食前(食事開始前0～2分前)、又は非盲検下で本剤を1日3回食後(食事終了時又は食事が20分で終了しない場合は食事開始後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 デグルデクを1日1回皮下投与した。

主要評価項目であるHbA1cのベースラインから26週の変化量について、本剤の食前投与及び食後投与いずれについてもノボラピッド注に対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。低血糖、有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった[7]。

		本剤食前投与群		本剤食後投与群		ノボラピッド注食前投与群	
N		342		341		342	
HbA1c(%)							
ベースライン(平均値±SD)	試験終了時(平均値±SD)	7.46±0.68	7.33±0.79	7.40±0.60	7.41±0.75	7.41±0.79	7.31±0.81
変化量(平均値±SD)		-0.12±0.64		0.002±0.64		-0.10±0.66	
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間][a]		-0.02[-0.11;0.07]		0.10[0.004;0.19]		–	
食後1時間の血糖増加量(食事負荷試験)(mg/dL)							
ベースライン(平均値±SD)	試験終了時(平均値±SD)	94.16±64.29	74.57±53.22	88.38±61.26	107.05±62.95	93.21±65.21	90.52±56.61
変化量(平均値±SD)		-20.30±72.86		18.75±63.67		-2.74±68.18	
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間][a]		-16.24[-24.42;-8.05]		18.26[10.08;26.45]		–	
重大な又は血糖値確定低血糖[b]							
患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した被験者の割合(%)		34.09(88.9)		39.40(86.5)		40.08(88.3)	
比(本剤/ノボラピッド注)[95%信頼区間][c]		0.84[0.70;1.01]		0.97[0.81;1.16]		–	

a：共分散分析（HbA1cは多重補完法により欠測値を補完。投与の中止又は補助的治療の有無に関わらず、得られた観測値に基づく）。b：米国糖尿病学会の低血糖の分類における重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が56mg/dL未満と確認された低血糖。c：負の二項分布回帰モデル。

17.1.2 小児1型糖尿病患者における試験：Basal-Bolus療法（国際共同第III相試験）

Basal-Bolus療法実施中の小児（1～18歳未満）1型糖尿病患者777例〔本剤食前投与群：261例（日本人：24例）、本剤食後投与群：259例（日本人：19例）、ノボラピッド注食前投与群：258例（日本人：23例）〕を対象とし、26週間試験を実施した（治験薬の投与開始前に基礎インスリンの投与量を調整する12週間のrun-in期間を設定）。盲検下で本剤もしくはノボラピッド注を1日3回食前（食事開始前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 デグルデクを1日1回皮下投与した。

主要評価項目であるHbA1cのベースラインから26週の変化量について、本剤の食前投与及び食後投与いずれについてもノボラピッド注に対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.4%）。

夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数は、本剤食前投与群で3.08件/人・年、本剤食後投与群で3.74件/人・年、ノボラピッド注食前投与群で2.45件/人・年であった。全般的な低血糖、有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった[8]。

		本剤食前投与群		本剤食後投与群		ノボラピッド注食前投与群	
N		260		259		258	
HbA1c(%)							
ベースライン(平均値±SD)	試験終了時(平均値±SD)	7.57±0.80	7.63±0.89	7.58±0.84	7.93±0.97	7.53±0.83	7.77±1.05
変化量(平均値±SD)		0.05±0.80		0.35±0.83		0.23±0.82	
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間][a]		-0.17[-0.30;-0.03]		0.13[-0.01;0.26]		–	
食後1時間の血糖増加量(8点血糖自己測定)(mg/dL)							
ベースライン(平均値±SD)	試験終了時(平均値±SD)	21.64±48.70	6.91±35.64	18.14±44.73	29.14±40.97	17.40±45.91	21.93±41.56
変化量(平均値±SD)		-16.24±52.30		10.47±52.23		3.88±48.82	
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間][a]		-16.79[-24.27;-9.30]		7.84[0.29;15.38]		–	
重大な又は血糖値確定低血糖[b]							
患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した被験者の割合(%)		27.91(87.4)		28.15(88.0)		25.66(84.1)	
比(本剤/ノボラピッド注)[95%信頼区間][c]		1.11[0.90;1.37]		1.11[0.90;1.37]		–	

a：共分散分析（多重補完法により欠測値を補完。投与の中止又は補助的治療の有無に関わらず、得られた観測値に基づく）。b：国際小児・若年者糖尿病学会（2014）の低血糖の分類における重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が56mg/dL未満と確認された低血糖。c：負の二項分布回帰モデル。

17.1.3 成人1型糖尿病患者における試験：持続皮下インスリン注入療法（海外第III相試験）

持続皮下インスリン注入療法実施中の成人1型糖尿病患者472例（本剤群：236例、ノボラピッド注群：236例）を対象とし、16週間試験を実施した（治験薬の投与開始前に4週間のrun-in期間を設定）。盲検下で本剤もしくはノボラピッド注を食前（食事開始前0～2分前）にインスリンポンプを用いて注入し、投与量はカーボカウントに基づいて調節した。空腹時及び夜間の血糖値が71～108mg/dLとなるよう基礎レートの調節を行った。

主要評価項目であるHbA1cのベースラインから16週の変化量について、本剤のノボラピッド注に対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.4%）。注入部位反応の単位時間あたりの発現件数は本剤投与群で60.5件/100人・年、ノボラピッド注投与群で44.6件/100人・年であった。週あたりの注入セットの交換回数及びカテーテル閉塞による予定外の注入セットの交換回数は、本剤群及びノボラピッド注群で同様であった。低血糖、有害事象及びその他の安全性評価項目に、群間で明らかな違いは認められなかった[9]。

		本剤投与群		ノボラピッド注投与群	
N		236		236	
HbA1c(%)					
ベースライン(平均値±SD)	試験終了時(平均値±SD)	7.49±0.55	7.43±0.57	7.49±0.53	7.34±0.54
変化量(平均値±SD)		-0.05±0.49		-0.15±0.44	
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間][a]		0.09[0.01;0.17]			
食後1時間の血糖増加量(食事負荷試験)(mg/dL)					
ベースライン(平均値±SD)	試験終了時(平均値±SD)	84.10±55.64	67.44±56.06	83.31±54.02	84.66±54.40
変化量(平均値±SD)		-15.99±61.99		0.98±60.65	
差(本剤-ノボラピッド注)[95%信頼区間][a]		-16.39[-25.73;-7.06]			
重大な又は血糖値確定低血糖[b]					
患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した被験者の割合(%)		45.07(97.9)		45.29(96.6)	
比(本剤/ノボラピッド注)[95%信頼区間][c]		1.00[0.85;1.16]			

a：共分散分析（多重補完法により欠測値を補完。投与の中止又は補助的治療の有無に関わらず、得られた観測値に基づく）。b：米国糖尿病学会の低血糖の分類における重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が56mg/dL未満と確認された低血糖。c：負の二項分布回帰モデル。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ニコチン酸アミドを添加することにより、インスリン アスパルトの初期吸収を速めた製剤である。インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、インスリンレセプターと結合することにより、作用を発現する。インスリンレセプターに結合したインスリンは、筋肉・脂肪組織における糖の取り込みを促進し、肝臓における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、脂肪細胞における脂肪分解を阻害し、蛋白分解を阻害するとともに、蛋白合成を促進する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インスリン アスパルト（遺伝子組換え）

［命名法:JAN］

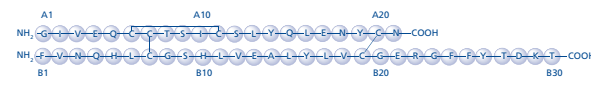
Insulin Aspart（Genetical Recombination）

［命名法:JAN］

分子式：$C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

分子量：5825.54

構造式：



本質：ヒトインスリン誘導体の前駆体の化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で産生されるヒトインスリン誘導体の前駆体から得られるB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したヒトインスリン誘導体で、

51個のアミノ酸残基（$C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$；分子量：5825.54）からなるポリペプチド

20. 取扱い上の注意

使用中は室温に遮光して保管し、4週間以内に使用すること。冷蔵庫保管（2～8℃）も可能であるが、凍結を避けること。残った場合は廃棄すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル 10mL（100単位/mL）：1本

23. 主要文献

1）Herings RM et al.：Lancet,1995；345：1195-8
2）社内資料、第I相臨床試験（NN1218-3918）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）
3）社内資料、第I相臨床試験（NN1218-3890）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）
4）社内資料、第I相臨床試験（NN1218-3949）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）
5）社内資料、第I相臨床試験（NN1218-3891）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）
6）社内資料、第I相臨床試験（NN1218-3888）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）
7）社内資料、第III相臨床試験（NN1218-4131）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.3.3及び2.7.4.2）
8）社内資料、第III相臨床試験（NN1218-4101）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.3.3及び2.7.4.2）
9）社内資料、第III相臨床試験（NN1218-3854）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.3.3.及び2.7.4.5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイアル）

25. 保険給付上の注意

長期投与に関する注意
本剤は新医薬品であるため、療養担当規則（保険医療機関及び保険医療担当療養規則）に基づき、2020年11月末日までは最低限14日に1回、来院するよう患者及び家族に指導し、徹底させること。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2－1－1
www.novonordisk.co.jp

フィアスプ®、Fiasp®、ノボラピッド®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

2020年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87 2492

貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:3年

抗糖尿病剤
インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）注射液

ヒューマログ® 注カート
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

Humalog® Injection

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

	カート	ミリオペン	ミリオペンHD
承認番号	21300AMY00276	22000AMX01545	23000AMX00137
販売開始	2001年8月	2008年6月	2018年7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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ヒューマログ注 カート	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
有効成分	1カートリッジ又は1キット中 インスリン リスプロ(遺伝子組換え)300単位		
添加剤	濃グリセリン 48.0mg m-クレゾール 9.45mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 5.64mg 酸化亜鉛 適量 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	ヒューマログ注 カート	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
形態	カートリッジ	コンビネーション製品 (カートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キット)	
注入器の最小設定単位	―	1単位	0.5単位
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)		
pH	7.0～7.8		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.9		

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。

6. 用法及び用量
通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、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。

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤は、速効型インスリン製剤に比べ、皮下からより速やかに吸収され、血糖降下作用は同等（本剤1モルと速効型インスリン製剤1モルは、同等の血糖降下作用を有する）である。したがって、その作用の発現はより速やかで作用持続の時間が短い（投与後約5時間まで）ので、速効型インスリン製剤（通常食事の30分前に投与）と異なり食直前（15分以内）に投与を行うこと。
〈投与時間〉

	食前
本剤	15分以内
速効型インスリン製剤	30分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。
持続型インスリン製剤を併用している患者では、持続型インスリン製剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となる場合があるので注意すること。［16.1.1、16.8.1参照］

8. 重要な基本的注意
8.1 日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。
〈製剤共通〉
8.1.1 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。
8.1.2 すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
〈カート〉
8.1.3 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〉
8.1.4 本剤の使用にあたっては、必ず添付の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、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［11.1.1参照］
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。

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

［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

授乳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。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

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ので、定期的に検査を行うこと。［17.1.2、17.1.3参照］

9.8 高齢者

用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。一般に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。

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。	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序は不明である。
クロラムフェニコール		機序は不明である。
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピ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		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産生を促し、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	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]	抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン		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薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫（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）、血管神経性浮腫があらわれることがある。

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	蕁麻疹	アレルギー、発疹、そう痒感
代謝異常	高血糖、血糖値上昇	
神経系		治療後神経障害(主に有痛性)
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常
注射部位		局所反応(腫脹、そう痒感、疼痛、硬結、発赤等)[注)]、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
肝臓		肝機能異常
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、両製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。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

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。

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。

16. 薬物動態

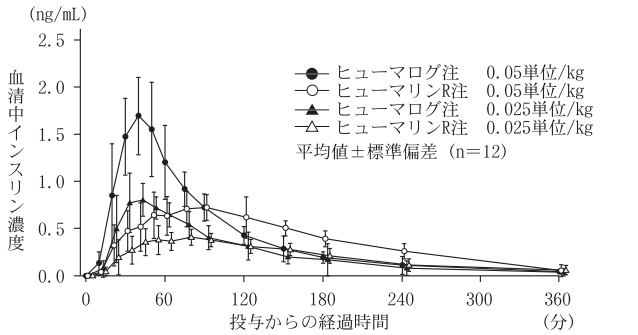
16.1 血中濃度

16.1.1 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与したとき、ヒューマログ注はヒューマリンR注に比べ有意な差をもってC_{max}はより高く、T_{max}、$T_{1/2}$はより速かった。$AUC_{0-\infty}$は両製剤間で差を認めなかった[2)]。[7.参照]

記号	薬剤	投与量(単位/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	$T_{1/2}$ (min)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・min/mL)
—●—	ヒューマログ注	0.05	12	1.78	40.83	43.67	146.61
—○—	ヒューマリンR注	0.05	12	0.80	78.33	108.43	157.32
—▲—	ヒューマログ注	0.025	12	0.87	36.67	52.55	89.38
—△—	ヒューマリンR注	0.025	12	0.48	85.42	96.88	82.91

(平均値)



16.2 吸収

16.2.1 投与部位による吸収速度

外国で健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を腹部、大腿部、上腕部に0.2単位/kg単回皮下投与を行ったところ、腹部、大腿部、上腕部の順に吸収が速く、ヒューマログ注は、投与部位による吸収速度についてヒューマリンR注と同様の傾向を認めた[3)]（外国人データ）。

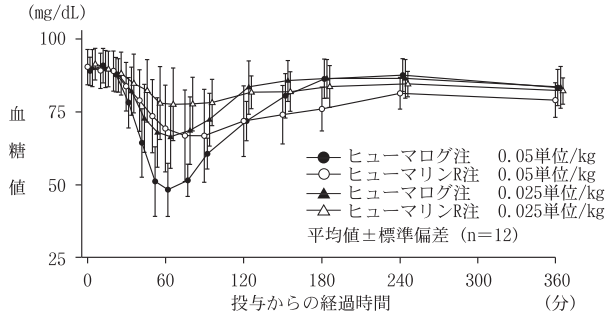
16.8 その他

16.8.1 単回皮下投与後の血糖値

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与したとき、ヒューマログ注の血糖降下作用は、ヒューマリンR注に比し、より速やかで作用は強くその消失も速やかであった。△血糖値のAUC_{0-360}は両製剤間で差を認めなかった[2)]。[7.参照]

記号	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	C_{min} (mg/dL)	C_{max} (mg/dL)	T_{max} (min)	$AUC_{0\text{-}360}$ (mg・min/dL)
—●—	ヒューマログ注	0.05	12	44.83	44.83	61.67	4168.96
—○—	ヒューマリンR注	0.05	12	62.58	28.25	136.25	4998.96
—▲—	ヒューマログ注	0.025	12	63.08	27.17	63.75	2912.08
—△—	ヒューマリンR注	0.025	12	73.50	17.79	110.83	3152.92

C_{min}は血糖値の実測値、その他は△血糖値(投与前値－投与後値)のデータを用いた。(平均値)



16.8.2 食事後の血糖値

外国で1型糖尿病患者において、ヒューマログ注は、ヒューマリンR注に比べて食事後の血糖値を速やかに低下させた[4]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相臨床試験

インスリン製剤で治療中の糖尿病患者を対象として行われた臨床試験におけるヒューマログ注とヒューマリンR注の成績概要は以下のとおりである[5),6)]。症例数はヒューマログ注213例（単独投与27例（2型糖尿病26例、1型糖尿病1例)、基礎インスリン製剤との併用投与186例（2型糖尿病65例、1型糖尿病121例))、ヒューマリンR注213例（単独投与23例（2型糖尿病19例、1型糖尿病4例)、基礎インスリン製剤との併用投与190例（2型糖尿病75例、1型糖尿病115例)）の総計426例である。投与量は血糖コントロールに要する量とした。

ヒューマログ注は食直前、ヒューマリンR注は食事30分前に投与した。1型及び2型糖尿病患者においてヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ12及び24週時にて食後2時間血糖値を有意に低下させた。HbA1c（JDS）値については、ヒューマリンR注に比べ12及び24週時にて非劣性が検証された。また、開始時点から24週時までの間でヒューマログ注で下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた（投与期間に対する一次対比:P=0.0162)。投与量については、ヒューマログ注及びヒューマリンR注ともに開始時からの明らかな変化はなく、薬剤間差は認められなかった。

評価方法	開始時		12週時		24週時	
	ヒューマログ注	ヒューマリンR注	ヒューマログ注	ヒューマリンR注	ヒューマログ注	ヒューマリンR注
食後2時間血糖値(mg/dL)	162.6 (196例)	160.1 (195例)	141.1[注1)] (195例)	166.7 (200例)	141.1[注2)] (197例)	162.9 (202例)
HbA1c(JDS)値(%)	7.53 (207例)	7.51 (206例)	7.61 (203例)	7.54 (204例)	7.52 (203例)	7.57 (204例)

注1) 開始時からの変化量での薬剤間比較(P<0.01)

注2) 開始時からの変化量での薬剤間比較(P<0.05)

ヒューマログ注の単独投与と基礎インスリン製剤との併用投与について、開始時及び24週時のHbA1c（JDS）値は単独投与で7.26%及び7.50%、基礎インスリン製剤との併用投与で7.51%及び7.46%、食後2時間血糖値は単独投与で164.5mg/dL及び168.7mg/dL、基礎インスリン製剤との併用投与で160.3mg/dL及び135.4mg/dLであった。

インスリン治療が患者のQOLに与える影響を調査したところ、食直前に投与可能なヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ有意に患者のQOLを改善した。また糖尿病治療に対する満足度についても、ヒューマログ注において、ヒューマリンR注に比べ有意に改善した[7)]。

安全性評価対象例213例中55例（25.8%）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（46例:21.6%)、低血糖（6例:2.8%）であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例213例中22例（10.3%）で、主なものはAST上昇（208例中6例:2.9%)、ALT上昇（208例中6例:2.9%)、γ-GTP上昇（208例中4例:1.9%)、ALP上昇（207例中3例:1.4%)、中性脂肪上昇（208例中3例:1.4%）であった。

24週の比較試験終了後、ヒューマログ注群の被験者に更に24週（計48週）にわたってヒューマログ注投与を継続し長期安全性を検討した。安全性評価対象例181例中56例（30.9%）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（48例:26.5%)、低血糖（8例:4.4%）であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例181例中28例（15.5%）で、主なものはAST上昇（180例中7例:3.9%)、ALP上昇（178例中6例:3.4%)、ALT上昇（180例中6例:3.3%)、好酸球上昇（165例中3例:1.8%)、白血球数上昇（173例中3例:1.7%)、LDH上昇（178例中3例:1.7%)、中性脂肪上昇（180例中3例:1.7%）であった。

試験期間を通じてインスリン抗体、インスリンリスプロ抗体、インスリン- インスリンリスプロ交差抗体の上昇は認められなかった[8)]。

17.1.2 国内第III相臨床試験（小児）

3～16歳の1型糖尿病患者43例に、ヒューマログ注を食直前投与した24週間の臨床試験において、食後血糖コントロールの有意な改善が認められ、安全性は成人と変わらなかった[9)]。

安全性評価対象例43例中7例（16.3%）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（5例:11.6%)、高血糖（2例:4.7%）であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例43例中2例（4.7%）で、リンパ球上昇（36例中1例:2.8%)、中性脂肪上昇（42例中1例:2.4%）であった。[9.7参照]

17.1.3 外国第III相臨床試験（小児）

外国で3～11歳の1型糖尿病患者60例を対象に行った臨床試験（インスリンR製剤対照、9ヵ月のクロスオーバー試験）及び9～19歳の糖尿病患者463例を対象に行った臨床試験（インスリンR製剤対照、8ヵ月のクロスオーバー試験）では、ヒューマログ注の食直前投与により、インスリンR製剤食前投与と比較して良好な血糖コントロールが得られ、安全性において差は認められなかった。[9.7参照]

17.1.4 外国臨床試験併合解析

外国でヒューマログ注使用時において、低血糖全般、夜間低血糖及び重症低血糖の発現頻度が、ヒューマリンR注使用時と比較して有意に低下することが認められた[10)～12)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インスリンリスプロは製剤中では六量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離するため、皮下から血中への移行が速い[13)]。その血中移行後、生体内における本剤を含むあらゆるインスリン製剤の主薬理作用は、グルコース代謝調節である。また、インスリン製剤は生体内組織での蛋白同化作用と抗異化作用を示す。筋肉と脳以外の臓器において、インスリン製剤は速やかなグルコース/アミノ酸細胞内輸送を引き起こし、同化作用を促進し、蛋白異化作用を阻害する。肝臓において、インスリン製剤はグルコース取り込みとグリコーゲン貯蔵を促進し、糖新生を阻害し、過剰なグルコースの脂肪への変換を促進する。

18.2 血糖降下作用

インスリンリスプロ1モルは、ヒトインスリン1モルと同等の活性をもつ[14),15)]。

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与した結果、両剤ともに血糖降下作用が認められた[2)]。

18.3 グリコヘモグロビン（HbA1c）に対する作用

外国の長期試験で、基礎インスリンも含む投与量の適切な調整を行えば有意にHbA1cの改善が可能であること[16),17)]、1型糖尿病患者30例を対象に持続皮下注入ポンプにてヒューマログ注を3ヵ月間投与した場合、ヒューマリンR注を投与したときに比べ有意にHbA1cを低下させることが示された。また国内においてもヒューマログ注で、開始時点からHbA1cの下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた[5)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

