

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

抗糖尿病剤

インスリン リスプロ[®] BS注カート HU「サノフィ」

インスリン リスプロ[®] BS注ソロスター[®] HU「サノフィ」

インスリン リスプロ[®] BS注100単位/mL HU「サノフィ」

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
[インスリン リスプロ後続1] 注射液
Insulin Lispro BS Injection HU「Sanofi」

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	インスリン リスプロBS注カート HU「サノフィ」： 1カートリッジ3mL中 インスリン リスプロ（遺伝子組換え） [インスリン リスプロ後続1] 300単位含有 インスリン リスプロBS注ソロスター HU「サノフィ」： 1キット3mL中 インスリン リスプロ（遺伝子組換え） [インスリン リスプロ後続1] 300単位含有 インスリン リスプロBS注100単位/mL HU「サノフィ」： 1バイアル10mL中 インスリン リスプロ（遺伝子組換え） [インスリン リスプロ後続1] 1000単位含有
一般名	和名（JAN）：インスリン リスプロ（遺伝子組換え） [インスリン リスプロ後続1] 洋名（JAN）：Insulin Lispro (Genetical Recombination) [Insulin Lispro Biosimilar 1]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年3月25日 薬価基準収載年月日：2020年5月27日 販売開始年月日：2020年6月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2020年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	2	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
(1) 承認条件	2	
(2) 流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	3	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	4	
(1) 和名	4	
(2) 洋名	4	
(3) 名称の由来	4	
2. 一般名	4	
(1) 和名(命名法)	4	
(2) 洋名(命名法)	4	
(3) ステム	4	
3. 構造式又は示性式	4	
4. 分子式及び分子量	4	
5. 化学名(命名法)又は本質	5	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	6	
(1) 外観・性状	6	
(2) 溶解性	6	
(3) 吸湿性	6	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	6	
(5) 酸塩基解離定数	6	
(6) 分配係数	6	
(7) その他の主な示性値	6	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	7	
(1) 剤形の区別	7	
(2) 製剤の外観及び性状	7	
(3) 識別コード	7	
(4) 製剤の物性	7	
(5) その他	7	
2. 製剤の組成	7	
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7	
(2) 電解質等の濃度	8	
(3) 熱量	8	
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	
4. 力価	8	
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	
9. 溶出性	9	
10. 容器・包装	9	
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	9	
(2) 包装	10	
(3) 予備容量	10	
(4) 容器の材質	10	
11. 別途提供される資材類	10	
12. その他	10	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	11	
2. 効能又は効果に関連する注意	11	
3. 用法及び用量	11	
(1) 用法及び用量の解説	11	
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11	
4. 用法及び用量に関連する注意	12	
5. 臨床成績	13	
(1) 臨床データパッケージ	13	
(2) 臨床薬理試験	14	
(3) 用量反応探索試験	17	
(4) 検証的試験	18	
1) 有効性検証試験	18	
2) 安全性試験	36	
(5) 患者・病態別試験	36	
(6) 治療的使用	36	
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	36	
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	36	
(7) その他	36	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	38	
2. 薬理作用	38	
(1) 作用部位・作用機序	38	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	38	
(3) 作用発現時間・持続時間	43	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移	44	
(1) 治療上有効な血中濃度	44	
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	44	
(3) 中毒域	48	
(4) 食事・併用薬の影響	48	

2. 薬物速度論的パラメータ	48	(1) 重大な副作用と初期症状	58
(1) 解析方法	48	(2) その他の副作用	59
(2) 吸収速度定数	48	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	59
(3) 消失速度定数	48	10. 過量投与	59
(4) クリアランス	48	11. 適用上の注意	59
(5) 分布容積	48	12. その他の注意	60
(6) その他	49	(1) 臨床使用に基づく情報	60
3. 母集団（ポピュレーション）解析	49	(2) 非臨床試験に基づく情報	60
(1) 解析方法	49	IX. 非臨床試験に関する項目	
(2) パラメータ変動要因	49	1. 薬理試験	61
4. 吸収	49	(1) 薬効薬理試験	61
5. 分布	49	(2) 安全性薬理試験	61
(1) 血液－脳関門通過性	49	(3) その他の薬理試験	61
(2) 血液－胎盤関門通過性	49	2. 毒性試験	61
(3) 乳汁への移行性	49	(1) 単回投与毒性試験	61
(4) 髄液への移行性	49	(2) 反復投与毒性試験	61
(5) その他の組織への移行性	49	(3) 遺伝毒性試験	62
(6) 血漿蛋白結合率	49	(4) がん原性試験	62
6. 代謝	50	(5) 生殖発生毒性試験	62
(1) 代謝部位及び代謝経路	50	(6) 局所刺激性試験	62
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	50	(7) その他の特殊毒性	63
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	50	X. 管理的事項に関する項目	
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	50	1. 規制区分	64
7. 排泄	50	2. 有効期間	64
8. トランスポーターに関する情報	50	3. 包装状態での貯法	64
9. 透析等による除去率	50	4. 取扱い上の注意	64
10. 特定の背景を有する患者	50	5. 患者向け資材	64
11. その他	50	6. 同一成分・同効薬	65
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		7. 国際誕生年月日	65
1. 警告内容とその理由	51	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	65
2. 禁忌内容とその理由	51	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	65
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	51	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	51	11. 再審査期間	65
5. 重要な基本的注意とその理由	51	12. 投薬期間制限に関する情報	65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	54	13. 各種コード	66
(1) 合併症・既往歴等のある患者	54	14. 保険給付上の注意	66
(2) 腎機能障害患者	54	XI. 文献	
(3) 肝機能障害患者	54	1. 引用文献	67
(4) 生殖能を有する者	54	2. その他の参考文献	67
(5) 妊婦	55	XII. 参考資料	
(6) 授乳婦	55	1. 主な外国での発売状況	68
(7) 小児等	55	2. 海外における臨床支援情報	70
(8) 高齢者	55	XIII. 備考	
7. 相互作用	55	その他の関連資料	73
(1) 併用禁忌とその理由	55		
(2) 併用注意とその理由	56		
8. 副作用	58		

略語表

略語	略語内容
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ADA	米国糖尿病学会
AIA	抗インスリン抗体
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	体格指数
CI	信頼区間
CSII	持続皮下インスリン注入
CV	変動係数
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC ₅₀	50%有効活性化濃度
eGFR	推算糸球体濾過量
EU	欧州連合
FPG	空腹時血漿グルコース
GIR	グルコース注入率
GIR-AUC _{0-10h}	投与後 0～10 時間の体重基準化グルコース注入率 (GIR) －時間曲線下面積
GIR-AUC _{0-12h}	投与後 0～12 時間の体重基準化グルコース注入率 (GIR) －時間曲線下面積
GIR _{max}	スムージングした体重基準化 GIR の最大値
GLP-1	グルカゴン様ペプチド 1
HbA1c	ヘモグロビン A1c
IC ₅₀	50%阻害濃度
IGF-1	インスリン様成長因子-1
IGF-1R	インスリン様成長因子-1 受容体
INS-AUC	無限大時間まで外挿した血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
INS-AUC _{last}	時間 0 から t _{last} までの血漿中薬物濃度から台形法により求めた血漿中濃度－時間曲線下面積
INS-C _{max}	最高血漿中濃度
INS-t _{max}	C _{max} 到達時間
INS-t _{1/2z}	終末相消失半減期
IR-A	インスリン受容体サブタイプ A
IR-B	インスリン受容体サブタイプ B
ITT	intent-to-treat
Max	最大値
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
Min	最小値
MMRM	mixed-effect model for repeated measures

略語	略語内容
PD	薬力学
PK	薬物動態
SD	標準偏差
SGLT2	ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SMPG	血糖自己測定
US	United States／米国

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インスリン リスプロ(遺伝子組換え)は、ヒトインスリンの B 鎖の C 末端側 28 位のプロリンがリシンに、29 位のリシンがプロリンに置換されることにより、インスリン分子の六量体への自己会合が起こりにくくなり、皮下投与後にヒトインスリンよりも速やかに吸収されて作用を発現するよう、米国イーライリリー社により開発された超速効型のヒトインスリンアナログである。

本邦では、このインスリン リスプロ(遺伝子組換え)を有効成分として含有する超速効型製剤として、2001 年 6 月に先行バイオ医薬品カートリッジ製剤が承認され、その後、2008 年 3 月に先行バイオ医薬品ペン型製剤、同年 9 月に先行バイオ医薬品バイアル製剤が承認されている。

本剤は、インスリン リスプロ(遺伝子組換え)[インスリン リスプロ後続 1]100 単位/mL を含有する超速効型ヒトインスリンアナログ製剤のバイオシミラーとして、適応症、投与経路、及び投与方法が先行バイオ医薬品と同一になるように開発が進められてきた。

本剤は、先行バイオ医薬品(国内承認品目、海外承認品である米国上市品及び欧州上市品)を対照薬として、品質試験、非臨床試験及び臨床試験を実施し、総合的に本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性が確認されたことから、製造販売承認申請を行い、2020 年 3 月にインスリン リスプロ(遺伝子組換え)[インスリン リスプロ後続 1]注射液のバイオシミラーとして製造販売承認を取得した。

本剤は、欧州では 2017 年 7 月、米国では 2017 年 12 月に承認され、現在、30 カ国以上で承認されている。

2. 製品の治療学的特性

1. インスリン療法が適応となる糖尿病に用いる超速効型ヒトインスリンアナログ製剤である。
2. 毎食直前(15 分以内)の皮下注射により、皮下から血中へ速やかに移行し、血糖降下作用を示す。
(14～17 ページ参照)
3. 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相比較試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験で、ヘモグロビン A1c(HbA1c)のベースラインからの変化量について、本剤の標準製剤(先発バイオ医薬品)に対する非劣性及び標準製剤の本剤に対する非劣性が示された。また、いずれの試験においても本剤と標準製剤の安全性プロファイルは同様であった。
(18～35 ページ参照)
4. 承認時までに実施された 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(52 週間投与)の安全性評価対象症例 252 例中 14 例(5.6%)に副作用が報告された。主なものは低血糖性意識消失、重篤な低血糖、偶発的過量投与等であった。
(18～28 ページ参照)
なお、重大な副作用として、低血糖、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫があらわれることがある。
(58～59 ページ参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

1. インスリン リスプロ(遺伝子組換え) [インスリン リスプロ後続 1] 100 単位/mL を含有する本邦初の超速効型ヒトインスリンアナログ製剤のバイオシミラーである。
2. カートリッジ製剤(カート)及びカートリッジをあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キット製剤(ソロスター)、バイアル製剤の3剤形がある。(7 ページ参照)
3. 各種の分析技術を用いて、品質の観点から本剤と先行バイオ医薬品の同等性・同質性を評価した結果、本剤は先行バイオ医薬品に対して類似性を示すことが確認された。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・過敏症反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・投薬過誤（インスリン製剤取り違い及びペンの誤用） ・免疫原性 ・新生物 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動： <ul style="list-style-type: none"> ・副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討及び定期的な評価（定期的ベネフィット・リスク評価報告[PBRER]の起算日から1年ごと）
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動： 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 <small>の</small> リスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起・情報提供する。
追加 <small>の</small> リスク最小化活動： なし

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

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

インスリン リスプロ BS 注カート HU 「サノフィ」
インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU 「サノフィ」
インスリン リスプロ BS 注100単位/mL HU 「サノフィ」

(2) 洋名

Insulin Lispro BS Injection HU 「Sanofi」

(3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて（薬食審査発第0214号、平成25年2月14日）」に準拠した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）[インスリン リスプロ後続 1]

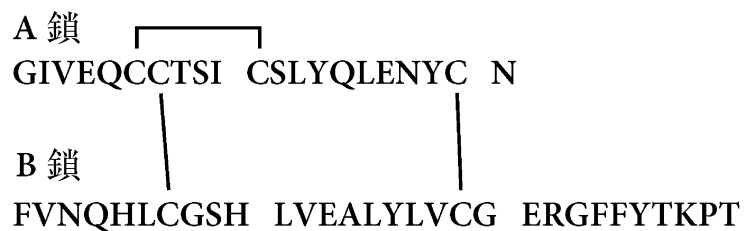
(2) 洋名（命名法）

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

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

分子量：5807.57

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

インスリン リスプロ [インスリン リスプロ後続1] (以下、インスリン リスプロ後続1) は、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、B 鎖28及び29番目のアミノ酸残基はそれぞれ Lys 及び Pro に置換されている。インスリン リスプロ後続1は、21個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び30個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるペプチドである。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : SAR342434

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水及びエタノールにはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点：約 pH 5.9

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-20±5℃	36 ヶ月	ステンレス製 ドラム及び蓋	保存期間において規格に適合した。
加速試験	5±3℃	12 ヶ月		
苛酷試験	25±2℃/ 60±5%RH	6 ヶ月		1、6 ヶ月後高分子タンパク質が、 6 ヶ月後に類縁物質及びインスリン リスプロ含量が規格外となった。
光安定性試験	総照度 120 万 lx·hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ²		ペトリ皿	高分子タンパク質及びインスリン リスプロ含量が規格外となった。

試験項目；性状、類縁物質、高分子タンパク質、残留溶媒、水分、インスリン リスプロ含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー及びペプチドマップ法による。

定量法：液体クロマトグラフィーによる。

IV. 製剤に関する項目

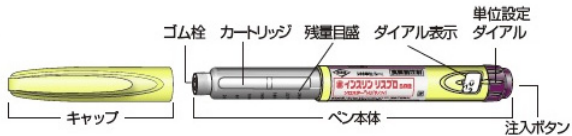
1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観及び性状

販売名	インスリン リスプロ BS注カート HU 「サノフィ」	インスリン リスプロ BS注ソロスターHU 「サノフィ」	インスリン リスプロ BS注100単位/mL HU 「サノフィ」
外観			
性状	無色透明の液		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.0～7.8

浸透圧：約0.8～0.9（生理食塩液に対する比）

(5) その他

特になし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

インスリン リスプロ BS注 HU「サノフィ」の有効成分及び添加剤

販売名	インスリン リスプロ BS注カート HU 「サノフィ」	インスリン リスプロ BS注ソロスターHU 「サノフィ」	インスリン リスプロ BS注100単位/mL HU「サノフィ」
単位	1カートリッジ(3mL)中	1キット(3mL)中	1バイアル(10mL)中
有効成分	インスリン リスプロ（遺伝子組換え） [インスリン リスプロ後続1] 300単位		インスリン リスプロ（遺伝子組換え） [インスリン リスプロ後続1] 1000単位
添加剤	グリセリン <i>m</i> -クレゾール リン酸水素二ナトリウム七水和物 酸化亜鉛（亜鉛含量として） pH調節剤	56.46mg 9.45mg 5.64mg 0.0591mg 適量	グリセリン <i>m</i> -クレゾール リン酸水素二ナトリウム七水和物 酸化亜鉛（亜鉛含量として） pH調節剤 188.2mg 31.5mg 18.8mg 0.197mg 適量

本剤は大腸菌を用いて製造される。

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子タンパク質：インスリン リスプロの多量体（主に二量体）

類縁物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

インスリン リスプロ BS 注（カート及びソロスター）HU「サノフィ」の安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36 ヶ月	ゴム栓及びアルミニウムキャップ付無色ガラスカートリッジ及びガラスカートリッジをペン型注入器に装着	類縁物質、高分子タンパク質が増加したが規格内であった。
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6 ヶ月		6 ヶ月後に類縁物質が規格外となった。3 ヶ月後まで全項目が規格に適合した。
苛酷試験	37±2℃	1 ヶ月		類縁物質及び高分子タンパク質が増加し、規格外となった。インスリン リスプロ含量低下が認められた。
光安定性試験	総照度：120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m ² 以上			類縁物質、高分子タンパク質、インスリン リスプロ含量及び性状が規格に適合しなかった。二次包装のカートリッジ及びキャップを閉めたペン型（遮光）ではいずれの項目も顕著な変化は認められなかった。

IV. 製剤に関する項目

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
使用時安定性	30±2°C/65±5%RH	28日間	ゴム栓及びアルミニウムキャップ付無色ガラスカートリッジをペン型注入器に装着	類縁物質が増加したが、28日後まで全項目が規格に適合した。

測定項目：性状、pH、類縁物質、高分子タンパク質、インスリン リスプロ含量 等

インスリン リスプロ BS 注 100 単位/mL HU「サノフィ」の安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3°C	36ヵ月	ゴム栓及びアルミニウムキャップ付無色ガラスバイアル	類縁物質、高分子タンパク質が増加したが規格内であった。
加速試験	25±2°C/60±5%RH	6ヵ月		6ヵ月後に類縁物質が規格外となった。3ヵ月後まで全項目が規格に適合した。
苛酷試験	37±2°C	1ヵ月		類縁物質及び高分子タンパク質が増加し、規格外となった。インスリン リスプロ含量低下が認められた。
光安定性試験	総照度：120万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m ² 以上			類縁物質、高分子タンパク質、インスリン リスプロ含量及び性状が規格に適合しなかった。二次包装のバイアル製剤ではいずれの項目も顕著な変化は認められなかった。
使用時安定性	30±2°C/65±5%RH	28日間		類縁物質が増加したが、28日後まで全項目が規格に適合した。

測定項目：性状、pH、類縁物質、高分子タンパク質、インスリン リスプロ含量 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

特になし

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」	: 3mL×2カートリッジ
インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU「サノフィ」	: 3mL×2本
インスリン リスプロ BS 注100単位/mL HU「サノフィ」	: 10mL×1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」>

カートリッジ容器：ガラス、ゴム栓：プロモブチルゴム及びイソプレンゴム

キャップ：アルミニウム

ラベル：ポリエチレンテレフタレート

ブリスター底材：ポリエチレンテレフタレート

ブリスター蓋材：アルミニウム

<インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU「サノフィ」>

カートリッジ容器：ガラス、ゴム栓：プロモブチルゴム及びイソプレンゴム

キャップ：アルミニウム

注入器部分：ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、ポリブチルテレフタレート、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体、ステンレス鋼

<インスリン リスプロ BS 注100単位/mL HU「サノフィ」>

バイアル：ガラス、ゴム栓：クロロブチルゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

<解説>

本剤は、先行バイオ医薬品であるインスリン リスプロ注射液（ヒューマログ注）のバイオ後発品であり、ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<インスリン リスプロ BS 注 カート HU 及びソロスター HU「サノフィ」>

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。

<インスリン リスプロ BS 注100単位/mL HU「サノフィ」>

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅰ相試験2試験（日本人健康被験者を対象とした PDY15206試験及び外国人1型糖尿病患者を対象とした PDY12704試験）、第Ⅲ相非盲検並行群間比較試験2試験（1型糖尿病患者を対象とした日本を含む国際共同試験である EFC12619試験及び外国人2型糖尿病患者を対象とした EFC13403試験）、及び安全性試験（外国人1型糖尿病患者を対象とした PDY13502試験）の結果から、本剤は標準製剤である先行バイオ医薬品のヒューマログ注と同様の用法・用量で、同等の有効性及び安全性を示すと考えられたことから、本剤の推奨用法・用量は先行バイオ医薬品のヒューマログ注の用法・用量と同一とした。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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、16.1.2、16.8.1参照]

<解説>

ヒューマログ注を参考に設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

SAR342434(本剤)の薬物動態(薬力学も含む)、有効性及び安全性は、臨床データパッケージに示した評価資料2試験及び参考資料3試験の計5試験に基づき、インスリン リスプロ(ヒューマログ®、以下、標準製剤)と比較して評価した。

日本人健康成人被験者を対象とした国内第I相試験1試験及び日本人を含む1型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験1試験を評価資料とし、外国人1型糖尿病患者を対象とした海外第I相試験1試験及び同じく外国人2型糖尿病患者を対象とした海外第III相試験1試験、さらに、外国人1型糖尿病患者を対象に持続皮下インスリン注入による安全性を評価した海外臨床試験1試験を参考資料とした。

臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験のPhase 試験デザイン	対象患者： 割付け例数（日本人例数）	概要（試験目的）
評価資料			
PDY15206 日本	第I相： 無作為化、二重盲検、2投 与順序、2剤2期クロスオ ーバー	日本人健康成人男子：(36)	本剤 0.3 単位/kg を単回皮下投与し たときの薬物動態及び薬力学の標 準製剤（Jp）との比較、さらに両 製剤の安全性及び忍容性の評価
EFC12619 日本及び 海外7カ国	第III相： 無作為化、非盲検、並行 群間比較	1型糖尿病患者：507（61） 本剤群：253（31） 標準製剤群：254（30）	本剤を 26 週間皮下投与したときの 有効性及び安全性の標準製剤（US 及び EU）との比較評価、さらに投 与後 52 週時での有効性及び安全性 の評価
参考資料			
PDY12704 ドイツ	第I相： 無作為化、二重盲検、6投 与順序、3剤3期クロスオ ーバー	1型糖尿病患者：30	本剤 0.3 単位/kg を単回皮下投与し たときの薬物動態及び薬力学の標 準製剤（US 及び EU）との比較、 さらに本剤の安全性及び忍容性の 評価
EFC13403 海外12カ国	第III相： 無作為化、非盲検、実薬 対照、並行群間比較	2型糖尿病患者：505 本剤群：253 標準製剤群：252	本剤を 26 週間皮下投与したときの 有効性及び安全性の標準製剤（US 又は EU）との比較評価
PDY13502 米国	無作為化、非盲検、2剤2 期クロスオーバー	1型糖尿病患者：27	携帯型ポンプを用いて持続注入し たときの本剤の安全性の評価

標準製剤 Jp：国内上市品、標準製剤 US：米国上市品、標準製剤 EU：欧州連合上市品

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①日本人健康成人男子を対象とした国内第 I 相試験 (PDY15206試験)¹⁾

