

2020年6月改訂（第3版）

*2020年5月改訂

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号

872492

	カート	ソロスター
承認番号	30200AMX00422	30200AMX00421
販売開始	2020年6月	2020年6月

LSSC/SeL01

抗糖尿病剤

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

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

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」

Insulin Lispro BS Injection HU「Sanofi」

sanofi

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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」
有効成分	1カートリッジ（3mL）中又は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	
添加剤	グリセリン m-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

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	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」
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	約0.8～0.9（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

〈投与時間〉

	食前
本剤	15分以内
速効型インスリン製剤	30分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ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]

8. 重要な基本的注意

*8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

（製剤共通）

・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導の下で実施すること。

・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

（カート）

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

（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。

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以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・下痢、嘔吐等の胃腸障害

・飢餓状態、不規則な食事摂取

・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取

[8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 自律神経障害の患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

定期的検査を行うこと。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化する。[17.1.3、17.1.4 参照]

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO) 阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		β細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		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 ベザフィブラート		機序は不明である。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
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 レボチロキシナ トリウム水和物 乾燥甲状腺		肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラ ジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	機序は不明である。
ソマトスタチンアナ ログ製剤 オクトレオチド酢 酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

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

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

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

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

11.2 その他の副作用

	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） ¹⁾ 、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、皮膚アミロイドーシス
肝臓		肝機能異常
その他		浮腫

注) 通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

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。

〈ソノスター〉

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

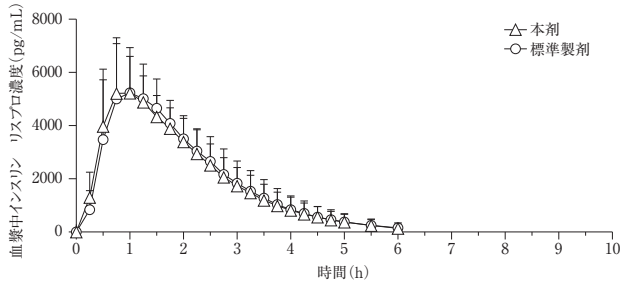
〈本剤〉

16.1.1 国内第1相試験

日本人健康成人男性36例に、本剤及び標準製剤（国内で承認されたヒューマログ注）をクロスオーバー法にて0.3単位/kgを単回皮下投与し、血漿中インスリン リスプロ濃度及び血糖降下作用（正常血糖クランプ法によるグルコース注入率）を検討した。

(1) 血漿中インスリン リスプロ濃度

薬物動態パラメータ (AUC_{last}、C_{max}) について、製剤間の幾何平均比の90%信頼区間は0.80~1.25の範囲内であり、両製剤の同等性が確認された²⁾。[7. 参照]



本剤又は標準製剤0.3単位/kg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 (平均値+標準偏差)

本剤又は標準製剤0.3単位/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

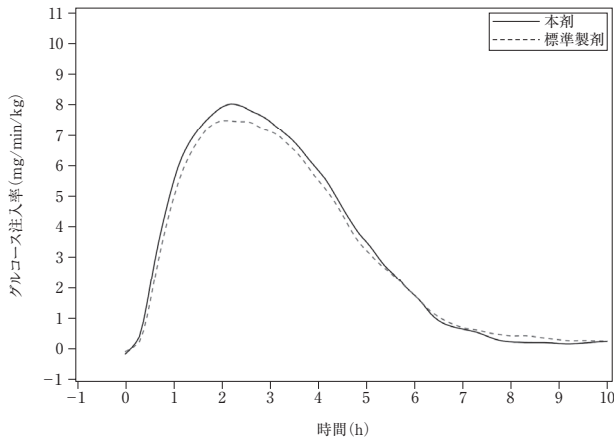
	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{注)} (hr)	AUC _{last} (pg·hr/mL)	AUC (pg·hr/mL)	t _{1/2z} (hr)
本剤	5490 (29)	1.00 (0.50-2.00)	12200 (12)	12300 (12)	0.772 (24)
標準製剤	5560 (33)	1.00 (0.75-1.75)	12200 (15)	12400 (14)	0.746 (30)