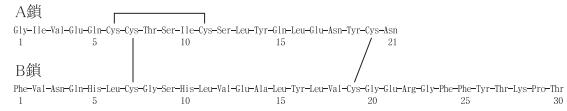
一般的名称:インスリン リスプロ（遺伝子組換え）[Insulin Lispro(Genetical Recombination)] [JAN]

分　子　式:$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

分　子　量:5807.57

性　　状:白色の粉末である。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。吸湿性である。

化学構造式:



等　電　点:約5.6

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℃で冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後は30℃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。

22. 包装

〈ヒューマログ注カート〉

3mL［2カートリッジ］

〈ヒューマログ注ミリオペン〉

3mL［2キット］

〈ヒューマログ注ミリオペンHD〉

3mL［2キット］

23. 主要文献

1) Herings RMC, et al.: Lancet. 1995; 345: 1195-1198
2) 浦江明憲 他: 臨床医薬. 2000; 16(11): 1601-1611
3) Edith W, et al.: Diabetes Care. 1996; 19(12): 1437-1440
4) Heinemann L, et al.: Diabetic Medicine. 1996; 13: 625-629
5) 葛谷健 他: 臨床医薬. 2000; 16(11): 1613-1630
6) 社内資料: ヒューマログ注の単独投与と基礎インスリン製剤との併用投与データ
7) 石井均 他: 臨床医薬. 2000; 16(11): 1631-1648
8) 葛谷健 他: 臨床医薬. 2000; 16(11): 1649-1664
9) 松浦信夫 他: 臨床医薬. 2000; 16(11): 1665-1676
10) Anderson JH, et al.: Diabetes. 1997; 46: 265-270
11) Anderson JH, et al.: Arch. Intern. Med. 1997; 157: 1249-1255
12) Brunelle RL, et al.: Diabetes Care. 1998; 21(10): 1726-1731
13) 中澤隆弘 他: 日本臨床. 1997; 55, 糖尿病(2): 293-297
14) Slieker LJ, et al.: Diabetologia. 1997; 40: S54-S61
15) Radziuk JM, et al.: Diabetes. 1997; 46: 548-556

16) Ebeling P, et al.: Diabetes Care. 1997; 20(8): 1287-1289
17) Jansson PA, et al.: Diab. Nutr. Metab. 1998; 11: 194-199

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Ⓡ:登録商標

Lilly

2020年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87 2492

貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:3年

抗糖尿病剤
インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）注射液

ヒューマログ® 注100単位/mL

Humalog® Injection

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

承認番号	22000AMX02118
販売開始	2001年8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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ヒューマログ注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	160mg
	m-クレゾール	31.5mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	18.8mg
	酸化亜鉛	適量
	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	ヒューマログ注100単位/mL
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)
pH	7.0～7.8
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.9

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。

6. 用法及び用量

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。
投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、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. 用法及び用量に関連する注意

本剤は、速効型インスリン製剤に比べ、皮下からより速やかに吸収され、血糖降下作用は同等（本剤1モルと速効型インスリン製剤1モルは、同等の血糖降下作用を有する）である。したがって、その作用の発現はより速やかで作用持続の時間が短い（投与後約5時間まで）ので、速効型インスリン製剤（通常食事の30分前に投与）と異なり食直前（15分以内）に投与を行うこと。

〈投与時間〉

	食前
本剤	15分以内
速効型インスリン製剤	30分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。
持続型インスリン製剤を併用している患者では、持続型インスリン製剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となる場合があるので注意すること。［16.1.1、16.8.1参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。
8.2 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。
8.3 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［11.1.1参照］
8.4 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］
8.5 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。
8.6 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。

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
［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

授乳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。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

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ので、定期的に検査を行うこと。[17.1.2、17.1.3参照]

9.8 高齢者

用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。一般に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。
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。
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピ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産生を促し、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。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	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薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.3、8.4、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫（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）、血管神経性浮腫があらわれることがある。

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	蕁麻疹	アレルギー、発疹、そう痒感
代謝異常	高血糖、血糖値上昇	
神経系		治療後神経障害(主に有痛性)
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常
注射部位		局所反応(腫脹、そう痒感、疼痛、硬結、発赤等)注)、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
肝臓		肝機能異常
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 本剤はヒューマリンN注と混注できる。混合に際しては各製剤の1mL当たりのインスリン含有単位に注意し、混合後、直ちに皮下注射する。なお、異なるインスリン製剤の混合に際しては、各製剤に付された注意を守ること。

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。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

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。

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。

16. 薬物動態

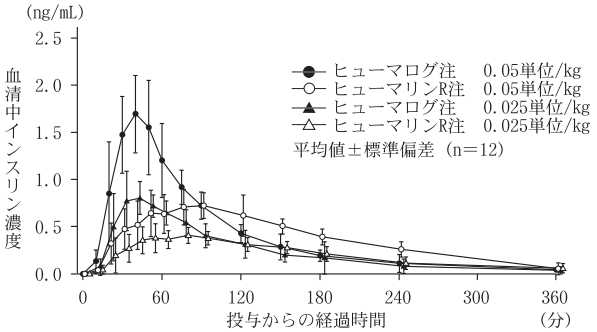
16.1 血中濃度

16.1.1 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与したとき、ヒューマログ注はヒューマリンR注に比べ有意な差をもってC_{max}はより高く、T_{max}、$T_{1/2}$はより速かった。$AUC_{0-\infty}$は両製剤間で差を認めなかった[2)]。[7.参照]

記号	薬剤	投与量(単位/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	$T_{1/2}$ (min)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・min/mL)
—●—	ヒューマログ注	0.05	12	1.78	40.83	43.67	146.61
—○—	ヒューマリンR注	0.05	12	0.80	78.33	108.43	157.32
—▲—	ヒューマログ注	0.025	12	0.87	36.67	52.55	89.38
—△—	ヒューマリンR注	0.025	12	0.48	85.42	96.88	82.91

(平均値)



なお、外国で健康成人男子18例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.1単位/kg及び0.2単位/kgを単回静脈内投与注) した結果、ヒューマログ注の血清中インスリン濃度の推移はヒューマリンR注とほぼ同様であった（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は皮下及び持続皮下注入ポンプによる投与である。

16.2 吸収

16.2.1 投与部位による吸収速度

外国で健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を腹部、大腿部、上腕部に0.2単位/kg単回皮下投与を行ったところ、腹部、大腿部、上腕部の順に吸収が速く、ヒューマログ注は、投与部位による吸収速度についてヒューマリンR注と同様の傾向を認めた[3)]（外国人データ）。

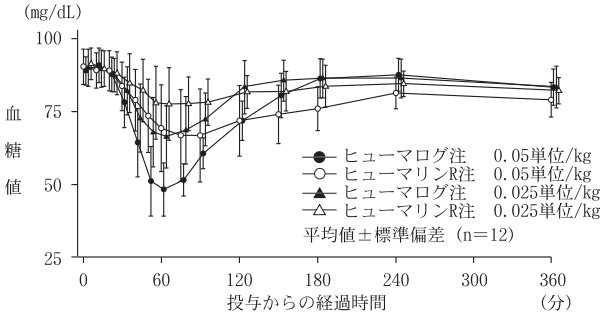
16.8 その他

16.8.1 単回皮下投与後の血糖値

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与したとき、ヒューマログ注の血糖降下作用は、ヒューマリンR注に比し、より速やかで作用は強くその消失も速やかであった。△血糖値のAUC_{0-360}は両製剤間で差を認めなかった[2)]。[7.参照]

記号	薬剤	投与量(単位/kg)	n	C_{min} (mg/dL)	C_{max} (mg/dL)	T_{max} (min)	AUC_{0-360} (mg・min/dL)
—●—	ヒューマログ注	0.05	12	44.83	44.83	61.67	4168.96
—○—	ヒューマリンR注	0.05	12	62.58	28.25	136.25	4998.96
—▲—	ヒューマログ注	0.025	12	63.08	27.17	63.75	2912.08
—△—	ヒューマリンR注	0.025	12	73.50	17.79	110.83	3152.92

C_{min}は血糖値の実測値、その他は△血糖値(投与前値－投与後値)のデータを用いた。(平均値)



16.8.2 食事後の血糖値

外国で1型糖尿病患者において、ヒューマログ注は、ヒューマリンR注に比べて食事後の血糖値を速やかに低下させた[4)]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相臨床試験

糖尿病患者を対象として行われた臨床試験におけるヒューマログ注とヒューマリンR注の成績概要は以下のとおりである[5)]。症例数はヒューマログ注213例、ヒューマリンR注213例の総計426例である。投与量は血糖コントロールに要する量とした。

ヒューマログ注は食直前、ヒューマリンR注は食事30分前に投与した。1型及び2型糖尿病患者においてヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ12及び24週時にて食後2時間血糖値を有意に低下させた。HbA1c（JDS）値については、ヒューマリンR注に比べ12及び24週時にて非劣性が検証された。また、開始時点から24週時までの間でヒューマログ注で下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた（投与期間に対する一次対比:P=0.0162）。投与量については、ヒューマログ注及びヒューマリンR注ともに開始時からの明らかな変化はなく、薬剤間差は認められなかった。

評価方法	開始時		12週時		24週時	
	ヒューマログ注	ヒューマリンR注	ヒューマログ注	ヒューマリンR注	ヒューマログ注	ヒューマリンR注
食後2時間血糖値(mg/dL)	162.6 (196例)	160.1 (195例)	141.1注1) (195例)	166.7 (200例)	141.1注2) (197例)	162.9 (202例)
HbA1c(JDS)値(%)	7.53 (207例)	7.51 (206例)	7.61 (203例)	7.54 (204例)	7.52 (203例)	7.57 (204例)

注1) 開始時からの変化量での薬剤間比較(P<0.01)
注2) 開始時からの変化量での薬剤間比較(P<0.05)

インスリン治療が患者のQOLに与える影響を調査したところ、食直前に投与可能なヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ有意に患者のQOLを改善した。また糖尿病治療に対する満足度についても、ヒューマログ注において、ヒューマリンR注に比べ有意

に改善した[6]。

安全性評価対象例213例中55例（25.8%）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（46例:21.6%）、低血糖（6例:2.8%）であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例213例中22例（10.3%）で、主なものはAST上昇（208例中6例:2.9%）、ALT上昇（208例中6例:2.9%）、γ-GTP上昇（208例中4例:1.9%）、ALP上昇（207例中3例:1.4%）、中性脂肪上昇（208例中3例:1.4%）であった。

24週の比較試験終了後、ヒューマログ注群の被験者に更に24週（計48週）にわたってヒューマログ注投与を継続し長期安全性を検討した。安全性評価対象例181例中56例（30.9%）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（48例:26.5%）、低血糖（8例:4.4%）であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例181例中28例（15.5%）で、主なものはAST上昇（180例中7例:3.9%）、ALP上昇（178例中6例:3.4%）、ALT上昇（180例中6例:3.3%）、好酸球上昇（165例中3例:1.8%）、白血球数上昇（173例中3例:1.7%）、LDH上昇（178例中3例:1.7%）、中性脂肪上昇（180例中3例:1.7%）であった。

試験期間を通じてインスリン抗体、インスリンリスプロ抗体、インスリン- インスリンリスプロ交差抗体の上昇は認められなかった[7]。

17.1.2 国内第III相臨床試験（小児）

3～16歳の1型糖尿病患者43例に、ヒューマログ注を食直前投与した24週間の臨床試験において、食後血糖コントロールの有意な改善が認められ、安全性は成人と変わらなかった[8]。

安全性評価対象例43例中7例（16.3%）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（5例:11.6%）、高血糖（2例:4.7%）であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例43例中2例（4.7%）で、リンパ球上昇（36例中1例:2.8%）、中性脂肪上昇（42例中1例:2.4%）であった。[9.7参照]

17.1.3 外国第III相臨床試験（小児）

外国で3～11歳の1型糖尿病患者60例を対象に行った臨床試験（インスリンR製剤対照、9ヵ月のクロスオーバー試験）及び9～19歳の糖尿病患者463例を対象に行った臨床試験（インスリンR製剤対照、8ヵ月のクロスオーバー試験）では、ヒューマログ注の食直前投与により、インスリンR製剤食前投与と比較して良好な血糖コントロールが得られ、安全性において差は認められなかった。[9.7参照]

17.1.4 持続皮下注入ポンプ投与による外国第III相臨床試験

外国でヒューマログ注を持続皮下注入ポンプにて投与した場合、従来のヒューマリンR注と比較してHbA1c[注3)]値（平均値:ヒューマログ注;7.66%、ヒューマリンR注;8.00%（P=0.0041））及び朝食後1時間血糖値（平均値:ヒューマログ注;152mg/dL、ヒューマリンR注;177mg/dL（P=0.0498））の有意な低下が認められ、血糖コントロールが改善することが示された。安全性において差は認められなかった。

注3）本試験で測定されたHbA1c値は、NGSP値として標準化される前に測定された値である。

17.1.5 外国臨床試験併合解析

外国でヒューマログ注使用時において、低血糖全般、夜間低血糖及び重症低血糖の発現頻度が、ヒューマリンR注使用時と比較して有意に低下することが認められた[9)～11)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インスリンリスプロは製剤中では六量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離するため、皮下から血中への移行が速い[12)]。その血中移行後、生体内における本剤を含むあらゆるインスリン製剤の主薬理作用は、グルコース代謝調節である。また、インスリン製剤は生体内組織での蛋白同化作用と抗異化作用を示す。筋肉と脳以外の臓器において、インスリン製剤は速やかなグルコース/アミノ酸細胞内輸送を引き起こし、同化作用を促進し、蛋白異化作用を阻害する。肝臓において、インスリン製剤はグルコース取り込みとグリコーゲン貯蔵を促進し、糖新生を阻害し、過剰なグルコースの脂肪への変換を促進する。

18.2 血糖降下作用

インスリンリスプロ1モルは、ヒトインスリン1モルと同等の活性をもつ[13),14)]。

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与した結果、両剤ともに血糖降下作用が認められた[2)]。

18.3 グリコヘモグロビン（HbA1c）に対する作用

外国の長期試験で、基礎インスリンも含む投与量の適切な調整を行えば有意にHbA1cの改善が可能であること[15),16)]、1型糖尿病患者30例を対象に持続皮下注入ポンプにてヒューマログ注を3ヵ月間投与した場合、ヒューマリンR注を投与したときに比べ有意にHbA1cを低下させることが示された。また国内においてもヒューマログ注で、開始時点からHbA1cの下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた[5)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

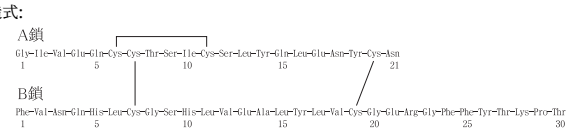
一般的名称:インスリン リスプロ（遺伝子組換え）[Insulin Lispro(Genetical Recombination)]［JAN］

分　子　式:$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

分　子　量:5807.57

性　　状:白色の粉末である。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。吸湿性である。

化学構造式:



等　電　点:約5.6

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、遮光して2～8℃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℃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。

22. 包装

10mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）Herings RMC, et al.: Lancet. 1995; 345: 1195-1198
2）浦江明憲 他: 臨床医薬. 2000; 16(11): 1601-1611
3）Edith W, et al.: Diabetes Care. 1996; 19(12): 1437-1440
4）Heinemann L, et al.: Diabetic Medicine. 1996; 13: 625-629
5）葛谷健 他: 臨床医薬. 2000; 16(11): 1613-1630
6）石井均 他: 臨床医薬. 2000; 16(11): 1631-1648
7）葛谷健 他: 臨床医薬. 2000; 16(11): 1649-1664
8）松浦信夫 他: 臨床医薬. 2000; 16(11): 1665-1676
9）Anderson JH, et al.: Diabetes. 1997; 46: 265-270
10）Anderson JH, et al.: Arch. Intern. Med. 1997; 157: 1249-1255
11）Brunelle RL, et al.: Diabetes Care. 1998; 21(10): 1726-1731
12）中澤隆弘 他: 日本臨床. 1997; 55, 糖尿病(2): 293-297
13）Slieker LJ, et al.: Diabetologia. 1997; 40: S54-S61
14）Radziuk JM, et al.: Diabetes. 1997; 46: 548-556
15）Ebeling P, et al.: Diabetes Care. 1997; 20(8): 1287-1289
16）Jansson PA, et al.: Diab. Nutr. Metab. 1998; 11: 194-199

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

日本標準商品分類番号	872492

承認番号	22000AMX02123000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2001年12月
再審査結果	2010年12月

** 2018年8月改訂(第12版)
* 2013年11月改訂

novo nordisk®

劇薬
処方箋医薬品注)

ノボラピッド®注 ペンフィル®

NovoRapid® Penfill®

超速効型インスリンアナログ注射液

貯　　法：凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。
使用期限：外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

1カートリッジ中

容量		3mL
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)		300単位注1)
添加物	酸化亜鉛	58.8μg注2)
	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	48mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	3.75mg
	塩化ナトリウム	1.74mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別(カラー帯の色)		オレンジ
** 剤形・性状		注射剤 無色澄明の液である。微細な沈殿物をわずかに認めることがある。
pH		7.20~7.60

注1) 1単位は6nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。
注2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。
通常、成人では、初期は1回2~20単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4~100単位である。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(1) 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため、食直前に投与すること(**【薬物動態】**の項参照)。
(2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) インスリン需要の変動が激しい患者
　1) 手術、外傷、感染症等の患者
　2) 妊婦(「**6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与**」の項参照)
(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
　1) 重篤な肝又は腎機能障害
　2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
　3) 下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害
　4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
　5) 激しい筋肉運動
　6) 過度のアルコール摂取者
　7) 高齢者(「**5. 高齢者への投与**」の項参照)
　8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「**3. 相互作用**」の項参照)
(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

2. 重要な基本的注意
* (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、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使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
(2) 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) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「**4. 副作用**」の項参照)。
(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。
(5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
(6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
(7) 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) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

[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 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(「**4. 副作用**」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	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(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)。 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		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「**4. 副作用**」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
* ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例178例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が78例573件(発現症例率43.8%)認められた。このうち主なものは低血糖で、61例417件(発現症例率34.3%)であった(承認時)。

製造販売後調査において、総症例2030例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が616例3039件(発現症例率30.3%)認められた。主なものは低血糖症578例(28.5%)、低血糖昏睡23例(1.13%)、低血糖痙攣6例(0.27%)であった(再審査終了時)。

(1)重大な副作用

1)**低血糖**(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、知覚異常、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。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、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性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通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。
経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。
低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2)**アナフィラキシーショック**(頻度不明)(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、**血管神経性浮腫**(頻度不明)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し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

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

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では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ので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与
本剤の妊婦への使用経験は少ない。
妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳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。

7. 小児等への投与
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ので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与
(1) 徴候・症状
低血糖が起こることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項(3)及び「**4. 副作用**」の項参照)。
(2) 処置
低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「**4. 副作用**」の項参照)。

9. 適用上の注意
(1) 投与時
1) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。
[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

＊(2) 保存時
使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。
(3) 投与経路
静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。
(4) 投与部位
皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。
＊(5) その他
1) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
2) インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。
3) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
4) 1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意
(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]。
(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。

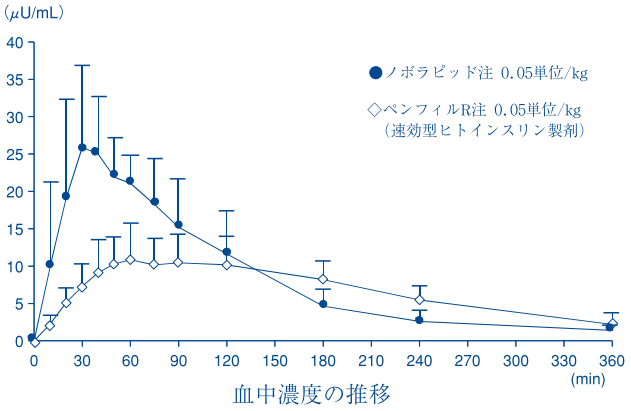
【薬物動態】
健康成人男子12例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.05単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(ΔIRI;ノボラピッド注投与時はインスリン アスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータ及びΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示す。

1. 皮下注射後の血中濃度[2]
ノボラピッド注投与後のΔIRIのC_{max}は速効型ヒトインスリン投与後の約2倍であり、T_{max}は約1/2であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

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

(平均±SD)



血中濃度の推移

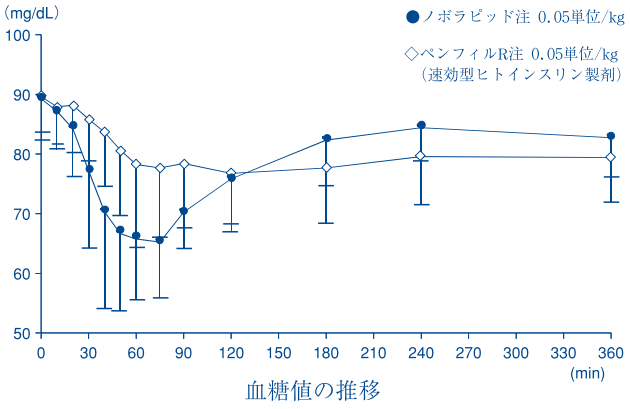
2. 皮下注射後の血糖値[3]

