2021年10月改訂（第9版）

日本標準商品分類番号
872492

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®XR注 ソロスター®

LANTUS® XR SoloStar® S.C. Injection

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	1キット（1.5mL）中に日局インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）を450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	製造販売承認年月日　：2015年（平成27年）7月　3日 薬価基準収載年月日　：2015年（平成27年）8月31日 販売開始年月日　：2015年（平成27年）9月　7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 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL：0120－109－905　FAX：(03)6301－3010 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ＩＦは2021年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

――日本病院薬剤師会――

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

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

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

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「Ⅻ．参考資料」、「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
1．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 3
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 6

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形 7
(1) 剤形の区別 7
(2) 製剤の外観及び性状 7
(3) 識別コード 7
(4) 製剤の物性 7
(5) その他 7
2．製剤の組成 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
(2) 電解質等の濃度 7
(3) 熱量 8
3．添付溶解液の組成及び容量 8
4．力価 8
5．混入する可能性のある夾雑物 8
6．製剤の各種条件下における安定性 8
7．調製法及び溶解後の安定性 9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9．溶出性 9
10．容器・包装 9
(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 9
(2) 包装 9
(3) 予備容量 9
(4) 容器の材質 9
11．別途提供される資材類 10
12．その他 10

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果 11
2．効能又は効果に関連する注意 11
3．用法及び用量 11
(1) 用法及び用量の解説 11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 11
4．用法及び用量に関連する注意 13
5．臨床成績 14
(1) 臨床データパッケージ 14
(2) 臨床薬理試験 15
(3) 用量反応探索試験 16
(4) 検証的試験 16
1) 有効性検証試験 16
2) 安全性試験 32
(5) 患者・病態別試験 32
(6) 治療的使用 32
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 32
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 36
(7) その他 36

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 37
2．薬理作用 37
(1) 作用部位・作用機序 37
(2) 薬効を裏付ける試験成績 38
(3) 作用発現時間・持続時間 43

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移 44
(1) 治療上有効な血中濃度 44
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 44
(3) 中毒域 48
(4) 食事・併用薬の影響 48
2．薬物速度論的パラメータ 48
(1) 解析方法 48

(2) 吸収速度定数 48
(3) 消失速度定数 48
(4) クリアランス 48
(5) 分布容積 48
(6) その他 48
3．母集団（ポピュレーション）解析 49
(1) 解析方法 49
(2) パラメータ変動要因 49
4．吸収 49
5．分布 49
(1) 血液－脳関門通過性 49
(2) 血液－胎盤関門通過性 49
(3) 乳汁への移行性 50
(4) 髄液への移行性 50
(5) その他の組織への移行性 50
(6) 血漿蛋白結合率 50
6．代謝 50
(1) 代謝部位及び代謝経路 50
(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率 51
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 51
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 52
7．排泄 52
8．トランスポーターに関する情報 52
9．透析等による除去率 52
10．特定の背景を有する患者 53
11．その他 53

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 54
2．禁忌内容とその理由 54
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 54
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 54
5．重要な基本的注意とその理由 54
6．特定の背景を有する患者に関する注意 57
(1) 合併症・既往歴等のある患者 57
(2) 腎機能障害患者 58
(3) 肝機能障害患者 58
(4) 生殖能を有する者 59
(5) 妊婦 59
(6) 授乳婦 59
(7) 小児等 59
(8) 高齢者 59
7．相互作用 60
(1) 併用禁忌とその理由 60
(2) 併用注意とその理由 60
8．副作用 65
(1) 重大な副作用と初期症状 65
(2) その他の副作用 66
9．臨床検査結果に及ぼす影響 67
10．過量投与 67
11．適用上の注意 68
12．その他の注意 71
(1) 臨床使用に基づく情報 71
(2) 非臨床試験に基づく情報 71

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 72
(1) 薬効薬理試験 72
(2) 安全性薬理試験 72
(3) その他の薬理試験 73
2．毒性試験 73
(1) 単回投与毒性試験 73
(2) 反復投与毒性試験 74
(3) 遺伝毒性試験 74
(4) がん原性試験 74
(5) 生殖発生毒性試験 75
(6) 局所刺激性試験 75
(7) その他の特殊毒性 76

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 77
2．有効期間 77
3．包装状態での貯法 77
4．取扱い上の注意 77
5．患者向け資材 77
6．同一成分・同効薬 77
7．国際誕生年月日 78
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 78
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 78
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 78
11．再審査期間 78
12．投薬期間制限に関する情報 78
13．各種コード 78
14．保険給付上の注意 78

Ⅺ．文献
1．引用文献 79
2．その他の参考文献 82

Ⅻ．参考資料
1．主な外国での発売状況 83
2．海外における臨床支援情報 84

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 89
(1) 粉砕 89
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 89
2．その他の関連資料 90

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

1型及び2型糖尿病患者のいずれにおいても、血糖コントロールを改善することにより、糖尿病合併症、特に細小血管性合併症の発症を予防し進展を抑制することが多数の研究によって報告されている。

インスリン療法は、直接インスリン作用不足を補う薬物療法であり、作用発現時間及び作用持続時間によって、様々なインスリン製剤が市販されている。

インスリン療法において、低血糖症は最もよく見られる副作用であり、厳格な血糖コントロールを目指すことによって低血糖の発現リスクの上昇を招くことがある。低血糖の発現リスクは、目標とする血糖値の達成や2型糖尿病患者の導入への懸念となっており、低血糖の発現リスクが低く、良好な血糖コントロールを目指す基礎インスリンが求められている。

ランタス XR は､インスリン　グラルギン100単位/mL 製剤（ランタス）と同一の有効成分を持ち、その有効成分の濃度を3倍にした製剤である。濃度を高くして注射液量を少なくすることで、皮下の無晶性沈殿物の単位量あたりの表面積が小さくなり、投与部位からのインスリン　グラルギンの吸収がより緩やかになるため、ランタスよりも平坦で持続的な薬物動態及び薬力学プロファイルとなり、24時間以上にわたり安定した血糖降下作用を示すと考えられる。

海外では、米国において2015年2月に FDA より承認を取得し（販売名 Toujeo）、同年3月に発売が開始されており、EU においても2015年4月に承認を取得している。そして今回日本でも、臨床試験の成績に基づき、2015年7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。

2020年12月に医薬品、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 第14条第2項3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない（「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更なし）との再審査結果が公示された。

２．製品の治療学的特性

- 世界141ヶ国において*承認されているランタスの有効成分であるインスリン　グラルギン（遺伝子組換え）の濃度を3倍にした製剤である。　＊2015年9月現在
  - 本剤の使用にあたって投与単位を再計算せず､指示された単位数をそのまま設定して投与するよう、患者に十分指導すること。　（54-57頁）
- より緩徐な溶解プロセスにより、平坦で24時間を超える血糖プロファイルを示す。　（44頁）
- 本剤とインスリン　グラルギン100単位/mL 製剤との薬物動態は異なるため、血糖値の変動に注意すること。
  - インスリン　グラルギン100単位/mL 製剤から本剤への切り替え時は、血糖値の上昇がみられることがある。　（54-57頁）
  - 本剤からインスリン　グラルギン100単位/mL 製剤への切り替え時、低血糖を起こすことがある。インスリン　グラルギン100単位/mL 製剤の減量の必要性を検討するとともに、切り替え時や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。　（54-57頁）
- HbA1c ならびに空腹時血糖値を改善する。　（14-36頁）
- 毎日一定のタイミングであればいつでも投与することが可能である。（1日1回投与）
- 日本人が参加した臨床試験での安全性評価対象日本人症例291例中14例（4.8%）に17件の副作用が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖6例（2.1%）及び不眠症、感覚鈍麻、硝子体出

血、脂肪肝、全身性そう痒症、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位出血が各1例（0.3%）であった。（承認時）
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。

３．製品の製剤学的特性

ランタスXRは、ランタスの有効成分であるインスリン　グラルギン（遺伝子組換え）の濃度を3倍にした製剤であり、1mLあたりインスリン　グラルギン300単位を含有する。
濃度を高くして注射液量を少なくすることで、皮下の無晶性沈殿物の単位量あたりの表面積が小さくなり、投与部位からのインスリン　グラルギンの吸収がより緩やかになるため、ランタスよりも平坦で持続的な薬物動態及び薬力学プロファイルとなり、24時間以上にわたり安定した血糖降下作用を示すと考えられる。

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

１．販売名

(1) 和名

ランタス®XR 注ソロスター®

(2) 洋名

Lantus®XR inj. SoloStar®

(3) 名称の由来

本剤はインスリン　グラルギン（遺伝子組換え）の濃度をランタスより高くすることで、ランタスと比較し、より平坦で持続的な薬物動態及び薬力学プロファイルを示すと考えられる。このことから、持続的な溶解を意味する extended release の XR を末尾に追加した。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Insulin Glargine（Genetical Recombination）（JAN）

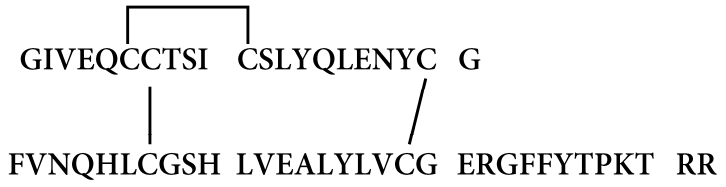
insulin glargine（INN）

(3) ステム

該当しない

３．構造式又は示性式

構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_{6}$

分子量：6062.89

５．化学名（命名法）又は本質

21^{A}-Gly-30^{B}a-L-Arg-30^{B}b-L-Arg-human insulin

Ⅱ．名称に関する項目

６．慣用名、別名、略号、記号番号

HOE901-U300

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

<table>
<tr><th colspan="2">試験項目</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>−20±5℃</td><td rowspan="4">無色ガラスアンプル</td><td>24ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>5±3℃</td><td>24ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験</td><td>温度</td><td>25±2℃
/60±
5%RH</td><td>6ヵ月</td><td>高分子量たん白質及び関連たん白質に若干の増加が認められた。</td></tr>
<tr><td>光</td><td>キセノンランプ
（120 万 lx·hr、
200 W·hr/m²）</td><td>−</td><td>高分子量たん白質に若干の増加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。</td></tr>
</table>

Ⅲ．有効成分に関する項目

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

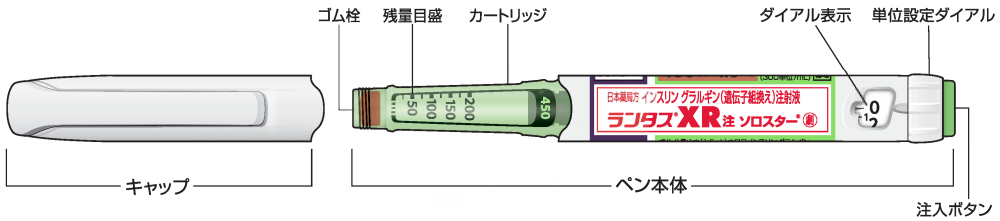
１．剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観及び性状

販売名	ランタス XR 注ソロスター
有効成分	1 キット（1.5mL）中 日局インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）450 単位
外観	
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

