

## 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 2008 に準拠して作成

超速効型インスリンアナログ製剤

**アピドラ<sup>®</sup>注ソロスター<sup>®</sup>**

**アピドラ<sup>®</sup>注カート**

**アピドラ<sup>®</sup>注100単位/mL**

**Apidra<sup>®</sup>**

インスリン グルリジン（遺伝子組換え）注射液

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	アピドラ <sup>®</sup> 注ソロスター <sup>®</sup> ：1キット(3mL)中 300単位 アピドラ <sup>®</sup> 注カート：1カートリッジ(3mL)中 300単位 アピドラ <sup>®</sup> 注100単位/mL：1バイアル(10mL)中 1000単位
一般名	和名(JAN)：インスリン グルリジン(遺伝子組換え) 洋名(JAN)：Insulin Glulisine(Genetical Recombination)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2009年（平成21年）4月22日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2009年（平成21年）6月19日 発売年月日：2009年（平成21年）6月24日
開発・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 糖尿病関連医療機器：オプチコール24(1日24時間365日) TEL:0120-49-7010 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR <a href="http://e-mr.sanofi.co.jp/">http://e-mr.sanofi.co.jp/</a>

本IFは2018年10月作成の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器情報提供ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和63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「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IF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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、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。

### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、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、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF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。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
<b>II. 名称に関する項目</b>		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名(命名法)	2	
(2) 洋名(命名法)	2	
(3) ステム	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名(命名法)	3	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	
7. CAS登録番号	3	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
1. 物理化学的性質	4	
(1) 外観・性状	4	
(2) 溶解性	4	
(3) 吸湿性	4	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	
(5) 酸塩基解離定数	4	
(6) 分配係数	4	
(7) その他の主な示性値	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
3. 有効成分の確認試験法	4	
4. 有効成分の定量法	4	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	5	
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5	
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	5	
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	5	
2. 製剤の組成	5	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	
(2) 添加物	6	
(3) 電解質の濃度	6	
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	
(5) その他	6	
3. 注射剤の調製法	6	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	
6. 溶解後の安定性	7	
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	
8. 生物学的試験法	7	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	
11. 力価	8	
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	
14. その他	8	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能又は効果	9	
2. 用法及び用量	9	
3. 臨床成績	11	
(1) 臨床データパッケージ	11	
(2) 臨床効果	12	
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	14	
(4) 探索的試験：用量反応探索試験	14	
(5) 検証的試験	14	
1) 無作為化並行用量反応試験	14	
2) 比較試験	15	
3) 安全性試験	28	
4) 患者・病態別試験	30	
(6) 治療的使用	33	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	33	
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	33	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	35	
2. 薬理作用	35	
(1) 作用部位・作用機序	35	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	35	
(3) 作用発現時間・持続時間	40	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移・測定法	41	
(1) 治療上有効な血中濃度	41	
(2) 最高血中濃度到達時間	41	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	41	
(4) 中毒域	49	
(5) 食事・併用薬の影響	50	
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	50	
2. 薬物速度論的パラメータ	50	
(1) コンパートメントモデル	50	
(2) 吸収速度定数	50	

(3) バイオアベイラビリティ	50	13. 過量投与	68
(4) 消失速度定数	51	14. 適用上の注意	68
(5) クリアランス	51	15. その他の注意	77
(6) 分布容積	51	16. その他	77
(7) 血漿蛋白結合率	51		
3. 吸収	51	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
4. 分布	52	1. 薬理試験	78
(1) 血液－脳関門通過性	52	(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に	
(2) 血液－胎盤関門通過性	52	関する項目」参照)	78
(3) 乳汁への移行性	52	(2) 副次的薬理試験	78
(4) 髄液への移行性	52	(3) 安全性薬理試験	79
(5) その他の組織への移行性	52	(4) その他の薬理試験	79
5. 代謝	53	2. 毒性試験	80
(1) 代謝部位及び代謝経路	53	(1) 単回投与と毒性試験	80
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の		(2) 反復投与と毒性試験	80
分子種	53	(3) 生殖発生毒性試験	81
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	53	(4) その他の特殊毒性	82
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	53		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	53	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
6. 排泄	54	1. 規制区分	84
(1) 排泄部位及び経路	54	2. 有効期間又は使用期限	84
(2) 排泄率	54	3. 貯法・保存条件	84
(3) 排泄速度	54	4. 薬剤取扱い上の注意点	84
7. 透析等による除去率	54	(1) 薬局での取り扱いについて	84
		(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意	
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>		すべき必須事項等)	84
1. 警告内容とその理由	55	5. 承認条件等	84
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	55	6. 包装	84
3. 効能又は効果に関連する使用上の		7. 容器の材質	85
注意とその理由	55	8. 同一成分・同効薬	85
4. 用法及び用量に関連する使用上の		9. 国際誕生年月日	85
注意とその理由	55	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	86
5. 慎重投与内容とその理由	56	11. 薬価基準収載年月日	86
6. 重要な基本的注意とその理由及び処		12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更	
置方法	58	追加等の年月日及びその内容	86
7. 相互作用	60	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	
(1) 併用禁忌とその理由	60	及びその内容	86
(2) 併用注意とその理由	60	14. 再審査期間	86
8. 副作用	62	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	86
(1) 副作用の概要	62	16. 各種コード	86
(2) 重大な副作用と初期症状	62	17. 保険給付上の注意	86
(3) その他の副作用	63		
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検		<b>XI. 文 献</b>	
査値異常一覧	64	1. 引用文献	87
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手		2. その他の参考文献	87
術の有無等背景別の副作用発現頻			
度	66	<b>XII. 参考資料</b>	
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び		1. 主な外国での発売状況	88
試験法	66	2. 海外における臨床支援情報	90
9. 高齢者への投与	67		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	67	<b>XIII. 備 考</b>	
11. 小児等への投与	67	その他の関連資料	92
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	67		

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

アピドラ〔一般名：インスリン グルリジン（遺伝子組換え）、以下「グルリジン」と略す〕は、ヘキスト・マリオン・ルセル社（現サノフィ社）において、遺伝子組換え技術を応用して合成されたヒトインスリンアナログである。グルリジンは遺伝子組換え技術によりヒトインスリンの B 鎖 3 位のアスパラギンをリジンに、B 鎖 29 位のリジンをグルタミン酸に置換することにより、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。さらにアピドラは組成中に亜鉛を含まず、製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達する。このため、アピドラは追加インスリンとして使用される速効型インスリンに比べ、より作用発現が速く、より作用持続時間が短いという超速効型インスリンアナログの特徴を有している。

アピドラは、国内外の薬物動態並びに有効性及び安全性の類似性の検討に基づき、海外臨床試験成績を外挿した承認申請資料により、「インスリン療法が適応となる糖尿病」を効能・効果とする医薬品製造承認申請を行い、承認を取得した。

海外におけるグルリジン製剤の開発は米国及び欧州を中心に行われた。2004 年 4 月に米国で初めて承認され、その後 119 カ国で承認され、米国、欧州等で市販されている（2014 年 7 月現在）。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・アピドラ（グルリジン）はヒトインスリンの B 鎖 3 位のアスパラギンをリジンに、B 鎖 29 位のリジンをグルタミン酸に置換した超速効型インスリンアナログであり、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。
- ・アピドラは製剤の組成に亜鉛を含まない。
- ・アピドラは速効型インスリン製剤と比較し、皮下投与により速やかに吸収され、速やかに消失するという薬物動態を示す。また、アピドラの作用発現は速効型インスリン製剤より速く、作用持続時間は短い。アピドラのこれらの特性は、健康成人被験者、1 型糖尿病患者、2 型糖尿病患者、肥満非糖尿病被験者（BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上）、腎機能障害被験者、及び小児 1 型糖尿病患者等の様々な被験者で認められた。
- ・1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした有効性評価試験においてアピドラを食直前（15 分以内）に投与することにより、HbA1c 並びに食後高血糖が改善し、良好な血糖コントロールが得られることが検証された。
- ・アピドラは基礎インスリン製剤と併用することができる。その場合、基礎インスリンとして 1 日 1 回の投与で 24 時間明らかなピークを示さず効果が持続する持効型溶解インスリンアナログ製剤（インスリン グラルギン、商品名：ランタス®）を用い、食事時の追加インスリンとしてアピドラを用いることで、より生理的なインスリン分泌パターンを模倣することができると思われる。
- ・アピドラはランタスと色違いの同じデバイス（アピドラ注ソロスターとランタス注ソロスター、アピドラ注カートとランタス注カートはインスリンペン型注入器「イタンゴ」）を用いて投与することができ、利便性が高い。
- ・重大な副作用として**低血糖、ショック、アナフィラキシー**があらわれることがある。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アピドラ<sup>®</sup>注ソロスター<sup>®</sup>

アピドラ<sup>®</sup>注カート

アピドラ<sup>®</sup>注100単位/mL

#### (2) 洋名

Apidra<sup>®</sup> Inj. SoloStar<sup>®</sup>

Apidra<sup>®</sup> Inj. Cart

Apidra<sup>®</sup> Inj. 100 U/mL

#### (3) 名称の由来

速効を意味する「RAPID」に由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

インスリン グルリジン（遺伝子組換え）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

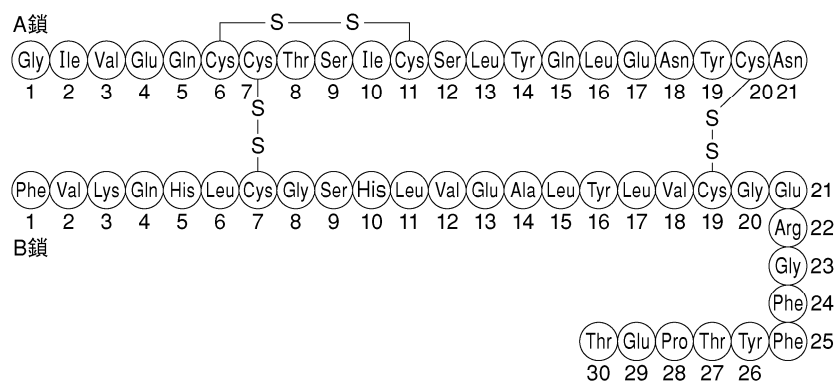
Insulin Glulisine（Genetical Recombination）（JAN）

insulin glulisine（r-INN）

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式



インスリン グルリジン（遺伝子組換え）の構造式

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>258</sub>H<sub>384</sub>N<sub>64</sub>O<sub>78</sub>S<sub>6</sub>

分子量：5822.58

### 5. 化学名(命名法)

3<sup>B</sup>Lys-29<sup>B</sup>Glu-human insulin

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

HMR1964

### 7. CAS 登録番号

207748-29-6



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。

(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：pH5.12

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1. 原薬の安定性試験

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	ステンレススチールドラム及びゴム栓付き無色ガラスバイアル	36 カ月	36 カ月後まで規格に適合した。

#### 3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマッピング法により確認する。

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1

販売名	アピドラ注ソロスター	アピドラ注カート	アピドラ注 100 単位/mL
規格	1 キット 3mL 中 インスリン グルリジン (遺伝子組換え) 300 単位	1 カートリッジ 3mL 中 インスリン グルリジン (遺伝子組換え) 300 単位	1 バイアル 10mL 中 インスリン グルリジン (遺伝子組換え) 1000 単位
性状	無色澄明の液		
区分	溶液 (注射剤)		

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表IV-2

販売名	アピドラ注ソロスター	アピドラ注カート	アピドラ注 100 単位/mL
pH	7.0~7.8		
浸透圧比*	0.9~1.1		
粘度	該当資料なし		
比重	"		
安定な pH 域	"		

\*生理食塩液に対する比

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

<アピドラ注ソロスター>

1 キット 3mL 中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 300 単位を含有する。

<アピドラ注カート>

1 カートリッジ 3mL 中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 300 単位を含有する。

<アピドラ注 100 単位/mL>

1 バイアル 10mL 中にインスリン グルリジン (遺伝子組換え) 1000 単位を含有する。

## IV. 製剤に関する項目

### (2) 添加物

表IV-3

販売名		アピドラ注ソロスター	アピドラ注カート	アピドラ注100単位/mL
成分		1キット中の分量	1カートリッジ中の分量	1バイアル中の分量
		3mL	3mL	10mL
有効成分	インスリン グルリジン (遺伝子組換え)	300 単位	300 単位	1000 単位
添加物	<i>m</i> -クレゾール トロメタモール 塩化ナトリウム ポリソルベート20 pH調節剤	9.45 mg 18 mg 15 mg 0.03 mg 適量		31.5 mg 60 mg 50 mg 0.1 mg 適量

### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### (5) その他

特になし

## 3. 注射剤の調製法

該当しない

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-4. 製剤の安定性試験における保存方法等

試験項目		保存条件	一次容器施栓系	保存期間	結果
長期保存試験		5±3℃	ゴム栓付き無色 ガラスバイアル 及び ゴム栓付き無色 ガラスカートリ ッジ*	24ヵ月	24ヵ月後まで規格に 適合した。
加速試験		25±2℃/60±5%RH		6ヵ月	1ヵ月後まで規格に 適合した。
苛 酷 試 験	温度	37±2℃		1ヵ月	規格に適合した。
	光	キセノンランプ (120万lx・hr、 200W・hr/m <sup>2</sup> )		1日	性状、高分子量たん白 質、関連たん白質の総 量、その他の個々の関連 たん白質の量及びグルリ ジン含量について規格に 適合しなかった。
使用時の安定性試験 <sup>1</sup>		25±2℃/60±5%RH		4週	規格に適合した。

1: 5±3℃の条件下に24ヵ月間保存した試料を試験した。

\* ガラスカートリッジ: アピドラ注ソロスターとアピドラ注カートに使用している同一のカートリッジ

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤との配合により、本剤の作用時間や効果が変化する可能性があるので、他剤と混合しないこと。[「VIII. 安全性に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照]

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィーにより確認する。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 11. 力価

本剤 1mL あたりインスリン グルリジン 100 単位を含有する。  
インスリン グルリジン 1 単位は約 34.9 µg に相当する。

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

高分子量たん白質（主に二量体）、関連たん白質

### 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

「X. 管理的事項に関する項目 7. 容器の材質」の項参照

### 14. 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

#### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

#### <解説>

糖尿病の臨床診断における手順に従い、糖尿病の確定診断がなされた患者に本剤の適用を検討する。

### 2. 用法及び用量

#### <アピドラ注ソロスター>

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

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

#### <アピドラ注カート>

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

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

## V. 治療に関する項目

---

### <アピドラ注 100 単位/mL>

通常、成人では1回2~20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4~100単位である。必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。

### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

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

# V. 治療に関する項目

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) E5 ガイドラインに従い、国内のブリッジング試験〔1 型糖尿病患者対象試験 (3101 試験)〕を外国人を対象としたブリッジング対象試験〔(1 型糖尿病患者対象試験 (3001 試験)〕に準じて実施し、ブリッジングが成立した後、海外で実施された第 I 相試験、臨床薬理試験及び 1 型糖尿病患者に対する第 III 相試験を評価資料として外挿した。

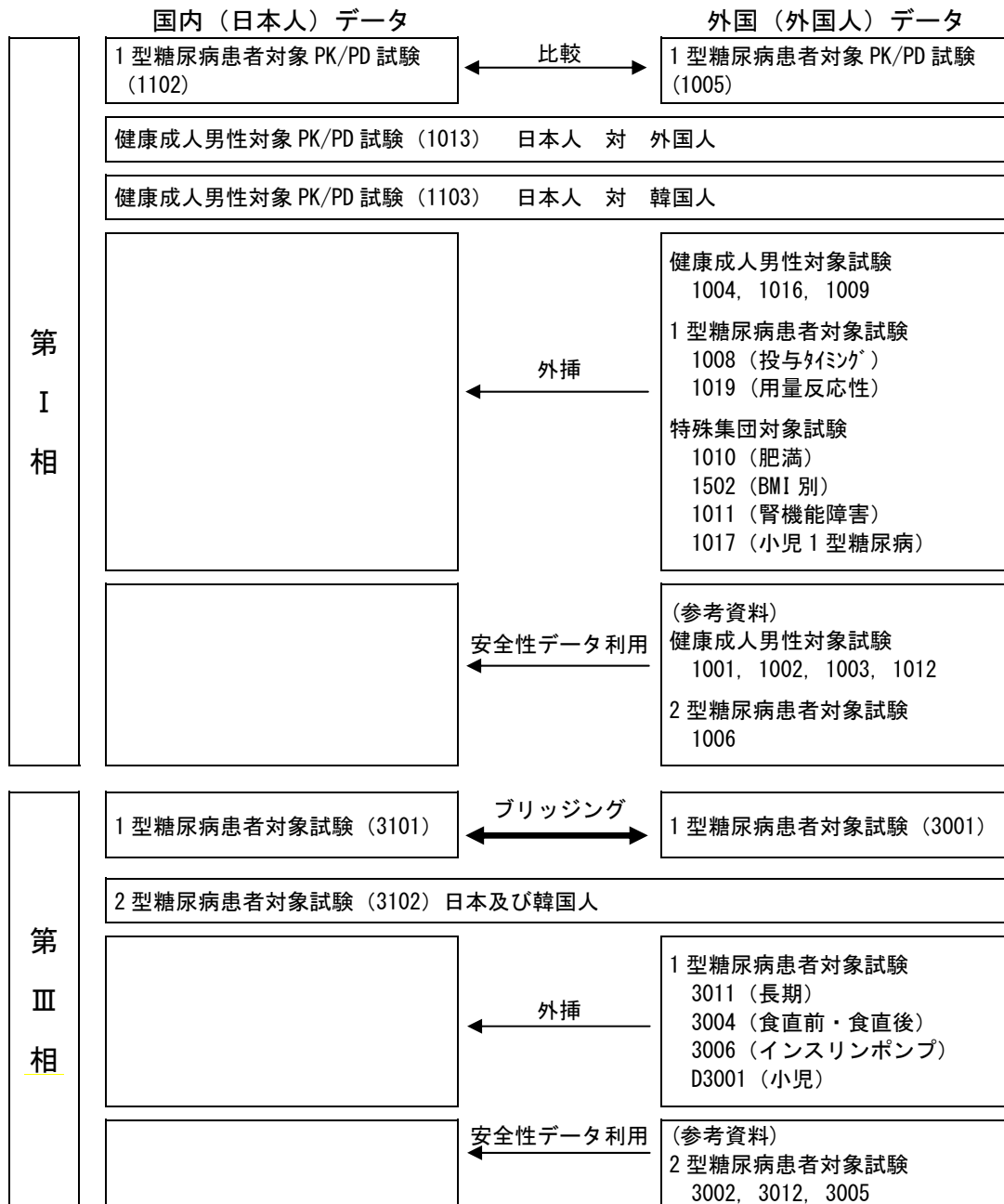


図 V-1. 臨床データパッケージ

P K: Pharmacokinetics / 薬物動態  
 P D: Pharmacodynamics / 薬力学



## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

臨床試験に記載した HbA1c 値は JDS 値である。

#### 1) 1型糖尿病試験成績 (国内臨床試験 3101試験)\*1)

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

表 V-1

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

[ ]の数字は、解析対象例数

(平均値±標準偏差)

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

#### 2) 2型糖尿病試験成績 (国内臨床試験 3102試験)\*2)

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

表 V-2

評価項目	アピドラ注 経口血糖降下剤併用		アピドラ注単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差 (信頼区間)*2
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (JDS値)(%)	8.99±0.805 [128]	6.93±0.888*1 [128]	9.02±0.938 [124]	7.76±1.151*1 [124]	9.04±0.848 [128]	8.42±1.268 [128]	-1.46 (-1.69; -1.22) -0.64 (-0.88; -0.41)
食後2時間血 糖値 (mg/dL)	308.8±60.63 [122]	204.2±66.75*1 [122]	324.7±62.60 [122]	214.2±81.81*1 [122]	306.2±68.49 [127]	285.7±73.49 [127]	-82.3(-100.1; -64.5) -77.5 (-95.4; -59.6)
追加インス リン投与量 (単位)	13.32±2.299 [127]	22.54±12.475 [127]	14.15±3.036 [123]	38.03±16.655 [123]	-	-	-

[ ]の数字は、解析対象例数

(平均値±標準偏差)

\*1: 開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較:  $p < 0.0001$ 、共分散分析

\*2: HbA1c は開始時から終了時における変化量の調整平均、食後 2 時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、

上段: アピドラ注 経口血糖降下剤 併用-経口血糖降下剤、下段: アピドラ注 単独-経口血糖降下剤

## V. 治療に関する項目

### 3) 食直後投与による成績 (海外臨床試験 3004試験)<sup>1), \*3)</sup>

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

表V-3

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

[ ]の数字は、解析対象例数

(平均値±標準偏差)

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

### 4) 小児における臨床試験成績 (海外臨床試験 D3001試験)<sup>2), \*4)</sup>

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

表V-4

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

[ ]の数字は、解析対象例数

(平均値±標準偏差)

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

## V. 治療に関する項目

---

<アピドラ注 100 単位/mL>

5) ポータブルインスリン用輸液ポンプ投与による成績（海外臨床試験 3006試験）<sup>3),\*5)</sup>

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

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

日本人健康成人に単回皮下投与した時の血糖降下作用 (1103 試験) \*6)

健康成人男性 12 例に、アピドラ及び速効型インスリンをそれぞれ 0.2 単位/kg 単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学、安全性について検討した。アピドラは速効性インスリンに比較し、作用発現が速く、作用持続時間が短い超速効型インスリンアナログ製剤としての特徴的なプロファイルを示した。いずれの被験者においても臨床上問題となる異常所見あるいは異常変動は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

[承認時資料]

その他の主な臨床薬理試験成績は、[「VII. 薬物動態に関する項目 1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照]

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 2) 比較試験

#### ①1型糖尿病試験成績（国内臨床試験 3101試験）\*1)

臨床試験に記載した HbA1c 値は JDS 値である。

---

標 題	: 1 型糖尿病患者に対するアピドラの有効性と安全性の検討
試験デザイン	: インスリン リスプロ対照、非盲検、最小化割付け(1:1)、並行群間比較、非劣性試験〔多施設共同試験(24 施設)〕
目 的	: 1 型糖尿病患者を対象に、投与開始時から投与終了時における HbA1c の変化量を指標にして、Basal-Bolus 療法におけるアピドラの有効性をインスリン リスプロと比較し、非劣性であることを検証する。
対象被験者数	: 267 例 (アピドラ群 132 例、インスリン リスプロ群 135 例)〔ITT 集団〕
投 与 期 間	: 28 週間
主な選択基準	: 18 歳以上 75 歳以下の 1 型糖尿病患者で食後 2 時間血清 C-ペプチドが 1.0ng/mL 未満、1 年間以上インスリン療法を継続している者、HbA1c : 6.0%以上 11.0%以下、BMI : 35 kg/m <sup>2</sup> 未満等
主な除外基準	: 同意取得前 4 週以内に経口血糖降下剤、また全身性副腎皮質ステロイドの投与を受けた者、糖尿病網膜症で 24 週以内に外科的治療（光凝固又は硝子体切除術）を受けた者、あるいは治験期間中に糖尿病網膜症のため外科的治療の予定のある者等
試 験 方 法	: アピドラもしくはインスリン リスプロを毎食直前（0-15 分前）に、インスリン グラルギンを 1 日 1 回就寝前に投与。アピドラ及びインスリン リスプロの投与量は食後 2 時間血糖値 128-172mg/dL を目標に、インスリン グラルギンの投与量は朝食前の空腹時血糖値 95-128mg/dL を目標に、低血糖に注意しながら適宜増減する。
主要評価項目	: 投与開始時から投与終了時における HbA1c の変化量
副次評価項目	: HbA1c の経時的推移、1 日血糖プロファイルの経時的推移、インスリン投与量の変化量、症候性低血糖*等
安全性評価項目	: 有害事象（重症低血糖を含む）、臨床検査、インスリン抗体等

