

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

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(遺伝子組換え)
[インスリン グラルギン後続 1]注射液

インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」
インスリン グラルギン BS 注ミリオペン[®]「リリー」
Insulin Glargine BS Injection [Lilly]

剤 形	液剤(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	1 カートリッジ:3 mL 中インスリン グラルギン(遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 1]300 単位含有 1 キット :3 mL 中インスリン グラルギン(遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 1]300 単位含有
一 般 名	和 名:インスリン グラルギン(遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 1](JAN) 洋 名:Insulin Glargine (Genetical Recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 1](JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2014 年 12 月 26 日 薬価基準収載年月日:2015 年 5 月 29 日 販 売 開 始 年 月 日:2015 年 8 月 3 日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元:日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: medical.lilly.com/jp

本 IF は 2025 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

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)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領 2008 以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	14
6. RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 販売名	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 一般名	4	2. 薬理作用	26
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	5	VII. 薬物動態に関する項目	29
5. 化学名(命名法)又は本質	5	1. 血中濃度の推移	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	30
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	31
III. 有効成分に関する項目	6	4. 吸収	31
1. 物理化学的性質	6	5. 分布	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	7. 排泄	32
		8. トランスポーターに関する情報	32
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率	32
1. 剤 形	8	10. 特定の背景を有する患者	32
2. 製剤の組成	9	11. その他	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	1. 警告内容とその理由	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	2. 禁忌内容とその理由	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
9. 溶出性	10	5. 重要な基本的注意とその理由	33
10. 容器・包装	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
11. 別途提供される資材類	11	7. 相互作用	38
12. その他	11	8. 副作用	49
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
		10. 過量投与	51

11. 適用上の注意	51
12. その他の注意	51

IX. 非臨床試験に関する項目 53

1. 薬理試験	53
2. 毒性試験	53

X. 管理的事項に関する項目 55

1. 規制区分	55
2. 有効期間	55
3. 包装状態での貯法	55
4. 取扱い上の注意	55
5. 患者向け資材	55
6. 同一成分・同効薬	55
7. 国際誕生年月日	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日	56
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	56
11. 再審査期間	56
12. 投薬期間制限に関する情報	56
13. 各種コード	56
14. 保険給付上の注意	57

XI. 文献 58

1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	60

XII. 参考資料 61

1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	63

XIII. 備考 65

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	65
2. その他の関連資料	65

略語表

略語	略語内容
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ALBSS	成人低血糖調査
AUC	時間曲線下面積
BMI	体格指数
CL/F	見かけのクリアランス
C _{max}	最高血清中濃度
FAS	最大の解析対象集団
HbA1c	ヘモグロビンA1c
hIGF-1R	ヒトインスリン様成長因子-1受容体
hIR	ヒトインスリン受容体
ITSQ	インスリン治療満足度質問票
MAO	モノアミン酸化酵素
NOAEL	無毒性量
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
SMBG	血糖自己測定
SU	スルホニル尿素
t _{max}	最高血清中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
V/F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インスリン グラルギンは、Neutral Protamine Hagedorn (NPH)などの従来のインスリンと比較して、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者の両患者で、夜間低血糖の発現の低下、空腹時血糖コントロールの改善など高いベネフィットをもたらすことが示されている^{1)~5)}。

インスリン グラルギン(遺伝子組換え)は持効型溶解インスリンアナログ製剤であり、日本ではランタス[®]が 2003 年 10 月に承認された。

インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」／インスリン グラルギン BS 注ミリオペン[®]「リリー」(一般名:インスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1])は、ランタス[®]の有効成分と同じアミノ酸配列を有し、ランタス[®]との同等性／同質性の確認されたバイオ後続品(バイオシミラー)である。

本剤は、米国イーライリリー社で開発され、バイオ後続品の指針「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針(平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号)」及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)、並びに欧州医薬品委員会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)及び米国食品医薬品局(FDA)の助言に準じて行われ、ランタス[®]を標準製剤として、品質特性に関する試験、非臨床試験及び臨床試験(薬物動態及び薬力学並びに有効性／安全性評価)を実施し、同等性／同質性を評価した。

これらの結果を通して、同等性／同質性が示されたことから、本剤はバイオ後続品として 2014 年 12 月に承認を取得、2015 年 8 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、インスリン グラルギン(遺伝子組換え)のバイオ後続品(バイオシミラー)である。
- (2) インスリン療法が適応となる糖尿病に用いる持効型溶解インスリンアナログ製剤である。(「V.1.効能又は効果」の項参照)
- (3) 1 日 1 回(朝食前又は就寝前)の投与で作用がほぼ 24 時間持続し、その血中濃度推移はなめらかで明らかなピークを示さない。(外国人データ、*in vitro* 試験)(「VI.2.薬理作用」、「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- (4) 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験(ABEB 試験)及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験(ABEC 試験)で、ヘモグロビン A1c(HbA1c)のベースラインからの変化量について、本剤のランタス[®]に対する非劣性が示された。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)
- (5) 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) 承認時まで実施された 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験(ABEB 試験)及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験(ABEC 試験)の安全性評価対象症例計 644 例中 43 例(6.7%)に有害事象(臨床検査値異常を含む)が報告された。主なものは、低血糖(12 例:1.9%)、体重増加(11 例:1.7%)、注射部位疼痛(4 例:0.6%)、そう痒症(4 例:0.6%)であった(承認時)。

なお、重大な副作用として、低血糖、ショック、アナフィラキシー、血管神経性浮腫があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 無色澄明な液剤であり、使用時に混和する必要がない。
- (2) カートリッジ及びカートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キットの 2 形態がある。
- (3) インスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1](以下、インスリン グラルギン後続 1)は、中性の pH 領域で低い溶解性を示すように設計されたヒトインスリンアナログである。インスリン グラルギン後続 1 の注射剤である本剤は酸性(約 pH 4)の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると生理的な pH で中和され、等電点で微細な沈殿物を形成する。この沈殿物からインスリン グラルギン後続 1 が緩徐に放出されることから、その血中濃度推移はなめらかで明らかなピークを示さず予測可能であり、作用がほぼ 24 時間持続する。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	患者用注意文書 (「XIII.備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について[平成 27 年 5 月 28 日 保医発 0528 第 1 号](「X.14.保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I.6.RMP の概要」の項参照)
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血糖 過敏症反応(ショックを伴うアナフィラキシー、血管神経性浮腫、そう痒症、発疹等) 注射部位反応	投与過誤(インスリン取り違い) 新生物 抗インスリン グラルギン抗体産生の影響	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 患者用注意文書の作成と提供

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」
インスリン グラルギン BS 注ミリオペン®「リリー」

(2) 洋 名

Insulin Glargine BS Injection [Lilly]

(3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」薬食審査発第 0214 第 1 号(平成 25 年 2 月 14 日)及び「バイオ後続品の一般的名称及び販売名の取扱いについて」事務連絡(平成 25 年 2 月 14 日)に基づき命名

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

インスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1](JAN)

(2) 洋 名(命名法)

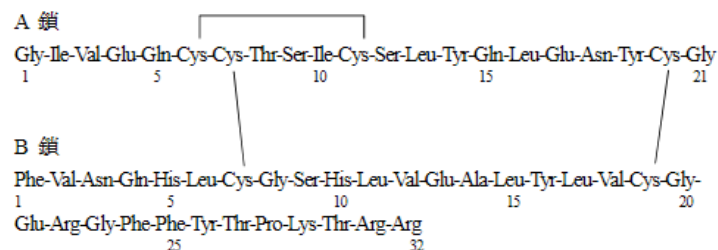
Insulin Glargine (Genetical Recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 1](JAN)
insulin glargine(INN)

(3) ス テ ム

該当しない

3. 構造式又は示性式

構造式: 21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 32 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるペプチドである。



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$

分子量: 6062.89

5. 化学名(命名法)又は本質

和 名: インスリン グラルギン[インスリン グラルギン後続 1](以下、インスリン グラルギン後続 1)は、遺伝子組換えヒトインスリンの類縁体であり、A 鎖 21 番目の Asn 残基が Gly 残基に置換され、B 鎖 C 末端に 2 分子の Arg 残基が付加している。インスリン グラルギン後続 1 は、21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 32 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるペプチドである。

洋 名: Insulin Glargine [Insulin Glargine Biosimilar 1] is an analogue of human insulin, being substituted asparagine residue with glycine residue at 21st of A chain and added two arginine residues at C-terminal of B chain. It is a peptide composed with A chain consisting of 21 amino acid residues and B chain consisting of 32 amino acid residues.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY2963016

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末又は塊である。

(2) 溶解性

水、アセトニトリル及びエタノール(99.5)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

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点: 約 6.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		-10℃	褐色ガラス容器	30 ヲ月	規格内であった。
加速試験		5℃	褐色ガラス容器	6 ヲ月	規格内であった。
苛酷試験	温度	30℃/なりゆき湿度	キャップを固く締めた褐色ガラス容器 (非気密性)	6 ヲ月	類縁物質及び高分子量タンパク質の増加を認めた。
	温度及び湿度	30℃/60% RH	キャップを緩く締めた褐色ガラス容器 (非気密性)	6 ヲ月	類縁物質及び高分子量タンパク質の増加を認めた。
		30℃/90% RH	キャップを緩く締めた褐色ガラス容器 (非気密性)	2 ヲ月	類縁物質及び高分子量タンパク質の増加を認めた。
	光安定性試験	キセノンランプ (120 万 lux・hr 以上 及び 200 W・h/m ² 以上)	ガラス容器 (非包装 又はアルミホイル包装)	—	非包装: 類縁物質及び高分子量タンパク質の増加を認めた。 アルミホイル包装: 変化なし

測定項目: 純度試験、含量等

(2) 強制分解による生成物

類縁物質、高分子量タンパク質

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法: 液体クロマトグラフィー (保持時間)、ペプチドマッピング法、生物活性による。

定量法: 液体クロマトグラフィーによる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

<インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」、インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」>

注射剤

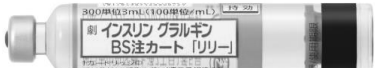
注射剤の区分: 溶液

<インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」>

本剤は、薬液をカートリッジに充填した注射剤で、使い捨てのペン型コンビネーション製品(キット製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観：

製剤	外観
インスリン グラルギン BS 注 カート「リリー」	
インスリン グラルギン BS 注 ミリオペン「リリー」	

各製剤の識別については識別の項を参照

性状：

<インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」、インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」>

無色澄明の液

識別：

調剤時には、取り間違えのないように製剤名やラベルの色等を確認すること。

製剤	ラベルの色	
	カートリッジ	ミリオペン
インスリン グラルギン BS 注「リリー」	うぐいす色	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	インスリン グラルギン BS 注 カート「リリー」	インスリン グラルギン BS 注 ミリオペン「リリー」
pH	3.5～4.5	
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 0.8	
粘度	該当資料なし	
比重	該当資料なし	
安定な pH 域	該当資料なし	

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	インスリン グラルギン BS 注 カート「リリー」	インスリン グラルギン BS 注 ミリオペン「リリー」
有効成分	1 カートリッジ又は 1 キット(3 mL) 中インスリン グラルギン(遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続 1] 300 単位	
添加剤	濃グリセリン	51 mg
	m-クレゾール	8.1 mg
	酸化亜鉛(亜鉛含量として)	90 μ g
	pH 調節剤	適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤 1 mL あたりインスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1] 100 単位を含有する。インスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1] 1 単位は約 36.38 μ g に相当する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質、高分子量タンパク質等

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 温度・湿度・光安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	5°C	無色透明のガラスカートリッジ(一次包装)	24 ヶ月	規格内であった。
	5°C	カートリッジ非交換式ペン型注入器に装填した無色透明のガラスカートリッジ	24 ヶ月	規格内であった。
加速試験	30°C/65% RH	無色透明のガラスカートリッジ(一次包装)	6 ヶ月	類縁物質及び高分子量タンパク質の増加が認められた。
苛酷試験 (光安定性)	なりゆき温度/ キセノンランプ (120 万 lux・hr 以上及び 200 W・h/m ² 以上)	無色透明のガラスカートリッジ(一次包装) (非包装又はアルミホイル包装)	—	非包装:類縁物質及び高分子量タンパク質の増加が認められた。 アルミホイル包装:規格内であった。

