

## 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

|   |
|---|
| <p>持効型溶解インスリンアナログ製剤</p> <h1>インスリン グラルギン<sup>®</sup> BS注キット [FFP]</h1> <p>Insulin Glargine BS Injection Kit [FFP]</p> <p>(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2] 注射液)</p> |
|---|

|                   |  |
|-------------------|--|
| 剤形                | 注射剤（液剤）  |
| 製剤の規制区分           | 劇薬、処方箋医薬品<br>注）注意－医師等の処方箋により使用すること   |
| 規格・含量             | 1キット（3mL）中、インスリン グラルギン（遺伝子組み換え）<br>[インスリン グラルギン後続2] 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）<br>[インスリン グラルギン後続2]（JAN）<br>洋名：Insulin Glargine (Genetical Recombination)<br>[Insulin Glargine Biosimilar 2]（JAN）         |
| 製造販売承認年月日         | 製造販売承認年月日：2016年3月28日   |
| 薬価基準収載年月日         | 薬価基準収載年月日：2016年5月25日   |
| 販売開始年月日           | 販売開始年月日：2016年7月15日   |
| 製造販売（輸入）・提携・販売会社名 | 製造販売元：富士フイルム富山化学株式会社<br>プロモーション提携：株式会社三和化学研究所  |
| 医薬情報担当者の連絡先       |  |
| 問い合わせ窓口           | 株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター<br>TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305<br>医療関係者向けウェブサイト<br><a href="https://med.skk-net.com/">https://med.skk-net.com/</a> |

本IFは2023年1月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき作成した。  
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、I Fと略す）が誕生した。

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

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 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

I F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。

I F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I F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、I Fを活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

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  |
| 1. 開発の経緯 .....               | 1         |
| 2. 製品の治療学的特性 .....           | 2         |
| 3. 製品の製剤学的特性 .....           | 2         |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....     | 2         |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....   | 2         |
| 6. RMPの概要 .....              | 3         |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>4</b>  |
| 1. 販売名 .....                 | 4         |
| 2. 一般名 .....                 | 4         |
| 3. 構造式又は示性式 .....            | 4         |
| 4. 分子式及び分子量 .....            | 4         |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 .....        | 5         |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....      | 5         |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>6</b>  |
| 1. 物理化学的性質 .....             | 6         |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....   | 6         |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....      | 7         |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>8</b>  |
| 1. 剤形 .....                  | 8         |
| 2. 製剤の組成 .....               | 8         |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 .....        | 9         |
| 4. 力価 .....                  | 9         |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 .....       | 9         |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 .....     | 9         |
| 7. 調整法及び溶解後の安定性 .....        | 9         |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....   | 9         |
| 9. 溶出性 .....                 | 9         |
| 10. 容器・包装 .....              | 10        |
| 11. 別途提供される資材類 .....         | 10        |
| 12. その他 .....                | 10        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>11</b> |
| 1. 効能又は効果 .....              | 11        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 .....       | 11        |
| 3. 用法及び用量 .....              | 11        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 .....       | 12        |
| 5. 臨床成績 .....                | 12        |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....  | <b>20</b> |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....   | 20        |
| 2. 薬理作用 .....                | 20        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... | <b>22</b> |
| 1. 血中濃度の推移 .....             | 22        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....         | 24        |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....     | 24        |
| 4. 吸収 .....                  | 25        |
| 5. 分布 .....                  | 25        |
| 6. 代謝 .....                  | 25        |

|   |           |
|---|-----------|
| 7. 排泄.....                                | 25        |
| 8. トランスポーターに関する情報.....                    | 25        |
| 9. 透析等による除去率.....                         | 26        |
| 10. 特定の背景を有する患者.....                      | 26        |
| 11. その他.....                              | 26        |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....</b>      | <b>27</b> |
| 1. 警告内容とその理由.....                         | 27        |
| 2. 禁忌内容とその理由.....                         | 27        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....                | 27        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....                | 27        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由.....                     | 27        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....                 | 29        |
| 7. 相互作用.....                              | 31        |
| 8. 副作用.....                               | 33        |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....                      | 36        |
| 10. 過量投与.....                             | 36        |
| 11. 適用上の注意.....                           | 36        |
| 12. その他の注意.....                           | 36        |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目.....</b>               | <b>37</b> |
| 1. 薬理試験.....                              | 37        |
| 2. 毒性試験.....                              | 37        |
| <b>X. 管理的事項に関する項目.....</b>                | <b>39</b> |
| 1. 規制区分.....                              | 39        |
| 2. 有効期間.....                              | 39        |
| 3. 包装状態での貯法.....                          | 39        |
| 4. 取扱い上の注意.....                           | 39        |
| 5. 患者向け資材.....                            | 39        |
| 6. 同一成分・同効薬.....                          | 39        |
| 7. 国際誕生年月日.....                           | 39        |
| 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..... | 39        |
| 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.....    | 39        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....           | 40        |
| 11. 再審査期間.....                            | 40        |
| 12. 投与期間制限に関する情報.....                     | 40        |
| 13. 各種コード.....                            | 40        |
| 14. 保険給付上の注意.....                         | 40        |
| <b>XI. 文献.....</b>                        | <b>41</b> |
| 1. 引用文献.....                              | 41        |
| 2. その他の参考文献.....                          | 41        |
| <b>XII. 参考資料.....</b>                     | <b>42</b> |
| 1. 主な外国での発売状況.....                        | 42        |
| 2. 海外における臨床支援情報.....                      | 42        |
| <b>XIII. 備考.....</b>                      | <b>43</b> |
| 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.....      | 43        |
| 2. その他の関連資料.....                          | 43        |

## 略語表

| 略語                      | 略語内容  |
|-------------------------|---|
| ALT                     | アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)                 |
| AST                     | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)            |
| AUC                     | 血中濃度－時間曲線下面積 (area under the curve)                         |
| AUC <sub>0-30</sub>     | 投与後30時間までの血中濃度－時間曲線下面積                                      |
| AUC <sub>GIR 0-30</sub> | 投与後30時間までのグルコース注入速度－時間曲線下面積                                 |
| C <sub>max</sub>        | 最高血中濃度  |
| CRE                     | クレアチニン (creatinine)   |
| DCCT                    | Diabetes Control and Complication Trial                     |
| DTSQ                    | 糖尿病治療満足度質問表 (diabetes treatment satisfaction questionnaire) |
| GIR <sub>max</sub>      | 最大グルコース注入速度   |
| HbA <sub>1c</sub>       | ヘモグロビンA <sub>1c</sub> (hemoglobin A <sub>1c</sub> )         |
| LOCF                    | Last Observation Carried Forward                            |
| NGSP                    | National Glycohemoglobin Standardization Program            |
| NYHA                    | ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association)                     |
| NZW                     | ニュージーランドホワイト系 (New Zealand white)                           |
| PD                      | 薬力学 (Pharmacodynamics)                                      |
| RMP                     | 医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan)                           |
| S.D.                    | 標準偏差 (standard deviation)                                   |
| t <sub>1/2</sub>        | 消失半減期   |
| T-Bil                   | 総ビリルビン (total bilirubin)                                    |
| T <sub>GIRmax</sub>     | 最大グルコース注入速度到達時間   |
| T <sub>max</sub>        | 最高血中濃度到達時間  |
| UKPDS                   | UK Prospective Diabetes Study                               |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

糖尿病は、インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とした種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群であり、その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。代謝異常の長期間にわたる持続は、糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症などの特有の慢性合併症を来たしやすく、動脈硬化症も促進する。また、代謝異常の程度によって、無症状からケトアシドーシスや昏睡に至る幅広い病態を示す<sup>1)</sup>。

既に発表されている大規模疫学調査である DCCT (Diabetes Control and Complication Trial)<sup>2)3)</sup>及び UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)<sup>4)5)</sup>等によると、血糖コントロールを改善することが、糖尿病の治療の究極的な目標である糖尿病合併症(糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、心血管系障害等)の発症、進展の阻止につながることを実証されている。そのため、糖尿病の治療では、高くなった血糖値を可能な限り正常な状態に近づけることが目標とされている。

インスリン及びインスリンアナログは、末梢、特に骨格筋及び脂肪組織でのグルコースの取込みを促進し、肝臓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。さらに、筋肉でのタンパク質合成を促進し、タンパク質分解を阻害するとともに、脂肪細胞では脂質合成を促進し、脂肪分解を阻害することが知られている。

インスリン グラルギン(遺伝子組換え)は、ドイツヘキスト社(現 Sanofi 社)が、より生理的な基礎インスリン分泌パターンを再現することを目的に、遺伝子組換え技術を用いて製造された持効型ヒトインスリンアナログである。ヒトインスリンの A 鎖 21 番目のアスパラギンをグリシンに置換、B 鎖 C 末端に 2 個のアルギニンを付加することで等電点がヒトインスリンの pH5.4 から pH6.7 に変化し、投与後、皮下の生理的 pH で直ちに沈殿を生成する。皮下での沈殿生成のため、血中への移行が非常に緩やかになることにより、基礎インスリンとしての作用プロファイルを示す。

本邦では、インスリン療法が適応となる糖尿病に対する適用を有しており、2003 年 10 月にランタス<sup>®</sup>が承認された。

インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」(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 2]) (以下、「本剤」)は、本邦のインスリン グラルギン製剤である「ランタス<sup>®</sup>注 100 単位/mL」及び「ランタス<sup>®</sup>注ソロスター」(サノフィ株式会社)を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。

本邦での開発は富士フイルムファーマ株式会社が行った。「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針(薬食審査発第 0304007 号、平成 21 年 3 月 4 日)」に従い、先行バイオ医薬品であるランタス<sup>®</sup>注を対照薬として、品質特性に関する試験、非臨床試験(薬理作用、薬物動態及び毒性)及び臨床試験(薬物動態及び薬力学、並びに有効性/安全性)を実施し、同等性及び同質性が明らかにされたことから、2014 年 10 月、本邦においてランタス<sup>®</sup>注のバイオ後続品として本剤の製造販売承認申請を行い、2016 年 3 月に承認を取得、2016 年 7 月より販売を開始した。

## I. 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。（「VI. 2. 薬理作用」の頁参照）
- (2) 強化インスリン療法施行中の1型糖尿病患者を対象とし、ランタス®注を対照薬とした第Ⅲ相試験において、本剤はランタス®注との有効性の同等性が検証され、同様な投与量にて、同等の血糖コントロールを有することが確認された。また、本剤は追加インスリンと併用投与することで、ランタス®注と同様、長期にわたり安定した血糖コントロールを示すことが期待できるものと考えられた。（「V. 5. 臨床成績」の頁参照）
- (3) 重大な副作用として低血糖、ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。（「VIII. 8. 副作用」の頁参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) ランタス®注のバイオ後続品（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」の頁参照）

#### 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 使用開始後は、遮光して室温保存すること。
- 20.3 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。
- 20.4 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に基づく。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材              | 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材 | 有  | 患者用注意文書：『インスリン グラルギンBS注キット「FFP」を注射される方へ』（「XIII. 2. その他の関連資料」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            | 無  |   |

（2020年5月時点）

### 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」の頁参照）

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない



I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

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】   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・低血糖</li> <li>・過敏症反応（ショック、アナフィラキシー、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、そう痒症、発疹等）</li> <li>・注射部位反応</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与過誤（インスリン製剤取り違い）</li> <li>・新生物</li> <li>・抗インスリン グラルギン抗体産生の影響</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul> |
| 有効性に関する検討事項   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> </ul>   |  |   |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画            |
|-----------------------|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動      |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動      |
| ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査） |
| 有効性に関する調査・試験の計画       |
| ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査） |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画        |
|-----------------|
| 通常 of リスク最小化活動  |
| 追加 of リスク最小化活動  |
| ・患者用注意文書の作成及び提供 |

(2020年5月時点)