\*症候性低血糖：症状を伴う低血糖

---

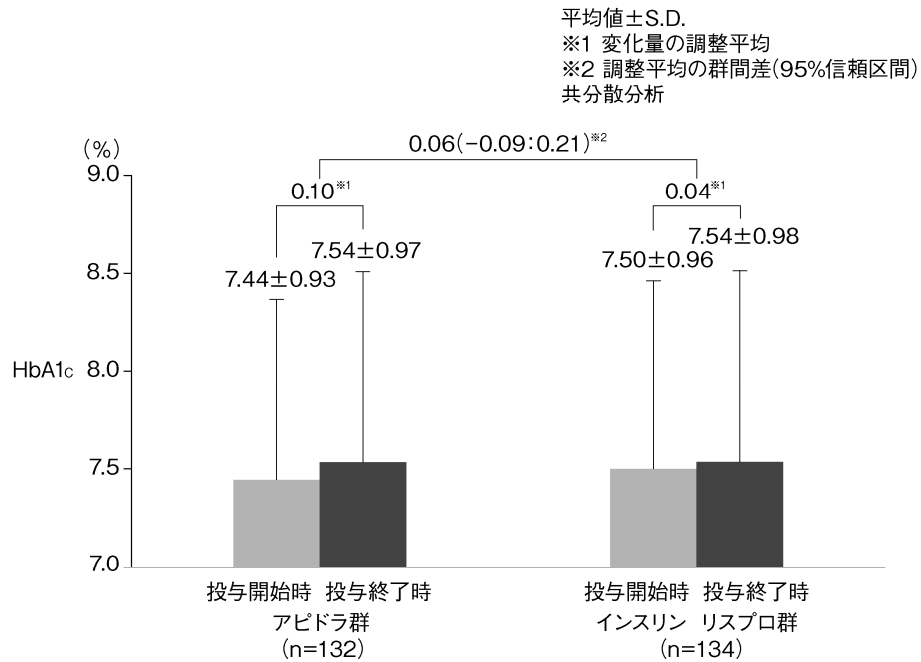
結果：

#### (1)HbA1c の変化量

投与開始時から投与終了時における HbA1c の変化量の調整平均は、アピドラ群では 0.10%、インスリン リスプロ群では 0.04%であり、調整平均の群間差（アピドラ群-インスリン リスプロ群）の 95%両側信頼区間は、（-0.09 ; 0.21）であった。95%両側信頼区間の上限が非劣性限界値 0.45%を下回ったため、アピドラ群がインスリン リスプロ群に対して非劣性であることが示された。

## V. 治療に関する項目

図V-2. 投与開始時から投与終了時におけるHbA1c変化量



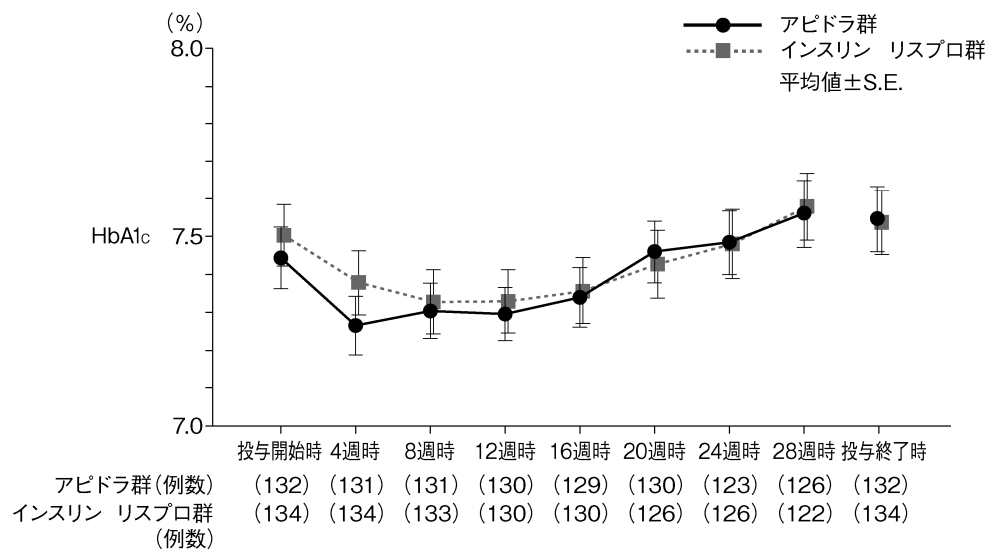
評価項目	アピドラ群 (n=132)		インスリン リスプロ群 (n=134)		調整平均の群間差 (信頼区間) <sup>*</sup>
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (%)	7.44±0.932	7.54±0.974	7.50±0.960	7.54±0.978	0.06 (-0.09; 0.21) (平均値±S.D.)

nの数字は、解析対象例数

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

### (2) HbA1cの経時的推移

HbA1cは、両群で投与後4週時までに低下が認められた後、投与後12週時以降28週時までわずかに上昇した。



図V-3. HbA1cの経時的推移 (ITT 集団)

## V. 治療に関する項目

### (3) 血糖値に対する改善効果

投与終了時の 1 日血糖プロファイルは、両群間で有意な差は認められなかった。また、投与終了時における朝食時、昼食時、夕食時の食前血糖値とそれに対する食後 2 時間血糖値（血糖自己測定）の差（食後血糖値－食前血糖値）では、いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった（それぞれ  $p = 0.1141$ 、 $p = 0.4544$ 、 $p = 0.4375$ 、共分散分析）。

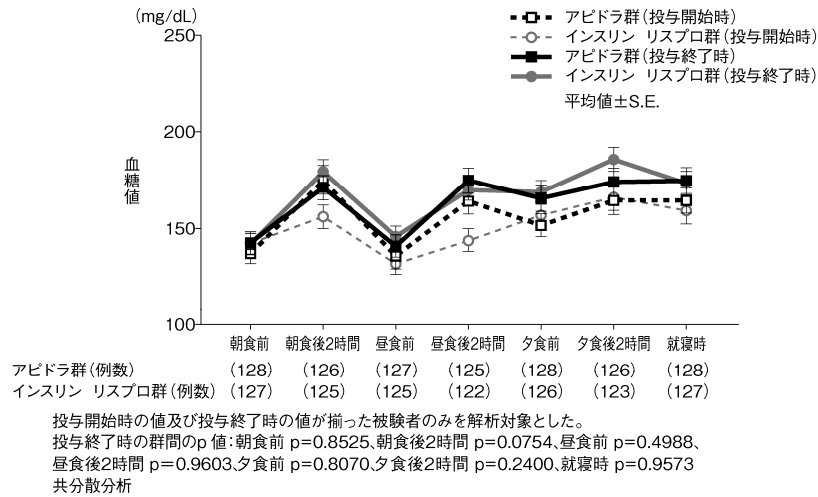
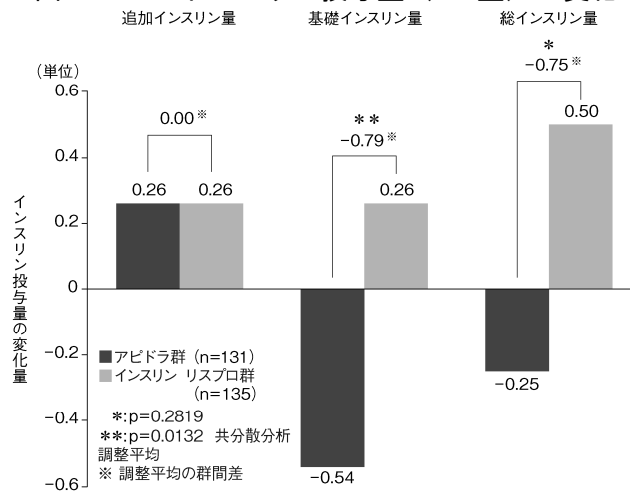


図 V-4. 1 日血糖プロファイル

### (4) インスリン投与量の変化

投与開始時から投与終了時における 1 日の追加インスリン投与量の変化量（調整平均）について群間に差はなかった（ $p = 0.9935$ ）。また投与開始時から投与終了時における総インスリン量の変化量（調整平均）は群間に有意な差は認められなかった（ $p = 0.2819$ ）。一方、投与開始時から投与終了時における 1 日の基礎インスリン投与量の変化量（調整平均）はアピドラ群で有意に低かった（ $p = 0.0132$ ）。

図 V-5. インスリン投与量（1日量）の変化



評価項目	アピドラ群 (n=131)		インスリン リスプロ群 (n=135)		調整平均の群間差 (信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
追加インスリン投与量 (単位)	29.59 ± 12.980	29.92 ± 12.934	31.70 ± 13.589	31.89 ± 13.538	0.00 (-1.10; 1.11)
基礎インスリン投与量 (単位)	15.69 ± 6.392	15.18 ± 6.176	16.26 ± 8.011	16.50 ± 8.175	-0.79 ** (-1.42; -0.17)
総インスリン投与量 (単位)	45.28 ± 17.383	45.10 ± 17.510	47.96 ± 18.722	48.39 ± 18.597	-0.75 (-2.12; 0.62)

n の数字は、解析対象例数

(平均値 ± S.D.)

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

\*\* $p=0.0132$ 、共分散分析

## V. 治療に関する項目

---

### (5) 症候性低血糖

治験薬投与期におけるすべての症候性低血糖の発現頻度は、アピドラ群 93.2% (123/132 例)、インスリン リスプロ群 85.9% (116/135 例) であり、群間で統計的に有意な差は認められなかった ( $p=0.0530$ )。また、投与後 4 ヶ月目から治験薬投与終了までの発現頻度は、アピドラ群 85.5% (112/131 例)、インスリン リスプロ群 80.2% (105/131 例) であり、群間で統計的に有意な差は認められなかった ( $p=0.2515$ )。

治験薬投与期における 1 例あたりの 1 ヶ月間における発現率〔発現率=365.25 (日) / 12 × 発現件数 / 対象期間 (日数)〕は、アピドラ群 3.93 件、インスリン リスプロ群 3.86 件であり、群間で統計的に有意な差は認められなかった ( $p=0.1642$ )。投与後 4 ヶ月目から治験薬投与終了までの 1 例あたりの 1 ヶ月間における発現率は、アピドラ群 3.38 件、インスリン リスプロ群 3.46 件であり、群間で統計的に有意な差は認められなかった ( $p=0.3571$ )。

### (6) 安全性

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、アピドラ群 9.1% (12/132 例)、インスリン リスプロ群 6.7% (9/135 例) であった。最も頻度が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、「低血糖症」〔アピドラ群 3.8% (5/132 例)、インスリン リスプロ群 3.7% (5/135 例)〕及び「低血糖昏睡」〔アピドラ群 1.5% (2/132 例)、インスリン リスプロ群 2.2% (3/135 例)〕であった。

アピドラ群での投与終了時におけるヒトインスリンに対する交差抗体価、及びヒトインスリン特異抗体価は、投与開始時と比べて上昇は認められなかった。アピドラ群での投与開始時から投与終了時におけるグルリジン特異抗体価の変化量は 0.010%B/T (結合量/総量) であり、わずかに上昇した。

[承認時資料]

## V. 治療に関する項目

②2型糖尿病試験成績（国内臨床試験 3102試験）\*2)

臨床試験に記載した HbA1c 値は JDS 値である。

- 標 題：2 型糖尿病患者に対するアピドラ 1 日 3 回頻回注射法の有効性と安全性の検討
- 試験デザイン：経口血糖降下剤〔スルホニルウレア（SU）剤単独又は SU 剤＋ビグアナイド剤〕対照、非盲検、最小化割付け（1:1:1）、並行群間比較、優越性試験〔多国間多施設共同試験（日本及び韓国 43 施設）〕
- 目 的：投与開始時から投与終了時における HbA1c の変化量を指標にして、アピドラ頻回注射と経口血糖降下剤（Oral hypoglycemic agents, 以下 OHA）との併用療法の有効性を、OHA 療法と比較し、アピドラ頻回注射と OHA との併用療法の優越性を検証する。更に、アピドラ頻回注射療法の有効性を、OHA 療法と比較し、アピドラ頻回注射療法の優越性を検証する。
- 対象被験者数：387 例（アピドラ＋OHA 群 130 例、アピドラ群 127 例、OHA 群 130 例）〔ITT 集団〕
- 投 与 期 間：16 週間
- 主な選択基準：20 歳以上 75 歳以下の 2 型糖尿病患者で、糖尿病診断後 1 年以上、空腹時血清 C-ペプチドが 0.7ng/mL 以上、24 週間以上インスリン製剤を投与することなく OHA のみで継続的に治療している者、以下のいずれかの OHA のみを 8 週間以上投与しており、種類及び用法・用量を変更していない者、HbA1c 8.0%以上 11.0%以下、BMI：30kg/m<sup>2</sup>未満等
- ・SU 剤\*（1剤）単独
  - ・SU 剤\*（1剤）＋ビグアナイド剤（1剤）
- \*以下のいずれか1剤を規定用量投与している
- ・グリベンクラミド 5mg 以上/日
  - ・グリメピリド 3mg 以上/日
  - ・グリクラジド 80mg 以上/日
- 主な除外基準：同意取得前 4 週以内に全身性副腎皮質ステロイドの投与を受けた者、糖尿病網膜症で 12 週以内に外科的治療（光凝固又は硝子体除去術）を受けた者、治験期間中に糖尿病網膜症のため外科的治療の予定のある者、あるいは 12 週以内に新たに増殖網膜症と診断された者等
- 試 験 方 法：アピドラを 1 日 3 回、毎食直前（0-15 分前）に単独、もしくは OHA を単独、もしくはアピドラと OHA を併用して投与する。
- アピドラは 0.2 単位/kg(体重)/日以上から開始し、食後 2 時間血糖値 128-172mg/dL を目標に、低血糖に注意しながら被験者毎に投与量を適宜増減する。（投与量調節手順は表 V-5 に示す）。
- OHA は被験者の安全性を考慮せざるを得ない場合を除いて、治験期間を通じて同意取得前の用法・用量を変更しない。



## V. 治療に関する項目

表V-5. アピドラ投与量調節手順

血糖値及び低血糖	アピドラ投与量調節
172 mg/dL < 2h-PBG (SMBG) < 200 mg/dL かつ 症候性低血糖の発現がない場合：	条件に合致した各食前に、1単位以上増量
2h-PBG (SMBG) ≥ 200 mg/dL かつ 症候性低血糖の発現がない場合：	条件に合致した各食前に、2単位以上増量

2h-PBG：食後2時間血糖値

SMBG：血糖自己測定

主要評価項目：投与開始時から投与終了時における HbA1c の変化量

副次評価項目：HbA1c 経時的推移、朝食後2時間血糖値の推移、症候性低血糖等

安全性評価項目：有害事象（重症低血糖を含む）、臨床検査、インスリン抗体等

結果：

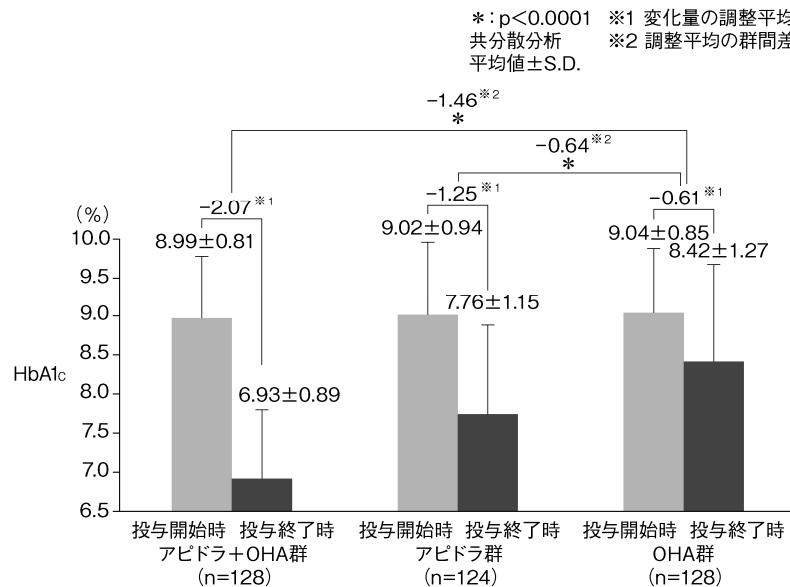
### (1) HbA1c の変化

投与開始時から投与終了時における HbA1c の変化量の調整平均は、アピドラ+OHA 群では -2.07%、アピドラ群では -1.25%、OHA 群では -0.61%であった。

アピドラ+OHA 群と OHA 群との調整平均の群間差は -1.46%で、共分散分析により片側 2.5%の有意水準で検定した結果、OHA 群に対するアピドラ+OHA 群の優越性が示された ( $p < 0.0001$ )。

さらに OHA 群に対するアピドラ群の優越性について検討した結果、調整平均の群間差は -0.64%で、OHA 群に対するアピドラ群の優越性が示された ( $p < 0.0001$ )。

図V-6. 投与開始時から投与終了時における HbA1c 変化量



\*:  $p < 0.0001$  ※1 変化量の調整平均  
共分散分析 ※2 調整平均の群間差  
平均値 ± S.D.

評価項目	アピドラ+OHA 群 (n=128)		アピドラ群 (n=124)		OHA 群 (n=128)		調整平均の群間差 (信頼区間) ※2 (平均値 ± S.D.)
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (%)	8.99 ± 0.805	6.93 ± 0.888*1	9.02 ± 0.938	7.76 ± 1.151*1	9.04 ± 0.848	8.42 ± 1.268	-1.46 (-1.69; -1.22) -0.64 (-0.88; -0.41)

n の数字は、解析対象例数

※1：開始時からの変化量での OHA 群との比較：  $p < 0.0001$ 、共分散分析

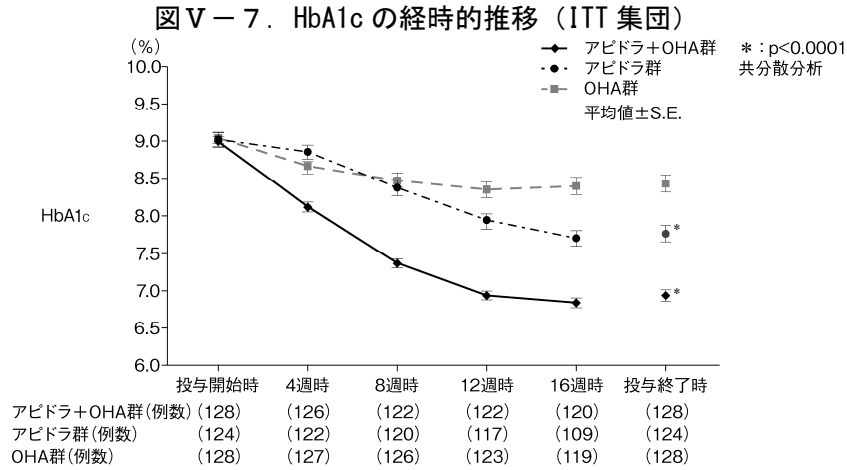
※2：HbA1c は開始時から終了時における変化量の調整平均、95%信頼区間、

上段：アピドラ+OHA 群-OHA 群、下段：アピドラ群-OHA 群

## V. 治療に関する項目

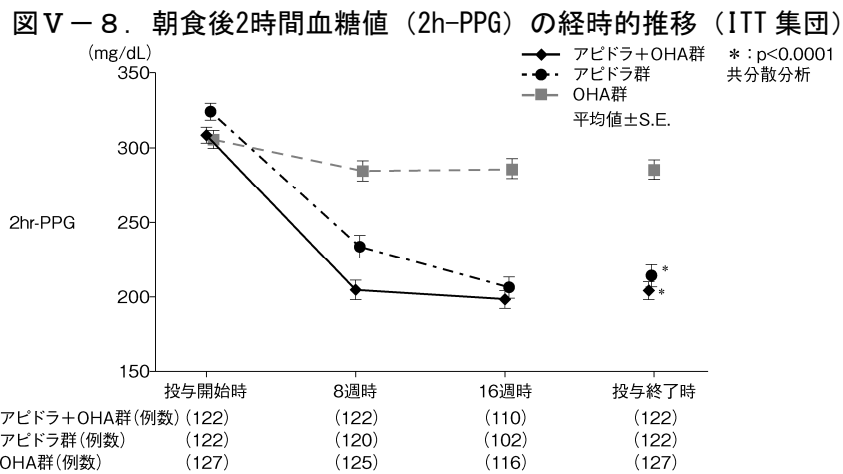
### (2) HbA1c の経時的推移

アピドラ+OHA 群及びアピドラ群では 16 週間を通して経時的に低下した。



### (3) 血糖値に対する改善効果

朝食後2時間血糖値 (2h-PPG) の経時的推移では、アピドラ+OHA 群及びアピドラ群において、OHA 群よりも改善が認められた。



評価項目	アピドラ+OHA 群 (n=122)		アピドラ群 (n=122)		OHA 群 (n=127)		調整平均の群間差 (信頼区間) ※2
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
朝食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	308.8±60.63	204.2±66.75※1	324.7±62.60	214.2±81.81※1	306.2±68.49	285.7±73.49	-82.3(-100.1; -64.5) -77.5(-95.4; -59.6)

n の数字は、解析対象例数

(平均値±S.D.)

※1: 開始時からの変化量での OHA 群との比較:  $p < 0.0001$ 、共分散分析

※2: 食後 2 時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段: アピドラ+OHA 群-OHA 群、下段: アピドラ群-OHA 群

## V. 治療に関する項目

### (4) インスリン投与量の変化

投与開始時と投与終了時のアピドラ 1 日投与量は、アピドラ+OHA 群では 13.32 単位から 22.54 単位、アピドラ単独群では 14.15 単位から 38.03 単位に増加した。

表 V-6. インスリン投与量の変化 (3102試験)

	アピドラ+OHA群 (n=127)		アピドラ群 (n=123)	
	投与開始前	投与終了時	投与開始前	投与終了時
追加インスリン 投与量(単位)	13.32±2.299	22.54±12.475	14.15±3.036	38.03±16.655

n の数字は、解析対象例数

(平均値±S.D.)

