

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
日本薬局方 インスリン グラルギン（遺伝子組換え）注射液

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
LANTUS®

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ランタス注ソロスター： 1キット3mL中 日局インスリン グラルギン（遺伝子組換え）300単位含有 ランタス注カート： 1カートリッジ3mL中 日局インスリン グラルギン（遺伝子組換え）300単位含有 ランタス注100単位/mL： 1バイアル10mL中 日局インスリン グラルギン（遺伝子組換え）1000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）（JAN） 洋名：Insulin Glargine (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	ランタス注ソロスター 承認年月日：2008年1月30日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：2008年6月20日 ランタス注カート 承認年月日：2008年9月25日 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 発売年月日：2003年12月12日 ランタス注100単位/mL 承認年月日：2008年9月25日 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 発売年月日：2006年12月25日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 糖尿病関連医療機器：オプチコール24（1日24時間365日） TEL:0120-49-7010 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本 I F は 2020 年 5 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、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、2008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「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

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. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
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
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名（命名法）	3
(2) 洋名（命名法）	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
(1) 剤形の区別	6
(2) 製剤の外観及び性状	6
(3) 識別コード	6
(4) 製剤の物性	6
(5) その他	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	6
(2) 電解質等の濃度	6
(3) 熱量	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7

7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
(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	8
(2) 包装	8
(3) 予備容量	8
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 臨床薬理試験	12
(3) 用量反応探索試験	12
(4) 検証的試験	13
1) 有効性検証試験	13
2) 安全性試験	17
(5) 患者・病態別試験	17
(6) 治療的使用	18
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	18
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	19
(7) その他	19

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	20
2. 薬理作用	20
(1) 作用部位・作用機序	20
(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
(3) 作用発現時間・持続時間	24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	25
(1) 治療上有効な血中濃度	25
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(3) 中毒域	27
(4) 食事・併用薬の影響	27
2. 薬物速度論的パラメータ	27
(1) 解析方法	27

(2) 吸収速度定数	27
(3) 消失速度定数	27
(4) クリアランス	27
(5) 分布容積	27
(6) その他	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
(1) 解析方法	27
(2) パラメータ変動要因	27
4. 吸収	27
5. 分布	29
(1) 血液－脳関門通過性	29
(2) 血液－胎盤関門通過性	29
(3) 乳汁への移行性	29
(4) 髄液への移行性	29
(5) その他の組織への移行性	29
(6) 血漿蛋白結合率	29
6. 代謝	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	30
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	30
7. 排泄	30
8. トランスポーターに関する情報	31
9. 透析等による除去率	31
10. 特定の背景を有する患者	31
11. その他	31

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	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
5. 重要な基本的注意とその理由	32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
(1) 合併症・既往歴等のある患者	37
(2) 腎機能障害患者	38
(3) 肝機能障害患者	38
(4) 生殖能を有する者	38
(5) 妊婦	38
(6) 授乳婦	39
(7) 小児等	39
(8) 高齢者	39
7. 相互作用	40
(1) 併用禁忌とその理由	40
(2) 併用注意とその理由	40
8. 副作用	44
(1) 重大な副作用と初期症状	44
(2) その他の副作用	44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
10. 過量投与	47

11. 適用上の注意	47
12. その他の注意	55
(1) 臨床使用に基づく情報	55
(2) 非臨床試験に基づく情報	56

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	57
(1) 薬効薬理試験	57
(2) 安全性薬理試験	57
(3) その他の薬理試験	58
2. 毒性試験	58
(1) 単回投与毒性試験	58
(2) 反復投与毒性試験	58
(3) 遺伝毒性試験	59
(4) がん原性試験	59
(5) 生殖発生毒性試験	60
(6) 局所刺激性試験	60
(7) その他の特殊毒性	60

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	62
2. 有効期間	62
3. 包装状態での貯法	62
4. 取扱い上の注意	62
5. 患者向け資材	63
6. 同一成分・同効薬	63
7. 国際誕生年月日	63
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	63
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	63
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	64
11. 再審査期間	64
12. 投薬期間制限に関する情報	64
13. 各種コード	64
14. 保険給付上の注意	64

XI. 文献

1. 引用文献	65
2. その他の参考文献	68

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	69
2. 海外における臨床支援情報	72

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	75
(1) 粉碎	75
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	75
2. その他の関連資料	75

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

糖尿病合併症の発症と進展の防止には厳格な血糖コントロールが重要であることは、さまざまな大規模臨床試験で明らかにされている。

ランタス〔一般名：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（現サノフィ社）において、遺伝子組換えにより生合成された持効型溶解インスリンアナログ製剤である。ヒトインスリンの A 鎖 21 位のアスパラギンをグリシンに置換し、B 鎖 C 末端に 2 個のアルギニン残基を付加し、結果的に等電点がヒトインスリンの約 pH5.5 から約 pH6.7 に移行した。これによりランタスは、皮下投与後に生理的 pH で等電点沈殿を起こし、徐々に溶解、吸収されるため、1 日 1 回の皮下投与でほぼ 1 日にわたり明らかなピークがなく、安定した血糖降下作用を示す。

日本では、臨床試験の成績に基づき、ランタス注カート 300 及びランタス注キット 300 を 2003 年 10 月に「インスリン療法が適応となる糖尿病」を効能・効果として承認を取得した。

その後の承認状況は以下の通り。

- ・ランタス®注カート 300 とカートリッジホルダーやピストン棒などを一体化したカートリッジシステム製剤であるランタス®注オプチクリック®300 の承認を 2004 年 9 月に取得。
- ・ランタスを充填したバイアル製剤であるランタス®注バイアル 1000 の承認を 2006 年 7 月に取得。
- ・キット製剤であるランタス注®ソロスター®の承認を 2008 年 1 月に取得。

また、「インスリン製剤販売名命名の取扱いについて」（平成 20 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号・薬食安発第 0331001 号）に基づいて、販売名変更申請を行い、2008 年 9 月に承認され、以下のように販売名が変更になった。

- ・ランタス®注オプチクリック®300 は、ランタス®注オプチクリック®に変更
- ・ランタス®注カート 300 は、ランタス®注カートに変更
- ・ランタス®注バイアル 1000 は、ランタス®注 100 単位/mL に変更

なお、2013 年 3 月末をもって、ランタス®注オプチクリック®は販売終了した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 持続化機序により、ほぼ 1 日にわたり生理的な基礎インスリン分泌パターンを再現する。
(参考：海外データ) (20、21 ページ参照)
- (2) 血糖降下作用のプロファイルは、明らかなピークを示さない。(参考：海外データ)
(21 ページ参照)
- (3) 国内臨床試験において、朝食前空腹時血糖を低下させ HbA1c を有意に改善した。(1 型及び 2 型糖尿病患者)
(13～16 ページ参照)
- (4) 1 日 1 回*投与の持効型溶解インスリン製剤である。 *朝食前または就寝前
- (5) 国内における長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例 296 例中 33 例(11.1%)に 48 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪 7 例（2.4%）、重篤な低血糖 2 例（0.7%）、注射部位疼痛 2 例（0.7%）であった。
(承認時) (45 ページ参照)
重大な副作用として低血糖、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。
(44 ページ参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 基礎インスリンの補充を目的とした製剤として、無色澄明な製剤であり、使用時に混和する必要がない。

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、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ． 名称に関する項目

5． 化学名(命名法)又は本質

21^A-Gly-30^{Ba}-L-Arg-30^{Bb}-L-Arg-human insulin

6． 慣用名、別名、略号、記号番号

HOE901

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。光により徐々に分解する。

(2) 溶解性

水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。0.01mol/L 塩酸試液にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点：約 pH6.7

2. 有効成分の各種条件下における安定性

インスリン グラルギン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		-20±5℃	無色ガラスアンプル	24ヵ月	規格内
加速試験		5±3℃		24ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	25±2℃/60±5%RH		6ヵ月	高分子量たん白質及び関連たん白質の増加が認められた。
	光	キセノンランプ (120万 lx・hr、 200W・hr/m ²)		—	高分子量たん白質、関連たん白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。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「インスリン グラルギン（遺伝子組換え）」の確認試験法による。

定量法

日本薬局方「インスリン グラルギン（遺伝子組換え）」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	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
規 格	1キット3mL中 日局インスリン グラルギン (遺伝子組換え) 300単位	1カートリッジ3mL中 日局インスリン グラルギン (遺伝子組換え) 300単位	1バイアル10mL中 日局インスリン グラルギン (遺伝子組換え) 1000単位
性 状	無色澄明の液		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	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
pH	3.5～4.5		
浸透圧比	約 0.8 (生理食塩液に対する比)		

(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		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
成分		1 キット中の分量	1 カートリッジ中の分量	1 バイアル中の分量
		3mL	3mL	10mL
有 効 分	日局インスリン グラルギン (遺伝子組換え)	300 単位	300 単位	1000 単位
添 加 物	m-クレゾール	8.1 mg		27 mg
	塩化亜鉛	適量		適量
	ポリソルベート20	—		0.20 mg
	グリセリン	60 mg		200 mg
	pH調節剤2成分	適量		適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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. 力価

本剤 1mL あたりインスリン グラルギン 100 単位を含有する。

インスリン グラルギン 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

高分子量たん白質：インスリン グラルギンの多量体（主に二量体及び四量体）

関連たん白質

6. 製剤の各種条件下における安定性

ランタス注ソロスター、ランタス注カート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	無色ガラス カートリッジ (一次包装)	36ヵ月	関連たん白質に若干の増加が認められたが、規格に適合した。
加速試験		25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C/60 $\pm$ 5%RH		36ヵ月	高分子量たん白質及び関連たん白質の増加、並びにインスリン グラルギン含量の低下が認められた。 3ヵ月後までは規格に適合した。
苛酷試験	温度	37 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C		1ヵ月	高分子量たん白質、関連たん白質について規格に適合しなかった。
	光	キセノンランプ (120万 lx $\cdot$ hr、 200W $\cdot$ hr/m 2)		—	高分子量たん白質について規格に適合しなかった。
使用時の安定性試験		5 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C 25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C/60 $\pm$ 5%RH		4週	顕著な変化は認められなかった。

ランタス注 100 単位/mL（バイアル製剤）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	無色ガラス バイアル及び ゴム栓	24ヵ月	24ヵ月後まで規格に適合した。
加速試験		25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C/60 $\pm$ 5%RH		12ヵ月	高分子量たん白質及び関連たん白質の増加、並びにインスリン グラルギン含量の低下が認められた。 6ヵ月後までは規格に適合した。
苛酷試験	温度	37 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C		1ヵ月	規格に適合した。
	光	キセノンランプ (120万 lx $\cdot$ hr、 200W $\cdot$ hr/m 2)		1日	性状、高分子量たん白質、関連たん白質及びインスリン グラルギン含量について規格に適合しなかった。
使用時の安定性試験		25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C/60 $\pm$ 5%RH		41～57日	規格に適合した。

IV. 製剤に関する項目

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

特になし

(2) 包装

ランタス注ソロスター : 300 単位/3mL×2 本

ランタス注カート : 300 単位/3mL×2 カートリッジ

ランタス注 100 単位/mL : 1000 単位/10mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

＜ランタス注ソロスター＞

カートリッジ容器：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソブレンゴム

キャップ：アルミニウム

注入器部分：ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、
ポリブチレンテレフタレート、ステンレス鋼

ラベル：ポリプロピレン

袋：ポリエチレン、ポリプロピレン

＜ランタス注カート＞

カートリッジ容器：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソブレンゴム

キャップ：アルミニウム

ラベル：ポリエチレンテレフタレート

ブリスター底材：ポリエチレンテレフタレート

ブリスター蓋材：アルミニウム

IV. 製剤に関する項目

<ランタス注 100 単位/mL>

瓶：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソpreneゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

ラベル：紙

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

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)

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は、2010年に糖尿病の分類と診断基準を発表している¹⁾。糖尿病の臨床診断における手順に従い糖尿病の確定診断がなされた患者に本剤の適用を検討すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜ランタス注ソロスター、ランタス注 100 単位/mL＞

6. 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。

＜ランタス注カート＞

6. 用法及び用量

通常、成人では、初期は1日1回4～20単位をペン型注入器を用いて皮下注射するが、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

投与回数及び投与時期の設定については、海外及び国内で実施した臨床試験（1型糖尿病患者における正常血糖クランプ試験[海外]、国内第2/3相臨床試験/1型糖尿病臨床試験、国内第2/3相臨床試験/2型糖尿病臨床試験）の成績及び本剤の薬剤特性を根拠とした。また、本剤の1日用量における投与単位については、国内での1型及び2型糖尿病患者対象試験における臨床成績及び既承認のインスリン製剤の用量を設定根拠とした。

V. 治療に関する項目

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。[16.1.1 参照]

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。[17.1.2 参照]

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。[17.1.1 参照]

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。[16.1.1 参照]

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。[16.1.1、18.1 参照]

(解説)

7.1 インスリン製剤には、濃度、効果発現時間や持続時間、剤形の異なるいろいろな種類のものがあるため、製剤を選択する際にはそれらの製剤的特徴に留意して投与すること。

7.2 本剤は皮下から徐々に吸収されほぼ24時間にわたり血糖降下作用を示すため、緊急の場合は、速効型インスリン製剤を使用する必要がある。

7.3、7.4、7.5 本剤は、皮下投与後に生理的pHで等電点沈殿を起こし、徐々に溶解、吸収されることから、1日1回の皮下投与でほぼ24時間にわたりピークが緩やかで安定した血糖降下作用を示す持続型溶解インスリンアナログ製剤である。

他のインスリン製剤から本剤への切り替え時又は経口血糖降下剤から本剤への切り替え時など、

V. 治療に関する項目

本剤の持続作用の特性を考慮し、用法及び用量に注意して投与することが必要なため設定した。また、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る場合、低血糖を起こすことがあるので、切り替え時は血糖モニタリングをして、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。なお、インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤の臨床試験の後観察期間（4 週間）において、インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤から他のインスリン製剤に切り替えた際、全体的に低血糖の発現が多い傾向が認められた。

- 7.6 本剤は、皮下投与後に生理的 pH で等電点沈殿を起こし、徐々に溶解、吸収されることから、1 日 1 回の皮下投与でほぼ 24 時間にわたりピークが緩やかで安定した血糖降下作用を示す持効型溶解インスリンアナログ製剤である。本剤の持続作用の特性を考慮し、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が異なる可能性が考えられるため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験²⁾

健康成人男子18例（年齢20-25歳）を対象にランタス0.1, 0.2及び0.3単位/kg（各群6例）を朝食30分前に腹部に単回皮下投与したとき、注射部位の異常及び自他覚症候は認められなかった。また、血圧、脈拍数、体温、標準12誘導心電図、臨床検査において異常所見は認められなかった。これらの結果から、健康成人における忍容性は良好であった。

2) 反復投与試験³⁾

1型糖尿病患者15例（外国人）を対象にランタス平均23.9単位/日を11日間就寝時に腹部に反復皮下投与したとき、ランタス投与と関連があると判断された有害事象として、注射部位疼痛及び症候性低血糖が認められた。その他の安全性に関する観察及び検査項目に異常は認められず、安全性に問題はなかった。

血清中遊離インスリン濃度の薬物動態パラメータ及びトラフ値から投与2日目には定常状態に達したことが示唆され、蓄積性は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