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 注キット 「FFP」

(2) 洋名

Insulin Glargine BS Injection Kit 「FFP」

(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 2]（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Insulin Glargine (Genetical Recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 2]（JAN）

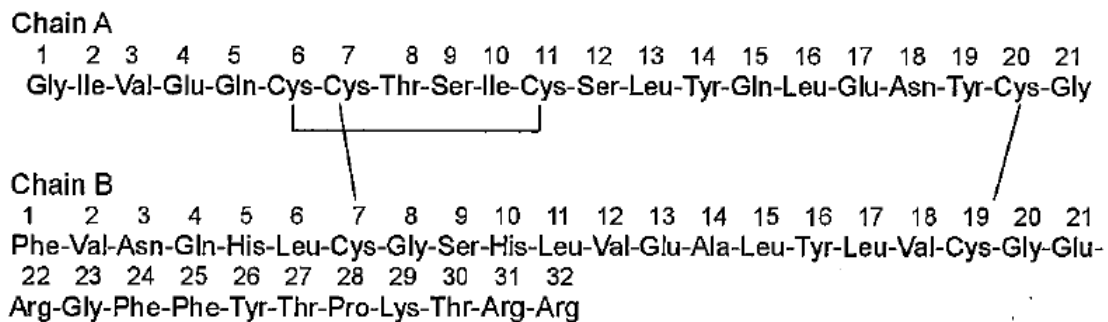
insulin glargine（INN）

(3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>267</sub>H<sub>404</sub>N<sub>72</sub>O<sub>78</sub>S<sub>6</sub>

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（遺伝子組換え）〔インスリン グラルギン後続2〕（以下、「インスリン グラルギン後続2」）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2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。

〔英 名〕

Insulin Glargine (Genetical Recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 2] 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：FFP-112（治験番号）

### 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

0.1mol/L 塩酸試液にやや溶けやすい。

(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 7.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 原薬の安定性

| 試験項目   | 保存条件   | 保存形態                   | 保存期間                             | 結果   |   |
|--------|--|------------------------|----------------------------------|--|---|
| 長期保存試験 | -18℃以下   | ガラス製褐色容器及びポリプロピレン製キャップ | 24ヵ月                             | 類縁物質及び乾燥減量に経時的な増加傾向が認められたが、顕著な変化は認められなかった。                         |   |
| 加速試験   | 5±3℃   |                        | 6ヵ月                              | 類縁物質、高分子量タンパク質及び乾燥減量に経時的な増加傾向が認められた。                               |   |
| 苛酷試験   | 熱  |                        | 25±2℃、60±5%RH                    | 72時間   | 乾燥減量及び高分子量タンパク質の増加及びインスリン グラルギン含量の低下が認められた。     |
|        | 熱  |                        | 40±2℃、75±5%RH                    |  | 類縁物質及び高分子量タンパク質、乾燥減量の増加、インスリン グラルギン含量の低下が認められた。 |
|        | 加湿   | 25±2℃、90%RH            | 乾燥減量の増加及びインスリン グラルギン含量の低下が認められた。 |  |   |
| 光安定性試験 | 積算照度<br>120万lux・hr<br>及び総近紫外放射エネルギー<br>200W・h/m <sup>2</sup> | ガラス製容器                 | —                                | 原薬は光に不安定であった。性状の変化、類縁物質、高分子量タンパク質及び乾燥減量の増加、インスリン グラルギン含量の低下が認められた。 |   |

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質、高分子量タンパク質）、乾燥減量、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 希水酸化ナトリウム試液を加えて pH5.7～6.5 に調整するとき、沈殿を生じ、0.1mol/L 塩酸試液を追加して pH3.5～4.5 に調整するとき、沈殿は溶ける。
- (2) 液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

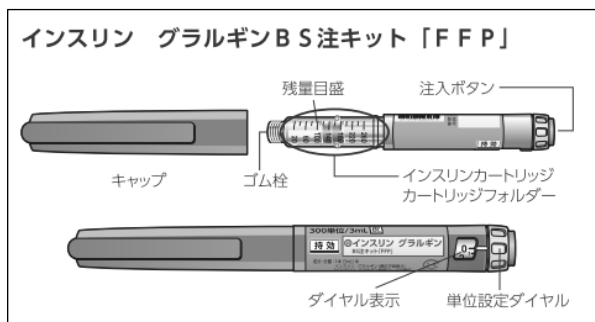
### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（液剤）〔プレフィルドタイプのペン型注入器キット〕

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観



性状

|       |                          |
|-------|--------------------------|
| 性状・剤形 | 無色澄明の液で、濁りや異物を認めない。(注射剤) |
| pH    | 3.80～4.50                |
| 浸透圧比  | 0.70～0.90 (生理食塩液に対する比)   |

#### (3) 識別コード

該当しない

識別カラーコード：薄紫色

#### (4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

#### (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

|      |  |         |
|------|--|---------|
| 有効成分 | 1キット (3mL) 中 インスリン グラルギン (遺伝子組換え)<br>[インスリン グラルギン後続2] 300 単位 |         |
| 添加剤  | <i>m</i> -クレゾール  | 8.1mg   |
|      | 塩化亜鉛   | 187.6μg |
|      | グリセリン  | 60mg    |
|      | 塩酸 (pH 調節剤)  | 適量      |
|      | 水酸化ナトリウム (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

#### IV. 製剤に関する項目

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 4. カ価

本剤 1mL 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2] 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2] 1 単位は約 36.38 $\mu$ 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

| 試験項目         |   | 保存条件   | 保存形態  | 保存期間 | 結果  |
|--------------|---|--|---|------|---|
| 長期保存試験       |   | 5 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C、<br>遮光  | インスリン<br>グラルギン<br>薬液を充填<br>したガラス<br>製カートリ<br>ッジ | 36ヵ月 | 類縁物質、高分子量タンパク質の経時的な増加が認められるものの、その他の試験項目に明確な変化は認められなかった。 |
| 加速試験         |   | 25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C、<br>60 $\pm$ 5%RH、<br>遮光   |   | 6ヵ月  | 類縁物質及び高分子量タンパク質に経時的な増加傾向が認められた。また、定量値は経時的な低下傾向が認められた。   |
| 苛酷<br>試験     | 熱 | 37 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C、<br>60 $\pm$ 5%RH、<br>遮光   |   | 6週間  | 類縁物質及び高分子量タンパク質の経時的な増加が認められた。また、定量値は試験開始時と比較し低下が確認された。  |
| 光安定性試験       |   | 25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C、<br>積算照度120<br>万lux $\cdot$ hr及び<br>総近紫外放射<br>エネルギー<br>200W $\cdot$ h/m <sup>2</sup> |   | —    | 製剤は光に不安定であった。明らかな薬液の変色、類縁物質、高分子量タンパク質の増加及び定量値の低下が認められた。 |
| 使用時安定性<br>試験 |   | 30 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C、<br>65 $\pm$ 5%RH  |   | 31日間 | 品質に影響を及ぼすような顕著な変化は認められなかった。                             |

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質、高分子量タンパク質）、乾燥減量、定量法

##### 7. 調整法及び溶解後の安定性

該当資料なし

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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  
3 mL×2 本

(3) 予備容量  
該当しない

(4) 容器の材質

カートリッジ：ガラス

プランジャーストッパー：ブロモブチルゴム

ラインシール：アルミニウム

ディスク：ポリイソプレン（カートリッジ上側）、ブロモブチルゴム（薬液側）

キャップ：ポリプロピレン

注入器部分：ポリプロピレン、アクリロニトリル・ブタンジエン・スチレン（ABS）樹脂、  
ステンレス鋼、ポリアセタール

ラベル：ポリエチレンテレフタレート

ピロー：ポリプロピレン

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

(解説)

2010年に日本糖尿病学会の糖尿病診断基準に関する調査検討委員会により、糖尿病の分類と診断基準が発表されている<sup>9)</sup>。糖尿病の臨床診断における手順に従って糖尿病の確定診断がなされた患者に対し本剤の適用を検討すること。

糖尿病治療は、食事療法と運動療法が治療の基本である。食事療法と運動療法で効果不十分の場合に糖尿病用薬を使用するが、薬物療法を行う場合でも、適切な食事療法及び運動療法を継続することが必須となる<sup>78)</sup>。

### 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

健康成人を対象とし、血糖降下作用を反映するグルコースクランプ施行下での  $AUC_{GIR\ 0-30}$  を PD マーカーとした臨床薬理試験で本剤と先行バイオ医薬品の血糖降下作用の同等性が確認されたこと、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験において本剤と先行バイオ医薬品の  $HbA_{1c}$  変化量を指標とする有効性評価においても、これと齟齬のない結果が得られていること、インスリンの血糖降下作用の機序は、1型糖尿病及び2型糖尿病において異なることから、本剤は、先行バイオ医薬品の効能又は効果、並びに用法及び用量において、先行バイオ医薬品と同等の有効性を示すと判断された。また、臨床試験成績により、本剤の安全性について、先行バイオ医薬品の安全性プロファイルと比べ、新たに注意すべき点は認められないことから、先行バイオ医薬品投与時と同様に、患者の症状及び検査所見に応じて投与量を増減するなどの適正な使用下において、本剤の安全性は先行バイオ医薬品と同程度に忍容可能であると判断されたことによる。

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、1mL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]

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<br>(日本人/<br>外国人) | 被験者数  | 試験の種類                  | 試験の目的                   | 評価/<br>参考 |
|------------|------|---------------------|-------|------------------------|-------------------------|-----------|
| FFP-112-01 | I    | 日本人健康成人男性           | 81 例  | 無作為化、二重盲検、クロスオーバー、実薬対照 | 薬物動態及び薬力学的作用の同等性、安全性の比較 | ◎         |
| FFP-112-02 | III  | 日本人1型糖尿病患者          | 260 例 | 無作為化、非盲検、並行群間比較、実薬対照   | 有効性の同等性、安全性の比較（長期）      | ◎         |

(2) 臨床薬理試験

健康成人におけるグルコースクランプ試験（国内臨床薬理試験）[FFP-112-01 試験]<sup>9)</sup>

目的：

(主要目的) 本剤を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学的作用について、ランタス注を対照薬として比較検討する。

(副次目的) 本剤及びランタス注を単回皮下投与したときの安全性について検討する。

|       |  |
|-------|--|
| 試験の種類 | 無作為化、二重盲検、2 剤 2 期クロスオーバー比較試験、実薬対照  |
| 対象    | 日本人健康成人男性 81 例   |
| 試験方法  | 本剤及びランタス注をクロスオーバー法にて 0.4 単位/kg を腹部に単回皮下投与し、人工膵臓による 30 時間のグルコースクランプを二重盲検比較試験にて実施した。次の投与期の薬剤投与前に 7~28 日間の休薬期間を設けた。   |
| 評価項目  | <p>(1) 薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与後 30 時間までの血清中インスリン グラルギン濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-30</sub>)</li> <li>最高血清中インスリン グラルギン濃度 (C<sub>max</sub>)</li> </ul> <p>(2) 薬力学</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与後 30 時間までのグルコース注入速度推移曲線下面積 (AUC<sub>GIR 0-30</sub>)</li> </ul> <p>(3) 安全性及び忍容性</p>   |
| 結果    | <p>本試験では、81 例に試験薬が投与された。試験期間中の被験者の中止、脱落はなかった。</p> <p>また、薬力学的作用解析対象集団から除外された 1 例を除く 80 例が薬力学的作用解析対象集団に、試験薬を投与された 81 症例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用された。</p> <p>&lt;薬物動態&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</li> </ul> <p>&lt;薬力学的作用&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</li> </ul> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>本剤投与時に認められた有害事象の発現割合は 9.9% (81 例中 8 例) であり、その内訳は「血中ビリルビン増加」が 8 例 (8 件) であった。ランタス注投与時に認められた有害事象の発現割合は 11.1% (81 例中 9 例) であり、その内訳は「血中ビリルビン増加」が 9 例 (9 件) であった。認められた有害事象の重篤性/程度は、いずれも非重篤/軽度であり、いずれの有害事象も回復した。</p> <p>また、副作用はいずれの製剤でも認められなかった。有害事象として報告されたもの以外の臨床検査、診察・自覚症状、生理学的検査及び 12 誘導心電図については、臨床的に問題となる所見や異常は認められなかった。</p> |