健康成人男性 36 例を対象とした二重盲検法による2剤2期の国内第 I 相クロスオーバー試験で、本剤及び標準製剤 Jp を単回皮下投与（いずれも0.3単位/kg）した。有害事象が本剤投与後の36例中2例（5.6%）で帯状疱疹1例（中等度）及び頸部痛1例（中等度）が、標準製剤 Jp 投与後の36例中1例（2.8%）で、失神寸前の状態（軽度）が報告されたが、これらの有害事象は、全て治験薬との因果関係はなしと判定された。死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象及び治験薬の投与中止に至る有害事象は報告されず、また、試験期間中、投与部位に関連する有害事象も認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

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。

②外国人1型糖尿病患者を対象とした海外第 I 相試験 (PDY12704試験)²⁾

外国人1型糖尿病患者30例を対象とした3剤3期のクロスオーバー法による第 I 相試験で、本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU（いずれも0.3単位/kg）を単回皮下投与したとき、有害事象が本剤投与後29例中6例（20.7%）、標準製剤 US 投与後29例中6例（20.7%）及び標準製剤 EU 投与後29例中3例（10.3%）で報告された。高頻度に認められた有害事象は、頭痛で、本剤投与後に17.2%（5/29 例）、標準製剤 US 投与後13.8%（4/29 例）及び標準製剤 EU 投与後に6.9%（2/29 例）に認められ、その他に、悪心が2 例（本剤投与後及び標準製剤 US 投与後に各1 例）、嘔吐（本剤）、下痢（標準製剤 EU）及び頸部痛（標準製剤 US）が各1例みられた。これらのうち、頭痛、悪心及び嘔吐は、治験薬との因果関係が否定されなかった（副作用）。

死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、投与中止に至る有害事象は報告されず、また、本試験期間中に投与部位に関連する有害事象（注射部位反応）も報告されなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

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。

2) 薬力学的試験：血糖降下作用

①日本人健康成人男子を対象とした国内第 I 相試験 (PDY15206試験)¹⁾

日本人健康成人男子 36例に二重盲検法によるクロスオーバー試験にて、本剤及び標準製剤 Jp(国内上市品)をそれぞれ0.3単位/kg 単回皮下投与したときの血糖降下作用(正常血糖クランプ法によるグルコース注入率)を検討した。本剤及び標準製剤 Jp 投与後の PD パラメータ (GIR*) -AUC_{0-10h} 及び GIR_{max})、両製剤間の幾何平均比の点推定値と95%信頼区間を以下に示す。これらの PD パラメータの2 製剤間の幾何平均比の95%信頼区間は事前に規定した同等性の範囲内 (0.80～1.25) であった。

*) GIR：体重基準化グルコース注入率

V. 治療に関する項目

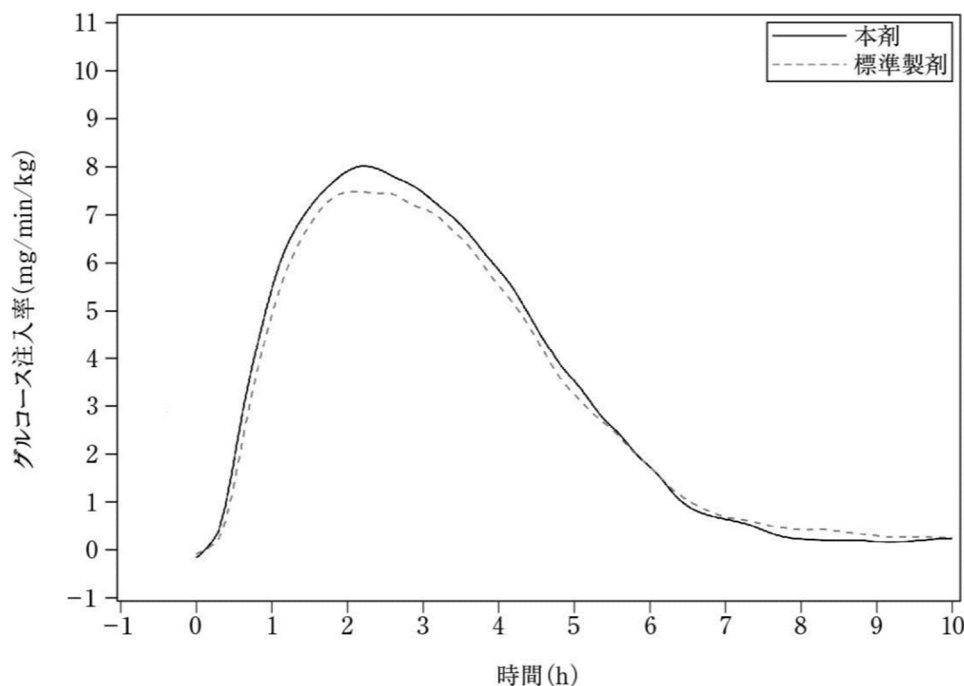
日本人健康被験者に本剤及び標準製剤 Jp を投与したときの PD パラメータ (PDY15206試験)

	本剤	標準製剤 Jp
GIR-AUC _{0-10h}		
例数	36	36
平均値±SD	1962.63±378.81	1877.72±503.25
幾何平均 (CV%)	1927.96 (19.301)	1807.94 (26.801)
中央値	1887.40	1892.55
Min : Max	1263.8 : 2824.8	790.5 : 3346.8
GIR _{max}		
例数	36	36
平均値±SD	8.56±1.47	8.11±1.91
幾何平均 (CV%)	8.43 (17.211)	7.87 (23.538)
中央値	8.85	8.30
Min : Max	5.1 : 11.3	3.8 : 11.4

日本人健康被験者に本剤及び標準製剤 Jp を投与したときの GIR-AUC_{0-10h} 及び GIR_{max} に対する製剤間の幾何平均比の点推定値と 95%信頼区間 (PDY15206 試験)

薬力学パラメータ	各製剤間幾何平均比 (点推定値)	95% CI
GIR-AUC _{0-10h} (mg/kg)	本剤 vs 標準製剤	1.07 (0.99,1.15)
GIR _{max} (mg/kg/min)	本剤 vs 標準製剤	1.07 (1.00,1.15)

CI : 信頼区間



平均値

日本人健康被験者に本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの GIR 推移

注) 本剤の承認されている用法及び用量

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。

V. 治療に関する項目

②外国人1型糖尿病患者を対象とした海外第 I 相試験 (PDY12704試験) ²⁾

外国人1型糖尿病患者30例に二重盲検法によるクロスオーバー試験にて、本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU をそれぞれ0.3単位/kg 単回皮下投与したときの血糖降下作用（正常血糖クランプ法によるグルコース注入率）を検討した。

本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU をそれぞれ単回投与したときの PD パラメータ（GIR-AUC_{0-12h} 及び GIR_{max}）、製剤間の幾何平均比の点推定値、90%信頼区間及び95%信頼区間を以下に示す。両 PD パラメータの製剤間の幾何平均比の90%信頼区間が事前に規定した同等性の範囲内(0.8~1.25)であった。対応する95%信頼区間も同等性の範囲内(0.8~1.25)であった。

外国人 1 型糖尿病患者に本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU を投与したときの PD パラメータ (PDY12704 試験)

	本剤	標準製剤 US	標準製剤 EU
GIR-AUC_{0-12h} (mg/kg)			
例数	29	29	29
平均値± SD	1953.50 ±547.32	1993.09±551.08	1904.57±566.39
幾何平均 (CV%)	1883.55 (28.017)	1925.50 (27.649)	1825.56 (29.738)
中央値	1980.10	1964.20	1758.00
Min : Max	1093.9 : 3359.2	1260.6 : 3541.8	936.5 : 3212.4
GIR_{max} (mg/kg/min)			
例数	29	29	29
平均値± SD	9.97± 2.37	9.79±2.41	9.50 ±2.09
幾何平均 (CV%)	9.69 (23.745)	9.53 (24.666)	9.28 (22.044)
中央値	10.00	9.50	8.90
Min : Max	6.2 : 13.9	6.9 : 17.1	5.5 : 13.7

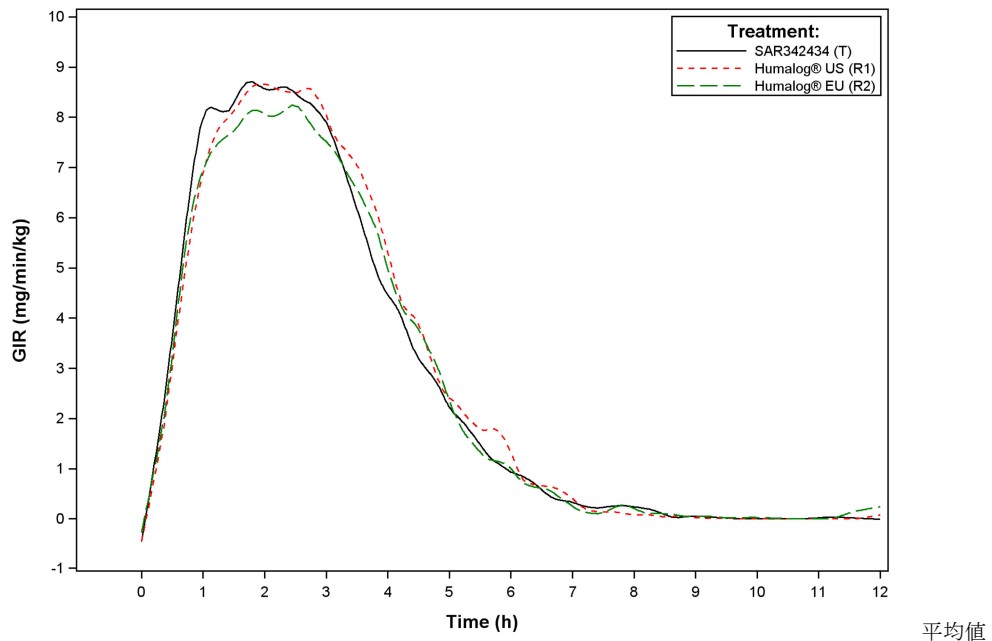
GIR : 体重基準化グルコース注入率

外国人 1 型糖尿病患者に本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU を投与したときの GIR-AUC_{0-12h}、GIR_{max} に対する製剤間の幾何平均比の点推定値と 90%及び 95%信頼区間 (PDY12704 試験)

薬力学パラメータ	各製剤間幾何平均比 (点推定値)	90% CI	95% CI	
GIR-AUC _{0-12h} (mg/kg)	本剤 vs 標準製剤 US	1.00	(0.94 to 1.07)	(0.93 to 1.08)
	本剤 vs 標準製剤 EU	1.06	(0.97 to 1.15)	(0.95 to 1.17)
	標準製剤 US vs 標準製剤 EU	1.05	(0.98 to 1.14)	(0.96 to 1.15)
GIR _{max} (mg/kg/min)	本剤 vs 標準製剤 US	1.04	(0.98 to 1.10)	(0.96 to 1.12)
	本剤 vs 標準製剤 EU	1.07	(0.99 to 1.14)	(0.98 to 1.16)
	標準製剤 US vs 標準製剤 EU	1.03	(0.95 to 1.10)	(0.94 to 1.12)

GIR : 体重基準化グルコース注入率

V. 治療に関する項目



外国人1型糖尿病患者に本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときのGIR推移

注) 本剤の承認されている用法及び用量

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。

(3) 用量反応探索試験

該当しない

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 1型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（EFC12619試験：SORELLA 1）^{3,4,5)}

目的：

主要目的：

- ・ランタス併用下に、1型糖尿病患者を対象として、本剤のベースラインから投与後26週時までのヘモグロビンA1c (HbA1c) の変化量の標準製剤（インスリン リスプロ）に対する非劣性の検討

副次目的：

- ・HbA1c が7%未満であった患者の割合、空腹時血漿グルコース（FPG）、血糖自己測定（SMPG）プロファイル並びにインスリン投与量に関して、本剤及び標準製剤の有効性の評価
- ・本剤及び標準製剤の安全性の評価
- ・ベースラインと試験期間中の抗インスリン抗体（AIA）産生の有無（陽性/陰性）並びに抗体価に関する本剤と標準製剤の免疫原性の評価
- ・延長した投与期間（投与52週時）の本剤の有効性及び安全性と抗インスリン抗体との関連性の評価

試験デザイン：多施設共同、国際共同（日本を含む）、非盲検、無作為化、実薬対照、2群、並行群間試験

対象：1型糖尿病患者

主な選択基準：

- ・スクリーニング来院の12ヵ月以上前から1型糖尿病と診断され、スクリーニング来院前6ヵ月間に各地域で承認されている超速効型インスリンアナログ製剤及びインスリン グラルギン製剤（ランタス）が投与されている患者
- ・スクリーニング来院時にHbA1cが7%以上かつ10%以下の患者

主な除外基準：

- ・試験期間中に治療（レーザー、外科的治療又は注射製剤など）が必要となる可能性のある不安定な増殖性糖尿病網膜症、その他の急速進行性糖尿病網膜症又は黄斑浮腫を有する患者
- ・スクリーニング来院前6ヵ月以内に糖尿病ケトアシドーシスによる入院の既往がある患者
- ・重度又は不安定な肝疾患、消化器疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、神経疾患、精神疾患、血液疾患、腎疾患、内分泌疾患、皮膚疾患、活動性の悪性腫瘍、その他の重大な全身性疾患を有する患者

試験方法：

本試験は、多施設共同、国際共同（日本を含む）、非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間試験であり、主要投与期間を6ヵ月間（26週間）とした。適格性の基準を満たした1型糖尿病患者を本剤又は標準製剤（EU又はUS）に1:1の割合で無作為に割付けた。

本試験では、更に投与期間を6ヵ月間継続し、12ヵ月間の長期投与時の安全性を評価した。

治験薬及び投与方法：

本剤及び標準製剤は、いずれもディスポーザブルのプレフィルドペン型注入器を用い、皮下注射により自己投与した。実施国に応じて、標準製剤のUS上市品又はEU上市品（日本の実施医療機関においては、標準製剤のUS上市品）を用いた。

開始用量は、試験参加前に使用していた標準製剤の投与量と同単位で切り替えることとし、食直前に皮下注射により投与した。必要な場合、かつ、各国の添付文書で許容される場合には、一時的に食直後の投与を可とした。

本剤又は標準製剤の投与量は、低血糖を伴うことなく食後2時間の目標血糖値としてSMPG（血糖自己測定）値が120~160 mg/dL（6.7~8.9 mmol/L）の範囲になるよう調節した。

SMPG値は、年齢、合併症、個々の患者の状態等により必要と判断される場合には、患者ごとに変更可能とした。

併用薬及び投与方法：

いずれの投与群の患者でも、必須の基礎インスリンとして、ランタスの1日1回皮下投与を継続した。開始用量はベースライン来院直前の投与量と同単位とし、投与量は低血糖を伴うことなく食前空腹時のSMPG値が80~130 mg/dL（4.4~7.2 mmol/L）の範囲になるよう調節した。

試験期間：

最長54週間（スクリーニング2週間+投与52週間 [26週間の治験薬投与期間+26週間の継続投与期間]+安全性追跡調査1日）とした。

評価項目

<有効性>

主要評価項目：

- ・ベースラインから投与後26週時までのHbA1cの変化量

主な副次評価項目（投与26週時）：

- ・投与後26週時のHbA1cが7%未満であった患者の割合（HbA1c <7%達成率）
- ・ベースラインから投与後26週時までのFPGの変化量
- ・ベースラインから投与後26週時までの24時間平均血糖値（24時間の7点SMPG値の平均値）の変化量
- ・ベースラインから投与後26週時までの食前後血糖値の差（7点SMPGに基づく朝食、昼食及び夕食の食後2時間値と食前値との差）の変化量

V. 治療に関する項目

その他の有効性の副次評価項目：

- ・7点 SMPG プロファイルのベースラインから投与後 26 週時までの時点ごとの経時変化
- ・3点 SMPG プロファイル(7点 SMPG に基づく朝食前、昼食前、及び夕食前値)のベースラインから投与後 26 週時までの時点ごとの経時変化

評価項目 (投与 52 週)：

- ・ベースラインから投与後 52 週 (12 ヶ月) 時までの HbA1c の変化量
- ・投与後 52 週時の HbA1c <7%達成率
- ・ベースラインから投与後 52 週時までの FPG の変化量
- ・ベースラインから投与後 52 週時までの 24 時間 SMPG 値 (24 時間の 7 点 SMPG 値の平均値) の変化量
- ・ベースラインから投与後 52 週時までの食前後血糖値の差 (7 点 SMPG に基づく朝食、昼食及び夕食の食後 2 時間値と食前値との差) の変化量
- ・7点 SMPG プロファイルのベースラインから投与後 52 週時までの時点ごとの経時変化
- ・3点 SMPG プロファイル (7 点 SMPG に基づく朝食前、昼食前及び夕食前値) のベースラインから投与後 52 週時までの時点ごとの経時変化

<安全性>

有害事象 (有害事象、死亡、重篤な有害事象、注射部位反応及び過敏症反応)、低血糖、バイタルサイン (体重を含む)、心電図 (ECG)、臨床検査、免疫原性

免疫原性：抗インスリン抗体 (AIA) の有無 (陽性又は陰性)、AIA 抗体価、インスリン グラルギンとの交差反応性、インスリン グラルギン代謝物 M1 (desArg, Arg [B31, B32]-insulin glargine) との交差反応性及びヒトインスリンとの交差反応性

AIA 測定用の血液検体は、投与 1 日目、投与後 4 週時、12 週時及び 26 週時に、また、治験薬の投与を早期に中止した場合には最終評価時に採取することとした。また、40 週時及び 52 週時にも AIA を測定した。抗体測定用検体は、本剤 又は標準製剤の投与後 8 時間以上経過してから採取することとした。

統計解析：

<有効性>

有効性の主要評価項目の解析は、HbA1c の非劣性限界値を 0.3%、有意水準を $\alpha=0.025$ とした片側検定で行った。

主要評価項目の解析は、mixed-effect model for repeated measures (MMRM) により、ITT 集団 (治験実施計画書の遵守状況を問わず、無作為化された全ての患者) を用い、投与群 (本剤、標準製剤)、来院日 (投与後 12 週時、26 週時)、投与群と来院日との交互作用、割付け時の層別因子であるスクリーニング時の HbA1c (8%未満、8%以上)、ヒューマログの使用歴 (有、無) 及び地域 (日本以外、日本) を固定効果とし、HbA1c のベースライン値及び HbA1c のベースライン値と来院日との交互作用を共変量として行った。主要投与期間 (6 か月) に得られた全てのベースライン後の HbA1c 値を使用した (ITT estimand)。ベースライン値は、治験薬投与開始前に得られた直近の測定値と定義した。投与後 26 週時における調整平均の群間差、標準誤差及び両側 95%信頼区間については、適切な対比を用いて推定した。

ITT 集団で、本剤と標準製剤との差の両側 95%信頼区間の上限が 0.3%未満であれば、標準製剤に対する本剤の非劣性が示されたとした。

標準製剤に対する本剤の非劣性が示された場合、ITT 集団を用いて、ステップダウン検定手順により、本剤と標準製剤との差の両側 95%信頼区間の下限から、本剤に対する標準製剤の非劣性を評価し、下限が-0.3%を超えた場合には、本剤に対する標準製剤の非劣性が示されることとした。

また、全集団及び日本人集団での主要有効性評価項目の結果の一貫性に関しては、全集団での本剤群と標準製剤群との非劣性が示され、かつ、日本人集団での群間差の点推定値が 0.3% (非劣性限界値) を上回らない場合、全集団及び日本人集団の結果の一貫性が認められることとした。

副次評価項目の解析は、主要投与期間 (6 ヶ月) に得られた全てのベースライン後の値を用い、ITT 集団で解析した。投与後 26 週時の HbA1c <7%達成率は、投与群 (本剤、標準製剤)、割付け時の層別因子であるスクリーニング時の HbA1c (8%未満、8%以上)、ヒューマログの使用歴 (有、無) 及び地域 (日本、日本以外) を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。ベースラインから投与後 26 週時までの FPG の変化量は、主要解析と同様の MMRM モデルを用いて解析した。ベースラインから投与後 26 週時までの 24 時間平均血糖値 (7 点 SMPG 値の平均値) の変化量及びベースラインから投与後 26 週時までの食前後血糖値の差の変化量についても、同じモデルを適用した。

<安全性>

安全性の解析は、安全性解析対象集団 (無作為化され、投与量にかかわらず治験薬が 1 回以上投与された全ての患者) について、患者が実際に投与された薬剤に基づき行われた。

有害事象は、主に記述的に示した (有害事象の発現割合など)。

低血糖は、有害事象とは別に要約し、発作、意識消失、昏睡などの臨床症状を伴う又は重篤な有害事象の基準を満たした低血糖のみが重篤な有害事象として報告された (低血糖の確認は SMPG で行った)。また、低血糖による有害事象は、米国糖尿病学会 (ADA) 及び内分泌学会が提唱する低血糖分類に、重症又は血糖値低下を伴った低血糖 (重症又は症候性/無症候性を問わず血糖値が 70 mg/dL [3.9 mmol/L] 以下の事象) のカテゴリーを追加

V. 治療に関する項目

し、70 mg/dL(3.9 mmol/L) 以下に加えて、血糖値の閾値を 54 mg/dL (3.0 mmol/L) 未満としたときの低血糖も別途解析した。

<AIA>

AIA は、AIA 解析対象集団（安全性解析対象集団の中で、AIA 解析に使用可能な検体が投与期間中に少なくとも 1 つはある患者集団）を用いて解析した。主要投与期間の On-treatment 期間*）に採取し、かつ、追加インスリンの最終投与から 8 時間以上経過した時点で採取した検体を AIA 解析に使用可能と判断した。