幾何平均値 (CV%)、n=36

注) 中央値 (範囲)

(2) 血糖降下作用

最大グルコース注入率及びグルコース注入率のAUC_{0-10hr}について、製剤間の幾何平均比の95%信頼区間は0.80~1.25の範囲内であり、両製剤の同等性が確認された²⁾。[7. 参照]



本剤又は標準製剤0.3単位/kgを単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移 (平均値)

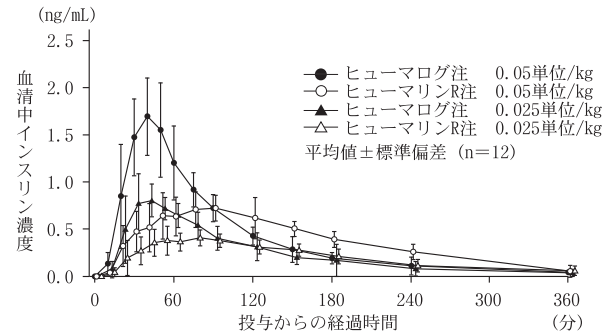
〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

16. 1. 2 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与したとき、ヒューマログ注はヒューマリンR注に比べ有意な差をもってC_{max}はより高く、T_{max}、T_{1/2}はより速かった。AUC_{0-∞}は両製剤間で差を認めなかった³⁾。[7. 参照]

記号	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	AUC _{0-∞} (ng·min/mL)
●	ヒューマログ注	0.05	12	1.78	40.83	43.67	146.61
○	ヒューマリンR注	0.05	12	0.80	78.33	108.43	157.32
▲	ヒューマログ注	0.025	12	0.87	36.67	52.55	89.38
△	ヒューマリンR注	0.025	12	0.48	85.42	96.88	82.91

(平均値)



16. 2 吸収

〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

16. 2. 1 投与部位による吸収速度

外国で健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を腹部、大腿部、上腕部に0.2単位/kg単回皮下投与を行ったところ、腹部、大腿部、上腕部の順に吸収が速く、ヒューマログ注は、投与部位による吸収速度についてヒューマリンR注と同様の傾向を認めた⁴⁾ (外国人データ)。

16. 8 その他

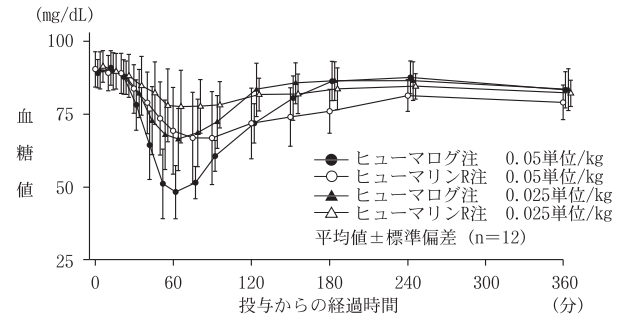
〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

16. 8. 1 単回皮下投与後の血糖値

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与したとき、ヒューマログ注の血糖降下作用は、ヒューマリンR注に比し、より速やかで作用は強くその消失も速やかであった。△血糖値のAUC₀₋₃₆₀は両製剤間で差を認めなかった³⁾。[7. 参照]

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

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



16. 8. 2 食事後の血糖値

外国で1型糖尿病患者において、ヒューマログ注は、ヒューマリンR注に比べて食事後の血糖値を速やかに低下させた⁵⁾ (外国人データ)。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