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 XR 注ソロスター
成分		1キット（1.5 mL）中の分量
有効成分	日局インスリン　グラルギン （遺伝子組換え）	450単位
添加物	m-クレゾール 塩化亜鉛（亜鉛含量として） グリセリン pH 調節剤2成分	4.05 mg 0.135 mg 30 mg 適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

本剤1mL あたりインスリン　グラルギン300単位を含有する。

インスリン　グラルギン1単位は約36.38μg 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

各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	5±3℃	24ヵ月	ゴム栓付きアルミニウム製フランジキャップ付き無色ガラスカートリッジ	24ヵ月後まで規格に適合した。類縁物質の総量がわずかに増加したが、その他の項目に明確な変化は認められなかった。
加速試験	25±2℃/60 ±5%RH	6ヵ月		3ヵ月後まで規格に適合した。 6ヵ月後、類縁物質の総量の増加及びインスリン　グラルギン含量の減少が認められ、規格に適合しなかった。その他の項目に明確な変化は認められなかった。
苛酷試験（温度）	37±2℃	1ヵ月		1ヵ月後、類縁物質の総量の増加及びインスリン　グラルギン含量の減少が認められ、規格に適合しなかった。その他の項目に明確な変化は認められなかった。
光安定性試験	総照度120万 lx･hr 以上、総近紫外放射エネルギー200 W･h/m²以上			光照射後、高分子タンパク質の増加及びインスリン　グラルギン含量の減少が認められ、規格に適合しなかった。また、類縁物質の総量が増加した（規格の範囲内）。その他の項目に明確な変化は認められなかった。
使用時の安定性試験	25±2℃/60±5%RH	42日		42日後まで規格に適合した。 類縁物質の総量が増加し、インスリン　グラルギン含量がわずかに減少した。その他の項目に明確な変化は認められなかった。

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（物理化学的変化）

該当資料なし

［「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11．適用上の注意」の項参照］

14.適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.4 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ので、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。

９．溶出性

該当しない

10．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

450単位/1.5 mL×2本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カートリッジ容器：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソプレンゴム

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、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体、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

Ⅳ. 製剤に関する項目

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）

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

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

用法設定根拠：

PKD10086試験、PKD11627試験、TDR11626試験、及び PKD12270試験（第 I 相試験）における結果から、本剤はランタスより平坦かつ持続的（36時間まで）な血糖降下作用プロファイルを示したことから、1日1回の投与により得られる血糖コントロールはランタスに比べてより確実になるものと考えられ、同時に、血糖値の日内変動がより小さくなるとともに、投与時間をより柔軟に設定することができるようになるものと考えられた。1型糖尿病患者を対象としたEFC12449試験及び EFC12456試験（Basal-Bolus 療法）、並びに2型糖尿病患者を対象としたEFC12512試験（基礎インスリン及び経口血糖降下薬による治療）及び EFC12347試験（インスリン未治療の患者を対象とした基礎インスリン及びインスリン以外の血糖降下薬による治療）において、本剤の1日1回の投与により良好な血糖コントロールが得られることが検証され、安全性においても本剤群の TEAE（試験薬投与下の有害事象）及び発現頻度は、ランタス群と同様であった。EFC12449試験、EFC12512試験、及び EFC12347試験では、本剤又はランタスを1日1回夜（夕食直前から就寝までの間）に、ペン型注入器を用いて皮下投与した。また、EFC12456試験では、本剤又はランタスを1日1 回朝（朝食前から昼食前までの間）又は夜（夕食直前から就寝までの間）に、ペン型注入器を用いて皮下投与したが、朝投与群及び夜投与群で有効性及び安全性において同様な結果が認められた。 以上より、注射時刻に関しては、毎日一定とすること

は妥当であると考え設定した。

用量設定根拠：

他の基礎インスリンから本剤への切替え；

糖尿病患者のインスリン療法は、患者個々の病態、生活習慣、血糖値等を考慮しながら、患者個々に投与量が調節される。このため、本剤においては、第Ⅲ相試験成績を基に、既承認の持効型溶解インスリン製剤の用量を準用し、用量設定根拠とした。 試験前に基礎インスリンを使用していた患者を対象とした第Ⅲ相試験において、ランタス、NPH ヒトインスリン、又はインスリン デテミルを 1 日 1 回投与していた患者では、試験前の 1 日の基礎インスリン投与量と同単位で本剤又はランタスに切り替え、NPH ヒトインスリン又はインスリン デテミルを 1 日 2 回以上投与していた患者では、試験前の 1 日の基礎インスリン投与量の 80%（総投与量の 20%減量）を開始用量とした。 EFC12449 試験、EFC12456 試験、及び EFC12512 試験の日本人集団での本剤群における他の基礎インスリンから治験薬への切替え前後のインスリン投与量の比較について、1 日の基礎インスリン投与量及び 1 日の総インスリン投与量 のいずれも、他の基礎インスリンから本剤への切替え後は、切替え前とほぼ同量であった。これらの試験結果から、良好な血糖コントロールが得られ、かつ治験薬投与後 8 週間の切替え初期の低血糖症の発現頻度がランタスに比べて低かったことから、同単位での切替えが可能であると判断した。投与後 6 ヵ月（26 週）時における本剤群の 1 日の総インスリン投与量（最小値～最大値）は、EFC12449 試験で 17.1～125.7 単位、EFC12456 試験の日本人集団で 25.4～96.1 単位、EFC12512 試験の投与後 6 ヵ月（26 週）時における本剤群の 1 日の本剤投与量（最小値～最大値）は 3.0～72.2 単位であり、ランタスの添付文書の「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。」の範囲内であると考えられた。

インスリン以外の血糖降下薬による治療からインスリン療法への切替え；

経口血糖降下薬により治療中の患者のインスリン療法への移行開始時におけるインスリン用量は、体重で換算し、0.2～0.3 単位/kg/日とすることが糖尿病治療ガイドで推奨されていることから、インスリン未治療の患者を対象とした EFC12347 試験では下限の 0.2 単位/kg/日以上から開始し、本剤の有効性及び安全性が確認された。EFC12347 試験の日本人集団での投与後 6 ヵ月（26 週）時における本剤群の 1 日の本剤投与量（最小値～最大値）は、6.0～75.0 単位であり、ランタスの添付文書の用量（1 日 4～80 単位）の範囲内であった。

以上より、ランタスと同様に、本剤を 1 日 1 回 4～20 単位、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量として 1 日 4～80 単位とし、必要により本用量を超えて使用することは妥当であると考えた。なお、通常のインスリン療法に従い、投与量は、低血糖症を起こさずに目標血糖値に達するよう個々の患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減することとした。

「Ⅴ-5-(2)臨床薬理試験」「Ⅴ-5-(4)検証的試験」の項参照

注）本剤の承認されている用法及び用量は
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。

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、1 mL あたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

7. 2 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。

7. 3 他の基礎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。［8.5、16.1.1、16.1.2 参照］

7.3.1 インスリン　グラルギン100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100単位/mL 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。

7.3.2 インスリン　グラルギン100単位/mL 製剤以外の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合

・1日1回投与の基礎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効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回投与の基礎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効型インスリン製剤の1日投与量の80%を目安として投与を開始する。

7.4 併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は他の糖尿病用薬の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。

7.5 インスリン製剤以外の他の糖尿病用薬から本剤に変更する場合又はインスリン製剤以外の他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合、投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。［16.1.1、16.1.2 参照］

（解説）

7.1 インスリン製剤には、効果発現時間や持続時間の異なるさまざまな種類のものがあるため、薬剤を選択する際にはそれらの製剤的特徴に留意すること。本剤の濃度は300単位/mL である。

7.2 本剤は皮下から徐々に吸収されるため、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はない。速効型インスリン製剤又は超速効型インスリンアナログ製剤を使用すること。

7.3 7.4 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、平坦で持続的な薬物動態及び薬力学プロファイルとなって、24時間にわたり安定した血糖降下作用を示すと考えられる。本剤への切り替え時又は本剤と他の糖尿病薬との併用時には、本剤の持続作用の特性を考慮した上で、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、本剤への切り替え時の開始用量の目安を、本剤の臨床試験結果*に基づき設定した。

試験前に基礎インスリンを使用していた患者を対象とした臨床試験において、ランタスを投与していた患者及び NPH ヒトインスリン又はインスリン デテミルを1日1回投与していた患者では、試験前の1日の基礎インスリン投与量と同単位で本剤に切り替え、NPH ヒトインスリン又はインスリン デテミルを1日2回以上投与していた患者では、試験前の1日の基礎インスリン投与量の80%（総投与量の20%減量）を開始用量とした。その結果、特に問題となる安全性上の懸念はみられなかった。

*：1型糖尿病試験（国内試験）[1,2]：Basal-Bolus 療法、2型糖尿病試験（国内試験）[3,4]：経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法

7.5 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。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	日本	海外
第Ⅰ相試験	単回投与試験	単回投与試験 健康成人、グルコースクランプ試験（PKD10086）[84]
	1型糖尿病患者、グルコースクランプ試験（PKD12270）[8,9]	1型糖尿病患者、グルコースクランプ試験（PKD11627）[5]
	反復投与試験 1型糖尿病患者、持続血糖モニタリング試験（PDY12335）[10,11]	反復投与試験 1型糖尿病患者、グルコースクランプ試験（TDR11626）[6,7]
		1型糖尿病患者、グルコースクランプ試験（PKD13560）[28,29]
第Ⅱ相試験		1型糖尿病患者、持続血糖モニタリング試験（PDY12777）[85,86]
第Ⅲ相試験	【EDITION JP1 試験】: 1型糖尿病患者 実薬対照試験 Basal-Bolus 療法（EFC12449）[1,2]	
	【EDITION4 試験】 ：1型糖尿病患者 実薬対照試験 （国際共同）Basal-Bolus 療法（EFC12456）[12,13]	
		【EDITION1 試験】: 2型糖尿病患者 実薬対照試験 Basal-Bolus 療法（EFC11628）[87,88]
	【EDITION JP2 試験】: 2型糖尿病患者 実薬対照試験 経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法（EFC12512）[3,4]	【EDITION2 試験】 : 2型糖尿病患者 実薬対照試験 経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法（EFC11629）[89,90]
	【EDITION3 試験】 ：2型糖尿病患者 実薬対照試験（国際共同） インスリン未使用患者に対する経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法（EFC12347）[14,15]	

評価資料

参考資料

臨床データパッケージ

(2) 臨床薬理試験

1)1型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅰ相単回投与試験（PKD11627試験）[5)]

1型糖尿病患者24例を対象としたランダム化、二重盲検、4期クロスオーバー試験であり、正常血糖クランプ下、本剤（0.4、0.6若しくは0.9単位/kg）又は対照薬ランタス（0.4単位/kg）を単回皮下投与し、薬力学（血糖降下作用）及び薬物動態（曝露量）を評価した。