(3) 用量反応探索試験

該当しない

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<本剤>

1 型糖尿病試験成績（国内第Ⅲ相臨床試験）[FFP-112-02 試験] <sup>10)11)</sup>

目的：

(主要目的)

投与開始時から投与 24 週後のヘモグロビン A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 変化量を指標として、本剤がランタス注に対して同等性を示すことを検証する。

(副次目的)

- 1) HbA<sub>1c</sub>、朝食前空腹時血糖値、7 点血糖自己測定値及びインスリン投与量を指標として、本剤とランタス注の有効性を比較する。
- 2) 有害事象及び副作用の発現状況、低血糖の発現状況、抗インスリン グラルギン抗体及び抗インスリン抗体の発現状況並びに臨床検査項目等を指標として、本剤とランタス注の安全性を比較する。
- 3) 糖尿病治療満足度質問表 (DTSQ) のスコアを指標として、本剤とランタス注の糖尿病治療満足度を比較する。

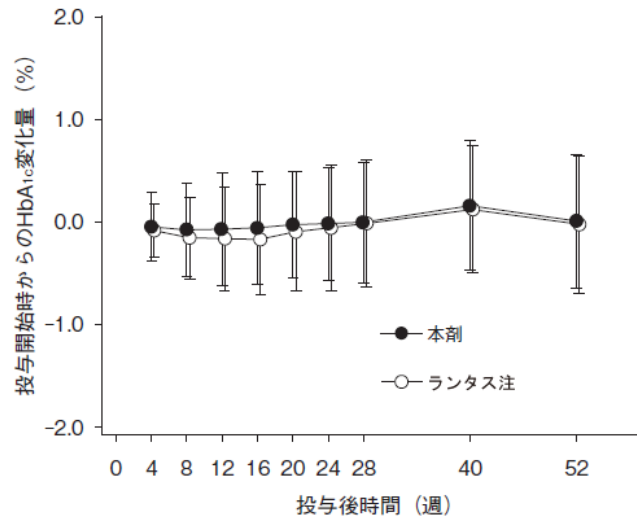
|        |   |
|--------|---|
| 試験の種類  | 多施設共同、非盲検、無作為割付け、実薬対照並行群間比較試験   |
| 対象     | 強化インスリン療法実施中の1型糖尿病患者260例 (本剤群131例、ランタス注群129例)   |
| 主な登録基準 | 本試験では、20 歳以上 80 歳未満の 1 型糖尿病と診断された日本人糖尿病患者で、かつ、HbA <sub>1c</sub> (NGSP) が 9.5%以下の、24 週間以上追加インスリンとしてのノボラピッド注、ヒューマログ注又はアピドラ注の毎食前投与および基礎インスリンとしてランタス注の 1 日 1 回投与を受けている強化インスリン療法実施中の患者を組み入れた。  |
| 主な除外基準 | 以下の基準に該当する患者は本試験から除外した。<br><ol style="list-style-type: none"> <li>1) 同意取得前 12 週間以内にインスリン製剤以外の血糖降下薬を使用した者</li> <li>2) 同意取得前 4 週間以内に全身性副腎皮質ホルモン製剤（局所投与、関節内投与、眼内投与、及び吸入投与を除く）の 14 日以上連続投与を受けた者</li> <li>3) 同意取得時の 1 日の総インスリン投与量が 100 単位を超える者</li> <li>4) 同意取得前 24 週間以内に無自覚性低血糖、重症低血糖、高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスによる入院の既往を複数回有する者</li> <li>5) 過去にインスリン製剤に対する過敏症又はアレルギーが認められた者</li> <li>6) 心筋梗塞、心不全（ニューヨーク心臓協会 [NYHA] 機能分類 ClassⅢ以上）又は不安定狭心症を有する者</li> <li>7) スクリーニング時のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が基準値上限の 2.5 倍以上の者、あるいは総ビリルビン (T-Bil) が 3.0 mg/dL 以上の者</li> <li>8) 腎移植を受けた者又は人工透析を受けている者、あるいはスクリーニング時のクレアチニン (CRE) が 2.0 mg/dL 以上の者</li> <li>9) コントロール困難な高血圧を有する者</li> <li>10) 処置が必要な増殖網膜症又は黄斑症を有する者</li> <li>11) 悪性腫瘍に罹患している者又は過去 5 年以内の悪性腫瘍の既往を有する者</li> <li>12) 異常ヘモグロビン症又は溶血性貧血等の HbA<sub>1c</sub> の測定に影響のある疾患を有している者</li> <li>13) その他、治験責任（分担）医師が本治験の被験者として不適格であると判断した者</li> </ol> |

V. 治療に関する項目

| <p>試験方法</p>    | <p>[投与期間]<br/>前観察期間、主要評価期間：24 週間、長期投与期間：28 週間、後観察期間：2 週間<br/>[投与量及び投与方法]<br/>投与開始時に割付けられた治験薬（本剤又はランタス注）に基礎インスリンを切替えて、52 週間皮下投与を行った。投与開始時の基礎インスリン及び追加インスリンの用法及び用量は、原則として投与開始前日と同一とした。</p>  |           |            |              |                       |             |                       |             |           |           |            |              |                       |                |           |           |            |              |
|----------------|---|-----------|------------|--------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------|-----------|------------|--------------|-----------------------|----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| <p>評価項目</p>    | <p>・主要評価項目<br/>[主要評価期間の評価項目]<br/>&lt;有効性&gt;<br/>投与開始時から投与 24 週間後までの HbA<sub>1c</sub> 変化量<br/>・副次評価項目<br/>[主要評価期間・長期投与期間の評価項目]<br/>&lt;有効性&gt;<br/>1) HbA<sub>1c</sub> の推移及び HbA<sub>1c</sub> 変化量（投与開始時から投与 24 週間後までの変化量を除く）<br/>2) 朝食前空腹時血糖値の推移及び朝食前空腹時血糖値の変化量<br/>3) HbA<sub>1c</sub> が「血糖コントロールの指標と評価」の「優」又は「良」に到達した被験者の割合<br/>4) 7 点血糖自己測定値の推移<br/>5) 1 日あたりの基礎インスリン投与量、追加インスリン投与量及び総インスリン投与量の推移<br/>&lt;安全性&gt;<br/>1) 有害事象及び副作用の発現状況<br/>2) 低血糖の発現状況<br/>3) 抗インスリン グラルギン抗体及び抗インスリン抗体の発現状況<br/>4) 臨床検査、生理学的検査、12 誘導心電図、眼底検査、体重</p>   |           |            |              |                       |             |                       |             |           |           |            |              |                       |                |           |           |            |              |
| <p>結果</p>      | <p>[主要評価項目]<br/>本主要評価項目として、投与開始時から投与 24 週間後までの HbA<sub>1c</sub> 変化量を評価した。投与開始時から投与 24 週間後（LOCF：Last Observation Carried Forward）までの HbA<sub>1c</sub> 変化量（平均値±標準偏差）は本剤投与群で-0.01±0.54%、及びランタス注投与群で-0.05±0.62%であった。投与開始時から投与 24 週間後（LOCF）までの HbA<sub>1c</sub> 変化量について、本剤投与群のランタス注投与群に対する調整済み平均の差の推定値（95%信頼区間）は 0.03%（-0.10, 0.17）であり、95%信頼区間が同等性の判定基準である-0.45～0.45%の範囲内であったことから、本剤がランタス注に対して同等性を示すことが検証された。</p> <p style="text-align: center;"><b>表V-1：投与 24 週時における HbA<sub>1c</sub> の投与開始時からの変化量</b><br/>(FFP-112-02 試験：FAS、LOCF)</p> <table border="1" data-bbox="391 1619 1393 1906"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与開始時</th> <th>投与 24 週時</th> <th>変化量</th> <th>変化量の最小二乗平均*</th> <th>最小二乗平均の群間差 [95%信頼区間]*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群 (n=131)</td> <td>7.77±0.88</td> <td>7.76±0.89</td> <td>-0.01±0.54</td> <td>-0.01 (0.05)</td> <td rowspan="2">0.03<br/>[-0.10, 0.17]</td> </tr> <tr> <td>ランタス注群 (n=129)</td> <td>7.77±0.83</td> <td>7.72±0.87</td> <td>-0.05±0.62</td> <td>-0.05 (0.05)</td> </tr> </tbody> </table> <p>単位：%、算術平均値±標準偏差、最小二乗平均（標準誤差）<br/>*：投与群及び投与開始時の値を説明変数とした共分散分析モデル</p> |           | 投与開始時      | 投与 24 週時     | 変化量                   | 変化量の最小二乗平均* | 最小二乗平均の群間差 [95%信頼区間]* | 本剤群 (n=131) | 7.77±0.88 | 7.76±0.89 | -0.01±0.54 | -0.01 (0.05) | 0.03<br>[-0.10, 0.17] | ランタス注群 (n=129) | 7.77±0.83 | 7.72±0.87 | -0.05±0.62 | -0.05 (0.05) |
|                | 投与開始時   | 投与 24 週時  | 変化量        | 変化量の最小二乗平均*  | 最小二乗平均の群間差 [95%信頼区間]* |             |                       |             |           |           |            |              |                       |                |           |           |            |              |
| 本剤群 (n=131)    | 7.77±0.88   | 7.76±0.89 | -0.01±0.54 | -0.01 (0.05) | 0.03<br>[-0.10, 0.17] |             |                       |             |           |           |            |              |                       |                |           |           |            |              |
| ランタス注群 (n=129) | 7.77±0.83   | 7.72±0.87 | -0.05±0.62 | -0.05 (0.05) |                       |             |                       |             |           |           |            |              |                       |                |           |           |            |              |

〔副次評価項目〕

投与開始時から投与 52 週後までの HbA<sub>1c</sub> 変化量について、HbA<sub>1c</sub> 変化量（平均値±標準偏差）は、本剤投与群で 0.01±0.64%、及びランタス注投与群で 0.01±0.76%であった。投与開始時から投与 52 週後（LOCF）までの HbA<sub>1c</sub> 変化量について、本剤投与群のランタス注投与群に対する調整済み平均の差の推定値（95%信頼区間）は 0.01% (-0.16, 0.17) であり、同等性の判定基準である-0.45~0.45%の範囲内であった。



図V-1：投与開始時から投与 52 週までの HbA<sub>1c</sub> 変化量の推移  
(算術平均値±標準偏差：FAS)

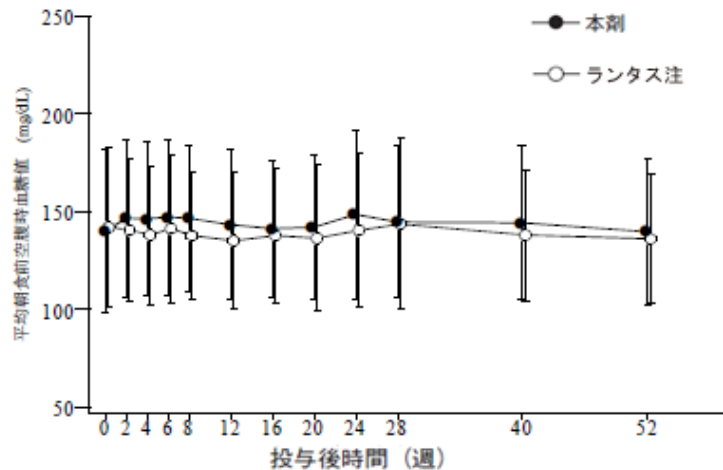
朝食前空腹時血糖値の推移及び変化量、HbA<sub>1c</sub> が「血糖コントロールの指標と評価」の「優」又は「良」に到達する被験者の割合、7点血糖自己測定値の推移、1日あたりの基礎インスリン指示投与量、追加インスリン指示投与量及び総インスリン指示投与量の推移及び DTSQ の評価について、本剤投与群とランタス注投与群で大きな違いはなかった。