測定項目:純度試験、含量等

(2) 使用時安定性

30°C以下で保存するとき、インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」は 28 日まで使用可能と考えられた。

製剤	保存条件	保存形態	保存期間	結果
インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」	30°Cで保存した本剤から 1 日 1 回空打ちを行った 後に既定量の薬液を排出した。	カートリッジ交換式ペン 型注入器に装填したガ ラスカートリッジ(一次 包装)	32 日間	規格内であった。

ミリオペンについては、カートのデータ参照。

測定項目:純度試験、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

- (2) 包装

<インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」>

3 mL×2 カートリッジ

<インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」>

3 mL×2 キット

- (3) 予備容量

該当しない

- (4) 容器の材質

<インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」>

カートリッジ: ガラス

プランジャー: クロロブチルゴム

ゴム栓: ポリイソブレンゴム及び天然ゴム(カートリッジ上側)、ハロブチルゴム(薬液側)

キャップ: アルミニウム

<インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」>

カートリッジ: ガラス

プランジャー: クロロブチルゴム

ゴム栓: ポリイソブレンゴム及び天然ゴム(カートリッジ上側)、ハロブチルゴム(薬液側)

キャップ: アルミニウム

注入器部分: ポリカーボネート、ガラス繊維、アクリロニトリル・ブタンジエン・スチレン(ABS)、ポリエステル、アセタール、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、ステンレス鋼

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

外国人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験(ABEA 試験、「V.5.(2)臨床薬理試験」の項参照)で、薬物動態及び薬力学について本剤とランタス®の同等性／同質性が確認された。海外で実施した臨床薬理試験(健康成人を対象とした I4L-MC-ABEO、I4L-MC-ABEN、I4L-MC-ABEI 及び I4L-MC-ABEM 試験、並びに 1 型糖尿病患者を対象とした I4L-MC-ABEE 試験)で、薬物動態及び薬力学について、本剤とランタス®の同等性／同質性が示された。

日本人を含む 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験(ABEB 試験、「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)では、本剤及びランタス®は、各被験者内で同じ時間に 1 日 1 回皮下投与された。24 及び 52 週時(LOCF)における HbA1c のベースラインからの変化量を指標として、本剤はランタス®に対して非劣性であることが示された。

52 週時まで投与したときの本剤とランタス®の安全性のプロファイル[有害事象(アレルギー関連及び注射部位関連を含む)、重篤な有害事象、低血糖症、臨床検査値、バイタルサイン、抗体反応]についても、明らかな違いは認められなかった。

2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験(I4L-MC-ABEC 試験、「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)において、本剤及びランタス®は、各被験者内で同じ時間に 1 日 1 回皮下投与され、有効性及び安全性について、本剤はランタス®に対して非劣性であることが示された。

以上、本剤の用法及び用量は、外国人健康被験者を対象とした ABEA 試験及び日本人を含む 1 型糖尿病患者を対象とした ABEB 試験、並びに各臨床薬理試験等の結果から、ランタス®と同等性／同質性が示されたことから、ランタス®と同様とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 適用にあたっては本剤の作用時間、1 mL あたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

7.2 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。

7.3 中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。

7.3.1 インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤から本剤に変更する場合

通常初期用量は、前治療のインスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤の 1 日投与量と同単位よりも低用量を目安として投与を開始する。[8.3 参照]

7.3.2 インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤以外の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合

・1 日 1 回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、前治療の中間型又は持続型インスリン製剤の 1 日投与量と同単位を目安として投与を開始する。

・1 日 2 回投与の中間型インスリン製剤から本剤への切り替えに関しては、国内では使用経験がない。

7.4 インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤又は中間型インスリン製剤から本剤への切り替え直後に低血糖を起こすことがあるので、中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は他の糖尿病用薬の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。

7.5 インスリン製剤以外の他の糖尿病用薬から本剤に変更する場合又はインスリン製剤以外の他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合、投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。

7.6 本剤の作用は皮下に注射することにより、明らかなピークを示さず、ほぼ 24 時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。
[18.1 参照]

(解説)

ランタス®の添付文書を参考に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎: 評価資料 ○: 参考資料

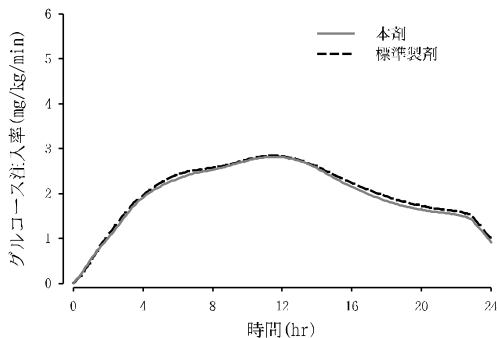
試験番号	試験の相	対象 (日本人/ 外国人)	被験者数*	評価/ 参考	試験の種類	概要
臨床薬理試験						
ABEA	I	健康成人 (外国人)	80 例	◎	無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 生物学的同等性試験 (薬物動態及び薬力学の比較)
ABEO	I	健康成人 (外国人)	91 例	○	無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 生物学的同等性試験 (薬物動態及び薬力学の比較)
ABEN	I	健康成人 (外国人)	40 例	○	無作為化、被験者・評価者盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 生物学的同等性試験 (薬物動態及び薬力学の比較)
ABEI	I	健康成人 (外国人)	16 例	○	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 相対的バイオアベイラビリティ及び薬力学の評価
ABEM	I	健康成人 (外国人)	24 例	○	無作為化、被験者・評価者盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 相対的バイオアベイラビリティ及び薬力学の評価(2 用量)
ABEE	I	1 型 糖尿病患者 (外国人)	20 例	○	無作為化、被験者・評価者盲検、クロスオーバー試験	単回皮下投与 作用持続時間の検討
第 III 相臨床試験						
ABEB	III	1 型 糖尿病患者 (日本人/ 外国人)	536 例 (日本人 100 例)	◎	無作為化、実薬対照非盲検比較試験	食前のインスリン リスプロ併用時の本剤と標準製剤との比較 (ELEMENT-1 試験)
ABEC	III	2 型 糖尿病患者 (外国人)	759 例	○	無作為化、実薬対照二重盲検比較試験	経口血糖降下薬併用時の本剤と標準製剤との比較 (ELEMENT-2 試験)

* 第 I 相臨床試験: 治験薬を 1 回以上投与された例数、第 III 相臨床試験: 割付例数

(2) 臨床薬理試験

＜生物学的同等性試験 (ABEA 試験) : 外国人データ＞^{6),7)}

目的: 本剤と標準製剤 (ランタス[®]) の生物学的同等性 (薬物動態及び薬力学に関する同等性) を検討する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、2 剤 4 期反復クロスオーバー試験																								
対 象	80 例の健康成人 (外国人)																								
試 験 方 法	被験者を 2 つの投与シーケンスに無作為に割り付け、2 剤 4 期反復クロスオーバー法により、24 時間正常血糖クランプ法実施下で、本剤又は標準製剤を空腹時に 0.5 単位/kg 単回皮下投与した。 次の投与期の治験薬投与前に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。																								
評 価 項 目	・薬物動態に関する同等性 0～24 時間の血清中濃度注) - 時間曲線下面積 (AUC₀₋₂₄) 及び最高血清中濃度注) (C_{max}) 注) 血清中濃度として、インスリン濃度 (C ペプチド補正) を用いた。 ・薬力学に関する同等性 最大グルコース注入率及び累積グルコース注入量 ・安全性及び忍容性																								
結 果	＜薬物動態＞ ・「VII 薬物動態に関する項目」の項参照 ＜薬力学＞ ・血糖降下作用 (最大グルコース注入率及び累積グルコース注入量) について、本剤の標準製剤に対する最小二乗幾何平均値の比の 95% 信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。  「本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後のグルコース注入率の推移 (4 期クロスオーバー法)」 本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の最大グルコース注入率及び累積グルコース注入量 (4 期クロスオーバー法: 4 期完了被験者) <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th><th>N 注 1) (n)</th><th>最小二乗 幾何平均値</th><th>最小二乗 幾何平均値の比注 2) (95% 信頼区間)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">最大グルコース 注入率 (mg/kg/min)</td><td>本剤群</td><td>78 (156)</td><td>2.87</td><td rowspan="2">0.99 (0.93, 1.05)</td></tr> <tr> <td>標準製剤群</td><td>78 (156)</td><td>2.89</td></tr> <tr> <td rowspan="2">累積グルコース 注入量 (mg/kg)</td><td>本剤群</td><td>78 (156)</td><td>2590.64</td><td rowspan="2">0.95 (0.90, 1.01)</td></tr> <tr> <td>標準製剤群</td><td>78 (156)</td><td>2723.18</td></tr> </tbody> </table> 注 1) N = 全 4 期完了被験者数、n = パラメータ数 注 2) 本剤群/標準製剤群						N 注 1) (n)	最小二乗 幾何平均値	最小二乗 幾何平均値の比注 2) (95% 信頼区間)	最大グルコース 注入率 (mg/kg/min)	本剤群	78 (156)	2.87	0.99 (0.93, 1.05)	標準製剤群	78 (156)	2.89	累積グルコース 注入量 (mg/kg)	本剤群	78 (156)	2590.64	0.95 (0.90, 1.01)	標準製剤群	78 (156)	2723.18
		N 注 1) (n)	最小二乗 幾何平均値	最小二乗 幾何平均値の比注 2) (95% 信頼区間)																					
最大グルコース 注入率 (mg/kg/min)	本剤群	78 (156)	2.87	0.99 (0.93, 1.05)																					
	標準製剤群	78 (156)	2.89																						
累積グルコース 注入量 (mg/kg)	本剤群	78 (156)	2590.64	0.95 (0.90, 1.01)																					
	標準製剤群	78 (156)	2723.18																						

結 果 (続 き)	<安全性> ・ 被験者全体で多く見られた治験薬(本剤及び標準製剤)との因果関係を否定できない有害事象は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、低血糖症及び頭痛であり、すべて軽度又は中等度であった。 ・ 本剤との因果関係を否定できない有害事象は 80 例中 11 例(13.8%)に 16 件、標準製剤との因果関係を否定できない有害事象は 80 例中 14 例(17.5%)に 16 件発現した。 ・ 本剤の忍容性は良好であり、有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。
----------------	--

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。
注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4~80 単位である。
ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<本剤>

<第 III 相国際共同試験[ABEB (ELEMENT-1) 試験]>^{8),9)}

目的: 成人 1 型糖尿病患者を対象に、食前のインスリン リスプロと併用した際の本剤が標準製剤(ランタス[®])に対して非劣性を示すことを検証する。

試験デザイン	無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間試験
対 象	536 例の成人 1 型糖尿病患者(日本人 100 例) 本剤群: 269 例(日本人 49 例)、標準製剤群: 267 例(日本人 51 例)
主な選択基準	(1) 世界保健機構(WHO)分類の疾患診断基準で 1 型糖尿病と診断された者 (2) 18 歳以上の者 (3) 糖尿病の罹病期間が 1 年以上の者 (4) HbA1c が [§] 11.0%以下の者 (5) 1 年以上強化インスリン療法を受けている者[Visit 1 前の 3 ヶ月以上、基礎インスリンとして NPH*、インスリン グラルギン又はインスリン デテムルを 1 日 1 回投与し、食前インスリンとしてヒトインスリン又はインスリンアナログ製剤(インスリン リスプロ、アスパルト又はグルリジン)を併用している必要があった] (6) 体格指数(BMI) が [§] 35 kg/m ² 以下の者 等
	*NPH: Neutral Protamine Hagedorn