その結果、本剤（0.4、0.6若しくは0.9単位/kg）は、ランタス（0.4単位/kg）に比べて投与後36時間にわたって平坦かつ持続的な薬物動態及び薬力学プロファイルを示し、本剤は、同用量のランタスに比べ、36時間血清中インスリン　グラルギン曝露量（INS-AUC_{0-36}）及び36時間グルコース利用量（GIR-AUC_{0-36h}）は低値を示した。

すべての投与群において、忍容性は良好であり、安全性パラメータに投与群間で差は認められなかった。

2)1型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅰ相反復投与試験（TDR11626試験）[6,7)]

1型糖尿病患者30例を対象としたランダム化、二重盲検、2コホート、2期クロスオーバー、正常血糖クランプ試験であり、本剤（0.4及び0.6単位/kg/日）及びランタス（0.4単位/kg/日）を1日1回8日間反復投与したときの安全性及び忍容性を検討するとともに、定常状態における最終投与後の薬力学及び薬物動態特性を、正常血糖クランプ法を用いて比較した。

本剤は、ランタスに比べて平坦でより安定した薬物動態及び薬力学プロファイルを示し、その違いは特に最終投与後の24時間において顕著であった。平均血清中インスリン　グラルギン濃度が定量下限値を上回った時間は、本剤投与群（0.4及び0.6単位/kg/日）では、それぞれ投与後32時間及び36時間であったのに対し、ランタス投与群では投与後28時間であった。

すべての投与群において、忍容性は良好であり、安全性パラメータに投与群間で差は認められなかった。

3)1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅰ相単回投与試験（PKD12270試験）[8,9)]

日本人1型糖尿病患者18例を対象とした、ランダム化、二重盲検、3剤3期クロスオーバー試験であり、正常血糖クランプ下、本剤（0.4及び0.6単位/kg）及びランタス（0.4単位/kg）を単回皮下投与したときの血糖降下作用及び薬物動態を比較するともに、安全性及び忍容性について検討した。

その結果、外国人1型糖尿病患者対象の単回投与試験（PKD11627試験）において観察された平坦かつ持続的な血糖降下作用－時間プロファイルが、日本人1型糖尿病患者でも確認された。

すべての投与群において、忍容性は良好であり、安全性パラメータに投与群間で差は認められなかった。

4)1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅰ相反復投与試験（PDY12335試験）[10,11)]

Basal-Bolus 療法で治療中の日本人1型糖尿病患者20例を対象とした、ランダム化、非盲検、2剤2期クロスオーバー反復投与試験であり、定常状態における本剤およびランタスの持続血糖モニタリング（CGM）における24時間血糖プロファイルを比較した。その結果、24時間及び夜間における血糖プロファイルは、本剤群とランタス群で同様であった。

低血糖症を1 件以上発現した被験者の割合及び低血糖症の総件数は、ランタス群よりも本剤群の方が少なく、この差は夜間低血糖のみで比較するとより顕著であった。
本剤及びランタスは、本試験期間を通して良好な忍容性を示し、特定の安全性に関する懸念は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

比較試験

① 1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（EFC12449試験、EDITION JP1試験）[1,2]
（多施設共同無作為化オープンラベル並行群間比較試験）（非劣性試験）

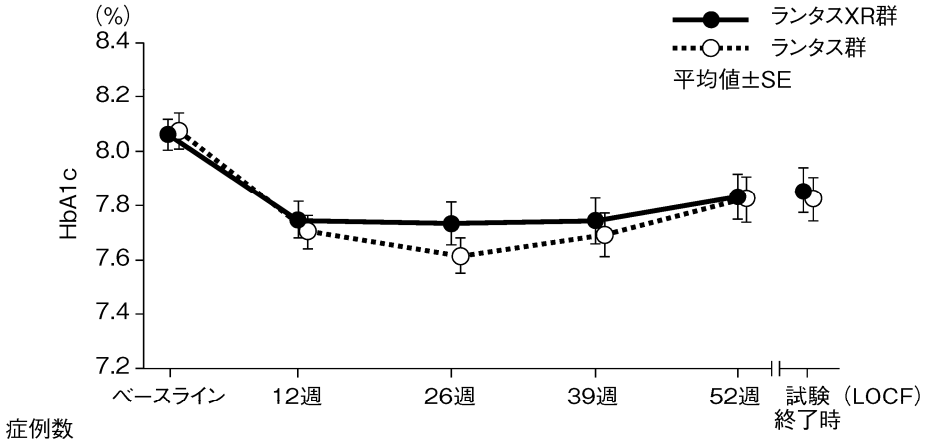
目　　的：	Basal-Bolus 療法を実施中の1型糖尿病患者を対象に、HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロール、低血糖症の発現、糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）を用いた治療満足度を本剤とランタスで比較するとともに、本剤の安全性および忍容性を評価する。
試験デザイン：	多施設共同、ランダム化、非盲検、2群、並行群間比較試験
対　　象：	1型糖尿病患者 <主な除外基準> ・ 年齢が18歳未満の者 ・ スクリーニング時の HbA1c 値（NGSP 値）が7.0%未満又は10%を超える者 ・ 基礎インスリン＋追加インスリンにより治療が1年未満のもの スクリーニング前30日以内のインスリン投与量が安定しておらず、総基礎インスリン量の変動が±20%の範囲外の者 ・ スクリーニング前6ヵ月以内に、昏睡／発作に至る重症低血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスによる入院の既往がある者
対象被験者数：	243例（本剤群：122例、ランタス群：121例） 有効性評価対象：243例（本剤群：122例、ランタス群：121例） 安全性評価対象：243例（本剤群：122例、ランタス群：121例）
投与期間：	12ヵ月 観察期間：最長58週間〔2週間のスクリーニング期間＋6ヵ月間の主要投与期間（有効性及び安全性評価）＋6ヵ月間の継続投与期間（安全性の評価）＋4週間の後観察期間〕
投与方法：	1日1回、夜（夕食直前から就寝前までの間）皮下投与。投与時刻は割付け時に決定され、治験期間中は同一時刻に投与することとした。
開始用量：	ベースライン来院前にランタス、NPH、又はインスリン デテミルを1日1回投与していた患者： 1日用量はベースライン来院前日の1日の総基礎インスリン投与量と同じ量とした。 ベースライン来院前に NPH 又はインスリン デテミルを1日2回以上投与していた患者： 1日用量はベースライン来院前日の1日の総基礎インスリン投与量より20%減量した。

用　量　調　節：	基礎インスリンの用量は、朝食前空腹時自己血糖測定値が80～130 mg/dL（4.4～7.2mmol/L）の目標範囲に達するよう1週間に1回調節した。必要と判断される場合は、個々の患者で目標値を調節した。 本剤群： ・ 直近3日間の空腹時自己血糖測定値が130 mg/dL（7.2mmol/L）を超え、関連する低血糖症が認められなかった場合、1日用量を+1.5（最小増量可能量）～4.5単位で少なくとも10%増量した。 ・ 直近3日間の空腹時自己血糖測定値が80 mg/dL（4.4 mmol/L）未満の場合、又は関連する低血糖症が発現したとき、医師の判断により1.5単位減量した。 ・ 空腹時自己血糖測定値が60mg/dL（3.3mmol/L）未満の場合、又は食事を抜いた、激しい運動をしたなどの明確な原因のない重症低血糖（第三者の介助を必要とする）が発現した場合、用量漸増は1 週間中断し、医師の判断により減量した。 ランタス群： ・ 直近3日間の空腹時自己血糖測定値が130mg/dL（7.2mmol/L）を超え、関連する低血糖症が認められなかった場合、1日用量を+1（最小増量可能量）～4単位で少なくとも10%増量した。 ・ 直近3日間の空腹時自己血糖測定値が80mg/dL（4.4mmol/L）未満の場合、又は関連する低血糖症が発現したとき、医師の判断により1単位減量した。 ・ 空腹時自己血糖測定値が60mg/dL（3.3mmol/L）未満の場合、又は食事を抜いた、激しい運動をしたなどの明確な原因のない重症低血糖（第三者の介助を必要とする）が発現した場合、用量漸増は1週間中断し、医師の判断により減量した。
評　価　項　目：	有効性： ＜主要評価項目＞ ベースラインからエンドポイント〔投与後6ヵ月（26週）時〕までのHbA1c の変化量 ＜副次評価項目＞ ベースラインからエンドポイントまでの FPG の変化量、1日の基礎インスリン投与量、1日の追加インスリン投与量及び1日の総インスリン投与量（基礎インスリン＋追加インスリン）における変化量　等 安全性： 低血糖、有害事象、注射部位反応、過敏反応、心血管系事象及び MACE、バイタルサイン（体重を含む）、心電図、臨床検査値、抗インスリン抗体　等

≪結果概要≫

A.HbA1c に対する改善効果

ベースラインから投与後26週時までの HbA1c の変化量の調整平均±標準偏差は、本剤群で−0.30±0.68%、ランタス群で−0.43±0.66%であった。HbA1c の変化量の調整平均の群間差（95%信頼区間）は0.13（−0.029；0.291）%であり、本剤群はランタス群に対し、非劣性であることが示された（非劣性限界値：0.4%）（解析方法：LOCF）。また、継続投与期間中は両群とも上昇傾向となり、投与後52週時までの HbA1c の変化量の調整平均値±標準偏差は、本剤群で−0.20±0.80%、ランタス群で−0.25±0.72%であった。



症例数	ベースライン	12週	26週	39週	52週	試験終了時（LOCF）
ランタスXR群	122	118	117	114	114	122
ランタス群	121	116	116	116	114	121

＊投与後12週から52週時の値は実測データのみで評価

1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験：HbA1c の推移

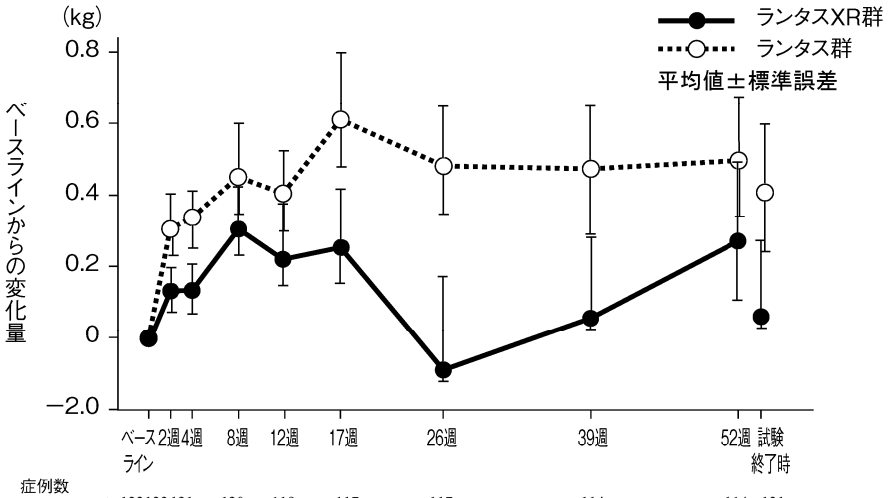
B.安全性

＜副作用＞

全投与期間（52週）における副作用発現率は本剤群で4.1%（5/122例）、ランタス群で2.5%（3/121例）であった。本剤群の副作用は、低血糖性意識消失4.1%（5例）、低血糖性痙攣0.8%（1例）、偶発的過量投与0.8%（1例）でした。ランタス群の副作用は、肝転移、低血糖性意識消失、企図的過量投与がそれぞれ0.8%（1例）であった。