### (5) 症候性低血糖

治験薬投与期におけるすべての症候性低血糖の発現頻度は、アピドラ+OHA 群 64.6% (84/130 例)、アピドラ群 59.8% (76/127 例)、OHA 群 14.6% (19/130 例) であった。また、投与後 2 ヶ月目から治験薬投与終了までの発現頻度は、アピドラ+OHA 群 61.9% (78/126 例)、アピドラ群 57.4% (70/122 例)、OHA 群 9.4% (12/127 例) であった。治験薬投与期における 1 例あたりの 1 ヶ月間における発現率 [発現率 = 365.25 (日) / 12 × 発現件数 / 対象期間 (日数)] は、アピドラ+OHA 群 0.99 件、アピドラ群 0.74 件、OHA 群 0.14 件であった。投与後 2 ヶ月目から治験薬投与終了までの 1 例あたりの 1 ヶ月間における発現率は、アピドラ+OHA 群 0.93 件、アピドラ群 0.80 件、OHA 群 0.13 件であった。

### (6) 安全性

アピドラとの因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、アピドラ+OHA 群 6.2% (8/130 例)、アピドラ群 7.9% (10/127 例) であった。

最も頻度の高かった因果関係が否定できない有害事象は、糖尿病性網膜症 [アピドラ+OHA 群 2.3% (3/130 例)、アピドラ群 3.9% (5/127 例)] であった。

投与開始時から投与終了時におけるヒトインスリンに対する交差抗体価の変化量 (中央値) は、アピドラ+OHA 群では 0.020%B/T (結合量/総量)、アピドラ群では 0.040%B/T、OHA 群では 0.010%B/T であった。ヒトインスリン特異抗体価の変化量 (中央値) ならびにグルリジン特異抗体価の変化量 (中央値) はアピドラを投与した群と OHA で差は認められなかった。

[承認時資料]

## V. 治療に関する項目

---

### ③食直後投与による成績（海外臨床試験 3004試験）<sup>1), \*3)</sup>

---

標	題：1型糖尿病患者に対するインスリン グラルギン併用下、アピドラ食直前投与、アピドラ食直後投与、速効型インスリン食前投与の比較
試験デザイン	：速効型インスリン対照、インスリン グラルギン併用、非盲検、1:1:1 ランダム化割付け、並行群間比較、非劣性試験 〔多国間多施設共同試験（北米及びオーストラリア、94施設）〕
目的	：1 型糖尿病患者を対象に、投与開始時から投与終了時における GHb の変化量を指標にして、速効型インスリン食前投与に対するアピドラ食直前投与の非劣性、速効型インスリン食前投与に対するアピドラ食直後投与の非劣性、及びアピドラ食直前投与に対するアピドラ食直後投与の非劣性を検証する。
対象被験者数	：860 例（アピドラ食直前群：286 例、アピドラ食直後群：296 例、速効型インスリン食前群：278 例）〔ITT 集団〕
投 与 期 間	：12 週間
主な選択基準	：1年を超えてインスリン療法を継続している 18 歳以上の 1 型糖尿病患者 GHb：6.0%以上 11.0%以下等
主な除外基準	：同意取得前 6 ヶ月以内に局所又は汎網膜光凝固もしくは硝子体切除術を受けた増殖網膜症患者、又は治験期間中に外科的治療（レーザー光凝固を含む）の予定のある不安定な（急速に進行する）糖尿病網膜症患者等
試験方法	：アピドラは毎食直前（0-15 分前）、又は毎食直後（食事終了直後又は食事開始後 20 分のいずれか早い時点）、速効型インスリンは毎食直前 30-45 分に投与。基礎インスリンとしてインスリン グラルギンを 1 日 1 回就寝前に投与。アピドラ及び速効型インスリンの投与量は食後 2 時間血糖値 120-160mg/dL を目標に、インスリン グラルギンの投与量は朝食前の空腹時血糖値 90-120mg/dL を目標に、低血糖に注意しながら適宜増減した。
主要評価項目	：投与開始時から投与終了時における GHb の変化量
副次評価項目	：GHb 経時的推移、インスリン投与量の変化量、症候性低血糖等
安全性評価項目	：有害事象、臨床検査等

---

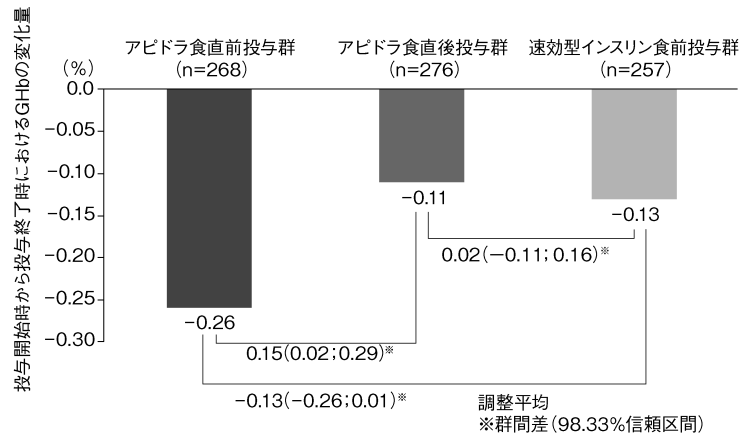
結果：

#### (1)GHb の変化量

投与開始時から投与終了時における GHb の変化量（投与終了時の値－投与開始時の値）について、98.33%両側信頼区間の上限が非劣性限界値である 0.4%を下回ったことから、アピドラ食直前群に対するアピドラ食直後群の非劣性、速効型インスリン群に対するアピドラ食直後群の非劣性、及び速効型インスリン群に対するアピドラ食直前群の非劣性が検証された。

## V. 治療に関する項目

図 V-9. GHb の変化量 (3004試験)



評価項目	アピドラ食直前投与群 (n=268)		アピドラ食直後投与群 (n=276)		速効型インスリン食前投与群 (n=257)		調整平均の群間差 (信頼区間) ※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	7.72 ± 0.923	7.45 ± 0.930	7.70 ± 0.905	7.58 ± 0.992	7.65 ± 0.921	7.53 ± 1.025	0.02 (-0.11; 0.16) -0.13 (-0.26; 0.01) 0.15 (0.02; 0.29) (平均値 ± S.D.)

n の数字は、解析対象例数

※: 開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、

上段: アピドラ (食直後) - 速効型インスリン  
中段: アピドラ (食直前) - 速効型インスリン  
下段: アピドラ (食直後) - アピドラ (食直前)

### (2) GHb の経時的推移

いずれの群でも投与後8週時に GHb 値の顕著な低下が認められたが、アピドラ食直前投与群において最も顕著な低下が認められた。

◆— アピドラ食直前投与群 \* : p<0.01(食直前投与群 vs 速効型インスリン食前投与群)  
●- アピドラ食直後投与群 † : p<0.01(食直後投与群 vs 食直前投与群)  
■— 速効型インスリン食前投与群 共分散分析  
平均値 ± S.E.

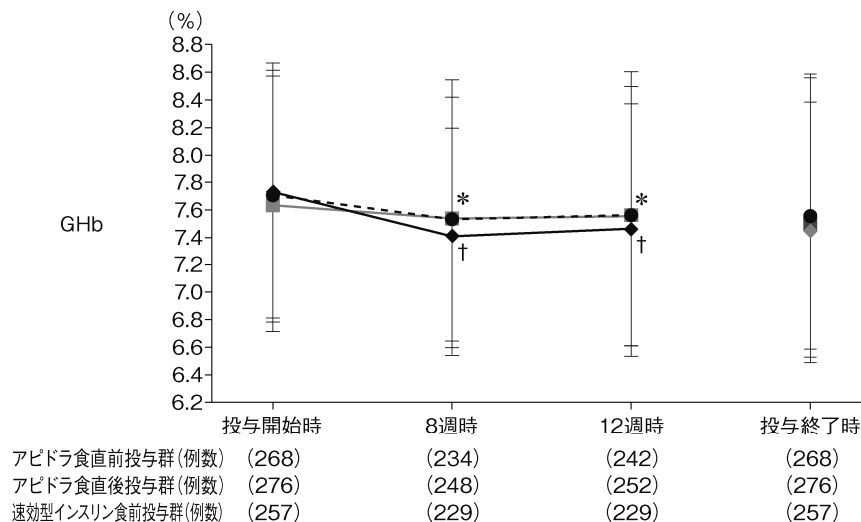


図 V-10. GHb の経時的推移 (ITT 集団)

## V. 治療に関する項目

### (3) 血糖値に対する改善効果

治験薬投与期を通して、朝食 2 時間後及び夕食 2 時間後における血糖自己測定による血糖値は、アピドラ食直後投与群又は速効型インスリン食前投与群よりも、アピドラ食直前投与群において一貫して低かった。

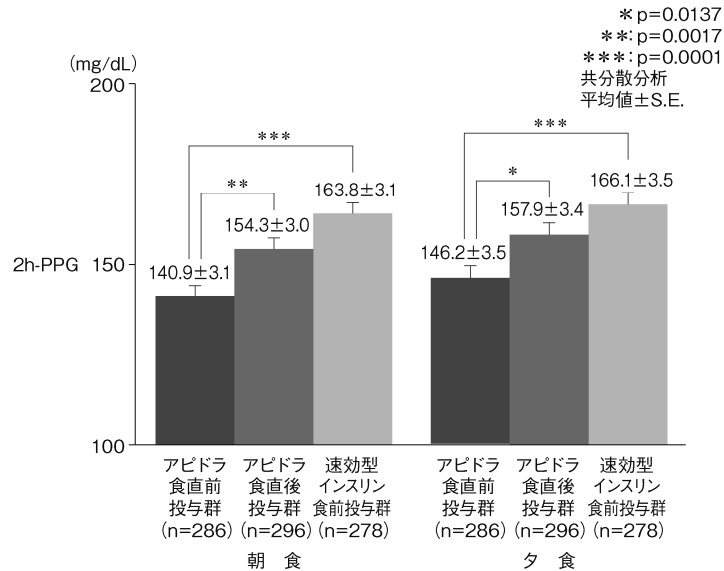


図 V-11. 投与終了時における食後血糖値 (血糖自己測定)

### (4) インスリン投与量の変化

投与開始時から投与終了時における追加インスリン投与量(1 日量)の変化量は、アピドラ食直前投与群 -0.88 単位、アピドラ食直後投与群 -0.47 単位、速効型インスリン食前投与群 +1.75 単位であり、アピドラ食直前投与群と速効型インスリン食前投与群、アピドラ食直後投与群と速効型インスリン食前投与群との間に有意差が認められた (それぞれ  $p = 0.0001$ 、 $p = 0.0012$ 、共分散分析)。基礎インスリン投与量の増加幅は、いずれの群においても 1 単位未満であった。総インスリン投与量の変化量は、アピドラ食直前投与群 +0.04 単位、アピドラ食直後投与群 -0.22 単位で、速効型インスリン食前投与群における変化量 +2.35 単位と比べて有意に低い結果となった。(それぞれ  $p = 0.0042$ 、 $p = 0.0014$ 、共分散分析)

表 V-7. インスリン投与量 [1日量(単位)] の試験前後の比較 (3004試験)

評価項目	アピドラ食直前投与群 (n=280)		アピドラ食直後投与群 (n=283)		速効型インスリン食前投与群 (n=269)	
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時
追加インスリン	29.2 ± 0.96	28.4 ± 1.01	28.3 ± 0.92	28.1 ± 0.95	27.3 ± 1.02	29.2 ± 1.14
基礎インスリン	28.6 ± 0.81	29.5 ± 0.89	28.6 ± 0.77	28.8 ± 0.85	28.0 ± 0.85	28.5 ± 0.88
総インスリン	57.9 ± 1.53	58.0 ± 1.65	57.0 ± 1.47	56.9 ± 1.57	55.3 ± 1.61	57.6 ± 1.78

n の数字は、解析対象例数

(平均値 ± S.E.)

## V. 治療に関する項目

---

### (5) 症候性低血糖

治験薬投与期におけるすべての症候性低血糖の発現頻度は、アピドラ食直前投与群 81.8% (234/286 例)、アピドラ食直後投与群 83.8% (248/296 例)、速効型インスリン食前投与群 82.0% (228/278 例) であり、いずれの群でも同程度であった。

治験薬投与期における 1 例あたりの 1 ヶ月間における発現率〔発現率=365.25 (日) / 12 × 発現件数 / 対象期間 (日数)〕は、アピドラ食直前投与群 3.45 件、アピドラ食直後投与群 3.71 件、速効型インスリン食前投与群 3.50 件であり、いずれの群でも同程度であった。

### (6) 安全性

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、アピドラ食直前投与群 13.3% (38/286 例)、アピドラ食直後投与群 11.8% (35/296 例)、速効型インスリン食前投与 12.2% (34/278 例) であった。

最も頻度が高かった因果関係が否定できない有害事象は、低血糖症〔アピドラ食直前投与群 5.9% (17/286 例)、アピドラ食直後投与群 5.7% (17/296 例)、速効型インスリン食前投与群 6.8% (19/278 例)〕および低血糖昏睡〔アピドラ食直前投与群 2.8% (8/286 例)、アピドラ食直後投与群 3.4% (10/296 例)、速効型インスリン食前投与群 2.9% (8/278 例)〕であった。

[承認時資料]

[Garg S. K., et al. : Endocr. Pract. 11(1) : 11-17, 2005]

## V. 治療に関する項目

<アピドラ 100 単位/mLに関する試験>

④ポータブルインスリン用輸液ポンプ投与による成績（海外臨床試験 3006試験）<sup>3), \*5)</sup>

標 題	1 型糖尿病患者に対する持続皮下インスリン注入（CSII）時におけるアピドラの安全性と適合性の検討
試験デザイン	インスリン アスパルト対照、非盲検、1:1 ランダム化割付け、並行群間安全性比較試験〔多国間多施設共同試験（欧州 3 カ国、8 施設）〕
目 的	ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いた場合のアピドラの安全性と適合性を評価する。
対象被験者数	59 例（アピドラ群 29 例、インスリン アスパルト群 30 例）〔ITT 集団〕
投 与 期 間	12 週間
主な選択基準	18 歳を超えた 1 型糖尿病患者、GHb : 8.5%以下、1 年以上インスリン療法を継続しており、同意取得前 6 ヶ月以上にわたって CSII 治療を受けている者、3 ヶ月以上にわたって同じ型のポータブルインスリン用輸液ポンプを使用していた者等
主な除外基準	同意取得前 6 ヶ月以内に局所又は汎網膜光凝固もしくは硝子体切除術を受けた増殖網膜症患者、又は治験期間中に外科的治療（レーザー光凝固を含む）の予定のある不安定な（急速に進行する）糖尿病網膜症患者、3 ヶ月以内に入院を必要とする重篤なケトosisを認めた者、注射部位に膿瘍を認めた者等
試 験 方 法	アピドラまたはインスリン アスパルトをポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて、強化インスリン療法にて患者ごとに調節して投与した。アピドラ及びインスリン アスパルトの投与量は食後 2 時間血糖値 120-160mg/dL 及び朝食前の空腹時血糖値 90-120mg/dL を目標に、低血糖に注意しながら適宜増減した。
安全性評価項目	カテーテル閉塞の発生頻度、原因不明の高血糖、インスリン投与量、症候性低血糖、GHb、空腹時血糖値、1日血糖プロファイル（血糖自己測定）、有害事象、臨床検査等

結果：

### (1)有害事象

治験薬と因果関係が否定できない有害事象はアピドラ群 10.3%（3/29 例）、インスリン アスパルト群 13.3%（4/30 例）であった。

1 回以上カテーテルが閉塞した例数は、アピドラ群 4 例（13.8%）、インスリン アスパルト群 8 例（26.7%）であった。

1 ヶ月間におけるカテーテル閉塞の発現頻度（平均値）は、アピドラ群では 0.08 件、インスリン アスパルト群では 0.15 件であった。また、1 ヶ月間におけるカテーテル交換の頻度（平均値）は、アピドラ群 14.07 回、インスリン アスパルト群 14.83 回であった。

原因不明の高血糖は、アピドラ群 20.7%（6/29 例）、インスリン アスパルト群 40.0%（12/30 例）であった。なお、治験期間中に原因不明の高血糖とカテーテル閉塞を同時に発現した被験者は、インスリン アスパルト群 1 例のみであった。

注入部位反応による有害事象は、アピドラ群 3 例、インスリン アスパルト群 4 例であり、ほぼ同程度であった。また、糖尿病性ケトアシドーシスは認められなかった。

### (2)血糖コントロールパラメータ

GHb、インスリン投与量、空腹時血糖値、1日血糖プロファイル（血糖自己測定）、及び症候性低血糖について、群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

[承認時資料]

[Hoogma R. P. L. M., et al. : Horm. Metab. Res. 38(6) : 429-433, 2006]



## V. 治療に関する項目

### 3) 安全性試験

52 週間の長期投与試験（海外臨床試験 3011 試験）\*7)

---

標	題：1 型糖尿病患者を対象としたアピドラの皮下注射時における安全性を 1 年間評価することを目的とした 3001 試験 <sup>3),*8)</sup> からの継続投与試験
試験デザイン	：インスリン リスプロ対照、インスリン グラルギン併用、非盲検、3001 試験からの継続投与試験 〔多国間多施設共同試験（欧州 13 ヶ国及び南アフリカ、67 施設）〕
目	的：1 型糖尿病患者を対象に、アピドラを投与した長期（1 年間）安全性データを評価する。 1 型糖尿病患者を対象に、GHb の変化量、血糖パラメータ、症候性低血糖及びインスリン投与量についてアピドラとインスリン リスプロを比較する。
対象被験者数	：3001 試験で 26 週間の投与を終了した被験者 672 例（アピドラ群 339 例、インスリン リスプロ群 333 例）のうち、継続投与試験（3011 試験）への継続に同意した被験者 589 例（アピドラ群 302 例、インスリン リスプロ群 287 例）〔ITT 集団〕
投 与 期 間	：26 週間（計 52 週間）
主な選択基準	：3001 試験で 26 週間の投与を終了した 1 型糖尿病患者の成人男性又は女性 ＜3001 試験の主な選択基準＞ 18 歳以上（オーストリアでは 19 歳以上）の 1 型糖尿病患者 1 年を超えてインスリン療法を継続している者、HbA1c：6.0%以上 11.0%以下、BMI：35kg/m <sup>2</sup> 未満等
主な除外基準	：＜3001 試験の主な除外基準＞ 同意取得前 6 ヶ月以内に局所又は汎網膜光凝固もしくは硝子体切除術を受けた増殖網膜症患者、又は治験期間中に外科的治療（含レーザー光凝固）の予定のある不安定な（急速に進行する）糖尿病網膜症患者等
試 験 方 法	：3001 試験と同様に、アピドラもしくはインスリン リスプロを毎食直前（0-15 分前）に、インスリン グラルギンを 1 日 1 回投与。アピドラ及びインスリン リスプロの投与量は食後 2 時間血糖値 120～160mg/dL を目標に、インスリン グラルギンの投与量は朝食前の空腹時血糖値 90～120mg/dL を目標に、低血糖に注意しながら適宜増減した。
主要評価項目	：投与開始時から投与終了時における GHb の変化量
副次評価項目	：GHb の経時的推移、血糖パラメータ、症候性低血糖、インスリン投与量等
安全性評価項目	：有害事象、臨床検査、インスリン抗体等

---

結果：

#### (1)GHb の変化量

52 週間治験薬投与開始時から投与後 26 週時における GHb の変化量（平均値）は、両群においてほぼ同程度に低下（アピドラ群 -0.15%、インスリン リスプロ群 -0.13%）した。継続投与開始時から投与終了時における GHb の変化量（平均値）は、両群ともに上昇（アピドラ群 0.14%、インスリン リスプロ群 0.15%）を認めた。投与終了時における GHb は、両群ともに 52 週間治験薬投与開始時の値とほぼ同程度となり、52 週間治験薬投与開始時から投与終了時における GHb の変化量の平均値は、アピドラ群では -0.02%、インスリン リスプロ群では -0.00%であった。

## V. 治療に関する項目

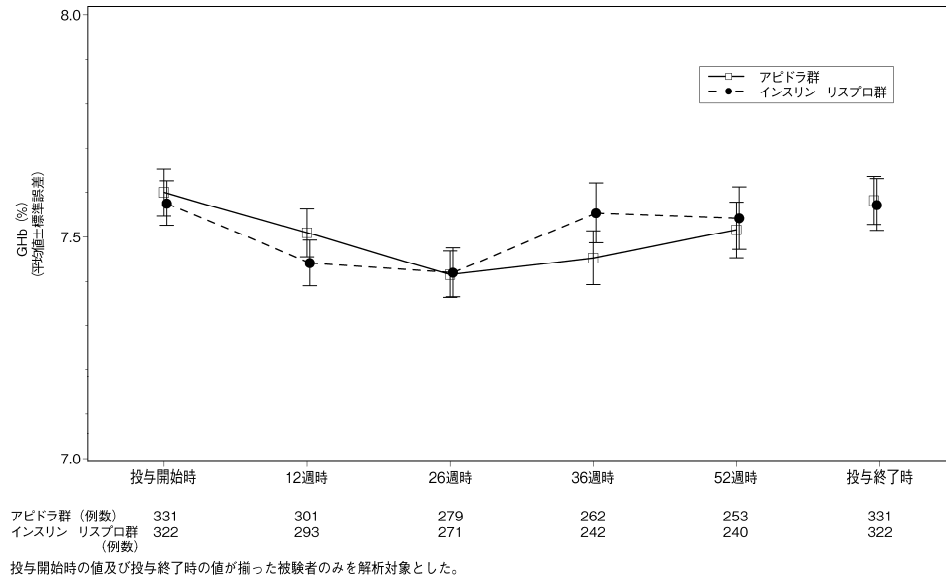


図 V-12. 3011試験の52週間治療薬投与期における GHb の経時的推移 (ITT 集団)

### (2) インスリン投与量

52 週間治療薬投与開始時から投与終了時における 1 日の合計インスリン投与量の変化量 (平均値) は、アピドラ群では  $-0.30$  単位、インスリン リスプロ群で  $1.71$  単位であった。これは、インスリン リスプロ群で基礎インスリン投与量が大幅に増加したことによるものであり、52 週間治療薬投与開始時から投与終了時における 1 日の基礎インスリン投与量の変化量 (平均値) がアピドラ群では  $0.21$  単位、インスリン リスプロ群では  $2.01$  単位であった。

### (3) 症候性低血糖

治療薬投与期におけるすべての症候性低血糖の発現頻度は、アピドラ群  $88.8\%$  (301/339 例)、インスリン リスプロ群  $86.5\%$  (288/333 例)、投与後 4 ヶ月目から治療薬投与終了までの発現頻度は、アピドラ群  $80.6\%$  (270/335 例)、インスリン リスプロ群  $77.6\%$  (253/326 例) であり、両群でほぼ同程度であった。

治療薬投与期における 1 例あたりの 1 ヶ月間における発現率 [発現率 =  $365.25$  (日) /  $12 \times$  発現件数 / 対象期間 (日数)] は、アピドラ群  $3.05$  件、インスリン リスプロ群  $3.03$  件、投与後 4 ヶ月目から治療薬投与終了までの 1 例あたりの 1 ヶ月間における発現率は、アピドラ群  $2.59$  件、インスリン リスプロ群  $2.52$  件であり、両群でほぼ同程度であった。

### (4) 安全性

26 週間継続投与期及び 52 週間治療薬投与期において、有害事象の種類及び発現頻度は、両群で類似していた。52 週間治療薬投与期において、糖尿病性ケトアシドーシス/ケトアシ、注射部位有害事象又は全身性アレルギー反応について、群間に注目すべき差は認められなかった。

因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、アピドラ群  $19.2\%$  (65/339 例)、インスリン リスプロ群  $16.5\%$  (55/333 例) であった。

最も頻度が高かった因果関係が否定できない有害事象は低血糖症 [アピドラ群  $8.8\%$  (30/339 例)、インスリン リスプロ群  $6.6\%$  (22/333 例)]、および低血糖昏睡 [アピドラ群  $6.2\%$  (21/339 例)、インスリン リスプロ群  $3.9\%$  (13/333 例)] であった。

アピドラ群での投与終了時におけるヒトインスリンに対する交差抗体価、及びヒトインスリン特異抗体価は、投与開始時に比べて上昇は認められなかった。アピドラ群での投与開始時から投与終了時におけるグルリジン特異抗体価の変化量 (中央値) は  $0.060\%$  B/T (結合量/総量) であり上昇はわずかであった。

[承認時資料]

## V. 治療に関する項目

### 4) 患者・病態別試験

小児1型糖尿病試験成績（海外臨床試験 D3001試験）<sup>2),\*4)</sup>

標 題：児童及び青少年の1型糖尿病患者に対するアピドラの有効性と安全性の検討  
試験デザイン：インスリン リスプロ対照、非盲検、1:1 ランダム化割付け、並行群間比較、非劣性試験