主な除外基準	(1) ランタス®のバイオ後続品を使用したことがある者 (2) 組み入れ時に過度のインスリン抵抗性(インスリン 1 日用量が 1.5 単位/kg 以上)を示した者 (3) 組み入れ前の 6 ヶ月以内に重症低血糖が 2 回以上発現した者 (4) 組み入れ前の 6 ヶ月以内に糖尿病性ケトアシドーシスが 2 回以上発現したか、血糖コントロール不良により入院が必要となる救急外来を 2 回以上受診した者 (5) Visit 1 前の 3 ヶ月以内に経口血糖降下薬を投与された者 (6) Visit 1 前の 3 ヶ月以内に pramlintide*又はインスリン持続皮下注入による治療を受けた者 (7) 全身性の糖質コルチコイド療法を臨床常用量で慢性的(連続して 14 日間を超える)に受けている者(局所、関節内、眼球内、又は吸入剤、及びアジソン病又は副腎皮質酵素欠損症の補充投与を除く)又は Visit 1 前の 4 週間以内にこの治療を受けた者 (8) Visit 1 前の 6 ヶ月以内にインスリン グラルギンの 1 日 2 回投与を受けていた者 等 *日本未承認
試験方法	[試験期間] 投与期 24 週間、継続投与期 28 週間、後観察期 4 週間 [投与量及び投与方法] 本剤又は標準製剤を 1 日 1 回皮下投与した。 本剤又は標準製剤の初回投与量は、試験開始前に投与されていた基礎インスリン(1 日 1 回)と同じ投与量(単位)とし、同じ投与時間に皮下投与した。インスリン リスプロは、試験開始前に投与されていた食前インスリンと同じ投与量(単位)を 1 日 3 回食前に皮下投与した。 低血糖の発現を抑えながら、目標血糖に到達できるように、強化インスリン療法の投与量を調整した。
評価項目	・有効性 主要評価項目: 24 週時(LOCF)における HbA1c のベースラインからの変化量 (LOCF: 投与後のデータが欠測の場合に直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法) 副次的評価項目: 6、12、24、36 及び 52 週時における HbA1c のベースラインからの変化量、HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合、7 ポイント血糖自己測定(SMBG)、血糖値の被験者内の変動、試験終了時の基礎インスリン及びインスリン リスプロの投与量、体重、BMI ・安全性 有害事象、低血糖、臨床検査値(抗体反応を含む)、バイタルサイン ・ヘルスアウトカム インスリン治療満足度質問票(ITSQ)、成人低血糖調査(ALBSS)
結果	<有効性> <u>主要評価項目</u> ・24 週時(LOCF)における HbA1c(最小二乗平均値)は両投与群ともにベースラインから有意に低下した($p<0.001$)。 ・24 週時(LOCF)における HbA1c のベースラインからの変化量の群間差(本剤群-標準製剤群)において、95%信頼区間の上限が非劣性の許容限界 0.4%を下回り、本剤が標準製剤に対して非劣性であることが示された。また、副次的解析により HbA1c のベースラインからの変化量の群間差(本剤群-標準製剤群)の 95%信頼区間の下限が-0.4%の許容限界を上回り、標準製剤の本剤に対する非劣性が示された。 ・試験実施計画書に適合した対象集団(PPS)においても最大の解析対象集団(FAS)と同様の結果が得られた。

結 果
(続 き)

24 週時 (LOCF) の HbA1c のベースラインからの変化量 (FAS)

	ベースライン	24 週時 (LOCF)	
	HbA1c (%)	HbA1c (%)	ベースラインからの変化量 (%)
本剤群 (N=267) 注 1)	7.755±0.066	7.419±0.053	-0.352±0.053
標準製剤群 (N=267) 注 1)	7.788±0.066	7.311±0.054	-0.460±0.054
ベースラインからの変化量の群間差 (95%信頼区間)			0.108 (-0.002, 0.219)

最小二乗平均値±標準誤差

注 1) N = FAS のうち、ベースライン値及びベースライン測定後少なくとも 1 点の測定値が存在する被験者数

副次的評価項目

・52 週時 (LOCF) における HbA1c (最小二乗平均値) は両投与群ともにベースラインから有意に低下し ($p<0.001$)、HbA1c のベースラインからの変化量の群間差において、95%信頼区間の上限が許容限界の 0.3%を下回り、本剤の標準製剤に対する非劣性が示された。また、副次的解析により標準製剤の本剤に対する非劣性が示された (FAS 及び PPS)。

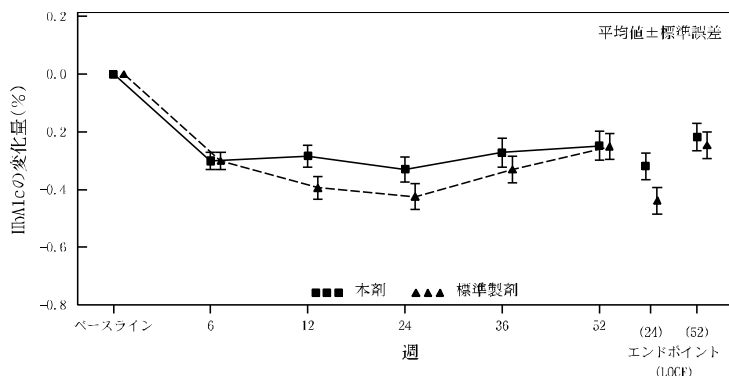
52 週時 (LOCF) の HbA1c のベースラインからの変化量 (FAS)

	ベースライン	52 週時 (LOCF)	
	HbA1c (%)	HbA1c (%)	ベースラインからの変化量 (%)
本剤群 (N=267) 注 1)	7.755±0.066	7.515±0.057	-0.256±0.057
標準製剤群 (N=267) 注 1)	7.788±0.066	7.495±0.058	-0.276±0.058
ベースラインからの変化量の群間差 (95%信頼区間)			0.020 (-0.099, 0.140)

最小二乗平均値±標準誤差

注 1) N = FAS のうち、ベースライン値及びベースライン測定後少なくとも 1 点の測定値が存在する被験者数

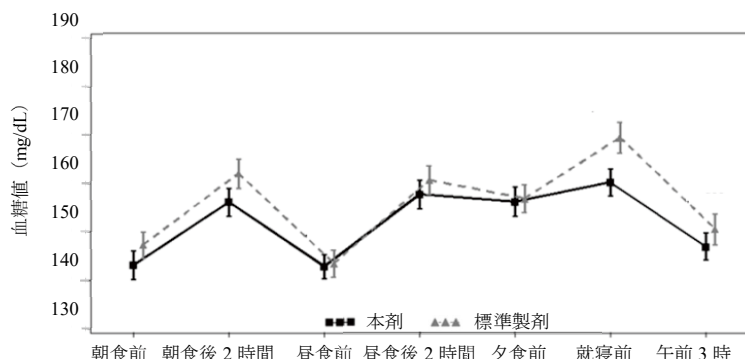
・両投与群ともに、HbA1c (最小二乗平均値) は、6、12、24、36 及び 52 週時でベースラインから統計学的に有意に低下し ($p<0.001$)、各評価時における群間差の 95%信頼区間は許容限界±0.3%の範囲内であった (FAS)。



《HbA1c の変化量の推移》

結 果
(続 き)

- ・24 及び 52 週時(LOCF)に HbA1c の目標に到達した被験者の割合について、両投与群で有意な差は認められなかった(FAS)。
- ・24 及び 52 週時(LOCF)における 1 日 7 ポイントの SMBG による血糖値の推移は、両投与群で臨床的に意味のある差は認められなかった(FAS)。



《52 週における 7 ポイント血糖自己測定値変化》

注) 主要評価項目及び副次的評価項目共に、実施国、投与群、基礎インスリン投与時間(日中、夕方/就寝前)、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデルを用いた。

日本人集団における有効性¹⁰⁾

- ・日本人集団の 24 及び 52 週時(LOCF)における HbA1c(最小二乗平均値)のベースラインからの変化量の群間差の 95%信頼区間は、許容限界 $\pm 0.4\%$ の範囲内であり、全体集団と同様の結果であった(FAS 及び PPS)。

<安全性>

- ・FAS での 52 週間の全投与期間(投与期及び継続投与期)における治験薬(本剤及び標準製剤)との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 268 例中 17 例(6.3%)、標準製剤群で 267 例中 14 例(5.2%)に発現し、発現割合は同様であった。多く見られた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、低血糖症[本剤群 10 例(3.7%)、標準製剤群 9 例(3.4%)]及び注射部位反応[2 例(0.7%)、1 例(0.4%)]であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合に統計学的に有意な群間差は見られなかった。
- ・治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、19 例(本剤群 10 例、標準製剤群 9 例)で発現し、いずれも低血糖症であった。
- ・本剤群と標準製剤群間で抗体が検出された患者の割合は類似しており、投与後の抗体反応の有無と HbA1c、インスリン投与量、低血糖の発生率及び頻度との間には関連がなかった。

日本人集団における安全性¹⁰⁾

- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 49 例中 2 例(4.1%)、標準製剤群で 51 例中 4 例(7.8%)に発現した。全体として、発現割合に明らかな群間差は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、標準製剤群の 3 例で発現した低血糖症であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4~80 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

<参考: 外国第Ⅲ相試験[ABEC(ELEMENT-2)試験]>^{11),12)}

目的: 成人 2 型糖尿病患者を対象に、経口血糖降下薬と併用した際の本剤が標準製剤(ランタス®)に対して非劣性を示すことを検証する。

試験デザイン	無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験(外国で実施)
対 象	759 例の成人 2 型糖尿病患者 本剤群: 379 例、標準製剤群: 380 例
主 な 選 択 基 準	(1) 世界保健機構(WHO)分類の疾患診断基準で 2 型糖尿病と診断された者 (2) 18 歳以上の者 (3) Visit 1 前の 12 週間、一定用量で 2 種類以上の経口血糖降下薬を投与されていた者 (4) インスリン未治療又は既に標準製剤を投与されていた者 (5) インスリン未治療の場合は HbA1c が 7.0%以上 11.0%以下、試験前に標準製剤と併用していた場合は HbA1c が 11.0%以下の者 (6) 体格指数(BMI)が 45 kg/m ² 以下の者 等
主 な 除 外 基 準	(1) 組み入れ前の 90 日以内にランタス®のバイオ後続品を使用したことがある者 (2) 組み入れ時に過度のインスリン抵抗性(インスリン 1 日用量が 1.5 単位/kg 以上)を示した者 (3) 組み入れ前の 6 ヶ月以内に重症低血糖が 2 回以上発現した者 (4) 全身性の糖質コルチコイド療法を臨床常用量で慢性的(連続して 14 日間を超える)に受けている者(局所、関節内、眼球内、又は吸入剤、及びアジソン病又は副腎皮質酵素欠損症の補充投与を除く)又は Visit 1 前の 4 週間以内にこの治療を受けた者 等
試 験 方 法	[試験期間] 投与期 24 週間、後観察期 4 週間 [投与量及び投与方法] 本剤又は標準製剤を 1 日 1 回皮下投与した。 本剤又は標準製剤の初回投与量は、インスリン未治療の被験者では 1 日 10 単位、試験前に標準製剤の投与を受けていた被験者では、試験前に投与されたいた標準製剤と同じ投与量(単位)とした。経口血糖降下薬については、試験前に使用していた薬剤を同じ用量で投与した。 低血糖の発現を抑えながら、目標血糖に到達できるように、被験者主導の用量調整アルゴリズムに従って投与した。
評 価 項 目	・有効性 主要評価項目: 24 週時(LOCF)における HbA1c のベースラインからの変化量 (LOCF: 投与後のデータが欠測の場合に直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法) 副次的評価項目: 4、8、12、16、20 及び 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量、HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合、7 ポイント血糖自己測定(SMBG)、血糖値の被験者内の変動、試験終了時の基礎インスリンの投与量、体重 ・安全性 有害事象、低血糖、臨床検査値、バイタルサイン ・ヘルスアウトカム インスリン治療満足度質問票(ITSQ)、成人低血糖調査(ALBSS)