本剤/標準製剤に対する抗体が陽性及び陰性であった患者の数及び割合を投与群別及び主要投与期間の On-treatment 期間の来院別に要約した。治験薬投与により AIA 産生が誘発された患者、治験薬投与により AIA 産生が増強された患者、治験薬投与中に AIA 産生が認められた患者、治験薬投与中に AIA 産生が認められなかった患者、治験薬投与前から AIA 産生が認められた又は治験薬投与により AIA 産生が誘発された患者の各カテゴリーについて、患者の数及び割合を投与群別に示した。治験薬投与により AIA 産生が誘発及び増強された患者については、AIA 産生反応の変化を患者の数及び割合により更に要約し、ピーク抗体価の中央値、第 1 四分位数(Q1)及び第 3 四分位数(Q3)を示した。

*）各評価変数で事前に規定された治験薬投与を考慮した期間

試験成績：

<対象集団>

適格性の基準を満たした 1 型糖尿病患者 507 例が本剤群 253 例又は標準製剤群 254 例が無作為に割付けられ (ITT 集団)、このうち 506 例 (本剤群 252 例 [日本人 31 例]、標準製剤群 254 例 [日本人 30 例]) に治験薬が投与された。本剤群 93.7% (237/253 例) 及び標準製剤群 95.7% (243/254 例) の症例が主要投与期間 (6 ヶ月) を完了し、本剤群 5.9% (15/253 例) 及び標準製剤群 4.3% (11/254 例) の症例で治験薬の投与が中止された。

日本人集団では、日本人 1 型糖尿病患者 61 例が本剤群 31 例又は標準製剤群 30 例に無作為に割付けられ (ITT 集団)、当該患者全例が主要投与期間 (6 ヶ月) を完了し、投与中止例を認めなかった (安全性解析対象集団)。

全集団及び日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両投与群で同程度であった。

全集団の人口統計学的特性 (ITT 集団) では、年齢 (中央値) は本剤群 43.0 歳及び標準製剤群 42.0 歳、年齢が 65 歳未満であった患者割合は、本剤群 89.3% (225/253 例) 及び標準製剤群 93.3% (237/254 例) であり、BMI (中央値) は本剤群 25.6 kg/m² 及び標準製剤群 25.2 kg/m²、BMI が 25 kg/m² 以上であった患者割合は、本剤群 57.7% (146/253 例) 及び標準製剤群 52.4% (133/254 例) であった。男性の割合は、本剤群 58.9% (149/253 例) 及び標準製剤群 60.2% (153/254 例) であった。人種の割合は、白人が本剤群 79.8% (202/253 例) 及び標準製剤群 84.3% (214/254 例)、アジア人が本剤群 12.6% (32/253 例) 及び標準製剤群 12.2% (31/254 例)、黒人が本剤群 6.3% (16/253 例) 及び標準製剤群 3.1% (8/254 例)、その他の人種が本剤群 1.2% (3/253 例) 及び標準製剤群 0.4% (1/254 例) であった。また、重度の腎機能障害 (eGFR/推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m² 未満) を有する症例は両群共にみられなかった。

ベースラインの疾患特性 (ITT 集団) では、糖尿病の罹病期間 (中央値) は、本剤群 16.40 年及び標準製剤群 16.30 年、糖尿病の罹病期間が 10 年以上の症例は、本剤群 75.1% (190/253 例) 及び標準製剤群 74.4% (189/254 例) であった。また、HbA1c (平均値±標準偏差) は、本剤群 8.08 ± 0.78% 及び標準製剤群 7.99 ± 0.64% であった。

日本人集団の人口統計学的特性では、年齢 (中央値) は本剤群 48.0 歳及び標準製剤群 37.0 歳、年齢が 65 歳未満であった患者割合は、本剤群 80.6% (25/31 例) 及び標準製剤群で 90.0% (27/30 例) であり、BMI (中央値) は本剤群 22.4 kg/m² 及び標準製剤群 22.8 kg/m²、BMI が 25 kg/m² 以上の患者割合は、本剤群 9.7% (3/31 例) 及び標準製剤群 20.0% (6/30 例) であった。また、男性の割合は、本剤群 48.4% (15/31 例) 及び標準製剤群 53.3% (16/30 例) であった。

ベースラインの疾患特性 (ITT 集団) では、糖尿病の罹病期間 (中央値) は、本剤群 12.90 年及び標準製剤群 14.10 年、糖尿病の罹病期間が 10 年以上の症例は、本剤群 71.0% (22/31 例) 及び標準製剤群 70.0% (21/30 例) であった。HbA1c (平均値±標準偏差) は、本剤群 8.14 ± 0.84% 及び標準製剤群 7.82 ± 0.68% であった。

ITT 集団のうち 461 例 (90.9%) が全投与期間 (12 ヶ月) を完了し、本剤群の 10.3% (26/253 例) 及び標準製剤群の 7.5% (19/254 例) の症例が治験薬の投与を中止した。

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量（調整平均±標準誤差）は、本剤群 $-0.42 \pm 0.051\%$ 、標準製剤群 $-0.47 \pm 0.050\%$ であり、両群間の差は、 0.06 ± 0.071 （95%CI： $-0.084, 0.197$ ）%であった。両群の差の両側 95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性限界値 0.3%を下回ったことから、標準製剤群に対する本剤群の非劣性が示された。

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量（調整平均±標準誤差）－ITT 集団

HbA1c	全集団		日本人集団	
	本剤群 (253 例)	標準製剤群 (254 例)	本剤群 (31 例)	標準製剤群 (30 例)
ベースラインからの変化量 (95% CI)	-0.42 ± 0.051 ($-0.517, -0.318$)	-0.47 ± 0.050 ($-0.573, -0.376$)	-0.16 ± 0.143 ($-0.441, 0.120$)	-0.34 ± 0.145 ($-0.627, -0.059$)
変化量の群間差 (95%CI)	0.06 ± 0.071 ($-0.084, 0.197$)		0.18 ± 0.203 ($-0.217, 0.582$)	

なお、日本人集団の HbA1c の変化量（調整平均±標準誤差）は、本剤群 $-0.16 \pm 0.143\%$ 及び標準製剤群 $-0.34 \pm 0.145\%$ で、群間の差の点推定値は 0.18（95%CI： $-0.217, 0.582$ ）%であり、非劣性限界値 0.3%を下回っていたことから、全集団との一貫性が認められた。

副次評価項目：

以下に示した副次評価項目で、ベースラインと比較して投与後 26 週時に、本剤群及び標準製剤群共に同程度の変化が認められた。

ベースラインから投与後 26 週時までの各副次評価項目の結果 - ITT 集団

評価項目	全集団		日本人集団	
	本剤群 (253 例)	標準製剤群 (254 例)	本剤群 (31 例)	標準製剤群 (30 例)
HbA1c <7%達成患者割合 (%)	22.5% (57/253 例)	21.7% (55/254 例)	16.1% (5/31 例)	16.7% (5/30 例)
標準製剤群に対するオッズ比 (95%CI)	1.06 (0.685, 1.632)		0.90 (0.220, 3.691)	
FPG(mg/dL)の変化量 (95%CI)	-8.36 ± 4.471 ($-17.149, 0.422$)	-11.10 ± 4.461 ($-19.867, -2.333$)	-15.57 ± 12.013 ($-39.658, 8.509$)	-56.85 ± 12.184 ($-81.275, -32.422$)
標準製剤群との差 (95%CI)	2.74 ± 6.315 ($-9.674, 15.146$)		41.27 ± 17.111 ($6.969, 75.578$)	
24 時間平均血糖値の変化量 (95%CI)	-4.18 ± 2.603 ($-9.299, 0.936$)	-8.76 ± 2.658 ($-13.983, -3.529$)	2.07 ± 8.458 ($-14.961, 19.096$)	-12.72 ± 8.783 ($-30.396, 4.955$)
標準製剤群との差 (95%CI)	4.57 ± 3.725 ($-2.749, 1.898$)		14.79 ± 12.363 ($-10.096, 39.671$)	
朝食前後の血糖値の変化量 (95%CI)	-8.24 ± 5.342 ($-18.744, 2.268$)	3.34 ± 5.354 ($-7.190, 13.869$)	-4.02 ± 13.627 ($-31.461, 23.421$)	-2.44 ± 13.905 ($-30.445, 25.562$)
標準製剤群との差 (95%CI)	-11.58 ± 7.571 ($-26.467, 3.312$)		-1.58 ± 19.453 ($-40.754, 37.598$)	
昼食前後の血糖値の変化量 (95%CI)	2.58 ± 5.360 ($-7.957, 13.126$)	-4.64 ± 5.566 ($-15.588, 6.304$)	-7.17 ± 17.132 ($-41.705, 27.361$)	-23.01 ± 17.765 ($-58.794, 12.783$)
標準製剤群との差 (95%CI)	7.23 ± 7.729 ($-7.975, 22.427$)		15.83 ± 24.643 ($-33.829, 65.496$)	
夕食前後の血糖値の変化量 (95%CI)	8.70 ± 5.550 ($-2.217, 19.611$)	10.04 ± 5.832 ($-1.434, 21.506$)	11.24 ± 22.044 ($-33.178, 55.654$)	-2.34 ± 22.876 ($-48.434, 43.751$)
標準製剤群との差 (95%CI)	-1.34 ± 8.048 ($-17.167, 14.489$)		13.58 ± 31.898 ($-50.693, 77.852$)	

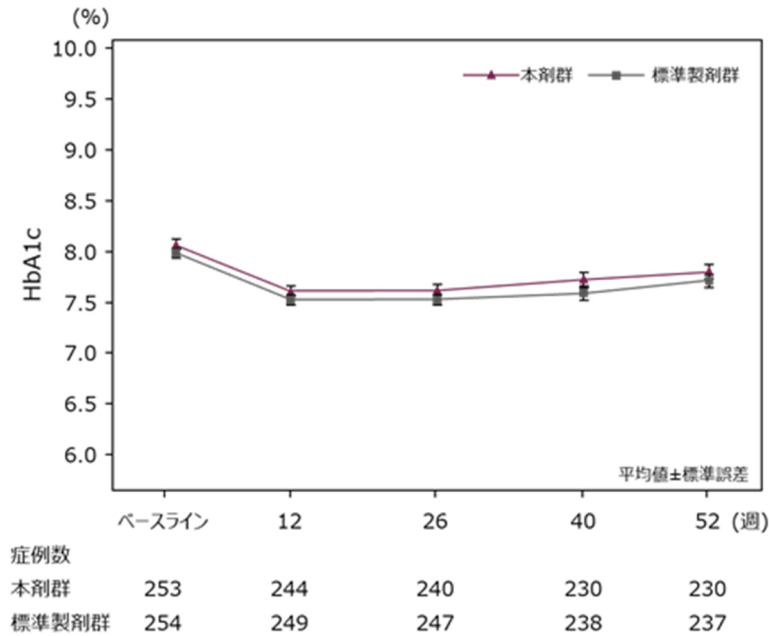
ベースラインからの変化量（調整平均±標準誤差）

以上、ランタス併用下に、1 型糖尿病患者を対象に、標準製剤を対照薬とした非盲検法による並行群間試験で、本剤及び標準製剤による同程度の血糖コントロールが認められた。

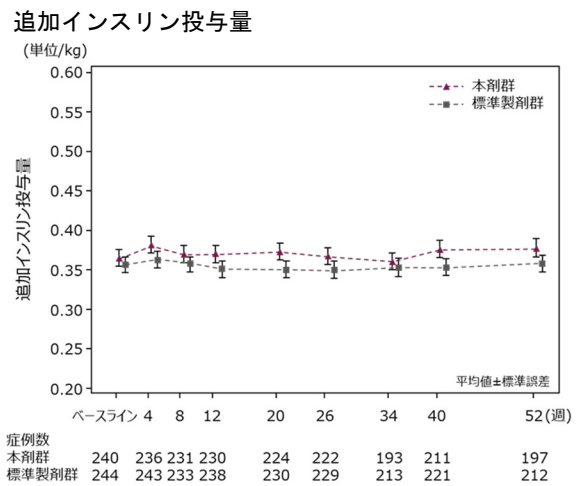
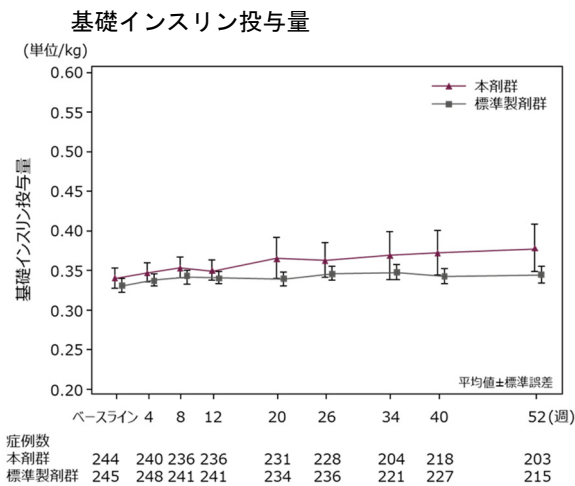
V. 治療に関する項目

全投与期間（52 週）：

ベースラインから投与後 52 週（全投与期間）までの HbA1c の変化量（調整平均±標準誤差）は、本剤群 $-0.22 \pm 0.057\%$ 及び標準製剤群 $-0.30 \pm 0.056\%$ であり、両群の調整平均の差は 0.07% （95%信頼区間： $-0.084, 0.232\%$ ）であった。両投与群で、HbA1c のわずかな上昇がみられたもののベースラインに比べて低く、インスリン投与量にはほとんど変化がなかった。



HbA1c (%) の経時推移



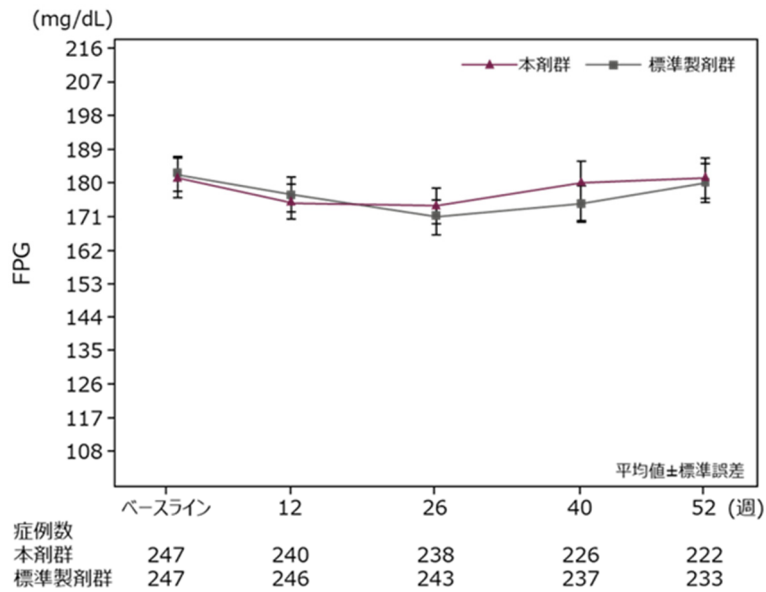
インスリン投与量の経時推移

治験組入れ時に全ての患者が基礎インスリンとしてランタスを使用しており、60.6%（307/507 名）の患者がインスリン リスプロを使用していた。

治験薬投与開始前の体重当たりの 1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は 0.335 単位/kg、追加インスリン投与量（平均値）は 0.360 単位/kg、総インスリン投与量（平均値）は 0.695 単位/kg であった。

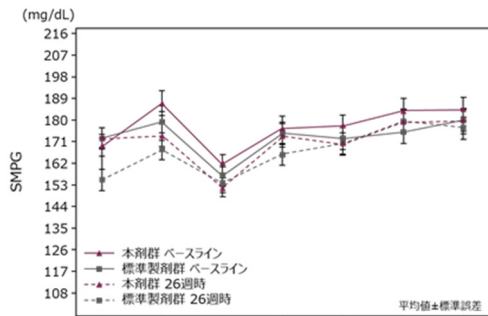
追加インスリン、基礎インスリン、及び総インスリン投与量は、本剤群及び標準製剤群でおおむね同程度であり、治験期間中の変動はわずかであった。総インスリン投与量に対する基礎インスリン投与量の比率（平均値）は、ベースラインではいずれの投与群でも 0.49 であり、投与後 52 週時でも本剤群で 0.48、標準製剤群で 0.49 と変化が見られなかった。

V. 治療に関する項目

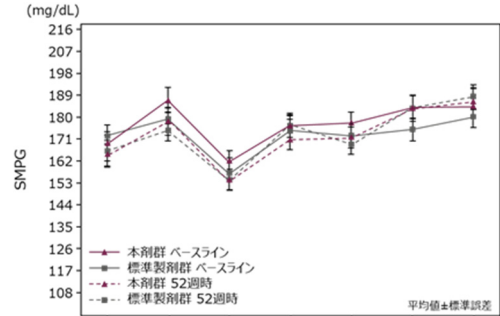


FPG (mg/dL) の経時推移

26 週時



52 週時



7 点 SMPG プロファイルの変化 26 週時・52 週時

FPG の変化量、7 点 SMPG プロファイルに基づく朝食、昼食及び夕食の食前後血糖値の差並びに 24 時間平均血糖値は、両群ともに同程度であった。また、7 点 SMPG プロファイルも両群でベースラインに比べて同程度の改善を示した。

なお、ベースラインから投与後 52 週までの HbA1c の変化量（調整平均±標準誤差）は、日本人集団でも本剤群-0.15±0.107%及び標準製剤群-0.15±0.106%と同程度であった。

以上、投与期間 26 週間と同様に、全投与期間（52 週間）でも、同程度の血糖コントロールが本剤群及び標準製剤群で認められた。

V. 治療に関する項目

<安全性の結果>

主要投与期間 (26 週間) :

安全性解析対象集団は、本剤群 252 例及び標準製剤群 254 例であり、有害事象は、本剤群 252 例中 108 例 (42.9%) 及び標準製剤群 254 例中 106 例 (41.7%) に認められ、主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 1%以上) を以下の表に示した。

いずれかの投与群で発現率が 1%以上の有害事象
(EFC12619 試験 主要投与期間 6 ヶ月間/安全性解析対象集団)

有害事象	本剤群 (252 例)	標準製剤群 (254 例)
有害事象の発現例数 (%)	108 (42.9%)	106 (41.7%)
鼻咽頭炎	22 (8.7%)	16 (6.3%)
気管支炎	5 (2.0%)	2 (0.8%)
胃腸炎	5 (2.0%)	2 (0.8%)
上気道感染	4 (1.6%)	9 (3.5%)
咽頭炎	3 (1.2%)	4 (1.6%)
副鼻腔炎	3 (1.2%)	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8%)	3 (1.2%)
歯感染	0	3 (1.2%)
頭痛	5 (2.0%)	3 (1.2%)
低血糖性意識消失	2 (0.8%)	4 (1.6%)
咳嗽	3 (1.2%)	0
下痢	3 (1.2%)	2 (0.8%)
胃炎	2 (0.8%)	3 (1.2%)
悪心	2 (0.8%)	3 (1.2%)
嘔吐	2 (0.8%)	5 (2.0%)
齲歯	1 (0.4%)	3 (1.2%)
背部痛	3 (1.2%)	4 (1.6%)
関節痛	2 (0.8%)	3 (1.2%)
筋痙縮	2 (0.8%)	1 (0.4%)
偶発的過量投与	2 (0.8%)	3 (1.2%)

例数 (%)、MedDRA ver. 19.0

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) の発現率は、本剤群 3.6% (9/252 例) 及び標準製剤群 1.6% (4/254 例) であった。主な副作用 (いずれかの投与群で 2 例以上発現) は、低血糖が本剤群 1 例 (0.4%) /標準製剤群 2 例 (0.8%)、低血糖性意識消失が本剤群 1 例 (0.4%) /標準製剤群 2 例 (0.8%)、注射部位疼痛が本剤群 2 例 (0.8%) /標準製剤群 0 例及び偶発的過量投与が本剤群 2 例 (0.8%) /標準製剤群 2 例 (0.8%) であった。

重篤な有害事象は、本剤群 8 例 (3.2%) 及び標準製剤群 14 例 (5.5%) で報告され、主な重篤な有害事象 (発現例数が 2 例以上) は、低血糖が本剤群 1 例 (0.4%) /標準製剤群 2 例 (0.8%)、糖尿病性ケトアシドーシスが本剤群 0 例/標準製剤群 2 例 (0.8%)、低血糖性意識消失が本剤群 2 例 (0.8%) /標準製剤群 4 例 (1.6%) 及び偶発的過量投与が本剤群 2 例 (0.8%) /標準製剤群 1 例 (0.4%) にみられた。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象 (副作用) は、本剤群 2 例 (0.8%) 及び標準製剤群 2 例 (0.8%) でみられ、低血糖及び低血糖性意識消失が、それぞれ本剤群 1 例 (0.4%) /標準製剤群 2 例 (0.8%)、低血糖性痙攣が本剤群 0 例/標準製剤群 1 例 (0.4%) 並びに偶発的過量投与が本剤群 2 例 (0.8%) /標準製剤群 1 例 (0.4%) であった。

死亡例は、本剤群で心臓死が 1 例 (0.4%) 報告され、治験薬との因果関係はなしと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤群 0.4% (1/252 例) 及び標準製剤群 0.4% (1/254 例) であり、本剤群で薬効欠如 1 例並びに標準製剤群で妊娠 1 例が報告された (なお、本剤群の 1 例が非重篤な重症低血糖により治験薬の投与を中止したが、有害事象として定義していなかったため有害事象としては報告されなかった)。