表V-2：副次評価項目の解析結果 (FAS)

| 評価項目                       | 測定時期                    | 本剤<br>(n=131) | ランタス注<br>(n=129) |
|----------------------------|-------------------------|---------------|------------------|
| 朝食前空腹時<br>血糖<br>(mg/dL)    | 投与前                     | 139.68±41.42  | 141.61±40.51     |
|                            | 投与24週時 <sup>*1</sup>    | 148.17±43.70  | 140.21±39.51     |
|                            | 投与52週時 <sup>*2</sup>    | 139.26±37.56  | 135.80±33.35     |
| 基礎インスリン<br>指示投与量<br>(単位/日) | 投与開始時~2週後 <sup>*3</sup> | 14.6±6.7      | 13.6±6.2         |
|                            | 投与20~24週後 <sup>*4</sup> | 15.4±7.4      | 14.0±6.3         |
|                            | 投与40~52週後 <sup>*5</sup> | 15.9±7.8      | 14.3±6.8         |
| 追加インスリン<br>指示投与量<br>(単位/日) | 投与開始時~2週後 <sup>*3</sup> | 24.8±10.7     | 25.4±11.0        |
|                            | 投与20~24週後 <sup>*4</sup> | 24.5±10.1     | 24.7±10.9        |
|                            | 投与40~52週後 <sup>*5</sup> | 25.1±10.1     | 25.2±11.0        |
| 総インスリン<br>指示投与量<br>(単位/日)  | 投与開始時~2週後 <sup>*3</sup> | 39.4±15.4     | 38.9±15.4        |
|                            | 投与20~24週後 <sup>*4</sup> | 39.9±15.5     | 38.6±15.1        |
|                            | 投与40~52週後 <sup>*5</sup> | 41.0±15.8     | 39.5±15.5        |

(Mean±S.D.)

- \*1 : 投与 24 週時の朝食前空腹血糖 (本剤群 : n=128、ランタス注群 : n=124)
- \*2 : 投与 52 週時の朝食前空腹血糖 (本剤群 : n=127、ランタス注群 : n=123)
- \*3 : 投与開始時に直近の血糖コントロールに基づき治験担当医師が指示した投与量
- \*4 : 投与 20 週時に直近の血糖コントロールに基づき治験担当医師が指示した投与量 (ランタス注 : n=128)
- \*5 : 投与 40 週時に直近の血糖コントロールに基づき治験担当医師が指示した投与量 (本剤 : n=128、ランタス注 : n=124)



図V-2 : 投与開始時から投与 52 週までの 平均朝食前空腹時血糖値の推移 (算術平均値±標準偏差 : FAS)

[安全性]

52 週間の全投与期間における治験薬 (本剤及びランタス注) との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は本剤投与群で 72.5% (95 例 270 件)、ランタス注投与群で 67.4% (87 例 239 件) であった。副作用の発現割合は本剤投与群で 7.6% (10 例 14 件)、ランタス注投与群で 7.0% (9 例 12 件) であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

死亡を除く重篤な有害事象の発現割合は本剤投与群では 9.2% (12 例 12 件)、ランタス注投与群では 5.4% (7 例 7 件) であった。死亡を除く重篤な副作用の発現割合は本剤投与群では 0.8% (1 例 1 件)、ランタス注投与群では 2.3% (3 例 3 件) であった。重篤な副作用はいずれも低血糖であり、いずれも回復した。重要な有害事象 (治験薬の処置が中止、休薬、増量、減量のいずれかであった事象) の発現割合は本剤投与群では 2.3% (3 例 3 件)、ランタス注投与群では 1.6% (2 例 2 件) であった。重要な副作用は認められなかった。治験薬中止に至った有害事象は本剤投与群では認められず、ランタス注投与群での発現割合は 0.8% (1 例 1 件) であった。治験薬中止に至った副作用は認められなかった。

有害事象、副作用、死亡を除く重篤な有害事象、死亡を除く重篤な副作用、重要な有害事象及び治験薬中止に至った有害事象の発現割合について、群間に差は認められなかった。

全ての低血糖、重症低血糖、夜間低血糖、症候性低血糖及び無症候性低血糖の発現時期について、治験期間を通して特に発現割合が高い時期はなく、両群で類似していた。発現時間帯別の発現割合について、両群とも就寝中の低血糖の発現が低い傾向が認められた。また、いずれの時間帯でも、低血糖の発現割合は両群で類似していた。

V. 治療に関する項目

| 表V-3 : 低血糖の発現状況 (52週間、FAS) |            |      |               |      |
|----------------------------|------------|------|---------------|------|
|                            | 本剤 (n=131) |      | ランタス注 (n=129) |      |
| 低血糖の分類                     | 発現例数(%)    | 発現件数 | 発現例数(%)       | 発現件数 |
| 全ての低血糖                     | 124(94.7)  | 5763 | 116(89.9)     | 4708 |
| 重症低血糖                      | 5(3.8)     | 5    | 3(2.3)        | 3    |
| 夜間低血糖                      | 48(36.6)   | 184  | 51(39.5)      | 325  |
| 症候性低血糖                     | 116(88.5)  | 4541 | 113(87.6)     | 3933 |
| 無症候性低血糖                    | 77(58.8)   | 1222 | 70(54.3)      | 770  |

本剤群とランタス注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 HbA<sub>1c</sub> 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。  
このほか、臨床検査、生理学的検査、12誘導心電図および眼底検査について、試験期間を通して両群間で臨床的に問題となる所見や異常は認められなかった。  
本剤の安全性が確認され、忍容性も良好であった。本剤及びランタス注の安全性プロファイルは類似しており、新たな安全性に関する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。

<ランタス注>

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

① 1型糖尿病試験成績<sup>12)</sup>

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HbA<sub>1c</sub>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かった。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、低血糖症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 <sup>注)</sup> |
|-----------------------------|-------|--------|--------|--------|------------|--------|--------|-------|------------------|
|                             | 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   |                  |
| HbA <sub>1c</sub> (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) HbA<sub>1c</sub>: t検定、FBG: Wilcoxon 検定



② 2型糖尿病試験成績<sup>13)</sup>

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、 $\alpha$ -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HbA<sub>1c</sub>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ヒトインスリン群で多くみられた。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

<ランタス注>

海外市販後臨床試験（小児1型糖尿病）<sup>14)</sup>

1～5歳<sup>3)</sup>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HbA<sub>1c</sub>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%信頼区間]: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              |
| HbA <sub>1c</sub> 変化量(%) | -0.048                         | 0.045            |

有害事象の発現率は、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

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 各種インスリン製剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）[インスリン グラルギン後続2] 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（遺伝子組換え）[インスリン グラルギン後続2] の注射剤である本剤は酸性（約 pH4）の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると中和され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（遺伝子組換え）[インスリン グラルギン後続2] 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。

*In vitro* におけるインスリン受容体及び IGF-1 受容体に対する結合親和性は、インスリン グラルギン（遺伝子組換え）と同程度であった<sup>15)</sup>。

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2] 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<sup>15)</sup>。

インスリン及びインスリン グラルギン（遺伝子組換え）[インスリン グラルギン後続2] 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) インスリン受容体 (hIR) への結合能 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

インスリン受容体結合能をヒト肝がん由来細胞株である HepG2 細胞を用いて [<sup>125</sup>I]-インスリンに対する放射性リガンド結合試験によって評価した結果、本剤、先行バイオ医薬品（海外承認品）及び先行バイオ医薬品（本邦承認品）の 50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) は、それぞれ 0.26~0.33nM (n=3)、0.25~0.35nM 及び 0.25~0.39nM (n=12) となり、三者で類似の結合能を示した。

##### 2) IGF-1 受容体への結合能 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

Biacore 法によって IGF-1 受容体に対する結合能を評価した結果、本剤、先行バイオ医薬品（海外承認品）及び先行バイオ医薬品（本邦承認品）の平衡解離定数（以下、「K<sub>D</sub>」）は、それぞれ 0.26~0.30μM (n=3)、0.26~0.41μM 及び 0.26~0.38μM (n=12) となり、三者で類似の結合能を示した。

##### 3) グルコース取り込み作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

グルコース取り込み作用について、マウス線維芽細胞由来細胞株である 3T3-L1 細胞を分化誘導した脂肪細胞を用いて、グルコースオキシダーゼ/ペルオキシダーゼ法により検討された。その結果、先行バイオ医薬品（本邦承認品）に対する本剤の効力比は 0.86~1.16 (n=3) と許容範囲内であり、本剤と先行バイオ医薬品のグルコース取り込み作用は同等であった。

##### 4) 細胞増殖活性 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

細胞増殖活性について、マウス線維芽細胞株である 3T3-A31 細胞及びヒト骨肉腫由来細胞株である Saos-2 細胞を用いて、Alamar Blue 試薬の蛍光強度を指標に検討された。その結果、3T3-A31 細胞において、本剤の先行バイオ医薬品（海外承認品）を基準とした細胞増殖活性の効力比は

## VI. 薬効薬理に関する項目

0.96~1.07 (n=3) で許容範囲内であった。また、Saos-2 細胞において、本剤の先行バイオ医薬品（本邦承認品）を基準とした細胞増殖活性の効力比は 0.82~1.20 (n=3) と許容範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の細胞増殖活性は同等であった。

### 5) 血糖値に及ぼす影響 (*in vivo*)

#### ① 静脈内投与によるマウスの血糖降下作用<sup>16)</sup>

静脈内投与による血糖降下作用について、Swiss 系マウスを用いて検討された。雌雄 Swiss 系マウスに、本剤 (12.9、38.6、77.3 又は 128.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 又は先行バイオ医薬品 (海外承認品) (13.2、39.7、79.4 又は 132.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) が単回静脈内投与された。本剤群及び先行バイオ医薬品群ともに用量依存的な血糖値の低下が認められ、先行バイオ医薬品に対する本剤の効力比 [95%信頼区間] は、1.063 [0.780, 1.455] であり、本剤の効力は先行バイオ医薬品と類似していた。

#### ② 皮下投与によるマウスの血糖降下作用<sup>16)</sup>

皮下投与による血糖降下作用について、Swiss 系マウスを用いて検討された。雄性 Swiss 系マウスに、本剤又は先行バイオ医薬品 (海外承認品) 各 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回皮下投与した。本剤群と先行バイオ医薬品群の投与直後からの血糖値の推移及び血糖降下作用は類似していた。

#### ③ 皮下投与によるウサギの血糖降下作用<sup>16)</sup>

皮下投与による血糖降下作用について、ウサギ (NZW) を用いて検討された。雄性ウサギ (NZW) に、本剤 (9、18、45 又は 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 又は先行バイオ医薬品 (海外承認品) (45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) が単回皮下投与された。本剤群において血糖降下作用は用量依存的であり、本剤群において血糖降下作用は用量依存的であり、本剤群 (45 及び 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) と先行バイオ医薬品群の投与直後からの血糖値の推移及び血糖降下作用は類似していた。