結 果

<有効性>

主要評価項目

- ・24 週時(LOCF)における HbA1c(最小二乗平均値)は両投与群ともにベースラインから有意に低下した($p<0.001$)。
- ・24 週時(LOCF)における HbA1c のベースラインからの変化量の群間差(本剤群-標準製剤群)において、95%信頼区間の上限が非劣性の許容限界 0.4%を下回り、本剤が標準製剤に対して非劣性であることが示された。また、副次的解析により HbA1c のベースラインからの変化量の群間差(本剤群-標準製剤群)の 95%信頼区間の下限が-0.4%の許容限界を上回り、標準製剤の本剤に対する非劣性が示された。
- ・治験実施計画書に適合した対象集団(PPS)においても最大の解析対象集団(FAS)と同様の結果が得られた。

24 週時(LOCF)の HbA1c のベースラインからの変化量(FAS)

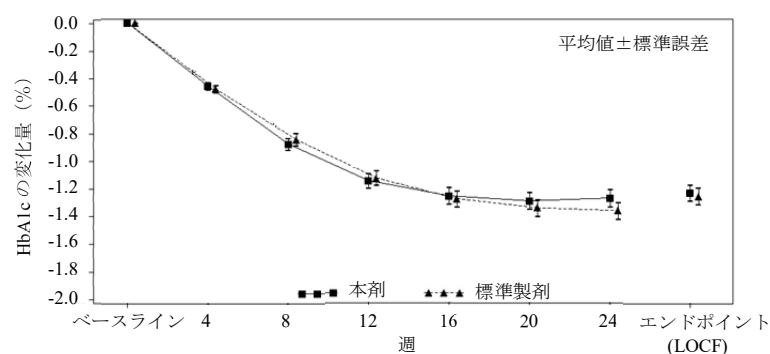
	ベースライン	24 週時(LOCF)	
	HbA1c(%)	HbA1c(%)	ベースラインからの変化量(%)
本剤群(N=369)注 1)	8.350 $\pm$ 0.06	7.044 $\pm$ 0.06	-1.286 $\pm$ 0.06
標準製剤群(N=375)注 1)	8.310 $\pm$ 0.06	6.991 $\pm$ 0.06	-1.338 $\pm$ 0.06
ベースラインからの変化量の群間差(95%信頼区間)			0.052(-0.070, 0.175)

最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差

注 1) N = FAS のうち、ベースライン値及びベースライン測定後少なくとも 1 点の測定値が存在する被験者数

副次的評価項目

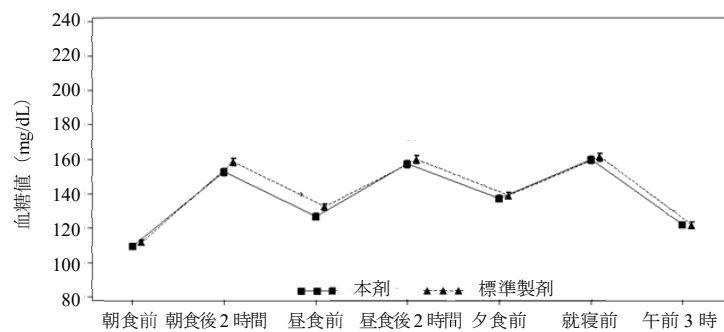
- ・両投与群ともに、HbA1c(最小二乗平均値)は、4、8、12、16、20 及び 24 週時でベースラインから統計学的に有意に低下し($p<0.001$)、各評価時における群間差の 95%信頼区間は許容限界 $\pm$ 0.3%の範囲内であった(FAS)。



《HbA1c の変化量の推移》

- ・24 週時(LOCF)に HbA1c の目標に到達した被験者の割合について、両投与群で有意な差は認められなかった(FAS)。
- ・24 週時(LOCF)における 1 日 7 ポイントの SMBG による血糖値の推移は、両投与群で臨床的に意味のある差は認められなかった(FAS)。

結 果
(続 き)



《24 週における 7 ポイント血糖自己測定値変化》

注) 主要評価項目及び副次的評価項目共に、実施国、投与群、スルホニル尿素(SU)薬の使用の有無、基礎インスリン投与時間(日中、夕方/就寝前)、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデルを用いた。

＜安全性＞

- ・FAS での 24 週間の投与期における治験薬(本剤及び標準製剤)との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 376 例中 26 例(6.9%)、標準製剤群で 380 例中 23 例(6.1%)に発現し、発現割合は同様であった。多く見られた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、体重増加[本剤群 4 例(1.1%)、標準製剤群 4 例(1.1%)]、異常体重増加[6 例(1.6%)、1 例(0.3%)]及び注射部位疼痛[3 例(0.8%)、3 例(0.8%)]であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合に統計学的に有意な群間差は見られなかった。
- ・治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、4 例(本剤群 2 例、標準製剤群 2 例)で発現し、いずれも重症低血糖症であった。
- ・本剤群と標準製剤群間で抗体が検出された患者の割合は類似しており、投与後の抗体反応の有無と HbA1c、インスリン投与量、低血糖の発生率及び頻度との間には明確な関連は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

上記、1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験(ABEB 試験)及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験(ABEC 試験)の両試験において、本剤及び標準製剤は同様の血糖降下作用を示し、長時間持続する基礎インスリンとしての効果が示された。

<ランタス®注>

<国内第Ⅱ/Ⅲ相試験>

① 1型糖尿病試験成績¹³⁾

1 型糖尿病試験(1 日 4 回頻回注射法、就寝前投与、28 週間:速効型インスリン製剤との併用)はランタス®注群:128 例、NPH ヒトインスリン群:130 例を対象に行われた。ランタス®注は NPH ヒトインスリンと比べ HbA1c 値(JDS 値)の変化度において非劣性であることが検証された($p<0.0001$)。また、ランタス®注は NPH ヒトインスリンと比べ FBG 値を有意に低下させた。1 日血糖プロファイルでは、ランタス®注は投与開始時に比べ 28 週時で朝食前、夕食前及び夕食後の血糖値を有意に低下させた。症候性低血糖の発現率は投与期間全体では両群間で差はなかった。夜間低血糖はランタス®注群で発現件数が少ない傾向を示した。有害事象、重症低血糖及び抗体産生において群間に有意差は認められなかった。副作用の発現率は、ランタス®注群 10.1%(14/138 例)であり、主な副作用は、低血糖及び糖尿病性網膜症がそれぞれ 1.4%(2/138 例)であった。

評価項目	ランタス®注				NPH ヒトインスリン				検定 ^{注)}
	n	投与開始時	投与終了時	変化度	n	投与開始時	投与終了時	変化度	
HbA1c (JDS 値)(%)	128	7.71	7.57	-0.15	130	7.84	7.83	-0.00	$P<0.0001$
FBG(mg/dL)	126	176.91	139.21	-37.71	126	169.41	173.76	4.35	$P=0.0003$

注) HbA1c:t-検定、FBG:Wilcoxon 検定

② 2型糖尿病試験成績¹⁴⁾

2 型糖尿病試験(1 日 1 回朝食前投与、28 週間:スルホニルウレア剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤及びビグアナイド剤との併用)はランタス®注群:141 例、NPH ヒトインスリン群:134 例を対象に行われた。ランタス®注は NPH ヒトインスリンと比べ HbA1c 値(JDS 値)の変化度において非劣性であることが検証された($p<0.0001$)。ランタス®注は NPH ヒトインスリンと比べ FPG 及び FBG 値を有意に低下させ、朝食前投与でも翌日の朝食前血糖値を低下させた。食事の時間帯で両群とも症候性低血糖の発現がみられ、11 時から 13 時においてはランタス®注群に比べて NPH 群で多くみられた。症候性低血糖、夜間低血糖及び重症低血糖の発現率に両群間で差は認められなかった($p=0.8056$ 、 $p=0.3363$ 、 $p=0.4985$)。また、因果関係が否定できない有害事象において両薬剤間で差はなかった。副作用の発現率は、ランタス®注群 7.0%(11/158 例)であり、主な副作用は、糖尿病性網膜症が 2.5%(4/158 例)であった。投与 28 週間後に両薬剤群で抗体上昇が一部で認められたが、臨床症状・検査値には関連する所見はなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

<本剤>

<特定使用成績調査>¹⁵⁾

目 的	1型糖尿病及び2型糖尿病を含む日本の糖尿病患者に対し、本剤の長期投与時の安全性プロファイルを日常診療下で検討する。
調 査 方 式	中央登録方式
症 例 数	目標症例数: 1,000例(少なくとも1型糖尿病患者100例以上、2型糖尿病患者500例以上) 登録症例数: 1,385例 安全性・有効性解析対象症例数(1型糖尿病): 141例 安全性・有効性解析対象症例数(2型糖尿病): 1,104例
調 査 期 間	2015年8月～2018年7月
観 察 期 間	本剤投与開始から12ヵ月間、又は12ヵ月以内に投与中止した場合は投与中止までの期間
主な評価項目	安全性 有害事象(特に過敏症反応、注射部位反応、低血糖) 有効性 HbA1c及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量
主 な 結 果	<安全性> 安全性解析対象症例における有害事象発現率は1型糖尿病患者で5.7%(8例)、2型糖尿病患者で8.5%(94例)であった。1型糖尿病患者では2例以上に認められた有害事象はなかった。2型糖尿病患者で高頻度に見られた有害事象はコントロール不良の糖尿病0.7%(8例)、高血圧0.6%(7例)であった。 重篤な有害事象の発現率は1型糖尿病患者で3.5%(5例)、2型糖尿病患者で3.4%(38例)であった。2件の低血糖が本調査の重篤な有害事象として報告され、有害事象の重点項目に該当すると判断された。本剤と関連がある可能性のある重篤な有害事象として低血糖1件(インスリン製剤の投与経験がなかった2型糖尿病患者)、意識変容状態1件(ランタス®から切り替えた2型糖尿病患者)、小脳腫瘍1件(ランタス®から切り替えた1型糖尿病患者)が認められた。 有害事象の重点項目では、注射部位反応として注射部位そう痒感が1件(インスリン製剤の投与経験がなかった2型糖尿病患者)認められ、本剤と関連がある可能性ありと判断された。過敏症反応として、そう痒症が2件(ランタス®から切り替えた2型糖尿病患者)認められ、そのうち1件が本剤と関連がある可能性ありと判断された。また末梢性浮腫が2件(2型糖尿病患者)認められ、そのうちインスリン製剤の投与された経験がなかった患者での1件が本剤と関連がある可能性ありと判断された。重篤な有害事象と判断された低血糖は2例に認められ、その内訳はランタス®から切り替えた1型糖尿病患者1例、インスリン製剤の投与された経験がなかった2型糖尿病患者1例であった。後者の1例について、本剤と関連がある可能性ありと判断された。

主 な 結 果 (続 き)	<有効性> HbA1cのベースラインの平均値(標準偏差)は、1型糖尿病患者で8.4(2.1)%, 2型糖尿病患者で8.7(2.3)%であった。1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者における12ヵ月時点でのベースラインからの変化量の平均値(95%信頼区間)は、それぞれ-0.5%(-0.8, -0.2)、-0.9%(-1.0, -0.7)であった(いずれも$p<0.001$、paired t-検定)。 空腹時血糖値のベースラインの平均値(標準偏差)は、1型糖尿病患者で149.5(77.9) mg/dL、2型糖尿病患者で192.0(107.7) mg/dLであった。1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者における12ヵ月時点でのベースラインからの変化量の平均値(95%信頼区間)は、それぞれ-5.7 mg/dL(-18.0, 6.6)、-42.1 mg/dL(-52.9, -31.4)であった(それぞれ$p=0.356$、$p<0.001$、いずれもpaired t-検定)。
--------------------	---

<ランタス[®]注>

<海外市販後臨床試験(小児 1 型糖尿病)>¹⁶⁾

1～5 歳^{注)}の 1 型糖尿病患者 125 例を対象として行われた臨床試験(NPH ヒトインスリン対照、24 週間投与)において、主要評価項目を低血糖発現率として検討した結果、ランタス[®]注は NPH ヒトインスリンに対し、低血糖発現率に関して非劣性は確認できなかった(非劣性限界値:1.15)。平均 1 日血中グルコース及び HbA1c の変化量は以下のとおりであった。