＜体重への影響＞

ベースラインから投与後の投与後26週時までの体重の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群で−0.11±2.21kg、ランタス群で0.46±1.73kg であり、体重の変化量の群間差は、−0.55kg（95%信頼区間：−1.055；−0.040kg）と、有意差が認められた。ベースラインから投与後52週の最終測定値までの体重の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群で0.06±2.28kg、ランタス群で0.41±2.06kg であった。



症例数	ベースライン	2週	4週	8週	12週	17週	26週	39週	52週	試験終了時
ランタスXR群	122	122	121	120	119	117	117	114	114	121
ランタス群	121	119	118	117	116	116	116	116	114	119

1 型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験：体重の経時的変化量

＜低血糖の発現頻度＞

全投与期間（52週間）での発現時刻を問わない低血糖は、本剤群119例（97.5%）、ランタス群118例(97.5%)に認められ、血糖値54mg/dL未満の分類においては、本剤群105例(86.1%)、ランタス群112例（92.6%）で低血糖が認められた。また、0：00～5：59に認められた夜間低血糖は本剤群97例（79.5%）、ランタス群103例（85.1%）に認められた。

血糖値70mg/dL 以下又は他者の介助を必要とした低血糖(52週)

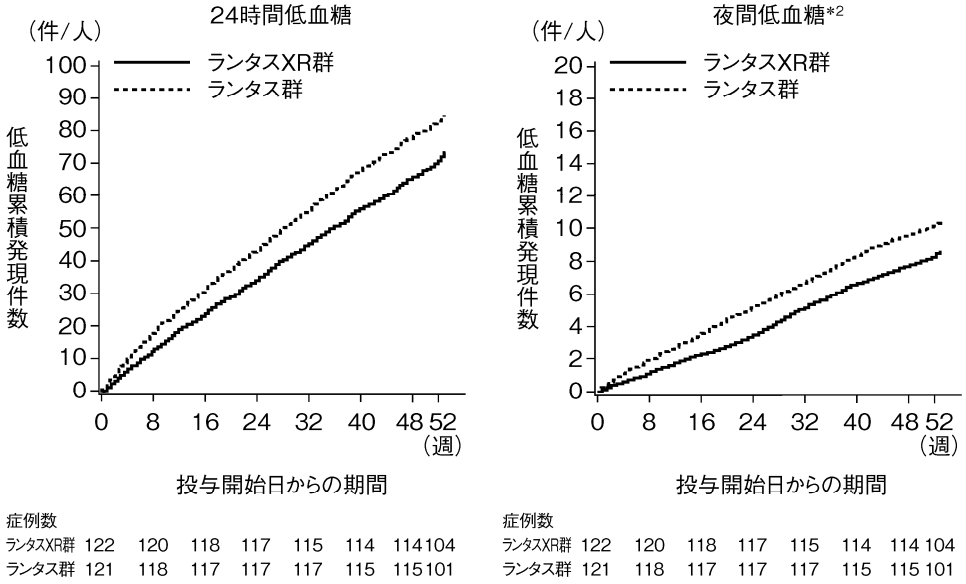
	ランタスXR群(n=122)	ランタス群(n=121)	相対リスク[95%信頼区間]
発現例数*1			
24時間低血糖	119（97.5%）	118（97.5%）	1.00［0.96；1.04］
夜間低血糖	97（79.5%）	103（85.1%）	0.93［0.83；1.05］
患者あたりの年間発現件数（件/人・年）*2			
24時間低血糖	72.19	84.16	0.86［0.71；1.04］
夜間低血糖	8.40	10.29	0.82［0.58；1.15］

＊1：Cochran-Mantel-Haenszel 法　　＊2：ポアソン回帰

血糖値54mg/dL 未満又は他者の介助を必要とした低血糖(52週)

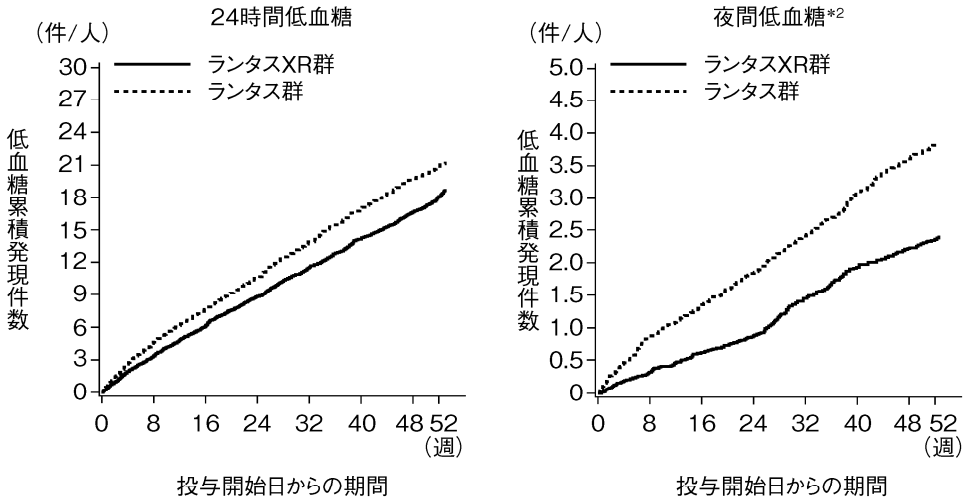
	ランタスXR群(n=122)	ランタス群(n=121)	相対リスク[95%信頼区間]
発現例数*1			
24時間低血糖	105（86.1%）	112（92.6%）	0.93［0.85；1.01］
夜間低血糖	64（52.5%）	80（66.1%）	0.79［0.64；0.98］
患者あたりの年間発現件数（件/人・年）*2			
24時間低血糖	18.37	21.04	0.87［0.65；1.18］
夜間低血糖	2.39	3.85	0.62［0.39；0.97］

＊1：Cochran-Mantel-Haenszel 法　　＊2：ポアソン回帰



*1 継続投与期間を含めた52週全体での件数　　*2 0:00～5:59に発現した低血糖

血糖値70mg/dL 以下又は他者の介助を必要とした低血糖の患者当たりの平均累積件数（Nelson-Aalen 推定量）*1



症例数								
ランタスXR群	122	120	118	117	115	114	114	104
ランタス群	121	118	117	117	117	115	115	101

症例数								
ランタスXR群	122	120	118	117	115	114	114	104
ランタス群	121	118	117	117	117	115	115	101

*1 継続投与期間を含めた52週全体での件数　　*2 0:00～5:59に発現した低血糖

血糖値54mg/dL 未満又は他者の介助を必要とした低血糖の患者当たりの平均累積件数（Nelson-Aalen 推定量）*1

C.治療満足度

投与後26週時の DTSQc（変化）の治療満足度の調整平均は、本剤群では7.47、ランタス群では5.78で、調整平均の群間差は1.69（95%信頼区間：0.211；3.170）であり、ランタス群と比べて本剤群で治療満足度が高かった。

注）本剤の承認されている用法及び用量
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。

②2型糖尿病患者対象国内第Ⅲ相試験（EFC12512試験、EDITION JP2試験）[3,4]

経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法（多施設共同無作為化オープンラベル並行群間比較試験）（非劣性試験）

目　　的：	経口血糖降下薬併用時における本剤とランタスとの HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロール、低血糖症の発現、治療満足度質問票（DTSQ）を用いた治療満足度を本剤とランタスで比較するとともに、本剤の安全性および忍容性を評価する。
試験デザイン：	多施設共同、ランダム化、非盲検、2群、並行群間比較試験
対　　象：	2型糖尿病患者 <選択基準> ・ スクリーニングの1年以上前に2型糖尿病と診断され、6ヵ月以上基礎インスリン及び経口血糖降下薬を併用していた2型糖尿病患者 <主な除外基準> ・ スクリーニング時の HbA1c 値（NGSP 値）が7.0%未満又は10%を超える者 ・ 基礎インスリン＋経口血糖降下薬療法及び自己血糖測定の経験が6ヵ月未満の者 ・ スクリーニング前3ヵ月以内に、1日に2回以上の混合型インスリン又はインスリン　デテミルを使用した者、若しくは GLP-1受容体作動薬を使用した者

対　　象：	・ スクリーニング前6ヵ月以内に、インスリンポンプを使用した者 ・ スクリーニング前3ヵ月以内に、10日を超えて追加インスリン（超速効型インスリンアナログ及び速効型インスリン）を使用した者 ・ スクリーニング前6ヵ月以内に、昏睡／痙攣発作に至る重症低血糖を発現した者、若しくは糖尿病性ケトアシドーシスで入院した者
対象被験者数：	241例（本剤群：121例、ランタス群：120例） 有効性評価対象：240例（本剤群：120例、ランタス群：120例） 安全性評価対象：240例（本剤群：120例、ランタス群：120例）
投与期間：	12ヵ月 観察期間：最長58 週間〔2 週間のスクリーニング期間＋6 ヵ月の主要投与期間（有効性及び安全性の評価）＋6 ヵ月の継続投与期間（安全性の評価）＋4 週間の後観察期間〕
投与方法：	1日1回、夜（夕食直前から就寝前までの間）皮下投与。投与時刻は割付け時に決定され、治験期間中は同一時刻に投与することとした。
開始用量：	ベースライン来院前にランタス、NPH、又はインスリン デテミルを1日1回投与していた患者： 1日用量はベースライン来院前日の1日の総基礎インスリン投与量と同じ量とした。 ベースライン来院前に NPH 又はインスリン デテミルを1日2回以上投与していた患者： 1日用量はベースライン来院前日の1日の総基礎インスリン投与量より20%減量した。
用量調節：	基礎インスリンの用量は、空腹時自己血糖測定値が80～100mg/dL（4.4～5.6mmol/L）の目標範囲に達するよう1週間に1回調節した。 割付け後8～12週までに目標範囲に達するように調節した。 必要と判断される場合は、個々の患者で目標値を調節した。 本剤群 ・+1.5単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が100 mg/dL 超 140mg/dL 未満（5.6mmol/L 超7.8mmol/L 未満）の場合 ・ +3単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が140 mg/dL（7.8mmol/L）以上の場合 ・−3単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が60mg/dL 以上80mg/dL 未満（3.3mmol/L 以上4.4mmol/L 未満）の場合 ・ −3単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が60mg/dL（3.3mmol/L）未満の場合、若しくは前週に3件以上の症候性低血糖又は1件の重症低血糖を発現した場合（医師の判断による） ランタス群 ・+1単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が100mg/dL 超 140mg/dL 未満（5.6mmol/L 超7.8mmol/L 未満）の場合 ・+2単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が140mg/dL（7.8 mmol/L）以上の場合 ・ −3単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が60mg/dL 以上80mg/dL 未満（3.3mmol/L 以上4.4mmol/L 未満）の場合 ・ −3単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が60mg/dL（3.3mmol/L）未満の場合、若しくは前週に3件以上の症候性低血糖又は1件の重症低血糖を発現した場合（医師の判断による）