〔多国間多施設共同試験（欧州 11 カ国、米国、アルゼンチン、オーストラリア、ロシア、及び南アフリカ、65 施設）〕

目 的：児童及び青少年の1型糖尿病を対象に、投与開始時から投与終了時におけるGHbの変化量を指標として、アピドラの有効性をインスリン リスプロと比較し、非劣性であることを検証する。

対象被験者数：572例（アピドラ群277例、インスリン リスプロ群294例）〔解析対象症例〕

投 与 期 間：26週間

主な選択基準：4歳以上17歳以下の男子又は女子の1型糖尿病患者、GHb：6.0%以上11.0%以下で1年間以上インスリン療法を継続している者等

主な除外基準：6ヵ月以内に局所又は汎網膜光凝固もしくは硝子体切除術を受けた増殖網膜症患者、又は治験期間中に外科的治療（含レーザー光凝固）の予定のある不安定な（急速に進行する）糖尿病網膜症患者、経口血糖降下薬投与の既往、1ヵ月以内の副腎皮質ステロイドの投与、インスリン抵抗性により過剰なインスリン投与量（例えば、150単位/日を超える）を必要とする者等

試 験 方 法：アピドラまたはインスリン リスプロを目標血糖値の達成を目指し、低血糖に注意しながら投与量を適宜増減し、1日2回以上、食直前(0-15分前)に皮下注射した。また基礎インスリン（NPHインスリン1日2回、又はインスリン グラルギン1日1回夕食前）を併用した。

表V-8. 目標血糖値

		食前/空腹時血糖値	食後2時間血糖値
血漿値	8歳以上	95~150 mg/dL	106~172 mg/dL
	8歳未満	106~150 mg/dL	128~194 mg/dL
全血値	8歳以上	90~140 mg/dL	100~160 mg/dL
	8歳未満	100~140 mg/dL	120~180 mg/dL

主要評価項目：投与開始時から投与終了時におけるGHbの変化量

副次評価項目：GHb経時的推移、血糖値（SMBG）推移、インスリン投与量の変化、症候性低血糖等

安全性評価項目：有害事象、重篤な有害事象として報告された症候性低血糖、臨床検査、インスリン抗体等

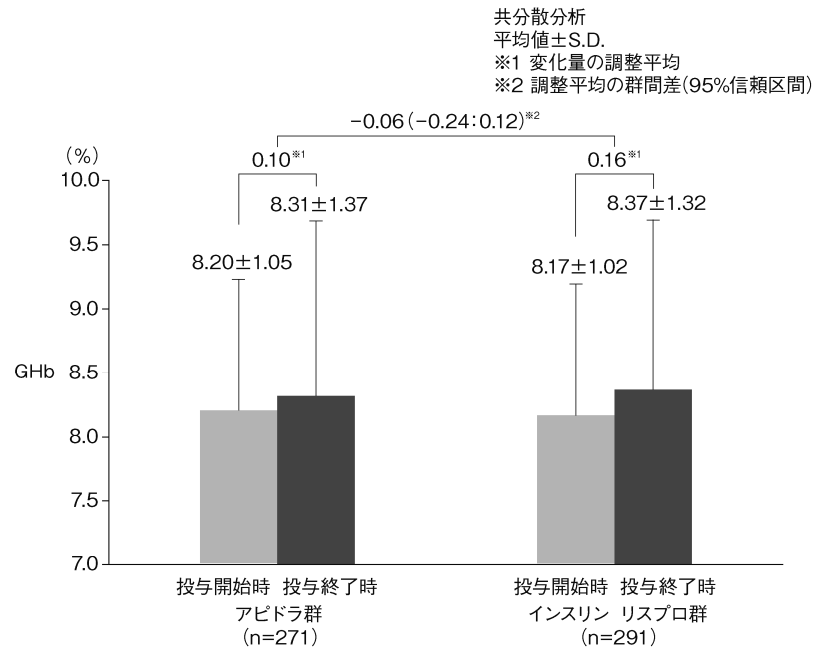
結果：

#### (1)GHbの変化量

投与開始時から投与終了時におけるGHbの変化量の調整平均は、アピドラ群では0.10%、インスリン リスプロ群では0.16%であり、調整平均の群間差の95%両側信頼区間は、(-0.24; 0.12)であった。95%両側信頼区間の上限が0.4%を下回ったため、アピドラ群がインスリン リスプロ群に対して非劣性であることが示された。

## V. 治療に関する項目

図V-13. GHb の変化



評価項目	アピドラ群 (n=271)		インスリン リスプロ群 (n=291)		調整平均の群間差 (信頼区間) ※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb (%)	8.20±1.046	8.31±1.374	8.17±1.023	8.37±1.322	-0.06 (-0.24; 0.12)

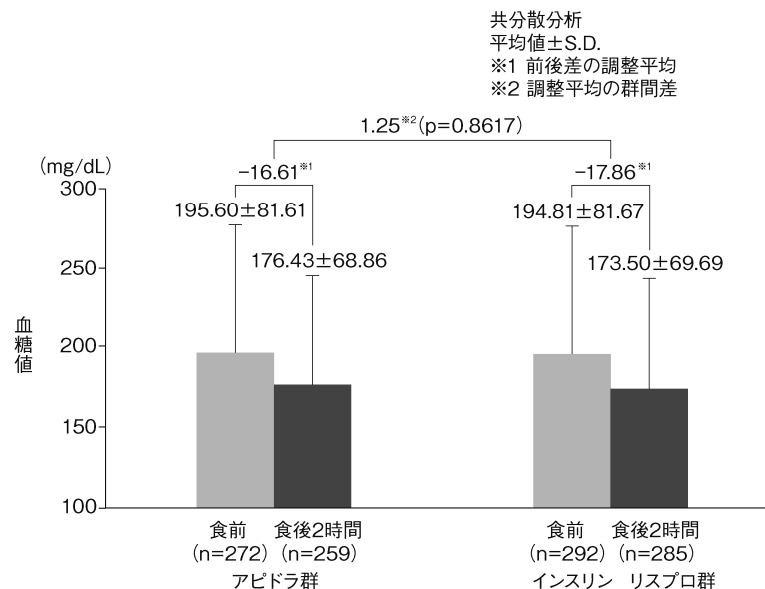
n の数字は、解析対象例数

(平均値±S.D.)

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

### (2) 血糖値に対する改善効果

投与終了時における食前及び食後血糖値の差ならびに食後 2 時間血糖値 (血糖自己測定) はアピドラ群とインスリン リスプロ群で有意な差を認めなかった。



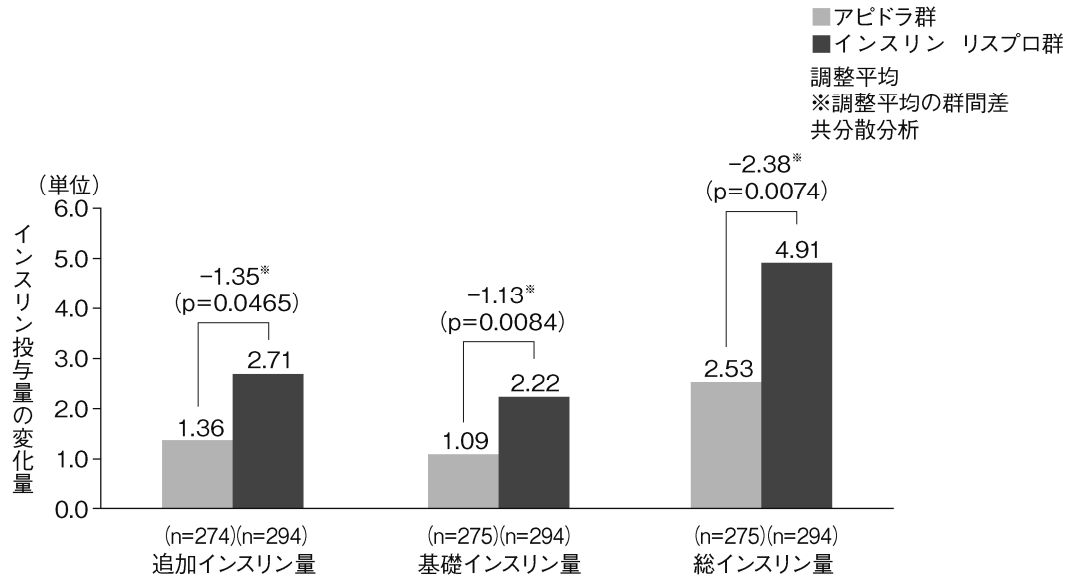
図V-14. 血糖値推移

## V. 治療に関する項目

### (3) インスリン投与量の変化

投与開始時から投与終了時における 1 日のインスリン投与量の変化は、いずれもアピドラ群の方がインスリン リスプロ群よりも小さく、有意差が認められた ( $p=0.0465$ 、 $p=0.0084$ 、 $p=0.0074$ 、共分散分析)。

図 V-15. インスリン投与量の推移



評価項目	アピドラ群 (n=275*)		インスリン リスプロ群 (n=294)		調整平均の群間差 (信頼区間) *
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
追加インスリン投与量 (単位)	24.3±14.64	25.5±14.93	24.3±14.72	27.0±16.29	-1.35 (-2.67; -0.02)
基礎インスリン投与量 (単位)	27.2±13.96	28.4±14.40	26.6±14.14	28.9±14.82	-1.13 (-1.96; -0.29)
総インスリン投与量 (単位)	51.3±23.75	53.9±24.09	50.9±22.07	55.8±23.70	-2.38 (-4.12; -0.64)

n の数字は、解析対象例数 \* 追加インスリンのみ n=274 (平均値±S.D.)

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

### (4) 症候性低血糖

治験薬投与期におけるすべての症候性低血糖の発現頻度は、アピドラ群 83.0% (230/277 例)、インスリン リスプロ群 80.7% (238/295 例) であり、群間で統計的に有意な差は認められなかった ( $p=0.4946$ )。また、投与後 4 ヶ月目から治験薬投与終了までの発現頻度は、アピドラ群 74.3% (199/268 例)、インスリン リスプロ群 68.4% (199/291 例) であり、群間で統計的に有意な差は認められなかった ( $p=0.1194$ )。

治験薬投与期における 1 例あたりの 1 ヶ月間における発現率 [発現率 =  $365.25$  (日) /  $12 \times$  発現件数 / 対象期間 (日数)] は、アピドラ群 3.45 件、インスリン リスプロ群 3.02 件であり、群間で統計的に有意な差は認められなかった ( $p=0.2279$ )。投与後 4 ヶ月目から治験薬投与終了までの 1 例あたりの 1 ヶ月間における発現率は、アピドラ群 3.10 件、インスリン リスプロ群 2.91 件であり、群間で統計的に有意な差は認められなかった ( $p=0.2654$ )。

## V. 治療に関する項目

---

### (5) 安全性

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、アピドラ群 9.0% (25/277例)、インスリン リスプロ群 9.5% (28/295例) であった。有害事象の種類、重症度、及び頻度は、両群で類似していた。

抗体産生において投与開始時から投与終了時における交差抗体価の変化量の中央値は、アピドラ群では上昇 (投与後 12 週時 0.540%B/T (結合量/総量)、投与終了時 0.260%B/T) した。しかし、アピドラ群の交差抗体価と GHb の変化量、インスリン投与量、すべての症候性低血糖又は重症低血糖との間に相関関係はなかった。

投与開始時から投与終了時におけるヒトインスリン特異抗体価の変化量の中央値は、アピドラ群ではわずかに低下した (-0.100%B/T)。

投与開始時から投与終了時におけるアピドラ群のグルリジン特異抗体価の変化量の中央値は 0.110%B/T であった。

[承認時資料]

[Philotheou A. et al. : Diabetes Technol. Ther. **13**(2) : 327-334, 2011]

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

再審査の結果、アピドラの有効性、安全性等については特に問題ないとされ、再審査申請時点の効能又は効果、用法及び用量に変更はなかった。

再審査期間中に実施したアピドラの製造販売後調査等の概要は、以下のとおりである。

#### 使用成績調査：

本調査は、1型又は2型糖尿病患者に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集した。

本調査にて発現した低血糖418例のうち非重篤の症候性低血糖を除くと発現症例数は169例であり、これに基づき再計算した本調査全体の副作用発現率は6.2% (189/3,030例) となり、承認時までの成績と同程度であった。

発現した主な副作用は、低血糖418件、低血糖性意識消失14件であり、低血糖は全副作用件数の92.1% (418/454例) を占めた。発現した主な副作用について、低血糖は承認時までの臨床試験でも同様に見られた。

また、ポータブルインスリン用輸液ポンプを使用していた13例において、カテーテル交換の頻度、カテーテル閉塞の有無、注入部位の障害の有無等について検討したが、いずれも本剤使用後に増加する傾向は認められなかった。承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかった。

副作用の詳細については「VIII-8. 副作用」の項参照。

#### 特定使用成績調査(長期使用)：

本調査は、1型又は2型糖尿病患者に対する本剤の長期使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集した。

## V. 治療に関する項目

---

投与期間は $352.1 \pm 38.7$ 日（平均値±標準偏差）であった。主な副作用は低血糖16.3%（58/356例）であり、使用成績調査において発現した主な副作用の種類と同様であった。

重篤な副作用は10例10件で、低血糖9例及び低血糖性意識消失1例であった。

初発の副作用発現までの時期は、投与開始から28週未満での副作用発現率2.0%（7/356例）、28週以上36週未満では4.6%（16/350例）、36週以上44週未満では6.3%（21/334例）、44週以上52週未満では4.0%（13/326例）、52週以上で0.3%（1/306例）であった。多く発現した副作用は低血糖であった。

その結果、本剤の長期使用に関して、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

副作用の詳細については「VIII-8. 副作用」の項参照。

特定使用成績調査（小児）：

本調査は、17歳以下の小児1型糖尿病患者に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、成人におけるそれと違いがないことを確認することを目的として実施した。

その結果、小児に関して、臨床上の懸念となる事項はなく、安全対策上追加で特記すべき事項はないと考えられた。

副作用の詳細については「VIII-8. 副作用」の項参照。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## 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

グルリジンは、ヒトインスリンの B 鎖 3 位のアスパラギンをリジンに、B 鎖 29 位のリジンをグルタミン酸に置換したヒトインスリンアナログである。これらのアミノ酸の置換により、グルリジンは単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、さらに二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型インスリンのプロファイルを示す<sup>5)</sup>。

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

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血糖降下作用

##### ①健康成人に単回皮下投与した時の血糖降下作用(1103試験)<sup>\*6)</sup>

グルリジンの薬力学プロファイルを正常血糖クランプ法を用いて、血糖降下作用の指標であるグルコース注入率 (GIR) の経時的推移を検討することによって評価した。

日本人の健康成人男性 12 例に、アピドラ及び速効型インスリンをそれぞれ 0.2 単位/kg 単回皮下投与したとき、アピドラは速効型インスリンに比べ、投与後の最大作用発現時間を示す 20%グルコース利用量到達時間 (GIR-T<sub>20%-AUC</sub>) は短かく、作用持続時間 (GIR が 2mg/min/kg 以上の値を維持した時間) は速効型インスリンに比べ短かった。すなわち、グルリジンは速効型インスリンと比べて作用発現が速く、作用持続時間が短いという超速効型インスリンアナログ製剤としての特性を示した。

##### ②健康成人男性に静脈投与した時の血糖降下作用 (生物学的同等性 1016試験)<sup>6), \*9)</sup>

外国人の健康成人男性 16 例に、アピドラ又は速効型インスリンを 0.8 ミリ単位/kg/min の速度で 2 時間持続静脈内投与したときの生物学的同等性を、正常血糖クランプ法を用いて評価した。

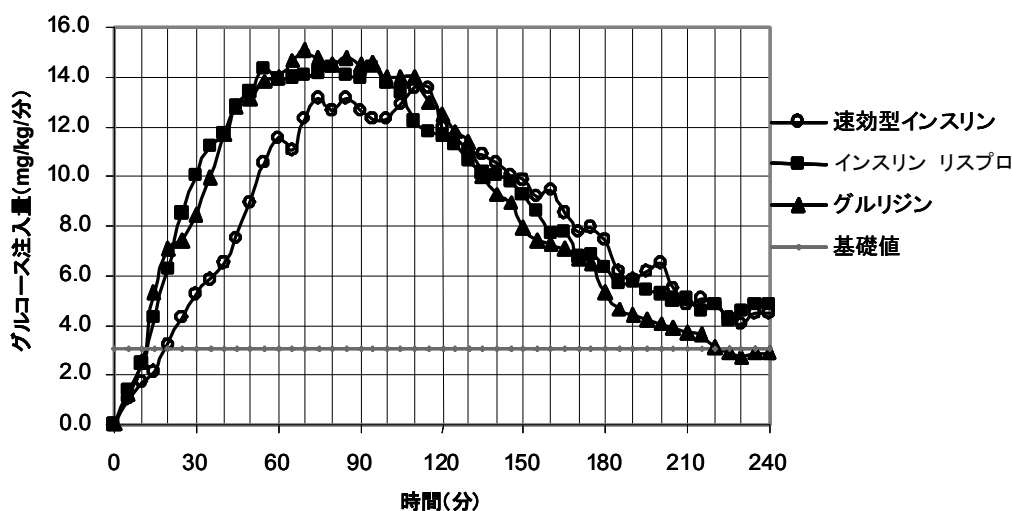
定常状態 (投与開始後 1.5~2.0 時間) におけるグルコース注入率 (GIR<sub>ss</sub>) 及び区間グルコース利用量 (GIR-AUC<sub>ss</sub>)、並びに総グルコース利用量 (GIR-AUC<sub>(0-clamp end)</sub>) は同等であったことから、アピドラと速効型インスリンの同一用量 (モル換算) による血糖降下作用は生物学的に同等であることが示された。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③ イヌにおける血糖降下作用\*10)

絶食下のイヌを用いたクロスオーバーデザインによる正常血糖クランプ試験において、0.3 単位/kg のグルリジン単回皮下投与時の血糖降下作用を速効型インスリン及びインスリン リスプロと比較検討した。グルリジン及びインスリン リスプロは速効型インスリンよりも血糖降下作用の発現時間が速く、より短時間でグルコース注入量が最大値に達した。以上より、グルリジンは超速効型インスリンとしての作用プロファイルを有することが示された。



図VI-1. イヌを用いた正常血糖クランプ試験におけるグルコース注入量  
 平均値 (n=17-18)

表VI-1. 速効型インスリン、グルリジン、インスリン リスプロの比較

	速効型インスリン	グルリジン	インスリン リスプロ
重心時間 (分)	116.04±13.03	93.59±12.69*	99.46±12.64*
作用発現時間 (分)	29.07±17.44	11.34±3.08*	13.28±5.84*
最大グルコース注入量到達時間 (分)	93.89±27.42	76.11±24.41	65.00±15.51*
作用持続時間 (分)	196.53±28.65	199.82±32.24	215.10±19.51*
グルコース注入量曲線下面積 (mg/kg)	1277.03±759.93	1415.46±589.01	1480.29±531.15

平均値±標準偏差 (n=17-18)

\*  $p < 0.05$  (速効型インスリンに比し有意、Holm の連続棄却型多重比較法)

血糖降下作用の重心時間 ( $C_t$ ): 単位時間当たりの血糖値曲線下面積 (以下、AUC) と平均時間の積の総和を、総 AUC で除した数値として定義した。

$$C_t = \frac{\sum_{i=1}^n (T_i * F_i)}{\sum_{i=1}^n F_i} \quad \text{ただし、} T_i = \frac{t_i + t_{i-1}}{2}、F_i = \frac{(t_i - t_{i-1})(c_i + c_{i-1})}{2}$$

$t_i$  = 測定時点 ( $i=1 \dots n$ )

$c_i$  = 測定時点  $t_i$  における血糖値

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) ヒトインスリン受容体との結合親和性\*11)

ヒトインスリン受容体を過剰発現しているヒト胎児腎細胞株 293HEK 細胞と  $^{125}\text{I}$ -標識ヒトインスリンを用いて、グルリジンのインスリン受容体への結合親和性について検討した。グルリジンのインスリン受容体への結合親和性は、ヒトインスリンの約 70%であった。

表VI-2. グルリジンのインスリン受容体への結合親和性

	IC <sub>50</sub> 値 (pM) <sup>a</sup>		相対的結合能 <sup>b</sup>
	ヒトインスリン	グルリジン	
実験 1	9.823	14.41	0.68
実験 2	6.165	8.668	0.71

平均値 (n=3)

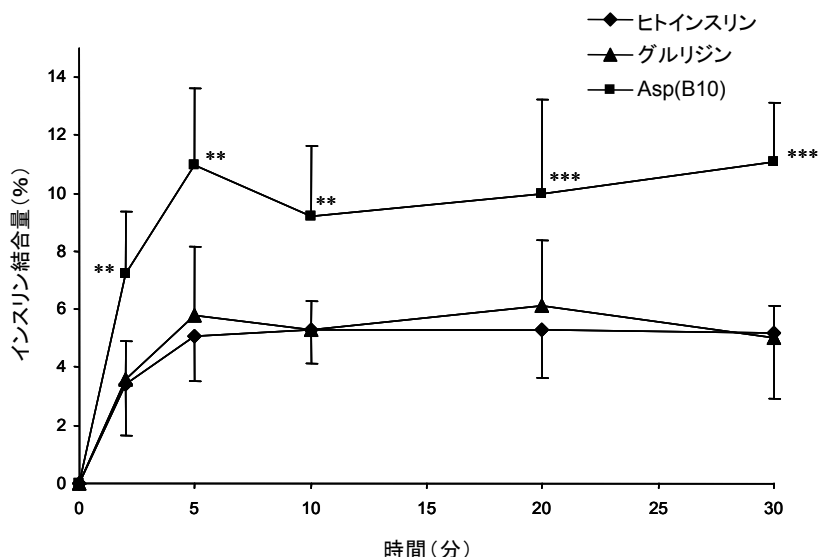
a:  $^{125}\text{I}$ -ヒトインスリンの最大結合量を 50%阻害する薬剤濃度

b: ヒトインスリンの IC<sub>50</sub> 値に対するグルリジンの IC<sub>50</sub> 値の相対値

### 3) ヒトインスリン受容体との結合動態\*12)

ヒトインスリン受容体を過剰発現しているラット線維芽細胞株 Rat-1細胞を用いて、グルリジンのインスリン受容体との結合動態、自己リン酸化・脱リン酸化動態について検討した。比較対照としてヒトインスリンと Asp(B10)\*を用いた。

グルリジンのインスリン受容体との結合動態及び自己リン酸化・脱リン酸化動態はヒトインスリンと同様であった。これに対して、Asp(B10)のインスリン受容体結合量はより高値であり、ヒトインスリンよりも長時間にわたる自己リン酸化・脱リン酸化が認められた。



図VI-2. Rat-1 線維芽細胞インスリン受容体への結合動態

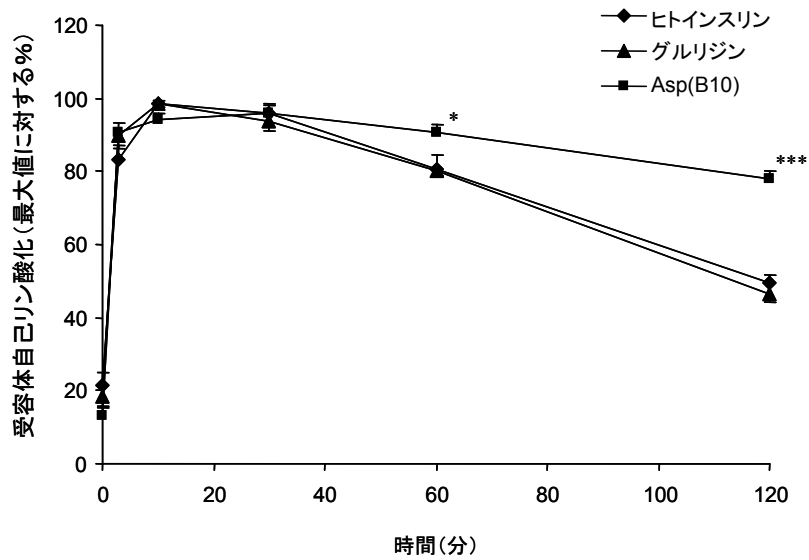
平均値±標準偏差 (n=3-11)、薬剤濃度 0.0035 nM

\*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  (ヒトインスリンに比し有意、t 検定)