	1 型糖尿病試験(小児)	
	ランタス [®] 注(n=61)	NPH ヒトインスリン(n=64)
低血糖発現率(件/100 人年)	1.93	1.69
	発現率比[95%CI]:1.18[0.97-1.44]	
平均 1 日血中グルコース変化量 (mmol/L)	-0.2	0.5
HbA1c 変化量(%)	-0.048	0.045

治験薬投与後の有害事象は、ランタス[®]注群 64.5%(40/62 例)、NPH ヒトインスリン群 68.3%(43/63 例)であった。

注)ランタス[®]注群において、評価対象症例は 2 歳以上であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

各種インスリン製剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

インスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1](以下、インスリン グラルギン後続 1)は、中性の pH 領域で低い溶解性を示すように設計されたヒトインスリンアナログである。インスリン グラルギン後続 1 の注射剤である本剤は酸性(約 pH 4)の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると生理的な pH で中和され、等電点で微細な沈殿物を形成する。この沈殿物からインスリン グラルギン後続 1 が緩徐に放出されることから、その血中濃度推移はなめらかで明らかなピークを示さず予測可能であり、作用がほぼ 24 時間持続する。

インスリン グラルギン後続 1 は、インスリン受容体に対してインスリンと同程度の結合親和性を示し、インスリン受容体を介してインスリンと同様の作用を示すと考えられる¹⁷⁾。

インスリン及びインスリン グラルギン後続 1 を含むそのアナログの主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びそのアナログは、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。さらに、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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 受容体結合親和性(*in vitro*)¹⁷⁾

ヒトインスリン受容体アイソフォーム(hIR-A 及び hIR-B)並びにヒトインスリン様成長因子-1 受容体(hIGF-1R)をそれぞれ過剰発現させたヒト胎児腎由来細胞(293HEK 細胞)由来の膜標本を用いて、hIR-A、hIR-B 及び hIGF-1R への結合親和性を検討した結果、インスリン グラルギン後続 1 の結合親和性はインスリン グラルギンと同程度であった。

受容体結合親和性(阻害定数)

試験系	インスリン グラルギン後続 1	インスリン グラルギン	ヒトインスリン
	K _i (nM)*		
hIR-A	0.408±0.012	0.399±0.018	0.234±0.018
hIR-B	0.453±0.028	0.450±0.037	0.293±0.030
hIGF-1R	16.0±0.4	15.5±0.6	78.5±6.2

幾何平均値±標準誤差

*阻害定数(K_i)は、(3-[¹²⁵I]-ヨードチロシル-A14)-インスリン又は[¹²⁵I]-IGF-1 との競合的リガンド試験により求めた。

2) 受容体活性化能 (*in vitro*)

hIR-A 又は hIR-B を過剰発現させた 293HEK 細胞を用いた自己リン酸化アッセイにより、受容体活性化能(自己リン酸化能)を検討した結果、インスリン グラルギン後続 1 の hIR-A 又は hIR-B に対する活性化能はインスリン グラルギンと同程度であった。

試験系	受容体活性化能		
	インスリン グラルギン後続 1	インスリン グラルギン	ヒトインスリン
	EC ₅₀ (nM)*		
hIR-A	3.70±0.20	4.50±0.20	1.86±0.23
hIR-B	2.05±0.07	2.52±0.12	1.50±0.03

幾何平均値±標準誤差

*受容体活性化能は、hIR-A 又は hIR-B のチロシン自己リン酸化を指標とし、ヒトインスリンが示す最大効果の 50% の効果を示す濃度 (EC₅₀) で示した。

3) 細胞分裂促進活性 (*in vitro*)

インスリン及び IGF-1 はそれぞれの受容体を介して DNA 合成及び細胞増殖を促進する可能性があることから、2 種類の細胞株[ヒト骨肉腫細胞 (SAOS-2 細胞) 及びラット肝細胞がん細胞 (H4IIE 細胞)]を用いて、細胞分裂促進活性を検討した結果、2 種類の細胞株のいずれにおいても、インスリン グラルギン後続 1 の細胞分裂促進活性はインスリン グラルギンと同程度であった。

試験系	細胞分裂促進活性		
	インスリン グラルギン後続 1	インスリン グラルギン	ヒトインスリン
	EC ₅₀ (nM)*		
SAOS-2 細胞	0.531±0.034	0.530±0.027	1.47±0.08
H4IIE 細胞	8.97±0.26	8.39±0.36	1.60±0.27

幾何平均値±標準誤差

*細胞分裂促進活性は、SAOS-2 細胞又は H4IIE 細胞における DNA への [³H]-チミジン取り込み量を指標とし、ヒトインスリンが示す最大効果の 50% の効果を示す濃度 (EC₅₀) で示した。

4) 脂質合成能 (*in vitro*)

マウス 3T3-L1 分化脂肪細胞を用いて、*de novo* 脂質合成能(代謝活性化能)を検討した結果、インスリン グラルギン後続 1 の脂質合成能はインスリン グラルギンと同程度であった。

試験系	脂質合成能		
	インスリン グラルギン後続 1	インスリン グラルギン	ヒトインスリン
	EC ₅₀ (nM)*		
<i>de novo</i> 脂質合成能	0.973±0.092	0.874±0.077	0.516±0.078

幾何平均値±標準誤差

*脂質合成能は、マウス 3T3-L1 分化脂肪細胞における放射標識グルコースからトリグリセライドへの ¹⁴C の取り込みを指標とし、ヒトインスリンが示す最大効果の 50% の効果を示す濃度 (EC₅₀) で示した。

5) ラットにおける血糖降下作用 (*in vivo*)

ラットの 1 ヶ月間皮下投与毒性試験において、インスリン グラルギン後続 1 の血糖降下作用はインスリン グラルギンと類似することが示された。

「IX.2.(2)反復投与毒性試験」の項参照

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII.1.血中濃度の推移」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

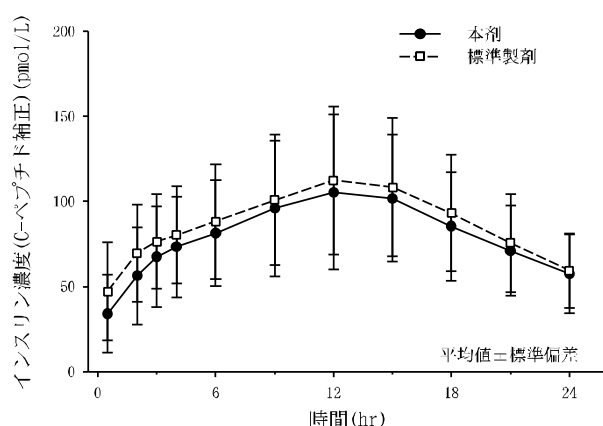
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

<本剤>

1) 血清中インスリン濃度(C-ペプチド補正)

24 時間正常血糖クランプ法実施下で、健康成人に本剤又は標準製剤(ランタス®)0.5 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(C-ペプチド補正)の結果を以下に示す⁶⁾。薬物動態パラメータ(AUC_{0-24} 及び C_{max})について、本剤の標準製剤に対する最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80 ~ 125%の範囲内であり、両剤の同等性が確認された(外国人データ)。(「V.5.(2)臨床薬理試験」の項参照)



«本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の血清中インスリン濃度(C-ペプチド補正)推移(4 期クロスオーバー法)»

本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の薬物動態パラメータ(C-ペプチド補正)
(4 期クロスオーバー法:4 期完了被験者)

	N 注 1) (n)	AUC_{0-24} (pmol·h/L)	$AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L)	C_{max} (pmol/L)	t_{max} 注 2) (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤群	78 (156)	1820 注 3) (40)	2830 注 4) (39)	113 (39)	12.0 (2.0-24.0)	9.83 注 4) (66)
標準製剤群	78 (156)	1980 注 5) (36)	2930 注 6) (41)	119 (34)	12.0 (0.5-21.0)	9.75 注 6) (61)

幾何平均値(CV%)

注 1) N = 全 4 期完了被験者数、n = パラメータ数

注 2) 中央値(範囲)

注 3) n = 154

注 4) n = 149

注 5) n = 155

注 6) n = 152

本剤又は標準製剤 0.5 単位/kg の単回皮下投与後の薬物動態パラメータ
(4 期クロスオーバー法:4 期完了被験者)

		N 注 1)(n)	最小二乗幾何平均値	最小二乗 幾何平均値の比注 2) (90%信頼区間)
AUC ₀₋₂₄ (pmol・h/L)	本剤群	76(152)	1821.86	0.91 (0.87, 0.96)
	標準製剤群	76(152)	2001.37	
C _{max} (pmol/L)	本剤群	78(156)	112.85	0.95 (0.91, 1.00)
	標準製剤群	78(156)	118.54	

注 1) N = 4 期すべてを完了し、かつ全 4 期において評価可能な薬物動態データを有する被験者数、n = パラメータ数

注 2) 本剤群/標準製剤群

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

<ランタス®注>

2) 反復投与

1 型糖尿病患者 15 例に各患者の至適用量(平均 24 単位)を 11 日間、腹部に反復皮下投与したとき、ランタス®注を用いて補正した血清中遊離インスリン濃度推移からランタス®注の蓄積性は認められなかった¹⁸⁾(外国人データ)。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人に本剤 0.5 単位/kg を単回皮下投与したときの血中濃度測定データを収集し、ノンコンパートメント(モーメント)解析により薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)⁶⁾

健康成人に本剤 0.5 単位/kg を単回皮下投与した時の見かけのクリアランス(CL/F)は、78.7 L/hr(46)*であった(全 4 期完了被験者)。

*幾何平均値(CV%)

(5) 分布容積

(外国人データ)⁶⁾

健康成人に本剤 0.5 単位/kg を単回皮下投与した時の終末相における見かけの分布容積(V/F)は、1120 L(57)*であった(全 4 期完了被験者)。

*幾何平均値(CV%)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

- (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

- (6) 血漿蛋白結合率

該当しない

6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

- (2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

- (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当しない

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 低血糖症状を呈している患者[11.1.1 参照]

2.2 本剤の成分又は他のインスリン グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、重篤な低血糖が起きるおそれがあるので、このような患者には本剤の投与を避けること。

「VIII.8.(1)11.1.1 低血糖」の項参照

2.2 本剤の成分又は他のインスリン グラルギン製剤に対する過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が十分考えられるので、このような患者には本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

〈製剤共通〉

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

・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

〈カート〉

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

〈ミリオペン〉

・本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。

8.2 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[9.1.3、11.1.1 参照]

8.3 インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤から本剤への切り替え時には、前治療の 1 日投与量よりも低用量での切り替えを考慮するとともに、切り替え時及びその後しばらくの間は血糖モニタリングを慎重に行う

こと。本剤とインスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤では薬物動態が異なる。インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤から本剤への切り替え時に低血糖の発現が増加した。[7.3.1、11.1.1 参照]

8.4 ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。

8.5 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

8.6 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

8.7 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]

8.8 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所皮膚に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. 1. 2 参照]

- ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

8.9 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。

（解説）

8.2 糖尿病自律神経障害の重症化や低血糖を頻回に起こすことによりアドレナリンやグルカゴンの低血糖に対する反応が低下することがあるので注意が必要である。また、強化インスリン療法を行っている患者では低血糖を認識できる血糖の閾値が変化し、より低い血糖値でしかアドレナリン、グルカゴン等の分泌が起きなくなることがあるので注意が必要である¹⁹⁾。

8.3 インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤からインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤に切り替えた場合、低血糖の発現が増加する傾向が認められるとの報告があったため設定した。インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤から本剤への切り替え時は血糖モニタリングを慎重に行い、患者の状態に合わせて、投与量の調整を行うこと。

8.4 ヒトインスリンに対する獲得抗体を有している患者では、薬の効果発現が遅延したり、インスリンの必要量が増えることがある。また、一般的にインスリン製剤の切り替え時には、一時的に血糖値が不安定になることがある。これらのことより、他のインスリン製剤から本剤に変更した際、インスリンの需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。

8.5 糖尿病網膜症の顕在化又は増悪

網膜症の進行は通常緩やかで数年又はそれ以上の経過で前増殖網膜症あるいは増殖網膜症に進展する例もあるが、わずか数ヵ月で無網膜症が増殖網膜症に進展する例もあるとの報告がある²⁰⁾。網膜症の変動が比較的短期間に起こりやすい状態として、比較的急速に血糖、HbA1c が改善した場合がある。例えば、治