国内では実施せず。

注) 本剤の承認用量は、1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1 日 4～80 単位である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

単独の第Ⅱ相試験は国内では実施せずに、第Ⅱ相試験の要素を含んだ第Ⅲ相試験を行った。

(2) の比較試験を参照。

(2) 比較試験

① 1型糖尿病患者を対象とした試験^{4, 5)}

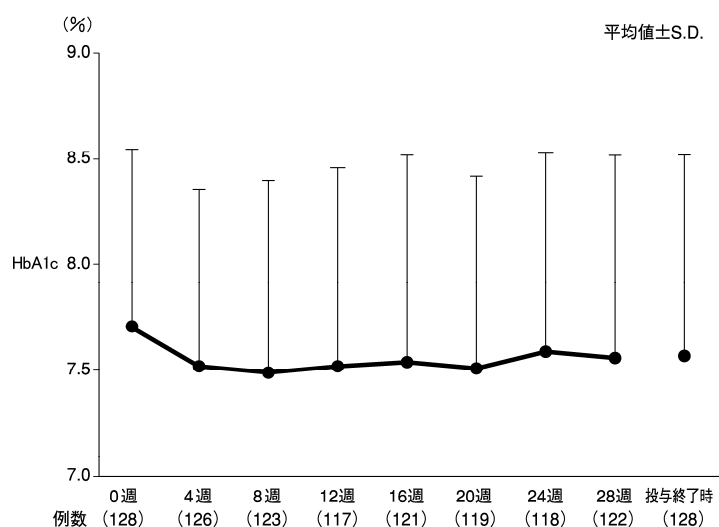
国内1型糖尿病患者を対象に、1日3回毎食前速効型ヒトインスリン製剤と就寝前にランタスまたは対照として NPH ヒトインスリンを28週間投与し、非盲検並行群間比較試験を実施した（ランタス群：128例、NPH ヒトインスリン群：130例）。ランタスは NPH ヒトインスリンと比べ HbA1c 値(JDS 値)の変化度において非劣性であることが検証された ($p<0.0001$)。HbA1c 値の変化度はランタス群において -0.15% で、有意な低下がみられた ($p=0.0061$)。また、ランタスは NPH ヒトインスリンと比べ朝食前空腹時血糖 (FBG) 値を有意に低下させた。FBG 値はランタス投与前後で 37.7mg/dL 低下した。さらに1日血糖プロファイルとして1日7測定値（毎食前・後と就寝前）を0週と28週時を比べると、ランタス投与で朝食前、夕食前並びに夕食後の血糖値が有意に低下した。症候性低血糖は対照群と比べ切り替え直後(4週間)は増加したが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群で発現件数が少なかった。また、重症低血糖は NPH ヒトインスリン群では就寝時間帯に集中するのに対して、ランタス群では発現が特定の時間帯に集中することはなかった。有害事象、重篤な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、ランタス群 10.1% (14/138例) であり、主な副作用は、重篤な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。

HbA1c及びFBGの変化

評価項目	ランタス				NPH ヒトインスリン				検定 ^{a)}
	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	$p=0.0003$

a) : HbA1c : t-検定、FBG : Wilcoxon 検定

V. 治療に関する項目

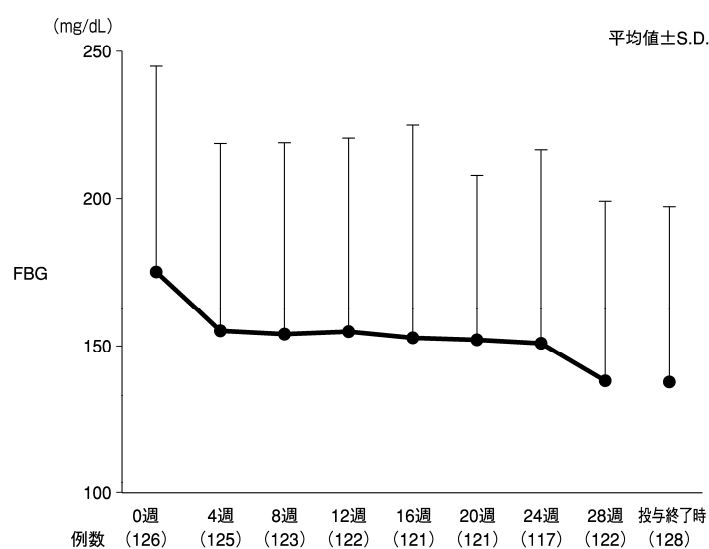


HbA1c (JDS 値) の推移

HbA1c (JDS 値) (%) の変化度

投与開始時	投与終了時	変化度	検定 a)
7.71±0.84 (128)	7.57±0.95 (128)	-0.15±0.66 (128)	P=0.0061

平均±標準偏差、() 内は例数 a) Signed Rank 検定



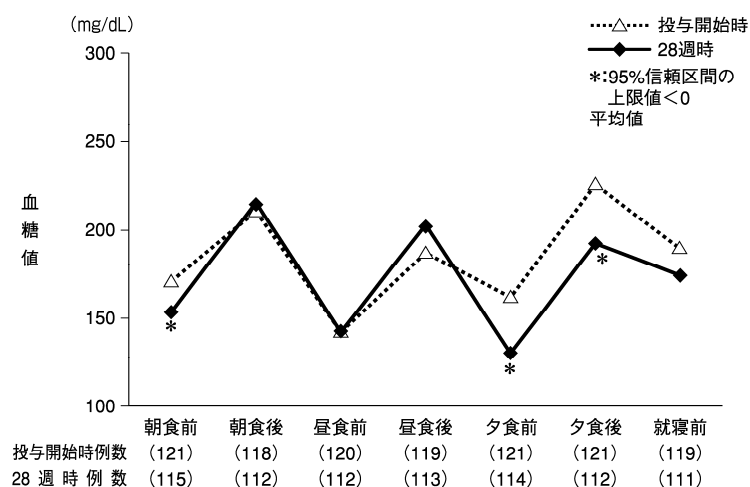
FBG の推移

FBG (mg/dL) の変化度

投与開始時	投与終了時	変化度	検定 a)
176.91±69.85 (126)	139.21±58.54 (126)	-37.71±83.65 (126)	P<0.0061

平均±標準偏差、() 内は例数 a) Signed Rank 検定

V. 治療に関する項目



1日血糖プロフィール（平均値）

②2型糖尿病患者を対象とした試験^{6,7)}

国内2型糖尿病患者を対象に、下記の経口血糖降下剤とランタスまたは対照として NPH ヒトインスリンを朝食前に併用して、28週間投与し、非盲検並行群間比較試験を実施した（ランタス群：141例、NPH ヒトインスリン群：134例）。

経口血糖降下剤：スルホニルウレア (SU) 剤、SU 剤 + α -グリコシダーゼ阻害剤、SU 剤 + ビグアナイド剤、SU 剤 + α -グリコシダーゼ阻害剤 + ビグアナイド剤

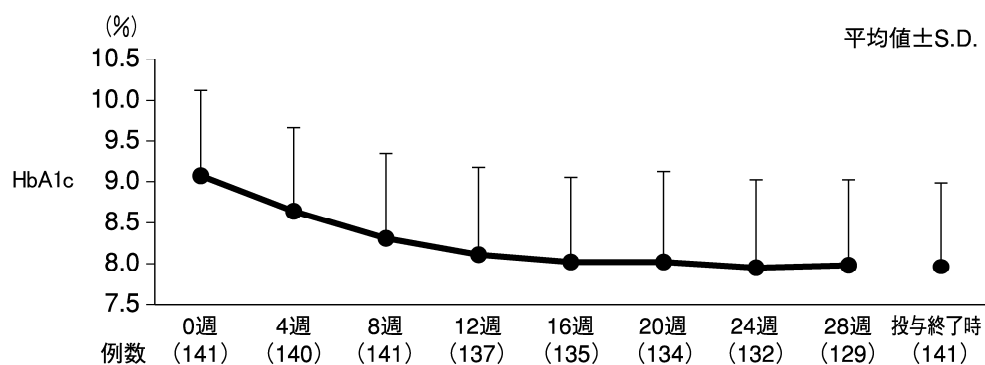
ランタスは NPH ヒトインスリンと比べ HbA1c 値 (JDS 値) の変化度において非劣性であることが検証された ($p < 0.0001$)。HbA1c 値の変化度はランタス群において -1.10% で、有意な低下がみられた ($p < 0.0001$)。ランタスは NPH ヒトインスリンと比べ、朝食前空腹時血糖 (FPG) 値を有意に低下させ、朝食前投与でも翌日の朝食前血糖値を低下させた。FPG 値はランタス投与前後で 46.29mg/dL 低下した。ランタス群では、NPH ヒトインスリン群と比べ昼食前の低血糖発現が少なく、重症低血糖においても1日を通じて特定の時間に集中して発現することはなかった。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、本剤群 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。

HbA1c 及び FPG の変化

評価項目	ランタス				NPH ヒトインスリン				検定 ^{a)}
	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) (%)	141	9.07	7.97	-1.10	134	9.11	8.06	-1.05	$p < 0.0001$
FPG (mg/dL)	132	204.42	158.14	-46.29	128	200.93	173.02	-27.91	$p = 0.0052$

a) : HbA1c : t-検定、FPG : Wilcoxon 検定

V. 治療に関する項目

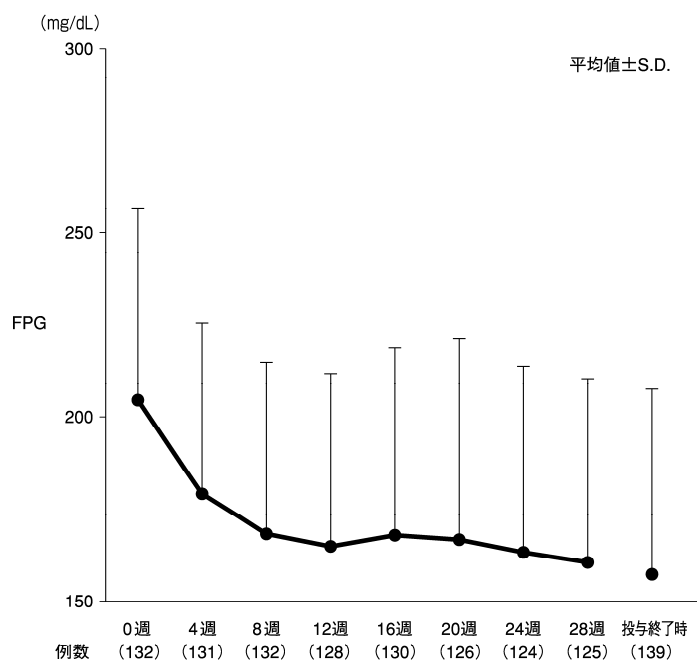


HbA1c (JDS 値) の推移

HbA1c (JDS 値) (%) の変化度

投与開始時	投与終了時	変化度	検定 a)
9.07±1.05 (141)	7.97±1.02 (141)	-1.10±0.93 (141)	P<0.0001

平均±標準偏差、() 内は例数 a) Signed Rank 検定



FPG の推移

FPG (mg/dL) の変化度

投与開始時	投与終了時	変化度	検定 a)
204.42±52.22 (132)	158.14±51.09 (132)	-46.29±54.72 (132)	P<0.0001

平均±標準偏差、() 内は例数 a) Signed Rank 検定

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

(1) 長期投与試験⁸⁾

非盲検比較試験終了後引き続きランタスを投与された1型糖尿病患者73例及び2型糖尿病患者62例計135例を対象に計56週間ランタスを投与し、安全性と有効性を検討した。

因果関係を否定できない有害事象は1型糖尿病10例(13.7%)、2型糖尿病10例(16.1%)、計20例(14.8%)であり、長期投与により増加することはなかった。

抗ヒトインスリン抗体は1型、2型糖尿病とも投与前後で有意な差は見られなかった。抗グルルギン抗体は1型では有意な差はなく、2型糖尿病では有意な増加を示したものの、いずれの抗体価も終了時の値は前試験終了時に比べて減少していた。また、インスリンアレルギーあるいは抗原性が疑われる有害事象も認められなかった。

HbA1c (JDS 値) は投与終了時と投与開始時とを比べた変化度は、1型糖尿病では-0.10%と変化はなかったが、2型糖尿病では-1.12%と有意な低下を示し、28週以降も56週まで同様に維持した。

インスリン投与量は、1型糖尿病では変化せず、2型糖尿病では有意に増加した。

(5) 患者・病態別試験

1) 小児1型糖尿病患者を対象とした試験^{9, 10)}

年齢6～15歳の小児1型糖尿病患者(外国人)349例に、NPHヒトインスリンを対照にして速効型ヒトインスリン製剤との併用による28週間(就寝前)投与で非盲検比較試験を実施した。グリコヘモグロビン(GHb)は投与前後でランタス群で0.28%、NPHヒトインスリン群で0.27%の増加を示し、両群で有意差を認めなかった。また、ランタスはNPHヒトインスリンと比べ、FBG値を有意に低下させた。症候性低血糖、夜間低血糖、重症低血糖は両群で差はなく、副作用の発現率は、ランタス群で7.5%(13/174例)でNPHヒトインスリンと同様であり、安全性については、成人と同様に、NPHヒトインスリンと比べて特に差は認められなかった。ランタス群の主な副作用は、注射部位腫瘍及び重篤な低血糖反応がそれぞれ1.7%(3/174例)であった。

なお、NPHヒトインスリン1日1回投与からは同単位で切り替えられ、1日2回投与からの切り替え用量の減量の割合は29%であった。

GHb変化度、空腹時グルコース変化度及び副作用

	ランタス	NPHヒトインスリン
GHb変化度(%)	0.28(155)	0.27(156)
空腹時血中グルコース変化度(mmol/L)	-1.29(173)	-0.68(172)
副作用(%)	7.5(174)	7.4(175)

() の数値は評価対象例数

2) 小児1型糖尿病患者を対象とした試験^{11, 12)}

海外で1～5歳^{注)}の1型糖尿病患者125例(ランタス群61例、NPHヒトインスリン群64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)において非盲検並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である低血糖症発現率(患者あたりの年間発現件数)は、ランタス群で192.75、

V. 治療に関する項目

NPH ヒトインスリン群で 168.91、発現率比[95%CI]は 1.18[0.97-1.44]で、ランタスは NPH ヒトインスリンに対し、低血糖症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 日血中グルコース変化量はランタス群で-0.2 mmol/L、NPH ヒトインスリン群で 0.5 mmol/L、HbA1c 変化量は、ランタス群で-0.048%、NPH ヒトインスリン群で 0.045%であった。有害事象については、ランタス群で 40 例(65.4%)、NPH ヒトインスリン群で 43 例(68.3%)と両群で同程度であった。副作用の発現率は、ランタス群 1.6%(1/62 例)であり、傾眠であった。

注：本剤群において、評価対象症例は 2 歳以上であった。

低血糖症発現率、平均1日血中グルコース及びHbA1cの変化量

	ランタス注 (n=61)	NPH ヒトインスリン (n=64)
低血糖症発現率（件/人年）	192.75	168.91
	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

(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

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

再審査期間中に実施したランタスの製造販売後調査等の概要は、以下のとおりである。

1. 成人に対する用法・用量

使用成績調査：

食事療法、運動療法を行ったうえでインスリン療法が適応となる2型糖尿病患者を対象に本剤単独投与もしくは他のインスリン製剤との併用療法における安全性・有効性に関する情報を収集した。その結果、本剤の安全性や有効性に関して、特に問題となった事項はなかった。副作用の詳細については「Ⅷ－8. 副作用」の項参照。