#### \* Asp(B10) [B10-Asp ヒトインスリン]

ヒトインスリンの B 鎖 10 位をアスパラギン酸 (Asp) で置換した超速効型ヒトインスリンアナログの 1 つ。ラットにおいて乳腺腫瘍の発生を誘発することが報告されている。

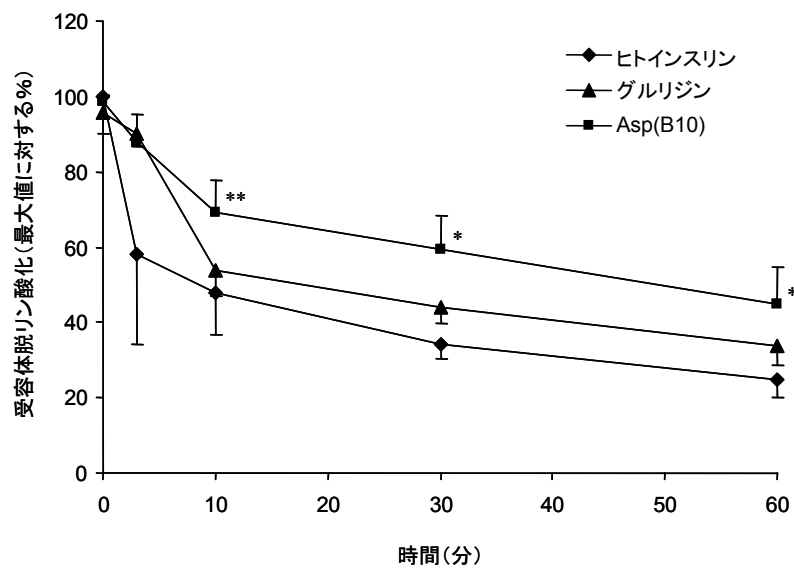
## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-3. Rat-1 線維芽細胞インスリン受容体の自己リン酸化動態

平均値±標準偏差 (n=5-6)、薬剤濃度 1 nM

\* :  $p < 0.05$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  (ヒトインスリンに比し有意、t 検定)



図VI-4. Rat-1 線維芽細胞インスリン受容体の脱リン酸化動態

平均値±標準偏差 (n=4-7)、薬剤濃度 1 nM

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (ヒトインスリンに比し有意、t 検定)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) インスリン受容体基質活性化能\*13)

ラット K6 筋芽細胞、ヒト筋芽細胞及び成熟ラット由来心筋細胞を用いて、グルリジンのインスリン受容体基質 1 (以下、IRS-1) 及び 2 (以下、IRS-2) の活性化能について、ヒトインスリン及び Asp (B10) と比較し検討した。

グルリジンの IRS-1 活性化能はヒトインスリンに比し、有意な低値を示した。また、IRS-2 活性化能は、ラット K6 筋芽細胞及び成熟ラット由来心筋細胞ではヒトインスリンと同程度であったが、ヒト筋芽細胞では高値を示した。一方、Asp (B10) による IRS-1 及び IRS-2 のリン酸化能は、ヒトインスリンに比し低値であった。

表VI-3. 各種細胞におけるグルリジンの IRS-1 及び IRS-2 のリン酸化能

	細胞種	リン酸化率(%) <sup>1)</sup>			
		薬剤未添加	ヒトインスリン	グルリジン	Asp (B10)
IRS-1	ラット K6 筋芽細胞	100	3533 ± 64.3	330 ± 65*	1233 ± 88#
	ヒト筋芽細胞	100	3508 ± 582	603 ± 198*	3000 ± 519
	成熟ラット由来心筋細胞	100	2130 ± 492	205 ± 62*	1300 ± 285
IRS-2	ラット K6 筋芽細胞	100	2200 ± 461	1900 ± 611	700 ± 304#
	ヒト筋芽細胞	100	2250 ± 119	3475 ± 118 <sup>†</sup>	1867 ± 88
	成熟ラット由来心筋細胞	100	1722.5 ± 454	1380 ± 561	605 ± 351#

平均値±標準誤差 (n=3-5)、薬剤濃度 500 nM

1): 薬剤未添加時を 100%としたときのチロシンリン酸化の増加率

\*:  $p < 0.05$  (薬剤未添加、ヒトインスリン及び Asp (B10) に比し有意、t 検定)

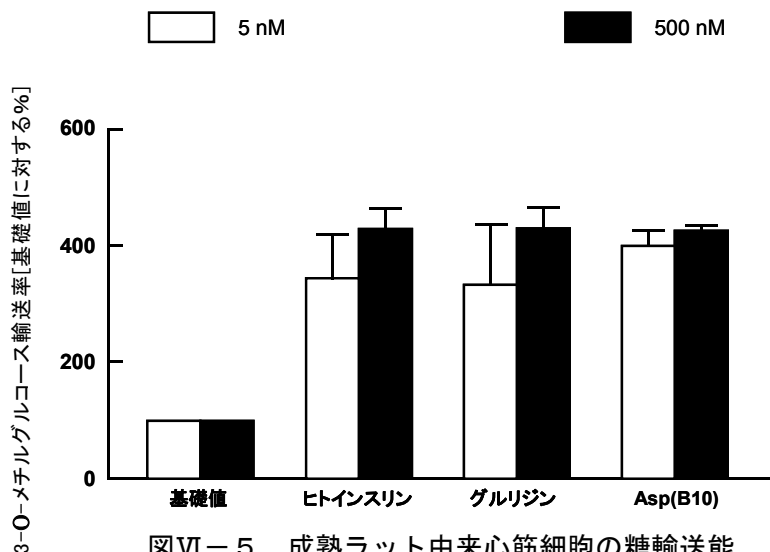
#:  $p < 0.05$  (ヒトインスリン及びグルリジンに比し有意、t 検定)

<sup>†</sup>:  $p < 0.05$  (ヒトインスリンに比し有意、t 検定)

### 5) 糖輸送能\*14)

成熟ラット由来心筋細胞を用いて、グルリジンの糖輸送能に対する作用を 3-O-[<sup>14</sup>C]メチル-D-グルコースの細胞内に取り込まれた放射活性を測定し検討した。比較対照としてヒトインスリン及び Asp (B10) を用いた。

グルリジンの糖輸送能はヒトインスリンと同程度であることが認められた。



図VI-5. 成熟ラット由来心筋細胞の糖輸送能

平均値±標準誤差 (n=3-4)

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### (3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

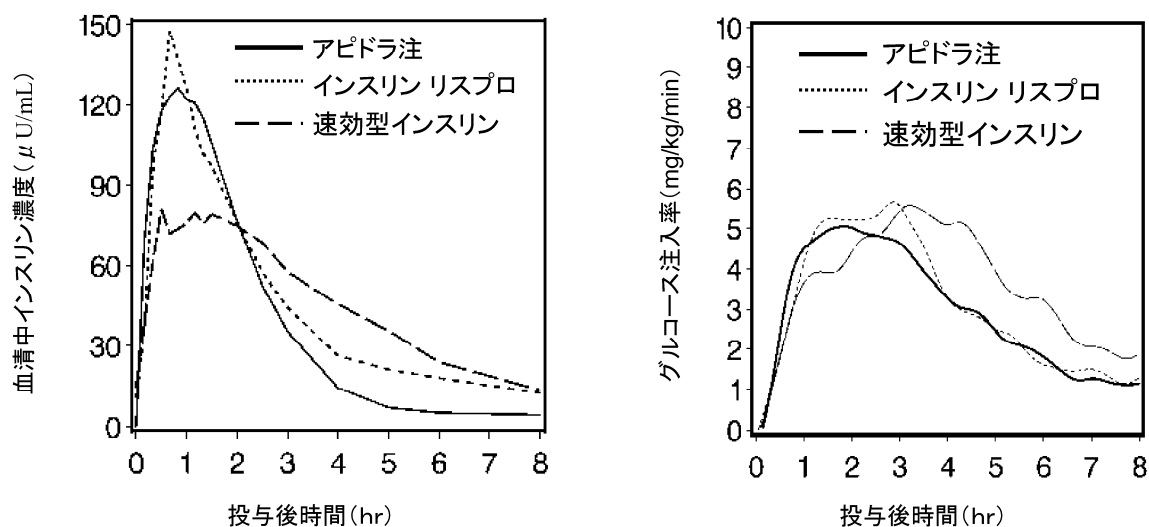
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

##### ①成人1型糖尿病患者（1102試験）\*15)

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



図VII-1

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

定量法：

グルリジン：グルリジン特異的な抗体（遊離型グルリジン）

速効型インスリン及びインスリン リスプロ：ヒトインスリン非特異的な抗体（遊離型ヒトインスリン）

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-1

血清中インスリン濃度	C <sub>max</sub> ( $\mu$ U/mL) <sup>※1</sup>	AUC <sub>(0-clamp end)</sub> ( $\mu$ U $\cdot$ min/mL) <sup>※1</sup>	T <sub>20%-AUC</sub> (min) <sup>※2※4</sup>	T <sub>max</sub> (min) <sup>※3※5</sup>	MRT (min) <sup>※1</sup>
アピドラ注	131.7 (19.5%)	17354.2 (8.7%)	41.5 ( $\pm$ 7.3)	50	100.6
インスリン リスプロ	159.5 (27.1%)	21325.7 (20.5%)	49.6 ( $\pm$ 11.6)	40	191.6
速効型インスリン	110.0 (33.9%)	21402.5 (19.2%)	71.1 ( $\pm$ 13.8)	40	229.7
グルコース注入率	AUC <sub>(0-2h)</sub> (mg/kg) <sup>※2</sup>	AUC <sub>(0-clamp end)</sub> (mg/kg) <sup>※2</sup>	T <sub>20%-AUC</sub> (min) <sup>※2※4</sup>	T <sub>max</sub> (min) <sup>※3</sup>	Duration of action (min) <sup>※3</sup>
アピドラ注	428.7 ( $\pm$ 153.2)	1399.5 ( $\pm$ 357.6)	93.0 ( $\pm$ 16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3 ( $\pm$ 201.0)	1470.8 ( $\pm$ 390.9)	101.0 ( $\pm$ 17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8 ( $\pm$ 155.9)	1717.4 ( $\pm$ 487.0)	124.3 ( $\pm$ 21.0)	198	393

※1：幾何平均 (CV%)、※2：算術平均 ( $\pm$ SD)、※3：中央値

※4：AUC<sub>(0-clamp end)</sub>に対して20%相当のAUCに到達するまでの時間 (被験者毎に分単位で算出)

※5：投与後10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480分時点の測定値に基づく

MRT：mean residence time, 平均滞留時間

## VII. 薬物動態に関する項目

### ②小児1型糖尿病患者（海外臨床試験 1017試験）<sup>7), \*16)</sup>

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

表VII-2

血清中インスリン濃度	$C_{max}$ ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) <sup>※1</sup>	$\text{AUC}_{(0-6\text{h})}$ ( $\mu\text{U}\cdot\text{min}/\text{mL}$ ) <sup>※1</sup>	$T_{max}$ (min) <sup>※3</sup>	MRT (min) <sup>※1</sup>
アピドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54	88
速効型インスリン	32.7(49.8%)	7051.8(38.7%)	66	137
食後血糖値	$\text{GLU}_{max}$ (mg/dL) <sup>※2※4</sup>	$\text{AUC}_{(0-2\text{h})}$ (mg·h/dL) <sup>※2※5</sup>	$\text{AUC}_{(0-6\text{h})}$ (mg·h/dL) <sup>※2※5</sup>	$T_{max}$ (min) <sup>※3※4</sup>
アピドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.7	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、

※4：投与後4時間までのデータ、※5：ベースラインによる補正值

定量法：

グルリジン：グルリジン特異的な抗体（遊離型グルリジン）

速効型インスリン：ヒトインスリン非特異的な抗体（遊離型ヒトインスリン）

### ③腎機能障害を有する非糖尿病被験者（海外臨床試験 1011試験）<sup>\*17)</sup>

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



## VII. 薬物動態に関する項目

表 VII-3

血清中インスリン濃度	$C_{max}$ ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) ※1	$AUC_{(0-5h)}$ ( $\mu\text{U}\cdot\text{min}/\text{mL}$ ) ※1	$T_{max}$ (min) ※3	
アピドラ注				
腎機能正常 A	107.8 (29.8%)	13120.1 (29.1%)	55.9	
中等度腎機能障害 B	131.1 (29.2%)	18412.2 (19.4%)	57.5	
重度腎機能障害 C	107.8 (15.1%)	16911.9 (13.6%)	67.8	
速効型インスリン				
腎機能正常 A	112.1 (46.7%)	16081.0 (43.9%)	71.8	
中等度腎機能障害 B	103.1 (42.3%)	17514.3 (30.0%)	80.3	
重度腎機能障害 C	116.3 (33.7%)	19437.4 (28.9%)	76.5	
食後血糖値	$GLU_{max}$ ( $\text{mg}/\text{dL}$ ) ※2※4	$AUC_{(0-2h)}$ ( $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$ ) ※2※4	$AUC_{(0-5h)}$ ( $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$ ) ※2※4	$T_{max}$ (min) ※3
アピドラ注				
腎機能正常 A	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害 B	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害 C	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0
速効型インスリン				
腎機能正常 A	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害 B	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害 C	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

※1：幾何平均 (CV%)、※2：算術平均 (±SD)、※3：中央値、※4：血糖値の換算； $\text{mg}/\text{dL}=\text{mmol}/\text{L}\times 18$

A：クレアチニンクリアランス >80 mL/min

B：クレアチニンクリアランス 30~50 mL/min

C：クレアチニンクリアランス <30 mL/min

定量法：

グルリジン：グルリジン特異的な抗体

速効型インスリン：ヒトインスリン非特異的な抗体

### 【使用上の注意】 抜粋

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態

1)重篤な肝又は腎機能障害

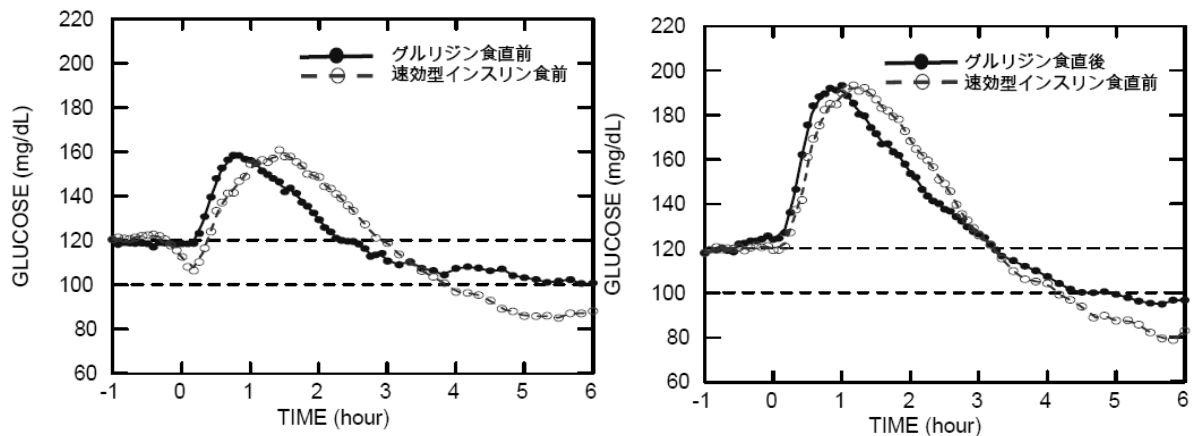
#### ④投与部位による比較（海外臨床試験 1004試験）\*18)

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 食事と投与のタイミング (海外臨床試験 1008試験)<sup>8), \*19)</sup>

外国人の成人 1 型糖尿病患者男女 21 例に、本剤 0.15 単位/kg を標準食の食直前 (食事開始前 2 分以内) 又は食直後 (食事開始 15 分後) に、速効型インスリン 0.15 単位/kg を食前 (食事開始 30 分前) 又は食直前 (食事開始前 2 分以内) に、それぞれ腹部に単回皮下投与し、食後血糖値の推移で薬力学を検討したところ、本剤では、食後血糖値がピークに到達するまでの時間がより短く (本剤の食直前投与で 48 分、食直後投与で 45 分、速効型インスリンの食前投与で 115 分、食直前投与で 70 分)、より生理的な食後血糖応答に近い推移を示した。



図VII-2. 外国人成人 1 型糖尿病被験者にアピドラ及び速効型インスリン 0.15 単位/kg を単回皮下投与したときの血中グルコース濃度推移 (1008 試験)

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意> 抜粋

- (1) 本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前 (15 分以内) に投与すること。

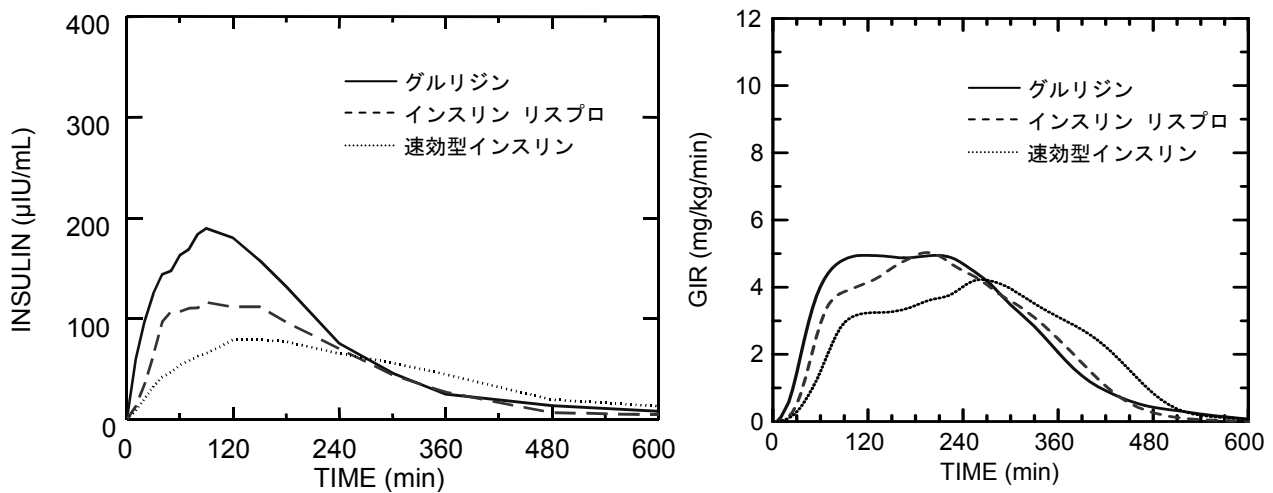
## VII. 薬物動態に関する項目

### 3) 肥満非糖尿病被験者（海外臨床試験 1010試験)<sup>9), \*20)</sup>

外国人の肥満非糖尿病成人被験者男女合計 18 例（BMI：30～40kg/m<sup>2</sup>）を対象に、本剤、インスリン リスプロ及び速効型インスリンのそれぞれ 0.3 単位/kg を腹部に単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学について検討した。

本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて  $C_{max}$  及び  $INS-AUC_{(0-2h)}$  が大きく、 $INS-T_{max}$  及び  $MRT$  が短い血清中濃度推移を示した。更に、本剤はインスリン リスプロに比べて、 $INS-T_{max}$  及び  $MRT$  がより短い傾向を示した。

薬力学において本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて  $GIR_{max}$  及び投与後初期の区間グルコース利用量（ $GIR-AUC_{(0-1h)}$ 、 $GIR-AUC_{(0-2h)}$ ）が大きく、総グルコース利用量（ $GIR-AUC_{(0-clamp\ end)}$ ）は同様であった。また、本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて、初期の作用を反映するとともに最大作用発現時間を示す  $GIR-T_{20\%-AUC}$  及び作用の完了を反映する  $GIR-T_{80\%-AUC}$  が短かった。更に、本剤はインスリン リスプロに比べて投与後初期の区間グルコース利用量（ $GIR-AUC_{(0-1h)}$ ）、 $GIR-AUC_{(0-2h)}$  がより大きく、 $GIR-T_{20\%-AUC}$  がより短い傾向を示した。



図VII-3. 外国人肥満成人被験者に各インスリン製剤 0.3単位/kg を単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度（左図）、グルコース注入率（右図）の推移（1010試験）

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-4. 外国人肥満成人被験者に各インスリン製剤0.3単位/kgを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度推移(1010試験)

	幾何平均 (N=18)			点推定値 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	
	アピドラ注	インスリン リスプロ	RHI	アピドラ注/ インスリン リスプロ	アピドラ注/ RHI
INS-AUC <sub>(0-2h)</sub> [μU・min/mL]	18438.8	10940.4	5508.9	168.5% (143.8; 197.6)	334.7% (285.5; 392.4)
INS-AUC <sub>(0-clamp end)</sub> [μU・min/mL]	43319.5	30011.3	26131.9	144.3% (133.8; 155.8)	165.8% (153.6; 178.9)
C <sub>max</sub> [μU/mL]	203.5	132.9	76.9	153.1% (133.9; 175.0)	264.6% (231.5; 302.6)
INS-T <sub>max</sub> [min]	76 <sup>b</sup>	99 <sup>b</sup>	144 <sup>b</sup>	-10 min <sup>c</sup> (-20; 1)	-65 min <sup>c</sup> (-79; -53)
MRT [min]	149	166	229	89.6% (81.8; 98.1)	64.8% (59.2; 71.0)

RHI: 速効型インスリン

a 対数変換値に基づいた平均値の比の点推定値及び95%信頼区間

b 中央値

c ノンパラメトリックデータ解析から求めた中央値の差の点推定値及び95%信頼区間

定量法:

グルリジン: グルリジン特異的な抗体

速効型インスリン及びインスリン リスプロ: ヒトインスリン非特異的な抗体

表VII-5. 肥満の非糖尿病被験者にアピドラ、インスリン リスプロ及び速効型インスリン(RHI)を単回皮下投与したときのグルコース注入率(GIR)のパラメータ[1010試験]

パラメータ [単位]	平均値 (N=18)			点推定値 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	
	アピドラ注	インスリン リスプロ	RHI	アピドラ注/ インスリン リスプロ	アピドラ/ RHI
GIR-AUC <sub>(0-1h)</sub> [mg/kg]	101.0	59.6	28.6	169.5% (117.5; 265.0)	353.0% (206.2; 991.4)
GIR-AUC <sub>(0-2h)</sub> [mg/kg]	427.0	354.4	196.9	120.5% (99.9; 146.3)	216.9% (177.2; 273.7)
GIR-AUC <sub>(0-clamp end)</sub> [mg/kg]	1699.6	1625.2	1447.7	104.6% (94.8; 115.4)	117.4% (105.2; 131.2)
GIR <sub>max</sub> <sup>*</sup> [mg・min <sup>-1</sup> ・kg <sup>-1</sup> ]	6.0	5.9	4.6	102.3% (91.6; 114.3)	129.9% (117.2; 144.4)
	中央値 (N=18)			点推定値 (95%信頼区間) <sup>b</sup>	
GIR-T <sub>max</sub> <sup>*</sup> [min]	100.0	137.5	232.5	-7.5 min (-43.0; 27.5)	-80.5 min (-122.5; -25.5)
Duration of action [min]	323.9	329.0	359.4	0.8 min (-26.4; 27.1)	-7.7 min (-64.8; 69.7)
GIR-T <sub>20%-AUC</sub> [min]	114.3	120.6	149.9	-9.7 min (-19.2; -0.6)	-41.7 min (-61.5; -30.1)
GIR-T <sub>80%-AUC</sub> [min]	292.7	308.7	365.6	-4.9 min (-33.0; 23.8)	-69.6 min (-88.4; -38.1)

