

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：2年

超速効型インスリンアナログ製剤

インスリン グルリジン（遺伝子組換え）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

アピドラ[®]注ソロスター[®]**Apidra[®] Solostar[®] S.C. Injection**

承認番号	22100AMX00658
販売開始	2009年6月

D0304210

Apidra[®]
SANOFI

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状**3.1 組成**

有効成分	1キット（3 mL）中 インスリン グルリジン（遺伝子組換え） 300単位	
添加剤	m-クレゾール	9.45mg
	トロメタモール	18mg
	塩化ナトリウム	15mg
	ポリソルベート20	0.03mg
	pH調節剤	適量

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）
pH	7.0～7.8
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の血糖降下作用は超速効型インスリンと同等であるが、作用発現は超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。[16.1.1、16.6.1、17.1.3 参照]
- 7.2 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は、低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上投与すること。[16.1.1、17.1.2 参照]
- 7.3 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
 - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - ・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。
 - ・すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

- 8.2 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.3 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- 8.4 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ヶ月間必要になることがある。
- 8.5 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。
- 8.6 低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]

- *8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。

- ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3 cm離すこと。[14.2.2 参照]
- ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

- *8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘍や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者**

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 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。

9.1.3 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

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

[8.2、11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者**9.2.1 重篤な腎障害のある患者**

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者**9.3.1 重篤な肝障害のある患者**

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増えやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

9.6 授乳婦

用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量が増えやすい。

9.7 小児等

定期的に検査を行うなどして投与すること。成長及び活動性に依りてインスリンの需要量が増える。[16.6.2、17.1.3 参照]

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO) 阻害剤		インスリン分泌促進、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。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート	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。	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	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	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。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 プレニゾロン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
プセレリン酢酸塩		機序不明耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。	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	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール 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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖 (3.4%)

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

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

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

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.2、8.6、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
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）、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、皮膚アミロイドーシス
過敏症		発疹、全身性そう痒症

再審査結果を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 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こと。
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 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。
- 14.1.5 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。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 1本を複数の患者に使用しないこと。
- 14.2.2 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箇所より2～3cm離して注射すること。[8.7 参照]
- 14.2.3 静脈内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖を起こすことがあるので注意すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

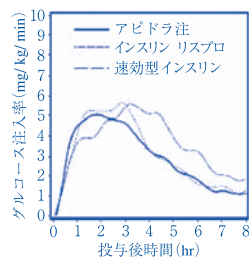
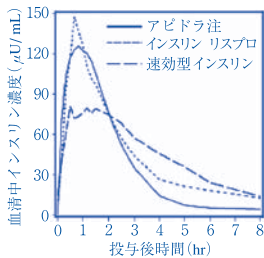
16.1 血中濃度

16.1.1 単回皮下投与後の血清中濃度及び血糖降下作用

(1) 1型糖尿病患者

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/kg¹⁾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2 mg/min/kg以上の値を維持した時間）が短いことが示された。

注1) 本剤の承認用量は、1日1回2～20単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4～100単位である。



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

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU/mL) ^{注2)}	AUC _(0-clamp end) (μU·min/mL) ^{注2)}	T _{20%-AUC} (min) ^{注3, 注5)}	T _{max} (min) ^{注4, 注6)}
アピドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40

グルコース注入率	AUC _(0-2h) (mg/kg) ^{注3)}	AUC _(0-clamp end) (mg/kg) ^{注3)}	T _{20%-AUC} (min) ^{注3, 注5)}	T _{max} (min) ^{注4)}	Duration of action (min) ^{注4)}
アピドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±357.6)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±390.9)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±487.0)	124.3(±21.0)	198	393

注2) 幾何平均 (CV%)、注3) 算術平均 (±SD)、注4) 中央値、注5) AUC_(0-clamp end) に対して20%相当のAUCに到達するまでの時間 (被験者毎に分単位で算出)
注6) 投与後10、20、30、40、50、60、70、80、90、120、150、180、240、300、360、480分時点の測定値に基づく

本剤1モルと速効型インスリン1モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている^{2,3)}。[7.1、7.2 参照]