特定使用成績調査〔経口血糖降下薬との併用に関する調査（2型糖尿病）〕：

食事療法、運動療法を行ったうえでインスリン療法が適応となる2型糖尿病患者における本剤と経口血糖降下薬との併用時の安全性・有効性に関する情報を収集した。その結果、本剤の安全性や有効性に関して、特に問題となった事項はなかった。副作用の詳細については「Ⅷ－8. 副作用」の項参照。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）：

インスリン療法が適応となる糖尿病患者を対象として、本剤の長期投与における安全性（特に注射部位の異常所見）・有効性に関する情報を収集した。その結果、本剤の安全性や有効性に関して、特に問題となった事項はなかった。副作用の詳細については「Ⅷ－8. 副作用」の項参照。

特定使用成績調査（成人1型糖尿病に対する調査）：

本剤を投与された成人1型糖尿病患者を対象に安全性・有効性に関する情報を収集した。その結果、本剤の安全性や有効性に関して、特に問題となった事項はなかった。副作用の詳細については「Ⅷ－8. 副作用」の項参照。

V. 治療に関する項目

2. 小児に対する用法・用量

特定使用成績調査（小児1型糖尿病に対する調査）¹³⁾：

小児1型糖尿病症例全例を対象に、安全性・有効性に関する情報を収集した。その結果、本剤の安全性や有効性に関して、特に問題となった事項はなかった。副作用の詳細については「Ⅷ－8. 副作用」の項参照。

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

1) 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ついて¹⁴⁾

欧州及び米国で実施された成人の試験における NPH ヒトインスリン 1日2回投与からの切り替え用量の減量の割合は、それぞれ 14%及び 21%であった。なお、NPH ヒトインスリン 1日1～2回投与を受けていた患者を対象に、海外で実施した主要な 1型糖尿病試験の有効性と安全性成績を以下に示す。

G H b 変化度、空腹時血中グルコース変化度及び副作用

	1 型糖尿病試験（成人）・欧州		1 型糖尿病試験（成人）・米国	
	ランタス	NPH ヒトインスリン	ランタス	NPH ヒトインスリン
G H b 変化度 (%)	0.21 (283)	0.10 (274)	-0.16 (256)	-0.21 (262)
空腹時血中グルコース 変化度 (mmol/L)	-1.17 (280)	-0.89 (274)	-1.12 (244)	-0.94 (258)
副作用 (%)	12.7 (292)	13.3 (293)	22.0 (264)	18.1 (270)

() の数値は評価対象例数

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

インスリン グラルギンは中性の 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 グラルギンの注射剤であるランタスは約 pH4 の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると直ちに生理的 pH により微細な沈殿物を形成する。皮下に滞留したこの沈殿物からインスリン グラルギンが緩徐に溶解し、皮下から血中に移行することから、24 時間にわたりほぼ一定の濃度で明らかなピークを示さない血中濃度推移を示す。

インスリン及びインスリン グラルギンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。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) 血糖降下作用

①健康成人における正常血糖クランプ試験による血糖降下作用¹⁵⁾

日本人健康成人男子 15 例に、ランタス及び NPH ヒトインスリン 0.4 単位/kg 及びプラセボを腹部に単回皮下投与し、30 時間正常血糖クランプ法によりランタスの薬力学を検討した。血糖降下作用を示すグルコース注入率 (GIR) の推移は、NPH ヒトインスリン投与時では、投与後 2～6 時間の間に明らかなピークを示したが、ランタス投与時では投与初期に上昇した後、比較的一定に推移した。グルコース注入率の AUC_(0-30hr)に両製剤間で有意な差は認められなかった。

健康成人男子を対象としてランタス、NPH ヒトインスリン及びプラセボを単回皮下投与したときのグルコース注入率のパラメータ

パラメータ	ランタス	NPH ヒトインスリン	プラセボ
AUC _(0-30hr) (mg/kg)	8152 (28%)	8966 (36%)	5331 (50%)
ベースライン (mg/kg/min)	2.1 (50%)	2.5 (73%)	2.1 (62%)
GIR _{max} (mg/kg/min) ^a	10.8 (25%)	11.8 (31%)	7.7 (31%)
t _{max} (hr) ^a	10.4 (3.1 ; 29.6) ^b	9.6 (2.8 ; 27.0) ^b	9.3 (1.4 ; 28.3) ^b
Late t _{50%} (min) ^{a,c}	1757 (976 ; 1796) ^b	1408 (755 ; 1787) ^b	1782 (1632 ; 1798) ^b

a : smoothed GIR 推移(前後の測定値と合わせて 3 点を平均した値の推移)から求めた

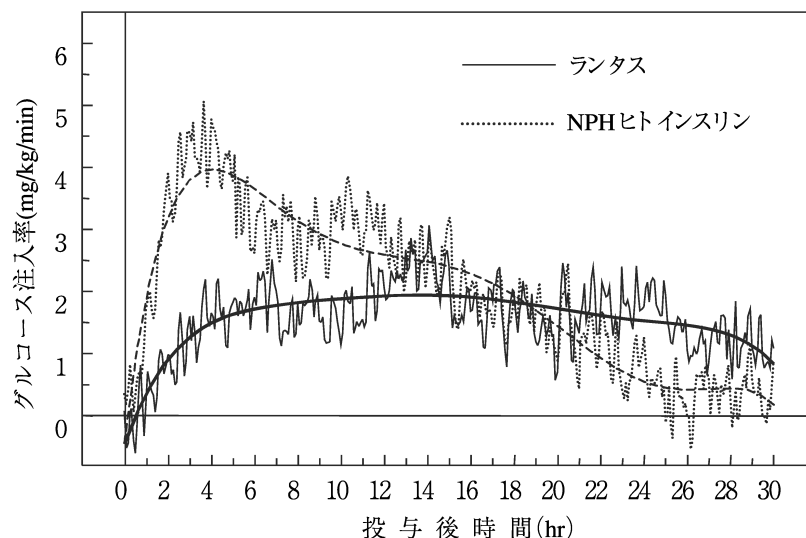
平均値(CV)、n=15

b : 中央値 (最小値 ; 最大値)

c : GIR_{max} 到達後に GIR_{max} の 50%に低下した時間

注) 本剤の承認用量は、1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1 日 4～80 単位である。

VI. 薬効薬理に関する項目



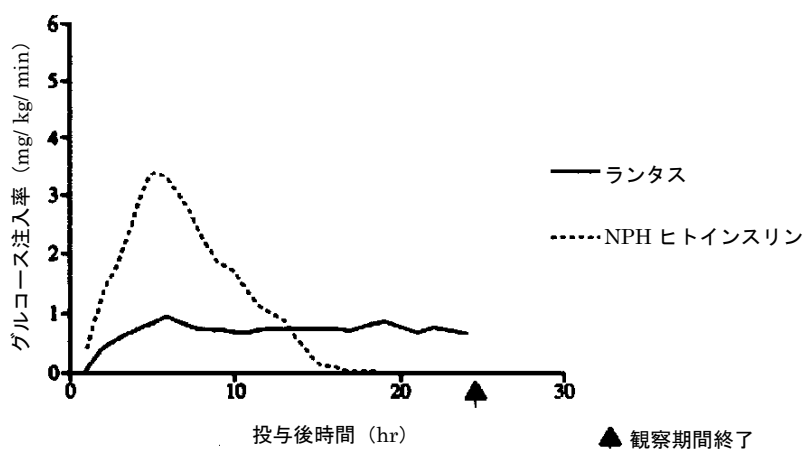
健康成人にランタス及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移（幾何平均値及びフィットカーブ）

②健康成人における静脈内投与時の血糖降下作用¹⁶⁾

健康成人20例（外国人）にランタス及び速効型ヒトインスリンを0.1単位/kgを30分間かけて持続静脈内投与し、正常血糖クランプ法を用いて検討したとき、グルコース注入率のAUC_(0-6h)の90%信頼区間は同等の許容域の範囲内であり、両剤の血糖降下作用は同等であると判断された。

③1型糖尿病患者における正常血糖クランプ試験による血糖降下作用¹⁷⁾

1型糖尿病患者20例（外国人）にランタス及びNPHヒトインスリン0.3単位/kgを大腿部に単回皮下投与し、正常血糖クランプ法でランタスの薬力学を検討した。グルコース注入率の推移から投与時から作用が消失するまでの持続時間は、ランタスではほぼ24時間であった。ランタス投与時のグルコース注入率の推移は、明らかなピークは認められず、平坦に推移した。



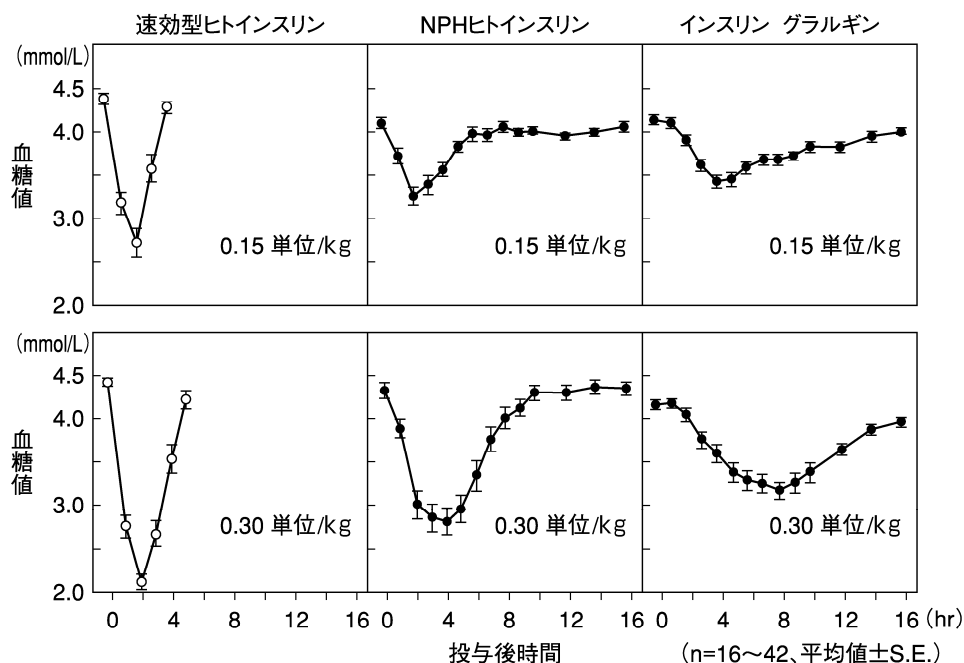
1型糖尿病患者（外国人）にランタス及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移

注）本剤の承認用量は、1日1回4～20単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4～80単位である。

VI. 薬効薬理に関する項目

④ イヌを用いた血糖降下作用 (*in vivo*)¹⁸⁾

絶食下ビーグル犬に速効型ヒトインスリン、NPH ヒトインスリン、インスリン グラルギンの 0.15 及び 0.30 単位/kg を単回皮下投与し、血糖降下作用を検討した。インスリン グラルギンは速効型ヒトインスリン、NPH ヒトインスリンに比し、明らかな血糖降下作用の持続時間の延長が認められた。この時、同一用量薬剤間では、血糖降下作用の曲線下面積 (AUC) には有意な差は認めなかった。



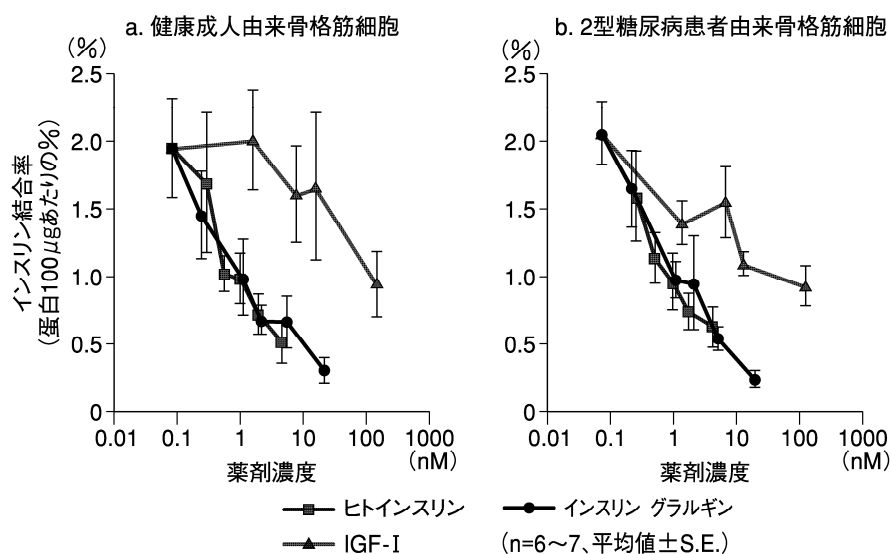
雄性ビーグル犬に各インスリン製剤を単回皮下投与したときの血糖値

2) インスリン受容体及びインスリン様成長因子-I (IGF-I) 受容体への結合能 (*in vitro*)¹⁹⁾

① インスリン受容体結合能

健康成人及び2型糖尿病患者から採取したヒト外側広筋 (vastus lateralis muscle) 生検組織より調製した培養骨格筋細胞を用いて、インスリン受容体への結合能を検討した。インスリン グラルギンのインスリン受容体への結合能は、ヒトインスリンと同様あるいはそれ以下であった。

VI. 薬効薬理に関する項目



ヒト培養骨格筋細胞インスリン受容体への結合
 ^{125}I -ヒトインスリン (67pM) の結合に対するヒトインスリン、IGF-I 及びインスリン グラルギン添加時の作用

ヒト培養骨格筋細胞のインスリン受容体への結合

薬剤名	IC ₅₀ (nM) a)		
	ヒトインスリン	インスリン グラルギン	IGF-I
健康成人由来骨格筋細胞	0.72±0.26	1.07±0.29	61±26
2型糖尿病患者由来骨格筋細胞	0.71±0.16	1.59±0.62	104±30

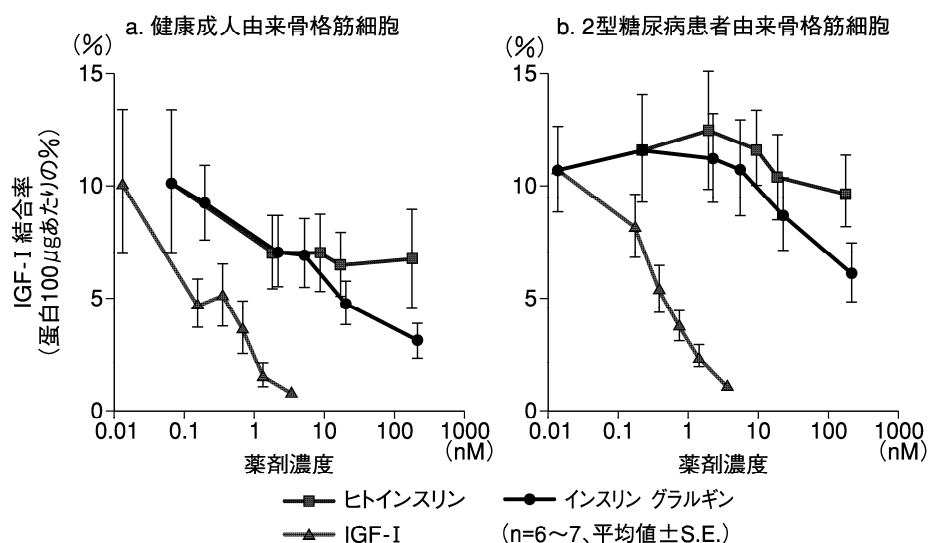
a) : ^{125}I -インスリンの結合を 50% 阻害する薬剤濃度

平均値±標準誤差、n=6~7

②IGF- I 受容体結合能

上記 (2)-①) と同一の系を用いて、IGF- I 受容体への結合能を検討した。インスリン グラルギンは高濃度ではヒトインスリンより高い IGF-I 受容体結合能を示したが、IGF- I 自体の結合能に比し軽度であった。