ノボラピッド注の投与により、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量(Δ血糖値のC_{max})は速効型ヒトインスリンに比較して大きいことが示された。

Δ血糖値の薬力学的パラメータ

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

(平均±SD)



血糖値の推移

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
10~20分	1~3時間	3~5時間

【臨床成績】

1. 国内試験[4]

Basal-Bolus療法を実施中のインスリン依存型糖尿病患者を対象とした比較試験(ノボラピッド注群:143例、速効型ヒトインスリン群:62例)において、ノボラピッド注の24週間の食直前投与によりHbA1cは投与開始時7.91%、投与終了時7.76%と低下が認められたが、速効型ヒトインスリン群(以下対照群)ではそれぞれ7.97%及び8.00%とほぼ同様の値を示した。HbA1cの変化量(投与終了時-投与開始時)を両群で比較した結果、本剤の対照群に対する非劣性が示された。また、食後90分血糖値の変化量については、本剤投与群では対照群に比較して有意な低下が認められた(本剤投与群:投与開始時205mg/dL、投与終了時156mg/dL)。インスリン投与量の変化量(投与終了時-前治療期)は、本剤投与群で高値を示したが、投与量の増加により低血糖症状の発現が増加することはなく、速効型ヒトインスリンで得られた血糖コントロールが維持された。抗体産生については、特記すべき変動は認められなかった。

2. 海外試験[5][6]

1型糖尿病患者を対象に、Basal-Bolus療法においてノボラピッド注を毎食直前に6ヵ月間あるいは12ヵ月間皮下注射した比較試験(ノボラピッド注投与計1,303例)において、ノボラピッド注の投与によりHbA1cの改善が認められ、良好な血糖コントロールが得られた。また、低血糖発現リスクは増加することはなく、第三者の処置あるいはグルカゴン又はグルコース投与を要した夜間における低血糖の発現は、速効型ヒトインスリン群より低頻度であった。抗体産生について検討した結果、投与開始後3ヵ月にヒトインスリン-インスリン アスパルト交叉抗体の上昇が認められたが、その後抗体価は減少し、投与開始後12ヵ月にはほぼ前値に復し、抗体の上昇は血糖コントロール及びインスリン投与量に影響を及ぼすことはなかった。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

正常ブタに皮下投与したとき、血漿中インスリン濃度は速やかに上昇し[7]、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した。

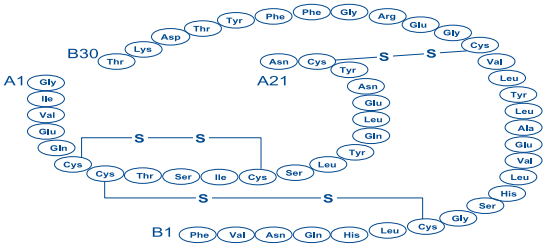
2. 作用機序

インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し[8][9][10]、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Insulin Aspart (Genetical Recombination) [命名法: JAN]
分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$
分子量: 5825.54
構造式:



**性状: 白色の粉末である。
水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。吸湿性である。

【包 装】

1カートリッジ 3mL(100単位/mL): 2本、5本

【主要文献】

1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
2) Kaku, K. et al.: Diabetes Res Clin Pract, **49**, 119 (2000)
3) 健常成人男子を対象とした絶食下単回投与試験(海外)(社内資料)
4) 岩本 安彦 ほか: 糖尿病, **44**, 799 (2001)
5) Raskin, P. et al.: Diabetes Care, **23**, 583 (2000)
6) Home, P.D. et al.: Diabet Med, **17**, 762 (2000)
7) 正常ブタにおける血糖降下作用(社内資料)
8) Drejer, K. et al.: Diabetes, **40**, 1488 (1991)
9) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, **8**, 259 (1992)
10) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, **315**, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

ノボラピッド®、NovoRapid®、ペンフィル®、Penfill®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

novo nordisk®

日本標準商品分類番号 872492

製剤	承認番号	薬価収載	販売開始	再審査結果
ノボラピッド注 フレックスタッチ	22500AMX00848000	2013年6月	2013年9月	-
ノボラピッド注 フレックスペン	22000AMX02124000	2008年12月	2002年4月	2010年12月
ノボラピッド注 イノレット	22100AMX00429000	2009年9月	2009年9月	2010年12月

** 2018年8月改訂(第13版)
* 2013年11月改訂

劇薬
処方箋医薬品注)

ノボラピッド®注 フレックスタッチ® NovoRapid® FlexTouch®
ノボラピッド®注 フレックスペン® NovoRapid® FlexPen®
ノボラピッド®注 イノレット® NovoRapid® InnoLet®

超速効型インスリンアナログ注射液

貯　　法：凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。
使用期限：外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

1筒(3mL)

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)		300単位注1)
添加物	酸化亜鉛	58.8μg注2)
	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	48mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	3.75mg
	塩化ナトリウム	1.74mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別(注入ボタン)	色	オレンジ
	刻み	
** 剤形・性状	注射剤 無色澄明の液である。微細な沈殿物をわずかに認めることがある。	
pH	7.20~7.60	

注1) 1単位は6nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。
注2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。
通常、成人では、初期は1回2~20単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4~100単位である。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(1) 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため、食直前に投与すること(**【薬物動態】**の項参照)。
(2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) インスリン需要の変動が激しい患者
1) 手術、外傷、感染症等の患者
2) 妊婦(「**6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与**」の項参照)
(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1) 重篤な肝又は腎機能障害
2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
3) 下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害
4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
5) 激しい筋肉運動
6) 過度のアルコール摂取者
7) 高齢者(「**5. 高齢者への投与**」の項参照)
8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「**3. 相互作用**」の項参照)
(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

2. 重要な基本的注意
* (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
(2) 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) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「**4. 副作用**」の項参照)。
(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。
(5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
(6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
(7) 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) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

[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 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(「**4. 副作用**」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	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(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)。 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		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「**4. 副作用**」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例178例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が78例573件(発現症例率43.8%)認められた。このうち主なものは低血糖で、61例417件(発現症例率34.3%)であった(承認時)。

製造販売後調査において、総症例2030例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が616例3039件(発現症例率30.3%)認められた。主なものは低血糖症578例(28.5%)、低血糖昏睡23例(1.13%)、低血糖痙攣6例(0.27%)であった(再審査終了時)。

(1)重大な副作用

1)低血糖(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、知覚異常、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。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、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性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通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2)**アナフィラキシーショック**(頻度不明)(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、**血管神経性浮腫**(頻度不明)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し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では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ので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊婦への使用経験は少ない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳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。

7. 小児等への投与

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ので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項(3)及び「**4. 副作用**」の項参照)。

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「**4. 副作用**」の項参照)。

9. 適用上の注意

＊(1) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

(2) 投与経路

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

(3) 投与部位

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

＊(4) その他

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

[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]

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

3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

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

5) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

6) 1本のフレックスタッチ、フレックスペン及びイノレットを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

(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]。

(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。

【薬物動態】

健康成人男子12例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.05単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(ΔIRI;ノボラピッド注投与時はインスリン アスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータ及びΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示す。

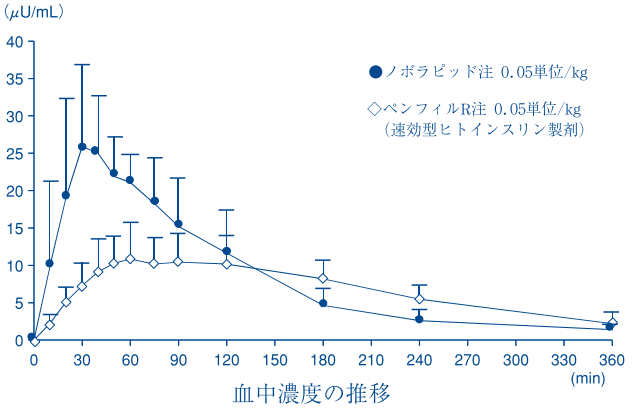
1. 皮下注射後の血中濃度[2]

ノボラピッド注投与後のΔIRIのC_{max}は速効型ヒトインスリン投与後の約2倍であり、T_{max}は約1/2であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

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

(平均±SD)



血中濃度の推移

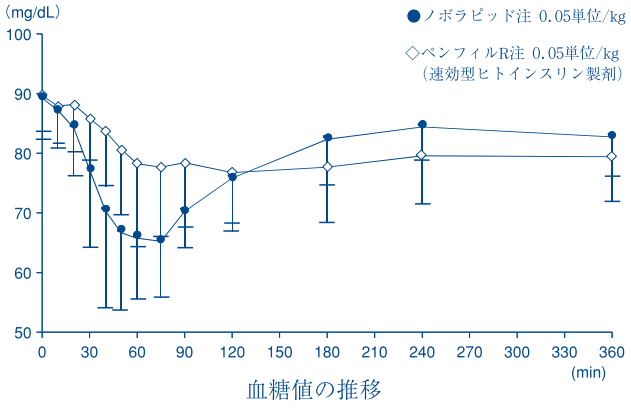
2. 皮下注射後の血糖値[3]

ノボラピッド注の投与により、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量(Δ血糖値のC_{max})は速効型ヒトインスリンに比較して大きいことが示された。

Δ血糖値の薬力学的パラメータ

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

(平均±SD)



血糖値の推移

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
10~20分	1~3時間	3~5時間

【臨床成績】

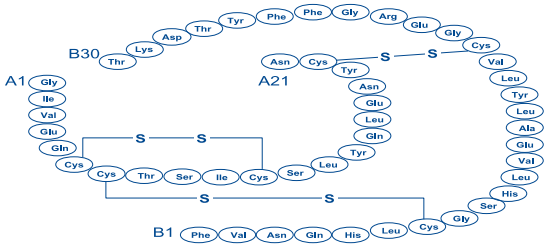
1. **国内試験**[4)]
Basal-Bolus療法を実施中のインスリン依存型糖尿病患者を対象とした比較試験(ノボラピッド注群:143例、速効型ヒトインスリン群:62例)において、ノボラピッド注の24週間の食直前投与によりHbA1cは投与開始時7.91%、投与終了時7.76%と低下が認められたが、速効型ヒトインスリン群(以下対照群)ではそれぞれ7.97%及び8.00%とほぼ同様の値を示した。HbA1cの変化量(投与終了時-投与開始時)を両群で比較した結果、本剤の対照群に対する非劣性が示された。また、食後90分血糖値の変化量については、本剤投与群では対照群に比較して有意な低下が認められた(本剤投与群:投与開始時205mg/dL、投与終了時156mg/dL)。インスリン投与量の変化量(投与終了時-前治療期)は、本剤投与群で高値を示したが、投与量の増加により低血糖症状の発現が増加することはなく、速効型ヒトインスリンで得られた血糖コントロールが維持された。抗体産生については、特記すべき変動は認められなかった。
2. **海外試験**[5)6)]
1型糖尿病患者を対象に、Basal-Bolus療法においてノボラピッド注を毎食直前に6ヵ月間あるいは12ヵ月間皮下注射した比較試験(ノボラピッド注投与計1,303例)において、ノボラピッド注の投与によりHbA1cの改善が認められ、良好な血糖コントロールが得られた。また、低血糖発現リスクは増加することはなく、第三者の処置あるいはグルカゴン又はグルコース投与を要した夜間における低血糖の発現は、速効型ヒトインスリン群より低頻度であった。抗体産生について検討した結果、投与開始後3ヵ月にヒトインスリン-インスリン アスパルト交叉抗体の上昇が認められたが、その後抗体価は減少し、投与開始後12ヵ月にはほぼ前値に復し、抗体の上昇は血糖コントロール及びインスリン投与量に影響を及ぼすことはなかった。

【薬効薬理】

1. **血糖降下作用**
正常ブタに皮下投与したとき、血漿中インスリン濃度は速やかに上昇し[7)]、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した。
2. **作用機序**
インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し[8)9)10)]、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。
(1) 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
(2) 肝臓における糖新生の抑制
(3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
(4) 肝臓における解糖系の促進
(5) 脂肪組織における脂肪合成促進

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン アスパルト(遺伝子組換え)　[命名法: JAN]
Insulin Aspart (Genetical Recombination)　[命名法: JAN]
分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$
分子量: 5825.54
構造式:



**性状: 白色の粉末である。
水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。吸湿性である。

【包　装】

1筒 3mL(100単位/mL)
ノボラピッド注 フレックスタッチ: 2本
ノボラピッド注 フレックスペン: 2本、5本
ノボラピッド注 イノレット: 2本

【主要文献】

1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
2) Kaku, K. et al.: Diabetes Res Clin Pract, **49**, 119 (2000)
3) 健常成人男子を対象とした絶食下単回投与試験(海外)(社内資料)
4) 岩本 安彦 ほか: 糖尿病, **44**, 799 (2001)
5) Raskin, P. et al.: Diabetes Care, **23**, 583 (2000)
6) Home, P.D. et al.: Diabet Med, **17**, 762 (2000)
7) 正常ブタにおける血糖降下作用(社内資料)
8) Drejer, K. et al.: Diabetes, **40**, 1488 (1991)
9) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, **8**, 259 (1992)
10) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, **315**, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

ノボラピッド®、NovoRapid®、フレックスタッチ®、FlexTouch®、フレックスペン®、FlexPen®、イノレット®、InnoLet®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

製造販売元　ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

日本標準商品分類番号	872492

承認番号	22000AMX02125000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2001年12月
再審査結果	2010年12月

＊＊ 2018年8月改訂(第12版)
＊ 2013年11月改訂

劇薬
処方箋医薬品注)

ノボラピッド®注 100単位/mL

NovoRapid®100 U/mL

超速効型インスリンアナログ注射液

貯　　法：凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。
使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

1バイアル(10mL)中

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)		1000単位注1)
添加物	酸化亜鉛	196μg注2)
	フェノール	15.0mg
	m-クレゾール	17.2mg
	濃グリセリン	160mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	12.5mg
	塩化ナトリウム	5.8mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
＊＊ 剤形・性状		注射剤 無色澄明の液である。微細な沈殿物をわずかに認めることがある。
pH		7.20~7.60

注1) 1単位は6nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。
注2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

通常、成人では、初期は1回2~20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4~100単位である。
必要に応じ静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(1) 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため、食直前に投与すること(**【薬物動態】**の項参照)。
(2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
(3) 静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射は、医師等の管理下で行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) インスリン需要の変動が激しい患者
　1) 手術、外傷、感染症等の患者
　2) 妊婦(「**6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与**」の項参照)
(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
　1) 重篤な肝又は腎機能障害
　2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
　3) 下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害
　4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
　5) 激しい筋肉運動
　6) 過度のアルコール摂取者
　7) 高齢者(「**5. 高齢者への投与**」の項参照)
　8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「**3. 相互作用**」の項参照)
(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

2. 重要な基本的注意
＊(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、器具(針等)の安全な廃棄方法について十分指導すること。
(2) 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) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「**4. 副作用**」の項参照)。
(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。
(5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
(6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
(7) 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) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

8-0902-09-002-6

3. 相互作用

[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 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(「**4. 副作用**」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	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(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)。 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		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「**4. 副作用**」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例178例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が78例573件(発現症例率43.8%)認められた。このうち主なものは低血糖で、61例417件(発現症例率34.3%)であった(承認時)。製造販売後調査において、総症例2030例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が616例3039件(発現症例率30.3%)認められた。主なものは低血糖症578例(28.5%)、低血糖昏睡23例(1.13%)、低血糖痙攣6例(0.27%)であった(再審査終了時)。

(1)重大な副作用

1)**低血糖**(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、知覚異常、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。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、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性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通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2)**アナフィラキシーショック**(頻度不明)(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、**血管神経性浮腫**(頻度不明)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し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では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ので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊婦への使用経験は少ない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳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。

7. 小児等への投与

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ので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項(3)及び「**4. 副作用**」の項参照)。

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「**4. 副作用**」の項参照)。

9. 適用上の注意

(1) 調製時・調製方法

1) 本剤はリン酸緩衝液を含む製剤である。

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

2) 本剤を生理食塩水、5%ブドウ糖溶液または10%ブドウ糖溶液に塩化カリウム40mmol/Lを加えた溶液に混合し、0.05単位/mLから1.0単位/mLの範囲の濃度に調製し、ポリエチレン製の容器中で放置したとき、24時間後までは安定である。

インスリン製剤は混合した直後に容器への吸着が起きるので、持続静脈内注入は血糖値を観察しながら行うこと。

＊(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

(3) 投与部位

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

(4) その他

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

10. その他の注意

(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]。

(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。

【薬物動態】

健康成人男子12例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.05単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(ΔIRI;ノボラピッド注投与時はインスリン アスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータ及びΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示す。

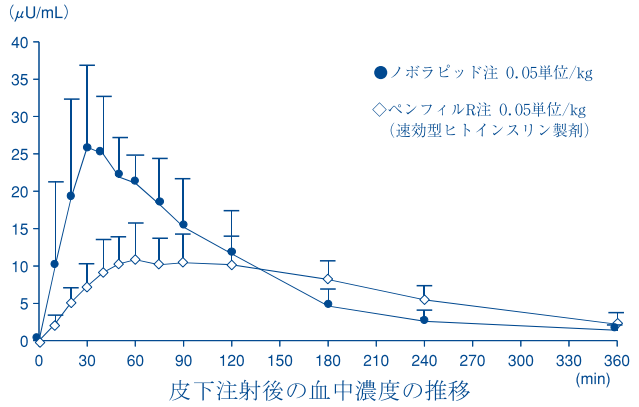
1. 皮下注射後の血中濃度[2]

ノボラピッド注投与後のΔIRIのC_{max}は速効型ヒトインスリン投与後の約2倍であり、T_{max}は約1/2であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

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

(平均±SD)



皮下注射後の血中濃度の推移

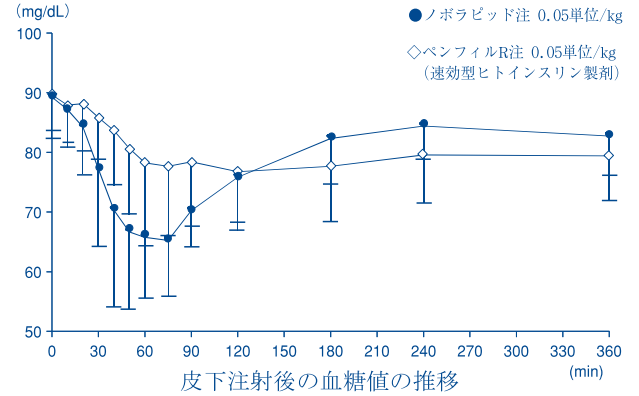
2. 皮下注射後の血糖値[3]

ノボラピッド注の投与により、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量(Δ血糖値のC_{max})は速効型ヒトインスリンに比較して大きいことが示された。

Δ血糖値の薬力学的パラメータ

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

(平均±SD)



皮下注射後の血糖値の推移

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
10~20分	1~3時間	3~5時間

3. 持続静脈内注入後の血中濃度[4]

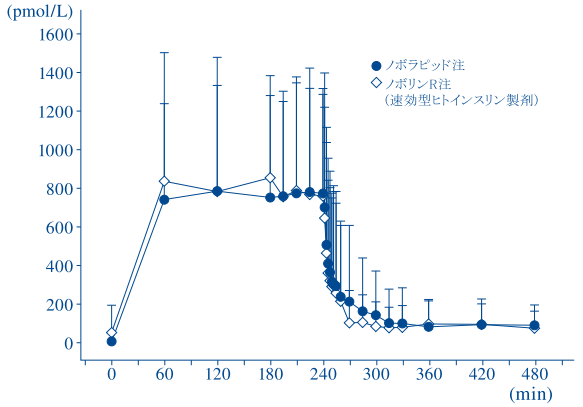
日本人1型糖尿病患者7例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリンを持続静脈内注入したときの薬物動態パラメータを示す。ノボラピッド注又はヒトインスリンの投与は、最初の1分間は初回負荷用量として注入速度3.56m単位/kg/minで持続静脈内注入し、続く9分間は1分間隔で段階的に注入速度を調節、その後は1.25m単位/kg/minの一定速度で240分まで注入を継続した。

持続静脈内注入時及び注入終了後の薬物動態パラメータ

	n	CLss(L/h)	$t_{1/2}$ (4.0~4.5h)(h)	$t_{1/2}$ (4.5h~)(h)*
ノボラピッド注	7	42.919	0.142	0.900
速効型ヒトインスリン	7	41.025	0.134	1.213
比 [95%信頼区間]	7	1.046 [0.967;1.132]	1.059 [0.914;1.227]	0.741 [0.540;1.019]

幾何平均値及び幾何平均値の比(ノボラピッド注/速効型ヒトインスリン)
CLss:定常状態(注入開始後180~240分)におけるクリアランス
*n=6

ノボラピッド注と速効型ヒトインスリンの持続静脈内注入時(0~240分)及び注入終了後の血清中濃度は同様のプロファイルを示した。ノボラピッド注とヒトインスリンの血清中濃度はともに持続注入開始直後から上昇し、注入終了時まで定常状態を維持した。注入終了後はともに二相性の消失プロファイルを示し、注入終了後30分までは急速に、その後は緩やかに減少した。