療前 HbA1c が 10 数%、治療開始後 2 ヶ月で血糖が正常化し、HbA1c が数%以上低下したような場合である²⁰⁾。特に前増殖網膜症、増殖網膜症のある患者では HbA1c 改善度からみて 6 ヶ月で 3%(コントロール改善速度:平均血糖値 10~15 mg/dL/月、HbA1c 0.4~0.5%/月)程度が妥当な基準との報告²¹⁾がある。

眼の屈折異常

血糖の変動が、房水中の糖濃度の変動を介して水晶体に影響したり、毛様体筋になんらかの影響を及ぼし、視力の変動や調節力の低下を来す。血糖変動が強い時や糖尿病治療を開始した頃に、日によって見え方が変わるとされている²⁰⁾。

治療後神経障害

長期間血糖コントロールが不良であったり糖尿病患者の血糖値を急激に下げると、下肢の痛みなどの末梢神経の症状が新たに出現したり、糖尿病神経障害を既に有する患者では、更に症状が増悪したりする²²⁾。これらを、治療後神経障害と呼び、痛みやしびれのほかに下痢や便秘、起立性低血圧、下肢浮腫を伴うことがある。この痛みは新しい神経が伸びる時に生じる症状で、2~31 ヶ月(平均 1 年)で軽快するとされている²³⁾。

- 8.6 インスリン製剤には、効果の発現や持続時間の異なるいろいろな種類のものがあることから、他のインスリン製剤と取り違えないように患者に十分指導を行う必要がある。
- 8.7 低血糖を起こすと、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、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生した場合、事故につながるおそれがあるので注意が必要である。
- 8.8、8.9 同一の注射箇所への繰り返し投与により、注射箇所に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り、腫瘍や硬結部位へ投与した場合に、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可能性がある。
- また、血糖コントロールの不良に伴い過度に増量したインスリンを正常な場所に注射したことで低血糖が発現するに至った症例が報告されたことから注意喚起のため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 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]

(解説)

- 9.1.1 手術²⁴⁾、外傷^{24),25)}、感染症²⁶⁾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ので慎重に投与すること。
- 9.1.2 低血糖時の自覚症状として、アドレナリンの放出による不安、空腹、情動不安、発汗、頻脈などの自律神経症状があらわれるが、糖尿病患者では自律神経障害によって自覚症状が消失することがある^{27),28)}。
このような患者では低血糖が発現しても、自覚症状を伴わずに意識障害、複視、痙攣等の中枢神経系低血糖症状を起こすことがあるので注意が必要である。
- 9.1.3 脳下垂体機能不全がある場合は、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有するホルモンの分泌不全、あるいは欠乏のため糖新生が減少し、インスリン感受性も亢進するので、低血糖を生じやすくなる²⁹⁾。したがって、脳下垂体機能不全のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。
コルチゾールは糖新生を促進し、グルカゴン分泌を刺激する³⁰⁾。さらにコルチゾールはグルカゴンやアドレナリンのグリコーゲン分解作用を促進する³⁰⁾。そのため、副腎機能不全時には糖新生、グリコーゲン分解の低下が生じることなどにより、低血糖を生じやすくなる。したがって、副腎機能不全のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。
- 9.1.3 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、栄養素の摂取、吸収障害等により、低血糖を生じやすくなる^{31),32)}。したがって、下痢、嘔吐等の胃腸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。
- 9.1.3 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者では、低血糖を生じやすくなる^{31),32)}。
- 9.1.3 通常、運動は骨格筋のインスリン感受性を増加させる^{33),34)}。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する³³⁾。これに加えて、インスリン治療中の患者では運動により皮下注射部位からのインスリンの吸収が促進されるので、低血糖を生じやすくなる^{33),35)}。したがって、特に激しい筋肉運動を行う場合、インスリンを減量するなど、用量の設定を慎重に行う必要がある。
- 9.1.3 インスリン投与中の患者ではアルコールによる糖新生抑制との相加作用により低血糖が増悪されるおそれがあるので、注意が必要である³⁶⁾。

(2)腎機能障害患者

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 参照]

(解説)

軽度の腎機能障害 (GFR>40 mL/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 15～20 mL/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³⁷⁾。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。

(3)肝機能障害患者

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]

(解説)

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すること、及び低血糖が遷延することがある。したがって、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^{38),39)}。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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に指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

(解説)

母体の血糖コントロールは母体のみでなく、胎児・新生児や児の将来にも影響を及ぼすため、妊娠前・妊娠中の血糖コントロールは厳格に行い、妊娠が可能であることが確認されてから妊娠すること(計画妊娠)が大切である。妊娠時には胎盤でのインスリン拮抗ホルモンの産生やインスリン分解のために、インスリン抵抗性となり、インスリン需要量が増大する。患者個々の状態にあわせた用量の調節が必要である⁴⁰⁾。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは母乳へ移行することが確認されている⁴¹⁾。

(7)小児等

9.7 小児等

定期的に検査を行うなどして投与すること。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加する。

(解説)

ランタス®の添付文書の記載に従った。

(8)高齢者

9.8 高齢者

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

[11.1.1 参照]

(解説)

本剤の1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(ABEB試験)及び2型糖尿病患者を対象とした外国第Ⅲ相試験(ABEC試験)の併合解析において、65歳以上の高齢者と非高齢者(65歳未満)では安全性に有意差は認められなかったが、一般的に高齢者は生理機能が低下しており、高齢者糖尿病の治療にあたっては注意が必要である⁴²⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

(解説)

上記の糖尿病用薬との併用により、本剤による直接インスリン作用に加え、それぞれの薬剤のインスリン分泌促進作用、インスリン抵抗性改善作用、糖質の消化・吸収遅延作用等が相加的に作用する。

- ・ビグアナイド系薬剤: 肝での糖新生の抑制、筋肉でのブドウ糖利用の増大による血糖降下作用⁴³⁾。
- ・スルホニルウレア系薬剤: インスリン分泌促進による血糖降下作用⁴³⁾。
- ・速効型インスリン分泌促進剤: 膵 β 細胞刺激によるインスリン分泌促進による血糖降下作用⁴⁴⁾。
- ・ α -グルコシダーゼ阻害剤: α -グルコシダーゼ阻害による糖吸収遅延に伴う食後高血糖の抑制作用^{45),46)}。
- ・チアゾリジン系薬剤: インスリン感受性の亢進による血糖降下作用^{47),48)}。
- ・DPP-4阻害薬: DPP-4の可逆的・競合的阻害に伴う血中活性型GLP-1濃度上昇及び血中活性型GIP濃度上昇による膵 β 細胞からのグルコース依存性インスリン分泌刺激作用などのインクレチン作用に起因する血糖降下作用。
- ・GLP-1受容体作動薬: GLP-1受容体への直接結合に伴うGLP-1受容体活性化による膵 β 細胞からのグルコース依存性インスリン分泌刺激作用などのインクレチン作用に起因する血糖降下作用。
- ・SGLT2阻害剤: 腎近位尿細管におけるグルコース再吸収を担うSGLT2を選択的に阻害することによる血糖降下作用。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1参照]	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。

(解説)

MAO 阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害することから、本剤との併用により低血糖があらわれるおそれがある。したがって血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である⁴⁹⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等	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]	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。

(解説)

ノルトリプチリンとクロルプロパミドとの併用、及びドキシペピンとトラザミドの併用により低血糖の発現が報告されている⁵⁰⁾。またイミプラミン単独での低血糖の発現も報告されている⁵¹⁾。したがって本剤との併用により、低血糖があらわれるおそれがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	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]	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。

(解説)

サリチル酸誘導体は β 細胞の糖に対する感受性の亢進やインスリン分泌の促進により血糖降下作用を示すことから、本剤との併用により低血糖があらわれるおそれがある⁵²⁾。サリチル酸誘導体を高用量服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	血糖降下作用の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]	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。

（解説）

シクロホスファミドは、インスリン抗体の生成を抑制し、インスリン抗体の結合部位からインスリンを遊離させる作用を有することが示唆されている⁵³⁾。本剤との併用により低血糖があらわれるおそれがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	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]	機序不明

（解説）

機序は不明であるが、クマリン系薬剤はスルホニルウレア系薬剤の肝臓での代謝を阻害することにより、血糖降下作用が増強されると考えられていることから⁵⁴⁾、クマリン系薬剤とスルホニルウレア系薬剤を服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロラムフェニコール	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]	機序不明

（解説）

機序は不明であるが、クロラムフェニコールの酵素阻害により、経口血糖降下剤の半減期が延長し、血糖降下作用も延長されると考えられていることから^{55),56)}、クロラムフェニコールと経口血糖降下剤を服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルファ剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1参照]	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。

（解説）

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おり、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とされている⁵⁷⁾。本剤との併用により低血糖があらわれるおそれがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	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]	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。

（解説）

シベンゾリンやジソピラミドの使用により低血糖を発現したとの報告がある。これらの薬剤は、動物実験においてATP感受性K⁺チャネルをブロックし、インスリン分泌を促進することが認められている^{58),59)}。本剤との併用により低血糖があらわれることがあるので注意が必要である。

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	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]	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。

（解説）

インスリンに対する感受性が増強され、インスリンの血糖降下作用を増強する可能性がある⁶⁰⁾ので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レセルピン	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]	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。

（解説）

ランタス[®]の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

ランタス[®]の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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。

（解説）

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより、血糖値を上昇させる。本剤との併用により高血糖があらわれることがあるので注意が必要である。また、副腎皮質ホルモン剤を減量する際には同時にインスリンを減量しないと低血糖が生じることがあるので、患者の状態を観察しながらインスリンの投与量を調節すること。

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。 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。

（解説）

ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)は、糖質コルチコイドの産生を促進することにより、血糖上昇作用を示す。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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。

（解説）

アドレナリンは、肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制する。また、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させることも考えられており⁶¹⁾、本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グルカゴン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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。

（解説）

グルカゴンは、肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させるため⁶²⁾、本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。	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。

（解説）

甲状腺ホルモンは、肝での糖新生を亢進させる可能性があり⁶³⁾、本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
成長ホルモン ソマトロピン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。

（解説）

成長ホルモンは、末梢組織における糖利用の抑制、肝における糖新生の増加とクリアランスの低下、脂肪分解の促進により⁶⁴⁾、抗インスリン作用を有する。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。	末梢組織でインスリンの作用に拮 抗する。

（解説）

機序は不明であるが、末梢組織でのインスリンの作用に拮抗すると考えられており⁶⁵⁾、本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬	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。	末梢組織でインスリンの作用に拮 抗する。

（解説）

経口避妊薬により、インスリン感受性が低下し、代償的に血漿インスリン濃度が上昇する。プロゲステロンによる高血糖や高インスリン血症等の代謝異常は肝臓や末梢細胞のインスリン受容体の減少や、インスリン親和性の減少が考えられているが^{66),67)}、機序は不明である。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニコチン酸	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。	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。

（解説）

ニコチン酸は末梢でのインスリン感受性を低下させるため、耐糖能を悪化させることが報告されている⁶⁸⁾。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
濃グリセリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

（解説）

濃グリセリンは代謝されて糖になるため、血糖値を上昇させる。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので、糖尿病患者に濃グリセリンを投与する際には血糖値、尿糖や尿アセトンを測定し本剤の用量を調節するなど注意が必要である^{69),70)}。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。

（解説）

イソニアジドは、炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させることが報告されている。本剤を服用中の糖尿病患者にイソニアジドを併用する際には、血糖値を測定しながら本剤を増量するなど注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダナゾール	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。

（解説）

ダナゾールは、血漿インスリンレベルの上昇を伴う軽い耐糖能障害を誘発することがある。耐糖能に影響を与える理由としては、ダナゾールは血清中のグルカゴンを上昇させることが知られている（8倍との報告もある）。また、ダナゾールは末梢又は肝でのインスリンの影響を減少し、インスリン分泌を上昇させることが示唆されている⁷¹⁾。本剤との併用により本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン分泌抑制作用を有する。