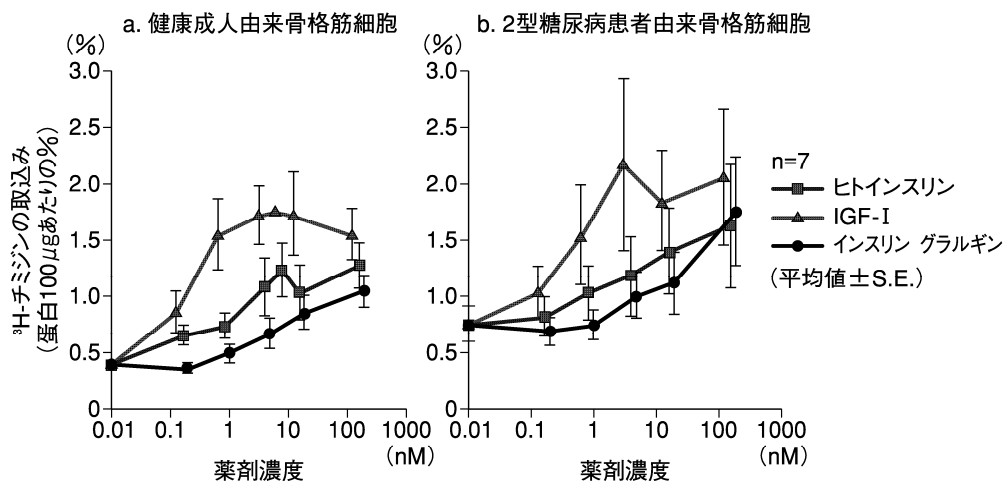
VI. 薬効薬理に関する項目



ヒト培養骨格筋細胞の IGF-I 受容体への結合
 ^{125}I -IGF-I (13pM) の結合に対するヒトインスリン、
 IGF-I 及びインスリン グラルギン添加時の作用

3) 細胞増殖活性 (*in vitro*)¹⁹⁾

上記 (2)-①) と同一の系を用いて、 ^3H -チミジンの取込みを指標として細胞増殖活性を検討した。インスリン グラルギンはヒトインスリンに比して同等以下の活性をした。



ヒト培養骨格筋細胞の ^3H -チミジンの取込み
 ^3H -チミジンの取込みに対するヒトインスリン、
 IGF-I 及びインスリン グラルギンの作用

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間 (hr) : 1.11¹⁷⁾

「VI-2-(2)-1) 血糖降下作用」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) 単回投与¹⁵⁾

①健康成人

健康成人男子 15 例に、ランタス及び NPH インスリン 0.4 単位/kg 及びプラセボを腹部に単回皮下投与し、30 時間正常血糖クランプ法によりランタスの体内動態を検討した。ランタス投与後の血清中インスリン濃度は、最初に上昇した後、投与 30 時間後まで比較的平坦な推移を示し、明らかなピークは示さなかった。なお、インスリン グラルギンに特異的な RIA 法は開発が困難であったため、薬物濃度はインスリン濃度として示す。

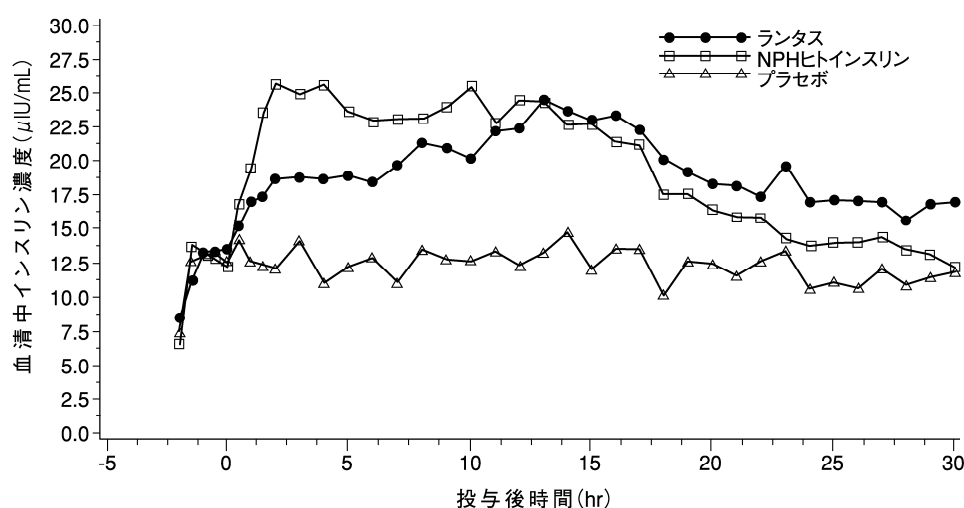
血糖降下作用については「VI-2-(2)-1) 血糖降下作用」の項参照。

健康成人男子にランタス及び NPH ヒトインスリンを単回皮下投与したときの
血清中インスリン濃度のパラメータ

パラメータ	ランタス	NPH ヒトインスリン	プラセボ
ベースライン (μIU/mL)	14.1 (33%)	12.7 (36%)	13.9 (44%)
AUC _(0-30hr) (μIU・hr/mL)	602.4 (21%)	618.7 (20%)	408.7 (44%)
C _{max} (μIU/mL)	31.1 (27%)	34.1 (28%)	26.2 (41%)
t _{max} (hr)	13 (3 ; 30) ^a	4 (1.5 ; 24) ^a	14 (0.5 ; 30) ^a

a : 中央値 (最小値 ; 最大値)

平均値 (CV)、n=15



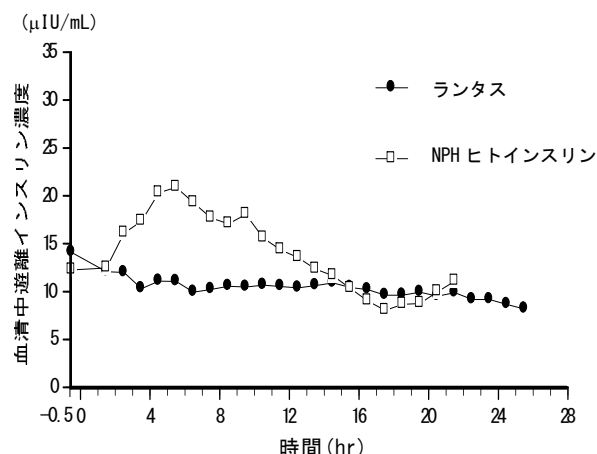
健康成人男子にランタス、NPH ヒトインスリン及びプラセボを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度推移 (幾何平均値、n=15)

注) 本剤の承認用量は、1 日 1 回 4~20 単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1 日 4~80 単位である。

VII. 薬物動態に関する項目

②1 型糖尿病患者 17)

1型糖尿病患者20例（外国人）にランタス及びNPHヒトインスリン0.3単位/kgを大腿部に単回皮下投与し、正常血糖クランプ法でランタスの体内動態を検討した。ランタス投与後の血清中遊離インスリン濃度はクランプの期間を通じてほぼ平坦に推移し、明らかなピークは認められなかった。



1 型糖尿病患者（外国人）にランタス及び NPH ヒトインスリンを
単回皮下投与したときの血清中遊離インスリン濃度（幾何平均値）

1 型糖尿病患者（外国人）を対象としてランタス及び NPH ヒトインスリンを
単回皮下投与したときの血清中遊離インスリン濃度のパラメータ

パラメータ	ランタス	NPH ヒトインスリン
ベースライン (μIU/mL)	16.0 (63%)	14.3 (78%)
AUC _(0-end) (μIU・hr/mL)	224 (34%)	228 (39%)
C _{max} (μIU/mL)	19.3 (49%)	27.4 (51%)
t _{max} (hr)	3.0 (0 ; 22.5) ^a	4.5 (2.5 ; 10.5) ^a
a : 中央値（最小値；最大値）		平均値 (CV)、n=20

2) 反復投与 3, 20)

1 型糖尿病患者 15 例（外国人）に各患者の至適用量（14～34 単位）を 11 日間、腹部に反復皮下投与したとき、インスリン グラルギンで補正した血清中遊離インスリン濃度のパラメータから本剤の蓄積性は認められなかった。

1 型糖尿病患者（外国人）にランタスを反復皮下投与したときの
血清中遊離インスリン濃度（インスリン グラルギン換算）のパラメータ

パラメータ	投与 2 日目	投与 5 日目	投与 12 日目
C _{max} (ng/mL)	1.38 (78%)	1.24 (55%)	1.62 (69%)
C _{24hr} (ng/mL)	0.51 (71%)	0.50 (73%)	0.55 (70%)
AUC _(0-24hr) (ng・hr/mL)	19.5 (63%)	17.7 (63%)	20.3 (51%)
R_C _{max} ^a	—	0.98 (29%)	1.25 (49%)
R_AUC ^a	—	0.92 (26%)	1.14 (37%)
CL _{tot} /F (mL/min) ^b	1020.5 (46%)	1172.9 (52%)	905.6 (30%)
t _{max} (hr)	4.13 (98%)	2.80 (96%)	3.07 (72%)

a : 5 日目／2 日目及び 12 日目／2 日目の比

平均値 (CV)、n=15

b : 相対全身クリアランス

注) 本剤の承認用量は、1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1 日 4～80 単位である。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

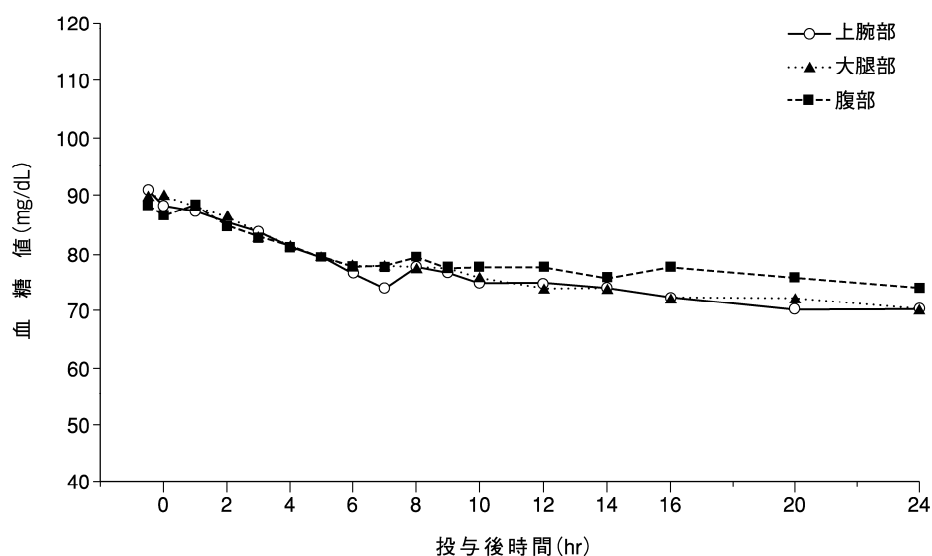
(1) 部位：皮下組織

(2) 投与部位による吸収の比較 ^{21, 22)}

健康成人男子 12 例（外国人）に、¹²⁵I-インスリン グラルギン 0.2 単位/kg を上腕部、大腿部

VII. 薬物動態に関する項目

及び腹部に単回皮下投与したとき、血清中インスリン濃度、血清中外因性インスリン濃度並びに血糖値の推移に差はみられなかった。また、血清中インスリン濃度及び外因性インスリン濃度の AUC 及び $C_{\max}$ 、血糖値の AUC 及び最大降下度に投与部位間で有意な差は認められなかった。これらのことからランタスの薬理作用は投与部位による差はないと考えられた。



健康成人男子（外国人）に ^{125}I -インスリン グラルギンを
単回皮下投与したときの血糖値の推移

健康成人男子（外国人）に ^{125}I -インスリン グラルギンを単回皮下投与したときの
血清中インスリン、外因性インスリン濃度及び血糖値のパラメータ

注射部位		AUC _(0-24hr) ($\mu\text{U}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{U}/\text{mL}$)
血清中インスリン濃度			
上腕部		10.9 ± 1.5	19.2 ± 6.9
大腿部		10.7 ± 1.4	17.5 ± 6.7
腹部		10.2 ± 1.5	15.0 ± 7.0
注射部位		AUC _(0-24hr) ($\mu\text{U}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{U}/\text{mL}$)
血清中外因性インスリン濃度			
上腕部		4.2 ± 1.9	11.8 ± 6.4
大腿部		4.3 ± 1.8	10.7 ± 6.4
腹部		3.6 ± 1.8	8.0 ± 6.4
注射部位		AUC _(0-24hr) ($\text{mg}\cdot\text{hr}/\text{dL}$)	最大降下度 (mg/dL)
血糖値			
上腕部		74.5 ± 3.2	23.5 ± 4.6
大腿部		75.4 ± 3.1	22.6 ± 4.4
腹部		75.9 ± 3.2	20.8 ± 4.5

a：共分散分析による調整平均

平均値^a±標準偏差、n=12

注）本剤の承認用量は、1日1回4～20単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4～80単位である。

VII. 薬物動態に関する項目

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

<参考>

ラット胎児への移行性 ²³⁾

妊娠 18 日目の SD 系ラットに ¹²⁵I-インスリン グラルギンを約 41 単位/kg 皮下投与したところ、1、4、24 時間のいずれの時点でも羊水への移行は低く、胎児の血漿及び組織内放射能濃度は母動物血漿の 18%以下であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラット乳汁中への移行性 ²⁴⁾

哺育中の SD 系ラット（分娩後 7 から 14 日）に ¹²⁵I-インスリン グラルギンを 50 単位/kg 皮下投与したところ、総放射能の移行は血漿に比して乳汁に高かったが、検出されたインスリン グラルギンは乳汁中に移行した放射能の 7.8%以下であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

Wister 系ラットに ¹²⁵I-インスリン グラルギンを約 41 単位/kg 皮下投与し、その放射能分布を経時的に全身オートラジオグラフィーで検討したところ、投与 1 時間後には甲状腺、副腎皮質、膀胱、胃、肝臓、脾臓、脾臓及び投与部位に放射能の分布がみられた。放射能濃度は投与 4 時間後に多くの組織・臓器で最高値を示し、投与 24 時間後では甲状腺、投与部位、胃、皮膚、消化管及び肝臓において放射能が認められた ²⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率 ²⁶⁾

¹²⁵I インスリン グラルギンのヒト血漿蛋白との結合を Sephadex G-75 カラムにおける放射能の溶出パターンから検討したところ、ヒト血漿蛋白との結合をほとんど示さない (*in vitro*) 。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁷⁾