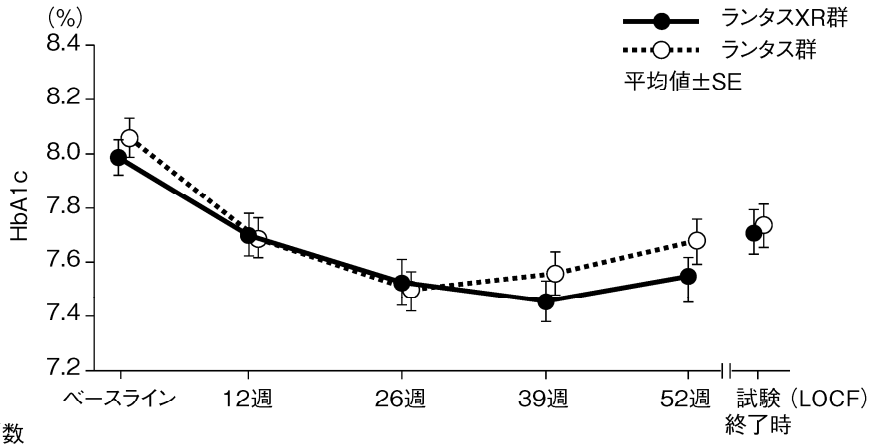
Ⅴ．治療に関する項目

評　価　項　目：	有効性： ＜主要評価項目＞ ベースラインからエンドポイント〔投与後6ヵ月（26週）時〕までのHbA1c の変化量 ＜副次評価項目＞ ベースラインからエンドポイントまでの FPG 変化量、1日の基礎インスリン投与量　等 安全性： 低血糖、有害事象、注射部位反応、心血管系事象及び MACE、悪性腫瘍、過敏反応、バイタルサイン（体重を含む）、心電図、臨床検査値、抗インスリン抗体　等

≪結果概要≫

A.HbA1c に対する改善効果

ベースラインから投与後26週時までの HbA1c の変化量の調整平均±標準偏差は、本剤群で-0.43±0.73%、ランタス群で-0.54±0.70%であった。HbA1c の変化量の調整平均の群間差（95%信頼区間）は0.10（-0.075；0.272）%であり、本剤群はランタス群に対し、非劣性であることが示された（非劣性限界値：0.4%）（解析方法：LOCF）。また、継続投与期間中は両群とも上昇傾向となり、投与後52週時までの HbA1c の変化量の調整平均±標準偏差は、本剤群で-0.28±0.84%、ランタス群で-0.33±0.79%であった。



症例数	ベースライン	12週	26週	39週	52週	試験（LOCF）終了時
ランタスXR群	120	118	114	108	106	120
ランタス群	120	118	118	116	115	120

＊投与後12週から52週時の値は実測データのみで評価

2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験：HbA1c の推移

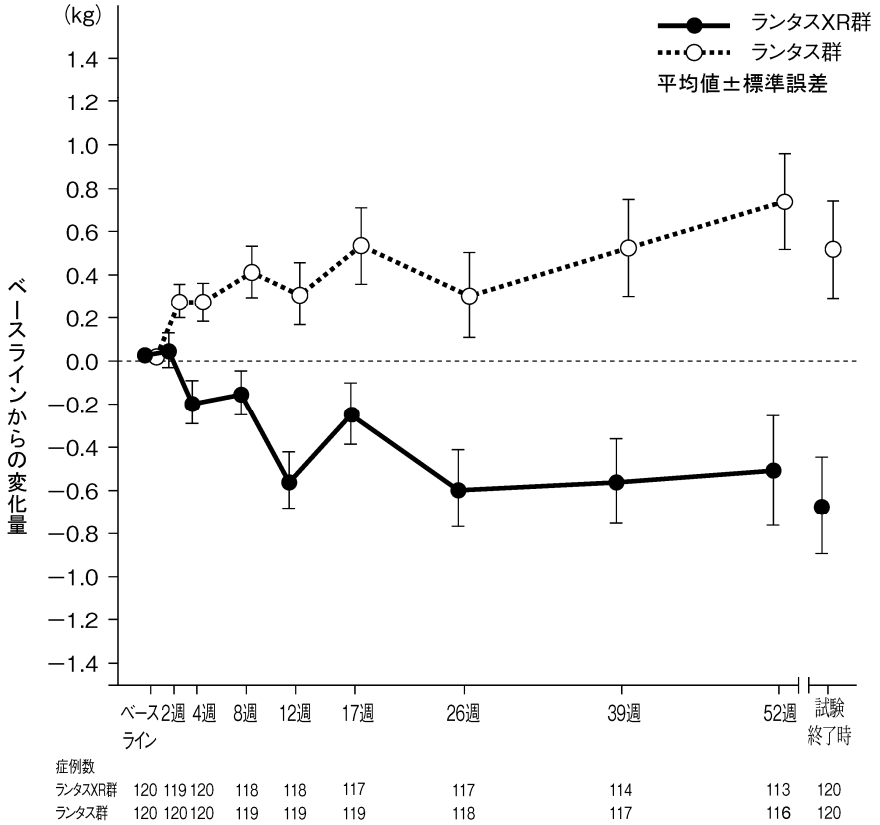
B.安全性

＜副作用＞

全投与期間（52週間）における副作用発現率は本剤群で5.0%（6/120例）、ランタス群で0.8%（1/120例）であった。本剤群の副作用は、低血糖症、不眠症、硝子体出血、全身性そう痒症、注射部位出血、注射部位腫脹がそれぞれ0.8%（1例）であった。ランタス群の副作用は、注射部位反応0.8%（1例）であった。

＜体重への影響＞

ベースラインから投与後の投与後26週時までの体重の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群で−0.61±1.93kg、ランタス群で0.34±2.26kg であり、体重の変化量の群間差は−1.00kg（95%信頼区間：−1.528；−0.467kg）と、有意差が認められた。ベースラインから投与後52週の最終測定値までの体重の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群で−0.70±2.46kg、ランタス群で0.50±2.53kg であった。



2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験：体重の経時的変化量

＜患者当たりの低血糖の平均累積件数＞

全投与期間（52週間）での発現時刻を問わない低血糖は、本剤群93例（77.5%）、ランタス群97例（80.8%）に認められ、0：00〜5：59に認められた夜間低血糖は、本剤群46例（38.3%）、ランタス群63例（52.5%）に認められた。

血糖値70mg/dL 以下又は他者の介助を必要とした低血糖（52週）

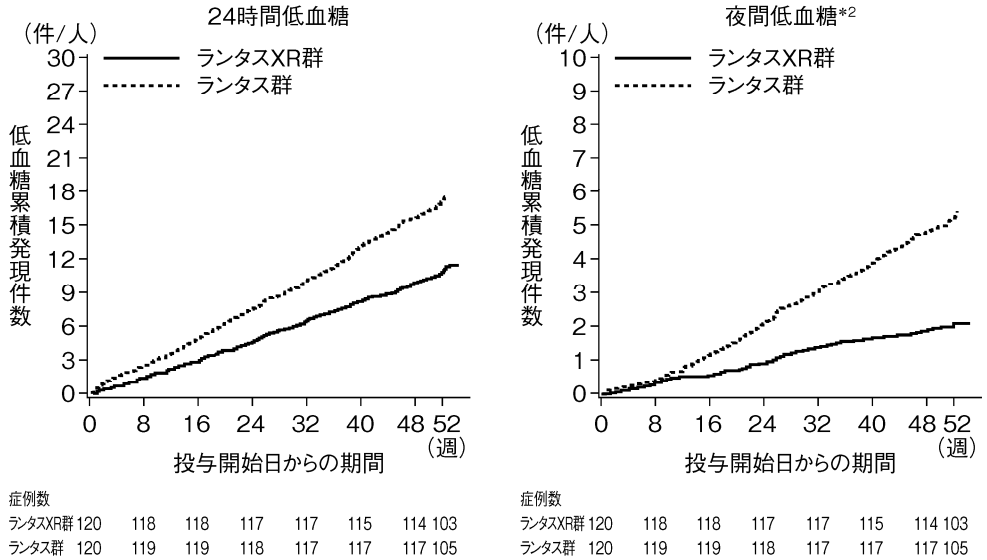
	ランタスXR群（n=120）	ランタス群（n=120）	相対リスク［95%信頼区間］
発現例数*1			
24時間低血糖	93（77.5%）	97（80.8%）	0.97［0.85；1.10］
夜間低血糖	46（38.3%）	63（52.5%）	0.73［0.55；0.97］
患者あたりの年間発現件数（件/人・年）*2			
24時間低血糖	10.95	17.21	0.64［0.44；0.94］
夜間低血糖	2.09	5.30	0.41［0.18；0.92］

＊1：Cochran-Mantel-Haenszel 法　　＊2：ポアソン回帰

血糖値54mg/dL 未満又は他者の介助を必要とした低血糖(52週)

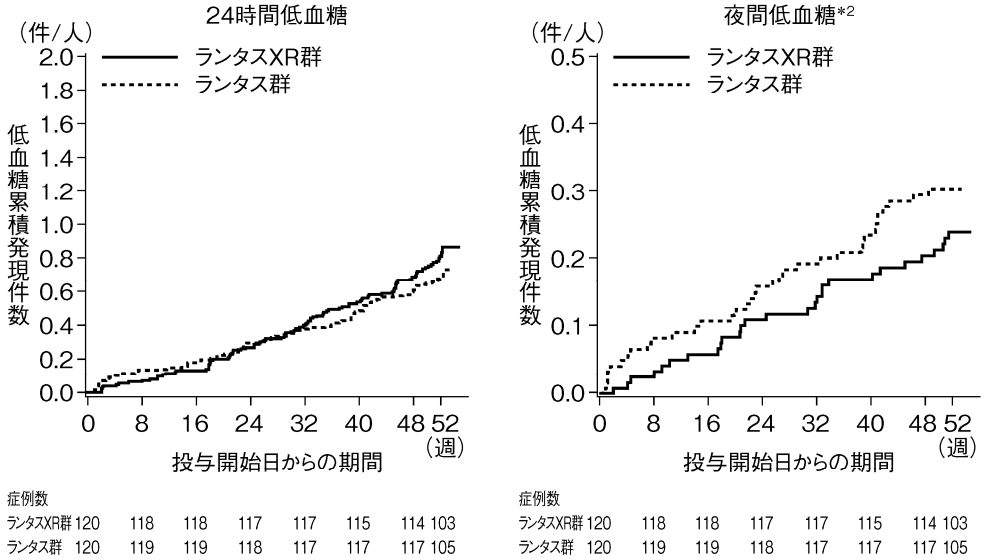
	ランタスXR群(n=120)	ランタス群(n=120)	相対リスク[95%信頼区間]
発現例数*1			
24時間低血糖	32（26.7%）	33（27.5%）	0.97［0.64；1.47］
夜間低血糖	13（10.8%）	14（11.7%）	0.96［0.47；1.95］
患者あたりの年間発現件数（件/人・年）*2			
24時間低血糖	0.85	0.69	1.25［0.66；2.37］
夜間低血糖	0.24	0.30	0.80［0.31；2.06］