16.2 吸収

16.2.1 投与部位による比較

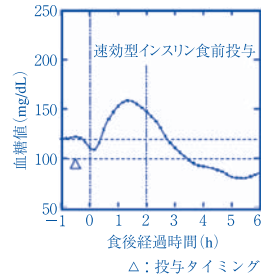
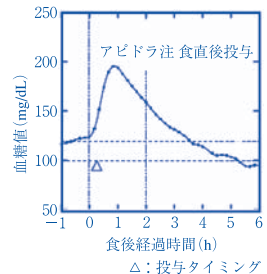
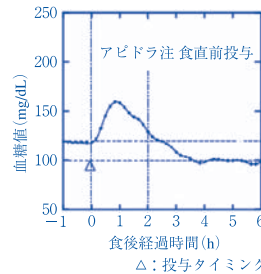
健康成人男性16例に、本剤0.1単位/kg^{注7)}を腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤0.1単位/kg^{注7)}を静脈内投与した。本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部73%、上腕部71%及び大腿部68%であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された⁴⁾(外国人データ)。

注7) 本剤の承認用量は、1日1回2~20単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4~100単位である。

16.2.2 食事と投与のタイミング

成人1型糖尿病患者男女21例に、本剤0.15単位/kg^{注8)}を標準食の食直前(食事開始前2分以内)又は食直後(食事開始15分後)に、速効型インスリン0.15単位/kgを食前(食事開始30分前)に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で48分、食直後投与で45分、速効型インスリンの食前投与で115分であった⁵⁾(外国人データ)。

注8) 本剤の承認用量は、1日1回2~20単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4~100単位である。



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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害を有する非糖尿病患者

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^{注9)}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⁶⁾(外国人データ)。[7.1、9.2.1 参照]

注9) 本剤の承認用量は、1日1回2~20単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4~100単位である。

血清中インスリン濃度	C _{max} (μU/mL) ^{注10)}	AUC _(0-5h) (μU·min/mL) ^{注10)}	T _{max} (min) ^{注12)}
アピドラ注			
腎機能正常 ^{注14)}	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害 ^{注15)}	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害 ^{注16)}	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8
速効型インスリン			
腎機能正常 ^{注14)}	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害 ^{注15)}	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害 ^{注16)}	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU _{max} (mg/dL) ^{注11, 注13)}	AUC _(0-2h) (mg·h/dL) ^{注11, 注13)}	AUC _(0-5h) (mg·h/dL) ^{注11, 注13)}	T _{max} (min) ^{注12)}
アピドラ注				
腎機能正常 ^{注14)}	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害 ^{注15)}	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3± 51.7	37.5
重度腎機能障害 ^{注16)}	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 ^{注14)}	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害 ^{注15)}	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6± 82.8	90.0
重度腎機能障害 ^{注16)}	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

注10) 幾何平均 (CV%)、注11) 算術平均 (±SD)、注12) 中央値、

注13) 血糖値の換算: mg/dL=mmol/L×18

注14) クレアチニンクリアランス>80mL/min

注15) クレアチニンクリアランス30~50mL/min

注16) クレアチニンクリアランス<30mL/min

16.6.2 小児1型糖尿病患者

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^{注17)}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⁷⁾(外国人データ)。[9.7 参照]

注17) 本剤の承認用量は、1日1回2~20単位を皮下注射する

るが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4～100単位である。

血清中インスリン濃度	C_{max} ($\mu\text{U}/\text{mL}$) ^[注18]	$AUC_{(0,6h)}$ ($\mu\text{U}\cdot\text{min}/\text{mL}$) ^[注18]	T_{max} (min) ^[注20]
	アピドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL) ^[注19, 注21]	$AUC_{(0,2h)}$ (mg·h/dL) ^[注19, 注22]	$AUC_{(0,6h)}$ (mg·h/dL) ^[注20, 注22]	T_{max} (min) ^[注20, 注21]
	アピドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

[注18] 幾何平均 (CV%)、[注19] 算術平均 (±SD)、[注20] 中央値、[注21] 投与後4時間までのデータ、[注22] ベースラインによる補正值