（解説）

フェニトインのインスリン分泌抑制作用により、本剤とフェニトインを併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され、高血糖症状があらわれることがあるので注意が必要である⁷²⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブセレリン酢酸塩	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。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明 耐糖能を悪化させることがある。

（解説）

ランタス[®]の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン誘導体	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。	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。

（解説）

ランタス[®]の記載に従った。

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 メスタロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明

（解説）

機序は不明であるが、一部の糖尿病患者は蛋白同化ステロイド剤のみで血糖降下を起こすことがあると報告されている⁷³⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩等	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

（解説）

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは、インスリン、成長ホルモン及びグルカゴン又はうちいずれかの分泌を抑制し、血糖上昇又は血糖降下があらわれることがある⁷⁴⁾。本剤と併用する場合には、血糖値の測定を行うなど注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペンタミジンイセチオン酸塩	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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。

（解説）

ランタス[®]の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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。

（解説）

ランタス[®]の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
炭酸リチウム	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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。

（解説）

ランタス[®]の記載に従った。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロニジン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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。

(解説)

ランタス[®]の記載に従った。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(0.7%)

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には、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持続的に観察すること。[2.1、8.2、8.3、8.7、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(いずれも頻度不明)

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、そう痒感
肝臓		肝機能異常(AST、ALTの上昇等)
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	
注射部位	浮腫、疼痛、そう痒感、硬結	発赤、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポジストロフィ- (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、皮膚アミロイドーシス
その他		ナトリウム貯留、浮腫

(解説)

ランタス®の記載に従った。

◆副作用頻度一覧表等

本剤の承認時までには実施された 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相国際共同試験[ABEB 試験(52 週間投与)]及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験[ABEC 試験(24 週間投与)]の安全性評価対象症例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。なお、本剤群の安全性評価対象症例は、計 644 例(ABEB 試験:日本人 49 例を含む 268 例、ABEC 試験:376 例)であり、43 例(6.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。

承認時までの日本を含む国内外で実施された臨床試験の副作用発現頻度一覧表

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.1)	本剤 (644 例)	標準製剤 (ランタス®) (647 例)
	例数(%)	例数(%)
1 件以上の副作用発現症例	43 (6.7)	37 (5.7)
代謝および栄養障害	18 (2.8)	13 (2.0)
低血糖症	12 (1.9)	11 (1.7)
異常体重増加	6 (0.9)	1 (0.2)
異常体重減少	1 (0.2)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (0.2)
インスリン抵抗性	1 (0.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位 の状態	11 (1.7)	11 (1.7)
注射部位疼痛	4 (0.6)	3 (0.5)
注射部位反応	2 (0.3)	3 (0.5)
末梢性浮腫	1 (0.2)	2 (0.3)
注射部位腫瘍	1 (0.2)	1 (0.2)
注射部位そう痒感	1 (0.2)	1 (0.2)
疲労	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位血腫	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位硬結	1 (0.2)	0 (0.0)
注射部位結節	1 (0.2)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (1.1)	5 (0.8)
そう痒症	4 (0.6)	2 (0.3)
皮膚灼熱感	3 (0.5)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.2)	0 (0.0)
後天性リポジストロフィー	0 (0.0)	1 (0.2)
脂肪肥大症	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.2)
小水疱性皮疹	0 (0.0)	1 (0.2)
皮下結節	1 (0.2)	0 (0.0)
神経系障害	6 (0.9)	5 (0.8)
浮動性めまい	2 (0.3)	3 (0.5)
頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚鈍麻	2 (0.3)	0 (0.0)
手根管症候群	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚異常	1 (0.2)	0 (0.0)
錯感覚	1 (0.2)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	1 (0.2)
臨床検査	6 (0.9)	4 (0.6)
体重増加	5 (0.8)	4 (0.6)
心電図QT延長	1 (0.2)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (0.3)	5 (0.8)
悪心	2 (0.3)	1 (0.2)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.2)
便習慣変化	0 (0.0)	1 (0.2)
便秘	0 (0.0)	1 (0.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	2 (0.3)	1 (0.2)
迷路炎	1 (0.2)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.2)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	1 (0.2)
注射に伴う反応	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.2)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.2)
霧視	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.2)
関節痛	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0 (0.0)
陰部そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.2)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (0.2)
薬物療法変更	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.2)
蒼白	0 (0.0)	1 (0.2)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合してはならない。

14.1.2 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射箇所より2～3 cm 離して注射すること。[8. 8 参照]

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

14.1.4 1 本を複数の患者に使用しないこと。

〈カート〉

14.1.5 本剤は必ず弊社専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。他の注入器を用いて使用してはならない。

〈ミリオペン〉

14.1.6 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖を起こしやすいとの報告がある⁷⁵⁾。

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

(解説)

15.1.1 アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE 阻害剤)はインスリン感受性を高める作用がある^{75),76)}。このような患者に本剤を投与すると、低血糖となる可能性がある。

15.1.2 ピオグリタゾンとインスリン製剤を併用する場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、心不全、体重増加、浮腫の徴候・症状がないか十分観察しながら投与すること。また、症状があらわれた場合には、

ピオグリタゾンの投与中止を検討すること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (系統)	1 群あたりの 動物数	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット (SD)	♂♀ 各 10	1 日 1 回 4 週間	皮下	0、0.3、1、3/2 *	・無毒性量 (NOAEL) : 0.3 mg/kg ・≥ 0.3 mg/kg: 血糖値低下、皮膚/皮下組織及び皮下投与部位の脂肪組織増加 ・≥ 1 mg/kg: 膵島細胞の細胞質・空胞減少 ・3/2 mg/kg: 体重増加促進、摂餌量増加、坐骨神経の軸索変性 ・死亡例及び血糖値低下の重度臨床徴候 1 mg/kg: ♂1 匹
ラット (SD)	♂♀ 各 10	1 日 1 回 4 週間	皮下	0、0.3、1、2	・無毒性量 (NOAEL) : 0.3 mg/kg ・≥ 0.3 mg/kg: 血糖値低下 ・≥ 1 mg/kg: 皮膚/皮下組織及び皮下投与部位の脂肪組織増加(♀)、膵島細胞の細胞質・空胞減少 ・2 mg/kg: 体重増加促進、摂餌量増加、坐骨神経の軸索変性(♀)、皮膚/皮下組織及び皮下投与部位の脂肪組織増加(♂) ・死亡例及び血糖値低下の重度臨床徴候 1 mg/kg: ♀1 匹、2 mg/kg: ♀1 匹

* 投与量 3 mg/kg を 1～11 日に投与し、12～14 日に休薬した後、15 日目に投与量を 2 mg/kg に減量して投与を再開。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験
該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

(6) 局所刺激性試験
該当資料なし

(7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」

インスリン グラルギン BS 注ミリオペン®「リリー」

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分: インスリン グラルギン（遺伝子組換え）[インスリン グラルギン後続 1] 劇薬

2. 有効期間

24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は無色澄明な液剤である。液中に塊が見られた場合は使用しないこと。

20.2 薬剤保存時の注意

〈製剤共通〉

20.2.1 凍結を避け、遮光して 2～8℃で冷蔵保存すること。

20.2.2 使用開始後は、30℃以下で保存し、28 日以内に使用すること。

〈カート〉

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

〈ミリオペン〉

20.2.4 使用開始後は、本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり、くすりのしおり: あり、患者用注意文書: あり

（日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: medical.lilly.com/jp へ掲載）

6. 同一成分・同効薬

先行医薬品名: ランタス®注ソロスター®、ランタス®注カート、ランタス®注 100 単位/mL

7. 国際誕生年月日

2014 年 9 月 9 日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」	2014 年 12 月 26 日	22600AMX01373000	2015 年 5 月 29 日	2015 年 8 月 3 日
インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」	2014 年 12 月 26 日	22600AMX01374000	2015 年 5 月 29 日	2015 年 8 月 3 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」	2492420A1021	2492420A1021	1241099010101	622410901
インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」	2492420G1024	2492420G1024	1241105010101	622411001

14. 保険給付上の注意

- ①本製剤は、インスリン製剤であり、本剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ②インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」については、注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。
- ③本製剤の適用上の注意において、「使用開始時にインスリン製剤のラベルを確認し、本剤と他のインスリン製剤とを取り間違えないようにすること。」と記載され、また、インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」では、「本剤は必ず弊社専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。」と記載されていることから、先行バイオ医薬品から本剤に切り替える場合も含め、使用に当たっては十分留意すること。（平成 27 年 5 月 28 日 保医発 0528 第 1 号）
- ④本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) Pieber TR, et al.: Diabetes Care. 2000; 23(2): 157-162	(10868824)	(GLY30000)
2) Ratner RE, et al.: Diabetes Care. 2000; 23(5): 639-643	(10834423)	(GLY30001)
3) Rosenstock J, et al.: Diabetes Care. 2000; 23(8): 1137-1142	(10937511)	(GLY30002)
4) Yki-Järvinen H, et al.: Diabetes Care. 2000; 23(8): 1130-1136	(10937510)	(GLY30003)
5) Schober E, et al.: Diabetes Care. 2001; 24(11): 2005-2006	(11679478)	(GLY30004)
6) 社内資料: 外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験		
7) Linnebjerg H, et al.: Diabetes Care. 2015; 38(12): 2226-2233	(26307603)	(GLY30210)
8) 社内資料: 1 型糖尿病患者における第 III 相国際共同試験		
9) Blevins TC, et al.: Diabetes Obes Metab. 2015; 17(8): 726-733	(25974640)	(GLY30144)
10) 陣内 秀昭 他: Progress in Medicine. 2015; 35(9): 1497-1506		(GLY30150)
11) 社内資料: 2 型糖尿病患者における外国第 III 相試験		
12) Rosenstock J et al.: Diabetes Obes Metab. 2015; 17(8): 734-741	(25931141)	(GLY30145)
13) 河盛 隆造 他: 臨床医薬. 2003; 19(5): 423-444		(GLY30217)
14) 河盛 隆造 他: 臨床医薬. 2003; 19(5): 445-464		(GLY30218)
15) Shingaki T, et al.: Curr Med Res Opin. 2020; 36(6): 947-958	(32271092)	(GLY30258)
16) Danne, T., et al.: Pediatr. Diabetes. 2013; 14(8): 593-601	(23730996)	(GLY30243)
17) 社内資料: <i>In vitro</i> 受容体結合親和性		
18) Heise, T., et al.: Diabetic Medicine. 2002; 19(6): 490-495	(12060061)	(GLY30259)
19) 最新内科学大系 第 7 巻 糖尿病. 中山書店, 1995: 87-90		(GLY30021)
20) 繁田 幸男 他編: 糖尿病と合併症. 医歯薬出版, 1995: 100-114		(GLY30022)
21) 岸川 秀樹 他: Diabetes Frontier. 1999; 10(2): 207-211		(GLY30023)
22) 小林 哲郎: 臨床糖尿病マニュアル. 2004: 197-213		(GLY30024)
23) 岩本 安彦 他編: 糖尿病 専門医にきく最新の臨床. 中外医学社, 1997: 200-201		(GLY30025)
24) 最新内科学体系 第 7 巻 糖尿病. 中山書店, 1995: 329-336		(GLY30006)
25) 戸塚 康男: 糖尿病の診断と治療. メディカルビュー社, 1997: 212-216		(GLY30007)
26) 泉野 清宏 他: 糖尿病の診断と治療. メディカルビュー社, 1997: 176-181		(GLY30008)
27) ジョスリン糖尿病学. 医学書院エムワイドブリュウ, 1995: 789-790		(GLY30019)
28) 皆川 冬樹: 臨床と研究. 1992; 69(1): 85-89		(GLY30020)
29) 斎藤 史郎 他: 日本臨牀. 1991; 49 (増): 653-658		(GLY30012)
30) ジョスリン糖尿病学. 医学書院エムワイドブリュウ, 1995: 955-956		(GLY30013)
31) 片桐 秀樹: 診断と治療. 1996; 84(9): 1683-1686		(GLY30014)
32) 糖尿病の生活指導ガイドライン. 金原出版, 2000: 139-143		(GLY30015)
33) ジョスリン糖尿病学. 医学書院エムワイドブリュウ, 1995: 451-458		(GLY30016)
34) 山之内 国男: 日本臨牀. 1997; 55(増): 89-93		(GLY30017)
35) 日本糖尿病学会: 糖尿病療養指導の手引き(改訂第 2 版). 南江堂, 2001: 71-78		(HMN14428)