健康成人にランタスを 0.6 単位/kg (0.022mg/kg) 単回皮下投与し、投与部位の皮下組織より分析したところ、インスリン グラルギン及び代謝物 (M1 又は M2[※]) のみが検出され、投与 6 時間後には投与部位におけるインスリン グラルギンと代謝物 (M1 及び M2 の総量) との存在比は 57 : 43 であった。血漿中にはインスリン グラルギン、代謝物 (M1 又は M2) 及び M3 も検出された。

対象：健康成人 4 例

方法：ランタスを 0.6 単位/kg (0.022mg/kg) 単回皮下投与し、6 時間後に血漿及び投与部位の皮下組織を採取して分析した。

※M1：21^A-Gly-ヒトインスリン

M2：21^A-Gly -des-30^B-Thr-ヒトインスリン

M3：21^A-Gly -30^{Ba}-L-Arg-ヒトインスリン

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1 型糖尿病患者 34 例を対象に、グラルギン 0.3 単位/kg (12 例)、0.6 単位/kg (11 例)、1.2 単位/kg (11 例) を投与し、30 時間のグルコースクランプ試験を実施した。グルコース注入率は、グラルギン用量依存性に上昇し、グラルギンの主要代謝物である M1 の血中濃度が用量依存性に上昇した。M1 血中濃度の AUC₀₋₃₀ 値は、GIR AUC₀₋₃₀ 値と正の相関を示した²⁸⁾。

<参考>

絶食下のラットにおいて、インスリン グラルギン、代謝物 M1 及び M2 をそれぞれ 2 単位/kg 単回皮下投与後の血糖降下作用はインスリン グラルギンとほぼ同様の推移を示した²⁹⁾。

注) 本剤の承認用量は、1 日 1 回 4~20 単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1 日 4~80 単位である。

7. 排泄

該当資料なし

<参考>

1) 尿中排泄

Wistar 系ラットにインスリン グラルギンを約 55 単位/kg 皮下投与したとき、尿中にインスリン グラルギンは検出されなかった³⁰⁾。

ビーグル犬にインスリン グラルギンを約 1.4 単位/kg 皮下投与したとき、投与後 24 時間までに、投与量の 0.37% がインスリン グラルギンとして尿中に排泄された³¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 胆汁中排泄

Wistar 系ラットに ^{125}I -インスリン グラルギンを約 25～44 単位/kg 皮下投与したとき、投与後 8 時間までに投与量の約 0.9%の放射能が胆汁中に排泄された³²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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. 副作用」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

<ランタス注ソロスター>

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

<ランタス注カート>

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。
 - ・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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

<ランタス注 100 単位/mL>

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。
 - ・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

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。[14.2.1参照]
- ・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。

- 8.10 インスリン含有単位 (UNITS) と液量の単位 (mL) を混同することにより、誤ったインスリン量を投与する可能性がある。本剤を調製又は投与する場合は、「単位」もしくは「UNITS」の目盛が表示されているインスリンバイアル専用の注射器を用いること。

(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 2020-2021（日本糖尿病学会編・著）]

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（糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態）
- 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

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経口薬療法のみでは良好な血糖コントロールが得られない場合
- 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っては、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治体のルールに従い廃棄するよう、指導を行うこと。

- 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、低血糖が起こりやすくなる。低血糖が無処置のまま

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

- 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たため設定した。

一般的にインスリン製剤の切り替え時は血糖値が不安定になりやすいため、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 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。

- 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 国内において、インスリン含有製剤との関連性が否定できない皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーが報告されている。これらの報告において、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーに続発して血糖コントロール不良に至った症例や、血糖コントロール不良の結果増量されたインスリン製剤が正常な箇所投与されたことにより低血糖に至った症例も確認された。また、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーの血糖コントロールへの影響に関しては、国内外での公表文献でも同様の報告が確認されている。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判断された。

上記を踏まえ、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を行うため、本剤の添付文書を改訂することとなった。

- 8.10 （公財）日本医療機能評価機構 医療事故情報収集等事業により収集・公表された医療事故事例において、インスリンバイアル製剤調製時にインスリンバイアル専用の注射器を使用せずに、汎用注射器を使用したことで、過量投与により低血糖に至った医療事故事例が繰り返し報告されている。そのため、インスリンバイアル専用の注射器の使用に関する周知を行うため、本剤の添付文書を改訂することとなった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 自律神経障害のある患者

低血糖の自覚症状が明確でないことがある。

9.1.3 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

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

[8.2、11.1.1 参照]

(解説)

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

9.1.2 血糖値が低血糖域にまで低下してくると、通常はカテコラミンが反応性に分泌され、動悸・冷汗・手のふるえ・空腹感などの自覚症状が出現する。しかし、糖尿病性の自律神経障害が存在すると、低血糖に対するカテコラミン反応の低下～欠乏のため、低血糖を自覚しにくくなり、何の前駆症状もなく低血糖に陥る（無自覚性低血糖）可能性が高くなる。また、強化インスリン療法を行い、正常に近い血糖値が達成できていればいるほど低血糖を自覚しにくいということがあるので、注意が必要である。

上記のような、自律神経障害のある患者では、カテコラミンだけでなく、グルカゴン・コルチゾール・成長ホルモンなどの血糖を上昇させるホルモンの分泌も障害されていることが多い。その結果、低血糖からの自然回復が遅れて遷延性の低血糖に陥り、不可逆的な脳機能障害を起こしたり、生命にもかかわることがあるので、注意しなければならない。このような患者には、グルカゴンを処方しておいて、患者が低血糖昏睡に陥った場合には、近医でグルコースの静注～点滴をうけるまでの救急処置として、家人がグルカゴン注射をするよう指導しておくこと³³⁾。

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。

・下垂体からは、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモンが、また副腎からはアドレナリン（エピネフリン）[髄質]、グルココルチコイド[皮質]が分泌されている。これらのホルモンは血糖を上昇させるため、下垂体又は副腎の機能が低下している状態では、低血糖を起こすおそれがある。

・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。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・ 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。

(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（ $GFR > 40\text{mL/min}$ ）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 $15\sim 20\text{mL/min}$ 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。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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

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

(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）

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

(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。[17.1.2、17.2.1 参照]

（解説）

小児 1 型糖尿病（16 歳未満）に対する特定使用成績調査¹³⁾により使用実態下での小児に対する安全性について検討した。「8. 副作用」の項及び「V. 治療に関する項目 5－(5)」海外における小児臨床試験成績^{9, 10, 11, 12)}を参照のこと。

(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）

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こ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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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。
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対する β 細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値 その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対する β 細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
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。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
経口避妊薬		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
ニコチン酸		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
濃グリセリン		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
イソニアジド		インスリン分泌抑制作用を有する。
ダナゾール		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェニトイン		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
ブセレリン酢酸塩		機序不明
フェノチアジン誘導体		機序不明
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、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。
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 等		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。
ペンタミジンイセチオン酸塩		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。
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		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。
炭酸リチウム		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。
クロニジン		

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

①糖尿病用薬

他の糖尿病用薬と併用した場合は、血糖降下作用が増強されるため、低血糖を起こすおそれがある。

②モノアミン酸化酵素（MAO）

モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤が、 β_2 -アドレナリン受容体を刺激し、内因性インスリン分泌促進、糖新生抑制作用によりインスリンの作用を増強すると考えられている^{34,35}。

③三環系抗うつ剤

三環系抗うつ剤が低血糖に対する反応を変化させる、あるいはインスリンに対する組織の感受性を増加させると考えられている³⁵。

④サリチル酸誘導体

サリチル酸誘導体はインスリン分泌を増加させるなどの作用による血糖降下作用を有する³⁵。

⑤抗腫瘍剤

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³⁶。

⑥クマリン系薬剤

クマリン系薬剤は、SU 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ことが考えられている³⁴。インスリン作用への機序は不明である。

⑦クロラムフェニコール

クロラムフェニコールは肝ミクロソーム酵素活性を抑え、トルブタミドの代謝阻害を起こすという報告がある³⁴。インスリン作用への機序は不明である。

⑧サルファ剤

サルファ剤は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³⁷。

⑨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

動物実験において、ジソピラミドはATP 感受性 K^+ チャンネルをブロックし、インスリン分泌を促進することを認めたとの報告がある^{38,39}。

⑩フィブラート系薬剤

フィブラート系薬剤はインスリン感受性増強等の作用により、インスリン製剤の作用を増強する^{40,41}。

⑪レセルピン

レセルピンは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。

⑫チアジド系利尿剤

チアジド系利尿剤による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³⁴。フロセミドも低カリウム血症による2次的なインスリン分泌低下が報告されている⁴²。

⑬副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは末梢及び肝で糖新生を促進して血糖値を上昇させる作用をもち、インスリンの作用に拮抗すると考えられている^{34,35}。

⑭ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）

ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）は副腎皮質刺激作用により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³⁴。

⑮アドレナリン

アドレナリン（エピネフリン）は、肝での糖新生亢進、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と考えられている³⁴。

⑯グルカゴン

グルカゴンは糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する³⁴。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

⑰ 甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンには、カテコラミン感受性の亢進や蛋白同化（過剰時には異化）の促進、糖・脂質分解の促進といった代謝亢進作用がある。血糖コントロールにも影響し、腸管からの糖吸収の促進、肝グリコーゲン分解促進などにより血糖降下作用が減弱される⁴³⁾。

⑱ 成長ホルモン

成長ホルモンは肝の糖新生増加、筋肉の糖利用抑制により血糖上昇作用を持ち、インスリンに拮抗する³⁴⁾。

⑲ 卵胞ホルモン

卵胞ホルモンあるいは経口避妊薬は血糖上昇作用を有する。末梢組織でインスリンの作用に拮抗すると考えられている³⁴⁾。

⑳ ニコチン酸

ニコチン酸は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⁴⁴⁾。

㉑ 濃グリセリン

濃グリセリンは代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する^{45,46)}。

㉒ イソニアジド

イソニアジドは炭水化物代謝を阻害し、血中ブドウ糖値上昇及び糖耐性障害を引き起こす。この影響は健常人よりも糖尿病患者で著しい³⁴⁾。

㉓ ダナゾール

ダナゾールはインスリン抵抗性を増強するおそれがある⁴⁷⁾。

㉔ フェニトイン

フェニトインは膵からのインスリン分泌抑制に働くことが示唆されている⁴²⁾。

㉕ ブセレリン酢酸塩

ブセレリン酢酸塩は、機序は不明であるが、耐糖能を悪化させることがある⁴⁸⁾。

㉖ フェノチアジン誘導体

フェノチアジン誘導体は、機序は不明であるが、動物実験（ラット）において、フェノチアジン誘導体によりインスリン分泌が低下したとの報告がある⁴⁹⁾。

㉗ 蛋白同化ステロイド

蛋白同化ステロイドは、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のみで血糖降下を起こすことが報告されている³⁴⁾。

㉘ ソマトスタチンアナログ製剤

オクトレオチドによってインスリン、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⁵⁰⁾。

㉙ ペンタミジンイセチオン酸塩

ペンタミジンイセチオン酸塩は膵臓の 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^{42,51)}。

③⑩ β -遮断剤

通常低血糖になると、アドレナリン（エピネフリン）が遊離され、血糖を上昇させる。肝の糖新生には β_1 受容体が関与し、グリコーゲン分解には β_2 受容体が関与する。ゆえに β -遮断剤は、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^{34,52)}。

③⑪ 炭酸リチウム

機序は不明であるが、炭酸リチウムによりインスリン分泌が減少したとの報告⁵³⁾、逆に低血糖が発現したとの報告⁵⁴⁾がある。

③⑫ クロニジン

機序は不明であるが、クロニジンにより血糖値が低下したとの報告⁵⁵⁾、逆に血糖値を上昇させたとの報告⁵⁶⁾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⁵⁷⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうちに、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

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

(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、リポジストロフィー（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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現状況一覧表（承認時）

承認時までに実施された長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例 296 例中 33 例（11.1%）に 48 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

安全性評価対象例数	296 例
副作用発現例数	33 例
副作用発現率	11.1%
副作用発現件数	48 件

	副作用	発現例数	発現率(%)	発現件数
血液及びリンパ系障害	小計	1	0.3	2
	貧血NOS	1	0.3	2
心臓障害	小計	1	0.3	1
	心筋虚血	1	0.3	1
耳及び迷路障害	小計	1	0.3	1
	耳鳴	1	0.3	1
内分泌障害	小計	1	0.3	1
	甲状腺機能亢進症	1	0.3	1
眼障害	小計	4	1.4	4
	調節障害	1	0.3	1
	羞明	1	0.3	1
	硝子体出血	2	0.7	2
全身障害及び投与局所様態	小計	7	2.4	7
	死亡NOS	1	0.3	1
	注射部位硬結	1	0.3	1
	注射部位浮腫	1	0.3	1
	注射部位疼痛	2	0.7	2
	注射部位そう痒感	1	0.3	1
	上肢浮腫	1	0.3	1
感染症及び寄生虫症	小計	1	0.3	2
	鼻咽頭炎	1	0.3	2
臨床検査	小計	6	2.0	10
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 [ALT (GPT)増加]	3	1.0	3
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [AST (GOT)増加]	2	0.7	2
	血中アルカリホスファターゼNOS増加	1	0.3	1
	血中ビリルビン増加	1	0.3	1
	血中乳酸脱水素酵素増加 [LDH 増加]	1	0.3	1
	血中尿酸増加	1	0.3	1
	心電図異常NOS	1	0.3	1
代謝及び栄養障害	小計	13	4.4	15
	高コレステロール血症	1	0.3	1
	高カリウム血症	2	0.7	2
	高脂血症NOS	1	0.3	1
	高蛋白血症	1	0.3	1
	低血糖症NOS	2	0.7	2
	糖尿病性網膜症	7	2.4	8
神経系障害	小計	1	0.3	1
	血管迷走神経性発作	1	0.3	1
腎及び尿路障害	小計	1	0.3	1
	腰部痛	1	0.3	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	小計	1	0.3	2
	咳嗽	1	0.3	1
	喀痰増加	1	0.3	1
血管障害	小計	1	0.3	1
	高血圧NOS	1	0.3	1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現状況一覧表（使用成績調査、特定使用成績調査）