RHI = 速効型インスリン

\* Smoothed GIR 推移より算出

a 未変換値に基づいた Fieller の定理から算出した平均値の比の点推定値及び95%信頼区間

b ノンパラメトリックデータ解析から求めた中央値の差の点推定値及び95%信頼区間

## VII. 薬物動態に関する項目

4) 非肥満及び肥満の非糖尿病被験者（肥満度別の検討、海外臨床試験 1502試験）<sup>10), \*21)</sup>

外国人の BMI の異なる非糖尿病成人被験者男女合計 80 例を対象に本剤及びインスリン リスプロの薬物動態及び薬力学について検討した。その結果、薬物動態については、BMI の増加とともに、本剤及びインスリン リスプロの  $C_{max}$  及び投与後 1 時間の区間 AUC (INS-AUC<sub>(0-1h)</sub>) は低下する傾向を、20%AUC 到達時間 (INS-T<sub>20%-AUC</sub>) は延長する傾向をそれぞれ示した。すべての BMI 群で、本剤は、インスリン リスプロに比べて 10%AUC 到達時間 (INS-T<sub>10%-AUC</sub>) が有意に短かった。また薬力学についても同様に、BMI の増加とともに、本剤及びリスプロの投与後 1 時間の区間グルコース利用量 (GIR-AUC<sub>(0-1h)</sub>) は低下し、GIR-T<sub>20%-AUC</sub> は延長する傾向を示した。本剤は、インスリン リスプロに比べて GIR-AUC<sub>(0-1h)</sub> がより大きく、GIR-T<sub>10%-AUC</sub> がより短かった。

非肥満 普通体重群 : BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>  
 肥満 軽度肥満群 : 25 ≤ BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>  
 中等度肥満群 : 30 ≤ BMI < 35 kg/m<sup>2</sup>  
 重度肥満群 : BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>

表 VII-6. 外国人健康成人肥満・非肥満被験者に各インスリン製剤 0.2 及び 0.4 単位/kg を単回皮下投与したときの薬物動態 (PK) パラメータ (1502試験)

BMI 群		幾何平均			
		0.2 単位/kg		0.4 単位/kg	
		アピドラ注	インスリン リスプロ	アピドラ注	インスリン リスプロ
INS-AUC <sub>(0-1h)</sub> [μU·h/mL]	普通	81.7 **	57.5	170.0 **	105.2
	軽度肥満	71.3 **	46.8	136.8 **	79.2
	中等度肥満	56.9 **	36.7	98.7 **	61.3
	重度肥満	56.6 **	29.6	100.4 **	65.7
	合計	65.8 **	41.4	123.2 **	76.1
INS-T <sub>20%-AUC</sub> [min]	普通	50.3	51.2	52.5 *	57.3
	軽度肥満	62.2	66.9	67.8 *	74.9
	中等度肥満	72.8	73.8	81.9	82.7
	重度肥満	80.2	83.2	90.0	85.6
	合計	65.4	67.7	71.6	74.2
INS-T <sub>10%-AUC</sub> [min]	普通	33.0 *	37.1	34.7 **	41.2
	軽度肥満	40.8 **	47.4	44.1 **	53.1
	中等度肥満	47.2 *	52.4	53.4 *	58.5
	重度肥満	51.7 *	59.1	58.0	59.2
	合計	42.6 **	48.4	46.7 **	52.4

同用量かつ同 BMI 群におけるインスリン リスプロとの対比較 : \*  $p < 0.05$  ; \*\*  $p < 0.0001$

N=20/BMI 群

定量法 :

グルリジン : グルリジン特異的な抗体

速効型インスリン : ヒトインスリン非特異的な抗体

インスリン リスプロ : インスリン リスプロ特異的な抗体

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-7. 外国人健康成人非肥満及び肥満被験者に  
各インスリン製剤0.2及び0.4単位/kgを単回皮下投与したときの  
グルコース注入率(GIR)パラメータ(1502試験)

		平均値±標準偏差			
		0.2単位/kg		0.4単位/kg	
		アピドラ注	インスリン リスプロ	アピドラ注	インスリン リスプロ
GIR-AUC <sub>(0-1h)</sub> [mg/kg]	BMI群				
	普通	184.3 ± 82.1	166.0 ± 82.7	268.9 ± 94.5**	190.3 ± 61.6
	軽度肥満	105.6 ± 40.2*	76.7 ± 45.8	158.2 ± 62.5*	125.3 ± 42.3
	中等度肥満	64.8 ± 41.2	54.2 ± 39.0	126.9 ± 73.0**	73.0 ± 51.8
	重度肥満	54.3 ± 48.9	35.6 ± 32.2	77.8 ± 49.2	60.7 ± 39.2
	合計	102.2 ± 75.1*	83.1 ± 72.8	158.0 ± 99.7**	112.3 ± 70.8
GIR-T <sub>20%-AUC</sub> [min]	普通	94.8 ± 15.0	93.7 ± 18.2	99.9 ± 18.3	104.6 ± 15.2
	軽度肥満	116.1 ± 23.0	118.2 ± 27.3	123.4 ± 21.1	125.8 ± 16.0
	中等度肥満	130.5 ± 37.7	130.6 ± 28.1	132.6 ± 31.3	133.8 ± 24.8
	重度肥満	145.6 ± 38.0	146.5 ± 30.9	147.2 ± 19.8	145.7 ± 23.4
	合計	121.7 ± 35.0	122.2 ± 32.5	125.8 ± 28.6	127.4 ± 25.0
GIR-T <sub>10%-AUC</sub> [min]	普通	63.5 ± 13.4	67.4 ± 14.2	66.1 ± 12.3*	72.2 ± 10.8
	軽度肥満	77.3 ± 15.6*	84.4 ± 18.1	82.9 ± 14.2	86.5 ± 9.9
	中等度肥満	92.7 ± 30.3	93.1 ± 21.5	88.7 ± 21.2	94.7 ± 19.9
	重度肥満	97.6 ± 29.1	103.4 ± 23.9	101.4 ± 15.1	99.5 ± 16.5
	合計	82.8 ± 26.7*	87.1 ± 23.5	84.8 ± 20.3*	88.2 ± 17.9

同用量かつ同BMI群におけるインスリンリスプロとの対比較: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.0001$   
N=20/BMI群

### 5) NPHインスリンとの混合(海外臨床試験 1012試験)\*22)

<アピドラ注 100単位/mLの参考データ>

外国人健康成人男性 32例を対象に、NPHインスリンとの混合投与について検討した結果、本剤0.1単位/kgとNPHインスリン0.2単位/kgを投与直前に注射器内で混合し、腹部に皮下投与したときと、混合せず同時に投与したときの本剤の薬物動態プロファイル、薬力学プロファイルはほぼ同様であった。

<アピドラ注100単位/mL>

【使用上の注意】抜粋

適用上の注意

(1)調製時

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

(2)投与時

本剤のバイアル中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。

### (4)中毒域

該当資料なし

ただし過量投与により低血糖が起こる可能性については[「VIII-6. 重要な基本的注意」の項(3)及び「VIII-8. 副作用」の項参照]

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) 食事・併用薬の影響

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度、2) 食事と投与のタイミング」の項参照

### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) コンパートメントモデル

ノンコンパートメントモデルにより各パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

<参考>

吸収の速さについては、「(3) 臨床試験で確認された血中濃度 1) – ①成人1型糖尿病患者（1102試験）」の項参照

### (3) バイオアベイラビリティ（海外臨床試験 1004試験）\*18)

外国人の健康成人男性 16 例を対象に、アピドラ 0.1 単位/kg を腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与、並びにアピドラ 0.1 単位/kg を静脈内投与し、アピドラの絶対的及び相対的バイオアベイラビリティを評価した。

静脈内投与時の最高血清中インスリン濃度 ( $C_{max}$ ) は、皮下投与時と比較して約 40 倍であった。皮下投与において、腹部、上腕部及び大腿部投与時のアピドラの絶対的バイオアベイラビリティ ( $INS-AUC_{(inf)}$  より算出) は、それぞれ 73%、71%、68%であり、投与部位においてほぼ同様であった。

表VII-8. 外国人健康成人男性にアピドラ 0.1単位/kg を単回投与したときの薬物パラメータ及びバイオアベイラビリティ（1004試験）

	静脈内投与	幾何平均 (BA**)		
		皮下投与		
		大腿部	上腕部	腹部
$INS-AUC_{(inf)}$ [ $\mu U \cdot \min \cdot mL^{-1}$ ]*	14862.5	10107.4 (68.0%)	10596.9 (71.3%)	10910.1 (73.4%)
$C_{max}$ [ $\mu U/mL$ ]	3014.2	56.9 (1.9%)	68.4 (2.3%)	83.6 (2.8%)

N=16

\*  $INS-AUC_{(inf)}$  : 投与開始 (0) から無限大時間 ( $\infty$ ) まで外挿したときの AUC

\*\* 絶対的バイオアベイラビリティ又は静脈内投与に対する比率  
定量法: グルリジン特異的な抗体

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス(海外臨床試験 1016試験)<sup>(6),\*9)</sup>

外国人の健康成人男性 16 例を対象に、アピドラ又は速効型インスリンを 0.8 ミリ単位/kg/min の速度で 2 時間にわたり持続静脈内投与したとき、グルリジン及び速効型インスリンの分布と消失はほぼ同様であり、静脈内投与後に全身循環からいずれも速やかに消失することが示された。

表VII-9. 外国人健康成人男性にアピドラ及び速効型インスリン 0.8ミリ単位/kg/min を 2時間持続静脈内投与したときの分布及び消失

	幾何平均(平均値) (N=16)	
	アピドラ注	速効型インスリン
分布容積 [L]	12.9 (13.1)	21.4 (22.0)
消失半減期 [min]	12.9 (13.5)	17.1 (18.3)
総クリアランス [mL/min]	911.8 (915.0)	1102.1 (1112.8)

定量法

グルリジン：グルリジン特異的な抗体

速効型インスリン：ヒトインスリン非特異的な抗体

### (6) 分布容積

「(5) クリアランス」の項参照

### (7) 血漿蛋白結合率<sup>\*23)</sup>

<sup>125</sup>I-グルリジンのヒト血漿たん白との結合を検討した結果、約 11%のたん白結合率を示した。

## 3. 吸収

皮下組織

投与部位による吸収の比較については「2-(3) バイオアベイラビリティ」の項参照



## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 4. 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

<参考>

妊娠 18 日目のラットに  $^{125}\text{I}$ -グルリジンを 50 単位/kg (1.75mg/kg) 単回皮下投与し、放射能濃度を測定した。胎児の甲状腺及び腸内容物で高濃度分布がみられたのを除き、胎児組織中には母体血液より低い均一な放射能分布が認められた\*<sup>23)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 9～10 日哺育中のラットに  $^{125}\text{I}$ -グルリジン 50 単位/kg (1.75mg/kg) 単回皮下投与し、乳汁中への排泄を検討した。血漿中及び乳汁中放射能濃度は、それぞれ投与後 30 分及び 4 時間で最高濃度に達し、半減期 2.2 時間及び 1.3 日で消失した。また、高速液体クロマトグラフィーによる分析の結果、乳汁中に未変化体は検出されなかった\*<sup>24)</sup>。

#### (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

<参考>

雄性ラットに  $^{125}\text{I}$ -グルリジンを 50 単位/kg (1.75mg/kg) 単回皮下投与し、全身オートラジオグラフィーで組織内分布を検討した。放射能はほぼ全身の組織へ分布したが、中枢神経への分布は低かった。投与後 30 分では投与部位に最も高い放射能が認められ、次いで甲状腺、膀胱、腎臓、胃内容物、膀胱内尿、皮膚、副腎、脾臓、血液、腸内容物、脾臓、肺、肝臓に高く、この分布パターンは投与後 1 時間、2 時間及び 4 時間においても類似していた。投与後 8 時間では甲状腺を除き全体の放射能は低下した\*<sup>23)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：in vitro ヒト血漿中での代謝試験>

in vitro における代謝試験を <sup>125</sup>I-グルリジンを用いて行なったところ、ヒト血漿中においてグルリジンは安定であり、37℃で 8 時間後にわずかに分解がみられたのみであった。グルリジンが構造上ヒトインスリンと異なる部位は B 鎖 3 番目のリジン残基であり、内在性インスリンと比較して考察した場合、血漿中ペプチダーゼのターゲットとなる可能性が考えられた。しかし、ヒト血漿中での in vitro 代謝試験において、B 鎖 3 番目のリジン残基の部分が解裂して生じる (B1-B3) グルリジンは検出されなかった。このことは、生体内においてグルリジンはヒトインスリンと同様のタンパク質分解の過程を受けることを示唆している\*25)。

<参考：in vitro での代謝試験>

グルリジンを、ヒト、ラット、イヌ、マウス、ウサギの肝又は腎臓の 9000g 画分と 37℃、15 分間インキュベーションし、グルリジン又はヒトインスリンの代謝を検討した。肝臓、腎臓の 9000g 画分においてグルリジン又はインスリンは迅速に分解され、15 分後においてはマウス肝臓 9000g 画分で 53%の未変化体が残存していたが、他の動物種では定量限界付近又はそれ以下であった。ヒトインスリンにおいても同様に迅速な分解を示し、15 分後においてはウサギ肝臓 9000g 画分で 52%、マウスで 34%の未変化体が残存していたが、他の動物種では定量限界以下であった。

ラットの肝臓、腎臓のホモジネートとグルリジンを 37℃でインキュベーションすると、上記と同様に迅速な代謝を示す結果が得られた。1 時間後には主な分解物 (未同定) の生成を認め、未変化体は腎ホモジネートで 1%未満が残存していたにすぎず、肝では残存は認められなかった\*25)。

#### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(1)代謝部位・代謝経路の項に記載のとおり、生体内においてグルリジンはヒトインスリンと同様のタンパク質分解の過程を受けることが示唆されている。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

$^{125}\text{I}$ -グルリジン 50 単位/kg (1.75mg/kg) をラットに単回皮下投与し、その尿及び糞への排泄を検討した。放射能は、投与後 168 時間までに尿中に 87.0%、糞中に 8.9%排泄された。なお、尿中に排泄された放射能の多くは遊離の  $^{125}\text{I}$  又は低分子のペプチドであると考えられた\*26)。

#### (2) 排泄率

該当資料なし

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

### 7. 透析等による除去率

#### (1) 腹膜透析

該当資料なし

#### (2) 血液透析

該当資料なし

#### (3) 直接血液灌流

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

<解説>

1. 平成 13 年 8 月 21 日付けのインスリン製剤に対する厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡に基づいて設定した。  
本剤は血糖降下作用を有するインスリンアナログ製剤である。  
低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、低血糖症状を悪化させ、重篤な低血糖が発現する可能性が考えられるため、このような患者には本剤の投与を避ける。
2. 平成 13 年 8 月 21 日付けのインスリン製剤に対する厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡に基づいて、また、過敏症に対する一般的留意事項として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」9頁参照。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

<アピドラ注ソロスター><アピドラ注カート>

「V. 治療に関する項目」9頁参照。

<アピドラ注100単位/mL>

「V. 治療に関する項目」10頁参照。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
  - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
  - 2) 妊婦 [「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
  - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
  - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
  - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
  - 5) 激しい筋肉運動
  - 6) 過度のアルコール摂取者
  - 7) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]
  - 8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用 [「7. 相互作用」の項参照]
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
- (4) 自律神経障害のある患者 [低血糖の自覚症状が明確でないことがある]

<解説>

(1) これらの病態又は患者では、以下のような理由によりインスリン需要の変動が激しくなる。

- 1) 手術、外傷、感染症などによるストレスはコルチゾール、カテコラミン等のインスリン拮抗ホルモン分泌増加をもたらす糖代謝に影響を与える。これらの患者では血糖コントロールに要するインスリンの必要量が変動するおそれがある。
- 2) 「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照。

(2) これらの患者又は状態では、以下のような理由により低血糖を起こしやすい傾向にある。

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

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

- 2) 下垂体からは、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモンが、また副腎からはアドレナリン（エピネフリン）〔髄質〕、グルココルチコイド〔皮質〕が分泌されている。これらのホルモンは血糖を上昇させるため、下垂体又は副腎の機能が低下している状態では、低血糖を起こすおそれがある。
- 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、食物の吸収不全、脱水等により低血糖を起こすおそれがある。
- 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者では、低血糖を起こすおそれがある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

- 5) 筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある。運動により末梢のインスリン感受性の増加がみられるため、運動後数時間経過した後、中等度あるいは重症の低血糖を起こす例が報告されている。運動前の炭水化物の摂取量増加あるいはインスリンの減量の必要性等、遅発性低血糖に関する患者教育を十分に行う必要がある。
- 6) アルコールは肝グリコーゲンの分解を促進し、糖新生を抑制する作用がある。長時間食事もとらずに飲酒を続けていると、肝グリコーゲンの欠乏をきたし、一方糖新生も抑制されるため、低血糖を起こすことがある。また、アルコールは脳、末梢神経に直接的に作用するため、患者は低血糖状態にあることの自覚が乏しい場合が多く、過度のアルコール摂取は特に危険である。
- 7) 「9. 高齢者への投与」の項を参照。
- 8) 「7. 相互作用」の項を参照。
- (3) 低血糖を起こすと、脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等の症状があらわれることがある。高所作業、自動車の運転等の作業中に低血糖が発現した場合、事故につながるおそれがあるので注意する。
- (4) 通常は、血糖値が低血糖域にまで低下してくると、カテコールアミンが反応性に分泌され、動悸・冷汗・手のふるえ・空腹感などの自覚症状が出現する。しかし、糖尿病性の自律神経障害が存在すると、低血糖に対するカテコールアミン反応の低下～欠乏のため、低血糖を自覚しにくくなり、何の前駆症状もなく低血糖に陥る（無自覚性低血糖という）可能性が高くなる。また、強化インスリン療法を行い、正常に近い血糖値が達成できていればいほど低血糖を自覚しにくいということがあるので、注意が必要である。
- 上記のような、自律神経障害のある患者では、カテコールアミンだけでなく、グルカゴン・コルチゾール・成長ホルモンなどの血糖を上昇させるホルモンの分泌も障害されることが多い。その結果、低血糖からの自然回復が遅れて遷延性の低血糖に陥り、不可逆的な脳機能障害を起こしたり、生命にもかかわることがあるので、注意しなければならない。このような患者には、必ずグルカゴンを処方しておいて、患者が低血糖昏睡に陥った場合には、近医でグルコースの静注～点滴をうけるまでのとりあえずの救急処置として、家人がグルカゴン注射をするよう指導すること。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

<アピドラ注ソロスター>

#### 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
- (2) 2型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。〔「8. 副作用」の項参照〕
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- (6) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

<アピドラ注カート>

#### 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
- (2) 2型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。〔「8. 副作用」の項参照〕

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。
- (5) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- (6) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

### <アピドラ注100単位/mL>

#### 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、器具（針等）の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
- (2) 2型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。〔「8. 副作用」の項参照〕
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。
- (5) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- (6) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

### <解説>

- (5) 平成13年8月21日付のインスリン製剤に対する厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡に基づいて設定した。
- (6) インスリン製剤には、効果の発現や作用持続時間、剤型の異なる様々な種類があることから、製剤を変更することにより、インスリンの用量を調節する必要が生じることがある。このため、製剤を切り替えた後は数週間あるいは数ヵ月間は注意深く観察すること。
- (7) 本剤は、持効型溶解インスリンアナログ製剤と同様に無色澄明な液剤であるので、間違えることのないよう患者に十分な指導を行うことが必須である。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

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。「8. 副作用」の項参照]	血糖降下作用が増強される。	
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。	
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。	
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対する β 細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。	
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。	
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明	
クロラムフェニコール			
サルファ剤		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		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。	
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。	
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。	
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド		血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 [「6. 重要な基本的注意」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対する β 細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン			糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
ACTH テトラコサクチド酢酸塩	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 〔「6. 重要な基本的注意」の項参照〕併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
経口避妊薬		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
ニコチン酸		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
濃グリセリン		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
イソニアジド		インスリン分泌抑制作用を有する。
ダナゾール		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェニトイン		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
ブセレリン酢酸塩		機序不明
フェノチアジン誘導体		機序不明
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	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 等	〔「8. 副作用」の項参照〕、又は減弱による高血糖症状〔「6. 重要な基本的注意」の項参照〕があらわれることがある。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩	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。	膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩 等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

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

#### (2) 重大な副作用と初期症状

##### 1) 低血糖

低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、 $\beta$ -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性昏睡に陥ることがある。

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

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

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

##### 2) ショック、アナフィラキシー（頻度不明<sup>注)</sup>）

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

注) 海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

#### <解説>

##### 1) 低血糖

国内（韓国を含まない）臨床試験において、重篤な低血糖が9例（3.4%）報告された。代表的な症例の概要を以下に示す。

#### <報告例（国内）>

患者		投与量 投与期間	経過及び処置
性 年齢	使用理由 (合併症)		
女 50代	1型糖尿病 (甲状腺機能亢進症)	25単位/日 25日	昼食直前に本剤を8単位皮下注射し、昼食をとる。午後2時間ほどテニスをした。午後6時ごろ自宅で低血糖症状が出現し、自分でブドウ糖を摂取しようとしたがができず、そばにいた娘がアメを口に入れてから意識が回復した。この間約30分間であった。この時、血糖測定は行われなかった。昼食後から低血糖症状が出現するまでの間、間食できなかった。
併用薬：インスリン グラルギン（遺伝子組換え）、チアマゾール			

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2) ショック、アナフィラキシー

国内及び海外臨床試験においては、ショック、アナフィラキシーの報告はなかったが、海外市販後の自発報告でアナフィラキシー反応が報告されている。代表的な症例の概要を以下に示す。

#### アナフィラキシー反応 <報告症例（海外自発報告）>

患者は 40 代男性であり、ステロイド注射のため来院した翌日、喉の苦痛、咽喉痛を訴え再来院した。喉の刺激感/発赤が認められたので抗生剤が投与された。血糖値が高かった（200 を超えていた）ことから、看護師により本剤 5 単位が 1 回投与された後、帰宅した。30 分後に患者から「喉が腫脹し、閉塞しているように感じる」との連絡があった。患者は救急室に行き、インスリンによるアナフィラキシー反応と診断され、気管切開術が施行された。一週間集中治療室に入院した後、回復した。併用薬：経口血糖降下剤。

### (3) その他の副作用

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

注) 海外又は国内市販後で自発報告されている副作用のため頻度不明。

#### <解説>

国内臨床試験及び海外で自発報告されている副作用をもとに記載した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験において発現した副作用を集計した。