### (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

##### 1) 薬物動態

<本剤>

単回投与

健康成人におけるグルコースクランプ試験（国内臨床薬理試験）[FFP-112-01 試験]<sup>9)</sup>

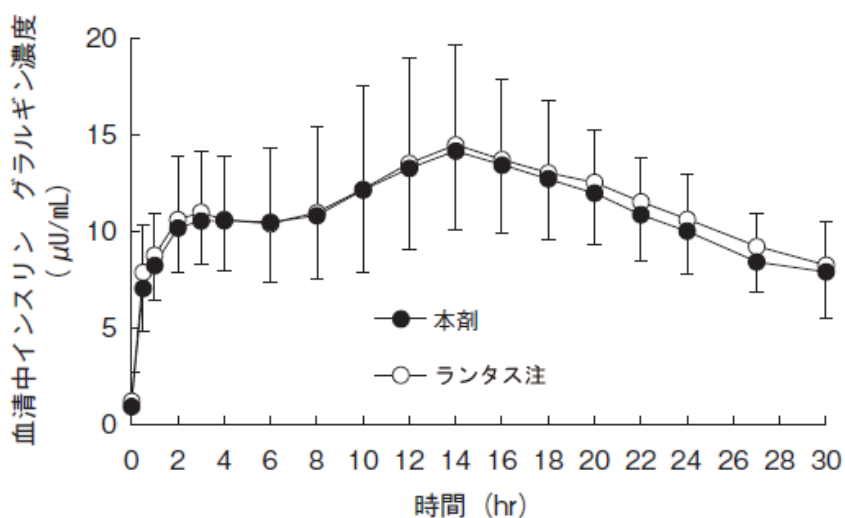
日本人健康成人男性 81 例に、本剤及びランタス注をクロスオーバー法にて 0.4 単位/kg を腹部に単回皮下投与し、人工膵臓による 30 時間のグルコースクランプを実施した。

薬物動態パラメータ (AUC, C<sub>max</sub>) について平均値の差の 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤における薬物動態の同等性が確認された。

表Ⅶ-1：本剤及びランタス注の AUC<sub>0-30</sub>、C<sub>max</sub>

|                                   |              | 最小二乗平均の<br>常用対数変換値 <sup>注1)</sup> | 群間差 <sup>注1)</sup> | 差の 90%信頼区間                    |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| AUC <sub>0-30</sub><br>(μU・hr/mL) | 本剤 (n=81)    | log(314.8112)                     | log(0.9520)        | [log(0.9100),<br>log(0.9960)] |
|                                   | ランタス注 (n=81) | log(330.6756)                     |                    |                               |
| C <sub>max</sub><br>(μU/mL)       | 本剤 (n=81)    | log(14.6260)                      | log(0.9590)        | [log(0.9097),<br>log(1.0109)] |
|                                   | ランタス注 (n=81) | log(15.2514)                      |                    |                               |

注1) AUC<sub>0-30</sub>、C<sub>max</sub>の常用対数変換値を結果変数、投与順序、投与期及び製剤を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル



(Mean±S.D.)

図Ⅶ-1：血清中インスリン グラルギン濃度の経時推移

表Ⅶ-2：本剤又はランタス注の薬物動態パラメータ

|       | 判定パラメータ  |   | 参考パラメータ                  |                          |
|-------|--|---|--------------------------|--------------------------|
|       | AUC <sub>0-30</sub><br>( $\mu\text{U}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| 本剤    | 328.73±94.31   | 15.446±5.348                                    | 12.864±5.652             | 19.092±16.367            |
| ランタス注 | 339.94±77.15   | 15.838±4.349                                    | 13.426±5.423             | 18.229±10.387            |

(Mean±S.D., n=81<sup>注2)</sup>)注2) t<sub>1/2</sub>：本剤；n=76、ランタス注；n=74

## &lt;ランタス注&gt;

## 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<sup>17)</sup>（外国人データ）。

## 2) 薬力学的作用

健康成人におけるグルコースクランプ試験（国内臨床薬理試験）[FFP-112-01試験]<sup>9)</sup>

日本人健康成人男性81例に、本剤及びランタス注をクロスオーバー法にて0.4単位/kgを腹部に単回皮下投与し、人工膵臓による30時間のグルコースクランプを実施した。

得られた薬力学的作用に関するパラメータ（AUC<sub>GIR 0-30</sub>, GIR<sub>max</sub>）<sup>注3) 注5)</sup>について平均値の差の95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤における薬力学的作用の同等性が確認された。

表Ⅶ-3：本剤及びランタス注のAUC<sub>GIR 0-30</sub>、GIR<sub>max</sub>

|                                    |              | 最小二乗平均の<br>常用対数変換値 <sup>注4)</sup> | 群間差 <sup>注4)</sup> | 差の95%<br>信頼区間                 |
|------------------------------------|--------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| AUC <sub>GIR 0-30</sub><br>(mg/kg) | 本剤 (n=80)    | log(1765.3696)                    | log(0.9885)        | [log(0.9026),<br>log(1.0826)] |
|                                    | ランタス注 (n=80) | log(1785.9104)                    |                    |                               |
| GIR <sub>max</sub><br>(mg/kg/min)  | 本剤 (n=80)    | log(1.8106)                       | log(0.9990)        | [log(0.9243),<br>log(1.0797)] |
|                                    | ランタス注 (n=80) | log(1.8125)                       |                    |                               |

注3) AUC<sub>GIR 0-30</sub>：投与後30時間迄のグルコース注入速度－時間曲線下面積注4) AUC<sub>GIR 0-30</sub>の常用対数変換値を結果変数、投与順序、投与期及び製剤を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル注5) GIR<sub>max</sub>：最大グルコース注入速度

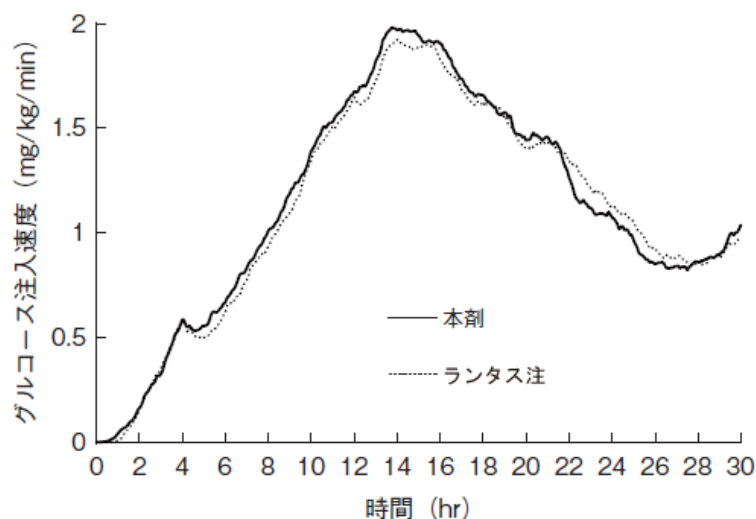
また、本剤及びランタス注の薬力学的作用パラメータ及びグルコースクランプ施行下のグルコース注入速度の推移は以下の通りである。

表Ⅶ-4：本剤及びランタス注の薬力学的作用パラメータの概要

|              | GIR <sub>max</sub><br>(mg/kg/min) | AUC <sub>GIR 0-30</sub><br>(mg/kg) | T <sub>GIR max</sub> <sup>注6)</sup><br>(h) |
|--------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| 本剤 (n=80)    | 1.992±0.934                       | 2,025.70±1,112.93                  | 15.776±3.231                               |
| ランタス注 (n=80) | 1.963±0.776                       | 1,998.62±924.09                    | 16.227±3.807                               |

(Mean±S.D.)

注6) T<sub>GIR max</sub>：最大グルコース注入速度到達時間



図VII-2：グルコース注入速度の経時推移（平均値）

(3) 中毒域  
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法  
該当資料なし

(2) 吸収速度定数  
該当資料なし

(3) 消失速度定数  
該当資料なし

(4) クリアランス  
該当資料なし

(5) 分布容積  
該当資料なし

(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

- ・吸収部位：皮下組織
- ・投与部位による吸収の比較<sup>18)</sup>

雌雄ラットに本剤および先行バイオ医薬品（海外承認品）をそれぞれ0.08、0.16及び0.38mg/kg（2.20、4.40及び10.45U/kg）の投与量で、1日1回28日間反復皮下投与し、投与1日目及び28日目のTK（トキシコキネティクス）を比較した。その結果、吸収及び消失プロファイル並びに投与量に依存した曝露量の増加はいずれの製剤でも類似していた。また、0.38mg/kg/日（10.45U/kg/日）の投与28日目において雌の血漿中濃度が雄と比較してわずかに高かったほかは、性差及び蓄積性についても明確な差は認められず、各TKパラメータについても大きな差は認められなかった。

#### 5. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

##### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

#### 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化、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

VII. 薬物動態に関する項目

---

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 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こと。（平成 13 年 8 月 21 日付の厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡）

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

2.2 本剤又は他のインスリン グラルギン製剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により同様の過敏症があらわれるおそれがあるので、一般的留意事項として設定した。（平成 13 年 8 月 21 日付の厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡）

### 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。

- ・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 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]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.8 同一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るので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。
- ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm離すこと。[14.2.2 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）

- 8.1 インスリン療法の適応は、大きく分けると以下に示したように絶対的適応と相対的適応があげられる。  
[糖尿病治療ガイド 2022-2023（日本糖尿病学会編）]

#### 1) インスリン療法の絶対的適応

- ①インスリン依存状態
- ②高血糖性の昏睡（糖尿病ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧症候群、乳酸アシドーシス）
- ③重症の肝障害、腎障害を合併しているとき
- ④重症感染症、外傷・中等度以上の外科手術（全身麻酔施行例など）のとき
- ⑤糖尿病合併妊婦（妊娠糖尿病で、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む）
- ⑥静脈栄養時の血糖コントロール

#### 2) インスリン療法の相対的適応

- ①インスリン非依存状態の例でも、著明な高血糖（たとえば、空腹時血糖値 250mg/dL 以上、随時血糖値 350mg/dL 以上）を認める場合
- ②経口薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合（SU薬の一次無効、二次無効など）
- ③やせ型で栄養状態が低下している場合
- ④ステロイド治療時に高血糖を認める場合
- ⑤糖毒性を積極的に解除する場合

また、インスリン製剤の自己注射を行うにあたり、患者自身が適切な注射方法と低血糖の症状及び対処方法について十分理解していることが重要となる。患者への説明を十分行い、患者教育を行うこと。なお、器具の廃棄方法についても各自自治体のルールに従い廃棄するよう、指導を行うこと。

「XIII. 2. その他の関連資料 患者用注意文書『取扱説明書』、『インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」を注射される方へ』」の項参照。

- 8.2 食事の時間が遅れたり、食事量又は炭水化物の摂取が少ない場合や、いつもより激しい運動や長時間に渡る身体活動を行った場合は、低血糖が起りやすくなる。低血糖が無処置のまま進行すると、言葉が出ない、おかしい振る舞いをする、うまく歩けないなどの症状がみられ、さらには意識を失い、けいれんを起こして昏睡に陥ることがある。このような低血糖をきたしたときは、直ちにブドウ糖又はグルカゴンの投与が必要となるので、医療機関に運ぶなど、家族や周囲の人の協力が必要となる。低血糖に関する注意について、患者だけでなくその家族にも十分徹底すること。「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。
- 8.3 インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤から本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。
- 8.4 インスリン需要の変動が激しい患者では病態又は患者では、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。血糖管理が困難になりやすいので慎重に投与すること。  
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。
- 8.5 急激な血糖降下により、網膜症や神経障害が悪化する可能性があることから設定した。（平成13年8月21日付の厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡）特に血糖コントロールの長期不良例では注意が必要である。
- 8.6 本剤は、速効型インスリン製剤及び超速効型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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。「XIII.2. その他の関連資料 患者用注意文書『インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」を注射される方へ』」の項参照。

- 8.7 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こと。
- 8.8、8.9 インスリン含有製剤投与後に、皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーを発現した国内症例が集積し、発現部位への投与に続発する血糖コントロールの不良及び低血糖の症例が確認されたこと、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーが血糖コントロールに影響を与えることを示唆する文献が複数確認されたこと。これらの副作用報告及び公表文献から、インスリン含有製剤の投与により皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーを引き起こし、血糖コントロール不良や低血糖が続発する可能性があるため、インスリン含有製剤の投与時における患者指導事項や皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーが発現した際の措置に関する周知が必要である。