持続静脈内注入時(0～240分)及び注入終了後の血中濃度の推移

4. 筋肉内注射後の血中濃度[4]

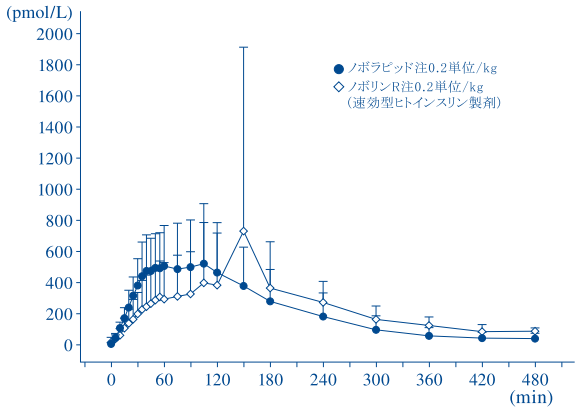
日本人1型糖尿病患者6例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.2単位/kgを単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータを示す。

筋肉内注射後の薬物動態パラメータ

投与量 (0.2単位/kg)	n	C_{max} (pmol/L)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}480min}$ (h•pmol/L)
ノボラピッド注	6	538.201	1.222	1509.190
速効型ヒトインスリン	6	451.734	2.542	1543.517
比又は差 [95%信頼区間]	6	1.191 [0.557;2.546]	-1.319 [-2.378;-0.261]	0.978 [0.825;1.159]

C_{max}及び$AUC_{0\text{-}480min}$は幾何平均値及び幾何平均値の比(ノボラピッド注/速効型ヒトインスリン)
T_{max}は平均値及び平均値の差(ノボラピッド注-速効型ヒトインスリン)

ノボラピッド注の単回筋肉内投与後の血清中濃度推移からは、その吸収及び消失が速効型ヒトインスリンと比べてわずかに速い傾向がみられた。



筋肉内注射後の血中濃度の推移

【臨床成績】

1. 国内試験[5]

Basal-Bolus療法を実施中のインスリン依存型糖尿病患者を対象とした比較試験(ノボラピッド注群:143例、速効型ヒトインスリン群:62例)において、ノボラピッド注の24週間の食直前投与によりHbA1cは投与開始時7.91%、投与終了時7.76%と低下が認められたが、速効型ヒトインスリン群(以下対照群)ではそれぞれ7.97%及び8.00%とほぼ同様の値を示した。HbA1cの変化量(投与終了時-投与開始時)を両群で比較した結果、本剤の対照群に対する非劣性が示された。また、食後90分血糖値の変化量については、本剤投与群では対照群に比較して有意な低下が認められた(本剤投与群:投与開始時205mg/dL、投与終了時156mg/dL)。インスリン投与量の変化量(投与終了時-前治療期)は、本剤投与群で高値を示したが、投与量の増加により低血糖症状の発現が増加することはなく、速効型ヒトインスリンで得られた血糖コントロールが維持された。抗体産生については、特記すべき変動は認められなかった。

2. 海外試験[6][7]

1型糖尿病患者を対象に、Basal-Bolus療法においてノボラピッド注を毎食直前に6ヵ月間あるいは12ヵ月間皮下注射した比較試験(ノボラピッド注投与計1,303例)において、ノボラピッド注の投与によりHbA1cの改善が認められ、良好な血糖コントロールが得られた。また、低血糖発現リスクは増加することはなく、第三者の処置あるいはグルカゴン又はグルコース投与を要した夜間における低血糖の発現は、速効型ヒトインスリン群より低頻度であった。抗体産生について検討した結果、投与開始後3ヵ月にヒトインスリン-インスリン アスパルト交叉抗体の上昇が認められたが、その後抗体価は減少し、投与開始後12ヵ月にはほぼ前値に復し、抗体の上昇は血糖コントロール及びインスリン投与量に影響を及ぼすことはなかった。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

正常ブタに皮下投与したとき、血漿中インスリン濃度は速やかに上昇し[8]、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した。

2. 作用機序

インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し[9][10][11]、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。

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

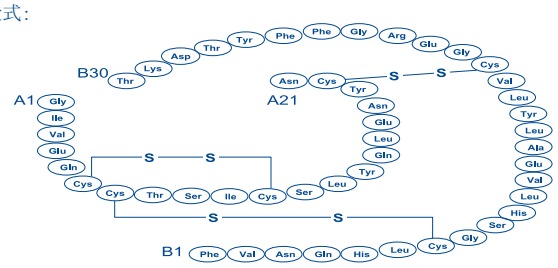
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Insulin Aspart (Genetical Recombination) [命名法: JAN]

分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

分子量: 5825.54

構造式:



** 性状: 白色の粉末である。
水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。吸湿性である。

【包　装】

1バイアル 10mL(100単位/mL): 1本

【主要文献】

1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
2) Kaku, K. et al.: Diabetes Res Clin Pract, **49**, 119 (2000)
3) 健常成人男子を対象とした絶食下単回投与試験(海外)(社内資料)
4) A Trial Comparing the Pharmacokinetic Properties of Insulin Aspart with Fast-acting Insulin Human Following Intravenous Infusion or Intramuscular Injection in Japanese Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus (社内資料)
5) 岩本 安彦 ほか: 糖尿病, **44**, 799 (2001)
6) Raskin, P. et al.: Diabetes Care, **23**, 583 (2000)
7) Home, P.D. et al.: Diabet Med, **17**, 762 (2000)
8) 正常ブタにおける血糖降下作用(社内資料)
9) Drejer, K. et al.: Diabetes, **40**, 1488 (1991)
10) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, **8**, 259 (1992)
11) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, **315**, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

ノボラピッド®、NovoRapid®、ペンフィル®及びノボリン®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

**2018年10月改訂（第６版）
*2014年10月改訂

貯　　法：凍結を避け、２～８℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示

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

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ®注カート
Apidra®

インスリン グルリジン（遺伝子組換え）注射液

日本標準商品分類番号
８７２４９２

	承認番号	22100AMX00656
	薬価収載	2009年６月
	販売開始	2009年６月
	国際誕生	2004年４月
**	再審査結果	2018年６月

1018-12508　D0305208

SANOFI

D030520８

【 禁忌（次の患者には投与しないこと） 】
1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組成・性状 】

販　売　名	アピドラ注カート	
成　　分		１カートリッジ（３mL）中の分量
有効成分	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）	300単位
添加物	*m*-クレゾール トロメタモール 塩化ナトリウム ポリソルベート20 pH調節剤	9.45mg 18mg 15mg 0.03mg 適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

【 効能又は効果 】
インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

【 用法及び用量 】
通常、成人では１回２～20単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1)本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前（15分以内）に投与すること［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項3. 参照］。
(2)経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
1)投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項2. 参照］を考慮の上投与すること。
2)経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。

【 使用上の注意 】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)インスリン需要の変動が激しい患者
1)手術、外傷、感染症等の患者
2)妊婦［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］
(2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1)重篤な肝又は腎機能障害
2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
4)飢餓状態、不規則な食事摂取
5)激しい筋肉運動
6)過度のアルコール摂取者
7)高齢者［「**5. 高齢者への投与**」の項参照］
8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「**3. 相互作用**」の項参照］
(3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
(4)自律神経障害のある患者［低血糖の自覚症状が明確でないことがある］

2. 重要な基本的注意
*(1)インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、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。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
(2)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)低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、

食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。[「**4. 副作用**」の項参照]

(4)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(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。

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

(7)本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

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。[「**4. 副作用**」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		

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。[「**4. 副作用**」の項参照]	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。
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		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		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。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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。[「**2. 重要な基本的注意**」の項参照] 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		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

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。[「2. **重要な基本的注意**」の項参照] 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することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
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[「4. **副作用**」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「2. **重要な基本的注意**」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　等		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。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩　等		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。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。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。

4. 副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例（7.6%）に34件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖９例(3.4%)、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪６例(2.3%)であった。

(1)重大な副作用

1) **低血糖**…低血糖（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、知覚異常、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。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、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性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通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

＊2) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明**注)**)**…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	頻度不明注)	0.1～５％未満
眼		糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
＊＊ **注射部位**	注射部位反応（発赤、腫脹、そう痒感等）、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
＊＊ **過敏症**	発疹、全身性そう痒症	

＊＊注）海外又は国内市販後で自発報告されている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では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ので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳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。

＊＊ 7. 小児等への投与

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ので、定期的に検査を行うなどして投与すること。[小児の臨床試験成績は**【臨床成績】**の項4. 参照]

8. 過量投与

(1)徴候・症状

低血糖が起こることがある。[「2. **重要な基本的注意**」の項(3)及び「4. **副作用**」の項参照]

(2)処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「4. **副作用**」の項参照]

1) ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
2) ブドウ糖を静脈内投与する。
3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

＊(1)投与時
1) 本剤は専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。
2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
3) 本剤のカートリッジ中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。
4) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
5) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
6) 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

(2)投与部位
皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

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

(4)保存時
1) 専用のインスリンペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
2) 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。

(5)その他
使用開始後4週間は安定である。[使用時の安定性試験（25℃）に基づく。]

10. その他の注意

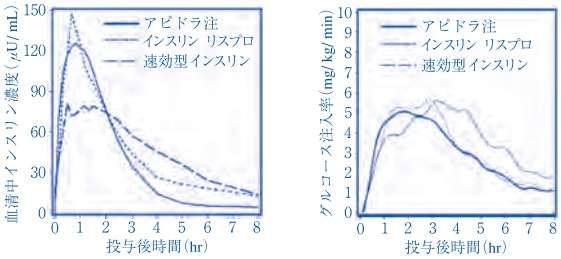
(1)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1]。
(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【 薬物動態 】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1)成人1型糖尿病患者[2]

日本人の成人1型糖尿病患者男女15例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン0.2単位/kgを腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用（正常血糖クランプ法によるグルコース注入率）の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収（$T_{20\%\text{-}AUC}$：20%血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間）及び作用発現（$T_{20\%\text{-}AUC}$：20%グルコース利用量到達時間）が速く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）及び投与後2時間の区間グルコース利用量（$AUC_{(0\text{-}2h)}$）が大きいこと、並びに、作用持続時間（GIRが2mg/min/kg以上の値を維持した時間）が短いことが示された。



日本人成人1型糖尿病患者にアビドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度（左図；平均値）及び血糖降下作用（右図；平均値）の経時的推移

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}clamp\ end)}$ (μU·min/mL)※1	$T_{20\%\text{-}AUC}$ (min)※2※4	T_{max} (min)※3※5
アビドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40

グルコース注入率	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg/kg)※2	$AUC_{(0\text{-}clamp\ end)}$ (mg/kg)※2	$T_{20\%\text{-}AUC}$ (min)※2※4	T_{max} (min)※3	Duration of action (min)※3
アビドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±357.6)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±390.9)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±487.0)	124.3(±21.0)	198	393

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：$AUC_{(0\text{-}clamp\ end)}$に対して20%相当のAUCに到達するまでの時間（被験者毎に分単位で算出）
※5：投与後10、20、30、40、50、60、70、80、90、120、150、180、240、300、360、480分時点の測定値に基づく

本剤1モルと速効型インスリン1モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている[3]。

(2)小児1型糖尿病患者（外国人データ）[4]

外国人の小児1型糖尿病患者男女20例（7～11歳の児童10例、12～16歳の青少年10例）に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、標準食の食直前（食事開始前2分以内）に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間（T_{max}）が短く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下に比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}6h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3
アビドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※5	$AUC_{(0\text{-}6h)}$ (mg·h/dL)※2※5	T_{max} (min)※3※4
アビドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：投与後4時間までのデータ、※5：ベースラインによる補正値

(3)腎機能障害を有する非糖尿病被験者（外国人データ）[5]

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女24例に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、それぞれ標準食の食直前（食事開始前2分以内）及び食前（食事開始15分前）に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移

について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3
アピドラ注			
腎機能正常[A]	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害[B]	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害[C]	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8
速効型インスリン			
腎機能正常[A]	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害[B]	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害[C]	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (mg·h/dL)※2※4	T_{max} (min)※3
アピドラ注				
腎機能正常[A]	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害[B]	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害[C]	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0
速効型インスリン				
腎機能正常[A]	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害[B]	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害[C]	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

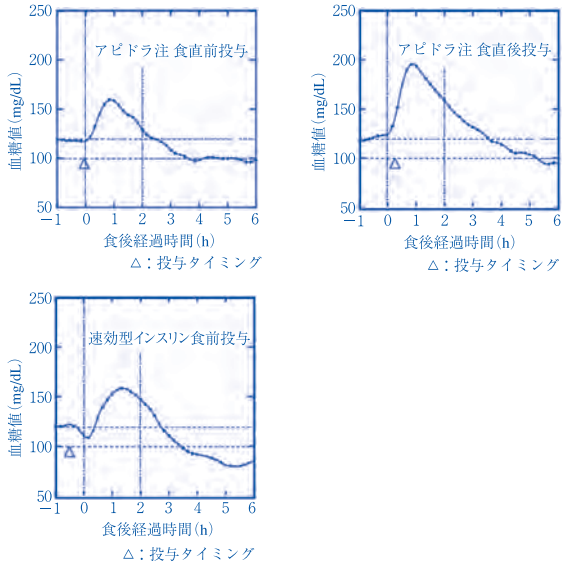
※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：血糖値の換算：mg/dL＝mmol/L×18
A：クレアチニンクリアランス＞80mL/min
B：クレアチニンクリアランス30～50mL/min
C：クレアチニンクリアランス＜30mL/min

(4)投与部位による比較（外国人データ）[6]

外国人の健康成人男性16例に、本剤0.1単位/kgを腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤0.1単位/kgを静脈内投与した。本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部73%、上腕部71%及び大腿部68%であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング（外国人データ）[7]

外国人の成人１型糖尿病患者男女21例に、本剤0.15単位/kgを標準食の食直前（食事開始前２分以内）又は食直後（食事開始15分後）に、速効型インスリン0.15単位/kgを食前（食事開始30分前）に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で48分、食直後投与で45分、速効型インスリンの食前投与で115分であった。



外国人成人１型糖尿病患者にアピドラ注を食直前（左上図）又は食直後（右上図）に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前（左下図）に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【 臨床成績 】

1. １型糖尿病試験成績[8]

国内における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤群（132例）、インスリン リスプロ群（135例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差（信頼区間）※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）（%）	7.44±0.932 ［132］	7.54±0.974 ［132］	7.50±0.960 ［134］	7.54±0.978 ［134］	0.06 （−0.09；0.21）
追加インスリン投与量(単位)	29.59±12.980 ［131］	29.92±12.934 ［131］	31.70±13.589 ［135］	31.89±13.538 ［135］	0.00 （−1.10；1.11）
基礎インスリン投与量(単位)	15.69±6.392 ［131］	15.18±6.176 ［131］	16.26±8.011 ［135］	16.50±8.175 ［135］	−0.79 （−1.42；−0.17）

［ ］の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差（アピドラ注－インスリン リスプロ）、95%信頼区間

2. ２型糖尿病試験成績[9]

日本人及び外国人（韓国人）における２型糖尿病試験（１日３回頻回注射、毎食直前投与、経口血糖降下剤療法比較、16週間：本剤単独又は経口血糖降下剤との併用）は本剤＋経口血糖降下剤併用療法群（130例）、本剤単独療法群（127例）、経口血糖降下剤療法群（130例）を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の優越性が検証された（p＜0.0001）。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後２時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アピドラ注 経口血糖降下剤併用		アピドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差（信頼区間）※※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）（%）	8.99±0.805 ［128］	6.93±0.888※ ［128］	9.02±0.938 ［124］	7.76±1.151※ ［124］	9.04±0.848 ［128］	8.42±1.268 ［128］	−1.46（−1.69；−1.22） −0.64（−0.88；−0.41）
食後２時間血糖値(mg/dL)	308.8±60.63 ［122］	204.2±66.75※ ［122］	324.7±62.60 ［122］	214.2±81.81※ ［122］	306.2±68.49 ［127］	285.7±73.49 ［127］	−82.3（−100.1；−64.5） −77.5（−95.4；−59.6）
追加インスリン投与量(単位)	13.32±2.299 ［127］	22.54±12.475 ［127］	14.15±3.036 ［123］	38.03±16.655 ［123］	−	−	−

［ ］の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較：p＜0.0001、共分散分析
※※HbA1cは開始時から終了時における変化量の調整平均、食後２時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段：アピドラ注 経口血糖降下剤 併用－経口血糖降下剤、下段：アピドラ注 単独－経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績（海外臨床試験）[10]

海外における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、食直前（0～15分前）又は食直後（食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点）、速効型インスリン食前（30～45分前）比較、12週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤食直前群（286例）、本剤食直後群（296例）、速効型インスリン群（278例）を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGHb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注(食直前)		アピドラ注(食直後)		速効型インスリン		調整平均の群間差(信頼区間)※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	7.72±0.923 [268]	7.45±0.930 [268]	7.70±0.905 [276]	7.58±0.992 [276]	7.65±0.921 [257]	7.53±1.025 [257]	0.02(−0.11：0.16) −0.13(−0.26：0.01) 0.15(0.02：0.29)
追加インスリン投与量(単位)	29.21±16.041 [281]	28.40±16.927 [281]	28.31±15.548 [283]	28.06±15.909 [283]	27.34±16.742 [269]	29.27±18.749 [269]	−2.22(−3.87：−0.58) −2.63(−4.28：−0.99) 0.41(−1.21：2.03)
基礎インスリン投与量(単位)	28.60±13.552 [280]	29.45±14.967 [280]	28.59±13.073 [285]	28.77±14.370 [285]	27.99±13.880 [270]	28.49±14.452 [270]	−0.43(−1.50：0.64) 0.30(−0.78：1.37) −0.73(−1.78：0.33)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段：アピドラ注(食直後)−速効型インスリン、中段：アピドラ注(食直前)−速効型インスリン、下段：アピドラ注(食直後)−アピドラ注(食直前)

4. 小児における臨床試験成績(海外臨床試験)[11)]

海外における小児(4〜17歳)の1型糖尿病試験(1日4回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間：インスリン グラルギン又はNPHインスリンとの併用)は本剤群(277例)、インスリン リスプロ群(295例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGHb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	8.20±1.046 [271]	8.31±1.374 [271]	8.17±1.023 [291]	8.37±1.322 [291]	−0.06 (−0.24：0.12)
追加インスリン投与量(単位)	24.3±14.64 [274]	25.5±14.93 [274]	24.3±14.72 [294]	27.0±16.29 [294]	−1.35 (−2.67：−0.02)
基礎インスリン投与量(単位)	27.2±13.96 [275]	28.4±14.40 [275]	26.6±14.14 [294]	28.9±14.82 [294]	−1.13 (−1.96：−0.29)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※：開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アピドラ注−インスリン リスプロ)、95%信頼区間

【 薬効薬理 】

1. 血糖降下作用

イヌを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した[12)]。

2. 作用機序

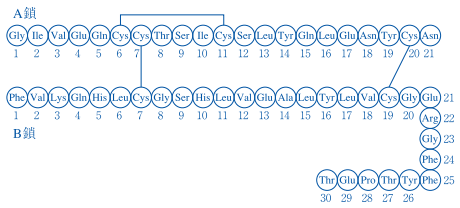
インスリン グルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グルリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。

インスリン及びインスリン グルリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名：インスリン グルリジン(遺伝子組換え)
Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

構造式：



分子式：$C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$

分子量：5822.58

性　状：白色の粉末である。
希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。
吸湿性である。

等電点：pH5.12

【 包　装 】

300単位/3 mL×2本

【 主要文献 】

1) Herings, R.M.C., et al.：Lancet, **345**, 1195, 1995 [API0001]
2) 社内資料：日本人成人1型糖尿病患者 単回皮下投与試験 [API−01]
3) Becker, R.H., et al.：Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, **113**(5), 292, 2005 [API0002]
4) Danne, T., et al.：Diabetes Care, **28**(9), 2100, 2005 [API0003]
5) 社内資料：腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験 [API−02]
6) 社内資料：健康成人被験者(投与部位の検討) [API−03]
7) Rave, K., et al.：Diabetes Care, **29**(8), 1812, 2006 [API0004]
8) 社内資料：1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−04]
9) 社内資料：2型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−05]
10) Garg, S.K., et al.：Endocrine Practice, **11**(1), 11, 2005 [API0005]
11) 社内資料：小児1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−06]
12) 社内資料：薬理試験 血糖降下作用(イヌ) [API−07]

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

**2018年10月改訂（第６版）
*2014年10月改訂

貯　　法：凍結を避け、２～８℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示

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

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ®注ソロスター®

Apidra®

インスリン グルリジン（遺伝子組換え）注射液

日本標準商品分類番号
８７２４９２

	承認番号	22100AMX00658
	薬価収載	2009年６月
	販売開始	2009年６月
	国際誕生	2004年４月
**	再審査結果	2018年６月

1018-12609　D0304209

SANOFI

【 禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組成・性状 】

販　売　名	アピドラ注ソロスター	
成　　分		１キット（３mL）中の分量
有効成分	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）	300単位
添　加　物	*m*-クレゾール トロメタモール 塩化ナトリウム ポリソルベート20 pH調節剤	9.45mg 18mg 15mg 0.03mg 適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