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第3相1型糖尿病試験成績

1型糖尿病試験（1日4回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤群（132例）、インスリン リスプロ群（135例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の非劣性が検証された。

有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差 (信頼区間) ^[注1]
	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)
[注1] 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

副作用の発現率は、本剤群9.1% (12/132例) であり、主な副作用は、重篤な低血糖症3.8% (5/132例)、低血糖昏睡1.5% (2/132例) であった⁸⁾。

17.1.2 国際共同第3相2型糖尿病臨床成績

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

評価項目	アピドラ注 経口血糖降下剤併用		アピドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差 (信頼区間) ^[注3]
	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 ^[注2] [128]	9.02±0.938 [124]	7.76±1.151 ^[注2] [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 ^[注2] [122]	324.7±62.60 [122]	214.2±81.81 ^[注2] [122]	306.2±68.49 [127]	285.7±73.49 [127]	-82.3(-100.1 : -64.5) -77.5(-96.4 : -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)
[注2] 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
[注3] 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

副作用の発現率は、併用療法群6.2% (8/130例) 及び本剤単独療法群7.9% (10/127例) であり、主な副作用は、糖尿病性網膜症が併用療法群2.3% (3/130例)、本剤単独療法群3.9% (5/127例) であった⁹⁾。[7.2 参照]

17.1.3 海外第3相試験

(1) 食直後投与による成績

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

評価項目	アピドラ注（食直前）		アピドラ注（食直後）		速効型インスリン		調整平均の群間差 (信頼区間) ^[注4]
	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)
[注4] 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）

副作用の発現率は、本剤食直前群13.3% (38/286例)、本剤食直後群11.8% (35/296例) であり、主な副作用は、低血糖症が本剤食直前群5.9% (17/286例) 及び本剤食直後群5.7% (17/296例)、低血糖昏睡が本剤食直前群2.8% (8/286例) 及び本剤食直後群3.4% (10/296例) であった¹⁰⁾。[7.1 参照]

(2) 小児における臨床試験成績

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

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差 (信頼区間) ^[注5]
	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)
[注5] 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

副作用の発現率は、本剤群9.0% (25/277例) であり、主な副作用は、低血糖性痙攣6.1% (17/277例) 及び重篤な低血糖症2.2% (6/277例) であった¹¹⁾。[9.7 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を低下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

18.2 血糖降下作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：インスリン グルリジン（遺伝子組換え）

Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

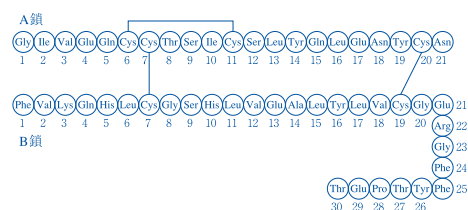
分子式： $C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$

分子量：5822.58

性状：白色の粉末である。

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

化学構造式：



等電点：pH5.12

20. 取扱い上の注意

- 20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
- 20.2 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。
- 20.3 使用開始後4週間を超えたものは使用しないこと。使用時の安定性試験（25℃）に基づく。

22. 包装

3 mL×2本

23. 主要文献

- 1) Herings R.M.C., et al. : Lancet. 1995;345(8959):1195-1198 [API0001]
- 2) 社内資料：日本人成人1型糖尿病患者 単回皮下投与試験（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 3) Becker, R.H., et al. : Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2005;113(5):292-297 [API0002]
- 4) 社内資料：健康成人被験者（投与部位の検討）（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 5) Rave, K., et al. : Diabetes Care. 2006;29(8):1812-1817 [API0004]
- 6) 社内資料：腎機能障害を有する外国人成人非糖尿病被験者 単回皮下投与試験（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 7) Danne, T., et al. : Diabetes Care. 2005;28(9):2100-2108 [API0003]
- 8) 社内資料：1型糖尿病患者対象国内第3相試験（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 9) 社内資料：2型糖尿病患者対象国際共同第3相試験（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 10) 社内資料：1型糖尿病患者対象海外第3相試験（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 11) 社内資料：小児1型糖尿病患者対象海外第3相試験（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 12) 社内資料：薬理試験 血糖降下作用（イヌ）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号