日本人患者 61 例では、本剤群 31 例中 22 例 (71.0%) 及び標準製剤群 30 例中 12 例 (40.0%) に有害事象が認められ、主な有害事象 (いずれかの投与群で 2 例以上) は、胃腸炎が本剤群 1 例 (3.2%) /標準製剤群 2 例 (6.7%)、鼻咽頭炎が本剤群 6 例 (19.4%) /標準製剤群 4 例 (13.3%)、咽頭炎が本剤群 2 例 (6.5%) /標準製剤群 3 例 (10.0%) 及び齲歯が本剤群 1 例 (3.2%) /標準製剤群 3 例 (10.0%) であった。副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で出血性腸炎及び標準製剤群で背部痛が各 1 例報告され、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、日本人症例での死亡例は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった。

低血糖が認められた患者の割合は、本剤群 98.8% (249/252 例) 及び標準製剤群 99.6% (253/254 例) であり、両群で同程度であった。低血糖の発現件数は、本剤群 12,097 件及び標準製剤群 12,779 件であり、曝露年

V. 治療に関する項目

当たりの低血糖の発現件数は、本剤群 98.53 件及び標準製剤群 101.61 件と両群で同程度であった。

重症低血糖（グルコース若しくはグルカゴンの投与又は他の救急処置のために第三者の介助を必要とする事象）を発現した患者の割合は、本剤群 7.9%（20/252 例）及び標準製剤群 7.5%（19/254 例）と同程度であった。重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、本剤群 1.21 件及び標準製剤群 0.31 件と前者が後者に比べて高かった（なお、この差は、重症低血糖を 119 件報告した本剤群の患者 1 例の外れ値に起因しており、当該患者を除外した重症低血糖の感度分析では、重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、本剤群 0.24 件及び標準製剤群 0.31 件と両群で同程度であった）。本剤群 3 例及び標準製剤群の 4 例で発現した重症低血糖が重篤な有害事象として報告された（低血糖が本剤群 1 例/標準製剤群 2 例、低血糖性意識消失が本剤群 2 例/標準製剤群 4 例、並びに低血糖性痙攣が標準製剤群 1 例であった）。

低血糖が認められた日本人患者の割合は、本剤群 93.5%（29/31 例）及び標準製剤群 100%（30/30 例）と両群で同程度であった。

日本人患者の低血糖の発現件数は、本剤群 892 件及び標準製剤群 1,164 件であった。曝露人年当たりの低血糖の発現件数は、本剤群 57.55 件及び標準製剤群 77.50 件と後者に比べて前者で少なかった。

重症低血糖を発現した日本人患者は、標準製剤群の 30 例中 1 例（3.3%）のみで、曝露人年当たりの発現件数は 0.07 件であった。

日本人集団での重症低血糖を発現した患者の割合及び重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、両群とも、全集団に比べて低かった。日本人患者では、重篤な有害事象としての重症低血糖及び治験薬の投与中止に至った重症低血糖は認めなかった。

以上、本剤及び標準製剤は、共に忍容性が良好で、安全性プロファイルに違いは認められなかった。

<免疫原性の結果>

全ての患者が、試験の開始前 6 ヶ月以上に渡って、インスリン リスプロ又はインスリンアスパルトをランタスと併用投与しており、ベースラインで AIA 陽性を示した患者の割合は、本剤群 47.4%（117/247 例）及び標準製剤群 49.2%（124/252 例）と同程度であった。6 ヶ月間の治験薬投与期間中に AIA が認められた患者の割合は、本剤群 17.4%（43/247 例）及び標準製剤群 17.5%（44/252 例）と両群で同程度であった。

AIA 産生が増強された患者の割合は、本剤群 12.0%（14/117 例）及び標準製剤群 14.5%（18/124 例）であり、増強が持続した患者の割合は、本剤群 85.7%（12/14 例）及び標準製剤群 100%（18/18 例）であり、AIA 反応が誘発された患者の割合は、本剤群 22.3%（29/130 例）及び標準製剤群 20.3%（26/128 例）であり、誘発が持続した患者の割合は、本剤群 41.4%（12/29 例）及び標準製剤群 50.0%（13/26 例）であった。

AIA 抗体価の中央値（4.0）は両群ともに変化はなく、抗体価（1/dil）の最大値は、本剤群 512.0（ベースライン及び投与後 26 週時）及び標準製剤群 256.0（投与後 12 週時）であった。

主要投与期間（6 ヶ月）中に、AIA 陽性患者のうちヒトインスリンに対する交差反応性抗体が認められた患者の割合は、両群で 87.0%～93.7%であり、インスリングルルギン及びインスリングルルギン代謝物 M1 に対する交差反応性抗体が認められた患者の割合は、両群で、それぞれ 84.3%～92.4%及び 71.3%～79.7%であった。

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量及び体重当たりの 1 日のインスリン投与量の変化量は、治験薬投与中に認められた AIA 産生の有無によらず、各投与群で概ね同程度であり、有効性に及ぼす AIA 産生の影響は示唆されなかった。また、低血糖、注射部位反応、過敏症反応、有害事象及び重篤な有害事象を発現した患者の割合は、AIA 産生の有無によらず、各投与群で概ね同程度であり、安全性パラメータに及ぼす AIA 産生の影響は、いずれの投与群でも示唆されなかった。

V. 治療に関する項目

全投与期間（52 週間）：

全投与期間を通し、本剤群 252 例中 137 例（54.4%）及び標準製剤群 254 例中 141 例（55.5%）に有害事象が認められ、主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 1%以上）を以下の表に示した。

いずれかの投与群で発現率が 1%以上の有害事象
(EFC12619 試験 投与期間 52 週間/安全性解析対象集団)

有害事象	本剤群 (252 例)	標準製剤群 (254 例)
有害事象の発現例数 (%)	137 (54.4%)	141 (55.5%)
鼻咽頭炎	33 (13.1%)	28 (11.0%)
上気道感染	15 (6.0%)	14 (5.5%)
背部痛	7 (2.8%)	3 (1.2%)
気管支炎	7 (2.8%)	5 (2.0%)
胃腸炎	7 (2.8%)	7 (2.8%)
頭痛	7 (2.8%)	6 (2.4%)
低血糖性意識消失	6 (2.4%)	6 (2.4%)
咽頭炎	6 (2.4%)	5 (2.0%)
咳嗽	5 (2.0%)	2 (0.8%)
副鼻腔炎	5 (2.0%)	4 (1.6%)
浮動性めまい	4 (1.6%)	1 (0.4%)
インフルエンザ	4 (1.6%)	1 (0.4%)
偶発的過量投与	3 (1.2%)	5 (2.0%)
急性副鼻腔炎	3 (1.2%)	1 (0.4%)
関節痛	3 (1.2%)	4 (1.6%)
喘息	3 (1.2%)	0
膀胱炎	3 (1.2%)	1 (0.4%)
うつ病	3 (1.2%)	3 (1.2%)
下痢	3 (1.2%)	3 (1.2%)
高血圧	3 (1.2%)	5 (2.0%)
低血糖	3 (1.2%)	4 (1.6%)
インフルエンザ様疾患	3 (1.2%)	1 (0.4%)
靭帯捻挫	3 (1.2%)	2 (0.8%)
脂肪肥大症	3 (1.2%)	1 (0.4%)
肉離れ	3 (1.2%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	3 (1.2%)	3 (1.2%)
爪真菌症	3 (1.2%)	1 (0.4%)
骨粗鬆症	3 (1.2%)	0
嘔吐	3 (1.2%)	5 (2.0%)
腹痛	2 (0.8%)	3 (1.2%)
胃炎	2 (0.8%)	3 (1.2%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.8%)	4 (1.6%)
悪心	2 (0.8%)	3 (1.2%)
齲蝕	1 (0.4%)	4 (1.6%)
四肢痛	1 (0.4%)	3 (1.2%)
抜歯	1 (0.4%)	3 (1.2%)
尿路感染	1 (0.4%)	3 (1.2%)
挫傷	0	3 (1.2%)
パートナーの妊娠	0	3 (1.2%)
歯感染	0	3 (1.2%)

例数 (%), MedDRA ver. 19.0

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、本剤群 14 例（5.6%）及び標準製剤群 10 例（3.9%）で報告された。主な副作用（いずれかの投与群で 2 例以上発現）は、低血糖が本剤群 3 例（1.2%）/標準製剤群 2 例（0.8%）、低血糖性意識消失が本剤群 4 例（1.6%）/標準製剤群 3 例（1.2%）、注射部位疼痛が本剤群 2 例（0.8%）/標準製剤群 1 例（0.4%）、偶発的過量投与が本剤群 3 例（1.2%）/標準製剤群 4 例（1.6%）であった。

V. 治療に関する項目

重篤な有害事象は、本剤群 20 例 (7.9%) 及び標準製剤群 19 例 (7.5%) で報告され、主な重篤な有害事象 (発現例数が 2 例以上) は、糖尿病性ケトアシドーシスが本剤群 1 例 (0.4%) /標準製剤群 2 例 (0.8%)、低血糖が本剤群 3 例 (1.2%) /標準製剤群 3 例 (1.2%)、低血糖性意識消失が本剤群 6 例 (2.4%) /標準製剤群 6 例 (2.4%)、肋骨骨折本剤群 0 例/標準製剤群 2 例 (0.8%) 及び偶発的過量投与が本剤群 3 例 (1.2%) /標準製剤群 2 例 (0.8%) であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象 (副作用) は、本剤群 6 例 (2.4%) 及び標準製剤群 5 例 (2.0%) でみられ、低血糖が本剤群 3 例 (1.2%) /標準製剤群 2 例 (0.8%)、低血糖性意識消失が本剤群 4 例 (1.6%) /標準製剤群 3 例 (1.2%)、低血糖性痙攣が本剤群 0 例/標準製剤群 1 例 (0.4%)、低血糖昏睡が本剤群 0 /標準製剤群 1 例 (0.4%)、偶発的過量投与が本剤群 3 例 (1.2%) /標準製剤群 2 例 (0.8%) 及び誤薬投与が本剤群 0 例/標準製剤群 1 例 (0.4%) であった。

死亡例は、主要投与期間中に本剤群で心臓死が 1 例 (0.4%) 報告された (治験薬との因果関係はなし) が、6 ヶ月の継続投与期間中に死亡は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、両群ともに 0.8% の症例 (本剤群 : 2/252 例及び標準製剤群 : 2/254 例) で報告され、本剤群では、胸部不快感/薬効欠如 1 例及び妊娠 1 例 (日本人患者)、標準製剤群では妊娠が 2 例であった。

日本人集団での有害事象は、本剤群 90.3% 及び標準製剤群 76.7% (23/30 例) の症例に認められた。主な有害事象 (いずれかの投与群で 2 例以上) は、鼻咽頭炎が本剤群 8 例 (25.8%) /標準製剤群 6 例 (20.0%)、咽頭炎が本剤群 5 例 (16.1%) /標準製剤群 3 例 (10.0%)、膀胱炎が本剤群 2 例 (6.5%) /標準製剤群 1 例 (3.3%)、胃腸炎が本剤群 2 例 (6.5%) /標準製剤群 4 例 (13.3%)、口腔ヘルペスが本剤群 1 例 (3.2%) /標準製剤群 2 例 (6.7%)、糖尿病網膜症が本剤群 0 例/標準製剤群 2 例 (6.7%) 及び齲歯が本剤群 1 例 (3.2%) /標準製剤群 4 例 (13.3%) であり、喘息、咳嗽骨粗鬆症並びに創傷がそれぞれ本剤群 2 例 (6.5%) /標準製剤群 0 例であった。

副作用の発現率は、本剤群 3.2% (1/31 例) 及び標準製剤群 10.0% (3/30 例) であり、皮下組織膿瘍が本剤群 1 例 (3.2%) /標準製剤群 0 例でみられ、低血糖昏睡、低血糖性意識消失及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ本剤群 0 例/標準製剤群 1 例 (3.3%) で認められた。

重篤な有害事象は、本剤群で出血性腸炎が 1 例 (3.2%) 及び標準製剤群で背部痛が各 1 例 (3.3%) 報告され、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、日本人症例での死亡例は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で妊娠 1 例が報告された。

投与後 52 週時までに低血糖を 1 件以上発現した患者の割合は、本剤群 99.2%(250/252 例)、標準製剤群 100% (254/254 例) であり、両群で同程度であった。曝露年当たりの低血糖の発現件数は、両群で同程度であった。

重症低血糖 (グルコース若しくはグルカゴンの投与、又は他の救急処置のために第三者の介助を必要とする事象) を 1 件以上発現した患者の割合は、本剤群 13.5%(34/252 例)、標準製剤群 13.4%(34/254 例) と同程度であった。重症低血糖の曝露年当たりの発現件数は、本剤群 0.73 件及び標準製剤群 0.28 件と前者が後者に比べて高かった (なお、この差は、重症低血糖を 122 件報告した本剤群の患者 1 例の外れ値に起因しており、当該患者を除外した重症低血糖の感度分析では、重症低血糖の曝露年当たりの発現件数は、本剤群 0.22 件及び標準製剤群 0.28 件と両群で同程度であった)。

低血糖発現頻度

例数(%)

分類	全ての低血糖		夜間低血糖(0:00~5:59)	
	本剤群 (n=252)	標準製剤群 (n=254)	本剤群 (n=252)	標準製剤群 (n=254)
低血糖	250(99.2%)	254(100%)	220(87.3%)	225(88.6%)
重症低血糖	34(13.5%)	34(13.4%)	9(3.6%)	10(3.9%)
血糖値低下を伴った症候性低血糖				
血糖値 70mg/dL 以下	220(87.3%)	228(89.8%)	162(64.3%)	175(68.9%)
血糖値 54mg/dL 未満	177(70.2%)	193(76.0%)	96(38.1%)	112(44.1%)
無症候性低血糖				
血糖値 70mg/dL 以下	245(97.2%)	248(97.6%)	177(70.2%)	187(73.6%)
血糖値 54mg/dL 未満	195(77.4%)	209(82.3%)	94(37.3%)	101(39.8%)
重症又は血糖値低下を伴った低血糖				
血糖値 70mg/dL 以下	249(98.8%)	254(100%)	218(86.5%)	225(88.6%)
血糖値 54mg/dL 未満	229(90.9%)	241(94.9%)	145(57.5%)	164(64.6%)
症候性低血糖の疑い	27(10.7%)	25(9.8%)	7(2.8%)	10(3.9%)
低血糖関連事象				
血糖値 70mg/dL 超	17(6.7%)	17(6.7%)	4(1.6%)	7(2.8%)

V. 治療に関する項目

日本人集団で低血糖が認められた患者の割合は、本剤群 96.8% (30/31 例) 及び標準製剤群 100% (30/30 例) と両群で同程度であった。夜間低血糖を発現した患者の割合は、本剤群 71% (22/31 例) 及び標準製剤群 93.3% (28/30 例) と後者に比べて前者で低かった。曝露人年当たりの低血糖の発現件数でも同様の結果が得られた。重症低血糖を発現した患者は、本剤群ではみられず、標準製剤群のみで認められ、その発現割合は 16.7% (5/30 例) であり、曝露人年当たりの発現件数は 0.17 件であった。

全投与期間 (12 ヶ月間) の両群の安全性プロファイルには違いは認められなかった。

<免疫原性の結果>

12 ヶ月間の治験薬投与期間中に AIA が認められた患者の割合は、本剤群 22.6% (56/248 例) 及び標準製剤群 24.2% (61/252 例) と両群で同程度であった。

AIA 産生が増強された患者の割合は、本剤群 16.1% (19/118 例) 及び標準製剤群 21.0% (26/124 例) であり、AIA 反応が誘発された患者の割合は、本剤群 28.5% (37/130 例) 及び標準製剤群 27.3% (35/128 例) であった。

AIA 抗体価の中央値は、両群の全測定時点で 4.00 で、抗体価 (1/dil) の最大値は、本剤群 512.0 及び標準製剤群 256.0 であった。

全投与期間 (12 ヶ月) 中に、AIA 陽性患者のうちヒトインスリンに対する交差反応性抗体が認められた患者の割合は、両群で 87.2%~94.7% であり、インスリングルルギン及びインスリングルルギン代謝物 M1 に対する交差反応性抗体が認められた患者の割合は、両群でそれぞれ 84.4%~92.7% 及び 71.0% ~79.7% であった。

ベースラインから投与後 52 週時までの HbA1c の変化量及び体重当たりの 1 日のインスリン投与量の変化量は、治験薬投与期間中に認められた AIA 産生の有無によらず、各投与群で概ね同程度であり、有効性に及ぼす AIA 産生の影響は示唆されなかった。また、低血糖、注射部位反応、過敏症反応、有害事象及び重篤な有害事象が発現した患者の割合は、AIA 産生の有無にかかわらず、各投与群で概ね同程度であり、安全性パラメータに及ぼす AIA 産生の影響は、いずれの投与群でも示唆されなかった。

		AIA 反応		例数(%)
		本剤群 (n=248)	標準製剤群 (n=252)	
ベースライン時	AIA 陽性	118/248(47.6%)	124/252(49.2%)	
	AIA 陰性 又は 欠損	130/248(52.4%)	128/252(50.8%)	
投与後 52 週時	AIA 陽性	100/223(44.8%)	109/231(47.2%)	
ベースライン～ 投与後 52 週時	AIA 抗体価が 4 倍以上上昇 (treatment-boosted)	19/118(16.1%)	26/124(21.0%)	
	新たに AIA が発現(treatment-induced)	37/130(28.5%)	35/128(27.3%)	
	1 つ以上の時点で AIA 陽性	155/248(62.5%)	159/252(63.1%)	
	AIA が誘発された又は増強した患者 (treatment-emergent)	56/248(22.6%)	61/252(24.2%)	

V. 治療に関する項目

② 2型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EFC13403試験：SORELLA 2）^{5,6,7)}

目的：

主要目的：

- ・ランタス併用下に、2型糖尿病患者を対象として、本剤のベースラインから投与後26週時までのヘモグロビンA1c (HbA1c) の変化量の標準製剤（インスリン リスプロ）に対する非劣性の検討

副次目的：

- ・HbA1c が7%未満であった患者の割合、空腹時血漿グルコース (FPG)、血糖自己測定 (SMPG) プロファイル、並びにインスリン投与量に関して、本剤及び標準製剤の有効性の評価
- ・本剤及び標準製剤の安全性の評価
- ・ベースラインと試験期間中の抗インスリン抗体 (AIA) 産生の有無 (陽性/陰性) 並びに抗体価に関する本剤と標準製剤の免疫原性の評価
- ・抗インスリン抗体と有効性及び安全性の関連性の評価

試験デザイン： 多施設共同、国際共同、非盲検、無作為化、実薬対照、2群、並行群間試験

対象： 2型糖尿病患者

主な選択基準：

- ・スクリーニング来院の12ヵ月以上前から2型糖尿病と診断され、スクリーニング来院前6ヵ月間に各地域で承認されている超速効型インスリンアナログ製剤及びインスリン グラルギン製剤 (ランタス) が投与されている患者
- ・スクリーニング来院時に HbA1c が6.5%以上かつ10%以下のインスリン既治療の成人2型糖尿病患者

主な除外基準：

- ・試験期間中に治療 (レーザー、外科的治療又は注射製剤など) が必要となる可能性のある不安定な増殖性糖尿病網膜症、その他の急速進行性糖尿病網膜症、又は黄斑浮腫を有する患者
- ・スクリーニング来院前6ヵ月以内に糖尿病ケトアシドーシスによる入院の既往がある患者
- ・重度又は不安定な肝疾患、消化器疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、神経疾患、精神疾患、血液疾患、腎疾患、内分泌疾患、皮膚疾患、活動性の悪性腫瘍、その他の重大な全身性疾患を有する患者

試験方法：

本試験は、多施設共同、国際共同 (日本以外)、非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間試験であり、投与期間を6ヵ月間 (26週間) とした。適格性の基準を満たした患者を本剤又は標準製剤に1:1の割合で無作為に割付けた。

治験薬及び投与方法：

本剤及び標準製剤はいずれもディスポーザブルのプレフィルドペン型注入器を用い、皮下注射により自己投与した。開始用量は試験参加前に使用していた標準製剤の投与量と同単位で切り替えることとし、食直前に皮下注射により投与した。各国の添付文書で許容される場合には、必要に応じ一時的に食直後に投与することができることとした。本剤又は標準製剤の投与量は、低血糖を伴うことなく食後2時間のSMPG値が120~160 mg/dL (6.7~8.9 mmol/L) の範囲になるよう調節した。

SMPG値は、年齢、合併症、個々の患者の状態などにより必要と判断される場合には、患者ごとに変更可能とした。

併用薬及び投与方法：

いずれの投与群の患者でも、必須の基礎インスリンとして、ランタスの1日1回皮下投与を継続した。開始用量はベースライン来院直前の投与量と同単位とし、投与量は低血糖を伴うことなく朝食前空腹時のSMPG値が80~130 mg/dL (4.4~7.2 mmol/L) の範囲になるよう調節した。

試験期間：

28週間 (スクリーニング最長2週間+投与26週間+安全性追跡調査1日) とした。

評価項目

<有効性>

主要評価項目：

- ・ベースラインから投与後26週時までのHbA1cの変化量

主な副次評価項目：

- ・投与後26週時のHbA1c <7%達成率及び<6.5%達成率
- ・ベースラインから投与後26週時までのFPGの変化量
- ・ベースラインから投与後26週時までの24時間平均血糖値 (24時間の7点SMPG値の平均値) の変化量
- ・ベースラインから投与後26週時までの食前後血糖値の差 (7点SMPGに基づく朝食、昼食及び夕食の食後2時間値と食前値との差) の変化量
- ・その他の有効性の副次評価項目：
 - 7点SMPGプロファイルのベースラインから投与後26週時までの時点ごとの経時変化
 - 3点SMPGプロファイル (7点SMPGに基づく朝食前、昼食前及び夕食前値) のベースラインから投与後26週時までの時点ごとの経時変化