副作用発現状況の詳細を以下に示す。

表Ⅷ－１．国内臨床試験における副作用発現状況一覧表（承認時）

安全性評価対象例数	264 例
副作用発現例数	20 例
副作用発現率	7.6%
副作用発現件数	34 件

	副作用	発現例数	発現率 (%)	発現件数
眼障害	小計	6	2.3	9
	糖尿病性網膜症	6	2.3	9
全身障害および投与局所様態	小計	3	1.1	3
	倦怠感	1	0.4	1
	浮腫	1	0.4	1
	圧痕浮腫	1	0.4	1
臨床検査	小計	2	0.8	3
	心電図QT短縮	1	0.4	1
	リンパ球数減少	1	0.4	1
	好中球数増加	1	0.4	1
代謝および栄養障害	小計	8	3.0	13
	低血糖症	5	1.9	9
	低血糖性てんかん発作	2	0.8	2
	食欲不振	1	0.4	2
神経系障害	小計	3	1.1	4
	低血糖昏睡	2	0.8	2
	浮動性めまい	1	0.4	1
	傾眠	1	0.4	1
精神障害	小計	1	0.4	1
	無感情	1	0.4	1
生殖系および乳房障害	小計	1	0.4	1
	不規則月経	1	0.4	1

(承認時)

表Ⅷ－２．副作用発現状況一覧表（使用成績調査、特定使用成績調査）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	特定使用成績調査	
			長期の累計	小児の累計
調査施設数	40	567	111	8
調査症例数	264	3,030	356	43
副作用等の発現症例数	20	439	61	2
副作用等の発現件数	26	454	68	2
副作用等の発現症例率	7.58%	14.49%	17.13%	4.65%
<b>副作用等の種類</b>	<b>副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)</b>			
感染症および寄生虫症	—	1 (0.03)	—	—
* 帯状疱疹	—	1 (0.03)	—	—
代謝および栄養障害	6 (2.27)	418 (13.80)	58 (16.29)	2 (4.65)
低血糖	5 (1.89)	418 (13.80)	58 (16.29)	2 (4.65)
* 食欲減退	1 (0.38)	—	—	—

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．副作用発現状況一覧表（使用成績調査、特定使用成績調査）（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
精神障害	1 (0.38)	—	—	—
＊ 無感情	1 (0.38)	—	—	—
神経系障害	5 (1.89)	14 (0.46)	1 (0.28)	—
＊ 浮動性めまい	1 (0.38)	—	—	—
低血糖昏睡	2 (0.76)	—	—	—
＊ 傾眠	1 (0.38)	—	—	—
低血糖性痙攣	2 (0.76)	—	—	—
低血糖性意識消失	—	14 (0.46)	1 (0.28)	—
眼障害	6 (2.27)	—	—	—
糖尿病網膜症	6 (2.27)	—	—	—
心臓障害	—	1 (0.03)	—	—
＊ 心肺停止	—	1 (0.03)	—	—
血管障害	—	1 (0.03)	—	—
＊ 高血圧	—	1 (0.03)	—	—
胃腸障害	—	1 (0.03)	—	—
＊ 悪心	—	1 (0.03)	—	—
肝胆道系障害	—	3 (0.10)	—	—
＊ 脂肪肝	—	2 (0.07)	—	—
＊ 肝障害	—	1 (0.03)	—	—
皮膚および皮下組織障害	—	3 (0.10)	1 (0.28)	—
＊ そう痒症	—	—	1 (0.28)	—
＊ 発疹	—	2 (0.07)	—	—
＊ 中毒性皮疹	—	1 (0.03)	—	—
妊娠、産褥および周産期の状態	—	1 (0.03)	—	—
＊ 切迫流産	—	1 (0.03)	—	—
生殖系および乳房障害	1 (0.38)	—	—	—
＊ 不規則月経	1 (0.38)	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.14)	3 (0.10)	—	—
＊ 死亡	—	1 (0.03)	—	—
＊ 倦怠感	1 (0.38)	—	—	—
＊ 浮腫	2 (0.76)	—	—	—
＊ 末梢性浮腫	—	1 (0.03)	—	—
＊ 口渇	—	1 (0.03)	—	—
臨床検査	2 (0.76)	5 (0.17)	3 (0.84)	—
＊ 血中ビリルビン増加	—	—	1 (0.28)	—
＊ 血中コレステロール増加	—	—	1 (0.28)	—
＊ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	1 (0.03)	—	—
＊ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	1 (0.03)	—	—
血中ブドウ糖減少	—	1 (0.03)	—	—
＊ 血中乳酸脱水素酵素増加	—	1 (0.03)	—	—
＊ 心電図QT短縮	1 (0.38)	—	—	—
＊ ヘマトクリット減少	—	—	2 (0.56)	—
＊ ヘモグロビン減少	—	—	2 (0.56)	—
＊ リンパ球数減少	1 (0.38)	—	—	—
＊ 好中球数増加	1 (0.38)	—	—	—
＊ 赤血球数減少	—	—	1 (0.28)	—
＊ 体重増加	—	1 (0.03)	—	—
＊ 尿中蛋白陽性	—	1 (0.03)	—	—
＊ 抗インスリン抗体増加	—	1 (0.03)	—	—
傷害、中毒および処置合併症	—	1 (0.03)	1 (0.28)	—
＊ 転倒	—	1 (0.03)	1 (0.28)	—

\*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 19.1」に基づき分類した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

過敏症

頻度不明：発疹、全身性そう痒症

注）海外又は国内市販後で自発報告されている副作用のため頻度不明。

一般にインスリン製剤によってアレルギーが起こった場合の処置としては、下記の方法がとられる。

- ①抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイドの投与（ただし、副腎皮質ステロイドは糖尿病を増悪させることがある）
- ②他のインスリン製剤への切り替え
- ③脱感作療法

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

#### <解説>

本剤の国内及び海外臨床試験において、高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）における副作用発現頻度に大きな違いは認められなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいため注意が必要である。また、患者自身が低血糖を認識するのが困難なことがあるので、家族へ十分な説明を行い、協力を要請するなど高齢者糖尿病の治療にあたっては注意が必要である。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、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>

妊娠中の糖尿病患者では、インスリン需要量が増加しやすいため、注意することが必要である。

### 11. 小児等への投与

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ので、定期的に検査を行うなどして投与すること。〔小児の臨床試験成績は「V-3. 臨床成績 (2)-4) 小児における臨床試験成績」参照〕

#### <解説>

小児等は成長、活動性や生活パターンによりインスリンの需要量が増加するので、血糖値の定期的測定を行うなどして投与する。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 13. 過量投与

#### (1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある。[「6. 重要な基本的注意」の項(3)及び「8. 副作用」の項参照]

#### (2) 処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「8. 副作用」の項参照]

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

#### <解説>

(1)、(2)本剤の過量投与により低血糖が発現した場合の症状、処置等については「6. 重要な基本的注意」の項(3)及び「8. 副作用」の項も参照。

### 14. 適用上の注意

#### <アピドラ注ソロスターの場合>

#### (1) 投与時

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

#### (2) 投与部位

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

#### (3) 投与経路

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

#### (4) 保存時

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

#### (5) その他

使用開始後4週間は安定である。[使用時の安定性試験(25℃)に基づく。]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜アピドラ注カートの場合＞

(1) 投与時

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

(2) 投与部位

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

(3) 投与経路

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

(4) 保存時

- 1) 専用のインスリンペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 2) 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

(5) その他

使用開始後4週間は安定である。〔使用時の安定性試験（25℃）に基づく。〕

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### <アピドラ注100単位/mLの場合>

#### (1) 調製時

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

#### (2) 投与時

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

#### (3) 投与部位

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

#### (4) 投与経路

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

#### (5) 保存時

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

### <解説>

#### (1) 調製時

海外の試験において本剤と NPH インスリンを混合して投与した場合、あるいは別々に同時皮下投与を行った場合の薬物動態及び薬力学は同様だった。なお、本剤には亜鉛が入っていないため、混合する場合は最初に本剤をシリンジに取ってから NPH インスリンを取り、混合後速やかに投与する。[「VII. 薬物動態に関する項目 1-(3)-5)NPH インスリンとの混合」]の項参照

#### (2) 投与時

- 1) 汚染や針刺し事故の可能性があるため、バイアル中にインスリン製剤を補充しないこと。また、NPH インスリン製剤以外のインスリン製剤と混合すると、患者に必要な作用時間や作用持続時間が得られず、高血糖や低血糖が起こるおそれがある。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

大切な注意です。  
アピドラ®注ソロスター®の取扱説明書も併せて必ずお読みください。

### アピドラ®注ソロスター®を注射される方へ

- ◎危険な低血糖を起こすことがあります。  
予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。
- ◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。  
これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。
- ◎何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。
- ◎アピドラ注ソロスター以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

#### 1. 指定されたインスリン製剤をお使いください。

また、使い捨て注射針は必ず JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて注射してください。アピドラ注ソロスターは 1mL あたり 100 単位のインスリン製剤が 3mL 入ったカートリッジ製剤と、使い捨てのできるインスリンペン型注入器との一体型です。使い捨て注射針を用いて注射します。使い捨て注射針は JIS T3226-2 に準拠した A 型専用注射針を使用してください。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てください。インスリン製剤には効果の現れる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。あなたの症状に最も適した製剤が処方されていますので自分の使っているインスリンの名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。

#### 2. アピドラ注ソロスターの保存方法

##### (1) 使用開始前

- 1) 未使用のアピドラ注ソロスターは冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば冷蔵庫の外に置いておいてもさしつかえありません。ただし、涼しいところに保存してください。
- 2) 外箱及びペン本体に表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

##### (2) 使用開始後

- 1) 直射日光の当たるところ、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないでください。
- 2) キャップをしっかり閉めて、涼しいところで保存してください。
- 3) 使用中のアピドラ注ソロスターは冷蔵庫に入れしないでください。
- 4) 使用開始後 4 週間を超えたものは使用しないでください。

#### 3. 正しい注射方法

- (1) 注射時刻、注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。
- (2) アピドラ注ソロスターの使い方については、取扱説明書をよくお読みください。
- (3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。
- (4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。
- (5) 注射針をつける前には、アピドラ注ソロスターのゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いてください。
- (6) 静脈内に注射しないでください。なお、針が血管内に入ったかどうかを確認することはできませんので、下記の 4. の (3) に示す点を十分に守ってください。

#### 4. 低血糖症について

インスリンの注射量が多過ぎたり、医師によって指示された時間に食事をとらなかったり、いつもより激しく運動したりすると低血糖症が起こることがあります。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、眼のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。

なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかつたり、わからなかつたりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

### (2) 低血糖症の予防には

1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。

2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事のとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。

3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。

何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。

### (3) 低血糖症が起こったら

1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも 3～4 個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、アカルボース（商品名：グルコバイ等）、ボグリボース（商品名：ベイスン等）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせるので、必ずブドウ糖をとってください。

2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。

3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。

4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。

(4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

## 5. その他の注意事項

### (1) アレルギー症状

アピドラ注ソロスターを注射した部分に発疹、はれ、かゆみが現れることがあります。そのときは主治医に連絡してください。

### (2) 感染症

不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出る場合があります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。

### (3) 皮下脂肪の変化

アピドラ注ソロスターをいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれてきたりすることがあります。主治医の指示通り注射部位を変えてください。

(4) アピドラ注ソロスターのインスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられる場合は使用しないでください。

(5) アピドラ注ソロスターの液が変色した場合は使用しないでください。

(6) アピドラ注ソロスターのインスリン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ぜて使用しないでください。

(7) インスリンカートリッジにひびが入っているアピドラ注ソロスターは使用しないでください。

(8) 1 本のアピドラ注ソロスターを他の人と共用しないでください。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

大切な注意です。  
本剤専用のインスリンペン型注入器（イタンゴ®）の  
取扱説明書も併せて必ずお読みください。

### アピドラ®注カートを注射される方へ

- ◎ 危険な低血糖を起こすことがあります。  
予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。
  - ◎ あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。
  - ◎ 何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。
  - ◎ アピドラ注カート以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。
1. アピドラ注カートは必ず専用のインスリンペン型注入器であるイタンゴを用いて注射してください。また、使い捨て注射針は必ず JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて注射してください。アピドラ注カートは 1mL あたり 100 単位のインスリン製剤が 3mL 入ったカートリッジ製剤で、必ず専用のインスリンペン型注入器であるイタンゴと、使い捨て注射針を用いて注射します。使い捨て注射針は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を使用してください。  
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てください。  
インスリン製剤には効果の現れる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。あなたの症状に最も適した製剤が処方されていますので自分の使っているインスリンの名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。
2. アピドラ注カートの保存方法
- (1) 使用開始前
- 1) 未使用のアピドラ注カートは冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば冷蔵庫の外に置いておいてもさしつかえありません。ただし、涼しいところで保存してください。
  - 2) 外箱及びカートリッジに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
- (2) 使用開始後
- 1) 直射日光の当たるところ、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないでください。
  - 2) イタンゴのキャップをしっかりと閉め、ケースに入れて涼しいところに保存してください。
  - 3) イタンゴの故障の原因になりますので、アピドラ注カートをイタンゴに取りつけたまま冷蔵庫に入れしないでください。
  - 4) 使用開始後 4 週間を超えたものは使用しないでください。
3. 正しい注射方法
- (1) 注射時刻、注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。
  - (2) イタンゴの取扱説明書をよくお読みください。
  - (3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。
  - (4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。
  - (5) 注射針をつける前には、アピドラ注カートのゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いてください。
  - (6) 一度イタンゴに取りつけたアピドラ注カートは、はずさずにそのまま使用してください。
  - (7) 静脈内に注射しないでください。なお、針が血管内に入ったかどうかを確認することはできませんので、下記の 4. の (3) に示す点を十分に守ってください。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 4. 低血糖症について

インスリンの注射量が多過ぎたり、医師によって指示された時間に食事をとらなかつたり、いつもより激しく運動したりすると低血糖症が起こることがあります。

#### (1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、眼のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかつたり、わからなかつたりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

#### (2) 低血糖症の予防には

- 1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。
- 2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
- 3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。

#### (3) 低血糖症が起こったら

- 1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも 3～4 個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、アカルボース（商品名：グルコバイ等）、ボグリボース（商品名：ベイスン等）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせるので、必ずブドウ糖をとってください。
  - 2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
  - 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
  - 4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。
- (4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

### 5. その他の注意事項

#### (1) アレルギー症状

アピドラ注カート注射した部分に発疹、はれ、かゆみが現れることがあります。そのときは主治医に連絡してください。

#### (2) 感染症

不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出る場合があります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。

#### (3) 皮下脂肪の変化

アピドラ注カートをいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれてきたりすることがあります。主治医の指示通り注射部位を変えてください。

(4) アピドラ注カートの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられる場合は使用しないでください。

(5) アピドラ注カートの液が変色した場合は使用しないでください。

(6) アピドラ注カート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ぜて使用しないでください。

(7) アピドラ注カートにひびが入っている場合は使用しないでください。

(8) 1 本のアピドラ注カートを他の人と共用しないでください。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

**大切な注意です。必ずお読みください。**

### **アピドラ®注 100 単位/mL を注射される方へ**

- ◎ 危険な低血糖を起こすことがあります。  
予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。
- ◎ あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。
- ◎ 何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。
- ◎ アピドラ注 100 単位/mL 以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

#### **1. 指定されたインスリン製剤をお使いください。**

アピドラ注 100 単位/mL は 1mL あたり 100 単位のインスリン製剤が 10mL 入ったバイアル製剤です。インスリン製剤には効果の現れる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。あなたの症状に最も適した製剤が処方されていますので自分の使っているインスリンの名前と自分に必要な量は何単位で何 mL であるとはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。

#### **2. アピドラ注 100 単位/mL の保存方法**

- (1) 冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば冷蔵庫の外に置いておいてもさしつかえありません。ただし、涼しいところで保存してください。
- (2) 直射日光の当たるところ、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないでください。
- (3) 外箱及びバイアルに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
- (4) 使用開始後 4 週間を超えたものは使用しないでください。

#### **3. 指定された注射器をお使いください。**

注射器も、いろいろな種類のものが市販されています。主治医から指定された注射器を使用してください。勝手に変更すると危険です。

#### **4. 正しい注射方法**

- (1) 注射時刻、注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。
- (2) 注射する前には手指を石けんでよく洗い、使用前にアピドラ注 100 単位/mL のゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いてください。
- (3) 静脈内に注射しないでください。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。

#### **5. 低血糖症について**

インスリンの注射量が多過ぎたり、医師によって指示された時間に食事をとらなかったり、いつもより激しく運動したりすると低血糖症が起こることがあります。

##### **(1) 低血糖症とは**

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、目のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかつたり、わからなかつたりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

### (2) 低血糖症の予防には

- 1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。
- 2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
- 3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。

### (3) 低血糖症が起こったら

- 1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3~4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、アカルボース（商品名：グルコバイ等）、ボグリボース（商品名：ベイスン等）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせるので、必ずブドウ糖をとってください。
  - 2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつでもどこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
  - 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
  - 4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。
- (4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

## 6. その他の注意事項

### (1) アレルギー症状

アピドラ注 100 単位/mL を注射した部分に発疹、はれ、かゆみが現れることがあります。そのときは主治医に連絡してください。

### (2) 感染症

不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出る場合があります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。

### (3) 皮下脂肪の変化

アピドラ注 100 単位/mL をいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれてきたりすることがあります。主治医の指示通り注射部位を変えてください。

(4) アピドラ注 100 単位/mL の底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられる場合は使用しないでください。

(5) アピドラ注 100 単位/mL の液が変色した場合は使用しないでください。

(6) アピドラ注 100 単位/mL 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ぜて使用しないでください。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 15. その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある<sup>11)</sup>。
- (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>

- (1) 平成8年2月21日付の厚生省薬務局安全課事務連絡及び既存のインスリン製剤の添付文書に従い設定した。

インスリンあるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者でアンジオテンシン変換酵素阻害剤を服用している症例では低血糖で入院する率が高かったとの報告<sup>10)</sup>がある。

- (2) ピオグリタゾンの添付文書において、インスリン製剤とピオグリタゾンを併用した場合に浮腫の発現が多いと報告されている。また、2011年1月に欧州においてピオグリタゾンとインスリン製剤を併用する場合に、心不全、体重増加、浮腫の徴候・症状がないか観察を行う旨をインスリン製剤の添付文書等に追記し注意喚起を行うことが勧告された。国内においてもインスリン製剤に共通してピオグリタゾンとインスリンの併用時における注意喚起として追記した。

### 16. その他

## Ⅹ. 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

①IGF-Ⅰ 受容体との結合親和性 (*in vitro*)

ヒト骨肉腫 B10細胞\*27)

グルリジンのインスリン様成長因子-Ⅰ (IGF-Ⅰ) との結合親和性を <sup>125</sup>I-IGF-Ⅰ をトレーサーとして用いた競合アッセイによりヒトインスリン及び各インスリンアナログと比較検討した。ヒトインスリンを 100%とした相対的結合率で、グルリジンの IGF-Ⅰ 受容体結合親和性は 16.2%と低値であった。

表Ⅹ-1. B10 細胞の IGF-Ⅰ 受容体への結合能

薬剤	IC <sub>50</sub> 値 (nM) <sup>a</sup>	相対的結合率 (%) <sup>b</sup>
IGF-Ⅰ	0.042	—
ヒトインスリン	512.9	100
Asp(B10)*	144.5	359.8
グルリジン	3162.2	16.2
インスリン アスパルト	691.8	74.2
インスリン リスプロ	398.1	145.4

平均値 (n=3)

a:<sup>125</sup>I-IGF-Ⅰ の最大結合量を 50%阻害する薬剤濃度

b:ヒトインスリンの IC<sub>50</sub> 値を 100 としたときの相対値 (各測定時の平均値)

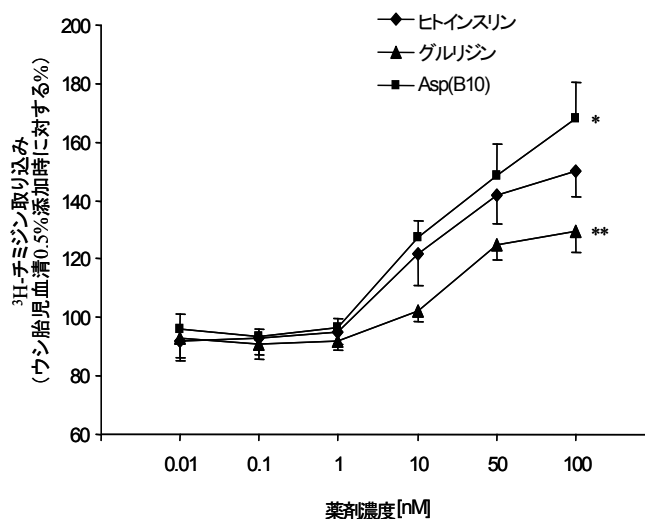
\* Asp(B10) [B10-Asp ヒトインスリン]

ヒトインスリンの B 鎖 10 位をアスパラギン酸 (Asp) で置換した超速効型ヒトインスリンアナログの 1 つ。ラットにおいて乳腺腫瘍の発生を誘発することが報告されている。

②DNA 合成誘発能 (*in vitro*) \*28)

ヒト乳腺上皮 MCF10 細胞を用いて、グルリジンの [<sup>3</sup>H]-チミジンの細胞内への取り込みを測定し、その DNA 合成誘発能についてヒトインスリン及び Asp(B10) と比較検討した。

グルリジンの DNA 合成能はヒトインスリンよりも低値を示した。



図Ⅹ-1. ヒト乳腺上皮 MCF10 細胞の <sup>3</sup>H-チミジンの取り込み

平均値±標準誤差 (n=2-13)

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  (ヒトインスリンに比し有意、t 検定)

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### (3) 安全性薬理試験\*29)

イヌにグルリジン 0.3 及び 1.0 単位/kg を単回皮下投与し、テレメトリー法を用いて血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び体温について投与後 4 時間まで検討した結果、心拍数、心電図、呼吸数に変化が認められ、血圧、体温には明らかな変化を認めなかった。またマウス、ラット及びイヌ単回投与毒性試験で一般状態を観察した結果、グルリジンは直接的に中枢神経系へ作用を及ぼさないことが示唆された。

#### 循環器系に及ぼす影響

収縮期血圧の低下傾向が認められたが、拡張期及び平均血圧の変動に明らかな傾向はみられなかった。グルリジン投与 30 分後から急激な心拍数の増加が認められ、各投与群とも 2 時間後には最大値となった〔0.3 単位/kg 投与群：最大 46 回/分増加（65%増加）、1.0 単位/kg：最大 43 回/分増加（60%増加）〕。投与 4 時間後には減少傾向を示したが、初期値よりは高値だった。PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔に異常は認められなかったが、Bazette 式による QT 間隔較正の有意な延長が認められた〔0.3 単位/kg 投与群：最大 42ms（18%延長）、1.0 単位/kg：最大 52ms（23%延長）〕。体温に変化は認められなかった。

#### 呼吸器系に及ぼす影響

呼吸数の増加が認められた（0.3 単位/kg 投与群：最大 8 回/分増加、1.0 単位/kg：最大 7 回/分増加）。

#### 中枢神経系に及ぼす影響

マウス、ラット及びイヌでの単回投与毒性試験での一般状態の観察により評価した。その結果、グルリジンは直接的に中枢神経系へ作用を及ぼさないことが示唆された。

「2. 毒性試験」の項参照

### (4) その他の薬理試験

該当なし

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験\*<sup>30)</sup>

表Ⅹ-2. 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	概略の致死量 (単位/kg)
マウス	皮下	>1000
ラット	皮下	>1000
	静脈内	>1000
イヌ	皮下	40 (給餌後投与)

マウス（皮下投与）及びラット（皮下投与及び静脈内投与）を用いてグルリジンの単回投与毒性試験を行った結果、概略の致死量は両投与経路とも 1000 単位/kg より大であった。イヌを用いたグルリジンの単回皮下投与試験では概略の致死量は 40 単位/kg であった。