＊1：Cochran-Mantel-Haenszel 法　　＊2：ポアソン回帰



*1 継続投与期間を含めた52週全体での件数　　*2 0:00～5:59に発現した低血糖

血糖値70mg/dL 以下又は他者の介助を必要とした低血糖の患者当たりの平均累積件数(Nelson-Aalen 推定量)*1



*1 継続投与期間を含めた52週全体での件数　　*2 0:00～5:59に発現した低血糖

血糖値54mg/dL 未満又は他者の介助を必要とした低血糖の患者当たりの平均累積件数(Nelson-Aalen 推定量)*1

C.治療満足度

投与後26週時の DTSQc（変化）の治療満足度の調整平均は、本剤群では11.76、ランタス群で10.87で、調整平均の群間差は0.89（95%信頼区間：-0.580；2.354）であり、投与群間で違いは認められなかった。

注）本剤の承認されている用法及び用量
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。

③1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（国際共同試験）（EFC12456 試験、EDITION 4 試験）[12,13]
：Basal-Bolus 療法（国際共同無作為化オープンラベル並行群間比較試験）（非劣性試験）

目　　的：	Basal-Bolus 療法における本剤とランタスとの HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロール、低血糖の発現、治療満足度質問票を用いた治療満足度を本剤とランタスで比較するとともに、本剤の安全性および忍容性を評価する。
試験デザイン：	ランダム化、非盲検、4群、並行群間比較、多施設共同試験
対　　象：	1型糖尿病患者 <選択基準> ・ 1型糖尿病患者 <主な除外基準> ・ 年齢が18歳未満の者 ・ スクリーニング時の HbA1c 値が7.0%未満又は10%を超える者 ・ 基礎インスリン ＋ 追加インスリンによる使用及び血糖自己測定の経験が1年未満の者 ・ スクリーニング前30日以内のインスリン投与量が安定しておらず、総基礎インスリン量の変動が±20%の範囲外の者 ・ スクリーニング前3ヵ月以内に混合型インスリン、追加インスリンとしてヒトレギュラーインスリン、又は基礎インスリン及び追加インスリンアナログ以外の血糖降下薬を使用した者 ・ スクリーニング前6ヵ月以内にインスリンポンプを使用した者
対象被験者数：	549例（本剤群全体274例、ランタス群全体275例） 有効性評価対象：546例（本剤群全体273例、ランタス群全体273例） 安全性評価対象：549例（本剤群全体274例、ランタス群全体275例）
投与期間：	12ヵ月 観察期間：最長54週間 +2日間〔2週間のスクリーニング期間 +6ヵ月間の治験薬投与期間（有効性及び安全性の評価） +6ヵ月間の継続投与期間（安全性の評価） +2日間の後観察期間（安全性の評価）〕
投与方法：	1日1回、朝又は夜投与。投与時刻は割付け時に決定され、治験期間中は同一時刻に投与することとした。
開始用量：	ベースライン来院前にランタスを1日1回以上投与していた患者： 1日用量はベースライン来院前3日以内の1日の総基礎インスリン投与量（中央値）と同じ量とした。 ベースライン来院前に NPH 又はインスリン デテミルを1日1回投与していた患者：

開　始　用　量：	1日用量はベースライン来院前日の投与量と同じ量とした。 ベースライン来院前に NPH 又はインスリン デテミルを1日2回以上投与していた患者： 1日用量はベースライン来院前日の NPH 又はインスリン デテミルの1日の総投与量の80%（総投与量の20%減量）とした。
用　量　調　節：	基礎インスリンの用量は、低血糖症を発現せずに、空腹時自己血糖測定値が80～130mg/dL（4.4～7.2mmol/L）の目標範囲に達するよう1週間に1回調節した。
評　価　項　目：	有効性： ＜主要評価項目＞ ベースラインからエンドポイント〔投与後6ヵ月（26週）時〕までの HbA1c の変化量 ＜副次評価項目＞ ベースラインからエンドポイントまでの FPG 変化量、治療満足度　等 安全性： 低血糖、有害事象、注射部位反応、心血管系事象及び MACE、悪性腫瘍、過敏反応、バイタルサイン（体重を含む）、心電図、臨床検査値、抗インスリン抗体　等

≪結果概要≫

1型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の結果（26週）

	ランタス XR 群 (n=273)*1 (n=274)*2		ランタス群 (n=273)*1 (n=275)*2		調整平均の群間差［95%信頼区間］
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c（%）*3	8.12(0.77)	7.75(1.00)	8.12(0.78)	7.71(0.80)	0.04
	−0.38(0.94)		−0.41 (0.70)		［−0.094 ; 0.170］
FPG（mg/dL）*4	185.86(76.18)	175.47(71.38)	199.27(79.58)	173.49(69.36)	3.45
	−7.55 (94.63)		−26.05 (95.13)		［−9.657; 16.558］
基礎インスリン投与量（単位/日）*5	27.54(18.78)	40.46(26.34)	26.93(16.27)	34.12(19.47)	—
	12.79 (14.67)		7.98 (12.12)		
総インスリン投与量（単位/日）*5	53.95(35.42)	69.56(40.92)	51.05(25.35)	60.87(29.56)	—
	16.66 (21.18)		9.32 (13.71)		
体重（kg）*5	81.89(20.44)	82.31(20.74)	81.80(16.79)	83.07(17.52)	—
	0.46 (3.15)		1.02 (3.08)		

平均値（標準偏差）
＊1：有効性評価対象例数、＊2：安全性評価対象例数、＊3：解析方法：ANCOVA（LOCF）、
＊4：ANCOVA（MMRM：繰り返し測定値に関する混合効果モデル）、＊5：Observed case

血糖値70mg/dL 以下又は他者の介助を必要とした低血糖*1

	ランタスXR群(n=274)	ランタス群(n=275)	相対リスク[95%信頼区間]
発現例数*2			
24時間低血糖	255（93.1%）	257（93.5%）	1.00［0.95；1.04］
夜間低血糖	188（68.6%）	193（70.2%）	0.98［0.88；1.09］
患者あたりの年間発現件数（件/人・年）*3			
24時間低血糖	78.42	72.53	1.09［0.94；1.25］
夜間低血糖	8.00	8.95	0.90［0.71；1.14］

＊1：投与期間全体（26週間）での例数、件数、＊2：Cochran-Mantel-Haenszel 法、
＊3：ポアソン回帰

血糖値54mg/dL 未満又は他者の介助を必要とした低血糖*1

	ランタスXR群(n=274)	ランタス群(n=275)	相対リスク[95%信頼区間]
発現例数*2			
24時間低血糖	214（78.1%）	221（80.4%）	0.97［0.89；1.06］
夜間低血糖	127（46.4%）	126（45.8%）	1.01［0.85；1.21］
患者あたりの年間発現件数（件/人・年）*3			
24時間低血糖	18.75	18.15	1.04［0.85；1.27］
夜間低血糖	2.76	3.28	0.84［0.62；1.14］

＊1：投与期間全体（26週間）での例数、件数、＊2：Cochran-Mantel-Haenszel 法、
＊3：ポアソン回帰

A.HbA1c に対する改善効果

ベースラインから投与後26週時までのHbA1cの変化量の調整平均の群間差(95%信頼区間)は0.04（-0.098；0.185）%であり、本剤群はランタス群に対し、非劣性であることが示された（非劣性限界値：0.4%）。

B.安全性

＜副作用＞

26週間における副作用発現率は本剤群で8.4%（23/274例）、ランタス群で6.5%（18/275例）であった。本剤群の主な副作用（発現率0.5%以上）は、低血糖症2.6%（7例）、体重増加1.1%（3例）、食欲亢進、錯感覚、注射部位疼痛、疲労、挫傷、過量投与がそれぞれ0.7%（2例）であった。ランタス群の主な副作用（発現率0.5%以上）は、低血糖症2.9%（8例）、挫傷0.7%（2例）であった。

＜体重への影響＞

ベースラインから投与後26週時までの体重の変化量の平均は、本剤群0.46±3.15kg 及びランタス群1.02±3.08kg であった。

＜低血糖の発現頻度＞

投与後26週間時での低血糖（血糖値70mg/dL 以下であった低血糖又は他者の介助を必要とした低血糖）の発現例数は、本剤群で255例（93.1%）、ランタス群で257例（93.5%）であった。また、低血糖（血糖値54mg/dL 未満又は他者の介助を必要とした低血糖）の発現例数は、本剤群で214例（78.1%）、ランタス群で221例（80.4%）であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量
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。

④2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（国際共同試験）（EFC12347試験、EDITION 3試験）[14,15]：経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法（国際共同無作為化オープンラベル並行群間比較試験）（非劣性試験）

目　　的：	インスリン未治療の患者におけるインスリン以外の経口血糖降下薬併用時の本剤とランタスとの HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロール、低血糖症の発現、治療満足度質問票を用いた治療満足度を本剤とランタスで比較するとともに、本剤の安全性および忍容性を評価する。
試験デザイン：	ランダム化、非盲検、2群、並行群間比較、多施設共同試験
対　　象：	2型糖尿病患者 <選択基準> ・ インスリン以外の血糖降下薬によるコントロールが不十分な成人2型糖尿病患者 ・ 文書による同意が得られている者 <主な除外基準> ・ 年齢が18歳未満の者 ・ スクリーニング時の HbA1c 値が7.0%未満又は11%を超える者 ・ 2型糖尿病と診断されて1年未満の者 ・ インスリン併用が承認されているインスリン以外の血糖降下薬での治療が6ヵ月未満かつ3ヵ月間用量が一定の者 ・ 現在インスリンを使用している、又はスクリーニング前1年以内にインスリンを使用した者。ただし最長連続8日間の投与（例えば、急性疾患、手術のため）は除く
対象被験者数：	873例（本剤群全体435例、ランタス群全体438例） 有効性評価対象：862例（本剤群全体432例、ランタス群全体430例） 安全性評価対象：873例（本剤群全体435例、ランタス群全体438例）
投与期間：	12ヵ月 観察期間：最長54週間〔2週間のスクリーニング期間 ＋ 6ヵ月間の治験薬投与期間（有効性及び安全性の評価） ＋6ヵ月間の継続投与期間（安全性の評価） ＋2～4日間の後観察期間〕
投与方法：	1日1回、夜（夕食直前から就寝までの間）に皮下投与。投与時刻は割付け時に決定され、治験期間中は同一時刻に投与することとした。
開始用量：	1日の基礎インスリン投与量は体重あたり0.2単位/kg とし、3で割り切れる最も近い数に調整した。
用量調整：	基礎インスリン投与量は、空腹時自己血糖測定値が80～100mg/dL（4.4～5.6mmol/L）の目標範囲に達するよう、1週間に1回、4日以上の間隔を空けて調整した。 ・+6単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が140 mg/dL（7.8 mmol/L）以上の場合 +3単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が100 mg/dL 超140mg/dL 未満（5.6 mmol/L 超7.8mmol/L 未満）の場合 ・−3単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が60mg/dL 以上80 mg/dL 未満（3.3 mmol/L 以上4.4 mmol/L 未満）の場合