V. 治療に関する項目

<安全性>

有害事象（有害事象、死亡、重篤な有害事象、注射部位反応及び過敏症反応）、低血糖及び体重

免疫原性：抗インスリン抗体（AIA）の有無（陽性又は陰性）、AIA 抗体価、インスリングルルギンとの交差反応性、インスリングルルギン代謝物 M1 (desArg, Arg [B31, B32]-insulin glargine) との交差反応性及びヒトインスリンとの交差反応性

AIA 測定用の血液検体は、投与 1 日目、投与後 4 週時、12 週時及び 26 週時並びに治験薬の投与を早期に中止した場合には最終評価時に採取することとした。抗体測定用検体は、本剤又は標準製剤の投与後 8 時間以上経過してから採取することとした。

統計解析：

<有効性>

主要解析：

有効性の主要評価項目（ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量）の解析は、HbA1c の非劣性限界値を 0.3%、有意水準を $\alpha = 0.025$ とした片側検定で行った。

主要評価項目の解析は、ランダムな欠測の仮定の下、mixed-effect model for repeated measures (MMRM) により、intent-to-treat (ITT) 集団（治験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化された全ての患者と定義）を用いて解析した。この解析は投与群（本剤及び標準製剤）、来院日（投与後 12 週時、26 週時）、投与群と来院日との交互作用、割付け時の層別因子であるスクリーニング時の HbA1c（8%未満、8%以上）及び標準製剤の使用歴（有、無）を固定効果とし、HbA1c のベースライン値及び HbA1c のベースライン値と来院日との交互作用を共変量として行った。解析では、得られた全てのベースライン後の HbA1c 値を使用した（ITT estimand）。ベースライン値は、治験薬投与開始前に得られた直近の測定値と定義した。投与後 26 週時での調整平均の群間差、標準誤差及び両側 95%信頼区間については、適切な対比を用いて推定した。ITT 集団で、本剤と標準製剤との差の両側 95%信頼区間の上限が 0.3% 未満であれば、標準製剤に対する本剤の非劣性が示されることとした。

標準製剤に対する本剤の非劣性が示された場合には、ITT 集団を用いて、ステップダウン検定手順により、本剤と標準製剤との差の両側 95%信頼区間の下限から本剤に対する標準製剤の非劣性を評価し、下限が-0.3%を超えた場合には、本剤に対する標準製剤の非劣性が示されることとした。

副次評価項目の解析：

有効性の副次評価項目は、6 ヶ月の投与期間に得られた全てのベースライン後の値を用いて、ITT 集団で解析した。投与後 26 週時の HbA1c が 7%未満及び 6.5%以下であった患者の割合は、投与群（本剤及び標準製剤）、割付け時の層別因子であるスクリーニング時の HbA1c（8%未満、8%以上）、標準製剤の使用歴（有、無）を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。ベースラインから投与後 26 週時までの FPG の変化量は、主要解析と同様の MMRM モデルを用いて解析した。ベースラインから投与後 26 週時までの 24 時間平均血糖値（7 点 SMPG 値の平均値）の変化量及びベースラインから投与後 26 週時までの食前後血糖値の差（7 点 SMPG に基づく朝食、昼食、及び夕食における食後 2 時間値と食前値との差）の変化量についても、同じモデルを適用した。

<安全性>

安全性の解析は、安全性解析対象集団（無作為化され、投与量にかかわらず治験薬が 1 回以上投与された全ての患者）について、患者が実際に投与された薬剤に基づき行われた。

有害事象は、主に記述的に示した（有害事象の発現割合など）。

低血糖は、有害事象とは別に要約し、発作、意識消失、昏睡などの臨床症状を伴う又は重篤な有害事象の基準を満たした低血糖のみが重篤な有害事象として報告された（低血糖の確認は SMPG で行った）。また、低血糖による有害事象は、米国糖尿病学会（ADA）及び内分泌学会が提唱する低血糖分類に、重症又は血糖値低下を伴った低血糖（重症又は症候性/無症候性を問わず血糖値が 70 mg/dL [3.9 mmol/L] 以下の事象）の categories を追加し、70 mg/dL (3.9 mmol/L) 以下に加えて、血糖値の閾値を 54 mg/dL (3.0 mmol/L) 未満としたときの低血糖も別途解析した。

AIA の解析：

AIA データは、AIA 解析対象集団（6 カ月間の投与期間の On-treatment 期間*）に AIA 解析に使用可能な検体が 1 つ以上ある安全性解析対象集団の全ての患者と定義）を用いて解析した。6 カ月の投与期間の On-treatment 期間に採取し、かつ、追加インスリンの最終投与から 8 時間以上経過した時点で採取した検体を AIA 解析に使用可能と判断した。抗 SAR342434/ヒューマログ抗体が陽性及び陰性であった患者の数及び割合を投与群別及び 6 カ月の投与期間の On-treatment 期間の来院別に要約した。治験薬投与により AIA 産生が誘発された患者、治験薬投与により AIA 産生が増強された患者、治験薬投与中に AIA 産生が認められた患者、治験薬投与中に AIA 産生が認められなかった患者、治験薬投与前から AIA 産生が認められた又は治験薬投与により AIA 産生が誘発された患者の各カテゴリーについて、患者の数及び割合を投与群別に示した。治験薬投与により AIA 産生が誘発及び増強された患者については、AIA 産生反応の変化を患者の数及び割合により更に要約し、ピーク抗体価の中央値、第 1 四分位数 (Q1)、及び第 3 四分位数 (Q3) を示した。

*）各評価変数で事前に規定された治験薬投与を考慮した期間

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

適格性の基準を満たした 2 型糖尿病患者 505 例が本剤群 253 例又は標準製剤群に 252 例が無作為に割り付けられ (ITT 集団)、また、全ての患者に治験薬が投与された (安全性解析対象集団)。投与期間を完了した患者の割合は、本剤群 90.1% (228/253 例) 及び標準製剤群 91.3% (230/252 例) と同程度であり、治験薬の投与を早期に中止した患者の割合は、本剤群 25 例 (9.9%) 及び標準製剤群 22 例 (8.7%) であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両投与群で同程度であった。

人口統計学的特性 (ITT 集団及び安全性解析集団) では、年齢 (中央値) は本剤群 63.0 歳及び標準製剤群 64.0 歳、年齢が 65 歳以上の患者割合は、本剤群 43.1% (109/253 例) 及び標準製剤群 45.6% (115/252 例) であり、BMI (中央値) は本剤群 32.3kg/m² 及び標準製剤群 32.2kg/m²、BMI が 30kg/m² 以上の患者割合は、本剤群 68.8% (174/253 例) 及び標準製剤群 64.3% (162/252 例) であった。男性の割合は、本剤群 53.8% (136/253 例) 及び標準製剤群 52.4% (132/252 例) であった。人種の割合は、白人が本剤群 90.1% (228/253 例) 及び標準製剤群 86.5% (218/252 例)、アジア人が本剤群 4.3% (11/253 例) 及び標準製剤群 6.3% (16/252 例)、黒人が本剤群 5.5% (14/253 例) 及び標準製剤群 6.7% (17/252 例) であった。また、本剤群の 20.2% (51/253 例) 及び標準製剤群の 19.4% (49/252 例) の患者に中等度の腎機能障害 (eGFR/推算糸球体濾過量: $\geq 30 \sim < 60$ mL/min/1.73 m²)、本剤群の 1.2% (3/253 例) 及び標準製剤群の 0.4% (1/252 例) の患者に重度の腎機能障害 (eGFR: < 30 mL/min/1.73 m²) が認められた。

ベースラインの疾患特性 (ITT 集団及び安全性解析集団) では、糖尿病の罹病期間 (中央値) は、本剤群 16.00 年及び標準製剤群 16.35 年、糖尿病の罹病期間が 10 年以上の症例は、本剤群 80.2% (203/252 例) 及び標準製剤群 81.3% (205/252 例) であった。また、HbA1c (平均値±標準偏差) は、本剤群 8.00±0.86% 及び標準製剤群 8.03±0.91% であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量 (調整平均±標準誤差) は、本剤群 $-0.92 \pm 0.051\%$ 及び標準製剤群 $-0.85 \pm 0.051\%$ であり、両群間の差は、 0.07 ± 0.072 (95%CI: $-0.215, 0.067$) % であった。両群の差の両側 95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性限界値 0.3%を下回ったことから、標準製剤群に対する本剤群の非劣性が示された。

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量 (調整平均±標準誤差) - ITT 集団

HbA1c	本剤群 (253 例)	標準製剤群 (252 例)
ベースラインからの変化量 (95% CI)	-0.92 ± 0.051 (-1.023, -0.823)	-0.85 ± 0.051 (-0.948, -0.750)
変化量の群間差 (95%CI)	-0.07 ± 0.072 (-0.215, 0.067)	

V. 治療に関する項目

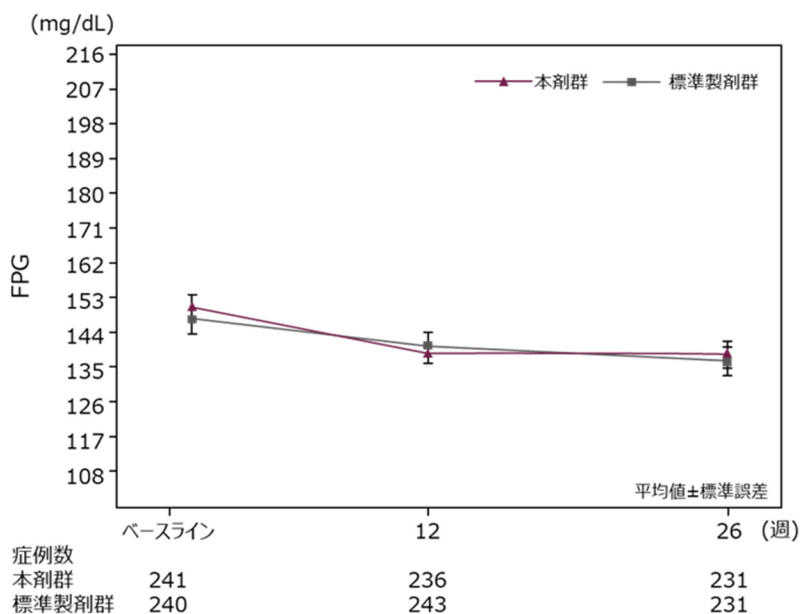
副次評価項目：

以下に示した副次評価項目で、ベースラインと比較して投与後 26 週時に、本剤群及び標準製剤群共に同程度の変化が認められた。

ベースラインから投与後 26 週時までの各副次評価項目の結果 - ITT 集団

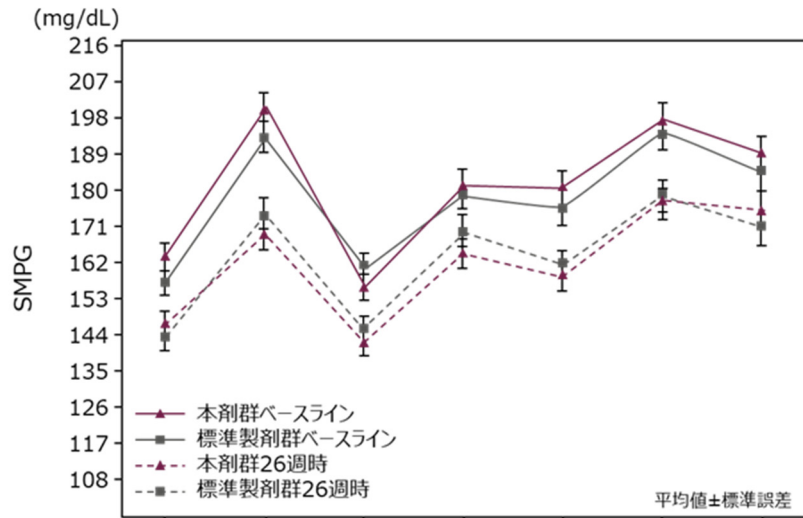
評価項目	本剤群 (253 例)	標準製剤群 (252 例)
HbA1c<7%達成患者数(%) 標準製剤群とのオッズ比 (95%CI)	107 (42.3%) 1.08 (0.748, 1.566)	102 (40.5%)
HbA1c<6.5%達成患者数(%) 標準製剤群とのオッズ比 (95%CI)	69 (27.3%) 1.19 (0.783, 1.803)	61 (24.2%)
FPG (mg/dL) の変化量 (95%CI) 標準製剤群との差 (95%CI)	-11.11±3.168 (-17.332, -4.881) 1.05±4.477 (-7.746, 9.853)	-12.16±3.163 (-18.377, -5.943)
24 時間平均血糖値の変化量 (95%CI) 標準製剤群との差 (95%CI)	-17.95±2.462 (-22.795, -13.111) -1.60±3.443 (-8.368, 5.174)	-16.36±2.404 (-21.083, -11.629)
朝食前後の血糖値の変化量 (95%CI) 標準製剤群との差 (95%CI)	-12.89±4.254 (21.259, -4.528) -8.67±5.909 (-20.295, 2.947)	-4.22±4.101 (-12.285, 3.847)
昼食前後の血糖値の変化量 (95%CI) 標準製剤群との差 (95%CI)	1.09±4.590 (-7.941, 10.115) -0.85±6.430 (-13.493, 11.803)	1.93±4.506 (-6.930, 10.796)
夕食前後の血糖値の変化量 (95%CI) 標準製剤群との差 (95%CI)	1.93±4.762 (-7.442, 11.294) 3.78±6.731 (-9.461, 17.022)	-1.85±4.753 (-11.205, 7.496)

ベースラインからの変化量：調整平均±標準誤差



FPG (mg/dL) の経時推移

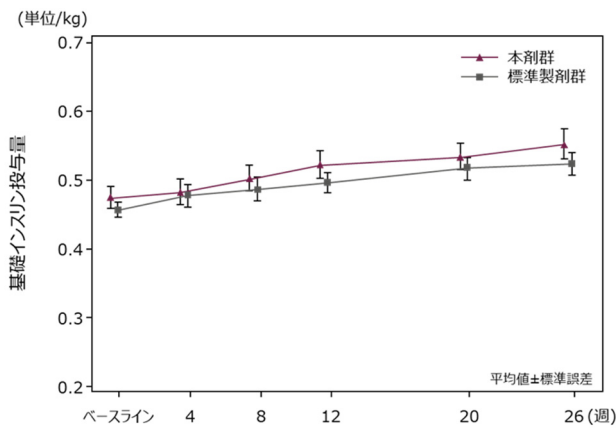
V. 治療に関する項目



症例数		朝食前	朝食2時間後	昼食前	昼食2時間後	夕食前	夕食2時間後	就寝時
ベースライン	本剤群	226	222	225	221	227	218	215
	標準製剤群	237	232	234	230	235	230	216
26週時	本剤群	198	193	196	193	195	188	180
	標準製剤群	197	194	197	189	194	187	178

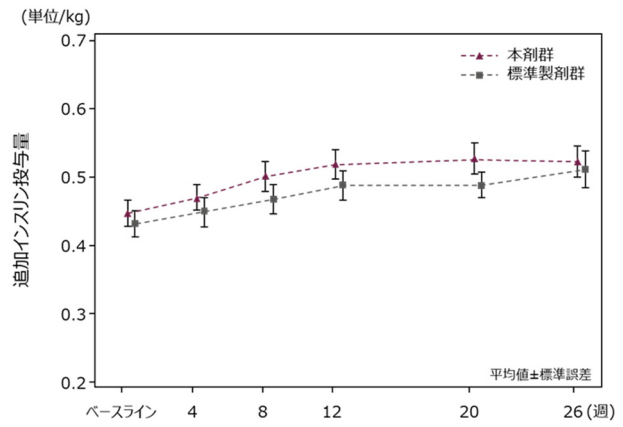
7点 SMPG プロファイル (mg/dL) の経時推移

基礎インスリン投与量



症例数	ベースライン	4	8	12	20	26(週)
本剤群	232	227	225	217	216	214
標準製剤群	244	229	235	231	228	223

追加インスリン投与量



症例数	ベースライン	4	8	12	20	26(週)
本剤群	231	229	227	215	216	214
標準製剤群	243	230	235	230	226	223

インスリン投与量の経時推移

試験開始前に1名を除く全ての患者が基礎インスリンとしてランタスを使用しており、51.4% (259/504名)の患者がインスリン リスプロを使用していた。治験薬投与開始前の体重当たりの1日の基礎インスリン投与量(平均値)は0.477単位/kg、追加インスリン投与量(平均値)は0.449単位/kg、総インスリン投与量(平均値)は0.927単位/kgであった。

追加インスリン、基礎インスリン及び総インスリン投与量は、本剤群及び標準製剤群で同程度であり、治験期間中の変動はわずかであった。いずれの投与群でも、総インスリン投与量に対する基礎インスリン投与量の比率(平均値)は同程度(いずれも約0.5)であり、治療期間を通じて変化が見られなかった。

V. 治療に関する項目

<安全性の結果>

安全性解析対象集団（本剤群 253 例及び標準製剤群 252 例）で、有害事象は本剤群 253 例中 118 例（46.6%）及び標準製剤群 252 例中 108 例（42.9%）に認められ、主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 1%以上）を以下に示した。

いずれかの投与群で発現率が 1%以上の有害事象 (EFC13403 試験/安全性解析対象集団)

有害事象(%)	本剤群 (253 例)	標準製剤群 (252 例)
有害事象の発現例数 (%)	118 (46.6%)	108 (42.9%)
胃腸炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)
インフルエンザ	5 (2.0%)	5 (2.0%)
気管支炎	5 (2.0%)	5 (2.0%)
肺炎	3 (1.2%)	3 (1.2%)
鼻咽頭炎	10 (4.0%)	5 (2.0%)
咽頭炎	3 (1.2%)	2 (0.8%)
副鼻腔炎	4 (1.6%)	2 (0.8%)
上気道感染	3 (1.2%)	5 (2.0%)
尿路感染	4 (1.6%)	6 (2.4%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)
痛風	1 (0.4%)	3 (1.2%)
不眠症	0	6 (2.4%)
低血糖性意識消失	2 (0.8%)	0
頭痛	6 (2.4%)	5 (2.0%)
手根管症候群	3 (1.2%)	0
浮動性めまい	2 (0.8%)	3 (1.2%)
狭心症	2 (0.8%)	3 (1.2%)
心筋梗塞	0	3 (1.2%)
高血圧	4 (1.6%)	2 (0.8%)
咳嗽	4 (1.6%)	5 (2.0%)
齲歯	0	1 (0.4%)
下痢	5 (2.0%)	4 (1.6%)
胃炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)
悪心	3 (1.2%)	1 (0.4%)
嘔吐	3 (1.2%)	2 (0.8%)
発疹	0	3 (1.2%)
関節痛	3 (1.2%)	3 (1.2%)
背部痛	4 (1.6%)	5 (2.0%)
筋骨格痛	6 (2.4%)	3 (1.2%)
四肢痛	2 (0.8%)	4 (1.6%)
末梢性浮腫	5 (2.0%)	3 (1.2%)
体重増加	3 (1.2%)	3 (1.2%)
偶発的過量投与	4 (1.6%)	4 (1.6%)
転倒	3 (1.2%)	0
挫傷	3 (1.2%)	1 (0.4%)

例数 (%), MedDRA ver. 19.0

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）の発現率は、本剤群 13 例（5.1%）及び標準製剤群 11 例（4.4%）であった。主な副作用（いずれかの投与群で 2 例以上発現）は、偶発的過量投与が本剤群 2 例（0.8%）/標準製剤群 3 例（1.2%）であった。

重篤な有害事象は、本剤群 14 例（5.5%）及び標準製剤群 27 例（10.7%）で報告され、主な重篤な有害事象（発現例数が 2 例以上）が、肺炎が本剤群 2 例（0.8%）/標準製剤群 1 例（0.4%）、低血糖が本剤群 0 例/標準製剤群 2 例（0.8%）、低血糖性意識消失が本剤群 2 例（0.8%）/標準製剤群 0 例、狭心症が本剤群 0 例/標準製剤群 3 例（1.2%）、うっ血性心不全が本剤群 1 例（0.4%）/標準製剤群 2 例（0.8%）、膵炎が本剤群 2 例（0.8%）/標準製剤群 0 例でみられた。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象（副作用）は、本剤群 1 例（0.4%）及び標準製剤群 1 例（0.4%）であり、低血糖が標準製剤群 1 例（0.4%）並びに低血糖性意識消失が本剤群 1 例（0.4%）であった。

死亡例は、本剤群で 1 例（0.4%）及び標準製剤群で 2 例（0.8%）であり、本剤群で心停止が 1 例、標準製剤群で心肺不全及び膀胱癌が各 1 例報告された。いずれも治験薬との因果関係はなしであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤群 2.8%（7/253 例）及び標準製剤群 2.4%（6/252 例）であり、本剤群で浮動性めまい、脳血腫、グリオーシス、心肺停止、静脈血栓症、肺塞栓症、腹痛、膵炎及び不快感が各 1 例（0.4%）みられ、標準製剤群で遠隔転移を伴う膀胱癌、膵癌、低血糖、心肺不全、胆管結石及び体重増加が各 1 例（0.4%）みられた。

V. 治療に関する項目

投与後 26 週時までに低血糖を 1 件以上発現した患者の割合は、本剤群 68.4% (173/253 例) 及び標準製剤群 74.6% (188/252 例) であった (標準製剤群に対する本剤群のオッズ比の 95% CI は 1 を含む)。