【 効能又は効果 】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

【 用法及び用量 】

通常、成人では１回２～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1)本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前（15分以内）に投与すること［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項3. 参照］。
(2)経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
1)投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項2. 参照］を考慮の上投与すること。
2)経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)インスリン需要の変動が激しい患者
1)手術、外傷、感染症等の患者
2)妊婦［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］
(2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1)重篤な肝又は腎機能障害
2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
4)飢餓状態、不規則な食事摂取
5)激しい筋肉運動
6)過度のアルコール摂取者
7)高齢者［「**5. 高齢者への投与**」の項参照］
8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「**3. 相互作用**」の項参照］
(3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
(4)自律神経障害のある患者［低血糖の自覚症状が明確でないことがある］

2. 重要な基本的注意

*(1)インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
(2)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)低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行っ

た場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。[「**4. 副作用**」の項参照]

(4)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(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。

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

(7)本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

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。[「**4. 副作用**」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		
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。[「**4. 副作用**」の項参照]	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。
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		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		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。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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。[「**2. 重要な基本的注意**」の項参照] 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		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
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		
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

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。[「2. **重要な基本的注意**」の項参照] 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することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
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[「4. **副作用**」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「2. **重要な基本的注意**」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　等		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。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩　等		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。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。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。

4. 副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例（7.6%）に34件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖９例(3.4%)、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪６例(2.3%)であった。

(1)重大な副作用

1) **低血糖**…低血糖（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、知覚異常、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。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、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性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通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

＊2) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明**注)**)**…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	頻度不明注)	0.1～５％未満
眼		糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
＊＊ **注射部位**	注射部位反応（発赤、腫脹、そう痒感等）、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
＊＊ **過敏症**	発疹、全身性そう痒症	

＊＊注）海外又は国内市販後で自発報告されている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では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ので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳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。

＊＊7. 小児等への投与

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ので、定期的に検査を行うなどして投与すること。[小児の臨床試験成績は**【臨床成績】**の項4. 参照]

8. 過量投与

(1)徴候・症状

低血糖が起こることがある。[「2. **重要な基本的注意**」の項(3)及び「4. **副作用**」の項参照]

(2)処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「4. **副作用**」の項参照]

1) ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
2) ブドウ糖を静脈内投与する。
3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

＊(1)投与時
1) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。
2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
3) 本剤のカートリッジ中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。
4) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
5) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
6) 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2)投与部位
皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

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

(4)保存時
1) 使用前は凍結を避け､2～8℃で遮光保存すること。
2) 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

(5)その他
使用開始後4週間は安定である。[使用時の安定性試験（25℃）に基づく。]

10. その他の注意

(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]。

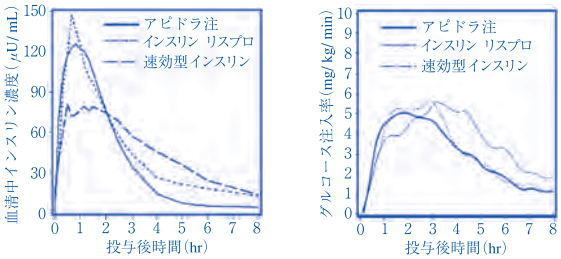
(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【 薬物動態 】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1)成人1型糖尿病患者[2]

日本人の成人1型糖尿病患者男女15例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン0.2単位/kgを腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用（正常血糖クランプ法によるグルコース注入率）の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収（$T_{20\%\text{-AUC}}$：20%血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間）及び作用発現（$T_{20\%\text{-AUC}}$：20%グルコース利用量到達時間）が速く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）及び投与後2時間の区間グルコース利用量（$AUC_{(0\text{-}2h)}$）が大きいこと、並びに、作用持続時間（GIRが2mg/min/kg以上の値を維持した時間）が短いことが示された。



日本人成人1型糖尿病患者にアピドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度（左図；平均値）及び血糖降下作用（右図；平均値）の経時的推移

血清中インスリン濃度	C_{max}（μU/mL）※1	$AUC_{(0\text{-clamp end})}$（μU·min/mL）※1	$T_{20\%\text{-AUC}}$（min）※2※4	T_{max}（min）※3※5
アピドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40

グルコース注入率	$AUC_{(0\text{-}2h)}$（mg/kg）※2	$AUC_{(0\text{-clamp end})}$（mg/kg）※2	$T_{20\%\text{-AUC}}$（min）※2※4	T_{max}（min）※3	Duration of action（min）※3
アピドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±357.6)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±390.9)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±487.0)	124.3(±21.0)	198	393

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：$AUC_{(0\text{-clamp end})}$に対して20%相当のAUCに到達するまでの時間（被験者毎に分単位で算出）
※5：投与後10、20、30、40、50、60、70、80、90、120、150、180、240、300、360、480分時点の測定値に基づく

本剤1モルと速効型インスリン1モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている[3]。

(2)小児1型糖尿病患者（外国人データ）[4]

外国人の小児1型糖尿病患者男女20例（7～11歳の児童10例、12～16歳の青少年10例）に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、標準食の食直前（食事開始前2分以内）に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間（T_{max}）が短く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下に比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max}（μU/mL）※1	$AUC_{(0\text{-}6h)}$（μU·min/mL）※1	T_{max}（min）※3
アピドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66

食後血糖値	GLU_{max}（mg/dL）※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$（mg·h/dL）※2※5	$AUC_{(0\text{-}6h)}$（mg·h/dL）※2※5	T_{max}（min）※3※4
アピドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：投与後4時間までのデータ、※5：ベースラインによる補正値

(3)腎機能障害を有する非糖尿病被験者（外国人データ）[5]

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女24例に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、それぞれ標準食の食直前（食事開始前2分以内）及び食前（食事開始15分前）に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3
アピドラ注			
腎機能正常[A]	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害[B]	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害[C]	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8
速効型インスリン			
腎機能正常[A]	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害[B]	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害[C]	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (mg·h/dL)※2※4	T_{max} (min)※3
アピドラ注				
腎機能正常[A]	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害[B]	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害[C]	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0
速効型インスリン				
腎機能正常[A]	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害[B]	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害[C]	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

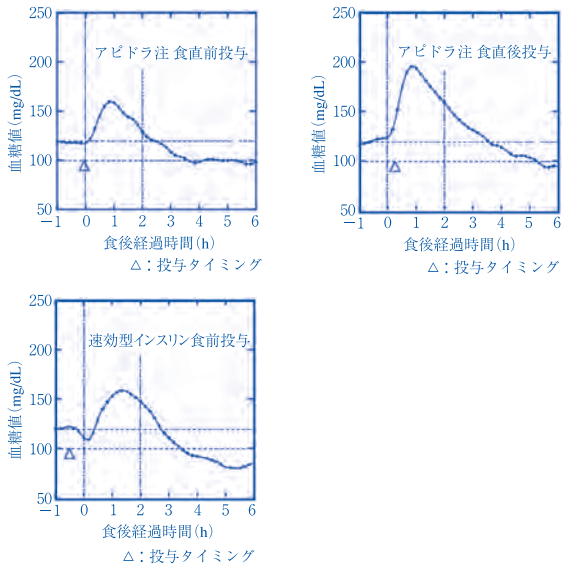
※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：血糖値の換算：mg/dL＝mmol/L×18
A：クレアチニンクリアランス＞80mL/min
B：クレアチニンクリアランス30～50mL/min
C：クレアチニンクリアランス＜30mL/min

(4)投与部位による比較（外国人データ）[6]

外国人の健康成人男性16例に、本剤0.1単位/kgを腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤0.1単位/kgを静脈内投与した。本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部73%、上腕部71%及び大腿部68%であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング（外国人データ）[7]

外国人の成人１型糖尿病患者男女21例に、本剤0.15単位/kgを標準食の食直前（食事開始前２分以内）又は食直後（食事開始15分後）に、速効型インスリン0.15単位/kgを食前（食事開始30分前）に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で48分、食直後投与で45分、速効型インスリンの食前投与で115分であった。



外国人成人１型糖尿病患者にアピドラ注を食直前（左上図）又は食直後（右上図）に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前（左下図）に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【 臨床成績 】

1. １型糖尿病試験成績[8]

国内における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤群（132例）、インスリン リスプロ群（135例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差（信頼区間）※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）（%）	7.44±0.932 ［132］	7.54±0.974 ［132］	7.50±0.960 ［134］	7.54±0.978 ［134］	0.06 （−0.09；0.21）
追加インスリン投与量（単位）	29.59±12.980 ［131］	29.92±12.934 ［131］	31.70±13.589 ［135］	31.89±13.538 ［135］	0.00 （−1.10；1.11）
基礎インスリン投与量（単位）	15.69±6.392 ［131］	15.18±6.176 ［131］	16.26±8.011 ［135］	16.50±8.175 ［135］	−0.79 （−1.42；−0.17）

［ ］の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差（アピドラ注－インスリン リスプロ）、95%信頼区間

2. ２型糖尿病試験成績[9]

日本人及び外国人（韓国人）における２型糖尿病試験（１日３回頻回注射、毎食直前投与、経口血糖降下剤療法比較、16週間：本剤単独又は経口血糖降下剤との併用）は本剤＋経口血糖降下剤併用療法群（130例）、本剤単独療法群（127例）、経口血糖降下剤療法群（130例）を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の優越性が検証された（$p<0.0001$）。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後２時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アピドラ注 経口血糖降下剤併用		アピドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差（信頼区間）※※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）（%）	8.99±0.805 ［128］	6.93±0.888※ ［128］	9.02±0.938 ［124］	7.76±1.151※ ［124］	9.04±0.848 ［128］	8.42±1.268 ［128］	−1.46（−1.69；−1.22） −0.64（−0.88；−0.41）
食後２時間血糖値（mg/dL）	308.8±60.63 ［122］	204.2±66.75※ ［122］	324.7±62.60 ［122］	214.2±81.81※ ［122］	306.2±68.49 ［127］	285.7±73.49 ［127］	−82.3（−100.1；−64.5） −77.5（−95.4；−59.6）
追加インスリン投与量（単位）	13.32±2.299 ［127］	22.54±12.475 ［127］	14.15±3.036 ［123］	38.03±16.655 ［123］	−	−	−

［ ］の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較：$p<0.0001$、共分散分析
※※HbA1cは開始時から終了時における変化量の調整平均、食後２時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段：アピドラ注 経口血糖降下剤 併用－経口血糖降下剤、下段：アピドラ注 単独－経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績（海外臨床試験）[10]

海外における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、食直前（0～15分前）又は食直後（食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点）、速効型インスリン食前（30～45分前）比較、12週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤食直前群（286例）、本剤食直後群（296例）、速効型インスリン群（278例）を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGHb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注(食直前)		アピドラ注(食直後)		速効型インスリン		調整平均の群間差(信頼区間)※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	7.72±0.923 [268]	7.45±0.930 [268]	7.70±0.905 [276]	7.58±0.992 [276]	7.65±0.921 [257]	7.53±1.025 [257]	0.02(−0.11：0.16) −0.13(−0.26：0.01) 0.15(0.02：0.29)
追加インスリン投与量(単位)	29.21±16.041 [281]	28.40±16.927 [281]	28.31±15.548 [283]	28.06±15.909 [283]	27.34±16.742 [269]	29.27±18.749 [269]	−2.22(−3.87：−0.58) −2.63(−4.28：−0.99) 0.41(−1.21：2.03)
基礎インスリン投与量(単位)	28.60±13.552 [280]	29.45±14.967 [280]	28.59±13.073 [285]	28.77±14.370 [285]	27.99±13.880 [270]	28.49±14.452 [270]	−0.43(−1.50：0.64) 0.30(−0.78：1.37) −0.73(−1.78：0.33)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段：アピドラ注(食直後)−速効型インスリン、中段：アピドラ注(食直前)−速効型インスリン、下段：アピドラ注(食直後)−アピドラ注(食直前)

4. 小児における臨床試験成績(海外臨床試験)[11)]

海外における小児(4〜17歳)の1型糖尿病試験(1日4回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間：インスリン グラルギン又はNPHインスリンとの併用)は本剤群(277例)、インスリン リスプロ群(295例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGHb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	8.20±1.046 [271]	8.31±1.374 [271]	8.17±1.023 [291]	8.37±1.322 [291]	−0.06 (−0.24：0.12)
追加インスリン投与量(単位)	24.3±14.64 [274]	25.5±14.93 [274]	24.3±14.72 [294]	27.0±16.29 [294]	−1.35 (−2.67：−0.02)
基礎インスリン投与量(単位)	27.2±13.96 [275]	28.4±14.40 [275]	26.6±14.14 [294]	28.9±14.82 [294]	−1.13 (−1.96：−0.29)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※：開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アピドラ注−インスリン リスプロ)、95%信頼区間

【 薬効薬理 】

1. 血糖降下作用

イヌを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した[12)]。

2. 作用機序

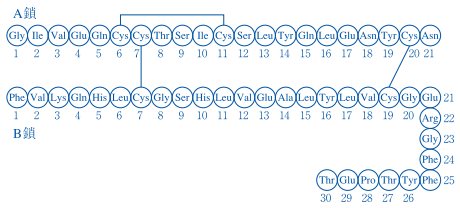
インスリン グルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グルリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。

インスリン及びインスリン グルリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名：インスリン グルリジン(遺伝子組換え)
Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

構造式：



分子式：$C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$

分子量：5822.58

性　状：白色の粉末である。
希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。
吸湿性である。

等電点：pH5.12

【 包　装 】

300単位/3 mL×2本

【 主要文献 】

1) Herings, R.M.C., et al.：Lancet, **345**, 1195, 1995 [API0001]
2) 社内資料：日本人成人1型糖尿病患者 単回皮下投与試験 [API−01]
3) Becker, R.H., et al.：Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, **113**(5), 292, 2005 [API0002]
4) Danne, T., et al.：Diabetes Care, **28**(9), 2100, 2005 [API0003]
5) 社内資料：腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験 [API−02]
6) 社内資料：健康成人被験者(投与部位の検討) [API−03]
7) Rave, K., et al.：Diabetes Care, **29**(8), 1812, 2006 [API0004]
8) 社内資料：1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−04]
9) 社内資料：2型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−05]
10) Garg, S.K., et al.：Endocrine Practice, **11**(1), 11, 2005 [API0005]
11) 社内資料：小児1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−06]
12) 社内資料：薬理試験 血糖降下作用(イヌ) [API−07]

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

**2018年10月改訂（第６版）
*2014年10月改訂

貯　　法：凍結を避け、２～８℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示

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

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ®注100単位/mL
Apidra®

インスリン グルリジン（遺伝子組換え）注射液

日本標準商品分類番号
８７２４９２

	承認番号	22100AMX00659
	薬価収載	2009年６月
	販売開始	2009年６月
	国際誕生	2004年４月
**	再審査結果	2018年６月

1018-12708　D0306508

SANOFI

【 禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組成・性状 】

販　売　名	アピドラ注100単位/mL	
成　　分		１バイアル（10mL）中の分量
有効成分	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）	1000単位
添　加　物	*m*-クレゾール トロメタモール 塩化ナトリウム ポリソルベート20 pH調節剤	31.5mg 60mg 50mg 0.1mg 適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

【 効能又は効果 】
インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

【 用法及び用量 】
通常、成人では１回２～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解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。
必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1)本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前（15分以内）に投与すること［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項3. 参照］。
(2)経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
1)投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項2. 参照］を考慮の上投与すること。
2)経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。
(3)ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いる場合、本剤を希釈液や他のインスリン製剤と混合しないこと。

【 使用上の注意 】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)インスリン需要の変動が激しい患者
1)手術、外傷、感染症等の患者
2)妊婦［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］
(2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1)重篤な肝又は腎機能障害
2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
4)飢餓状態、不規則な食事摂取
5)激しい筋肉運動
6)過度のアルコール摂取者
7)高齢者［「**5. 高齢者への投与**」の項参照］
8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「**3. 相互作用**」の項参照］
(3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
(4)自律神経障害のある患者［低血糖の自覚症状が明確でないことがある］

2. 重要な基本的注意
*(1)インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、器具（針等）の安全な廃棄方法について十分指導すること。
(2)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)低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、

D0306508

食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。[「**4. 副作用**」の項参照]

(4)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(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。

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

(7)本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

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。[「**4. 副作用**」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		

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。[「**4. 副作用**」の項参照]	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。
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		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		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。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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。[「**2. 重要な基本的注意**」の項参照] 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		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
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。
経口避妊薬		
ニコチン酸		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
濃グリセリン		

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。[「2. **重要な基本的注意**」の項参照] 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することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
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[「4. **副作用**」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「2. **重要な基本的注意**」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　等		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。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩　等		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。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。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。

4. 副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例（7.6%）に34件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖９例(3.4%)、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪６例(2.3%)であった。

(1)重大な副作用

1) **低血糖**…低血糖（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、知覚異常、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。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、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性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通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

＊2) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明**注)**)**…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	頻度不明注)	0.1～５％未満
眼		糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
＊＊ **注射部位**	注射部位反応（発赤、腫脹、そう痒感等）、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
＊＊ **過敏症**	発疹、全身性そう痒症	

＊＊注）海外又は国内市販後で自発報告されている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では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ので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳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。

＊＊7. 小児等への投与

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ので、定期的に検査を行うなどして投与すること。[小児の臨床試験成績は**【臨床成績】**の項4. 参照]

8. 過量投与

(1)徴候・症状

低血糖が起こることがある。[「2. **重要な基本的注意**」の項(3)及び「4. **副作用**」の項参照]

(2)処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「4. **副作用**」の項参照]

1) ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
2) ブドウ糖を静脈内投与する。
3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

(1)調製時

本剤とNPHインスリン製剤を混合する場合は、本剤を最初にシリンジに取り、NPHインスリン製剤と混合後、直ちに皮下注射すること。NPHインスリン製剤以外のインスリン製剤と混合しないこと。

(2)投与時

1) 本剤のバイアル中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。
2) バイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。

(3)投与部位

皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より２～３cm離して注射すること。

(4)投与経路

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

(5)保存時

凍結を避け、２～８℃で遮光保存すること。なお、使用開始後、冷蔵庫に保存できない場合は、遮光して保存すること。ポータブルインスリン用輸液ポンプを使用する際は、注入セット（シリンジやチューブ等）及びシリンジ内の本剤を48時間以内に交換すること。

10. その他の注意

(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]。

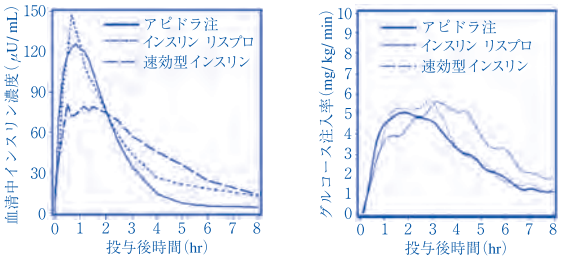
(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【 薬物動態 】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1)成人１型糖尿病患者[2]

日本人の成人１型糖尿病患者男女15例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン0.2単位/kgを腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用（正常血糖クランプ法によるグルコース注入率）の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収（$T_{20\%\text{-}AUC}$：20％血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間）及び作用発現（$T_{20\%\text{-}AUC}$：20％グルコース利用量到達時間）が速く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）及び投与後２時間の区間グルコース利用量（$AUC_{(0\text{-}2h)}$）が大きいこと、並びに、作用持続時間（GIRが２mg/min/kg以上の値を維持した時間）が短いことが示された。



日本人成人１型糖尿病患者にアピドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度（左図；平均値）及び血糖降下作用（右図；平均値）の経時的推移

血清中インスリン濃度	C_{max}（μU/mL）※1	$AUC_{(0\text{-}clamp\ end)}$（μU･min/mL）※1	$T_{20\%\text{-}AUC}$（min）※2※4	T_{max}（min）※3※5
アピドラ注	131.7（19.5％）	17354.2（8.7％）	41.5（±7.3）	50
インスリン リスプロ	159.5（27.1％）	21325.7（20.5％）	49.6（±11.6）	40
速効型インスリン	110.0（33.9％）	21402.5（19.2％）	71.1（±13.8）	40

グルコース注入率	$AUC_{(0\text{-}2h)}$（mg/kg）※2	$AUC_{(0\text{-}clamp\ end)}$（mg/kg）※2	$T_{20\%\text{-}AUC}$（min）※2※4	T_{max}（min）※3	Duration of action（min）※3
アピドラ注	428.7（±153.2）	1399.5（±357.6）	93.0（±16.8）	110	304
インスリン リスプロ	417.3（±201.0）	1470.8（±390.9）	101.0（±17.5）	177	286
速効型インスリン	344.8（±155.9）	1717.4（±487.0）	124.3（±21.0）	198	393

※１：幾何平均（CV％）、※２：算術平均（±SD）、※３：中央値、
※４：$AUC_{(0\text{-}clamp\ end)}$に対して20％相当のAUCに到達するまでの時間（被験者毎に分単位で算出）
※５：投与後10、20、30、40、50、60、70、80、90、120、150、180、240、300、360、480分時点の測定値に基づく