### 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、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。これにより、これらの病態又は患者では、インスリン需要の変動が激しくなる。血糖管理が困難になりやすいので慎重に投与すること。
- 9.1.2 先発バイオ医薬品の記載に従った。
- 9.1.3 これらの病態又は患者では、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。
- ・脳下垂体からは、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、脳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<sup>19)</sup>。
  - ・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。
  - ・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。
  - ・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。
  - ・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<sup>20)</sup>。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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>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<sup>21)</sup>。

### (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。

### (4) 生殖能を有する患者

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指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的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変化しやすいため、注意することが必要である<sup>22)</sup>。

### (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変化しやすい。

### (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変化する。

(解説)

先行バイオ医薬品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、低血糖が起りやすい。[11.1.1参照]

(解説)

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。

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<br>ビグアナイド系薬剤<br>スルホニルウレア系薬剤<br>速効型インスリン分泌促進剤<br>α-グルコシダーゼ阻害剤<br>チアゾリジン系薬剤<br>DPP-4 阻害薬<br>GLP-1 受容体作動薬<br>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<br>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<br>アスピリン<br>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<br>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<br>ワルファリンカリウム   |   | 機序不明  |
| クロラムフェニコール  |   | 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。 |
| サルファ剤   |   |   |
| シベンゾリンコハク酸塩<br>ジソピラミド<br>ピルメノール塩酸塩水和物   |   |   |
| フィブラート系薬剤   |   | 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。                             |   |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 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<br>トリクロルメチアジド<br>ループ利尿剤<br>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<br>プレドニゾロン<br>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<br>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<br>レボチロキシシンナトリウム水和物<br>乾燥甲状腺      |   |   |
| 成長ホルモン<br>ソマトロピン                          |   |   |
| 卵胞ホルモン<br>エチニルエストラジオール<br>結合型エストロゲン       |   | 抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。   |
| 経口避妊薬                                     |   | 末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。   |
| ニコチン酸                                     |   | 末梢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。  |
| ブセレリン酢酸塩                                  |   | 機序不明<br>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。                     |   |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 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<br>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。<br>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  |
| ソマトスタチンアナログ製剤<br>オクトレオチド酢酸塩 等                            |  | 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<br>プロプラノロール塩酸塩<br>アテノロール<br>ピンドロール<br>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<br>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<br>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）

先行バイオ医薬品の記載に従った。

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。

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、8.3、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（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。

<初期症状>

低血糖：冷や汗がでる、気持ちが悪くなる、急に強い空腹感をおぼえる、寒気がする、動悸がする、手足がふるえる、目がちらつく、ふらつく、力のぬけた感じがする、頭が痛い、ぼんやりする、目の前が真っ暗になって倒れそうになる等

ショック・アナフィラキシー：皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等

（解説）

11.1.1 「VIII.2. 禁忌内容とその理由」、「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6.(1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照。

11.1.2 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<sup>23)</sup>。

- 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

(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、リポヒドロスターシス（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）

発現頻度は、承認時までの国内臨床試験の結果を合わせて算出した。



副作用頻度一覧表

国内で実施した臨床試験 (FFP-112-02 試験) において、安全性評価対象となった 131 例中 10 例 (7.6%) に 14 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。

表VIII-1. 副作用発現状況一覧（承認時迄）

|              |            |
|--------------|------------|
| 対象症例数        | 131 例      |
| 副作用発現症例数 (%) | 10 例 (7.6) |
| 副作用発現件数      | 14 件       |

| 器官別大分類(SOC)及び基本語 (PT)<br>(MedDRA/J Ver.16.1) | 発現例数<br>(%) | 発現件数 |
|--|-------------|------|
| 代謝および栄養障害                                    | 1 (0.8)     | 1    |
| 低血糖症   | 1 (0.8)     | 1    |
| 眼障害  | 6 (4.6)     | 6    |
| 糖尿病網膜症                                       | 5 (3.8)     | 5    |
| 眼充血  | 1 (0.8)     | 1    |
| 耳および迷路障害                                     | 1 (0.8)     | 1    |
| 突発難聴   | 1 (0.8)     | 1    |
| 血管障害   | 1 (0.8)     | 1    |
| 高血圧  | 1 (0.8)     | 1    |
| 胃腸障害   | 1 (0.8)     | 1    |
| 胃食道逆流性疾患                                     | 1 (0.8)     | 1    |
| 臨床検査   | 1 (0.8)     | 2    |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                           | 1 (0.8)     | 1    |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加                        | 1 (0.8)     | 1    |
| 傷害、中毒および処置合併症                                | 1 (0.8)     | 2    |
| 足関節部骨折                                       | 1 (0.8)     | 1    |
| 靭帯捻挫   | 1 (0.8)     | 1    |

患者背景別副作用発現頻度

表VIII-2. 背景別の副作用発現頻度（承認時）

| 項目                |          | 副作用(例数) |    | 計   | 発現症例率<br>(%) |
|-------------------|----------|---------|----|-----|--------------|
|                   |          | 無       | 有  |     |              |
| 安全性解析対象例          |          | 121     | 10 | 131 | —            |
| 性別                | 男        | 65      | 6  | 71  | 8.5          |
|                   | 女        | 56      | 4  | 60  | 6.7          |
| 年齢                | 65 歳未満   | 102     | 8  | 110 | 7.3          |
|                   | 65 歳以上   | 19      | 2  | 21  | 9.5          |
| 合併症               | 無        | 9       | 0  | 9   | —            |
|                   | 有        | 112     | 10 | 122 | 8.2          |
|                   | 糖尿病性腎症   | 23      | 3  | 26  | 11.5         |
|                   | 糖尿病性網膜症  | 47      | 10 | 57  | 17.5         |
|                   | 糖尿病性神経障害 | 41      | 2  | 43  | 4.7          |
| HbA <sub>1c</sub> | 8.0%未満   | 68      | 6  | 74  | 8.1          |
|                   | 8.0%以上   | 53      | 4  | 57  | 7.0          |
| 基礎インスリン<br>投与時間   | 朝食前      | 22      | 1  | 23  | 4.3          |
|                   | 就寝前      | 99      | 9  | 108 | 8.3          |

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等の処置方法を患者に十分指導すること。

14.1.3 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果に変化する可能性があるため、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。

14.1.4 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、上腕部、大腿部、腹部、腰部等に行うが、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。[8.8 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。

(解説)

「XIII. 2. その他の関連資料 患者用注意文書『取扱説明書』、『インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」を注射される方へ』の項参照。

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<sup>24)</sup>。

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 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先発バイオ医薬品の添付文書に従い設定した。

15.1.2 ピオグリタゾン (アクトス®) 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。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」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 (参考資料)<sup>25)</sup>

マウス、ラット及びウサギを用いて単回皮下投与毒性試験を実施した。マウス (最高用量 1.0mg/kg [27.49U/kg]) 及びラット (最高用量 1.8mg/kg [49.48U/kg]) で薬理作用による血漿中グルコース濃度の低下が認められたが、本剤投与による死亡例はなく投薬に関連する毒性学的変化はみられなかった。

表IX-1. 単回投与毒性試験成績

| 動物種<br>(系統)     | 1群あたりの<br>動物数 | 投与<br>経路 | 投与量<br>(mg/kg)         | 試験<br>結果   |
|-----------------|---------------|----------|------------------------|--|
| マウス<br>(Swiss)  | ♂♀<br>各5      | 皮下       | 0、0.1、0.3、1            | ・毒性所見なし (♂ : 0/5 例、♀ : 0/5 例)<br>・概略の致死量 > 1.0mg/kg [27.49 U/kg] |
| ラット<br>(Wistar) | ♂♀<br>各5      | 皮下       | 0、0.18、0.6、1.8         | ・毒性所見なし (♂ : 0/5 例、♀ : 0/5 例)<br>・概略の致死量 > 1.8mg/kg [49.48 U/kg] |
| ウサギ<br>(NZW)    | ♂2            | 皮下       | 0.009、0.018、0.045、0.09 | ・毒性所見なし (♂ : 0/2 例)<br>・概略の致死量 > 0.09mg/kg [2.47 U/kg]           |

(2) 反復投与毒性試験<sup>26)</sup>

本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルを比較するために、公表されている先行バイオ医薬品 (ランタス<sup>®</sup>) の毒性試験成績を踏まえ、動物種としてラットを用い、投与期間を28日及び90日とする反復皮下投与毒性試験を実施した。ラットでの28日間反復投与毒性試験の薬物動態プロファイルにおいて本剤と先行バイオ医薬品は類似していた。また、参考資料として実施したラットやウサギでの90日間反復投与毒性試験でも同様の結果であった。

表IX-2. 反復投与毒性試験成績

| 動物種<br>(系統)     | 1群あたりの<br>動物数 | 投与<br>経路 | 投与期間<br>投与量 (mg/kg/日)       | 試験<br>結果  |
|-----------------|---------------|----------|-----------------------------|---|
| ラット<br>(Wistar) | ♂♀<br>各10     | 皮下       | 28日間<br>0、0.08、0.16、0.38    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤及び先発バイオ医薬品の0.38 mg/kg/日 [10.45 U/kg/日] 群で、それぞれ♀1例が投与3週目に死亡した。</li> <li>・無毒性量：<br/>♂ 0.38 mg/kg/日 [10.45 U/kg/日]<br/>♀ 0.16 mg/kg/日 [4.40 U/kg/日]</li> </ul> |
| ラット<br>(Wistar) | ♂♀<br>各15     | 皮下       | 90日間<br>0、0.03、0.07、0.15    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤及び先発バイオ医薬品の40.15 mg/kg/日 [4.12 U/kg/日] までの用量で毒性所見を示さなかった。</li> <li>・無毒性量：<br/>0.15 mg/kg/日 [4.12 U/kg/日]</li> </ul>   |
| ウサギ<br>(NZW)    | ♂♀<br>各4      | 皮下       | 90日間<br>0、0.009、0.018、0.045 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・0.045 mg/kg/日 [1.24 U/kg/日] 群の♀1例が投与32～33日に低血糖性痙攣を示し、その後死亡した。</li> <li>・無毒性量：<br/>♂ 0.045 mg/kg/日 [1.24 U/kg/日]<br/>♀ 0.018 mg/kg/日 [0.49 U/kg/日]</li> </ul>  |

## (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<sup>26)</sup>

局所刺激性について独立した試験は実施しなかったが、ラットの28日間反復投与毒性試験(評価資料)において投与部位への影響を検討した。ラットの28日間反復投与毒性試験では投与部位に出血、炎症及び線維化等の病理組織学的変化が観察されたが、比較検討した各製剤間で類似しており、溶媒を投与した動物にも認められたことから、溶媒の低いpH(約pH4.3)及び投与手法に起因する変化と考えられ、本剤の投与部位に特異的な刺激性は認められなかった。

## (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 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2] 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 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 使用開始後は、遮光して室温保存すること。

20.3 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

20.4 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に基づく。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

取扱説明書

「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照

患者用注意文書『インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」を注射される方へ』

「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ランタス<sup>®</sup>注ソロスター<sup>®</sup>、ランタス<sup>®</sup>注カート、ランタス<sup>®</sup>注 100 単位/mL、ランタス XR<sup>®</sup>注ソロスター<sup>®</sup>（先行バイオ医薬品）、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 ミリオペン<sup>®</sup>「リリー」