低血糖の発現件数は、本剤群 1,992 件及び標準製剤群 2,254 件であり、曝露人年当たりの低血糖の発現件数は、本剤群 16.78 件並びに標準製剤 18.59 件と両群で同程度であった。

重症低血糖(グルコース若しくはグルカゴンの投与、又は他の救急処置のために第三者の介助を必要とする事象)を 1 件以上発現した患者の割合は、本剤群 2.4% (6/253 例) 及び標準製剤群 1.6% (4/252 例) と同程度であった。重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、本剤群 0.08 件及び標準製剤群 0.03 件であった。

なお、本剤群の低血糖性意識消失及び標準製剤群の低血糖がそれぞれ 2 例報告され、標準製剤群の重症低血糖 1 例で治験薬の投与が中止された。

分類	n(%)			
	全ての低血糖		夜間低血糖(0:00~5:59)	
	本剤群 (n=253)	標準製剤群 (n=252)	本剤群 (n=253)	標準製剤群 (n=252)
低血糖	173(68.4%)	188(74.6%)	74(29.2%)	85(33.7%)
重症低血糖	6(2.4%)	4(1.6%)	2(0.8%)	0
血糖値低下を伴った症候性低血糖				
血糖値 70mg/dL 以下	152(60.1%)	167(66.3%)	64(25.3%)	69(27.4%)
血糖値 54mg/dL 未満	73(28.9%)	69(27.4%)	21(8.3%)	20(7.9%)
無症候性低血糖				
血糖値 70mg/dL 以下	89(35.2%)	94(37.3%)	20(7.9%)	24(9.5%)
血糖値 54mg/dL 未満	26(10.3%)	32(12.7%)	3(1.2%)	3(1.2%)
重症又は血糖値低下を伴った低血糖				
血糖値 70mg/dL 以下	169(66.8%)	183(72.6%)	73(28.9%)	79(31.3%)
血糖値 54mg/dL 未満	89(35.2%)	84(33.3%)	26(10.3%)	22(8.7%)

<免疫原性の結果>

全ての患者が、試験の開始前 6 ヶ月以上に渡って、インスリン リスプロ又はインスリンアスパルトをランタスと併用投与しており、ベースラインで AIA 陽性を示した患者の割合は、本剤群 24.5% (60/245 例) 及び標準製剤群 25.4% (63/248 例) であった。6 ヶ月間の治験薬投与期間中に AIA が認められた患者の割合は、本剤群 18.8% (46/245 例) 及び標準製剤群 14.5% (36/248 例) であった。

AIA 産生が増強された患者の割合は、本剤群 20.0% (12/60 例) 及び標準製剤群 12.7% (8/63 例) であり、増強反応は全例 (本剤群 12 例、標準製剤群 8 例) で持続し、一方、AIA 反応が誘発された患者の割合は、本剤群 18.4% (34/185 例) 及び標準製剤群 15.1% (28/185 例) であり、持続した患者の割合は、本剤群 44.1% (15/34 例) 及び標準製剤群 35.7% (10/28 例) であった。

AIA 抗体価の中央値 (4.0) は両群ともに変化はなく、抗体価 (1/dil) の最大値は、本剤群 256.0 (ベースライン) 及び標準製剤群 256.0 (投与後 4 週時) であった。

主要投与期間 (6 ヶ月) 中に、AIA 陽性患者のうちヒトインスリンに対する交差反応性抗体が認められた患者の割合は、両群で 80.3%~96.8% であり、インスリン グルゲン及びヒトインスリン グルゲン代謝物 M1 に対する交差反応性抗体が認められた患者の割合は、両群で、それぞれ 81.0%~89.9% 及び 63.4%~85.5% であった。

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量及び体重当たりの 1 日のインスリン投与量の変化量は、治験薬投与中に認められた AIA 産生の有無によらず、各投与群で概ね同程度であり、有効性に及ぼす AIA 産生の影響は示唆されなかった。また、低血糖、注射部位反応、過敏症反応、有害事象及び重篤な有害事象を発現した患者の割合は、AIA 産生の有無によらず、各投与群で概ね同程度であり、安全性パラメータに及ぼす AIA 産生の影響は、いずれの群でも示唆されなかった。

		n(%)	
		本剤群 (n=245)	標準製剤群 (n=248)
ベースライン時	AIA 陽性	60/245(24.5%)	63/248(25.4%)
	AIA 陰性 又は 欠損	185/245(75.5%)	185/248(74.6%)
投与後 26 週時	AIA 陽性	68/221(30.8%)	66/226(29.2%)
ベースライン~ 投与後 52 週時	AIA 抗体価が 4 倍以上上昇 (treatment-booster)	12/60(20.0%)	8/63(12.7%)
	新たに AIA が発現(treatment-induced)	34/185(18.4%)	28/185(15.1%)
	1 つ以上の時点で AIA 陽性	94/245(38.4%)	91/248(36.7%)
	AIA が誘発された又は増強した患者 (treatment-emergent)	46/245(18.8%)	36/248(14.5%)

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

本剤の長期投与時の安全性が1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者を対象として、第Ⅲ相臨床試験の2試験（EFC12619試験及び EFC13403試験）でそれぞれ検討された。

EFC12619試験では、1型糖尿病患者（外国人及び日本人）を対象とし、本剤を6ヵ月間及び12ヵ月間投与したときの本剤の長期安全性が標準製剤と比較して非盲検法により検討された。EFC13403試験では、2型糖尿病患者（外国人）を対象として本剤を6ヵ月間投与したときの本剤の長期安全性が標準製剤と比較して非盲検法により検討された。

これら2試験の本剤長期投与時の安全性に関する臨床成績は、「5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項に示した。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

①外国人1型糖尿病患者を対象とした臨床試験（PDY13502試験）⁸⁾

海外の成人1型糖尿病患者を対象として非盲検法によるクロスオーバー試験（無作為化、実薬対照）を実施した。主要目的は、携帯型インスリン注入ポンプ（CSII）を用いたときの本剤及び標準製剤（インスリン リスプロ）の安全性とし、注入セットの閉塞^{*}の発生により評価した。また、副次目的も CSII を用いたときの本剤及び標準製剤の安全性とし、注入セットの交換間隔、注入セットの閉塞に関するインスリンポンプのアラームの発生、注入セットの閉塞に関する患者観察、有害事象及び重篤な有害事象（注入部位内出血、注射部位反応、過敏症反応を含む）並びに低血糖（ADA 分類）により評価した。

^{*}：インスリンポンプによる追加インスリン投与で高血糖（血漿グルコース300 mg/dL 以上）を是正できなかった場合（ポンプの機能不良を除く）と定義した。

対象とした患者は、1型糖尿病の罹病期間が1年を超えて、1年以上インスリン療法を継続しており、6ヵ月以上に渡って CSII を用いた持続皮下インスリン注入治療がされていた18歳超の患者であった。

適格性の基準を満たした1型糖尿病患者27例に本剤及び標準製剤が2剤2期のクロスオーバー法により投与され、本剤が4週間投与された後に標準製剤が4週間投与され（本剤/標準製剤群13例）、また、標準製剤が4週間投与された後に本剤が4週間投与された（標準製剤/本剤群14例）。本剤及び標準製剤とも、各自のインスリン注入ポンプを使用し、SMPG 値が食前で

V. 治療に関する項目

70~130 mg/dL (3.9~7.2 mmol/L) に、食後で180 mg/dL (10.0 mmol/L) 未満になるように個別に調節された。

本剤/標準製剤群の1例及び標準製剤/本剤群の2例で治験が中止された。これらの3例は、いずれも標準製剤投与時に中止された（中止理由は、重篤有害事象、患者の希望及び治験実施計画書の不遵守が各1例であった）。

投与期間中に注入セットの閉塞が発生した症例数は、本剤群6/25例（24.0%）及び標準製剤群4/27例（14.8%）であり（リスク推定値：本剤群22.5%、標準製剤群14.6%）、両群のリスク差は7.9%（95%CI：-1.90, 17.73%）であった。投与時期効果は認められなかった（ $p = 0.14$ ）。

注入セットの交換間隔（平均値±標準偏差）は、本剤群 3.09 ± 0.97 日並びに標準製剤群 2.95 ± 0.78 日と両群ともに同様であった。

有害事象は、本剤群の12.0%（3/25例）及び標準製剤群の14.8%（4/27例）に認められ、主な有害事象（いずれかの投与群で2例以上の発現）は、標準製剤群で高カリウム血症 2例であった。重篤な有害事象は、標準製剤群の1例（3.7%）のみで報告され、低血糖、偶発的過量投与及び心肺停止が認められ（インスリンポンプ機能正常時）、転帰は死亡であった（治験薬との因果関係があると判断された）。死亡は標準製剤群の1例（3.7%）のみであった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象も標準製剤群の1例（3.7%）のみであった。

低血糖は、本剤群21例（84.0%）及び標準製剤群23例（85.2%）で認められ、重症低血糖は認められなかった。なお、標準製剤群の低血糖1例が重篤な重篤有害事象として報告された（重症度不明）。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

各種インスリン製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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⁹⁾。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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 臨床試験における血糖降下作用²⁾

日本人健康被験者及び外国人1型糖尿病患者を対象とした正常血糖クランプ試験にて、インスリン リスプロ（遺伝子組換え）[インスリン リスプロ後続1]とインスリン リスプロ（遺伝子組換え）の薬物動態及び薬力学における同等性が示されたことにより、本剤と標準製剤による血糖降下作用の同等性が示された。

「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績（2）臨床薬理」の項及び「VII. 薬物動態に関する項目－1. 血中濃度の推移（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照

2) *in vitro* 非臨床薬効薬理試験¹⁰⁾

本剤及び標準製剤（EU及びUS）の類似性を確認するため、インスリン受容体（インスリン受容体サブタイプ A [IR-A]及びインスリン受容体サブタイプ B [IR-B]）及びインスリン様成長因子-1受容体（IGF-1R）に対する活性を比較した。

細胞を用いた *in vitro* 活性

欧州の遺伝子組換えヒトインスリン及びインスリンアナログを含有するバイオ後続品の非臨床及び臨床開発に関するガイドラインに従い、広範な *in vitro* 薬理活性（IR-A及びIR-Bへの結合親和性及び結合速度試験、IGF-1R結合試験、IR-B、IR-A及びIGF-1Rの自己リン酸化を指標とする受容体レベルでの生物学的活性、脂肪分解阻害作用、グルコース取込み刺激作用及びグルコース6-ホスファターゼ遺伝子調節作用に基づく代謝活性の測定、並びにDNAへの放射性標識チミジン取込み刺激作用に基づく細胞増殖促進活性の測定）について比較評価した。

実施したすべての *in vitro* 活性測定アッセイにおいて、EC₅₀、IC₅₀、結合速度定数(k_{a1}、k_{d1}、k_{a2}及びk_{d2})のそれぞれの加重幾何平均値の比の90% CIは、規定の許容範囲内であることが確認されたことから、本剤、標準製剤EU及び標準製剤USの *in vitro* 活性は同等/同質であると判断された。

VI. 薬効薬理に関する項目

<受容体への結合親和性>

インスリン受容体

IR-B あるいは IR-A を過剰発現している CHO 細胞の細胞膜を用いた競合的放射性リガンド結合アッセイにより一定濃度の放射性標識ヒトインスリンと漸増濃度の非標識リガンドの競合に関する IC₅₀値を親和性の指標として測定した。

各製剤の IC₅₀の加重幾何平均値及び製剤間の IC₅₀比を表に示した。

本剤及び標準製剤の IR-B への結合親和性

製剤	IC ₅₀ (mol/L) : 加重幾何平均(CV%) [95%CI]	各製剤間 IC ₅₀ 比 [95%CI]		
		本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
標準製剤 EU	5.39E-10 (2.41) [5.12E-10; 5.67E-10]	—	—	1.002 [0.945; 1.061]
標準製剤 US	5.41E-10 (2.71) [5.11E-10; 5.74E-10]	—	—	—
本剤	5.55E-10 (2.52) [5.26E-10; 5.85E-10]	1.032 [0.975; 1.093]	1.033 [0.973; 1.098]	—

本剤及び標準製剤の IR-A への結合親和性

製剤	IC ₅₀ (mol/L) : 加重幾何平均(CV%) [95%CI]	各製剤間 IC ₅₀ 比 [95%CI]		
		本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
標準製剤 EU	6.50E-10 (4.59) [5.89E-10; 7.17E-10]	—	—	1.000 [0.9059; 1.1045]
標準製剤 US	6.53E-10 (5.16) [5.85E-10; 7.29E-10]	—	—	—
本剤	6.32E-10 (4.33) [5.76E-10; 6.93E-10]	0.993 [0.9052; 1.0894]	0.993 [0.8951; 1.1022]	—

IGF-1R

IGF-1R を過剰発現している MEF 細胞膜を用いた競合的放射性リガンド結合アッセイにおいて、一定濃度の放射性標識ヒト IGF-1と漸増濃度の非標識リガンドの競合に関する IC₅₀値を測定した。

各製剤の IC₅₀の加重幾何平均値及び製剤間の IC₅₀比を表に示した。

本剤及び標準製剤の IGF-1R への結合親和性

製剤	IC ₅₀ (mol/L) : 加重幾何平均(CV%) [95%CI]	各製剤間 IC ₅₀ 比 [95%CI]		
		本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
標準製剤 EU	2.55E-08 (6.35) [2.23E-08; 2.92E-08]	—	—	1.055 [0.942; 1.182]
標準製剤 US	2.39E-08 (5.89) [2.11E-08; 2.71E-08]	—	—	—
本剤	2.81E-08 (6.04) [2.47E-08; 3.20E-08]	1.111 [0.988; 1.251]	1.173 [1.052; 1.307]	—

VI. 薬効薬理に関する項目

<インスリン受容体への結合速度の解析>

固定化 IR-B あるいは IR-A へのインスリンの結合を表面プラズモン共鳴 (SPR) 法により測定する迅速、リアルタイム、直接相互作用アッセイを用いて、IR-B への結合速度を評価した。結合速度については4つの速度定数 (ka1、kd1、ka2及び kd2) を求め、製剤ごとに加重幾何平均値を算出した。

本剤及び標準製剤の結合定数 (加重幾何平均値) : IR-B への結合速度

結合定数	製剤	加重幾何平均(CV%) [95%CI]	各製剤間の比 [95%CI]		
			本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
ka1 (1/Ms)	標準製剤 EU	5.53E+05 (1.89) [5.32E+05; 5.75E+05]	—	—	0.996 [0.952; 1.041]
	標準製剤 US	5.58E+05 (2.46) [5.30E+05; 5.87E+05]	—	—	—
	本剤	5.44E+05 (1.95) [5.22E+05; 5.66E+05]	0.982 [0.948; 1.017]	0.977 [0.933; 1.024]	—
kd1 (1/s)	標準製剤 EU	1.32E-01 (1.33) [1.29E-01; 1.36E-01]	—	—	0.973 [0.947; 1.000]
	標準製剤 US	1.37E-01 (1.48) [1.33E-01; 1.41E-01]	—	—	—
	本剤	1.30E-01 (1.91) [1.25E-01; 1.35E-01]	0.977 [0.946; 1.009]	0.951 [0.919; 0.984]	—
ka2 (1/Ms)	標準製剤 EU	2.14E+06 (1.53) [2.08E+06; 2.21E+06]	—	—	1.028 [0.976; 1.082]
	標準製剤 US	2.11E+06 (2.88) [1.99E+06; 2.24E+06]	—	—	—
	本剤	2.18E+06 (1.78) [2.10E+06; 2.26E+06]	1.000 [0.962; 1.040]	1.028 [0.973; 1.086]	—
kd2 (1/s)	標準製剤 EU	1.57E-02 (1.11) [1.53E-02; 1.61E-02]	—	—	0.964 [0.947; 0.981]
	標準製剤 US	1.62E-02 (1.43) [1.57E-02; 1.66E-02]	—	—	—
	本剤	1.51E-02 (1.35) [1.47E-02; 1.55E-02]	0.977 [0.958; 0.997]	0.942 [0.923; 0.962]	—

本剤及び標準製剤の結合定数 (加重幾何平均値) : IR-A への結合速度

結合定数	製剤	加重幾何平均(CV%) [95%CI]	各製剤間の比 [95%CI]		
			本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
ka1 (1/Ms)	標準製剤 EU	8.00E+05 (1.66) [7.73E+05; 8.28E+05]	—	—	1.002 [0.957; 1.050]
	標準製剤 US	7.88E+05 (2.51) [7.48E+05; 8.30E+05]	—	—	—
	本剤	7.69E+05 (2.01) [7.37E+05; 8.01E+05]	0.971 [0.935; 1.009]	0.973 [0.925; 1.024]	—
kd1 (1/s)	標準製剤 EU	1.59E-01 (2.43) [1.52E-01; 1.68E-01]	—	—	0.927 [0.890; 0.966]
	標準製剤 US	1.71E-01 (2.88) [1.61E-01; 1.82E-01]	—	—	—
	本剤	1.55E-01 (2.77) [1.46E-01; 1.64E-01]	0.978 [0.937; 1.021]	0.907 [0.866; 0.949]	—
ka2 (1/Ms)	標準製剤 EU	3.50E+06 (1.75) [3.38E+06; 3.63E+06]	—	—	1.065 [0.990; 1.145]
	標準製剤 US	3.35E+06 (4.54) [3.05E+06; 3.68E+06]	—	—	—
	本剤	3.52E+06 (2.09) [3.37E+06; 3.68E+06]	0.981 [0.942; 1.021]	1.044 [0.967; 1.129]	—

VI. 薬効薬理に関する項目

結合定数	製剤	加重幾何平均(CV%) [95%CI]	各製剤間の比 [95%CI]		
			本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
kd2 (1/s)	標準製剤 EU	1.98E-02 (1.98) [1.90E-02; 2.06E-02]	—	—	0.939 [0.907; 0.973]
	標準製剤 US	2.08E-02 (2.66) [1.97E-02; 2.20E-02]	—	—	—
	本剤	1.90E-02 (2.53) [1.80E-02; 2.00E-02]	0.969 [0.934; 1.005]	0.910 [0.873; 0.950]	—

<受容体の自己リン酸化>

インスリン受容体

IR-B あるいは IR-A を過剰発現している CHO 細胞を用い、In-Cell Western 技術を用いた分析により自己リン酸化作用 (EC₅₀) を検討した。

各製剤の EC₅₀の加重幾何平均値及び製剤間の EC₅₀比を表に示した。

本剤及び標準製剤による IR-B の自己リン酸化

製剤	EC ₅₀ (mol/L) : 加重幾何平均(CV%) [95%CI]	各製剤間 EC ₅₀ 比 [95%CI]		
		本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
標準製剤 EU	2.90E-08 (3.85) [2.68E-08; 3.14E-08]	—	—	1.038 [0.950; 1.134]
標準製剤 US	2.80E-08 (3.61) [2.59E-08; 3.01E-08]	—	—	—
本剤	2.97E-08 (3.29) [2.77E-08; 3.18E-08]	1.023 [0.939; 1.113]	1.061 [0.978; 1.152]	—

本剤及び標準製剤による IR-A の自己リン酸化

製剤	EC ₅₀ (mol/L) : 加重幾何平均(CV%) [95%CI]	各製剤間 EC ₅₀ 比 [95%CI]		
		本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
標準製剤 EU	3.37E-08 (3.32) [3.15E-08; 3.60E-08]	—	—	0.995 [0.920; 1.075]
標準製剤 US	3.38E-08 (3.27) [3.17E-08; 3.62E-08]	—	—	—
本剤	3.17E-08 (3.12) [2.98E-08; 3.38E-08]	0.943 [0.874; 1.018]	0.938 [0.870; 1.012]	—

IGF-1R

IGF-1R を過剰発現している MEF を用い、In-Cell Western 技術を用いた分析により自己リン酸化作用 (EC₅₀) を検討した。

各製剤の EC₅₀の加重幾何平均値及び製剤間の EC₅₀比を表に示した。

本剤及び標準製剤による IGF-1R の自己リン酸化

製剤	EC ₅₀ (mol/L) : 加重幾何平均(CV%) [95%CI]	各製剤間 EC ₅₀ 比 [95%CI]		
		本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
標準製剤 EU	3.37E-07 (4.27) [3.09E-07; 3.69E-07]	—	—	1.135 [1.047; 1.230]
標準製剤 US	2.95E-07 (3.50) [2.74E-07; 3.17E-07]	—	—	—
本剤	3.54E-07 (4.05) [3.26E-07; 3.85E-07]	1.057 [0.969; 1.154]	1.200 [1.109; 1.298]	—

VI. 薬効薬理に関する項目

<代謝活性>

脂肪分解阻害作用

インスリン及びインスリンアナログ代謝活性のパラメータとして、*in vitro* で分化させたヒト脂肪細胞からのグリセロール放出量により脂肪分解阻害作用を測定した (IC₅₀値)。

各製剤の代謝活性 (IC₅₀) の加重幾何平均値及び本剤と標準製剤との間の IC₅₀比を表に示した。

本剤及び標準製剤による脂肪分解阻害作用

製剤	IC ₅₀ (mol/L) : 加重幾何平均 (CV%) [95%CI]	各製剤間 IC ₅₀ 比 [95%CI]		
		本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
標準製剤 EU	2.31E-11 (3.39) [2.16E-11; 2.48E-11]	—	—	1.008 [0.945; 1.075]
標準製剤 US	2.25E-11 (2.28) [2.15E-11; 2.36E-11]	—	—	—
本剤	2.41E-11 (2.83) [2.27E-11; 2.55E-11]	1.043 [0.971; 1.121]	1.052 [0.989; 1.118]	—