本剤１モルと速効型インスリン１モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている[3]。

(2)小児１型糖尿病患者（外国人データ）[4]

外国人の小児１型糖尿病患者男女20例（７～11歳の児童10例、12～16歳の青少年10例）に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、標準食の食直前（食事開始前２分以内）に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間（T_{max}）が短く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下に比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max}（μU/mL）※1	$AUC_{(0\text{-}6h)}$（μU･min/mL）※1	T_{max}（min）※3
アピドラ注	57.8（32.2％）	8361.2（28.2％）	54
速効型インスリン	32.7（49.9％）	7051.8（38.7％）	66

食後血糖値	GLU_{max}（mg/dL）※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$（mg･h/dL）※2※5	$AUC_{(0\text{-}6h)}$（mg･h/dL）※2※5	T_{max}（min）※3※4
アピドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

※１：幾何平均（CV％）、※２：算術平均（±SD）、※３：中央値、
※４：投与後４時間までのデータ、※５：ベースラインによる補正値

(3)腎機能障害を有する非糖尿病被験者（外国人データ）[5]

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女24例に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、それぞれ標準食の食直前（食事開始前２分以内）及び食前（食事開始15分前）に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3
アピドラ注			
腎機能正常A	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害B	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害C	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8
速効型インスリン			
腎機能正常A	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害B	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害C	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (mg·h/dL)※2※4	T_{max} (min)※3
アピドラ注				
腎機能正常A	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害B	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害C	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0
速効型インスリン				
腎機能正常A	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害B	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害C	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

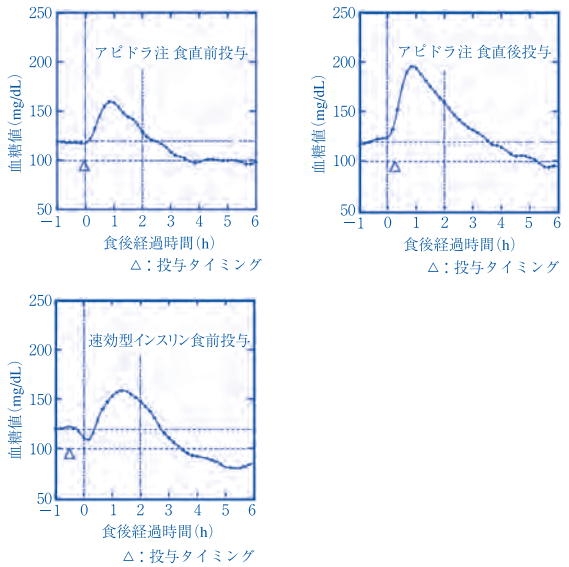
※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：血糖値の換算：mg/dL＝mmol/L×18
A：クレアチニンクリアランス＞80mL/min
B：クレアチニンクリアランス30～50mL/min
C：クレアチニンクリアランス＜30mL/min

⑷投与部位による比較（外国人データ）[6]

外国人の健康成人男性16例に、本剤0.1単位/kgを腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤0.1単位/kgを静脈内投与した。本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部73%、上腕部71%及び大腿部68%であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング（外国人データ）[7]

外国人の成人１型糖尿病患者男女21例に、本剤0.15単位/kgを標準食の食直前（食事開始前２分以内）又は食直後（食事開始15分後）に、速効型インスリン0.15単位/kgを食前（食事開始30分前）に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で48分、食直後投与で45分、速効型インスリンの食前投与で115分であった。



外国人成人１型糖尿病患者にアピドラ注を食直前（左上図）又は食直後（右上図）に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前（左下図）に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【 臨床成績 】

1. １型糖尿病試験成績[8]

国内における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤群（132例）、インスリン リスプロ群（135例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差（信頼区間）※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）（%）	7.44±0.932 ［132］	7.54±0.974 ［132］	7.50±0.960 ［134］	7.54±0.978 ［134］	0.06 （−0.09；0.21）
追加インスリン投与量（単位）	29.59±12.980 ［131］	29.92±12.934 ［131］	31.70±13.589 ［135］	31.89±13.538 ［135］	0.00 （−1.10；1.11）
基礎インスリン投与量（単位）	15.69±6.392 ［131］	15.18±6.176 ［131］	16.26±8.011 ［135］	16.50±8.175 ［135］	−0.79 （−1.42；−0.17）

［ ］の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差（アピドラ注－インスリン リスプロ）、95%信頼区間

2. ２型糖尿病試験成績[9]

日本人及び外国人（韓国人）における２型糖尿病試験（１日３回頻回注射、毎食直前投与、経口血糖降下剤療法比較、16週間：本剤単独又は経口血糖降下剤との併用）は本剤＋経口血糖降下剤併用療法群（130例）、本剤単独療法群（127例）、経口血糖降下剤療法群（130例）を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の優越性が検証された（$p<0.0001$）。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後２時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アピドラ注 経口血糖降下剤併用		アピドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差（信頼区間）※※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）（%）	8.99±0.805 ［128］	6.93±0.888* ［128］	9.02±0.938 ［124］	7.76±1.151* ［124］	9.04±0.848 ［128］	8.42±1.268 ［128］	−1.46（−1.69；−1.22） −0.64（−0.88；−0.41）
食後２時間血糖値（mg/dL）	308.8±60.63 ［122］	204.2±66.75* ［122］	324.7±62.60 ［122］	214.2±81.81* ［122］	306.2±68.49 ［127］	285.7±73.49 ［127］	−82.3（−100.1；−64.5） −77.5（−95.4；−59.6）
追加インスリン投与量（単位）	13.32±2.299 ［127］	22.54±12.475 ［127］	14.15±3.036 ［123］	38.03±16.655 ［123］	−	−	−

［ ］の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較：$p<0.0001$、共分散分析
※※HbA1cは開始時から終了時における変化量の調整平均、食後２時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段：アピドラ注 経口血糖降下剤 併用－経口血糖降下剤、下段：アピドラ注 単独－経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績（海外臨床試験）[10]

海外における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、食直前（0～15分前）又は食直後（食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点）、速効型インスリン食前（30～45分前）比較、12週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤食直前群（286例）、本剤食直後群（296例）、速効型インスリン群（278例）を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGHb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注（食直前）		アビドラ注（食直後）		速効型インスリン		調整平均の群間差（信頼区間）*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb（%）	7.72±0.923［268］	7.45±0.930［268］	7.70±0.905［276］	7.58±0.992［276］	7.65±0.921［257］	7.53±1.025［257］	0.02（−0.11：0.16） −0.13（−0.26：0.01） 0.15（0.02：0.29）
追加インスリン投与量（単位）	29.21±16.041［281］	28.40±16.927［281］	28.31±15.548［283］	28.06±15.909［283］	27.34±16.742［269］	29.27±18.749［269］	−2.22（−3.87：−0.58） −2.63（−4.28：−0.99） 0.41（−1.21：2.03）
基礎インスリン投与量（単位）	28.60±13.552［280］	29.45±14.967［280］	28.59±13.073［285］	28.77±14.370［285］	27.99±13.880［270］	28.49±14.452［270］	−0.43（−1.50：0.64） 0.30（−0.78：1.37） −0.73（−1.78：0.33）

［ ］の数字は、解析対象例数　　（平均値±標準偏差）

※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段：アビドラ注（食直後）−速効型インスリン、中段：アビドラ注（食直前）−速効型インスリン、下段：アビドラ注（食直後）−アビドラ注（食直前）

4. 小児における臨床試験成績（海外臨床試験）[11)]

海外における小児（4～17歳）の1型糖尿病試験（1日4回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間：インスリン グラルギン又はNPHインスリンとの併用）は本剤群（277例）、インスリン リスプロ群（295例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGHb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差（信頼区間）*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb（%）	8.20±1.046［271］	8.31±1.374［271］	8.17±1.023［291］	8.37±1.322［291］	−0.06（−0.24：0.12）
追加インスリン投与量（単位）	24.3±14.64［274］	25.5±14.93［274］	24.3±14.72［294］	27.0±16.29［294］	−1.35（−2.67：−0.02）
基礎インスリン投与量（単位）	27.2±13.96［275］	28.4±14.40［275］	26.6±14.14［294］	28.9±14.82［294］	−1.13（−1.96：−0.29）

［ ］の数字は、解析対象例数　　（平均値±標準偏差）

※：開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差（アビドラ注−インスリン リスプロ）、95%信頼区間

5. ポータブルインスリン用輸液ポンプ投与による成績（海外臨床試験）[12)]

海外における1型糖尿病試験（持続皮下注入法、インスリン　アスパルト比較、12週間）はポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて本剤群（29例）、インスリン　アスパルト群（30例）を対象に行われた。血糖コントロールパラメータ、有害事象及び重篤な低血糖において、群間に注目すべき差は認められなかった。また、1ヵ月間におけるカテーテル閉塞の頻度及びカテーテル交換の頻度は両群でほぼ同程度であった。

【 薬効薬理 】

1. 血糖降下作用

イヌを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した[13)]。

2. 作用機序

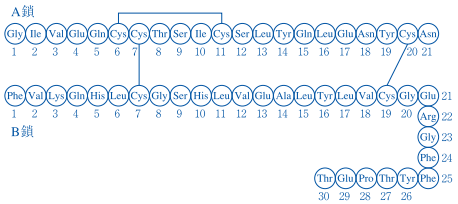
インスリン グルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グルリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。

インスリン及びインスリン グルリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名：インスリン グルリジン（遺伝子組換え）
Insulin Glulisine（Genetical Recombination）

構造式：



分子式：$C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$
分子量：5822.58
性　状：白色の粉末である。
希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。
吸湿性である。
等電点：pH5.12

【 包　装 】

1000単位/10mL×1バイアル

【 主要文献 】

1）Herings, R.M.C., et al.：Lancet, **345**, 1195, 1995　［API0001］
2）社内資料：日本人成人1型糖尿病患者 単回皮下投与試験　［API−01］
3）Becker, R.H., et al.：Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, **113**(5), 292, 2005　［API0002］
4）Danne, T., et al.：Diabetes Care, **28**(9), 2100, 2005［API0003］
5）社内資料：腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験　［API−02］
6）社内資料：健康成人被験者（投与部位の検討）　［API−03］
7）Rave, K., et al.：Diabetes Care, **29**(8), 1812, 2006［API0004］
8）社内資料：1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験　［API−04］
9）社内資料：2型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験　［API−05］
10）Garg, S.K., et al.：Endocrine Practice, **11**(1), 11, 2005［API0005］
11）社内資料：小児1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験　［API−06］
12）Hoogma, R. P. L. M., et al.：Horm. Metab. Res., **38**, 429, 2006　［API0006］
13）社内資料：薬理試験 血糖降下作用（イヌ）　［API−07］

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

ルムジェブ注カート
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 100 単位/mL

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8　添付文書（案）.....1
1.8.1　添付文書（案）.....1
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....12
1.8.2.1　効能又は効果（案）.....12
1.8.2.2　設定根拠.....12
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....12
1.8.3.1　用法及び用量（案）.....12
1.8.3.2　設定根拠.....13
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....14
1.8.4.1　ルムジェブ注カート、ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD.....14
1.8.4.2　ルムジェブ注 100 単位/mL.....19

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

ルムジェブ注カート、ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD の添付文書（案）及び、ルムジェブ注 100 単位/mL の添付文書（案）を以下に示す。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：24 ヵ月

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®注カート
ルムジェブ®注ミリオペン®
ルムジェブ®注ミリオペン®HD

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

LYUMJEV Injection

	カート	ミリオペン	ミリオペン HD
承認番号			
販売開始			

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	ルムジェブ注カート	ルムジェブ注ミリオペン	ルムジェブ注ミリオペン HD
有効成分	1 カートリッジ又は 1 キット中インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）300 単位		
添加剤	濃グリセリン		36.3mg
	塩化マグネシウム		3.06mg
	m-クレゾール		9.45mg
	クエン酸ナトリウム水和物		13.23mg
	トレプロスチニルナトリウム		3.18μg
	酸化亜鉛（亜鉛含量として）		118μg
	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	ルムジェブ注カート	ルムジェブ注ミリオペン	ルムジェブ注ミリオペン HD
形態	カートリッジ	コンビネーション製品（カートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キット）	
注入器の最小設定単位		1 単位	0.5 単位
性状・剤形	無色澄明の液（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。

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。

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。［16.1.1、16.8.1、17.1.1、17.1.2 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。
〈製剤共通〉
・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。
〈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。

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］

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

本剤では、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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。
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。
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピ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産生を促し、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。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	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	機序は不明である。
ソマトスタチンアナログ製剤		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	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］	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、再発すること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、17.1.2参照］

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)]、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	
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、両製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、前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

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。

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。

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（$AUC_{0\text{-}15min}$、$AUC_{0\text{-}30min}$）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（$AUC_{0\text{-}\infty}$）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。

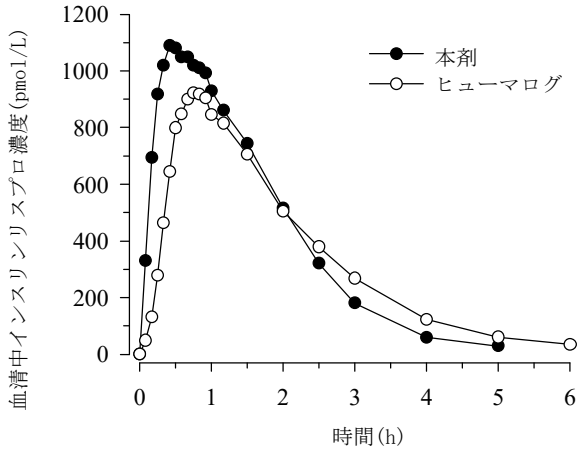


図1） 1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ15単位単回皮下投与後の血清中インスリンリスプロ濃度推移(平均値)

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

	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]
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]
$AUC_{0\text{-}15min}$ (pmol·h/L)	102	21.2	4.80 [3.58, 6.43]
$AUC_{0\text{-}30min}$ (pmol·h/L)	319	132	2.43 [1.92, 3.07]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (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］

16.2 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[注2)]した[4)]。皮下投与について、それぞれの投与部位での C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$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。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[注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[5)]。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 5.41pmol･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% 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。

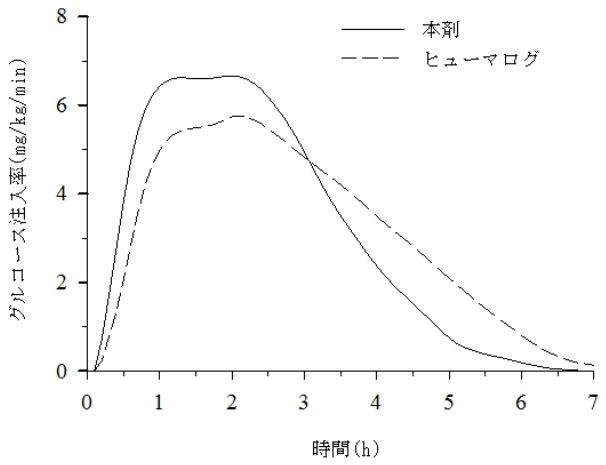


図 2）1 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位単回皮下投与後のグルコース注入率(平均値)

表 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 5 mg/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[6)]。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6)]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±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）

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[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6]又はインスリンデグルデク（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）インスリンデグルデク 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]	
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±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 4）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 5）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、本剤食直前群で 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］

注 6）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。

18. 薬効薬理

18.1 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、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、インスリンリスプロの吸収を速めた製剤である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）［Insulin Lispro(Genetical Recombination)］〔JAN〕
分子式:　$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$
分子量:　5807.57
性　状:　白色の粉末である。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。吸湿性である。
化学構造式:



等電点:　約 5.6

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℃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℃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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ルムジェブ注カート〉
3mL［2 カートリッジ］

〈ルムジェブ注ミリオペン〉
3mL［2 キット］

〈ルムジェブ注ミリオペン HD〉
3mL［2 キット］

23. 主要文献

1) Herings RMC, et al.: Lancet. 1995; 345: 1195-1198
2) 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
3) 社内資料：外国人 1 型糖尿病患者における食事負荷試験
4) 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
5) 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
6) 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
7) 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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Ⓡ：登録商標

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：24 ヵ月

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

承認番号	
販売開始	

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

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	無色澄明の液（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。

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。［16.1.1、16.1.2、16.8.1、17.1.1、17.1.2 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。

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］
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

本剤では、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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。
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。
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピ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産生を促し、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。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	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、再発すること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、17.1.1-17.1.3参照］

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)]、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
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、前回の注射場所より 2～3cm 離して注射すること。

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。

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（$AUC_{0\text{-}15min}$、$AUC_{0\text{-}30min}$）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（$AUC_{0\text{-}\infty}$）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。

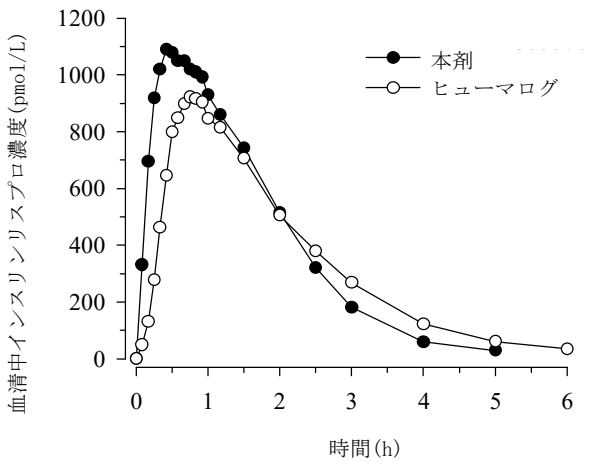


図1）1型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ15単位単回皮下投与後の血清中インスリンリスプロ濃度推移(平均値)

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

	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］
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］
$AUC_{0\text{-}15min}$ (pmol·h/L)	102	21.2	4.80 ［3.58, 6.43］
$AUC_{0\text{-}30min}$ (pmol·h/L)	319	132	2.43 ［1.92, 3.07］
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (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（$AUC_{0\text{-}30min}$）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］
$AUC_{0\text{-}15min}$ (pmol·h/L)	31.1	19.7	1.58 ［1.25, 1.98］
$AUC_{0\text{-}30min}$ (pmol·h/L)	104	71.8	1.46 ［1.14, 1.86］
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (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[注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 $AUC_{0-\infty}$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。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[注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 $AUC_{0-\infty}$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 5.41pmol·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% 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。

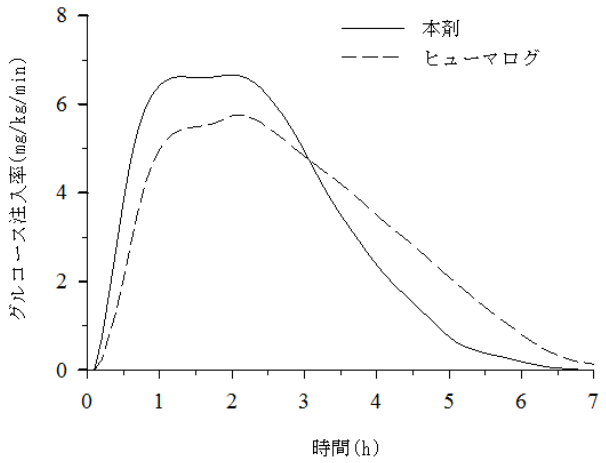


図 2）1 型糖尿病患者に本剤又はヒューマログ 15 単位単回皮下投与後のグルコース注入率(平均値)

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 5 mg/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6)]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±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）

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6]又はインスリンデグルデク（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）インスリンデグルデク 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]	
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±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 4）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 5）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、本剤食直前群で 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］

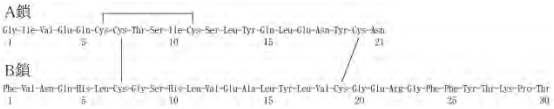
17.1.3 持続皮下インスリン注入療法による外国第 III 相試験
持続皮下インスリン注入療法（CSII 療法）を実施中の 18 歳以上の 1 型糖尿病患者 49 例を対象に、6 週間のクロスオーバー試験を実施した[9]。なお、クロスオーバー期の前にヒューマログによる CSII 療法に切り替える 2 週間の導入期を設定した。盲検下で本剤又はヒューマログを通常 1.5 単位/分で食前（食事開始の 0〜2 分前）にインスリンポンプを使用して皮下投与とされ、基礎レート及び追加インスリンの投与量は目標血糖値に達するように調節した。
主要評価項目である投与 6 週間のクロスオーバー期における注入セット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 時間の血糖値上昇幅（平均値±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 時間の血糖値が 71〜140mg/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±179.98min、ヒューマログ投与時で 599.65±219.78min であった。［11.1.1 参照］

注 6）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。

18. 薬効薬理
18.1 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、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、インスリンリスプロの吸収を速めた製剤である。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称:インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）[Insulin Lispro (Genetical Recombination)]〔JAN〕
分子式: $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$
分子量: 5807.57
性　状: 白色の粉末である。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。吸湿性である。
化学構造式:



等電点: 約 5.6

20. 取扱い上の注意
20.1 凍結を避け、遮光して 2〜8℃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℃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］

21. 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装
10mL［1 バイアル］

23. 主要文献
1) Herings RMC, et al.: Lancet. 1995; 345: 1195-1198
2) 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
3) 社内資料: 外国人 1 型糖尿病患者における食事負荷試験
4) 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
5) 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
6) 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
7) 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
8) 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
9) 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