時期	使用成績 調査	成人 2 型 (特定)	長期 (特定)	成人 1 型 (特定)	小児 1 型 (特定)	総合計
調査症例数	926	4219	801	116	73	6135
副作用等の発現症例数	19	94	30	12	5	160
副作用等の発現件数	22	108	30	15	5	180
副作用等の発現症例率	2.05%	2.23%	3.75%	10.34%	6.85%	2.61%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数（件数）率（%）					
免疫系障害	1 (0.11)	-	-	-	-	1 (0.02)
薬物過敏症	1 (0.11)	-	-	-	-	1 (0.02)
代謝および栄養障害	10 (1.08)	46 (1.09)	22 (2.75)	8 (6.90)	3 (4.11)	89 (1.45)
低血糖症	10 (1.08)	41 (0.97)	22 (2.75)	8 (6.90)	3 (4.11)	84 (1.37)
無自覚性低血糖	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
低血糖性意識消失	-	2 (0.05)	-	-	-	2 (0.03)
高血糖	-	2 (0.05)	-	1 (0.86)	-	3 (0.05)
神経系障害	-	1 (0.02)	2 (0.25)	-	-	3 (0.05)
頭痛	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
低血糖昏睡	-	-	2 (0.25)	-	-	2 (0.03)
胃腸障害	-	3 (0.07)	-	-	-	3 (0.05)
下痢	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
逆流性食道炎	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
口の錯感覚	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
心臓障害	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
動悸	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
肝胆道系障害	2 (0.22)	2 (0.05)	1 (0.12)	-	-	5 (0.08)
肝機能異常	-	2 (0.05)	1 (0.12)	-	-	3 (0.05)
肝障害	2 (0.22)	-	-	-	-	2 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.11)	3 (0.07)	-	-	-	4 (0.07)
筋痙縮	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
筋肉痛	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
背部痛	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
四肢痛	1 (0.11)	-	-	-	-	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	-	2 (0.05)	1 (0.12)	-	-	3 (0.05)
そう痒症	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
蕁麻疹	-	1 (0.02)	1 (0.12)	-	-	2 (0.03)
腎および尿路障害	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
蛋白尿	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
生殖系および乳房障害	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
女性化乳房	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	13 (0.31)	-	-	1 (1.37)	14 (0.23)
熱感	-	2 (0.05)	-	-	-	2 (0.03)
注射部位紅斑	-	4 (0.09)	-	-	-	4 (0.07)
注射部位疼痛	-	2 (0.05)	-	-	-	2 (0.03)
注射部位そう痒感	-	2 (0.05)	-	-	-	2 (0.03)
注射部位発疹	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
注射部位蕁麻疹	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
倦怠感	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
浮腫	-	2 (0.05)	-	-	-	2 (0.03)
無力症	-	-	-	-	1 (1.37)	1 (0.02)
臨床検査	7 (0.76)	30 (0.71)	4 (0.50)	6 (5.17)	1 (1.37)	48 (0.78)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	3 (0.07)	-	-	-	3 (0.05)
血中ブドウ糖増加	-	2 (0.05)	-	1 (0.86)	1 (1.37)	4 (0.07)
血中ブドウ糖減少	-	-	-	2 (1.72)	-	2 (0.03)
血圧上昇	-	2 (0.05)	-	-	-	2 (0.03)
血中トリグリセリド増加	-	2 (0.05)	-	-	-	2 (0.03)
血中クレアチニン増加	1 (0.11)	-	-	-	-	1 (0.02)
血中尿素増加	1 (0.11)	-	-	-	-	1 (0.02)
肝機能検査異常	1 (0.11)	1 (0.02)	-	-	-	2 (0.03)
血小板数減少	1 (0.11)	-	-	-	-	1 (0.02)
体重増加	4 (0.43)	21 (0.50)	4 (0.50)	1 (0.86)	-	30 (0.49)
体重減少	-	-	-	1 (0.86)	-	1 (0.02)
抗インスリン抗体陽性	-	-	-	1 (0.86)	-	1 (0.02)
肝酵素上昇	-	1 (0.02)	-	-	-	1 (0.02)

副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J） Ver.14.0」に基づき分類した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

＜ランタス注ソロスター＞

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が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。

＜ランタス注カート＞

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は専用のペン型注入器を用いて使用すること。また、JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。

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が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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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本のカートリッジ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。

<ランタス注 100 単位/mL>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 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が変化する可能性があるため、インスリン皮下投与用注射筒内で、他のインスリン製剤と混合しないこと。

14.1.2 バイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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]

14.2.2 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

以下にランタス®注ソロスター®、ランタス®注カート、ランタス®注 100 単位/mL の患者用注意文書を示す。

大切な注意です。

ランタス®注ソロスター®の取扱説明書も併せて必ずお読みください。

ランタス®注ソロスター®を注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。

これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。

◎何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。

◎ランタス注ソロスター以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

1. 指定されたインスリン製剤をお使いください。

また、使い捨て注射針は必ず JIS T 3226-2に準拠した A 型専用注射針を用いて注射してください。

ランタス注ソロスターは1mL あたり100単位のインスリン製剤が3mL 入ったカートリッジ製剤と、使い捨ての出来るインスリンペン型注入器との一体型です。使い捨て注射針を用いて注射します。使い捨て注射針は JIS 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の名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。

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. ランタス注ソロスターの保存方法

(1) 使用開始前

1) 未使用のランタス注ソロスターは冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば室温に置いて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) 使用中のランタス注ソロスターは冷蔵庫に入れしないでください。

4) 使用開始後4週間を超えたものは使用しないでください。

3. 正しい注射方法

(1) 注射時刻、注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。

(2) ランタス注ソロスターの使い方については、取扱説明書をよくお読みください。

(3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。

(4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。

(5) 注射針をつける前には、ランタス注ソロスターのゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いてください。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

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

(1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、目のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。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、わからなかったりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

(2) 低血糖症の予防には

- 1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です
- 2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
- 3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。
- 4) ランタス注ソロスターの投与により低血糖症が起こることがあります。ランタス注ソロスター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）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、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、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
 - 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
 - 4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。
- (4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

5. その他の注意事項

(1) アレルギー症状

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

(2) 感染症

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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) ランタス注ソロスターのインスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられる場合は使用しないでください。
- (5) ランタス注ソロスターの液が変色した場合は使用しないでください。
- (6) ランタス注ソロスターのインスリンカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混ぜて使用しないでください。
- (7) インスリンカートリッジにひびが入っているランタス注ソロスターは使用しないでください。
- (8) 1本のランタス注ソロスターを他の人と共用しないでください。

大切な注意です。

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

ランタス®注カートを注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。

◎何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。

◎ランタス注カート以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

1. ランタス注カートは必ず専用のインスリンペン型注入器であるイタンゴを用いて注射してください。

また、使い捨て注射針は必ず JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて注射してください。

ランタス注カートは1mL あたり100単位のインスリン製剤が3mL 入ったカートリッジ製剤で、必ず専用のインスリンペン型注入器であるイタンゴと、使い捨て注射針を用いて注射します。使い捨て注射針は必ず 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の名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。

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. ランタス注カートの保存方法

(1) 使用開始前

- 1) 未使用のランタス注カートは冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば室温に置いておきつかえありません。

- 2) 外箱及びカートリッジに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 使用開始後

- 1) 直射日光の当たるところ、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないでください。
- 2) イタンゴのキャップをしっかり閉め、ケースに入れて室温で保存してください。
- 3) イタンゴの故障の原因になりますので、ランタス注カートにイタンゴに取りつけたまま冷蔵庫に入れないでください。
- 4) 使用開始後4週間を超えたものは使用しないでください。

3. 正しい注射方法

- (1) 注射時刻、注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。
- (2) イタンゴの取扱説明書をよくお読みください。
- (3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。
- (4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。
- (5) 注射針をつける前には、ランタス注カートのゴム栓を消毒用アルコール綿でていねいに拭いてください。
- (6) 一度イタンゴに取りつけたランタス注カートは、はずさずにそのまま使用してください。
- (7) 静脈内に注射しないでください。なお、針が血管内に入ったかどうかを確認することはできませんので、下記の4.(3)に示す点を十分に守ってください。

4. 低血糖症について

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

(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、わからなかったりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

(2) 低血糖症の予防には

- 1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。
- 2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
- 3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。
- 4) ランタス注カートの投与により低血糖症が起こることがあります。ランタス注カート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）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、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、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
- 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

ランタス注カートに注射した部分に発疹、はれ、かゆみが現れることがあります。そのときは主治医に連絡してください。

(2) 感染症

不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出ることがあります。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) ランタス注カートの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられる場合は使用しないでください。

(5) ランタス注カートの液が変色した場合は使用しないでください。

(6) ランタス注カートにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混ぜて使用しないでください。

(7) ランタス注カートにひびが入っている場合は使用しないでください。

(8) 1本のランタス注カートを他の人と共用しないでください。

大切な注意です。必ずお読みください。

ランタス[®]注 100 単位/mL を注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。

◎何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。

◎ランタス注100単位/mL以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

1. ランタス注100単位/mL は1mL あたり100単位のインスリン製剤が10mL 入ったバイアル製剤です。インスリン製剤には効果の現れる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。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の名前と自分に必要な量は何単位で何 mL であるとはつ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. ランタス注100単位/mL の保存方法

(1) 冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば室温に置いてもさしつかえありません。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 直射日光の当たるところ、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないでください。
- (3) 外箱及びバイアルに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
- (4) 使用開始後4週間を超えたものは使用しないでください。

3. 指定された注射器をお使いください。

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

4. 正しい注射方法

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

5. 低血糖症について

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

(1) 低血糖症とは

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

(2) 低血糖症の予防には

- 1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。
- 2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
- 3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。
- 4) ランタス注100単位/mLの投与により低血糖症が起こることがあります。ランタス注100単位/mL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）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、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、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
- 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

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

6. その他の注意事項

(1) アレルギー症状

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

(2) 感染症

不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出ることがあります。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) ランタス注100単位/mLの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられる場合は使用しないでください。

(5) ランタス注100単位/mLの液が変色した場合は使用しないでください。

(6) ランタス注100単位/mLにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混ぜて使用しないでください。

(7) ランタス注100単位/mLは澄明な注射液で、懸濁注射液ではありません。使用前にバイアルを振る必要はありません。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

<ランタス注ソロスター・ランタス注カート>

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⁵⁸⁾。

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。

<ランタス注 100 単位/mL>

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン製剤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⁵⁸⁾。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

インスリン製剤あるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者でアンジオテンシン変換酵素阻害剤を服用している症例では低血糖で入院する率が高かったとの報告がある⁵⁸⁾。

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

(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

一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸及び循環器系、並びに水及び電解質代謝に及ぼす影響について検討した結果、一般症状、心血管系及び尿排泄に変化がみられたが、これらの原因はインスリン グラルギン投与による低血糖に起因しているものと考えられる。

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響 (マウス) ⁵⁹⁾

3～30 単位/kg のインスリン グラルギンをマウスに皮下投与したとき、鎮静、呼吸抑制、伏臥姿勢などの症状が認められ、30 単位/kg 投与群では更に 6 例中 1 例に強い呼吸抑制を伴って死亡がみられた。これら一般症状は、インスリン グラルギンの血糖降下作用による二次的な作用と推察された。

2) 中枢神経系に及ぼす影響 (マウス) ⁶⁰⁾

0.3～3 単位/kg のインスリン グラルギンをマウスに皮下投与したときのペントバルビタール睡眠時間が、0.3 及び 1 単位/kg 投与群で短縮したが、3 単位/kg 投与群では睡眠時間の短縮はみられず、投与用量との関連性がなかったことから影響ないものと判断した。

また、0.3～3 単位/kg のインスリン グラルギンをマウスに皮下投与したときのエチルアルコール睡眠時間が、3 単位/kg 投与群で短縮したが、睡眠時間の延長はみられなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 (モルモット、ラット *in vitro*) ⁶¹⁾

回腸、輸精管あるいは気管の摘出臓器にインスリン グラルギンを曝露させたとき、ヒスタミン作用に対して摘出回腸でのみ拮抗したが、カルバコール、アンジオテンシン及びアドレナリン作用に対してはいずれの臓器も特異的な作用は認められなかった。

4) 呼吸及び循環器系に及ぼす影響 (モルモット、ラット、イヌ) ⁶²⁾

0.3～3 単位/kg のインスリン グラルギンを麻酔モルモットに静脈内投与したとき、呼吸に対しては特に影響を及ぼさなかった。また 3～30 単位/kg のインスリン グラルギンを麻酔ラットに皮下投与したとき、投与後 30～60 分以降の血圧 (収縮期血圧・拡張期血圧) はほぼ用量に依存して下降した。このとき、心拍数に影響は認められなかった。0.3～3 単位/kg のインスリン グラルギンを麻酔イヌに静脈内投与したとき、血糖値の低下に伴って、末梢血管抵抗の減少、血圧 (収縮期血圧・拡張期血圧・平均血圧) の低下、更に心拍数、心収縮力 (dp/dt max) 及び拍出量の増加をもたらした。

これら循環器系の異常は低血糖に起因しているものと考えられた。

5) 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (ラット) ⁶³⁾

1～10 単位/kg のインスリン グラルギンをラットに皮下投与したとき、10 単位/kg 投与時に尿 Na⁺及び Cl⁻の排泄増加、尿浸透圧及び Na⁺/K⁺比の増大をもたらした。

これは低血糖に起因した変化と考えられる。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(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⁶⁴⁾

インスリン グラルギンをマウス、ラット及びイヌに単回皮下投与したとき、マウス及びラットの概略の致死量は 1000 単位/kg あるいはそれ以上、イヌの概略の致死量は 10 単位/kg 未満であった。一般状態では、マウスでは呼吸異常及び一過性の体重減少、ラットでは腹臥、振戦及び歩行失調など、イヌでは自発運動の減少及び低血糖が認められた。

インスリン グラルギンをラットに静脈内投与したとき、概略の致死量は 1000 単位/kg 以上であった。一般状態では、歩行失調が認められた。

単回投与毒性試験成績

動物種	投与経路	性別 投与量 (単位/kg)	死亡数	成 績
マウス	皮下	♂♀ 1000	♂0/2 ♀0/2	異常所見なし 概略致死量：>1000 単位/kg
		♂♀ 1000	♂1/2 ♀1/2	呼吸不整、異常呼吸音、一過性の体重減少 概略致死量：1000 単位/kg
ラット	皮下	♂♀ 1000	♂1/2 ♀1/2	腹臥、振戦、流涙 概略致死量：1000 単位/kg
		♂♀ 1000	♂0/2 ♀0/2	異常所見なし 概略致死量：>1000 単位/kg
		♂♀ 1000	♂0/2 ♀0/2	歩行失調 概略致死量：>1000 単位/kg
		♂♀ 500、1000	♂0/5 ♀0/5	軟便（1000 単位/kg）、一過性の体重増加（投与後 1 日目）、一過性の摂餌量増加（投与後 1 日目）及び一過性の摂餌量減少（投与後 2～3 日目） 概略致死量：>1000 単位/kg
イヌ	皮下	♂ 10、20	10：2/2 20：2/2	全例死亡（投与翌日）、自発運動減少、投与前の血糖値の 1/3 まで低下（投与後 3～8 時間）、低血糖による二次的变化 概略致死量：<10 単位/kg

(2) 反復投与毒性試験⁶⁵⁾

インスリン グラルギンをマウス、ラットあるいはイヌに 1 ヶ月から 12 ヶ月間反復皮下投与したときの毒性発現について検討した。動物種及び投与期間のいずれにおいても、膵臓のβ細胞内顆粒数の減少が認められ、また、ラットの 3 及び 6 ヶ月間、並びにイヌの 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験において、脳に神経細胞壊死あるいは海綿状変化が認められた。これらの変化は、インスリン グラルギン投与による低血糖に起因したものと考えられた。これらの所見以外に、溶媒に起因した投与部位の炎症性反応あるいは円形細胞の浸潤などが認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