同 効 薬：各種インスリン製剤

### 7. 国際誕生年月日

2009年1月21日（インド）

### 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

承認年月日：2016年3月28日

承認番号：22800AMX00369000

薬価収載年月日：2016年5月25日

販売開始年月日：2016年7月15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

X. 管理的事項に関する項目

---

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. 投与期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

| 販売名                            | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システムコード |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------|-------------|---------------------|
| インスリン グラル<br>ギンBS注キット<br>「FFP」 | 2492421G1029          | 2492421G1029        | 124848701   | 622484801           |

14. 保険給付上の注意

特になし

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 清野裕 他：糖尿病(55) : 485-504, 2012
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : N Engl J Med 329 : 977-986, 1993 (PMID: 8366922)
- 3) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : Arch Ophthalmol 116 : 874-886, 1998 (PMID: 9682700)
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Lancet(352) : 837-853, 1998 (PMID: 9742976)
- 5) Holman RR et al. : N Engl J Med 359 : 1577-1589, 2008 (PMID: 18784090)
- 6) 日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病 53(6) : 450-467, 2010
- 7) Nelson KM et al. : Diabetes Care 25 : 1722-1728, 2002 (PMID: 12351468)
- 8) Michael J. Fowler et al. : Clinical Diabetes (25) : 105-109, 2007
- 9) 加来浩平 他：薬理と治療, 44 (1) : 25, 2016
- 10) 加来浩平 他：薬理と治療, 44 (1) : 35, 2016
- 11) 社内資料：1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (2016年3月28日承認)
- 12) 河盛隆造 他：臨床医薬, 19 (5) : 423-444, 2003
- 13) 河盛隆造 他：臨床医薬, 19 (5) : 445-464, 2003
- 14) Danne T et al. : Pediatr Diabetes. 14(8) : 593-601, 2013 (PMID: 23730996)
- 15) 社内資料：In vitro 受容体結合親和性 (2016年3月28日承認)
- 16) 社内資料：In vivo 試験 (2016年3月28日承認)
- 17) Heise T et al. : Diabetic Medicine. 19(6) : 490-495, 2002 (PMID: 12060061)
- 18) 社内資料：ラットにおけるトキシコキネティクス試験 (2016年3月28日承認)
- 19) Rizza RA et al. : J Clin Invest. 64(1) : 62-71, 1979 (PMID: 36413)
- 20) Seike N et al. : Asia Pac J Clin Nutr (17) : 545-551, 2008 (PMID: 19114388)
- 21) 山崎 義光 他： BME 5 (8) : 22-30, 1991
- 22) Ray JG et al. : QJM(94) : 435-444, 2001 (PMID: 11493721)
- 23) 鈴木知子他：病院薬学 24 (6) : 768-773, 1998
- 24) Herings R MC et al. : Lancet. 345 : 1195-1198, 1995 (PMID: 7739305)
- 25) 社内資料：単回投与毒性試験 (2016年3月28日承認)
- 26) 社内資料：反復投与毒性試験 (2016年3月28日承認)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は2009年にインドで承認されて以降、2020年6月現在、60の国又は地域で承認されている。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし



## 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

#### (1) 追加のリスク最小化活動として作成されている資材

・インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」を注射される方へ

#### (2) 患者向けの説明資料

・取扱説明書「インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」

・インスリン治療をよく知るために（冊子）

#### (3) 関連資料を掲載しているウェブサイトの URL

上記の資料は下記より入手することができます。

株式会社三和化学研究所 医療関係者向けウェブサイト

<https://med.skk-net.com/>

取扱説明書

持効型溶解インスリンアナログ製剤 300単位/3mL

劇薬・処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

インスリン グラルギンBS注キット「FFP」

(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2]注射液)

ご使用に際しては、本書を必ずお読みください。

- ◆本書は大切に保管し、必要な時に取り出して再度読めるようにしてください。
- ◆本書をお読みになり十分に理解できない場合には、主治医または看護師にご相談いただくか、操作方法の訓練を受けた方の手助けを受けてください。
- ◆不明な点は、主治医またはインスリン グラルギンBS注サポートダイヤルに問い合わせください。

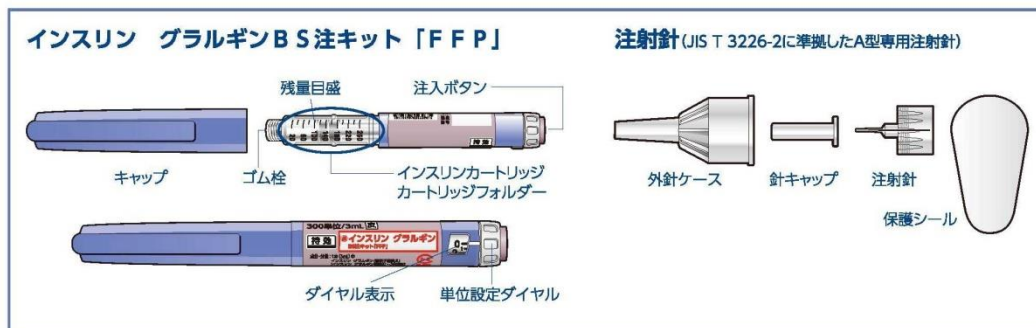
最初にお読みください

安全にご使用いただくための注意事項

1. インスリン グラルギンBS注キット「FFP」(以下、本剤)を使用する前に、本書を必ずお読みになり、その指示に従ってください。指示に正しく従わなかった場合、正しいインスリン量が注射されず、血糖コントロールが乱れるおそれがあります。
2. 本剤のご使用にあたっては、適切な使用方法(投与量(単位)・注射部位・注射回数・注射時間など)について必ず主治医の指示に従ってください。
3. 本剤は、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。
4. 注射のたびに毎回新しい注射針を使用してください。注射針を取り付けしないで、単位設定ダイヤルを回して注入ボタンを押さないでください。故障の原因となることがあります。
5. 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。
6. 注射の前に必ず空打ちを行ってください。空打ちは必ず針先を上に向けて行ってください。これを守らないと正しい量を投与出来ない可能性があります。投与の前には、空気が抜けていることを必ず確認してください。
7. 本剤は、他の人と共有しないでください。
8. 注射をする部位に針を刺した状態で、投与量の設定や修正は行わないでください。不適当な量が投与される恐れがあります。
9. 注射の手助けをする場合は、針刺し事故や感染に注意してください。
10. 破損している場合や正しく機能することが確認できない場合は、決して使用しないでください。
11. 落としたり衝撃を与えたりしないでください。故障やインスリン漏れの原因となることがあります。
12. 分解・改造しないでください。分解・改造すると使用できなくなります。
13. 万一、紛失したり故障した場合などに備えて、必ず、本剤および注射針の予備をお持ちください。

各部の名称

インスリン グラルギンBS注キット「FFP」は、インスリン注射液がすでに注入器にセットされている使い捨てタイプのインスリンペン型注入器です。1~80単位まで1単位きざみで投与量を設定できます。



## インスリン グラルギンB S注キット「FFP」の使い方

### 使用手順

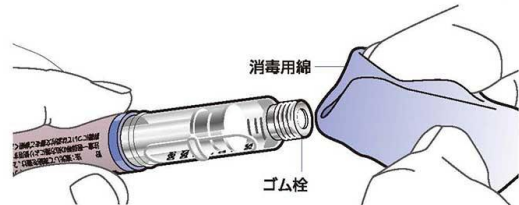
#### 1 注射針の取り付け

①使用する製剤が「インスリン グラルギンB S注キット「FFP」」であることを確認します。

図1

キャップを外し、**ゴム栓部**を消毒用綿で拭きます(図1)。

- ▶インスリンカートリッジに目に見える傷やひびが入っていたり、製剤が無色透明でない場合や浮遊物が見られる場合は使用しないでください。
- ▶ゴム栓が膨らんでいないこと、ゴム栓からの液漏れがないことを確認してください。
- ▶注射の際に痛みが起こることがありますので、新しい本剤は室温に戻してお使いください。  
目安：冷蔵庫から出して1～2時間くらい室温下に置いてください。



②注射針の保護シールを外します。この時、注射針に触れない様に注意してください(図2)。

- ▶注射のたびに毎回新しい注射針を使用してください。



図2

③注射針をゴム栓に垂直に刺し《矢印1》、《矢印2》の方向に回して取り付けます(図3)。

- ▶注射針をななめに取り付けると、針曲りや針折れの原因となり、液漏れや液が出なくなるおそれがあります。

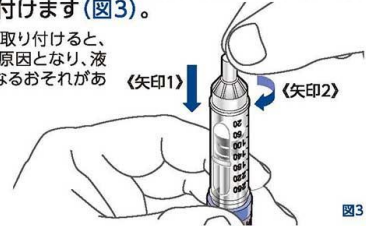


図3

#### 2 空打ち

①単位設定ダイヤルを回し、「2単位」に設定します(図4)。

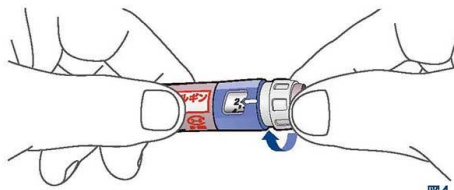


図4

②注射針がしっかり固定されていることを確認し、外針ケースを外します(図5)。

- ▶外針ケースは再度使用しますので破棄しないでください。引っぱってはまず

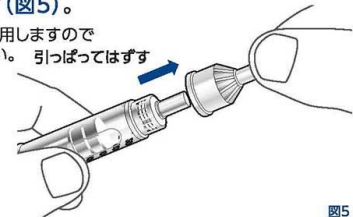


図5

③注射針がしっかり固定されていることを確認し、まっすぐ引っ張って針キャップを外します(図6)。

- ▶一度はずした針キャップは再び使用することはありませんので廃棄してください。

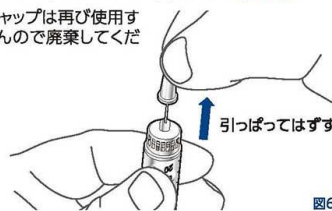


図6

④カートリッジ内の空気が先端に集まるように上部を指先で軽くはじいてください(図7)。

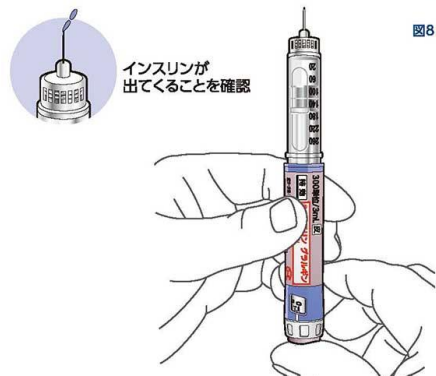
- ▶ごく小さな泡は完全に打ち出すことは出来ません。



図7

⑤注射針を上にしたまま垂直に持ち、注入ボタンをゆっくりと押し上げてください。この時、針先からインスリンが出てくることを確認してください(図8)。

- ▶空打ちを行うことにより気泡を除去するとともに、本体と注射針が正しく機能することを確認します。
- ▶空打ちをしてもインスリンが出てこないことがあります。その場合は、空打ちを最高4回まで繰り返してください。
- ▶空打ちを繰り返してもインスリンが出ない場合は、新しい注射針に交換し、再度空打ちを行ってください。
- ▶注射針を交換してもインスリンが出てこない場合は、故障しているおそれがあるので、その本剤の使用を中止してください。



(2)

### 3 注射する単位の設定

- ①単位設定ダイヤル表示が「0」になっていることを確認してください(図9)。
- ▶注射針をつけずに、単位を設定して注入ボタンを押さないでください。
  - ▶ダイヤル表示が「0」でない場合は、「0」になるまで注入ボタンを押し込んでください。

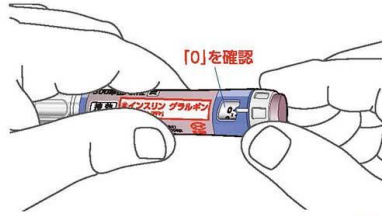


図9

- ②単位設定ダイヤルを回して、注射する単位を設定してください。回しすぎたときは逆に回して正しい単位に戻してください。この時、注入ボタンは押さないでください。針先からインスリンが押し出されてしまうことがあります(図10-1、図10-2)。