17. 1. 1 国際共同第3相試験

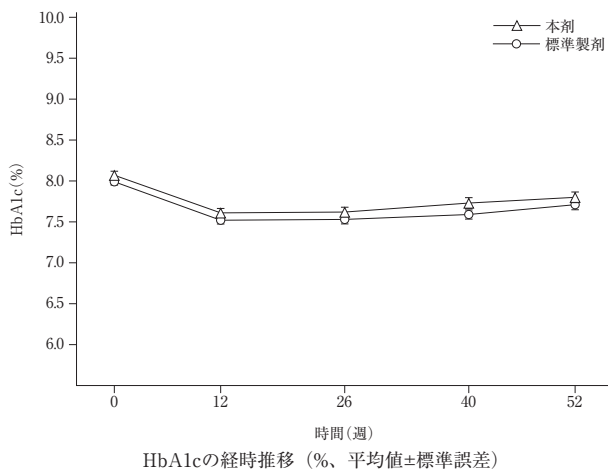
成人1型糖尿病患者を対象としたインスリン グラルギン1日1回投与併用時における本剤と標準製剤 (米国及び欧州で承認されたヒューマログ注) を比較する、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験 [本剤群253例 (日本人31例)、標準製剤群254例 (日本人30例)] を実施した。

主要評価項目である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) における群間差 (本剤群-標準製剤群) は、0.06% (95%信頼区間: -0.084, 0.197%) であり、本剤は標準製剤に対して非劣性であることが示された (非劣性

限界値：0.3%)。

さらに、52週時におけるHbA1cのベースラインからの変化量(調整平均)の群間差(本剤群-標準製剤群)は0.07% (95%信頼区間: -0.084, 0.232%)であり、26週時と同様の結果が得られた。

また、本剤群と標準製剤群間で抗体産生反応は類似しており、有効性、安全性及びインスリン投与量に対する抗体産生の影響は示唆されなかった。低血糖の発現割合は、本剤群と標準製剤群で同程度であった。本剤では、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4例(1.6%)、重篤な低血糖3例(1.2%)、偶発的過量投与3例(1.2%)であった⁶⁾。また、標準製剤群では、安全性評価対象症例254例中10例(3.9%)に副作用が報告された。主なものは、低血糖性意識消失3例(1.2%)、重篤な低血糖2例(0.8%)、偶発的過量投与4例(1.6%)であった⁶⁾。



HbA1cの経時推移 (%、平均値±標準誤差)

〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

17.1.2 国内第3相臨床試験

インスリン製剤で治療中の糖尿病患者を対象として行われた臨床試験におけるヒューマログ注とヒューマリンR注の成績概要は以下のとおりである^{7,8)}。症例数はヒューマログ注213例(単独投与27例(2型糖尿病26例、1型糖尿病1例)、基礎インスリン製剤との併用投与186例(2型糖尿病65例、1型糖尿病121例))、ヒューマリンR注213例(単独投与23例(2型糖尿病19例、1型糖尿病4例)、基礎インスリン製剤との併用投与190例(2型糖尿病75例、1型糖尿病115例))の総計426例である。投与量は血糖コントロールに要する量とした。

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

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

注1) 開始時からの変化量での薬剤間比較 (P<0.01)

注2) 開始時からの変化量での薬剤間比較 (P<0.05)

ヒューマログ注の単独投与と基礎インスリン製剤との併用投与について、開始時及び24週時のHbA1c (JDS) 値は単独投与で7.26%及び7.50%、基礎インスリン製剤との併用投与で7.51%

及び7.46%、食後2時間血糖値は単独投与で164.5mg/dL及び168.7mg/dL、基礎インスリン製剤との併用投与で160.3mg/dL及び135.4mg/dLであった。

インスリン治療が患者のQOLに与える影響を調査したところ、食直前に投与可能なヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ有意に患者のQOLを改善した。また糖尿病治療に対する満足度についても、ヒューマログ注において、ヒューマリンR注に比べ有意に改善した⁹⁾。

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

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

試験期間を通じてインスリン抗体、インスリン リスプロ抗体、インスリン-インスリン リスプロ交差抗体の上昇は認められなかった¹⁰⁾。

17.1.3 国内第3相臨床試験(小児)

3~16歳の1型糖尿病患者43例に、ヒューマログ注を食直前投与した24週間の臨床試験において、食後血糖コントロールの有意な改善が認められ、安全性は成人と変わらなかった¹¹⁾。安全性評価対象例43例中7例(16.3%)に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応(5例:11.6%)、高血糖(2例:4.7%)であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例43例中2例(4.7%)で、リンパ球上昇(36例中1例:2.8%)、中性脂肪上昇(42例中1例:2.4%)であった。[9.7 参照]