用　量　調　整：	・−3単位：直近3日間の空腹時自己血糖測定値（中央値）が60mg/dL（3.3mmol/L）未満の場合、若しくは前週に2 件以上の症候性低血糖又は1件の重症低血糖を発現した場合
評　価　項　目：	有効性： ＜主要評価項目＞ ベースラインからエンドポイント〔投与後6ヵ月（26週）時〕までのHbA1c の変化量 ＜副次評価項目＞ 投与後9週時の開始からエンドポイント〔投与後6ヵ月（26週）時〕までの間に、重症又は血糖値が70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖が1回以上認められた患者の割合 ベースラインからエンドポイントまでの FPG 変化量、1日の基礎インスリン投与量　等 安全性： 低血糖、有害事象、注射部位反応、心血管系事象、過敏反応、バイタルサイン（体重を含む）、心電図、臨床検査値、抗インスリン抗体等

≪結果概要≫

2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の結果(26週)

	ランタス XR 群 (n=432)*1 (n=435)*2		ランタス群 (n=430)*1 (n=438)*2		調整平均の群間差 [95%信頼区間]*3
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c（%）	8.49(1.04)	7.08(0.96)	8.58(1.07)	7.05(0.95)	0.04
	−1.40(1.10)		−1.53 (1.19)		[−0.090 ; 0.174]
FPG（mg/dL）	178.89(51.46)	120.19(38.35)	184.00(52.19)	113.35(32.75)	6.99
	−59.22(58.05)		−70.35 (55.45)		[1.800 ; 12.178]
基礎インスリン投与量（単位/日）*4	18.34(5.19)	59.37(32.26)	18.57(5.20)	52.03(27.76)	—
	41.21 (29.98)		33.69 (25.24)		
体重（kg）*4	95.14(23.30)	95.55(23.23)	95.65(22.59)	95.92(22.79)	—
	0.50 (3.70)		0.71 (3.61)		

平均値（標準偏差）
＊1：有効性評価対象例数、＊2：安全性評価対象例数、
＊3：解析方法：ANCOVA(MMRM：繰り返し測定値に関する混合効果モデル)、＊4：Observed case

血糖値70mg/dL 以下又は他者の介助を必要とした低血糖*1

	ランタス XR 群(n=435)	ランタス群(n=438)	相対リスク[95%信頼区間]
発現例数*2			
24時間低血糖	201（46.2%）	230（52.5%）	0.88［0.77 ; 1.01］
夜間低血糖	78（17.9%）	103（23.5%）	0.76［0.59 ; 0.99］
患者あたりの年間発現件数（件/人・年）*3			
24時間低血糖	6.41	8.50	0.75［0.57 ; 0.99］
夜間低血糖	1.31	1.34	0.98［0.64 ; 1.48］

＊1：投与期間全体（26週間）での例数、件数、＊2：Cochran-Mantel-Haenszel 法、
＊3：ポアソン回帰

血糖値54mg/dL 未満又は他者の介助を必要とした低血糖*1

	ランタスXR群(n=435)	ランタス群(n=438)	相対リスク[95%信頼区間]
発現例数*2			
24時間低血糖	43（9.9%）	71（16.2%）	0.61［0.43；0.87］
夜間低血糖	17（3.9%）	29（6.6%）	0.59［0.33；1.06］
患者あたりの年間発現件数（件/人・年）*3			
24時間低血糖	0.40	0.54	0.75［0.47；1.22］
夜間低血糖	0.11	0.19	0.61［0.33；1.15］

＊1：投与期間全体（26週間）での例数、件数、＊2：Cochran-Mantel-Haenszel 法、
＊3：ポアソン回帰

A.HbA1c に対する改善効果

ベースラインから投与後26週時までのHbA1cの変化量の調整平均の群間差(95%信頼区間)は0.04（-0.090；0.174）%であり、本剤群はランタス群に対し、非劣性であることが示された（非劣性限界値：0.4%）。

B.安全性

＜副作用＞

26週間における副作用発現率は本剤群で7.6%（33/435例）、ランタス群で8.2%（36/438例）であった。本剤群の主な副作用（発現率0.5%以上）は、食欲亢進、注射部位疼痛がそれぞれ0.9%（4例）、頭痛、注射部位内出血、末梢性浮腫、体重増加がそれぞれ0.7%（3例）、高血糖、注射部位そう痒感、注射部位反応がそれぞれ0.5%（2例）であった。

ランタス群の主な副作用（発現率0.5%以上）は、注射部位疼痛が1.1%（5例）、頭痛、注射部位内出血がそれぞれ0.9%（4例）、注射部位紅斑、疲労、体重増加がそれぞれ0.7%（3例）、腹部膨満、悪心、血中クレアチニン増加がそれぞれ0.5%（2例）であった。

＜体重への影響＞

ベースラインから投与後26週時までの体重の変化量の平均は、本剤群0.50±3.70kg 及びランタス群0.71±3.61kg であった。

＜低血糖の発現頻度＞

投与期間全体（26週間）での低血糖（血糖値70mg/dL 以下又は他者の介助を必要とした低血糖）の発現例数は、本剤群で201例（46.2%）、ランタス群で230例（52.5%）であった。

また、夜間低血糖（血糖値70mg/dL 以下又は他者の介助を必要とした低血糖）の発現例数は、本剤群で78例（17.9%）、ランタス群で103例（23.5%）であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量
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。

⑤投与時間に関するサブスタディ成績〔参考資料〕（海外データ）[16,17]：Basal-Bolus 療法／経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法〔EFC11628試験、EFC11629試験〕

対象：2型糖尿病患者

投与時間調節可能群：Basal-Bolus 療法56例

経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法45例

投与時間固定群：Basal-Bolus 療法53例

経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法44例

方法：本剤を24±3時間ごと（調節可能群）又は24時間ごと（固定群）に1日1回夜（夕食直前から就寝前までの同一時刻）に皮下投与した。本剤の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づいて調節した。

投与期間：主要投与期間6ヵ月、投与時間サブスタディ3ヵ月間

A.HbA1c の変化量

HbA1c の変化量は両投与時間群で同程度であった。

投与時間に関するサブスタディ成績：HbA1c の変化量

	変化量の調整平均（95%信頼区間）		調整平均の群間差［95%信頼区間］
	投与時間調節可能群	投与時間固定群	
Basal-Bolus 療法	(n=56)	(n=53)	
	0.21 ［-0.011；0.429］	0.15 ［-0.084；0.394］	0.05 ［-0.189；0.298］
経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法	(n=45)	(n=44)	
	-0.12 ［-0.422；0.183］	-0.25 ［-0.574；0.072］	0.13 ［-0.152；0.415］

群間差＝投与時間調節可能群−投与時間固定群

B.安全性

＜有害事象＞

有害事象について両投与時間群に注目すべき差は認められなかった。

＜低血糖の発現頻度＞

血糖値が70mg/dL（3.9mmol/L）以下又は他者の介助を必要とした低血糖の発現件数（件/人・年）

	投与時間調節可能群	投与時間固定群
Basal-Bolus 療法	13.53	19.92
経口血糖降下薬と基礎インスリン併用療法	6.55	8.35

注）本剤の承認されている用法及び用量
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。

⑥抗インスリン抗体[1~4)]

成人1型及び2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（本剤群242例、ランタス群241例）において、本剤投与による交差抗体価の大きな変化は認められなかった。また、ヒトインスリン特異抗体価についても上昇は観察されなかった。

試験期間中、抗インスリン抗体陽性患者の割合は、いずれの試験においても両投与群でわずかに増加又は変化がなかった。抗体価の経時的な変化も投与群間で大きな差は認められなかった。また、陽性/陰性別、抗体価別の検討から、抗インスリン抗体が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすことはないと考えられた。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

医薬品リスク管理計画に基づき実施する。

①使用成績調査の概要

目的	1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を含む糖尿病患者に対する本剤の使用実態下における本剤投与開始後 1 年までの安全性及び有効性に関する情報を把握する。
安全性検討事項	低血糖、注射部位反応、過敏反応、抗インスリン グラルギン抗体産生の影響、投薬過誤（投与量の調節を考慮しない本剤とインスリン グラルギン 100 単位/mL との切り替え）
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性（血糖コントロール）
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果に該当する患者のうち、本剤を新規に投与する患者
実施期間	平成 27 年 12 月～平成 30 年 3 月
目標症例数	5,000 例
観察期間	1 年間
実施施設数	449 施設
収集症例数	5,637 例（安全性解析対象症例数 5,522 例、有効性解析対象症例数 5,370 例）
主な結果	＜安全性＞ 安全解析対象症例中、副作用は 278 例において発現し、副作用発現率は 5.03%（278/5,522 例）であった。

主な副作用は低血糖 4.49%（248/5,522 例）、高血糖 0.05%（3 例）、悪心、そう痒症、発疹、蕁麻疹、注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び血中ブドウ糖増加 各 0.04%（2 例）であった。
重篤な副作用は 0.36%（20/5,522 例）報告され、低血糖 16 例、肺炎、感染性胸水、高血糖、急性心筋梗塞が各 1 例であった。
本調査における副作用発現率は、承認時の国内治験における副作用発現率と同程度であり、新たな懸念事項は認められなかった。
また、他の基礎インスリン製剤から本剤に切り替えた症例及び本剤から他の基礎インスリン製剤に切り替えた症例における副作用発現率（それぞれ 2.85%（111/3,898 例）及び 3.23%（6/186 例））は本調査全体の副作用発現率を上回ることはなかった。

＜有効性＞
有効性解析対象症例のうち、投与前後の HbA1c 測定値がある症例（全体 4,907 例、うち 1 型糖尿病 769 例、2 型糖尿病 4,085 例）における HbA1c 値 6.5%未満達成率及び 7.0%未満達成率は下表のとおりであった。承認時までの国内臨床試験における有効性（1 型糖尿病及び 2 型糖尿病における HbA1c 値 7%未満達成率はそれぞれ 15.6%（19/122 例）及び 25.0%（30/120 例））と比べ、患者背景、試験期間等が異なるため直接比較は困難なものの、類似した結果であった。

HbA1c 値＜6.5%達成率及び＜7.0%達成率

	調査全体			1型糖尿病症例			2型糖尿病症例		
	症例数	達成症例数	達成率(%)	症例数	達成症例数	達成率(%)	症例数	達成症例数	達成率(%)
HbA1c値＜6.5%	4,907	506	10.3	769	48	6.2	4,085	446	10.9
HbA1c値＜7.0%	4,907	1,196	24.4	769	135	17.6	4,085	1,042	25.5