反復投与毒性試験成績

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (単位/kg/日)	成績
マウス	皮下 3 ヶ月	5、10、20	投与部位に巨核細胞出現、β 細胞内顆粒数の減少 無毒性量：5 単位/kg/日
ラット	皮下 1 ヶ月	100/50	プロラクチン及び成長ホルモンに影響なし 投与部位に巨核細胞出現、β 細胞内顆粒数の減少
ラット	皮下 3 ヶ月	4、12.5、40	投与部位に炎症性細胞浸潤、β 細胞内顆粒数の減少 脳に神経細胞壊死及び梗塞形成 無毒性量：4 単位/kg/日
ラット	皮下 6 ヶ月	2、6.3、20	投与部位に炎症性細胞浸潤、β 細胞内顆粒数の減少 脳神経細胞壊死、大脳皮質の海綿状変化 無毒性量：2 単位/kg/日
ラット	皮下 12 ヶ月	40/20	体重増加の亢進 投与部位に円形細胞浸潤、β 細胞内顆粒数の減少
イヌ	皮下 3 ヶ月	1、5	アルカリフォスファターゼの高値、投与部位に円形細胞あるいは顆粒球浸潤 無毒性量：1 単位/kg/日
イヌ	皮下 6 ヶ月	1、3	投与部位に炎症性細胞浸潤、β 細胞内顆粒数の減少、大脳皮質の海綿状変化 無毒性量：1 単位/kg/日未満

(3) 遺伝毒性試験⁶⁶⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来細胞 V79 を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験 (*in vitro*)、チャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験 (*in vivo*) を実施した結果、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁶⁷⁾

マウス及びラットに、生理食塩液 (pH7.0)、溶媒 (pH4.0)、インスリン グラルギン (pH4.0) 2、5、12.5 単位/kg、HOE36H (NPH ヒトインスリン、pH7.3) を 24 ヶ月間皮下投与し、発がん性の有無について検討した。マウスにおいて、インスリン グラルギン投与群で投与部位での悪性線維性組織球腫 (MFH) 及び肝細胞腺腫の発生頻度が高値であったが、用量に依存した変化ではなかったこと、雄のみに認められたこと、また溶媒投与群にも発生していたことから、インスリン グラルギンによる影響とは考えられなかった。一方、ラットにおいて、溶媒、インスリン グラルギン及び NPH ヒトインスリン投与群の生存率が雄で低下した。投与部位の MFH が、インスリン グラルギン投与群の雄に高頻度でみられたが、溶媒投与群にも高頻度に発生していた。これらのことから、マウス及びラットにみられた MFH の発生原因は、pH の低い溶媒を長期間にわたりほぼ同一部位に皮下投与したことによるものと考えられた。MFH 以外には、腫瘍発現頻度の増加はみられなかった。

以上のことから、インスリン グラルギンはがん原性を有する可能性は少ないと考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験⁶⁸⁾

雌雄のラットにインスリン グラルギンを投与した単一試験計画法において、雌雄ともに低血糖がみられ、10 単位/kg 投与群の母動物に低血糖による死亡が認められた。しかしながら、親動物の生殖能、次世代の発育、行動及び生殖能に影響は認められなかった。また雄親ラットの精子運動能にも影響はみられなかった。

ラット胎児の器官形成期にインスリン グラルギンを投与したとき、一過性の低血糖がみられたが、母動物の妊娠状態、胎児の発育に影響は認められず、また奇形もみられなかった。ウサギ胎児の器官形成期にインスリン グラルギンを投与したとき、低血糖に起因した所見（低血糖症状、流産増加、奇形）が母動物及び胎児に認められた。

生殖・発生毒性試験成績

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (単位/kg)	成 績
ラット	皮下 雄：交配前4週間～交配期間中 雌：交配前2週間～出産21日目	1、3、10	痂皮、低血糖、死亡 無毒性量：（雄親動物）10単位/kg、 （雌親動物）3単位/kg （次世代児）10単位/kg
	皮下 妊娠7～18日目	2、6.3、20	異常所見なし 無毒性量：（母動物）20単位/kg （胎児）20単位/kg
ウサギ	皮下 妊娠6～18日目	0.5、1.0、2.0	死亡、流産、胎児奇形（脳室拡張） 無毒性量：（母動物）0.5単位/kg （胎児）0.5単位/kg

(6) 局所刺激性試験⁶⁹⁾

インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤、100 単位/mL 製剤（ランタス；本剤）あるいは生理食塩液をウサギに投与し、局所刺激性を評価した。

投与経路は、ヒト臨床投与経路である皮下投与（投与容量 0.1mL）及び、誤投与を想定した筋肉内（0.5mL）、静脈内（0.5mL）及び静脈周囲（0.1mL）とした。その結果、本剤とインスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤はともに、臨床投与経路である皮下投与における局所忍容性は良好であった。さらに、筋肉内、静脈内及び静脈周囲投与においても局所忍容性は良好であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁷⁰⁾

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー反応試験において、インスリン グラルギン、プレ-グラルギン、21A-Gly-ヒトインスリン及び 21A-Gly-des-30B-Thr-ヒトインスリン投与群では、いずれも陽性を示した。しかしながら、インスリン グラルギンと大腸菌由来たん白質（MCP）との交叉性は認められなかった。マウスラットの系を用いた受身皮膚アナフィラキシー反応試験は陰性であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 免疫原性試験 ⁷¹⁾

ブタ、ウサギ及びモルモットを用いて、インスリン グラルギンに対する抗体産生を検討した結果、インスリン グラルギンの免疫原性はヒトインスリンと同等もしくはそれより弱いことが示唆された。

3) 発熱性試験 ⁷²⁾

ウサギを用いて、インスリン グラルギン製剤の 50 及び 100 単位/kg を静脈内投与し、発熱性物質の有無を検討した結果、発熱性は認められなかった。

4) 不純物の安全性確認（ラット） ⁷³⁾

苛酷条件下で劣化させ、関連たん白質及び高分子たん白質を増加させたインスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤と 100 単位/mL 製剤（ランタス；本剤）の毒性について、13 週間反復皮下投与毒性試験により比較検討した。両製剤投与群間では顕著な毒性学的相違も認められず、無毒性量は両者とも 8 単位/kg/日と判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

<ランタス注ソロスター、ランタス注カート>

有効期間：3年

<ランタス注 100 単位/mL>

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

<ランタス注ソロスター>

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。

<ランタス注カート>

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 本剤を専用のペン型注入器に装着したまま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。

<ランタス注 100 単位/mL>

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、冷蔵庫に保存できない場合は、遮光して室温保存すること。

20.3 使用開始後 4週間を超えたものは使用しないこと。使用時の安定性試験に基づく。

(解説)

本剤の安定性試験、使用時の安定性試験結果に基づき設定した。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

X. 管理的事項に関する項目

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：有り

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<http://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ランタス XR 注ソロスター、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」、インスリン グラルギン BS 注
キット「FFP」

同効薬：各種インスリン製剤

7. 国際誕生年月日

2000 年 4 月 21 日（ランタス米国承認日）

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

＜ランタス注ソロスター＞

販売名	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
ランタス注ソロスター	2008年1月30日	22000AMX00029000	2008年6月20日	2008年6月20日
＜参考＞ 医療機器部分の承認番号	—	21900BZX00812	—	—

＜ランタス注カート＞

販売名	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
旧販売名 ランタス注カート300	2003年10月16日	21500AMY00131000	2003年12月12日	2003年12月12日
販売名変更 ランタス注カート	2008年9月25日	22000AMX02121000	2008年12月19日	—

＜ランタス注 100 単位/mL＞

販売名	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
旧販売名 ランタス注バイアル1000	2006年7月21日	21800AMY10103000	2006年12月8日	2006年12月25日
販売名変更 ランタス注100単位/mL	2008年9月25日	22000AMX02119000	2008年12月19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

再審査結果公表年月日：2014 年 6 月 27 日

再審査結果の内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

ランタス注ソロスター：2008年 1月30日～ 2011年10月15日

ランタス注カート：2003年10月16日～ 2011年10月15日

ランタス注100単位/mL：2006年 7月21日～ 2011年10月15日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	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 (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ランタス注ソロスター	2492416G2024	2492416G2024	118345001	620007536
ランタス注カート	2492416A1033	2492416A1033	115696601	620008943
ランタス注100単位/mL	2492416A3036	2492416A3036	117710701	620008945

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

資料請求番号

- 1) 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：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告：糖尿病 2010；53(6)：450-467 [DM_0712]
- 2) 社内資料；鈴木比紅江：健常成人男子における HOE901 単回皮下投与時の安全性及び薬理作用の検討(1101試験) (2003年10月16日承認) [LTS-05]
- 3) 社内資料；Shukla U.：1型糖尿病被験者における HOE901反復投与時の薬物動態(1020試験) (2003年10月16日承認) [LTS-06]
- 4) 河盛隆造 他：臨床医薬 2003；19(5)：423-444 [LTS0001]
- 5) 社内資料；井出洋一：インスリン依存型糖尿病(IDDM)患者に対する1日4回頻回(中間型ヒトインスリン製剤1日1回就寝前と速効型ヒトインスリン製剤1日3回毎食前)注射法におけるヒトインスリンアナログ HOE901(Insulin glargine)注射剤の有効性と安全性の検討(3101試験) (2003年10月16日承認) [LTS-01]
- 6) 河盛隆造 他：臨床医薬 2003；19(5)：445-464 [LTS0002]
- 7) 社内資料；大河内悦子：インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者に対する経口血糖降下剤併用時のヒトインスリンアナログ HOE901(Insulin glargine)注射剤の有効性と安全性の検討(3102試験) (2003年10月16日承認) [LTS-02]
- 8) 河盛隆造 他：臨床医薬 2003；19(5)：465-481 [LTS0003]
- 9) Schober E., et al.：J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2002；15(4)：369-376 (PMID：12008682) [LTS0009]
- 10) 社内資料；Wernicke-Panten K.：小児1型糖尿病患者を対象とした HOE901と NPH を比較する28週間、多施設共同、無作為化割付け、非盲検臨床試験 (3003試験) (2003年10月16日承認) [LTS-04]
- 11) Danne T., et al.：Pediatr. Diabetes 2013；14(8)：593-601 (PMID：23730996) [LTS1870]
- 12) 社内資料；小児における海外臨床試験成績 (EFC11202試験、PRESCHOOL) [LTS-53]
- 13) Urakami T., et al.：Pediatr. Int., 2014；56(6)：822-828 (PMID：24840321) [LTS1828]
- 14) 社内資料；海外1型糖尿病患者における前治療1日2回 NPH 投与群からの切替え投与量 (2003年10月16日承認) [LTS-03]
- 15) 社内資料；Rosenkranz B.：健康日本人被験者における二重盲検、プラセボ対照、3期クロスオーバー試験によるオイグリセミックグルコースクランプ法を用いた HOE901及び NPH ヒトインスリン0.4単位/kg 皮下投与時の経時的作用プロファイルの比較検討(1019試験) (2003年10月16日承認) [LTS-07]
- 16) 社内資料；Sha X.：オイグリセミックグルコースクランプ法を用いて健康被験者を対象とした血糖降下作用に関する速効型ヒトインスリン持続静脈内投与に対する HOE901[30]の等モル力価の検討(1008試験) (2003年10月16日承認) [LTS-08]
- 17) 社内資料；Sha X.：オイグリセミックグルコースクランプ法を用いた1型糖尿病患者における HOE901と NPH ヒトインスリンの経時的作用プロファイルの比較(1015試験) (2003年10月16日承認) [LTS-09]

XI. 文献

- 18) 社内資料 ; Geisen K. : 絶食イヌ皮下投与時における HOE901の作用持続性について
(2003年10月16日承認) [LTS-10]
- 19) 社内資料 ; Henry R. R. : ヒト培養骨格筋細胞におけるヒトインスリン、HOE901及び IGF-1の
比較 (2003年10月16日承認) [LTS-11]
- 20) Heise T., et al. : Diabet. Med. 2002 ; 19(6) : 490-495 (PMID : 12060061) [LTS0014]
- 21) Owens D., et al. : Diabetes Care 2000 ; 23(6) : 813-819 (PMID : 10841002) [LTS0039]
- 22) 社内資料 ; Tinberger J. : 腹部、大腿部及び上腕部に¹²⁵I 標識 HOE901[30]を皮下投与したと
きの吸収速度の比較(1010試験) (2003年10月16日承認) [LTS-13]
- 23) 社内資料 ; Hammerl R. : 妊娠18日目のラットに¹²⁵I-HOE901を約1.5mg/kg 単回皮下投与後の
組織内分布試験 (2003年10月16日承認) [LTS-14]
- 24) 社内資料 ; 高力 豊 : ¹²⁵I-HOE901の薬物動態試験ーラットにおける単回皮下投与後の乳汁中
移行ー (2003年10月16日承認) [LTS-15]
- 25) 社内資料 ; Maas J. : 雄性ラットに¹²⁵I-HOE901を約1.5mg/kg 単回静脈内又は皮下投与後の
ラジオルミノグラフを用いた分布試験 (2003年10月16日承認) [LTS-16]
- 26) 社内資料 ; Kuerzel G. U. : ¹²⁵I-HOE901及び¹²⁵I-ヒトインスリンのヒト血漿蛋白結合試験
(2003年10月16日承認) [LTS-12]
- 27) 社内資料 ; Kuerzel G. U. : 健康成人男子に HOE901を0.6IU/kg 皮下投与後の血漿中及び
投与部位での代謝パターン (2003年10月16日承認) [LTS-17]
- 28) Bolli R. G. B., et al. : Diabetes Care 2012 ; 22(12) : 1007-1012 (PMID : 23199612)
[LTS1603]
- 29) 社内資料 ; Herling A. W. : 絶食雄ウィスターラットの血糖値に対する HOE901とその代謝
産物 M1及び M2の薬力学効果 (2003年10月16日承認) [LTS-18]
- 30) 社内資料 ; Kuerzel G. U. : 雄性ラットに HOE901を約2mg/kg 単回皮下投与後の薬物動態及び
代謝 (2003年10月16日承認) [LTS-19]
- 31) 社内資料 ; Kuerzel G. U. : 雄イヌに HOE901を約50 μ /kg 単回皮下投与後の薬物動態及び代謝
(2003年10月16日承認) [LTS-20]
- 32) 社内資料 ; Krone V. : 雄性ラットに¹²⁵I-HOE901を約1.5mg/kg 単回皮下投与後の胆汁排泄
(2003年10月16日承認) [LTS-21]
- 33) 岩本安彦他編集 : 中外医学社、糖尿病、専門医に聞く最新の臨床 1997 : 103 [LTS0115]
- 34) 仲川義人編 : 医薬品相互作用 (第2版) , 医薬ジャーナル社 1998 : 626-637 [LYX0275]
- 35) 堀美智子監修 : 医薬品相互作用ハンドブック (改訂2版) , じほう 2002 : 39-49
[LTS1899]
- 36) Hartshorn E. D. : Drug Intelligence 1969 ; 196-197 [LTS0164]
- 37) Lee A. J., et al. : Ann Pharmacother 1997 ; 31(6) : 727-732 (PMID : 9184713) [LTS0166]
- 38) Hayashi S., et al. : Am. Physiological Society 1993 ; 265(2 Pt1) : C337-C342
(PMID : 8368263) [LTS0167]
- 39) Bertrand G., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1992 ; 214 (2-3) : 159-163 (PMID : 1516637)
[LTS0168]
- 40) Kobayashi M., et al. : Diabetes Care 1988 ; 11(6) : 495-499 (PMID : 3042317)
[LTS0169]