17.1.4 外国第3相臨床試験(小児)

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

17.1.5 外国臨床試験併合解析

外国でヒューマログ注使用時において、低血糖全般、夜間低血糖及び重症低血糖の発現頻度が、ヒューマリンR注使用時と比較して有意に低下することが認められた¹²⁻¹⁴⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インスリン リスプロは製剤中では六量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離するため、皮下から血中への移行が速い¹⁵⁾。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。

〈本剤〉

18.2 血糖降下作用

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、血糖降下作用の同等性が示された^{2,16)}。

〈ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン〉

18.3 血糖降下作用

インスリン リスプロ1モルは、ヒトインスリン1モルと同等の活性をもつ^{17,18)}。

健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与した結果、両剤ともに血糖降下作用が認められた³⁾。

18.4 グリコヘモグロビン（HbA1c）に対する作用

外国の長期試験で、基礎インスリンも含む投与量の適切な調整を行えば有意にHbA1cの改善が可能であること^{19,20)}、1型糖尿病患者30例を対象に持続皮下注入ポンプにてヒューマログ注を3ヵ月間投与した場合、ヒューマリンR注を投与したときに比べ有意にHbA1cを低下させることが示された。また国内においてもヒューマログ注で、開始時点からHbA1cの下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：インスリン リスプロ（遺伝子組換え）[インスリン リスプロ後続1]

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

分子式：C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆（2本鎖）

A鎖 C₉₉H₁₅₃N₂₅O₃₅S₄

B鎖 C₁₅₈H₂₃₄N₄₀O₄₂S₂

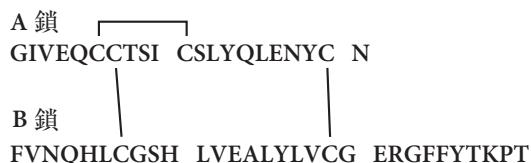
分子量：5807.57

性状：白色の粉末である。

希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水及びエタノールにはほとんど溶けない。

吸湿性である。

化学構造式：



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。

等電点：約pH5.9

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 凍結を避け、遮光して2～8℃で冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後は30℃以下で保存し、28日以内に使用すること。

〈カート〉

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

〈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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

インスリン リスプロBS注カート HU「サノフィ」：

3 mL×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」：

3 mL×2本

23. 主要文献

- 1) Herings RMC, et al. : Lancet. 1995;345:1195-8
- 2) 社内資料：日本人健康成人正常血糖クランプ試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.6）
- 3) 浦江明憲 他：臨床医薬. 2000;16(11):1601-11
- 4) Edith W, et al. : Diabetes Care. 1996;19(12):1437-40
- 5) Heinemann L, et al. : Diabetic Medicine. 1996;13:625-9
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1型糖尿病）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6）
- 7) 葛谷 健 他：臨床医薬. 2000;16(11):1613-30
- 8) ヒューマログ注の社内資料：ヒューマログ注の単独投与と基礎インスリン製剤との併用投与データ
- 9) 石井 均 他：臨床医薬. 2000;16(11):1631-48
- 10) 葛谷 健 他：臨床医薬. 2000;16(11):1649-64
- 11) 松浦信夫 他：臨床医薬. 2000;16(11):1665-76
- 12) Anderson JH, et al. : Diabetes. 1997;46:265-70
- 13) Anderson JH, et al. : Arch Intern Med. 1997;157:1249-55
- 14) Brunelle RL, et al. : Diabetes Care. 1998;21(10):1726-31
- 15) 中澤隆弘 他：日本臨床. 1997;55,糖尿病(2):293-7
- 16) 社内資料：外国人1型糖尿病正常血糖クランプ試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.6）
- 17) Slieker LJ, et al. : Diabetologia. 1997;40:S54-61
- 18) Radziuk JM, et al. : Diabetes. 1997;46:548-56
- 19) Ebeling P, et al. : Diabetes Care. 1997;20(8):1287-9
- 20) Jansson PA, et al. : Diab Nutr Metab. 1998;11:194-9

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号