#### (2) 反復投与毒性試験

表Ⅹ-3. 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	無毒性量 (単位/kg/日)
ラット	1 ヶ月	皮下	50, 150, 500	50
	6 ヶ月	皮下	5, 20, 80	5
イヌ	1 ヶ月	皮下	1, 3, 10	1
	6 ヶ月	皮下	0.5, 1, 2	1

#### <ラット>

##### 1 ヶ月間皮下投与毒性試験\*<sup>31)</sup>

500 単位/kg/日及び 150 単位/kg/日投与群において途中死亡例が認められた。病理組織学的検査において死亡例の臓器にうっ血がみられた。死因は循環器-呼吸器不全を示唆するもので、被験物質の過度の血糖降下作用により引き起こされたものと考えられた。グルリジンの無毒性量は 50 単位/kg/日であった。

##### 6 ヶ月間皮下投与毒性試験\*<sup>32)</sup>

80 及び 20 単位/kg/日投与群で一般状態の変化及び途中死亡が認められ、これは被験物質の過度の血糖降下作用によるものと考えられた。無毒性量は 5 単位/kg/日であった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<イヌ>

### 1ヵ月間皮下投与毒性試験\*33)

10 単位/kg/日投与群の雄 1 例及び 3 単位/kg/日投与群の雌 1 例が、強直性間代性痙攣を伴った重篤な低血糖症状を呈したため試験途中で安楽致死させた。また、両投与群の他の動物は一過性の低血糖症状を示した。これは血中グルコース値に一致した用量依存性のあるものであった。試験終了時に安楽致死させた 10 単位/kg/日投与群雄 2 例及び 3 単位/kg/日投与群の雄 1 例の精巣上体に、脱落した生殖細胞の増加が認められたが、これは低血糖によるものと考えられた。軽度の精巣の変化が 10 単位/kg/日投与群の 1 例においてのみ観察された。精巣上体及び精巣に認められた所見は、イヌ 1 ヶ月間皮下投与毒性試験においてのみ観察された。グルリジンの無毒性量は 1 単位/kg/日であった。

### 6ヵ月間投与毒性試験\*34)

2 単位/kg/日投与群の雌雄各 1 例が強直性間代性痙攣を伴った低血糖症状を示したため試験途中で安楽致死させた。このうちの雄は病理組織学的に低血糖でみられる明らかな海馬の神経細胞壊死とショックを示す腎臓の病変を呈した。無毒性量は 1 単位/kg/日であった。

### (3) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ-4. 生殖発生毒性試験

試験名	動物種	投与経路	投与経路	投与量 (単位/kg/日)		無毒性量 (単位/kg/日)	
				グルリジン	ヒトインスリン	グルリジン	ヒトインスリン
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	皮下	交配前、交配期間中及び妊娠 6 日目まで	1, 3.15, 10	1, 10	親 : 3.15 胎児 : 10	親 : 1 胎児 : 10
胚・胎児発生に関する試験	ラット	皮下	妊娠 6~17 日目まで	1, 3.15, 10	1, 10	親 : 3.15 胎児 : 3.15	親 : 1 胎児 : 1
	ウサギ	皮下	妊娠 6~18 日目まで	0.25, 0.5, 1.5	0.25, 1.5	親 : 0.25 胎児 : 0.25	親 : 0.25 胎児 : 0.25
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット	皮下	妊娠 6 日目~分娩後 21 日目まで	1, 3.15, 8	1, 8	親 : 3.15 胎児 : 8	親 : 1 胎児 : 8

#### ①受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験\*35)

<ラット>

グルリジン 10 単位/kg/日投与群の雌 23 例中 2 例及びヒトインスリン 10 単位/kg/日投与群の雄 23 例中 2 例及び雌 23 例中 2 例に、死亡並びに低血糖に関連した一般状態の変化が認められた。グルリジンは、生殖能、精子の数及びその運動性、性周期期間及び周期性、黄体数、着床数及び受胎産物の子宮内発育に対して、いずれの用量においても影響を及ぼさなかった。グルリジンの親動物に対する無毒性量は 3.15 単位/kg/日、胎児に対する無毒性量は 10 単位/kg/日であった。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### ② 胚・胎児発生に関する試験\*36), \*37)

#### <ラット>

グルリジン 10 単位/kg/日投与群の 22 例中 2 例及びヒトインスリン 10 単位/kg/日投与群の 23 例中 4 例が妊娠初期（妊娠 14 日目以前）に死亡した。一般状態では低血糖症状が認められ、両被験物質のこのような薬理作用は血糖値の用量依存的減少によるものであった。グルリジン投与においては、いずれの投与量でも催奇形性は認められなかった。グルリジンの母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 3.15 単位/kg/日であった。

#### <ウサギ>

グルリジンの 0.5 及び 1.5 単位/kg/日投与で着床後死亡の軽度増加がみられたが、ヒトインスリンの 1.5 単位/kg/日投与では着床後死亡は著しく増加した。妊娠ウサギにグルリジンを投与すると、1.5 単位/kg/日投与群で 2 例が流産を起し、2 例が死亡した。ヒトインスリンの 1.5 単位/kg/日投与では、1 例が流産し、4 例が死亡した。また、グルリジン及びヒトインスリンのいずれにおいても 1.5 単位/kg/日投与群で骨格異常の軽度増加が観察された。上記有害作用はすべてグルリジン投与による低血糖に関連したものであると考えられた。グルリジンの母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は、いずれも 0.25 単位/kg/日であった。

### ③ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験\*38)

#### <ラット>

F<sub>0</sub> 動物では、低血糖を示唆する一般状態の変化及び死亡（グルリジン、雌 23 例中 4 例；ヒトインスリン、雌 23 例中 9 例）が 8 単位/kg/日投与群でみられた。しかし、F<sub>0</sub> 動物の出産パラメータ又は授乳に対して影響は認められなかった。F<sub>1</sub> 動物の生理学的発達及び交配の状況を調べた結果、選定された子の受胎能、妊娠及び分娩には影響は認められなかった。8 単位/kg/日投与群で母動物に対し毒性が認められたことから、グルリジンの親動物に対する無毒性量は 3.15 単位/kg/日、F<sub>1</sub> 胎児に対する無毒性量は 8 単位/kg/日であった。

## (4) その他の特殊毒性

### ① 遺伝毒性試験 (*in vitro*, *in vivo*) \*39), \*40)

Ames 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験）において、いずれの試験系菌株においても、いずれの用量（最高 5000 µg/平板）においても変異原性を示さなかった。

又、グルリジンは *in vitro* の哺乳動物細胞（V 79 チャイニーズハムスター細胞）でいずれの用量（最高 5000 µg/mL）においても染色体異常を誘発しなかった。

グルリジンをラットに皮下投与して行った小核試験では、いずれの投与量（最高 1000 単位/kg/日）においても異常は観察されなかった。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### ②がん原性試験

12ヵ月間反復投与毒性試験（ラット）\*41)

比較対照薬として速効型インスリンを試験系に加え、がん原性の有無を調べた。乳腺腫瘍がグルリジン（5、10、40 及び 100 単位/kg/日）及びヒトインスリン（10、40 及び 100 単位/kg/日）のすべての投与群に観察された。統計学的に有意な乳腺腫瘍発生頻度の増加がグルリジンの 5 単位/kg/日投与群又は 40 単位/kg/日投与群及びヒトインスリンの 40 単位/kg/日投与群にみられたが（Fisher の直接確率法、 $p < 0.05$ ）、高用量群であるグルリジンの 100 単位/kg/日投与群又はヒトインスリンの 100 単位/kg/日投与群では有意な増加はみられなかった。さらに PETO-Trend 解析によりグルリジンのすべての投与群に一定の傾向はみられず、乳腺腫瘍の発生頻度について用量依存性がないことが示された。

細胞分裂誘発作用（ラット）\*42)、\*43)

Ki-67免疫組織化学的手法を用いてグルリジンの細胞分裂誘発作用の有無を検討した。

ラット 6 ヶ月間投与毒性試験においては、グルリジンの最高投与量である 80 単位/kg/日で、対照群に比較して乳腺における *in vivo* の細胞分裂に及ぼす影響は認められなかった。また、ラット 12 ヶ月間投与毒性試験においてもグルリジン 100 及び 40 単位/kg/日投与群、ヒトインスリン 40 単位/kg/日投与群及び対照群のすべての雌の乳腺について同様の検査を実施したが、両被験物質とも、対照群と比較して有意な乳腺の細胞分裂増加はみられなかった。

### ③局所刺激性試験（ウサギ）\*44)

ウサギにグルリジンを皮下投与又は静脈内投与した結果、良好な忍容性が認められた。また、静脈周囲投与又は筋肉内投与では、中等度の忍容性が認められた。

### ④免疫原性試験（ラット、イヌ、ウサギ）\*45)、\*46)、\*47)、\*48)

ラット 6 ヶ月間及び 12 ヶ月間皮下投与毒性試験並びにイヌ 6 ヶ月間皮下投与毒性試験の期間中、<sup>125</sup>I-トレーサー結合アッセイ法を用いたインスリン抗体測定により免疫原性を調べた。ラットにおいてはインスリンの抗体産生は認められなかった。少数のイヌにおいてインスリン抗体が検出されたが、用量-反応関係は明確ではなかった。

ウサギを用いた免疫原性試験においては、グルリジン、比較対照薬としてヒトインスリン及びウシインスリン並びにプラセボを、投与量を変えて皮下投与した。インスリン抗体はすべての投与群において、グルリジン、ヒトインスリン及びウシインスリンのトレーサーを用いて放射性免疫沈降法により測定した。その結果、グルリジンはウサギにおいてグルリジン抗体の産生を誘導した。その免疫原性はウシインスリンよりも低く、ヒトインスリンよりも高かった。さらに、グルリジン抗体はヒトインスリンに対し交差反応性が低いことが示された。



## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

<原薬>

劇薬

<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

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年

### 3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

特になし

#### (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

〔「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」68～70頁参照〕

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

<アピドラ注ソロスター>

300 単位/3mL × 2本

<アピドラ注カート>

300 単位/3mL × 2本

<アピドラ注100単位/mL>

1000 単位/10mL × 1バイアル

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 7. 容器の材質

＜アピドラ注ソロスター＞

(本体)

カートリッジ：ガラス

ゴム栓：プロモブチルゴム及びイソブレンゴム

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、  
ポリブチレンテレフタレート、ステンレス鋼

(包装資材)

ラベル：ポリプロピレン

袋：ポリエチレン、ポリプロピレン

＜アピドラ注カート＞

(本体)

カートリッジ：ガラス

ゴム栓：プロモブチルゴム及びイソブレンゴム

キャップ：アルミニウム

(包装資材)

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

＜アピドラ注100単位/mL＞

(本体)

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

(包装資材)

ラベル：紙

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アピドラ注ソロスター

アピドラ注カート

アピドラ注100単位/mL

同効薬：超速効型インスリン製剤

(インスリン リスプロ、インスリン アスパルト)

### 9. 国際誕生年月日

2004年4月16日（米国承認日）

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
アピドラ注ソロスター	2009年（平成21年）4月22日	22100AMX00658000
アピドラ注カート	2009年（平成21年）4月22日	22100AMX00656000
アピドラ注100単位/mL	2009年（平成21年）4月22日	22100AMX00659000

### 11. 薬価基準収載年月日

2009年（平成21年）6月19日

### 12. 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

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2018年（平成30年）6月28日

再審査結果の内容：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（昭和35年法律第145号）第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

### 14. 再審査期間

8年間：2009年（平成21年）4月22日～2017年（平成29年）4月21日

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アピドラ注ソロスター	119112701	2492418G1027	621911201
アピドラ注カート	119113401	2492418A2020	621911301
アピドラ注100単位/mL	119111001	2492418A1024	621911101

### 17. 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) Garg S. K., et al. : Endocr. Pract. **11**(1) : 11-17, 2005 [API0005]
- 2) Philotheou A. et al. : Diabetes Technol. Ther. **13**(2) : 327-334, 2011 [API0515]
- 3) Hoogma R. P. L. M., et al. : Horm. Metab. Res. **38**(6) : 429-433, 2006 [API0006]
- 4) Dreyer M., et al. : Horm. Metab. Res. **37**(11) : 702-707, 2005 [API0009]
- 5) Becker R. H. A., et al. : Diabetes Technol. Ther. **9**(1) : 109-121, 2007 [API0011]
- 6) Becker R. H. A., et al. : Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes **113**(5) : 292-297, 2005 [API0002]
- 7) Danne T., et al. : Diabetes Care **28**(9) : 2100-2105, 2005 [API0003]
- 8) Rave K., et al. : Diabetes Care **29**(8) : 1812-1817, 2006 [API0004]
- 9) Becker R. H. A., et al. : Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes **113**(8) : 435-443, 2005 [API0007]
- 10) Heise T., et al. : Diabetes Obes. Metab. **9**(5) : 746-753, 2007 [API0008]
- 11) Herings R. M. C., et al. : Lancet **345**(8959) : 1195-1198, 1995 [API0001]

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

アピドラは2004年4月に米国で初めて承認され、その後119カ国で承認され、米国、欧州等で市販されている（2014年7月現在）。

#### 米国の添付文書（2015年2月）抄訳

販売名	APIDRA
承認年月日	2004年4月16日
効能・効果	成人及び小児糖尿病患者における血糖コントロールの改善
用法・用量	<p>投与にあたり考慮すべき事柄</p> <p>アピドラは静脈内投与した場合ヒトインスリンと等価（すなわち、アピドラの1単位は速効型インスリンの1単位と同じ血糖降下作用を有する）の遺伝子組換えインスリンアナログである。皮下投与した場合、アピドラは速効型インスリンよりもより速い作用発現とより短い作用持続時間を有する。アピドラの投与量は患者個々に決定しなければならない。血糖モニタリングはインスリン療法を受けている全ての患者で必須である。1日に必要なインスリン量は患者により異なるが通常 0.5～1 単位/kg/日である。インスリン必要量はストレス、主な合併症、運動、食事内容あるいは併用薬により変化する。</p> <p>皮下投与</p> <p>アピドラは食前 15分以内あるいは食事開始後 20分以内に投与すること。 アピドラは皮下注により投与し、通常、中間型あるいは持続型インスリンと併用する。 アピドラは腹部、大腿部あるいは上腕部に皮下注射すること。リポディストロフィーのリスクを低減するために注射場所は同一部位内（腹部、大腿部あるいは上腕部）で毎回場所を変えること。</p> <p>持続皮下注入（インスリンポンプ）</p> <p>アピドラは腹部に持続皮下注入して投与することができる。体外注入ポンプに希釈したあるいは混合したインスリンを使わないこと。注入場所はリポディストロフィーのリスクを低減するために同一部位の中で変えること。体外注入ポンプにおける初期投与プログラムは持続皮下注入を行う前の総1日インスリン量に基づくこと。 <i>In vitro</i> 試験で保存剤であるメタクレゾールの減少及びインスリン分解が示されているので、容器中のアピドラは少なくとも48時間毎に交換すること。臨床使用中のアピドラは37℃以上の温度に曝さないこと。</p> <p>静脈内投与</p> <p>アピドラは静脈内投与ができるが、低血糖症と低カリウム血症を避けるために、医師の血糖値とカリウム濃度の厳密なモニタリングの下で血糖コントロールを行うこと。静脈内投与のためにアピドラはポリビニルクロライド（PVC）バッグを用いた注入システム中でインスリングルリジン 0.05単位/mL～ 1単位/mL の濃度で使用すること。アピドラは通常の生食（0.9%塩化ナトリウム）中のみで安定である。非経口の薬剤は可能な場合、投与する前に溶液と容器を粒子状物質や変色について視覚的に検査すること。静脈内にインスリン混合物を投与しないこと。</p>

## XII. 参考資料

### 欧州の添付文書（2018年5月）抄訳

販売名	APIDRA
承認年月日	2004年9月27日
効能・効果	インスリン療法が適応となる成人、児童、青少年及び小児（6歳以上）における糖尿病患者の治療
用法・用量	<p>アピドラは食直前（0～15分）あるいは食直後に投与すること。 アピドラは中間型あるいは長時間作用型又は基礎インスリンアナログと併用して使用すること。あるいは経口血糖降下剤と併用することもできる。アピドラの投与量は患者ごとに調節すること。</p> <p>投与方法 アピドラは皮下注射あるいは持続皮下注入ポンプで投与すること。 アピドラは腹部、大腿部、上腕部に皮下投与するか、腹部に持続注入により投与すること。1つの注射部位（腹部、大腿部あるいは上腕部）の中の注射場所あるいは注入場所は毎回変えること。吸収率とそれに伴う作用発現と持続性は注射部位、運動あるいはその他いろいろな要因により影響を受ける。腹部への皮下注射は他の注射部位よりもわずかに吸収が早い。 血管には絶対に注入しないよう注意すること。注射後、注射場所をもまないこと。 患者は正しい注射方法を身につけるため、教育を受けさせること。</p> <p>インスリンとの混合 配合性試験を実施していないため、インスリン グルリジンとは中間型インスリン以外のインスリンと混合してはならない。</p> <p>持続皮下注入ポンプ インスリン注入ポンプを用いる場合、アピドラは希釈液や他のインスリンと混合してはならない。詳しい取扱いに関しては「廃棄とその他の操作に関する特別な注意」の項参照。</p>

### 本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法・用量	<p>&lt;アピドラ注ソロスター&gt; 通常、成人では1回 2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。</p> <p>&lt;アピドラ注カート&gt; 通常、成人では1回 2～20単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。</p> <p>&lt;アピドラ注100単位/mL&gt; 通常、成人では1回 2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。 必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。</p>

## XII. 参考資料

### 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（FDA、オーストラリア分類）

FDA: Pregnancy Category	C（2015年2月米国添付文書）
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B3（2017年10月オーストラリア添付文書）

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C : Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類：（The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

#### 【使用上の注意】 抜粋

##### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、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。

## XII. 参考資料

### (2) 小児等への投与に関する情報

米国、欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国 (2015年2月 添付文書)	<b>Pediatric use</b> The safety and effectiveness of subcutaneous injections of APIDRA have been established in pediatric patients (age 4 to 17 years) with type 1 diabetes. APIDRA has not been studied in pediatric patients with type 1 diabetes younger than 4 years of age and in pediatric patients with type 2 diabetes. As in adults, the dosage of APIDRA must be individualized in pediatric patients based on metabolic needs and frequent monitoring of blood glucose.
欧州 (2018年5月 添付文書)	<b>Posology and method of administration</b> <u>Special populations</u> Pediatric population: There is insufficient clinical information on the use of Apidra in children younger than the age of 6 years.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

#### 【使用上の注意】 抜粋

##### 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。〔小児の臨床試験成績は「V-3. 臨床成績 (2)-4) 小児における臨床試験成績」参照〕



## ⅩⅡ. 備 考

### その他の関連資料

< 申請評価資料引用一覧 >

- \* 1) 1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 (3101試験) [API-04]
- \* 2) 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 (3102試験) [API-05]
- \* 3) 1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 (3004試験) [API-08]
- \* 4) 小児1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 (D3001試験) [API-06]
- \* 5) 1型糖尿病患者対象第Ⅲ相持続皮下注入試験 (3006試験) [API-09]
- \* 6) 日本人／韓国人健康成人被験者対象単回皮下投与試験 (1103試験) [API-10]
- \* 7) 3001試験からの第Ⅲ相継続投与試験 (3011試験) [API-11]
- \* 8) 1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 (3001試験) [API-12]
- \* 9) 外国人健康成人被験者対象持続静脈内投与試験 (定常状態における検討)  
(1016試験) [API-13]
- \* 10) 薬理試験：効力を裏付ける試験；イヌにおける血糖降下作用 [API-07]
- \* 11) 薬理試験：効力を裏付ける試験；ヒトインスリン受容体との結合親和性 [API-14]
- \* 12) 薬理試験：効力を裏付ける試験；ヒトインスリン受容体との結合動態 [API-15]
- \* 13) 薬理試験：効力を裏付ける試験；インスリン受容体基質活性化能 [API-16]
- \* 14) 薬理試験：効力を裏付ける試験；糖輸送能 [API-17]
- \* 15) 日本人成人1型糖尿病患者対象単回皮下投与試験 (1102試験) [API-01]
- \* 16) 外国人小児1型糖尿病患者対象単回皮下投与試験 (1017試験) [API-18]
- \* 17) 腎機能障害を有する外国人成人非糖尿病被験者対象単回皮下投与試験  
(1011試験) [API-02]
- \* 18) 外国人健康成人被験者対象単回皮下投与試験 (投与部位の検討)  
(1004試験) [API-03]
- \* 19) 外国人成人1型糖尿病患者対象単回皮下投与試験 (投与のタイミングの検討)  
(1008試験) [API-19]
- \* 20) 外国人肥満成人被験者対象単回皮下投与試験 (1010試験) [API-20]
- \* 21) 非肥満及び肥満の外国人成人被験者対象単回皮下投与試験 (肥満度別の検討)  
(1502試験) [API-21]
- \* 22) 外国人健康成人被験者対象単回皮下投与試験 (NPH インスリン混合及び非混合同時投与)  
(1012試験) [API-22]
- \* 23) 薬物動態試験：分布 [API-23]
- \* 24) 薬物動態試験：乳汁中排泄 [API-24]
- \* 25) 薬物動態試験：代謝 (動物種間の比較) [API-25]
- \* 26) 薬物動態試験：尿糞中排泄 [API-26]
- \* 27) 副次的薬理試験：IGF-1受容体との結合親和性；ヒト骨肉種 B10細胞 [API-27]
- \* 28) 副次的薬理試験：DNA 合成誘発能 [API-28]
- \* 29) 安全性薬理試験 [API-29]
- \* 30) 単回投与毒性試験 [API-30]
- \* 31) ラット1ヵ月間反復投与毒性試験 (TK 含む) [API-31]

## XII. 備 考

---

- \* 32) ラット6ヵ月間反復投与毒性試験 (TKを含む) [API-32]
- \* 33) イヌ1ヵ月間反復投与毒性試験 (TKを含む) [API-33]
- \* 34) イヌ6ヵ月間反復投与毒性試験 (TKを含む) [API-34]
- \* 35) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす試験  
ー生殖毒性 Seg I 試験 [API-35]
- \* 36) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験ー生殖毒性 SegII 試験 [API-36]
- \* 37) ウサギにおける胚・胎児発生試験ー生殖毒性 SegII 試験 [API-37]
- \* 38) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験  
ー生殖毒性 SegIII 試験 [API-38]
- \* 39) 遺伝毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験ーAmes 試験  
ほ乳動物培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 [API-39]
- \* 40) 遺伝毒性試験：げっ歯を用いた *In vivo* 小核試験 [API-40]
- \* 41) ラットにおける12ヵ月間反復投与毒性試験 [API-41]
- \* 42) ラット6ヵ月間投与毒性試験における細胞分裂マーカーKi-67の  
免疫組織化学的検出法を用いた乳腺の細胞分裂活性の評価 [API-42]
- \* 43) ラット12ヵ月間投与毒性試験における細胞分裂マーカーKi-67の  
免疫組織化学的検出法を用いた乳腺の細胞分裂活性の評価 [API-43]
- \* 44) ウサギにおける局所刺激性試験（皮下/ 静脈内/ 静脈周囲/ 筋肉内） [API-44]
- \* 45) ラット6ヵ月間投与毒性試験におけるインスリン抗体の検出 [API-45]
- \* 46) ラット12ヵ月間投与毒性試験におけるインスリン抗体の検出 [API-46]
- \* 47) イヌ6ヵ月間投与毒性試験におけるインスリン抗体の検出 [API-47]
- \* 48) ウサギを用いた免疫原性試験 [API-48]