グルコース取込み刺激作用

インスリン及びインスリンアナログの代謝活性としてのグルコース取込み刺激作用を、ラット L6筋細胞における [¹⁴C] 標識グルコースの取込みにより測定した (EC₅₀)。

各製剤の代謝活性 (EC₅₀) の加重幾何平均値及び本剤と標準製剤との間の EC₅₀比を表に示した。

本剤及び標準製剤によるグルコース取込み刺激作用

製剤	EC ₅₀ (mol/L) : 加重幾何平均 (CV%) [95%CI]	各製剤間 EC ₅₀ 比 [95%CI]		
		本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
標準製剤 EU	1.23E-08 (4.21) [1.13E-08; 1.34E-08]	—	—	1.147 [1.048; 1.257]
標準製剤 US	1.08E-08 (3.83) [1.00E-08; 1.17E-08]	—	—	—
本剤	1.23E-08 (3.88) [1.14E-08; 1.33E-08]	0.991 [0.904; 1.087]	1.137 [1.041; 1.243]	—

グルコース6-ホスファターゼ (G6PC) 遺伝子調節作用

インスリン及びインスリンアナログの代謝活性としての肝臓における糖新生遺伝子発現抑制作用を、リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) アッセイを用いて測定した。

各製剤の G6PC 発現に対する抑制効果 (IC₅₀) 加重幾何平均値及び本剤と標準製剤との間の IC₅₀比を表に示した。

本剤及び標準製剤による G6PC 発現調節作用

製剤	IC ₅₀ (mol/L) : 加重幾何平均 (CV%) [95%CI]	各製剤間 IC ₅₀ 比 [95%CI]		
		本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
標準製剤 EU	5.36E+02 (8.05) [4.53E+02; 6.35E+02]	—	—	1.049 [0.8835; 1.2445]
標準製剤 US	5.12E+02 (6.22) [4.49E+02; 5.83E+02]	—	—	—
本剤	5.84E+02 (8.76) [4.87E+02; 7.02E+02]	1.089 [0.8915; 1.3304]	1.142 [0.9531; 1.3683]	—

VI. 薬効薬理に関する項目

<細胞増殖促進活性>

インスリン及びインスリンアナログの細胞増殖促進活性としての DNA への¹⁴C-チミジン取込み刺激作用を、ヒト MCF-7細胞を用いて測定した。

細胞増殖促進活性の指標として、製剤ごとの EC₅₀の加重幾何平均値及び本剤と標準製剤との間の EC₅₀比を表に示した。

本剤及び標準製剤によるチミジン取込み刺激作用

製剤	EC ₅₀ (mol/L) : 加重幾何平均 (CV%) [95%CI]	各製剤間 EC ₅₀ 比 [95%CI]		
		本剤対 EU	本剤対 US	EU 対 US
標準製剤 EU	2.79E-09 (7.10) [2.41E-09; 3.24E-09]	—	—	1.019 [0.879; 1.181]
標準製剤 US	2.79E-09 (6.75) [2.43E-09; 3.22E-09]	—	—	—
本剤	3.05E-09 (6.63) [2.66E-09; 3.50E-09]	1.069 [0.917; 1.247]	1.089 [0.950; 1.250]	—

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人を対象とした正常血糖クランプ試験 (PDY15206試験)¹⁾

日本人健康成人男性を対象とした二重盲検法による2剤2期(2投与順序)のクロスオーバー試験にて実施(単施設)し、本剤単回皮下投与時のPK及びPDを標準製剤Jp(国内上市品)と比較検討した。被験者36例は2投与順序のいずれかに無作為に割付けられ、それぞれの投与期(投与第1期及び投与第2期)に、本剤及び標準製剤Jpの0.3単位/kgが、それぞれ単回投与された。投与第1期及び投与第2期の間の休薬期間は7~18日間であった。

全被験者が投与第1期及び投与第2期の投与を終了した。本剤及び標準製剤JpのPKプロファイル、PKパラメータ、また、INS-C_{max}、INS-AUC_{last}、INS-AUCに対する製剤間の幾何平均比の点推定値及び90%信頼区間を以下に示した。INS-C_{max}、INS-AUC_{last}、INS-AUCの2製剤間の幾何平均比の90%信頼区間は事前に規定した同等性の範囲内(0.80~1.25)であり、本剤及び標準製剤JpのPKの同等性が示された。

本剤及び標準製剤Jp投与後のPDパラメータ(GIR-AUC_{0-10h}及びGIR_{max})の、製剤間の幾何平均比の点推定値と95%信頼区間を以下に示した。両PDパラメータの2製剤間の幾何平均比の95%信頼区間は事前に規定した同等性の範囲内(0.80~1.25)であった。本剤及び標準製剤JpのスムージングしたGIRの推移を示したが、投与前から投与後10時間までの正常血糖クランプ稼働期間中のGIR推移は、本剤と標準製剤Jpでは、ほぼ同様であった。

なお、GIRプロファイルの形状予測には、スムージング度として6%を用いた(SAS®, PROC LOESS, factor 0.06)。

日本人健康被験者に本剤及び標準製剤を投与したときの薬物動態パラメータ

平均値±SD 幾何平均(CV%)	血漿中インスリン リスプロ	
	本剤	標準製剤Jp
例数	36	36
INS-C _{max} (pg/mL)	5710 ± 1630 5490 (29)	5830 ± 1930 5560 (33)
INS-t _{max} ^a (h)	1.00 (0.50 - 2.00)	1.00 (0.75 - 1.75)
INS-AUC _{last} (pg.h/mL)	12300 ± 1450 12200 (12)	12400 ± 1800 12200 (15)
INS-AUC (pg.h/mL)	12400 ± 1460 12300 (12)	12500 ± 1790 12400 (14)
INS-t _{last} ^a (h)	6.00 (4.00 - 9.00)	5.75 (4.00 - 9.00)
INS-t _{1/2z} (h)	0.793 ± 0.189 0.772 (24)	0.779 ± 0.237 0.746 (30)

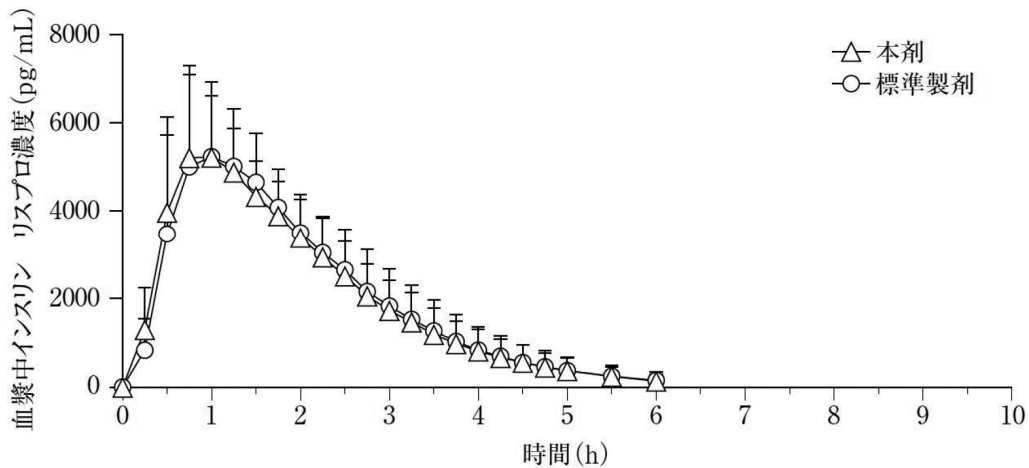
a 中央値(最小値 - 最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

日本人健康被験者に本剤及び標準製剤 Jp を投与したときの $INS-C_{max}$ 、 $INS-AUC_{last}$ 及び $INS-AUC$ に対する製剤間の幾何平均比の点推定値及び90%信頼区間

薬物動態パラメータ	製剤間幾何平均比較 (点推定値)	90% CI
$INS-C_{max}$ (pg/mL)	本剤 vs 標準製剤 Jp	0.99 (0.93, 1.05)
$INS-AUC_{last}$ (pg.h/mL)	本剤 vs 標準製剤 Jp	1.00 (0.97, 1.02)
$INS-AUC$ (pg.h/mL)	本剤 vs 標準製剤 Jp	1.00 (0.97, 1.02)

CI:信頼区間



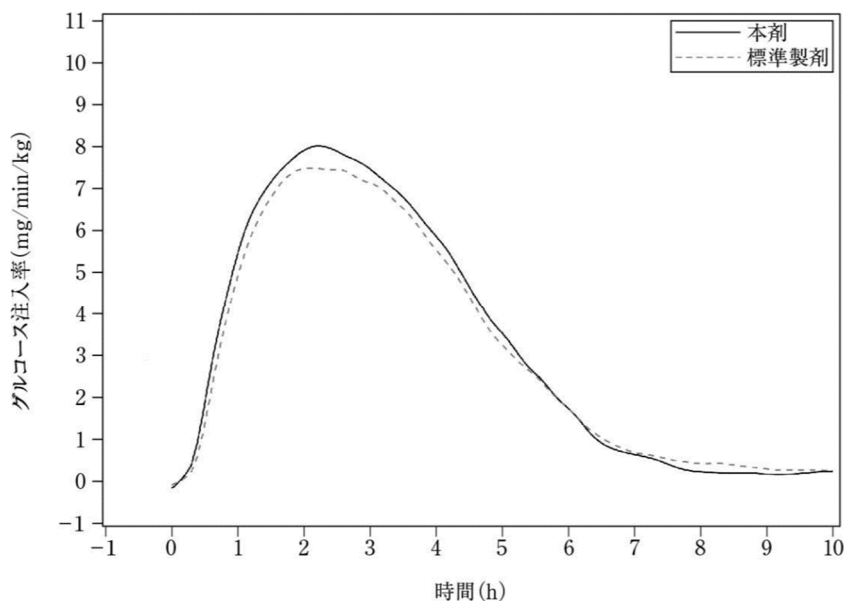
平均値+標準偏差

日本人健康被験者に本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの
血漿中インスリン リスプロ濃度推移

日本人健康被験者に本剤及び標準製剤 Jp を投与したときの $GIR-AUC_{0-10h}$ 及び GIR_{max} に対する
製剤間の幾何平均比の点推定値と95%信頼区間

薬物動態パラメータ	製剤間幾何平均比較 (点推定値)	95% CI
$GIR-AUC_{0-10h}$ (mg/kg)	本剤 vs 標準製剤 Jp	1.07 (0.99, 1.15)
GIR_{max} (mg/kg/min)	本剤 vs 標準製剤 Jp	1.07 (1.00, 1.15)

CI:信頼区間



日本人健康被験者に本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの GIR 推移

VII. 薬物動態に関する項目

2) 外国人1型糖尿病患者を対象とした正常血糖クランプ試験 (PDY12704試験) ²⁾

外国人1型糖尿病男性患者を対象とした二重盲検法による3剤3期 (6投与順序) のクロスオーバー試験にて実施 (単施設) し、本剤単回皮下投与時の PK 及び PD を標準製剤 US 並びに標準製剤 EU と比較検討した。

30例の患者は6投与順序のいずれかに無作為に割付けられ、それぞれの投与期 (投与第1期、第2期及び第3期) に本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU の0.3単位/kg が、それぞれ単回投与された。各投与期の休薬期間は5~18日間であった。

28例の患者が投与第1期、第2期及び第3期の投与を完了した。早期中止例は2例であり、投与第2期後の同意撤回例が1例 (本剤の投与が未完了) 及び投与第1期後の最長休薬期間不遵守例が1例 (標準製剤 US 及び標準製剤 EU の投与が未完了) であった。薬物動態及び薬力学の各製剤の解析対象例数は29例であった。

本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU をそれぞれ単回皮下投与したときの血漿中インスリン リスプロの濃度推移、PK パラメータ、また、INS-C_{max}、INS-AUC_{last}、INS-AUC に対する製剤間の幾何平均比の点推定値及び90%信頼区間を以下に示す。INS-C_{max}、INS-AUC_{last} 及び INS-AUC の3製剤間の幾何平均比の90%信頼区間は事前に規定した同等性の範囲内 (0.80~1.25) であり、本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU の PK の同等性が示された。

本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU 投与後の PD パラメータ (GIR-AUC_{0-12h} 及び GIR_{max}) における製剤間の幾何平均比の点推定値と90%及び95%信頼区間を以下に示した。両 PD パラメータの製剤間の幾何平均比の90%信頼区間が事前に規定した同等性の範囲内 (0.8~1.25) であり、95%信頼区間も同等性の範囲内 (0.8~1.25) であった。本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU を投与したときのスムージングした GIR の推移は3つのインスリンリスプロ製剤で類似していた。

なお、GIR プロファイルの形状予測には、スムージング度として6%を用いた (SAS®, PROC LOESS, factor 0.06)。

外国人1型糖尿病患者に本剤、標準製剤 US 及び標準製剤 EU を投与したときの薬物動態パラメータ

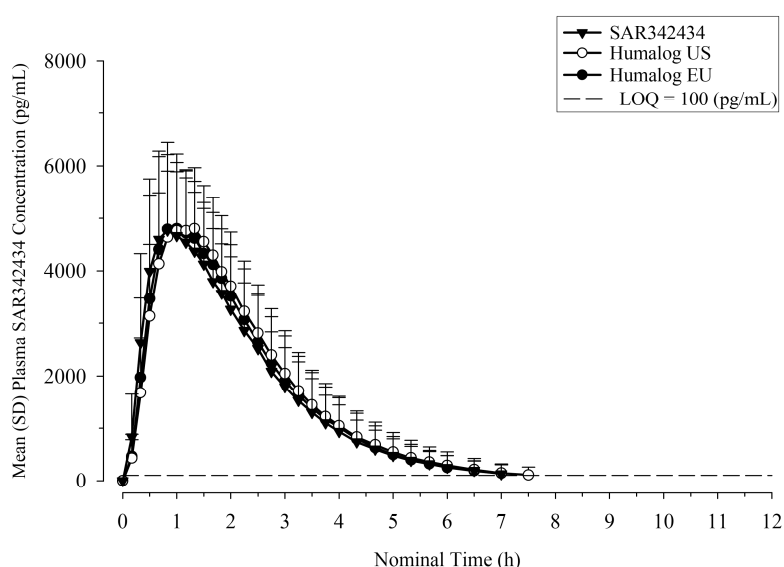
平均値±SD 幾何平均 (CV%)	血漿中インスリン リスプロ		
	本剤 (29例)	標準製剤 US (29例)	標準製剤 EU (29例)
INS-C _{max} (pg/ml)	5070 ± 1420 4860 (28.1)	5170 ± 1290 5020 (25.0)	5310 ± 1600 5090 (30.1)
INS-t _{max} ^a (h)	0.83(0.50 - 1.50)	1.17(0.50 - 1.67)	1.00(0.50 - 1.83)
INS-AUC _{last} (pg.h/ml)	12500 ± 3560 12100 (28.4)	13100 ± 3450 12700 (26.3)	12800 ± 3510 12400 (27.4)
INS-AUC(pg.h/ml)	12800 ± 3720 12400 (29.0)	13400 ± 3620 13000 (27.1)	13100 ± 3680 12700 (28.1)
INS-t _{last} (h)	7.00(5.00 - 12.00)	7.00(5.00 - 12.00)	7.00(4.67 - 12.00)
INS-t _{1/2z} (h)	1.48 ± 1.34 1.21 (90.6)	1.47 ± 1.52 1.16 (103.3)	1.45 ± 1.60 1.13 (110.3)

a 中央値 (最小値 - 最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

外国人1型糖尿病患者に本剤、標準製剤US及び標準製剤EUを投与したときのINS- C_{max} 、INS-AUC $_{last}$ 及びINS-AUCに対する製剤間の幾何平均比の点推定値及び90%信頼区間

薬物動態パラメータ	製剤間幾何平均比較 (点推定値)	90% CI
INS- C_{max} (pg/mL)	本剤 vs 標準製剤 US	0.97 (0.89, 1.05)
	本剤 vs 標準製剤 EU	0.96 (0.89, 1.04)
	標準製剤 US vs 標準製剤 EU	0.99 (0.94, 1.03)
INS-AUC $_{last}$ (pg.h/mL)	本剤 vs 標準製剤 US	0.95 (0.91, 0.99)
	本剤 vs 標準製剤 EU	0.97 (0.94, 1.01)
	標準製剤 US vs 標準製剤 EU	1.03 (1.00, 1.05)
INS-AUC (pg.h/mL)	本剤 vs 標準製剤 US	0.95 (0.92, 0.99)
	本剤 vs 標準製剤 EU	0.97 (0.94, 1.00)
	標準製剤 US vs 標準製剤 EU	1.02 (1.00, 1.05)



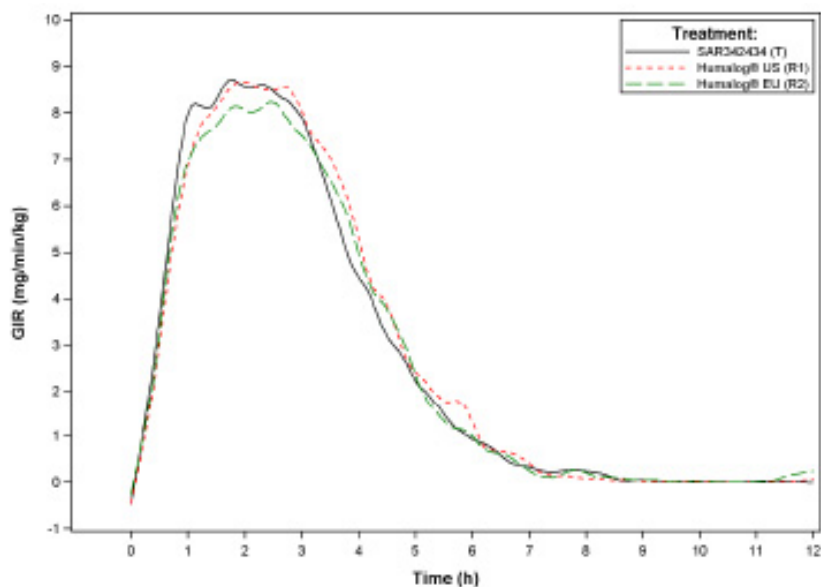
平均値+標準偏差

外国人1型糖尿病患者に本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの
血漿中インスリン リスプロの濃度推移

外国人1型糖尿病患者に本剤、標準製剤US及び標準製剤EUを投与したときのGIR-AUC $_{0-12h}$ 、GIR $_{max}$ に対する製剤間の幾何平均比の点推定値と90%及び95%信頼区間

薬物動態パラメータ	製剤間幾何平均比較 (点推定値)	90% CI	95% CI
GIR-AUC $_{0-12h}$ (mg/kg)	本剤 vs 標準製剤 US	1.00 (0.94, 1.07)	(0.93, 1.08)
	本剤 vs 標準製剤 EU	1.06 (0.97, 1.15)	(0.95, 1.17)
	標準製剤 US vs 標準製剤 EU	1.05 (0.98, 1.14)	(0.96, 1.15)
GIR $_{max}$ (mg/kg/min)	本剤 vs 標準製剤 US	1.04 (0.98, 1.10)	(0.96, 1.12)
	本剤 vs 標準製剤 EU	1.07 (0.99, 1.14)	(0.98, 1.16)
	標準製剤 US vs 標準製剤 EU	1.03 (0.95, 1.10)	(0.94, 1.12)

VII. 薬物動態に関する項目



平均値

外国人1型糖尿病患者に本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの GIR 推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 低血糖症状を呈している患者 [11.1.1参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

<インスリン リスプロ BS 注 カート HU 及びソロスター HU 「サノフィ」>

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。

<カート・ソロスター共通>

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

<カート>

- ・本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。

<ソロスター>

- ・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。[9.1.2、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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

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

<インスリン リスプロ BS 注100単位/mL HU「サノフィ」>

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導の下で実施すること。
 - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 8.2 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。 [9.1.2、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。
- 8.6 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。
- 8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。
- ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から 2～3cm 離すこと。 [14.2.1参照]
 - ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。
- 8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の変更に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な個所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

- 8.9 インスリン含有単位（UNITS）と液量の単位（mL）を混同することにより、誤ったインスリン量を投与する可能性がある。本剤を調製又は投与する場合は、「単位」もしくは「UNITS」の目盛が表示されているインスリンバイアル専用の注射器を用いること。ただし、持続皮下インスリン注入療法（CSII 療法）に用いる場合は、持続皮下注入ポンプの取扱説明書に記載された器具を用いること。

<解説>

8.1～8.6 ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

8.7、8.8 国内において、インスリン含有製剤との関連性が否定できない皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーが報告されている。これらの報告において、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーに続発して血糖コントロール不良に至った症例や、血糖コントロール不良の結果増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより低血糖に至った症例も確認された。また、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーの血糖コントロールへの影響に関しては、国内外での公表文献でも同様の報告が確認されている。

これらの副作用報告及び公表文献から、インスリン含有製剤の投与により皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーを引き起こし、血糖コントロール不良や低血糖が続発する可能性があると判断された。

上記を踏まえ、インスリン含有製剤の投与時における患者指導事項や皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーが発現した際の措置に関する周知を行うため、本剤の添付文書を改訂することとなった。

- 8.9 （公財）日本医療機能評価機構 医療事故情報収集等事業により収集・公表された医療事故事例において、インスリンバイアル製剤調製時にインスリンバイアル専用の注射器を使用せずに、汎用注射器を使用したことで、過量投与により低血糖に至った医療事故事例が繰り返し報告されている。そのため、インスリンバイアル専用の注射器の使用に関する周知を行うため、本剤の添付文書を改訂することとなった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

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

[8.2、11.1.1参照]

9.1.3 自律神経障害の患者

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

<解説>

ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1参照]

<解説>

ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1参照]