- ▶本剤は、1～80単位まで1単位きざみで投与量を設定できます。80単位を超えて注射する場合は、2回に分けて注射してください。
- ▶本剤は残量以上の単位を設定することができません。単位設定ダイヤルが止まったら、それ以上無理に回さないでください。残量が必要な単位より少ない場合は、下記の①または②のいずれかの方法で対処してください。
- ①本剤を新しいものに交換し、空打ちした後、注射する単位を設定し、注射してください。
- ②残量分を注射した後、新しいものに交換し、空打ちした後、不足分を追加で注射してください。

ダイヤル表示はここを見てください。



図10-1

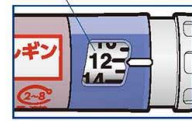


図10-2

### 4 注射

- ①注射する部位を消毒用綿で拭きます(図11)。



図11

- ②皮膚に、垂直に針を刺します(図12)。



図12

- ③針を挿入したら注入ボタンを上からまっすぐ最後まで押し、ダイヤルが「0」に戻ったことを確認します。そのままの状態でも10秒以上待ち、注入ボタンを押したまま針をまっすぐぐに抜きます(図13-1、図13-2)。

- ▶インスリンの液滴が注入部位もしくは針の先端に見える場合、全量が注入されていない可能性があります。
- ▶注入部位から出血した場合は、こすったりせず、消毒用綿で軽く押さえてください。



図13-1

図13-2

約10秒以上

### 5 注射が終わったら

- ①注射針に先程外した外針ケースをまっすぐ取り付けます(図14)。

- ▶針キャップは絶対に再度使用しないでください。注射針で指を刺すおそれがあります。
- ▶外針ケースをななめからつけると、注射針が外針ケースを突き抜けて指を刺すおそれがあります。

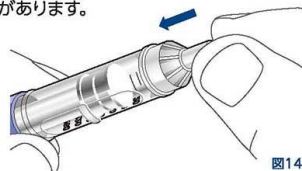


図14

- ②外針ケースごと注射針を回し《矢印1》、まっすぐ《矢印2》引っぱって取り外します(図15)。

- 使用済みの注射針及び本機器は、必ず適切な廃棄容器(セイフティボックス等針を通さない蓋付きの容器)に入れるなど、主治医の指示に従ってください。

- ▶感染症の伝播等を防止するため、使用済みの注射針の廃棄方法については、主治医の指示に必ず従ってください。

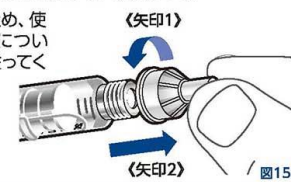


図15

- ③本剤にキャップを取り付け、次回の注射まで保管します(図16)。

- ▶感染症や針づまり、気泡の混入や液漏れを防ぎ、正しいインスリン量を注射するために、注射後は必ず注射針を取り外してから保管してください。
- ▶注射の手助けをする場合は、針さし事故や感染にご注意ください。

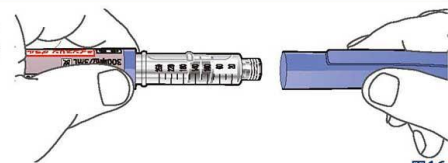


図16

(3)

| 保管とお手入れ   |   |
|---|---|
| <p><b>保管</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 第三者、小児の手の届かないところに保管してください。</li> <li>● 未使用の本剤は冷蔵庫(2℃～8℃)に保管してください。冷蔵庫など凍結する危険性のあるところは避けて、冷蔵庫のドアポケットなど、冷気に直接触れないところに保管してください。凍結が認められたら使用しないでください。</li> <li>● 本剤の薬液はたんぱく質で出来ている為、高温で長時間放置した場合、液体が白濁することがありますので、その場合は使用しないでください。</li> <li>● 使用中の本剤は冷蔵庫に入れないで、室温保管(30℃以下)し、使い始めて4週間を過ぎたものは使用しないでください。</li> <li>● 必ずキャップをつけて保管してください。</li> <li>● 結晶の析出や液体の白濁が認められた場合、使用しないでください。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 次のような場所を避けてください。故障の原因となったり、品質に影響を及ぼすことがあります。                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ほこりやゴミが附着しやすい場所</li> <li>・ 汚れやすい場所</li> <li>・ 直射日光のあたる場所</li> <li>・ 極端に低温または高温になる場所</li> </ul> </li> <li>▶ 外箱および本体に表示された使用期限を過ぎたものは使用しないでください。</li> </ul> <p><b>お手入れ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 汚れは、よく水をしぼった布でふいてください。アルコール、過酸化水素、漂白剤、その他洗剤は使用しないでください。</li> <li>● 水につけたり、洗ったり、油をさしたりしないでください。</li> <li>▶ 本剤は正確かつ安全にお使いいただけるように設計されています。取扱いはご注意ください。</li> <li>▶ 本剤の破損または異常に気づいた場合は、主治医と相談の上、新しいものと交換してください。</li> </ul> |

### こんなときは？

これらの対処を行っても問題が解決しない場合は、本剤を新しいものに交換し、空打ちを行ってから、注射してください。それでも問題がある場合は、主治医にご相談ください。

| トラブル                                      | 考えられる理由                              | 対処方法   |
|---|--------------------------------------|--|
| 注射針が装着できない。                               | 注射針(ゴム栓にささる側の針)が曲がっていませんか？           | ①新しい注射針に交換して、正しく取りつけてください。<br>②注射針を交換しても装着できない場合は、本剤を交換してください。   |
| インスリンカートリッジのゴム栓が異常に膨らんでいる。                | 注射針をつけずに、単位設定して注入ボタンを押していませんか？       | 注射針を正しく取りつけた後、空打ちを行い、針先からインスリンが出てくることを確認してください。  |
| 注射する単位が設定できない。単位設定ダイヤルが固くて動きにくい、あるいは動かない。 | インスリンカートリッジ内のインスリンが不足していませんか？        | 本剤は残量以上の単位を設定することができません。<br>①または②のいずれかの方法を行ってください。<br>①本剤を新しいものに交換し、空打ちした後、注射する単位を設定し、注射してください。<br>②残量分を注射した後、本剤を新しいものに交換し、空打ちした後、不足分を追加で注射してください。 |
| 注入ボタンが押しにくい(押せない)。                        | 注入ボタンを斜めから押していませんか？                  | 注入ボタンを上からまっすぐに押し込んでください。   |
|   | 注入ボタンを押し込む際に、単位設定ダイヤルの側面に指が触れていませんか？ | 注入ボタンを押し込む際に、単位設定ダイヤルの側面に指が触れないようにしてください。  |
| インスリンが出ない。                                | 注射針がつまったり、曲がったりしていませんか？              | 新しい注射針に交換して、正しく取りつけてください。  |
|   | インスリンカートリッジの中に気泡が入っていませんか？           | 気泡がなくなり、インスリンが出てくるまで、繰り返し空打ちを行ってください。空打ちの操作を行っても小さな気泡が残ることがありますが、インスリンが出ることを確認できれば、わずかに気泡が残っていても、インスリンの注射量に影響はありません。                               |
| 注射して皮膚から注射針を抜いたときに、針先からインスリンが漏れる。         | 注射針を抜くタイミングが早すぎていませんか？               | 注射した後、注入ボタンを押したまま約10秒待ってから注射針を抜いてください。   |
| インスリンカートリッジ内の気泡が多い。                       | 注射針を装着したまま保管していませんか？                 | 注射が終わったら、必ず注射針を取りはずしてください。注射針を毎回取りはずしているにもかかわらず、インスリンカートリッジ内に気泡が多くある場合には、インスリンカートリッジがひび割れている可能性がありますので、本剤を新しいものに交換してください。                          |

[糖尿病関連医療機器の操作に関するお問合せ]

**インスリン グラルギンBS注  
サポートダイヤル**  
0120-403203  
(受付時間:24時間365日)

※インスリン グラルギンBS注キット[FFPJ]は、JIS T3226-1に適合するインスリンペン型注入器です。

[医療用医薬品のお問合せ]

**株式会社 三和化学研究所** コンタクトセンター  
名古屋市東区東外堀町35番地  
TEL:0120-19-8130  
〈受付時間:9:00～17:00(土、日、祝日、その他休業日を除く)〉

製造販売元  
**富士フイルム 富山化学株式会社**

医薬品リスク管理計画  
(RMP)

大切な注意です。取扱説明書も併せて必ずお読みください。

## インスリン グラルギンBS注キット「FFP」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製剤を、どれだけ、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。
- 破損または異常に気づいた場合は、主治医と相談のうえ、新しいものと交換してください。
- インスリン グラルギンBS注キット「FFP」以外のインスリン製剤を併用される方は、そのインスリン製剤に添付されている注意文書を必ずお読みください。
- インスリン グラルギンBS注キット「FFP」および注射針は他人と共用しないでください(感染の原因になるおそれがあります)。

### 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。

インスリン グラルギンBS注キット「FFP」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をあらかじめ充填した製剤です。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 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。本剤は血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように製剤的に工夫をしてあり、他のインスリン製剤とは違った特徴を持っています。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製剤の名前と自分に必要な量は何単位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。毎回使用する前に、必ずラベルを見て薬の名前を確認してください。この薬は透明な液剤であるため、速効型又は超速効型インスリン製剤と間違えないでください。

### 2.インスリン グラルギンBS注キット「FFP」の保存方法

#### (1)使用開始前

- 1) 未使用のインスリン グラルギンBS注キット「FFP」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室温に置いておいてもさしつかえありません。
- 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、室温で保存してください。
- 3) 使用中のインスリン グラルギンBS注キット「FFP」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) インスリン グラルギンBS注キット「FFP」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) 注射針を付ける前には、インスリン グラルギンBS注キット「FFP」のゴム栓を消毒用綿等でいぬ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.(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

インスリン製剤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、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ったり、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すでにインスリン製剤を使用していることを申し出てください。
- 4) インスリン グラルギンBS注キット「FFP」の投与により低血糖症が起こることがあります。インスリン グラルギンBS注キット「FFP」は血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように製剤的に工夫してあるため、低血糖症が起こる時間帯は他のインスリン製剤と異なり特定は出来ません。常日頃から低血糖症に対する対応を心がけてください。

**(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)、ミグリアール(商品名:セイブル等)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ますので、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、どこで起こるか分かりませんから、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**

インスリン注射をした部分に発疹、はれ、かゆみが見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) 注射部位の変化**

インスリン製剤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、硬くなったりすることがあります。注射部位は主治医の指示どおり毎回変えてください(前回の注射部位より、少なくとも2～3cm離して注射してください)。皮膚がへこんだり逆にふくれてきたり、硬くなったりした部位への注射は避けてください。

(4) インスリン グラルギンBS注キット「FFP」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る場合は使用しないでください。

(5) インスリン グラルギンBS注キット「FFP」の液が変色した場合は使用しないでください。

(6) インスリン グラルギンBS注キット「FFP」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インスリン グラルギンBS注キット「FFP」は使用しないでください。

(8) 1本のインスリン グラルギンBS注キット「FFP」を他の人と共用しないでください。

(9) 未使用のインスリン グラルギンBS注キット「FFP」のカートリッジの内側に気泡が見られることがあります。製剤の品質上問題ありませんが、空打ちの操作を行い、気泡を抜いてから使用してください。

製造販売元

**富士フィルム 富山化学株式会社**

プロモーション提携


**株式会社 三和化学研究所**

(2020年5月改訂 第4版)

**FUJIFILM**

製造販売元  
富士フイルム 富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル

プロモーション提携  
 **株式会社 三和化学研究所**  
S K K 名古屋市東区東外堀町35番地

42301000Z

IGL-3-001