24. 文献請求先及び問い合わせ先
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号
Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日〜金曜日 8:45〜17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Ⓡ：登録商標

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

インスリン療法が適応となる糖尿病

1.8.2.2 設定根拠

LY900014 製剤（以下、本剤）の有効成分は、インスリン リスプロ（遺伝子組換え）（以下、リスプロ）であり、これまでに「インスリン療法が適応となる糖尿病」の効能又は効果で承認されたヒューマログ®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®注カート及びヒューマログ®注 100 単位/mL（以下、ヒューマログ）の有効成分と同一である。また、インスリン療法を必要とする 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を対象に実施した本剤の第 III 相試験 3 試験の結果に基づき、本剤の効能又は効果を設定した。

インスリンの頻回注射法による治療を受けている 1 型糖尿病患者を対象にした国際共同第 III 相試験（ITRM 試験）及び 2 型糖尿病患者を対象にした国際共同第 III 相試験（ITRN 試験）で、有効性の主要評価項目であるヘモグロビン A1c（HbA1c）の変化量について、本剤（食直前 2 分以内投与）は対照薬のヒューマログ（食直前 2 分以内投与）に対して非劣性を示した。また、ITRM 試験で、本剤（食事開始後 20 分投与）も対照薬のヒューマログ（食直前 2 分以内投与）に対して非劣性を示した（第 2.5.4.1.1 項）。インスリンの持続皮下注入療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象にした海外第 III 相試験（ITSI 試験）では、本剤はヒューマログと比較して血糖コントロールをより改善する傾向がみられた（第 2.5.4.1.2 項）。

さらに、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を対象としたすべての臨床薬理試験及び臨床試験において、本剤の忍容性は良好であり、安全性が確認された（第 2.5.5.2 項）。

以上より、インスリン療法を必要とする糖尿病患者に対して本剤の有用性が認められたことから、本剤の効能又は効果は、ヒューマログや他のインスリン製剤と同様に「インスリン療法が適応となる糖尿病」とした。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

【カートリッジ製剤、キット製剤及びバイアル製剤】 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。 （バイアル製剤のみ）必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

＜用法及び用量に関連する注意＞注：投与タイミングに係る注意のみ抜粋

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。

1.8.3.2 設定根拠

本剤の用法及び用量（案）及び投与タイミングに係る＜用法及び用量に関連する注意＞の設定根拠は、本剤の臨床薬理試験の薬物動態及び薬力学の特徴、並びに第 III 相試験の有効性及び安全性の結果に基づき設定した。詳細については、第 2.7.3.4.2 項に記載した。

食事開始時（食直前 2 分以内）投与：臨床薬理試験で、本剤の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「食直前 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 及び ITRN 試験）の結果から、本剤の食直前（2 分以内）の有効性及び安全性が確認され、本剤の食事開始時投与の有用性が示された。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、ヒューマログ及び類薬のインスリン グルリジン（遺伝子組換え）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、食直前 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。

食事開始後（20 分以内）投与：医療現場で、実際に超速効型インスリンを食事開始後に投与している事例の報告や、食事時インスリンの食事開始後投与の要望があることから、本剤の食事開始後投与の用法を検討した。ITRM 試験の結果から、本剤の食事開始後（20 分）の有効性及び安全性が確認され、本剤の食事開始後投与の有用性についても示された。

食事開始時投与及び食事開始後投与共に推奨されるが、ITRM 試験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。

用量：本剤のリスプロは、ヒューマログと同じ 100 単位/mL の濃度で市販予定である。臨床薬理試験で、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の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た。また、第 III 相試験の ITRM 及び ITRN 試験で、治験前の食事時インスリンから治験用食事時インスリンに同単位数で変更した際にも、問題となるような結果は得られなかったことから、本剤の用量をヒューマログと同じとした。

持続皮下注入ポンプ：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 試験）で、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。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

「ルムジェブ注カート、ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD」及び「ルムジェブ注 100 単位/mL」の使用上の注意（案）及びその設定根拠を、それぞれ第 1.8.4.1 項及び第 1.8.4.2 項に示す。

1.8.4.1 ルムジェブ注カート、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、ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD	
使用上の注意（案）	設定根拠
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	2.1-2.2 本剤の CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。
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。	5. 既存のインスリン製剤を参考に設定した。
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。［16.1.1、16.8.1、17.1.1、17.1.2 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。	7.1 「用法及び用量（案）及びその設定根拠」（第 1.8.3 項）を参照。 7.2 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。
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	8.1-8.3 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。 8.4-8.5 既存のインスリン製剤を参考に一般的な注意

ルムジェブ注カート、ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD	
使用上の注意（案）	設定根拠
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。	事項として設定した。 8.6 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。
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］ **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** 本剤では、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 **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］	9.1.1 既存のインスリン製剤を参考にインスリン療法における一般的な注意事項として設定した。 9.1.2 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考にインスリン療法における一般的な注意事項として設定した。 9.1.3 既存のインスリン製剤を参考にインスリン療法における一般的な注意事項として設定した。 9.2.1-9.3.1 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考にインスリン療法における一般的な注意事項として設定した。 9.5-9.6 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。 9.7 評価済みの小児臨床試験がないので、実施していないと記載した。 9.8 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。

ルムジェブ注カート、ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD

使用上の注意（案）	設定根拠

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。
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。
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピ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。

10.2 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。

ルムジェブ注カート、ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD			
使用上の注意（案）			設定根拠
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産生を促し、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。	
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。	
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。	
蛋白同化ステロイド メスタノロン	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。	

<table>
<tr><th colspan="2">ルムジェブ注カート、ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD</th></tr>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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、再発すること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、17.1.2 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)]、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	
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、両製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

</td><td>

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。

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。

11.2 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。

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、

</td></tr>
</table>

ルムジェブ注カート、ルムジェブ注ミリオペン、ルムジェブ注ミリオペン HD	
使用上の注意（案）	設定根拠
行う。同じ部位に注射を行う場合は、前回の注射場所より 2～3 cm 離して注射すること。 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。	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 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。 14.2.5 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。
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。 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。 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。	15.1.1-15.1.2 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。 15.1.3 本剤の臨床試験結果及び CCDS に基づき、設定した。

1.8.4.2 ルムジェブ注 100 単位/mL

ルムジェブ注 100 単位/mL	
使用上の注意（案）	設定根拠
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	2.1-2.2 本剤の CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。
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。	5. 既存のインスリン製剤を参考に設定した。
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	7.1 「用法及び用量（案）及びその設定根拠」（第 1.8.3 項）を参照。

ルムジェブ注 100 単位/mL	
使用上の注意（案）	設定根拠
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 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。	7.2 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。
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］	8.1-8.3 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。
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。	8.4-8.5 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。
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。	8.6 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。
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］	9.1.1 既存のインスリン製剤を参考にインスリン療法における一般的な注意事項として設定した。 9.1.2 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考にインスリン療法における一般的な注意事項として設定した。
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］	9.1.3 既存のインスリン製剤を参考にインスリン療法における一般的な注意事項として設定した。
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］	9.2.1 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考にインスリン療法における一般的な注意事項として設定した。
9.3 肝機能障害患者 **9.3.1 重篤な肝機能障害患者**	9.3.1 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤

<table>
<tr><th colspan="2">ルムジェブ注 100 単位/mL</th></tr>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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
本剤では、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
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］</td><td>を参考にインスリン療法における一般的な注意事項として設定した。

9.5 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。

9.6 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。

9.7 評価済みの小児臨床試験がないので、実施していないと記載した。

9.8 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。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td rowspan="5">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］</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤</td><td>インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。</td></tr>
<tr><td>三環系抗うつ剤
ノルトリプチリン塩酸塩等</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>サリチル酸誘導体
アスピリン
エテンザミド</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>抗腫瘍剤
シクロホスファミド水和物</td><td>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</td></tr>
</table></td><td>10.2 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。</td></tr>
</table>

ルムジェブ注 100 単位/mL			
使用上の注意（案）			設定根拠
		がある。	
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。	
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序は不明である。	
クロラムフェニコール		機序は不明である。	
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。	
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。	
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピ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産生を促し、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。	

ルムジェブ注 100 単位/mL			
使用上の注意（案）			設定根拠
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。	
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。	
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。	
蛋白同化ステロイド メスタノロン	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。	

<table>
<tr><th colspan="2">ルムジェブ注 100 単位/mL</th></tr>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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、再発すること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、17.1.1-17.1.3 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)]、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
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。

</td><td>

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。

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。

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

</td></tr>
<tr><td>

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、前回の注射場所より 2～3cm 離して注射すること。

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。

</td><td>

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。

</td></tr>
</table>

ルムジェブ注 100 単位/mL	
使用上の注意（案）	設定根拠
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］	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。
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。 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。 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。	15.1.1-15.1.2 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。 15.1.3 本剤の臨床試験結果及び CCDS に基づき、設定した。

ルムジェブ注カート
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 100 単位/mL

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 1
1.9.1　医薬品一般的名称（JAN） 1
1.9.2　国際一般名（INN） 1

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　医薬品一般的名称（JAN）

（日本名）インスリン リスプロ（遺伝子組換え）

（英名）Insulin Lispro (Genetical Recombination)

日本医薬品一般的名称（JAN）データベースに収載のとおり

1.9.2　国際一般名（INN）

Recommended INN は以下のとおりである。

insulin lispro

Recommended INN: List 35. WHO Drug Information, Vol 9, No.3, 1995 に記載

ルムジェブ注カート
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 100 単位/mL

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本イーライリリー株式会社

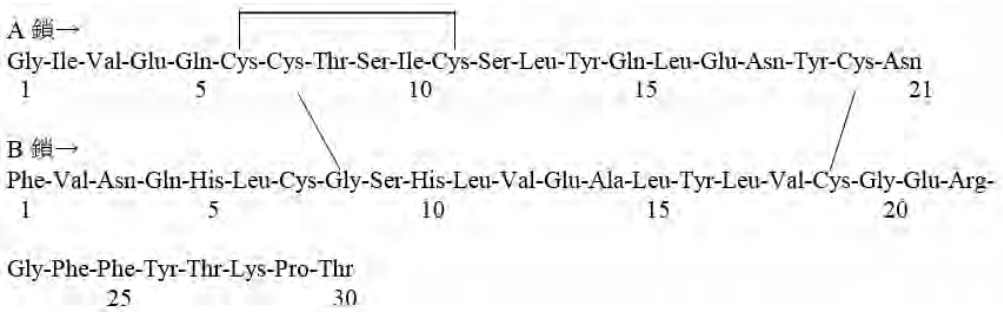
目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）の原薬及び製剤ともにすでに劇薬指定されており、現行の内容を表 1.10-1、今回の承認申請での追加の内容を表 1.10-2 に示す。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）及びその製剤
構造式	
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法・用量	**ヒューマログ注カート、同注ミリオペン、同注ミリオペン HD** 通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、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。 **ヒューマログ注 100 単位/mL** 通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、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。
劇薬等の指定	原薬及び製剤：劇薬 （平成 13 年 6 月 20 日付　厚生労働省令第 132 号により通知）
市販名及び有効成分・分量	原体：インスリン リスプロ（遺伝子組換え） 製剤：ヒューマログ注カート、同注ミリオペン、同注ミリオペン HD ［インスリン リスプロ（遺伝子組換え）として 300 単位/3 mL 含有］ ヒューマログ注 100 単位/mL ［インスリン リスプロ（遺伝子組換え）として 1000 単位/10 mL 含有］
毒性	単回投与 動物種 性 投与経路 LD_0（U/kg） ラット ♂♀ 皮下 ≧10 イヌ ♂♀ 皮下 ≧2 ラット ♂♀ 静脈内 ≧10 イヌ ♂♀ 静脈内 ≧0.1 反復投与 動物種 投与期間 投与経路 投与量（U/kg/日） 無毒性量（U/kg/日） 特記すべき異常所見 ラット 1 箇月 皮下 0，3 ≧3 特記所見なし ラット 6 箇月 皮下 0，5，20 20 特記所見なし ラット 1 年 皮下 0，20，200 20 特記所見なし イヌ 1 箇月 皮下 0，2 ≧2 特記所見なし イヌ 1 年 皮下 0，1，2 ≧2 特記所見なし

副作用	（ヒューマログ注の成績） 主な副作用発現率 副作用の種類　件数／評価例数(発現率) 低血糖性反応　88／362（24.3%） 低血糖　9／362（ 2.5%） 血糖値上昇　3／362（ 0.8%） 高血糖　3／362（ 0.8%） 等 臨床検査値異常変動発現率 臨床検査値異常の種類　件数／評価例数(発現率) GOT 上昇　9／355（ 2.5%） GPT 上昇　8／355（ 2.3%） ALP 上昇　8／353（ 2.3%） LDH 上昇　7／354（ 2.0%） γ－GTP 上昇　5／350（ 1.4%） 中性脂肪上昇　5／353（ 1.4%） 等
会社	日本イーライリリー株式会社　製剤：輸入

表 1.10-2　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量	**ルムジェブ注カート、同注ミリオペン、同注ミリオペン HD** 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	ルムジェブ注カート、同注ミリオペン、同注ミリオペン HD ［インスリン リスプロ（遺伝子組換え）として 300 単位/3 mL 含有］ ルムジェブ注 100 単位/mL ［インスリン リスプロ（遺伝子組換え）として 1000 単位/10 mL 含有］
毒性	単回投与*：動物種：ラット／性：♂♀／投与経路：皮下／LD_0（U/kg）：≧201 *インスリン リスプロ（ヒューマログ）及びトレプロスチニル（Remodulin）を混合し調製した製剤を用いた、ラット 14 日間皮下投与局所刺激性試験の投与初日の成績に基づく。

副作用	（ルムジェブ注の臨床成績） インスリン頻回注射法を用いている 1 型糖尿病患者対象第 III 相国際共同試験（本剤食直前 52 週間投与及び本剤食事開始後 26 週間投与*）及びインスリン頻回注射法を用いている 2 型糖尿病患者対象第 III 相国際共同試験（本剤食直前 26 週間投与）の併合解析（無作為割付時から後観察期間） *本剤食事開始後投与については、日本人被験者のみ 52 週間投与した。 主な副作用発現割合 副作用の種類　例数／評価例数（発現割合） 注射部位反応　12／1116（1.1%） 注射部位疼痛　12／1116（1.1%） 体重増加　6／1116（0.5%） 注射部位紅斑　2／1116（0.2%） 斑状出血　2／1116（0.2%） 頻脈　2／1116（0.2%） 注射部位内出血　2／1116（0.2%） 主な重篤有害事象発現割合 有害事象の種類　例数／評価例数（発現割合） 低血糖　53／1116（4.7%） インスリンポンプで持続皮下インスリン注入療法を実施中の 1 型糖尿病患者対象海外第 III 相試験（6 週間投与） 主な副作用発現割合 副作用の種類　例数／評価例数（発現割合） 注入部位反応　6／49（12.2%） 注入部位疼痛　5／49（10.2%） 注入部位紅斑　2／49（ 4.1%） 主な重篤有害事象発現割合 有害事象の種類　例数／評価例数（発現割合） 低血糖　1／49（2.0%）
会社	

ルムジェブ注カート
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 100 単位/mL

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧
第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
3.2.S	Drug Substance	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.3	Manufacture	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.4	Control of Excipients	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, [redacted]	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.5	Control of Drug Product	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, [redacted]	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, [redacted]	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.7	Container Closure System	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.P.8	Stability	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, [redacted]	国外	社内報	評価資料	-

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
3.2.A.2	-	-	-	-	-	–	–	-
3.2.A.3	Non compendial excipients	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, [redacted]	国外	社内報	評価資料	-

3.2.R 各極の要求資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
3.2.R	-	-	-	-	-	–	–	-

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.1.1.1	DBT216: In Vitro Transport of Insulin Lispro Across Human Microvascular Endothelial Cells for the LY275585 Project	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.2	DBT188: In Vivo Assessment of the Effect of Subcutaneously-Dosed Formulation B on Vascular Permeability in Skin as Measured by the Miles Assay in Male Sprague Dawley Rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.3	DBT172: In Vivo Assessment of the Effect of Subcutaneously-dosed [redacted] on Local Blood Flow in Skin as Measured by Laser Doppler Imaging in Male Sprague-Dawley Rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.4	DBT231: In Vivo Effects of Citrate, Treprostinil, and Citrate + Treprostinil on Glucodynamics and Pharmacokinetics of Insulin Lispro (LY275585) in Diabetic Male Yucatan Miniature Swine (Pig Study 084)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.5	DBT232: In Vivo Effects of Varing Citrate Concentration Plus Fixed Treprostinil Concentration on Glucodynamics and Pharmacokinetics of Insulin Lispro (LY275585) in Diabetic Male Yucatan Miniature Swine (Pig Study 107)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.6	DBT233: In Vivo Effects of Fixed Citrate Concentration Plus Varying Treprostinil Concentration on Glucodynamics and Pharmacokinetics of Insulin Lispro (LY275585) in Diabetic Male Yucatan Miniature Swine (Pig Study 113)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.1.7	DBT253: In Vivo Glucodynamics and Insulin Lispro (LY275585) Pharmacokinetics in Diabetic Male Yucatan Miniature Swine Dosed with LY900014 (Pig Study 133)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.1.3.1	150715.FMD: Effects of [redacted] Sodium ([redacted]) on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.1.3.2	8328214: Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of [redacted] sodium (Compound [redacted]) Administered by Subcutaneous Injection to Male Telemetry-Instrumented Conscious Dogs	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.2.1.1	8326664: Validation of a Method for the Determination of Treprostinil in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.2	8337558: Validation of a Method for the Determination of Treprostinil in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.3	8326554: Validation of a Method for the Determination of Treprostinil in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.1.4	CFQ42515: PREPARATIVE DETAILS OF [^{14}C] [redacted]	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.2.2.1	8329342: Pharmacokinetics, Bioavailability, Distribution, Metabolism, and Elimination of [14C] Treprostinil in Male Sprague Dawley and Male Long Evans Rats Following a Single 0.4 mg/kg Subcutaneous Dose or 0.2 mg/kg Intravenous Dose of [^{14}C] Treprostinil	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.4.1	8329343: Metabolite Profiling and Identification in Selected Rat Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples after a Single Subcutaneous or Intravenous Dose of [^{14}C] Treprostinil from [redacted] Study No. 8329342	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.2.4.2	8333362: Identification of Metabolites of [^{14}C] Treprostinil Generated from In Vitro Rat and Human Hepatocyte Incubations	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.3.2.1	8329241: Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Given Daily Subcutaneous Doses of [redacted] Sodium ([redacted] for 14 Days	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.2.2	8327887: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Given Treprostinil Sodium (Compound [redacted]) Once Daily by Subcutaneous Injection for 3 Months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.3	8340039: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Administered Treprostinil Sodium (Compound [redacted]) Once Daily by Subcutaneous Injection for 6 Months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.4	8329243: Repeat Dose Study in Dogs Given Subcutaneous Doses of [redacted] Sodium [redacted]) for Seven Days	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.2.5	8327888: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs Given Treprostinil Sodium (Compound [redacted]) by Subcutaneous Injection Once Daily for 3 Months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.2.6	8340050: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs Given Treprostinil Sodium (Compound [redacted]) Once Daily by Subcutaneous Injection for 6 Months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.3.3.1.1	8327885: Treprostinil sodium [[redacted] sodium (compound [redacted])]: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.3.1.2	8327886: Treprostinil sodium [[redacted] sodium (compound [redacted])]: In Vitro Chinese Hamster Ovary Chromosome Aberration Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.3.3.2.1	8327890: Treprostinil sodium [[redacted] sodium (compound [redacted])]: In Vivo Rat Bone Marrow Micronucleus Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.3.4.2 短期または中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.1.1	8338440: Male Fertility and Toxicokinetic Study in Rats Given Treprostinil Sodium [[redacted] Sodium (Compound [redacted])] Once Daily by Subcutaneous Injection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.5.1.2	8338441: Female Fertility and Toxicokinetic Study in Rats Given Treprostinil Sodium [[redacted] Sodium (Compound [redacted])] Once Daily by Subcutaneous Injection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.2.1	8338438: Dose Range-finding Developmental Toxicity Study in Rats Given Treprostinil Sodium [[redacted] Sodium (Compound [redacted])] Once Daily by Subcutaneous Injection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.5.2.2	8338442: Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats Given Treprostinil Sodium [[redacted] Sodium (Compound [redacted])] Once Daily by Subcutaneous Injection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.5.2.3	8338439: Dose Range-finding Developmental Toxicity Study in Rabbits Given Treprostinil Sodium [[redacted] Sodium (Compound [redacted])] Once Daily by Subcutaneous Injection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
4.2.3.5.2.4	8338443: Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetics Study in Rabbits Given Treprostinil Sodium [[redacted] Sodium (Compound [redacted])] Once Daily by Subcutaneous Injection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.3.1	20104727: Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study of [redacted] (Compound [redacted]) Administered by Subcutaneous Injection in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.3.6.1	8330849: A Repeat-Dose Tolerability Study in Male Rats Given Humalog® and Remodulin® Alone or in Combination Once Daily by Subcutaneous Injection for 2 Weeks	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.7.1	20085992: An Acute Toxicity Study in Rats Given Treprostinil [[redacted] Sodium (Compound [redacted])] by Dermal Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
4.2.3.7.7.2	15AI00.350055: Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay of [redacted] sodium (compound [redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	[redacted],	国外	社内報	評価資料	-