<解説>

ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

<解説>

ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量が増加しやすい。本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは、ヒト母乳に移行する。

<解説>

ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

定期的に検査を行うこと。成長及び活動性に依りてインスリンの需要量が増加する。
[17.1.3、17.1.4参照]

<解説>

ヒューマログ注を参考に設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすい。[11.1.1参照]

<解説>

ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 [11.1.1 参照]	血糖降下作用が増強される。
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。
シベンズリンコハク酸塩 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

<解説>

ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

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

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、 β 遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうちに、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）、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。

<解説>

11.1.1 低血糖の発現は、糖尿病治療において最も留意すべきリスクである。低血糖の症状及び処置については、ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に記載した。低血糖の頻度については、日本人が参加した本剤の臨床試験結果に基づき、重篤な低血糖の発現割合を記載した。

11.1.2 ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
副作用分類	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	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)} 、リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、皮膚アミロイドーシス
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。

<解説>

ヒューマログ注を参考に設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<インスリン リスプロ BS 注 カート HU 及びソロスター HU「サノフィ」>

14.1 薬剤投与時の注意

<カート・ソロスター共通>

14.1.1 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。

14.1.2 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、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より2～3cm 離して注射すること。[8.7参照]

14.1.3 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。

14.1.4 1本を複数の患者に使用しないこと。

<カート>

14.1.5 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<ソロスター>

- 14.1.6 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。
- 14.1.7 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。

<インスリン リスプロ BS 注100単位/mL HU「サノフィ」>

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、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より 2～3cm 離して注射すること。[8.7参照]
- 14.2.2 静脈内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖が起こることがあるので注意すること。

<解説>

ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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¹⁴⁾。
- 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。

<解説>

ヒューマログ注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験¹²⁾

毒性試験は、本剤及び先行バイオ医薬品であるインスリン リスプロ製剤との類似性を評価するため、2つのラットの1ヵ月間反復投与毒性試験を実施した。いずれも SD ラット（1群あたり雌雄各10）を用い、1試験は本剤及び対照となる標準製剤 EU と、他の1試験は標準製剤 US と比較するため、本剤及び標準製剤を同用量の0、5、25、100 U/kg/回の用量で、1日2回（0、10、50、200 U/kg/日に相当）皮下投与した。

いずれも投与に関連する全身性の毒性変化は認められず、重要な所見として50及び200 U/kg/日の用量でみられた低血糖関連の死亡並びにそれに関連する病理組織学的変化が脳（星状膠細胞腫脹：雄死亡例）及び肝臓（グリコーゲン空胞減少）で観察され、その所見は本剤及び標準製剤で類似していた。

ラットにおける1ヵ月反復皮下投与毒性試験の概要

試験目的	1日投与量 (U/kg/日)	無毒性量 (U/kg)	主な所見
標準製剤 EU との比較	本剤： 0、10、50、200	10	50 U/kg/日の雄1例を安楽殺した。 安楽殺例では急性低血糖ショックに起因する星状膠細胞腫脹を反映したと思われる多巣性の大脳空胞化がみられた。 200 U/kg/日の雌雄で肝臓におけるグリコーゲン空胞の明らかな減少が認められた。
	標準製剤 EU： 0、10、50、200	50	200 U/kg/日の雄1例が死亡、雌1例は顕著な嗜眠により安楽殺した。 雄の死亡例では急性低血糖ショックに起因する星状膠細胞腫脹を反映したと思われる多巣性の大脳空胞化がみられた。 200 U/kg/日の雌雄で肝臓におけるグリコーゲン空胞の明らかな減少が認められた。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

試験目的	1日投与量 (U/kg/日)	無毒性量 (U/kg)	主な所見
標準製剤 US との比較	本剤： 0、10、50、200	200	50 U/kg/日の雌 2 例が死亡又は瀕死状態により安楽殺した。200U/kg まで投与に起因する一般状態の変化はみられず、死因はストレス又は採血が忍容性に影響を及ぼしたと判断された。
	標準製剤 US： 0、10、50、200	200	投与に関連すると思われる毒性変化はみられなかった。

投与29日目の AIA 陽性動物の比率（AIA 発現率）は用量の増加に伴って増加し、雌の AIA 発現率は雄より高かった。1日目から29日目にかけて曝露量（AUC₀₋₈）の増加がみられたが、これは AIA の発現が関与した可能性が考えられた。

本剤又は標準製剤を同用量で皮下投与したときの AIA 陽性動物の比率は同程度であった。

本剤及び標準製剤をラットに皮下投与 29 日目の AIA 発現率 (%)

性	用量 (U/kg/日)	標準製剤 EU との比較		標準製剤 US との比較	
		本剤陽性率	標準製剤陽性率	本剤陽性率	標準製剤陽性率
雄	10	72.2	66.7	50.0	33.3
	50	72.2	77.8	55.6	77.8
	200	72.2	83.3	66.7	72.2
雌	10	83.3	83.3	61.1	61.1
	50	100.0	88.9	88.2	94.1
	200	100.0	100.0	100.0	94.4

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験¹³⁾

本剤の局所刺激性について、標準製剤 EU を比較対照薬として比較した。本試験では臨床投与経路である皮下投与に加え、偶発的な投与の可能性も考慮し、静脈内、静脈周囲及び筋肉内投与でも実施した。

雄ニュージーランドホワイトウサギ4群（各群雄3例）を用い、本剤（101.4 U/mL）をそれぞれ皮下（0.1 mL）、静脈内（0.5 mL）、静脈周囲（0.1 mL）又は筋肉内（0.5 mL）に単回投与した。それぞれのウサギには、筋肉内投与と静脈周囲投与の組み合わせ又は静脈内投与と皮下投与の組み合わせで実施した。別の4群に、標準製剤 EU（100 U/mL）を同じ条件下で投与し、比較対照群とした。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

生理食塩液及び標準製剤と比較した局所刺激性パラメータ（紅斑、浮腫、血腫、痂皮／潰瘍）、肉眼所見及び病理組織学的所見の評価において、本剤の皮下投与による忍容性は全体に良好で、静脈内、静脈周囲及び筋肉内投与時の忍容性も良好であると考えられた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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

有効成分：インスリン リスプロ（遺伝子組換え）[インスリン リスプロ後続1] 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、遮光して2～8℃で冷蔵保存すること。

4. 取扱い上の注意

＜インスリン リスプロ BS 注 カート HU 及びソロスター HU「サノフィ」＞

20. 取扱い上の注意

＜カート・ソロスター共通＞

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。

＜ソロスター＞

20.4 使用開始後は、本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

＜インスリン リスプロ BS 注100単位/mL HU「サノフィ」＞

20. 取扱い上の注意

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。

＜解説＞

本剤の安定性試験、使用時の安定性試験結果に基づき設定した。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：有り

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<http://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

X. 管理的事項に関する項目

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

先行バイオ医薬品：ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマログ注カート、ヒューマログ注100単位/mL

同効薬

各種インスリン製剤

7. 国際誕生年月日

2017年7月19日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
インスリン リスプロ BS 注カート HU「サノフィ」	2020年3月25日	30200AMX00422000	2020年5月27日	2020年6月29日
インスリン リスプロ BS 注ソロスター HU「サノフィ」	2020年3月25日	30200AMX00421000	2020年5月27日	2020年6月29日
インスリン リスプロ BS 注100単位/mL HU「サノフィ」	2020年3月25日	30200AMX00423000	2020年5月27日	2020年6月29日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
インスリン リスプロ BS 注 カート HU「サノフィ」	2492422A2027	2492422A2027	199074401	629907401
インスリン リスプロ BS 注 ソロスター HU「サノフィ」	2492422G1023	2492422G1023	199075101	629907501
インスリン リスプロ BS 注 100単位/mL HU「サノフィ」	2492422A1020	2492422A1020	199073701	629907301

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|----------|
| 1) 社内資料：日本人健康成人正常血糖クランプ試験 (PDY15206試験)
(2020年3月25日承認、CTD2.7.6) | [LSS-01] |
| 2) 社内資料：外国人1型糖尿病正常血糖クランプ試験 (PDY12704試験)
(2020年3月25日承認、CTD2.7.6) | [LSS-02] |
| 3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (1型糖尿病) (EFC12619試験)
(2020年3月25日承認、CTD2.7.6) | [LSS-03] |
| 4) Garg SK, et al. Diabetes Technol Ther. 19(9): 516-526, 2017 (PMID: 28722480) | [LSS001] |
| 5) Home P, et al. Diabetes Technol Ther. 20(2): 160-170, 2018 (PMID: 29355435) | [LSS002] |
| 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (2型糖尿病) (EFC13403試験)
(2020年3月25日承認、CTD2.7.6) | [LSS-04] |
| 7) Derwahl KM, et al. Diabetes Technol Ther. 20(1): 49-58, 2018 (PMID: 29232162) | [LSS003] |
| 8) 社内資料：外国人1型糖尿病クロスオーバー試験 (PDY13502試験)
(2020年3月25日承認、CTD2.7.6) | [LSS-05] |
| 9) 中澤 隆弘, 他: 日本臨牀 55(2): 293-297, 1997 (PMID: 9434483) | [LSS004] |
| 10) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2) | [LSS-06] |
| 11) Herings, R. M. C. et al. Lancet 345(8959): 1195-1198, 1995 (PMID: 7739305) | [LSS005] |
| 12) 社内資料：反復投与毒性試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.6) | [LSS-07] |
| 13) 社内資料：局所刺激性試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.6) | [LSS-08] |

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は2017年7月に欧州で初めて承認され、米国においても2017年12月に承認されている。
2020年6月現在、30カ国以上で承認されている。
本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。

外国における承認状況

国名	欧州	米国
販売名	Insulin lispro Sanofi 100 units/ml solution for injection in vial Insulin lispro Sanofi 100 units/ml solution for injection in cartridge Insulin lispro Sanofi 100 units/ml solution for injection in a pre-filled pen	ADMELOG (insulin lispro injection), for subcutaneous or intravenous use
剤型・規格	One ml solution contains 100 units (equivalent to 3.5 mg) insulin lispro ● vial (10 mL): 1,000 units insulin lispro ● cartridge / pre-filled pen(3mL): 300 units insulin lispro	Injection: 100 units/mL is available as: ● 10 mL multiple-dose vials ● 3 mL multiple-dose vials ● 3 mL single patient use SoloStar prefilled pens
効能又は効果	For the treatment of adults and children with diabetes mellitus who require insulin for the maintenance of normal glucose homeostasis. Insulin lispro Sanofi is also indicated for the initial stabilisation of diabetes mellitus	To improve glycemic control in adults and pediatric patients 3 years and older with type 1 diabetes mellitus and adults with type 2 diabetes mellitus
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> The dosage should be determined by the physician, according to the requirement of the patient. Insulin lispro may be given shortly before meals. When necessary insulin lispro can be given soon after meals. Insulin lispro Sanofi takes effect rapidly and has a shorter duration of activity (2 to 5 hours) given subcutaneously as compared with regular insulin. This rapid onset of activity allows an Insulin lispro Sanofi injection (or, in the case of administration by continuous subcutaneous infusion, an Insulin lispro Sanofi bolus) to be given very close to mealtime. The time course of action of any insulin may vary considerably in different individuals or at different times in the same individual. The faster onset of action compared to soluble human insulin is maintained regardless of injection site. As with all insulin preparations, the duration of action of Insulin lispro Sanofi is dependent on dose, site of injection, blood supply, temperature, and physical activity. Insulin lispro Sanofi can be used in conjunction with a longer-acting insulin or oral sulphonylurea medicinal products, on the advice of a physician. <u>Method of administration</u> Insulin lispro Sanofi solution for injection should be given by subcutaneous injection or by continuous subcutaneous infusion pump (see section 4.2) and may, although not recommended, also be given by	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Administration Instructions ● Always check insulin labels before administration. ● Inspect ADMELOG visually before use. It should appear clear and colorless. Do not use ADMELOG if particulate matter or coloration is seen. ● Use ADMELOG SoloStar prefilled pen with caution in patients with visual impairment who may rely on audible clicks to dial their dose. ● Do NOT mix ADMELOG with other insulins when administering using a continuous subcutaneous infusion pump. 2.2 Route of Administration <u>Subcutaneous Injection</u> ● Administer the dose of ADMELOG within fifteen minutes before a meal or immediately after a meal. ● ADMELOG administered by subcutaneous injection should generally be used in regimens with intermediate or long-acting insulin. ● ADMELOG should be administered by subcutaneous injection in the abdominal wall, thigh, upper arm, or buttocks. Rotate injection site within the same region (abdomen, thigh, upper arm, or buttocks) from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Do not inject into areas of lipodystrophy or localized

XII. 参考資料

国名	欧州	米国
	<p>intramuscular injection.</p> <p>If necessary, Insulin lispro Sanofi may also be administered intravenously, for example; for the control of blood glucose levels during ketoacidosis, acute illnesses or during intra and post operative periods.</p> <p><i>Insulin lispro Sanofi 100 units/ml solution for injection in a cartridge</i></p> <p>Insulin lispro Sanofi 100 units/ml in cartridges is only suitable for subcutaneous injections from a reusable pen. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used (see section 4.4). For further details on handling, see section 6.6.</p> <p><i>Insulin lispro Sanofi 100 units/ml solution for injection in a pre-filled pen</i></p> <p>Insulin lispro Sanofi 100 units/ml in pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used (see section 4.4).</p> <p><u><i>Subcutaneous administration of Insulin lispro Sanofi</i></u></p> <p>Subcutaneous administration should be in the upper arms, thighs, buttocks, or abdomen. Use of injection sites should be rotated so that the same site is not used more than approximately once a month.</p> <p>When administered subcutaneously care should be taken when injecting Insulin lispro Sanofi to ensure that a blood vessel has not been entered. After injection, the site of injection should not be massaged. Patients must be educated to use the proper injection techniques.</p> <p><u><i>Use of Insulin lispro Sanofi in an insulin infusion pump</i></u></p> <p><i>Insulin lispro Sanofi 100 units/ml solution for injection in vial</i></p> <p>Only certain CE-marked insulin infusion pumps may be used to infuse insulin lispro. Before infusing insulin lispro, the manufacturer's instructions should be studied to ascertain the suitability or otherwise for the particular pump. Read and follow the instructions that accompany the infusion pump. Use the correct reservoir and catheter for the pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. In the event of a hypoglycaemic episode, the infusion should be stopped until the episode is resolved. If repeated or severe low blood glucose levels occur, notify your health care professional and consider the need to reduce or stop your insulin infusion. A pump malfunction or obstruction of the infusion set can result in a rapid rise in glucose levels. If an interruption to insulin flow is suspected, follow the instructions in the product literature and if appropriate, notify your health care professional. When used with an insulin infusion pump, Insulin</p>	<p>cutaneous amyloidosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● During changes to a patient's insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring. ● The ADMELOG SoloStar prefilled pen dials in 1-unit increments. <p><u>Continuous Subcutaneous Infusion (Insulin Pump)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Administer ADMELOG by continuous subcutaneous infusion in a region recommended in the instructions from the pump manufacturer. Rotate infusion sites within the same region to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Do not inject into areas of lipodystrophy or localized cutaneous amyloidosis ● During changes to a patient's insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring ● Follow healthcare provider recommendations when setting basal and mealtime infusion rate. ● Do NOT dilute or mix ADMELOG when administering by continuous subcutaneous infusion. ● Change ADMELOG in the pump reservoir at least every 7 days. ● Change the infusion sets and the infusion set insertion site at least every 3 days. ● Do NOT expose ADMELOG in the pump reservoir to temperatures greater than 98.6°F(37°C). ● Use ADMELOG in accordance with the insulin infusion pump systems instructions for use. See the insulin infusion pump system labeling to determine if ADMELOG can be used with the pump system. <p><u>Intravenous Administration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dilute ADMELOG to concentrations from 0.1 unit/mL to 1 unit/mL using 0.9% sodium chloride. ● Administer ADMELOG intravenously ONLY under medical supervision with close monitoring of blood glucose and potassium levels to avoid hypoglycemia and hypokalemia. <p>2.3 Dosage Information</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Individualize and adjust the dosage of ADMELOG based on route of administration, the individual's metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycemic control goal. ● Dosage adjustments may be needed with changes in physical activity, changes in meal patterns (i.e., macronutrient content or timing of food intake), changes in renal or hepatic function, or during acute illness. ● If changing patients from another insulin lispro product to ADMELOG, the dose of ADMELOG should be the

XII. 参考資料

国名	欧州	米国
	<p>lispro Sanofi should not be mixed with any other insulin.</p> <p><u>Intravenous administration of Insulin lispro Sanofi</u></p> <p><i>Insulin lispro Sanofi 100 units/ml solution for injection in vial</i></p> <p>Intravenous injection of insulin lispro should be carried out following normal clinical practice for intravenous injections, for example by an intravenous bolus or by an infusion system. Frequent monitoring of the blood glucose levels is required.</p> <p>Infusion systems at concentrations from 0.1 units/ml to 1.0 units/ml insulin lispro in 0.9% sodium chloride or 5% dextrose are stable at room temperature for 48 hours. It is recommended that the system is primed before starting the infusion to the patient.</p> <p>(2018年10月)</p>	<p>same as the other insulin lispro product.</p> <p>2.4 Dosage Adjustment Due to Drug Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dosage adjustment may be needed when ADMELOG is coadministered with certain drugs. ● Dosage adjustment may be needed when switching from another insulin to ADMELOG. ● <u>Do NOT mix</u> ADMELOG with any other insulin. <p>(2019年11月)</p>

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

効能又は効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法及び用量	<p><インスリン リスプロ BS 注カート HU 及びソロスターHU「サノフィ」> 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。</p> <p><インスリン リスプロ BS 注 100 単位/mL HU「サノフィ」> 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。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	A (HUMALOG, 2019年9月)
--	----------------------

<参考>

オーストラリア分類：

A : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

XII. 参考資料

米国及び欧州における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited available data with ADMELOG in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Published studies with another insulin lispro product used during pregnancy have not reported an association between insulin lispro and the induction of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes [see Data]. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see Clinical Considerations].

Pregnant rats and rabbits were exposed to another insulin lispro product in animal reproduction studies during organogenesis. Fetal growth retardation was observed in offspring of rats exposed to insulin lispro at a dose approximately 3 times the human subcutaneous dose of 1.0 unit/kg/day. No adverse effects on embryo-fetal development were observed in offspring of rabbits exposed to insulin lispro at doses up to approximately 0.24 times the human subcutaneous dose of 1.0 unit/kg/day [see Data].

The estimated background risk of major birth defects is 6%-10% in women with pregestational diabetes with a HbA1c >7% and has been reported to be as high as 20%-25% in women with a HbA1c >10%. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo-fetal risk

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, stillbirth, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity

Data

Human data

Published data from retrospective studies and meta-analyses do not report an association with another insulin lispro product and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes when insulin lispro is used during pregnancy. However, these studies cannot definitely establish or exclude the absence of any risk because of methodological limitations including small sample size, selection bias, confounding by unmeasured factors, and some lacking comparator groups.

Animal data

In a combined fertility and embryo-fetal development study with another insulin lispro product, female rats were given subcutaneous insulin lispro injections of 5 and 20 units/kg/day (0.8 and 3 times the human subcutaneous dose of 1 unit/kg/day, based on units/body surface area, respectively) from 2 weeks prior to cohabitation through Gestation Day 19. There were no adverse effects on female fertility, implantation, or fetal viability and morphology. However, fetal growth retardation was observed at the 20 units/kg/day dose as indicated by decreased fetal weight and an increased incidence of fetal runts/litter.

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits with another insulin lispro product, insulin lispro doses of 0.1, 0.25, and 0.75 unit/kg/day (0.03, 0.08, and 0.24 times the human subcutaneous dose of 1 unit/kg/day, based on units/body surface area, respectively) were injected subcutaneously on Gestation Days 7 through 19. There were no adverse effects on fetal viability, weight, and morphology at any dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of insulin lispro in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Endogenous insulin is present in human milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ADMELOG and any potential adverse effects on the breastfed child from ADMELOG or from the underlying maternal condition.

(2019年11月)

XII. 参考資料

<欧州添付文書>

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Data on a large number of exposed pregnancies do not indicate any adverse effect of insulin lispro on pregnancy or on the health of the foetus/newborn.

It is essential to maintain good control of the insulin-treated (insulin-dependent or gestational diabetes) patient throughout pregnancy. Insulin requirements usually fall during the first trimester and increase during the second and third trimesters. Patients with diabetes should be advised to inform their doctor if they are pregnant or are contemplating pregnancy. Careful monitoring of glucose control, as well as general health, is essential in pregnant patients with diabetes.

Breast-feeding

Patients with diabetes who are breast-feeding may require adjustments in insulin dose, diet or both.

Fertility

Insulin lispro did not induce fertility impairment in animal studies.

(2018年10月)

本邦における妊婦等への投与に関する情報は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

9.6 授乳婦

授乳期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。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。

(2) 小児等への投与に関する情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2019年11月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ADMELOG have been established in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus who are 3 years of age and older. Use of ADMELOG in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of ADMELOG and another insulin lispro product, 100 units/ml, in adults with additional data from adequate and well-controlled studies of pediatric patients using another insulin lispro product, 100 units/ml. The safety and effectiveness of ADMELOG have not been established in pediatric patients younger than 3 years of age with type 1 diabetes mellitus or in pediatric patients with type 2 diabetes mellitus. The dosage of ADMELOG must be individualized in pediatric patients based on metabolic needs and results of frequent monitoring of blood glucose.
欧州添付文書 (2018年10月)	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> Insulin lispro Sanofi can be used in adolescents and children.

本邦における小児等への投与に関する情報は以下のとおりである。

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増加するので、定期的に検査を行うこと。

XII. 備考

その他の関連資料