XI. 文献

- 41) Murakami K., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1984 ; 17(1) : 89-91 (PMID : 6362704) [LTS0170]
- 42) 加来浩平 他 : 臨牀と研究 1995 ; 72(6) : 1330-1333 [LTS0171]
- 43) 木島弘道 : Medicina 2002 ; 39(11) : 354-355 [LTS0174]
- 44) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー 1995 : 311 [LTS0176]
- 45) Hurwitz B. J., et al. : Lancet 1975 ; 2(7930) : 369 (PMID : 51177) [LTS0177]
- 46) Sears E. S. : Neurology 1976 ; 26(1) : 89-94 (PMID : 942774) [LTS0178]
- 47) Stockley I. H. : Drug Interactions (third edition) 1994 ; 557 [LTS0179]
- 48) Imai A., et al. : Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998 ; 76(1) : 121-122 (PMID : 9481560) [LTS0180]
- 49) Proakis A. G., et al. : Biochem. Pharmacol. 1974 ; 23(12) : 1693-1700 (PMID : 4152197) [LTS0181]
- 50) Koop B. L., et al. : Eur. J. Endocrinol. 1994 ; 130(6) : 581-586 (PMID : 8205258) [LTS0183]
- 51) Osei K., et al. : Am. J. Med. 1984 ; 77(1) : 41-46 (PMID : 6331162) [LTS0184]
- 52) Jacob S., et al. : J. Hypertens. 1996 ; 14(4) : 489-494 (PMID : 8761899) [LTS0186]
- 53) Caviezel F., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1987 ; 25(4) : 188-193 (PMID : 3108170) [LTS0187]
- 54) Saran A.S. : J. Clin. Psychiatry 1982 ; 43(9) : 383-384 (PMID : 6811566) [LTS0188]
- 55) Giugliano D., et al. : Am. J. Hypertens. 1998 ; 11(2) : 184-189 (PMID : 9524046) [LTS0189]
- 56) Okada S., et al. : J. Int. Med. Res. 1986 ; 14(6) : 299-302 (PMID : 3542627) [LTS0192]
- 57) Stockley I. H. : Drug Interactions (third edition) 1994 ; 555 [LTS0191]
- 58) Hering R.M., et al : Lancet 1995 ; 345(8959) : 1195-1198 (PMID : 7739305) [LTS0013]
- 59) 社内資料 ; Hock F. J. : HOE901をマウスに皮下投与したときの一般行動 (2003年10月16日承認) [LTS-22]
- 60) 社内資料 ; Hock F. J. : HOE901をマウスに皮下投与したときのペントバルビタール睡眠への影響 : HOE901をマウスに皮下投与したときのエタノール睡眠への影響 (2003年10月16日承認) [LTS-23]
- 61) 社内資料 ; Hock F. J. : HOE901のモルモット摘出回腸への影響 : HOE901のラット摘出輸精管への影響 : HOE901のモルモット摘出気管への影響 (2003年10月16日承認) [LTS-24]
- 62) 社内資料 ; Gueniau C. : HOE901を麻酔下のモルモットに静脈内投与したときの呼吸系への影響 / Hock F. J. : HOE901を麻酔下のラットに皮下投与したときの血圧への影響 : HOE901を麻酔下のイヌに静脈内投与したときの心血管系への影響 (2003年10月16日承認) [LTS-25]
- 63) 社内資料 : Hropot M. : HOE901 をラットに皮下投与したときの尿への影響 (2003年10月16日承認) [LTS-26]
- 64) 社内資料 : 単回投与毒性試験 (2003年10月16日承認) [LTS-45]
- 65) 社内資料 : 反復投与毒性試験 (2003年10月16日承認) [LTS-46]

XI. 文献

- 66) 社内資料：遺伝毒性試験（2003年10月16日承認） [LTS-51]
- 67) Stammberger I., et al. : Int. J. Toxicol. 2002 ; 21(3) : 171-179 (PMID : 12055018)
[LTS0038]
- 68) Hofmann T., et al. : Int. J. Toxicol. 2002 ; 21(3) : 181-189 (PMID : 12055019)
[LTS0037]
- 69) 社内資料：局所刺激性試験（2015年7月3日承認，CTD2.6.6.7） [LTS-47]
- 70) 社内資料：抗原性試験（2003年10月16日承認） [LTS-48]
- 71) 社内資料：免疫原生試験（2003年10月16日承認） [LTS-49]
- 72) 社内資料：発熱性試験（2003年10月16日承認） [LTS-50]
- 73) 社内資料：不純物の安全性試験（ラット）（2015年7月3日承認，CTD2.6.6.8）
[LTS-52]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ランタス注は下記の国を含む 141 カ国で発売されている（2015 年 8 月時点）。

外国における承認状況

国名	欧州	米国
販 売 名	Lantus 100 units/ml solution for injection in a vial Lantus 100 units/ml solution for injection in a cartridge Lantus SoloStar 100 units/ml solution for injection in a pre-filled pen	LANTUS (insulin glargine injection) for subcutaneous injection
剤 型 ・ 規 格	Each ml contains 100 units insulin glargine* (equivalent to 3.64 mg). <u>Lantus 100 units/ml solution for injection in a vial</u> Each vial contains 5 ml of solution for injection, equivalent to 500 units, or 10 ml of solution for injection, equivalent to 1000 units. <u>Lantus 100 units/ml solution for injection in a cartridge, Lantus SoloStar 100 units/ml solution for injection in a pre-filled pen</u> Each cartridge or pen contains 3 ml of solution for injection, equivalent to 300 units. *Insulin glargine is produced by recombinant DNA technology in <i>Escherichia coli</i> .	Injection: 100 units per mL (U-100) available as: ● 10 mL multiple-dose vial ● 3 mL single-patient-use SoloStar prefilled pens
効能又は効果	Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 2 years and above.	LANTUS is 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> LANTUS is not recommended for the treatment of diabetic ketoacidosis.
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Lantus contains insulin glargine, an insulin analogue, and has a prolonged duration of action. Lantus 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, Lantus 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 Lantus and are not the same as IU or the units used to express the potency of other insulin analogues. <u>Switch from other insulins to Lantus</u> When switching from a treatment regimen with an intermediate or long-acting insulin to a regimen with Lantus, 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>Switch from twice daily NPH insulin to Lantus</u> To reduce the risk of nocturnal and early	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Administration Instructions ● Administer LANTUS subcutaneously once daily at any time of day but at the same time every day. ● Prior to initiation of LANTUS, train patients on proper use and injection technique. ● Patient should follow the Instructions for Use to correctly administer LANTUS. ● Administer LANTUS subcutaneously into the abdominal area, thigh, or deltoid, and rotate injection sites within the same region from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Do not inject into areas of lipodystrophy or localized cutaneous amyloidosis. ● During changes to a patient's insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring. ● Visually inspect LANTUS vials and SoloStar prefilled pens for particulate matter and discoloration prior to administration. Only use if the solution is clear and colorless with no visible particles.

XII. 参考資料

国名	欧州	米国
	morning hypoglycaemia, patients who are changing their basal insulin regimen from a twice daily NPH insulin to a once daily regimen with Lantus should reduce their daily dose of basal insulin by 20-30% during the first weeks of treatment. <u>Switch from insulin glargine 300 units/ml to Lantus</u> Lantus 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 Lantus 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 hypo- or hyperglycaemia. Patients with high insulin doses because of antibodies to human insulin may experience an improved insulin response with Lantus. <u>Method of administration</u> Lantus is administered subcutaneously. Lantus should not be administered intravenously. The prolonged duration of action of Lantus 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 Lantus. Injection sites must be rotated within a given injection area from one injection to the next in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. Lantus must not be mixed with any other insulin or diluted. Mixing or diluting can change its time/action profile and mixing can cause precipitation. <u>Lantus 100 units/ml solution for injection in a vial</u> For further details on handling, see section 6.6. <u>Lantus 100 units/ml solution for injection in a cartridge</u> Lantus 100 units/ml in cartridges is only suitable for subcutaneous injections from a reusable pen. If administration by syringe is necessary, a vial should be used. For further	● The LANTUS SoloStar prefilled pen dials in 1-unit increments. ● Use LANTUS SoloStar prefilled pen with caution in patients with visual impairment who may rely on audible clicks to dial their dose. ● Refrigerate unused (unopened) LANTUS vials and SoloStar® prefilled pens. ● Do not administer intravenously or via an insulin pump. ● Do not dilute or mix LANTUS with any other insulin or solution. ● The SoloStar prefilled pen is for single patient use only. 2.2 General Dosing Instructions ● Individualize and adjust the dosage of LANTUS based on the individual's metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. ● Dosage adjustments may be needed with changes in physical activity, changes in meal patterns (i.e., macronutrient content or timing of food intake), during acute illness, or changes in renal or hepatic function. Dosage adjustments should only be made under medical supervision with appropriate glucose monitoring. 2.3 Initiation of LANTUS Therapy <u>Type 1 Diabetes</u> ● In patients with type 1 diabetes, LANTUS must be used concomitantly with short-acting insulin. The recommended starting dose of LANTUS in patients with type 1 diabetes should be approximately one-third of the total daily insulin requirements. Short-acting, premeal insulin should be used to satisfy the remainder of the daily insulin requirements. <u>Type 2 Diabetes</u> ● The recommended starting dose of LANTUS in patients with type 2 diabetes who are not currently treated with insulin is 0.2 units/kg or up to 10 units once daily. One may need to adjust the amount and timing of short- or rapid-acting insulins and dosages of any oral antidiabetic drugs. 2.4 Changing to LANTUS from Other Insulin Therapies ● If changing patients from once-daily TOUJEO (insulin glargine) 300 units/mL to once-daily LANTUS, the recommended initial LANTUS dose is 80% of the TOUJEO dose that is being discontinued. This dose reduction will lower the likelihood of hypoglycemia. ● If changing from a treatment regimen with an intermediate or long-acting insulin to a regimen with LANTUS, a change in the dose of the basal insulin may be required and the amount and

XII. 参考資料

国名	欧州	米国
	details on handling, see section 6.6. <u>Lantus SoloStar 100 units/ml solution for injection in a pre-filled pen</u> Lantus SoloStar 100 units/ml in pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe is necessary, a vial should be used. Before using SoloStar, the instructions for use included in the package leaflet must be read carefully. (2020 年 9 月)	timing of the shorter-acting insulins and doses of any oral antidiabetic drugs may need to be adjusted. ● If changing patients from once-daily NPH insulin to once-daily LANTUS, the recommended initial LANTUS dose is the same as the dose of NPH that is being discontinued. ● If changing patients from twice-daily NPH insulin to once-daily LANTUS, the recommended initial LANTUS dosage is 80% of the total NPH dose that is being discontinued. This dosage reduction will lower the likelihood of hypoglycemia. (2019 年 11 月)
承認年月	2000 年 6 月	2000 年 4 月

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりで、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	<ランタス注ソロスター、ランタス注 100 単位/mL> 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。 <ランタス注カート> 通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位をペン型注入器を用いて皮下注射するが、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。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3（2017年10月オーストラリア添付文書）
--	-------------------------

<参考>

オーストラリア分類：

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.

米国及び欧州における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Published studies with use of insulin glargine during pregnancy have not reported a clear association with insulin glargine and adverse developmental outcomes (*see Data*). There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy (*see Clinical Considerations*). Rats and rabbits were exposed to insulin glargine in animal reproduction studies during organogenesis, respectively 50 times and 10 times the human subcutaneous dose of 0.2 units/kg/day. Overall, the effects of insulin glargine did not generally differ from those observed with regular human insulin (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects is 6% to 10% in women with pregestational diabetes with an HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20% to 25% in women with a HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo-fetal risk

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia-related morbidity.

Data

Human data

Published data do not report a clear association with insulin glargine and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes when insulin glargine is used during pregnancy. However, these studies cannot definitely establish the absence of any risk because of methodological limitations including small sample size and some lacking comparator groups.

Animal data

Subcutaneous reproduction and teratology studies have been performed with insulin glargine and regular human insulin in rats and Himalayan rabbits. Insulin glargine was given to female rats before mating, during mating, and throughout pregnancy at doses up to 0.36 mg/kg/day, which is approximately 50 times the recommended human subcutaneous starting dose of 0.2 units/kg/day (0.007 mg/kg/day), on a mg/kg basis. In rabbits, doses of 0.072 mg/kg/day, which is approximately 10 times the recommended human subcutaneous starting dose of 0.2 units/kg/day on a mg/kg basis, were administered during organogenesis. The effects of insulin glargine did not generally differ from those observed with regular human insulin in rats or rabbits. However, in rabbits, five fetuses from two litters of the high-dose group exhibited dilation of the cerebral ventricles. Fertility and early embryonic development appeared normal.

XII. 参考資料

8.2 Lactation

Risk Summary

There are either no or only limited data on the presence of insulin glargine in human milk, the effects on breastfed infant, or the effects on milk production. Endogenous insulin is present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LANTUS, and any potential adverse effects on the breastfed child from LANTUS or from the underlying maternal condition.

(2019年11月)

<欧州添付文書>

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

For insulin glargine no clinical data on exposed pregnancies from controlled clinical studies are available. A large amount of data on pregnant women (more than 1000 pregnancy outcomes) indicate no specific adverse effects of insulin glargine on pregnancy and no specific malformative nor fetoneonatal toxicity of insulin glargine. Animal data do not indicate reproductive toxicity.

The use of Lantus may be considered during pregnancy, if clinically needed.

It is essential for patients with pre-existing or gestational diabetes to maintain good metabolic control throughout pregnancy to prevent adverse outcomes associated with hyperglycemia. Insulin requirements may decrease during the first trimester and generally increase during the second and third trimesters. Immediately after delivery, insulin requirements decline rapidly (increased risk of hypoglycaemia). Careful monitoring of glucose control is essential.

Breast-feeding

It is unknown whether insulin glargine is excreted in human milk. No metabolic effects of ingested insulin glargine on the breast-fed newborn/infant are anticipated since insulin glargine as a peptide is digested into aminoacids in the human gastrointestinal tract. Breast-feeding women may require adjustments in insulin dose and diet.

Fertility

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to fertility.

(2020年9月)

本邦における妊婦等への投与に関する情報は以下のとおりである。

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に変化しやすいため、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。

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に変化しやすい。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

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

	記載内容
米国添付文書 (2019年11月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of LANTUS have been established in pediatric patients (age 6 to 15 years) with type 1 diabetes. The safety and effectiveness of LANTUS in pediatric patients younger than 6 years of age with type 1 diabetes and pediatric patients with type 2 diabetes have not been established. The dosage recommendation when changing to LANTUS in pediatric patients (age 6 to 15 years) with type 1 diabetes is the same as that described for adults. As in adults, the dosage of LANTUS must be individualized in pediatric patients (age 6 to 15 years) with type 1 diabetes based on metabolic needs and frequent monitoring of blood glucose. 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 .
欧州添付文書 (2020年9月)	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <u>Paediatric population</u> ● Adolescents and children aged 2 years and older patients Safety and efficacy of Lantus have been established in adolescents and children aged 2 years and older. The dose regimen (dose and timing) should be individually adjusted. ● Children below 2 years of age The safety and efficacy of Lantus have not been established. No data are available.

本邦における小児等への投与に関する情報は以下のとおりである。

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に変化する。 [17.1.2、17.2.1参照]

XII. 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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料については、患者向け資料と同様、医療関係者向け情報サイト：

サノフィ e-MR：<http://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