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
4.3.1	Insulin structure and stability	Brange J, et al.	-	-	-	Pharm Biotechnol. 1993;5:315-350.	参考文献	-
4.3.2	Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans	Davies B	-	-	-	Pharmaceut Res. 1993;10(7):1093-1095.	参考文献	-
4.3.3	Bilateral symmetrical idiopathic necrotizing encephalopathy: a new syndrome in Sprague-Dawley rats.	De Jonghe S, et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2015;43:1141-1148.	参考文献	-
4.3.4	Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment.	Everds NE, et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614.	参考文献	-

4.3.5	In vivo deamidation characterization of monoclonal antibody by LC/MS/MS.	Huang L, et al.	-	-	-	Anal Chem. 2005;77:1432-1439.	参考文献	-
4.3.6	The effects of diet, ad libitum feeding, and moderate and severe dietary restriction on body weight, survival, clinical pathology parameters, and cause of death in control Sprague-Dawley rats.	Hubert MF, et al.	-	-	-	Toxicol Sci. 2000;58(1):195-207.	参考文献	-
4.3.7	Insulin aspart (AspB28 human insulin) derivatives formed in pharmaceutical solutions.	Jars MU, et al.	-	-	-	Pharm Res. 2002;19(5):621-628.	参考文献	-
4.3.8	Dietary reference intakes.	Otten J	-	-	-	Institute of Medicine of the National Academics. 2006;340-349.	参考文献	-
4.3.9	Dietary reference intakes.	Otten J	-	-	-	Institute of Medicine of the National Academics. 2006;386-396.	参考文献	-
4.3.10	An evaluation of the pharmacokinetics of treprostinil diolamine in subjects with hepatic impairment.	Peterson L	-	-	-	J Clin Pharmacy Ther. 2013;38:518-523.	参考文献	-

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	–	–	-

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.1.1.1	治験総括報告書I8B-MC-ITRT試験：Effect of Injection Site on the Relative and Absolute Bioavailability of Single Dose of LY900014 in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2017年8月 ～ 2017年11月	Lilly-[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.1.2.1	治験総括報告書I8B-MC-ITRP試験：A Study to Compare the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY900014 Test versus Reference Formulations in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2016年[redacted]月 ～ 2016年[redacted]月	Lilly-[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.2.2	治験総括報告書I8B-MC-ITRQ試験：Bioequivalence Study Comparing the Pharmacokinetics and Glucodynamics of LY900014 U-200 Formulation with LY900014 U-100 Formulation in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2017年12月 ～ 2018年3月	Lilly-[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.1	Non-GLP Determination of Treprostinil in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	–	参考資料	-
5.3.1.4.2	Method Validation for the Quantitation of Treprostinil in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	–	参考資料	-
5.3.1.4.3	Validation of an ELISA Method for the Determination of LY275585 Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	–	参考資料	-
5.3.1.4.4	Validation of an ELISA Method for the Determination of Free LY275585 in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	–	参考資料	-
5.3.1.4.5	Long-Term Stability of Free LY275585 (Insulin Lispro) in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	–	参考資料	-
5.3.1.4.6	Partial Validation of an ELISA Method for the Determination of Free Insulin Lispro in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	–	参考資料	-
5.3.1.4.7	Partial Validation of an ELISA Method for the Determination of Free LY275585 in Human Serum Using a Biotinylated Monoclonal Detection Antibody	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	–	参考資料	-

5.3.1.4.8	Specificity of an ELISA Method for the Determination of Free LY275585 in Human Serum in the Presence of Treprostinil	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	-	参考資料	-
5.3.1.4.9	Cross-Validation of an ELISA Method for the Determination of Free LY275585 in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	-	参考資料	-
5.3.1.4.10	Specificity of Free LY275585 in Human Serum by ELISA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	-	参考資料	-
5.3.1.4.11	Selectivity in Lipemic Human Serum and Evaluation of Parallelism of LY275585 in Human Serum by ELISA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	-	参考資料	-
5.3.1.4.12	Validation of a Method for the Determination of “Free” Lispro Insulin (LY275585) via RIA in Human Serum (Specific)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	-	参考資料	-
5.3.1.4.13	Cross Validation of a Method for the Determination of Insulin Lispro via RIA in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	-	参考資料	-
5.3.1.4.14	Method History Report: A Summary of Assay Development and Validation for the Detection and Characterization of Anti-Drug Antibodies to Insulin Lispro	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月	Lilly Research Laboratories	国外	-	参考資料	-
5.3.1.4.15	Validation Report ANTI-INSULIN LISPRO ANTIBODY ASSAY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	-	参考資料	-
5.3.1.4.16	Validation Report Amendment 1 ANTI-INSULIN LISPRO ANTIBODY ASSAY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	-	参考資料	-
5.3.1.4.17	Validation Addendum 1: Anti-Insulin Lispro Antibody Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	-	参考資料	-
5.3.1.4.18	Validation Report Addendum 2 GCL-409: Validation of an Anti-Insulin Assay to Detect Antibodies to Insulin Lispro in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	-	参考資料	-

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.3.1.1	治験総括報告書I8B-JE-ITRK試験：A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Subcutaneous Treprostinil and Pharmacokinetics of a Novel LY900014 Formulation in Healthy Japanese Subjects	Eli Lilly and Company	2016年5月 ～ 2016年7月	[redacted]	国内	社内報	評価資料	有
5.3.3.1.2	治験総括報告書H9D-MC-ITAO試験：A Study to Assess the Safety and Tolerability of Subcutaneous [redacted] and Pharmacokinetics/Glucodynamics of Insulin Lispro with [redacted] in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.3.1.3	治験総括報告書F3Z-FW-ITCA試験：Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Novel Insulin Lispro Formulations	Eli Lilly and Company	2014年12月 ～ 2015年9月	Lilly-[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.3.1.4	治験総括報告書I8B-FW-ITRA試験：Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Glucodynamics of Multiple LY900014 Formulations	Eli Lilly and Company	2015年1月 ～ 2015年9月	Lilly-[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.3.1.5	治験総括報告書I8B-FW-ITRE試験：Pharmacokinetics, Glucodynamics, Safety, and Tolerability of a Novel LY900014 Formulation	Eli Lilly and Company	2015年8月 ～ 2015年10月	Lilly-[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.3.1.6	治験総括報告書I8B-FW-ITRJ試験：Pharmacokinetics, Glucodynamics, Safety, and Tolerability of Multiple LY900014 Formulations	Eli Lilly and Company	2015年12月 ～ 2016年2月	Lilly-[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.3.2.1	治験総括報告書H9D-FW-ITAQ試験：A Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Response of Subcutaneous [redacted] in Type 2 Diabetes Mellitus Patients	Eli Lilly and Company	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Lilly-[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.3.2.2	治験総括報告書I8B-FW-ITRF試験：Pharmacokinetics, Glucodynamics, Safety, and Tolerability of LY900014 in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy	Eli Lilly and Company	2016年3月 ～ 2016年8月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.3.2.3	治験総括報告書I8B-FW-ITRG試験：Pharmacokinetics, Glucodynamics, Safety, and Tolerability of LY900014 in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus on Multiple Daily Insulin Injection Therapy	Eli Lilly and Company	2016年3月 ～ 2016年7月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.3.2.4	治験総括報告書I8B-FW-ITRH試験：Pharmacokinetics, Glucodynamics, Safety, and Tolerability of LY900014 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Multiple Daily Insulin Injection Therapy	Eli Lilly and Company	2016年3月 ～ 2016年8月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.3.3.1	治験総括報告書I8B-MC-ITRR試験：Pharmacokinetics and Glucodynamics of LY900014 Compared to Insulin Lispro Following Single Dose Administration in Elderly and Younger Adults with Type 1 Diabetes Mellitus	Eli Lilly and Company	2017年5月 ～ 2017年11月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Analysis of Studies I8B-MC-ITRL, I8B-MC-ITRT, I8B-MC-ITRR, I8B-MC-ITRU, I8B-MC-ITSH, I8B-MC-ITRQ, I8B-MC-ITRV, I8B-MC-ITRW; and Exposure-Response Analysis of I8B-MC-ITRV and I8B-MC-ITRW	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	–	参考資料	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.4.1.1	治験総括報告書I8B-MC-ITRL試験：Pharmacokinetics and Glucodynamics of LY900014 Compared to Insulin Lispro Following Single-Dose Administration in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2016年11月 ～ 2016年12月	Lilly-[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.4.1.2	治験総括報告書I8B-MC-ITSH試験：A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Glucodynamics of LY900014 and Humalog across Different Subcutaneous Doses in Healthy Subjects	Eli Lilly and Company	2017年10月 ～ 2018年2月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.4.2.1	治験総括報告書I8B-MC-ITRZ試験：Pharmacokinetics and Glucodynamics of LY900014 Compared to Insulin Lispro (Humalog) Following Single Dose Administration in Japanese Patients with Type 1 Diabetes Mellitus	Eli Lilly and Company	2018年2月 ～ 2018年7月	[redacted]	国内	社内報	評価資料	有
5.3.4.2.2	治験総括報告書I8B-MC-ITRU試験：A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Glucodynamics of LY900014 Compared to Humalog Following a Single Dose in Patients with T2DM	Eli Lilly and Company	2017年10月 ～ 2017年12月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.4.2.3	治験総括報告書I8B-MC-ITRV試験：A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Glucodynamics of LY900014 compared to Humalog® in Patients with T1DM	Eli Lilly and Company	2017年11月 ～ 2018年4月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.4.2.4	治験総括報告書I8B-MC-ITRW試験：A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Glucodynamics of LY900014 compared to Humalog® in Patients with T2DM	Eli Lilly and Company	2017年11月 ～ 2018年3月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.4.2.5	治験総括報告書I8B-MC-ITSC試験：A Study to Assess the Pharmacokinetics, Glucodynamics, Safety, and Tolerability of LY900014 in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy	Eli Lilly and Company	2017年2月 ～ 2017年6月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1	治験総括報告書I8B-MC-ITRM試験：A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of LY900014 to Insulin Lispro with an Open-Label Postprandial LY900014 Treatment Group, in Combination with Insulin Glargine or Insulin Degludec, in Adults with Type 1 Diabetes (PRONTO-T1D)	Eli Lilly and Company	2017年7月 ～ 2018年9月[データカットオフ]	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	有
5.3.5.1.1.1	治験総括報告書I8B-MC-ITRM試験（52週）：A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of LY900014 to Insulin Lispro with an Open-Label Postprandial LY900014 Treatment Group, in Combination with Insulin Glargine or Insulin Degludec, in Adults with Type 1 Diabetes (PRONTO-T1D)	Eli Lilly and Company	2017年7月 ～ 2019年■月[データカットオフ]	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	有
5.3.5.1.2	治験総括報告書I8B-MC-ITRN試験：A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of LY900014 to Insulin Lispro, Both in Combination with Insulin Glargine or Insulin Degludec in Adults with Type 2 Diabetes (PRONTO-T2D)	Eli Lilly and Company	2017年7月 ～ 2018年8月[データカットオフ]	[redacted]	国内外	社内報	評価資料	有
5.3.5.1.3	治験総括報告書I8B-MC-ITSI試験：A Prospective, Randomized, Double-Blind, Crossover Comparison Evaluating Compatibility and Safety of LY900014 and Insulin Lispro with an External Continuous Subcutaneous Insulin Infusion System in Adult Patients with Type 1 Diabetes (PRONTO-Pump)	Eli Lilly and Company	2018年2月 ～ 2018年9月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	-	-	-

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.5.4.1	欧州CTD 2.7.1.4. Appendix to the Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	–	-

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.6.1	ヒューマログ再審査申請資料概要(5)安全性のまとめ	Eli Lilly and Company	-	-	国内	社内報	–	-

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.7.1.1	症例一覧表I8B-JE-ITRK試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.2	症例一覧表I8B-MC-ITRZ試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.3	症例一覧表I8B-MC-ITRM試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.3.1	症例一覧表I8B-MC-ITRM試験（52週）	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.4	症例一覧表I8B-MC-ITRN試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.5	症例一覧表I8B-MC-ITSI試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表I8B-JE-ITRK試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表I8B-MC-ITRZ試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表I8B-MC-ITRM試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.2.3.1	有害事象発現症例一覧表I8B-MC-ITRM試験（52週）	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表I8B-MC-ITRN試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.2.5	有害事象発現症例一覧表I8B-MC-ITSI試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表I8B-MC-ITRM試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.3.1.1	重篤な有害事象発現症例一覧表I8B-MC-ITRM試験（52週）	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表I8B-MC-ITRN試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表I8B-MC-ITSI試験	Eli Lilly and Company	-	-	国外	社内報	評価資料	-

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表I8B-JE-ITRK試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表I8B-MC-ITRZ試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表I8B-MC-ITRM試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.4.3.1	臨床検査値異常症例一覧表I8B-MC-ITRM試験（52週）	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-
5.3.7.4.4	臨床検査値異常症例一覧表I8B-MC-ITRN試験	Eli Lilly and Company	-	-	国内外	社内報	評価資料	-

5.3.7.5 臨床検査値変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
-	-	-	-	-	-	–	–	-

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.1	Standards of medical care in Diabetes-2018.	American Diabetes Association	-	-	-	Diabetes Care. 2018;41(suppl 1):S13-S159.	参考文献	-
5.4.2	Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus.	Bonora E, et al.	-	-	-	Diabetologia. 2006;49(5):846-854.	参考文献	-
5.4.3	Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests.	Bretz F, et al.	-	-	-	Biom J. 2011;53(6):894–913.	参考文献	-
5.4.4	The economic burden of post-prandial hyperglycemia (PPH) among people with type 1 and type 2 diabetes in three countries.	Brod M, et al.	-	-	-	Diabetes Ther. 2016;7(1):75-90.	参考文献	-
5.4.5	Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study.	Brunner EJ, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2006;29(1):26-31.	参考文献	-
5.4.6	Effect of insulin catheter wear-time on subcutaneous adipose tissue blood flow and insulin absorption in humans.	Clausen TS, et al.	-	-	-	Diabetes Technol Ther. 2009;11(9):575-580.	参考文献	-
5.4.7	The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years.	Coutinho M,	-	-	-	Diabetes Care. 1999;22(2):233-240.	参考文献	-
5.4.8	Timing of meal insulin and its relation to adherence to therapy in type 1 diabetes.	Datye KA, et al.	-	-	-	J Diabetes Sci Technol. 2018;12(2):349-355.	参考文献	-
5.4.9	Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).	Davies MJ et al.	-	-	-	Diabetes Care 2018;41(12):2669-2701	参考文献	-
5.4.10	The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.	Diabetes Control and Complications Trial Research Group	-	-	-	N Engl J Med. 1993;329(14):977-986.	参考文献	-
5.4.11	Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.	DECODE Study Group	-	-	-	Arch Intern Med. 2001;161(3):397-405.	参考文献	-
5.4.12	Immunological responses to exogenous insulin.	Fineberg SE, et al.	-	-	-	Endocr Rev. 2007;28(6):625-652.	参考文献	-
5.4.13	Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes.	Fukushima M, et al.	-	-	-	Diabetes Res Clin Pract. 2004a;66(Suppl 1):S37-S43.	参考文献	-
5.4.14	Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes.	Fukushima M, et al.	-	-	-	Metabolism. 2004b;53(7):831-835.	参考文献	-
5.4.15	Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts.	Garber AJ	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2014;16(3):193-205.	参考文献	-

5.4.16	Clinical pharmacology of fast-acting insulin aspart versus insulin aspart measured as free or total insulin aspart and the relation to anti-insulin aspart antibody levels in subjects with type 1 diabetes mellitus.	Haahr H, et al.	-	-	-	Clin Pharmacokinet. doi: 10.1007/s40262-018-0718-6.	参考文献	-
5.4.17	Ultrafast-acting insulins: state of the art.	Heinemann L, et al.	-	-	-	J Diabetes Sci Technol. 2012;6(4):728-742.	参考文献	-
5.4.18	Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group.	Heinemann L, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2015;38(4):716-722.	参考文献	-
5.4.19	The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study.	Heise T, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2005;28(9):2161-2169.	参考文献	-
5.4.20	10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes.	Holman RR, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2008;359(15):1577-1589.	参考文献	-
5.4.21	Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers.	Laursen T, et al.	-	-	-	Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98(2):218-221.	参考文献	-
5.4.22	Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes.	Lindholm A, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2002;25(5):876-882.	参考文献	-
5.4.23	Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States.	Ma RC, et al.	-	-	-	Ann N Y Acad Sci. 2013;1281(1):64-91.	参考文献	-
5.4.24	Efficacy of continuous glucose monitoring system (CGMS) to detect postprandial hyperglycemia and unrecognized hypoglycemia in type 1 diabetic patients.	Maia FF, et al.	-	-	-	Diabetes Res Clin Pract. 2007;75(1):30-34.	参考文献	-
5.4.25	Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c.	Monnier L, et al.	-	-	-	Endocr Pract. 2006;12 (suppl 1):42-46.	参考文献	-
5.4.26	Age, body mass index and Type 2 diabetes-associations modified by ethnicity.	Nakagami T, et al.	-	-	-	Diabetologia. 2003;46(8):1063-1070.	参考文献	-
5.4.27	Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin.	Nakagami T, et al.	-	-	-	Diabetologia. 2004;47(3):385-394	参考文献	-
5.4.28	A comparison between Japanese-Americans living in Hawaii and Los Angeles and native Japanese: the impact of lifestyle westernization on diabetes mellitus.	Nakanishi S, et al.	-	-	-	Biomed Pharmacother. 2004;58(10):571-577.	参考文献	-
5.4.29	Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.	Ohkubo Y, et al.	-	-	-	Diabetes Res Clin Pract. 1995;28(2):103-l17	参考文献	-
5.4.30	Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment.	Palmer JP, et al.	-	-	-	Science. 1983;222(4630):1337-1339.	参考文献	-

5.4.31	Postprandial glucose - a potential therapeutic target to reduce cardiovascular mortality.	Peter R, et al.	-	-	-	Curr Vasc Pharmacol. 2009;7(1):68-74.	参考文献	-
5.4.32	Postprandial dosing of bolus insulin in patients with type 1 diabetes: a cross-sectional study using data from the T1D exchange registry.	Peters A, et al.	-	-	-	Endocr Pract. 2017;23(10):1201-1209.	参考文献	-
5.4.33	Postprandial glucose and healthcare resource use: a cross-sectional survey of adults with diabetes treated with basal-bolus insulin.	Pfeiffer KM, et al.	-	-	-	J Med Econ. 2018;21(1):66-73.	参考文献	-
5.4.34	Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics.	Pozzilli P, et al.	-	-	-	Diabetes Metab Res Rev. 2016 32(1):21-39.	参考文献	-
5.4.35	Insulin antibodies induced by bovine insulin therapy.	Reeves WG and Kelly U	-	-	-	Clin Exp Immunol. 1982;50(1):163-170.	参考文献	-
5.4.36	Timing of insulin injections, adherence, and glycemic control in a multinational sample of people with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis.	Schaper NC, et al.	-	-	-	Diabetes Ther. 2017;8(6):1319-1329.	参考文献	-
5.4.37	Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review.	Slattery D, et al.	-	-	-	Diabet Med. 2018;35(3):306-316.	参考文献	-
5.4.38	Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care?	Standl E, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2011;34(suppl 2):S120-S127.	参考文献	-
5.4.39	The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010.	Stark Casagrande S, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2013;36(8):2271-2279.	参考文献	-
5.4.40	Effect of age on infusion site and type of rapid-acting analog on pharmacodynamic parameters of insulin boluses in youth with type 1 diabetes receiving insulin pump therapy.	Swan KL, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2009;32(2):240-244.	参考文献	-
5.4.41	Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes.	Takao T, et al.	-	-	-	J Diabetes Investig. 2017;8:600-608	参考文献	-
5.4.42	Association between postprandial hyperglycemia at clinic visits and all-cause and cancer mortality in patients with type 2 diabetes: A long-term historical cohort study in Japan.	Takao T, et al.	-	-	-	Diabetes Res Clin Pract. 2019;148：152-159.	参考文献	-
5.4.43	Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose.	Tominaga M, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 1999;22(6):920-924	参考文献	-
5.4.44	A questionnaire survey on the use of quick-acting insulin analog in Japanese children and adolescents with type 1 diabetes.	Urakami T, et al.	-	-	-	Pediatr Int. 2004;46(3):285-290.	参考文献	-
5.4.45	Pain: a review of three commonly used pain rating scales.	Williamson A and Hoggart B	-	-	-	J Clin Nurs. 2005;14(7):798-804.	参考文献	-
5.4.46	Diabetes in Asians.	Rhee EJ	-	-	-	Endocrinol Metab (Seoul). 2015;30(3):263-269.	参考文献	-
5.4.47	Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial.	Heise T, et al.	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2014;16(10):971-976.	参考文献	-

提出すべき資料がない項目リスト
第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（品名、剤型、製造業者）
3.2.R 各極の要求資料
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.3 分布
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物毒性の試験
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.5.2 非対照試験報告書
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.7.5 臨床検査値変動図