- 36) 日本糖尿病学会: 糖尿病療養指導の手引き(改訂第 2 版). 南江堂, 2001: 208-210 (GLY30018)
- 37) 石川 和夫 他: 臨床透析. 1987; 3(1): 23-26 (GLY30011)
- 38) 兼子 俊男: からだの科学. 1991; 156: 73-75 (GLY30009)
- 39) 糖尿病最新の治療 2004-2006. 南江堂, 2004: 259-262 (GLY30010)
- 40) 松岡 健平 他: 糖尿病のマネージメント(第 3 版). 医学書院, 2001: 188-196 (GLY30060)
- 41) Lois J. Peterson et al.: J Am College of Nutrition. 1989; 8(2): 125-131 (2651503) (GLY30061)
- 42) 井藤 英喜: からだの科学. 増刊, 1992: 102-106 (GLY30059)
- 43) 野中 共平 他: プラクティス. 1998; 15(6): 613-617 (GLY30026)
- 44) Ikenoue T. et al.: Br J Pharmacol. 1997; 120: 137-145 (GLY30027)
- 45) 南條 輝志男 他: Medicina. 1993; 30(8): 1540-1542 (GLY30028)
- 46) 後藤 由夫: Diabetes Frontier. 1992; 3(6): 557-564 (GLY30029)
- 47) 小林 正: 内分泌・糖尿病科. 2000; 10(2): 113-121 (GLY30030)
- 48) 兼子 俊男: 日本臨牀. 1997; 55(増): 142-146 (GLY30031)
- 49) Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons. A Wolters Kluwer Co., 1996: 564
- 50) Bev L. True et al.: Am Psychiatry. 1987; 144(9): 1220-1221 (3631324) (GLY30033)
- 51) R. K. Shrivastava et al.: Biol Psychiatry. 1983; 18(12): 1509-1510 (6661479) (GLY30034)
- 52) Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons. A Wolters Kluwer Co., 1996: 565
- 53) Edward A Hartshorn: Drug Intelligence. 1969, 196-197 (GLY30036)
- 54) 薬物相互作用(第 V 版). 医歯薬出版, 1987: 75-77 (GLY30037)
- 55) 丹野 慶紀: 医薬品研究. 1987; 18(6): 809-821 (GLY30038)
- 56) L. Korsgaard Christensen et al.: Lancet. 1969: 1397-1399 (4188280) (GLY30039)
- 57) R. Arem et al.: Arch Intern Med. 1983; 143: 827-829 (6340631) (GLY30040)
- 58) Hayashi S et al.: Am J Physiol. 1993: C337-C342 (8368263) (GLY30041)
- 59) Gyslaine Bertrand et al.: Eur J Pharmacol. 1992; 214: 159-163 (1516637) (GLY30042)
- 60) Jong Il KIM et al.: Hypertens Res. 2003; 26(4): 307-313 (12733699) (GLY30083)
- 61) Diabetes Nutrition and Metabolism. 1989; 2(1): 81 (GLY30044)
- 62) Edward Brogal et al.: Lancet. 1969: 482-484 (GLY30045)
- 63) 横山 直方: 日本臨牀. 1991; 49(増): 659-664 (GLY30046)
- 64) 斎藤 史郎: 日本臨牀. 1989; 17(11): 2436-2443 (GLY30047)
- 65) M Koffler et al.: Diabetes Nutrition and Metabolism. 1989: 83-84 (GLY30048)
- 66) 糖尿病治療辞典. 医学書院, 1996: 50-51 (GLY30049)
- 67) 苛原 稔 他: 内分泌・糖尿病科. 1995; 1(3): 268-274 (GLY30050)
- 68) ジョスリン糖尿病学. 医学書院エムワイダブリュー, 1995: 311 (GLY30051)
- 69) Barrie J. Hurwitz et al.: Lancet. 1975: 369 (51177) (GLY30052)
- 70) E. Simon Sears: Neurology. 1976; 26: 89-94 (942774) (GLY30053)
- 71) H. Kotzmann, M. et al.: Eur J Clin Invest. 1995; 25: 942-947 (8719935) (GLY30054)
- 72) K.AI-Rubeaan et al.: Diabetes Medicine. 1991; 8: 968-970 (1838051) (GLY30055)
- 73) 医薬品相互作用 第 2 版. 医薬ジャーナル社, 1998: 594-597 (GLY30084)
- 74) Brenda L Koop et al.: Eur J Endocrinol. 1994; 130: 581-586 (8205258) (GLY30057)
- 75) Herings RMC, et al.: Lancet. 1995; 345: 1195-1198 (7739305) (GLY30062)

76) 平田 恭信: 治療学. 1996; 30(8): 889-891

(GLY30063)

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

本剤は、2025 年 2 月 25 日時点で、米国、欧州連合(EU)を含む 85 の国又は地域で承認を取得している。

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

【効能又は効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

【用法及び用量】

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

米国の添付文書(2021 年 7 月)

効能又は効果	BASAGLAR® is a long-acting human insulin analog indicated to improve glycemic control in adults and pediatric patients with type 1 diabetes mellitus and in adults with type 2 diabetes mellitus. <u>Limitations of Use:</u> Not recommended for treating diabetic ketoacidosis.
用法及び用量	Individualize dosage based on metabolic needs, blood glucose monitoring, glycemic control, type of diabetes, prior insulin use. Administer subcutaneously once daily at any time of day, but at the same time every day. Rotate injection sites into the abdominal area, thigh, or deltoid to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Closely monitor glucose when converting to BASAGLAR and during initial weeks thereafter. Do not dilute or mix with any other insulin or solution.

欧州の添付文書(SPC)(2021 年 9 月)

効能又は効果	Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 2 years and above.
用法及び用量	<u>Posology</u> ABASAGLAR contains insulin glargine, an insulin analogue and has a prolonged duration of action. ABASAGLAR should be administered once daily at any time but at the same time each day. The dose regimen (dose and timing) should be individually adjusted. In patients with type 2 diabetes mellitus, ABASAGLAR can also be given together with orally active antidiabetic medicinal products. The potency of this medicinal product is stated in units. These units are exclusive to insulin glargine and are not the same as IU or the units used to express the potency of other insulin analogues. <u>Special populations</u> <i>Elderly population (≥65 years old)</i> In the elderly, progressive deterioration of renal function may lead to a steady decrease in insulin requirements. <i>Renal impairment</i> In patients with renal impairment, insulin requirements may be diminished due to reduced insulin

	metabolism. <i>Hepatic impairment</i> In patients with hepatic impairment, insulin requirements may be diminished due to reduced capacity for gluconeogenesis and reduced insulin metabolism. <i>Paediatric population</i> <i>Adolescents and children aged 2 years and older</i> The safety and efficacy of insulin glargine have been established in adolescents and children aged 2 years and older. The dose regimen (dose and timing) should be individually adjusted. <i>Children below 2 years of age</i> The safety and efficacy of insulin glargine have not been established No data are available. <u><i>Switch from other insulins to ABASAGLAR</i></u> When switching from a treatment regimen with an intermediate or long-acting insulin to a regimen with ABASAGLAR, a change of the dose of the basal insulin may be required and the concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted (dose and timing of additional regular insulins or fast-acting insulin analogues or the dose of oral antidiabetic medicinal products). <u><i>Switch from twice daily NPH insulin to ABASAGLAR</i></u> To reduce the risk of nocturnal and early morning hypoglycaemia, patients who are changing their basal insulin regimen from a twice daily NPH insulin to a once daily regimen with ABASAGLAR should reduce their daily dose of basal insulin by 20–30 % during the first weeks of treatment. <u><i>Switch from insulin glargine 300 units/ml to ABASAGLAR</i></u> ABASAGLAR and Toujeo (insulin glargine 300 units/ml) are not bioequivalent and are not directly interchangeable. To reduce the risk of hypoglycemia, patients who are changing their basal insulin regimen from an insulin regimen with once daily insulin glargine 300 units/ml to a once daily regimen with ABASAGLAR should reduce their dose by approximately 20%. During the first weeks the reduction should, at least partially, be compensated by an increase in mealtime insulin, after this period the regimen should be adjusted individually. Close metabolic monitoring is recommended during the switch and in the initial weeks thereafter. With improved metabolic control and resulting increase in insulin sensitivity a further adjustment in dose regimen may become necessary. Dose adjustment may also be required, for example, if the patient's weight or life-style changes, change of timing of insulin dose or other circumstances arise that increase susceptibility to hypoglycaemia or hyperglycaemia. Patients with high insulin doses because of antibodies to human insulin may experience an improved insulin response with ABASAGLAR. <u><i>Method of administration</i></u> ABASAGLAR is administered subcutaneously. ABASAGLAR should not be administered intravenously. The prolonged duration of action of insulin glargine is dependent on its injection into subcutaneous tissue. Intravenous administration of the usual subcutaneous dose could result in severe hypoglycaemia. There are no clinically relevant differences in serum insulin or glucose levels after abdominal, deltoid or thigh administration of insulin glargine. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. ABASAGLAR must not be mixed with any other insulin or diluted. Mixing or diluting can change its time/action profile and mixing can cause precipitation.
--	---

主な海外での発売状況

商品名 ：含量 国名 (発売年月)	インスリン グラルギン BS 注ミリオペン「リリー」 ：100 単位/mL, 3mL	インスリン グラルギン BS 注カート「リリー」 ：100 単位/mL, 3mL
アメリカ	BASAGLAR (2016.12)	該当しない
カナダ	BASAGLAR (2017.08)	BASAGLAR (2015.12)
イギリス	ABASAGLAR 100 UNITS/ML (2016.09)	ABASAGLAR 100 UNITS/ML (2015.09)
フランス	ABASAGLAR 100 UI/ML (2017.04)	ABASAGLAR 100 UI/ML (2016.01)
ドイツ	ABASAGLAR 100 E/ML (2016.09)	ABASAGLAR 100 E/ML (2015.09)
イタリア	ABASAGLAR (2017.04)	ABASAGLAR (2016.01)
韓国	BASAGLAR KWIPEN 100 UNIT/ML (2017.03)	該当しない
フィリピン	BASAGLAR KWIPEN (2016.11)	該当しない

(2025 年 2 月 25 日現在)

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する情報＞

本邦の添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

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に指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

9.6 授乳婦

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

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA（米国添付文書）では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/× の表記：旧カテゴリー）の表記を終了した。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3(2020年7月)

Category 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.

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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じてインスリンの需要量が変化する。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 7 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of BASAGLAR have been established in pediatric patients (age 6 to 15 years) with type 1 diabetes based on an adequate and well-controlled trial of another insulin glargine product, 100 units/mL, in pediatric patients (age 6 to 15 years) with type 1 diabetes and additional data in adults with type 1 diabetes. The safety and effectiveness of BASAGLAR in pediatric patients younger than 6 years of age with type 1 diabetes and pediatric patients with type 2 diabetes has not been established. In the pediatric clinical trial, pediatric patients (age 6 to 15 years) with type 1 diabetes had a higher incidence of severe symptomatic hypoglycemia compared to the adults in trials with type 1 diabetes.
欧州の SPC (2021 年 9 月)	In general, the safety profile for children and adolescents (≤ 18 years of age) is similar to the safety profile for adults. The adverse reaction reports received from post marketing surveillance included relatively more frequent injection site reactions (injection site pain, injection site reaction) and skin reactions (rash, urticaria) in children and adolescents (≤ 18 years of age) than in adults. Clinical study safety data are not available for children under 2 years.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

- (1) 粉碎
該当しない
- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー株式会社

医療関係者向けウェブサイト: medical.lilly.com/jp

最新の添付文書、取扱説明書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&Aなどを掲載