②製造販売後臨床試験Ⅰ　高齢者に関する国際共同試験の概要

目的	インスリンを含まないもしくは唯一のインスリンとして基礎インスリンを含む血糖降下薬でコントロール不十分な高齢 2 型糖尿病患者を対象として本剤を 26 週間投与したときの安全性及び有効性をランタス※群と比較する。 ※ ランタス：インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤
試験デザイン	ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験
対象患者	血糖降下薬（インスリン未使用又はインスリン製剤として基礎インスリンのみ使用）でコントロールが不十分な 65 歳以上の 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 27 年 1 月～平成 28 年 5 月
用法・用量	本剤及びランタスは、毎日ほぼ同時刻（一般的には、夜（夕食直前から就寝まで））に 1 日 1 回皮下注射する。両剤の推奨開始用量は、インスリン未使用患者の場合は 0.2 単位/kg、基礎インスリンを 1 日 1 回使用していた患者は以前の 1 日用量と同じ用量、以前に中間型インスリン（以下、「NPH インスリン」）を 1 日 2 回以上使用した患者は合計 1 日用量の 80%相当量とする。血糖コントロール*のため、インスリンの用量調整は、一般的に 3～4 日毎に実施する。26 週間の投与期間中、最初の 14 週間を両剤の用量調整とし、後半の 12 週間は安定用量投与とする。 ＊血糖コントロール：インスリン用量を調整することにより、空腹時自己測定血漿グルコースを、低血糖を伴うことなく、90 mg/dL 以上 130 mg/dL 以下になるようコントロールすること。

Ⅴ．治療に関する項目

観察期間	4 週間のスクリーニング期間、26 週間の投与期間及び 2 日間の投与終了後の観察期間
予定症例数	割付症例数として 920 例（うち、日本人 50 例）
主な評価項目	安全性：26 週間の投与期間中に、重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の確定低血糖が 1 回以上発現した患者の割合 有効性：ベースラインから 26 週時までの HbA1c の変化量
投与症例数	割付症例数として 1,014 例（うち、日本人 19 例） （安全性解析対象症例数 1,013 例、有効性解析対象症例数 1,014 例）
主な結果	＜安全性＞ 安全性解析対象症例において、試験薬投与下の有害事象の発現率は本剤群 58.9%（299/508 例）、ランタス群 60.2%（304/505 例）であった。本試験における主な有害事象（いずれかの群で基本語別の発現率が 3.0%以上）は下表のとおりであった。また、重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の確定低血糖が 1 回以上発現した患者割合は本剤群 59.4%（302/508 例）及びランタス群 62.7%（317/506 例）であり、両群間に大きな差はなかった。なお、日本人患者集団（本剤群 9 例、ランタス群 10 例）において、副作用は認められなかった。

製造販売後臨床試験 Ⅰにおける試験薬投与下の有害事象発現状況

	本剤		ランタス	
有害事象名	症例数（発現率%）		症例数（発現率%）	
上咽頭炎	37	(7.3)	38	(7.5)
上気道感染	27	(5.3)	28	(5.5)
尿路感染	23	(4.5)	14	(2.8)
頭痛	20	(3.9)	12	(2.4)
咳嗽	15	(3.0)	12	(2.4)
下痢	24	(4.7)	22	(4.4)
関節痛	17	(3.3)	14	(2.8)
背部痛	21	(4.1)	13	(2.6)

MedDRA/J version 21.1

＜有効性＞

有効性解析対象症例（本剤群 508 例及びランタス群 506 例、うち、日本人症例はそれぞれ 9 例及び 10 例）における投与 26 週後の HbA1c の変化量は下表のとおりであり、本剤群とランタス群に差は認められなかった。

26 週後の HbA1c 変化量

	本剤		ランタス	
症例数	508		506	
評価時期	測定値※1	変化量※2	測定値※1	変化量※2
開始時	8.20±0.91	－	8.22±0.92	－
26週後	7.31±0.86	-0.87±0.04	7.28±0.84	-0.94±0.04

※1 平均値±標準偏差、※2 最小二乗平均値±標準誤差

③製造販売後臨床試験Ⅱ　小児・思春期1型糖尿病患者に関する国際共同試験の概要

目的	小児・思春期 1 型糖尿病患者を対象として本剤を 26 週間投与したときの安全性及び有効性についてランタス群と比較する。また、投与期間を 52 週間に延長したときの安全性及び有効性についてもランタス群と比較する。
試験デザイン	ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験
対象患者	6～17 歳の小児・思春期 1 型糖尿病患者
実施期間	平成 28 年 4 月～平成 30 年 12 月
用法・用量	本剤及びランタスは、1 日 1 回皮下注射により投与する。開始用量は、ベースライン（来院前 3 日間の基礎インスリン 1 日総用量の中央値）と同量（単位数）とする。ただし、1 日複数回投与型の基礎インスリン製剤（NPH インスリン、インスリンデテミル等）であった患者では、開始用量（単位数）を約 20%減量する。また、朝食前の空腹時自己測定血糖に基づき（目標範囲 90～130 mg/dL）、用量調整する。
観察期間	2 週間のスクリーニング期間、26 週間又は 52 週間の投与期間及び 4 週間の投与終了後の観察期間
予定症例数	割付症例数として約 450 例（各群 225 例、うち、日本人 15 例）
主な評価項目	安全性：低血糖症、ケトーシスを伴う高血糖、有害事象、ほか 有効性：ベースラインからの HbA1c の変化量
投与症例数	割付症例数として 463 例（うち、日本人 15 例）（安全性解析対象症例数 461 例、有効性解析対象症例数 463 例）
主な結果	＜安全性＞ 安全性解析対象症例において、すべての低血糖の発現率は、本剤群とランタス群で同程度であった［本剤群：228/233 例（97.9%）、ランタス群：224/228 例（98.2%）］。夜間低血糖（0：00～5：59 に発現した低血糖）においても同様であった。重症低血糖注)の発現率は、ランタス群に比べて本剤群で少なかった［本剤群：14/233 例（6.0%）、ランタス群：20/228 例（8.8%）］。また、ケトーシスを伴う高血糖においても本剤群で少なかった。［本剤群：15/233 例（6.4%）、ランタス群：27/228 例（11.8%）］。

	本剤（n=233）	ランタス（n=228）	相対リスク［95%信頼区間］
血糖値70mg/dL 以下の低血糖又は重症低血糖注)			
低血糖	90.26（97.0%）	90.02（97.8%）	0.99［0.84；1.17］
夜間低血糖	8.14（70.0%）	7.82（70.2%）	1.03［0.80；1.32］
血糖値54mg/dL 未満の低血糖又は重症低血糖注)			
低血糖	12.93（80.3%）	13.98（83.8%）	0.91［0.72；1.14］
夜間低血糖	1.08（27.0%）	1.06（25.0%）	0.97［0.65；1.46］

患者あたりの年間発現件数（件/人・年）、低血糖の発現率(%)、
患者あたりの年間発現件数の相対リスク
注）国際小児・思春期糖尿病学会（ISPAD）2009の定義による

有害事象、抗体産生について、群間に注目すべき差は認められなかった。
本試験をさらに 26 週間延長して、長期安全性を検討した試験では、ランタスと同様の血糖コントロール効果があることが確認され、本剤投与後に予期しない安全性上の問題は認められなかった。副作用の発現率（52 週間）は、本剤群で 7.7%（18/233 例）であり、主な副作用は、注射部位疼痛 2.1%（5/233 例）及び低血糖性意識消失、低血糖性痙攣、偶発的過量投与が各 1.3%（3/233 例）であった。［9.7 参照］

＜有効性＞
有効性解析対象症例 本剤群233例及びランタス群230例のうち、日本人症例は、それぞれ9例及び6例であった。
26週時のHbA1cの変化量において、本剤はランタスと比べ、非劣性であることが検証された（非劣性限界値：0.3%）。

	本剤(n=233)		ランタス(n=230)		調整平均の群間差［95%信頼区間］
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c（%）	8.65(0.88)	8.26(1.12)	8.61(0.87)	8.21(1.20)	0.004
	−0.40(0.97)		−0.42（1.00）		［−0.172；0.179］
FPG（mg/dL）	202.70(90.31)	193.80(95.63)	204.51(91.28)	194.05(92.04)	−0.254
	−8.65(122.47)		−9.44（119.30）		［−18.550；18.042］

平均値（標準偏差）、解析方法：ANCOVA

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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[18)]

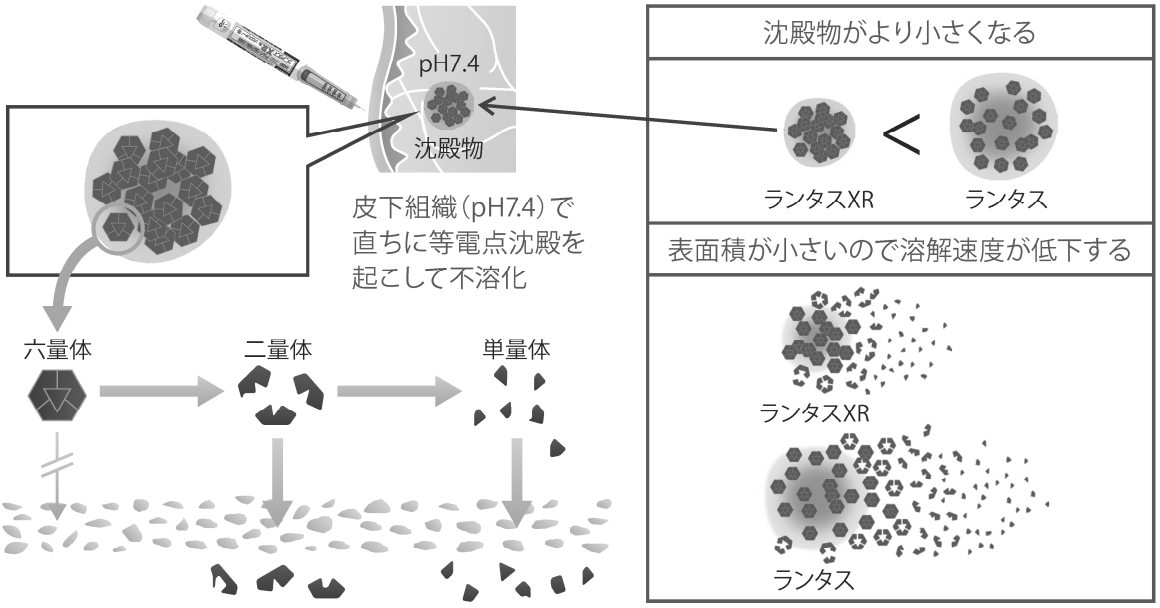
インスリン　グラルギンは中性の pH 領域で低い溶解性を示すように設計されたヒトインスリンアナログである。

インスリン　グラルギンの注射剤である本剤は約 pH4の無色透明な溶液であるが、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。

本剤はインスリン　グラルギンの濃度を高くして注射液量を少なくすることで、皮下に形成される無晶性沈殿物の単位量当たりの表面積が小さくなり、投与部位からのインスリン　グラルギンの吸収がより緩やかになるため、インスリン　グラルギン100単位/mL 製剤よりも平坦で持続的な薬物動態及び薬力学プロファイルとなって、24時間にわたり安定した血糖降下作用を示すと考えられる。

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。



Kramer,W.:Exp Clin Endocrinol Diabetes,107(suppl 2),S52-S61,1999 より一部改変
監修：日本大学医学部　内科学系糖尿病・代謝内科学分野　教授　石原寿光　先生

持続化機序

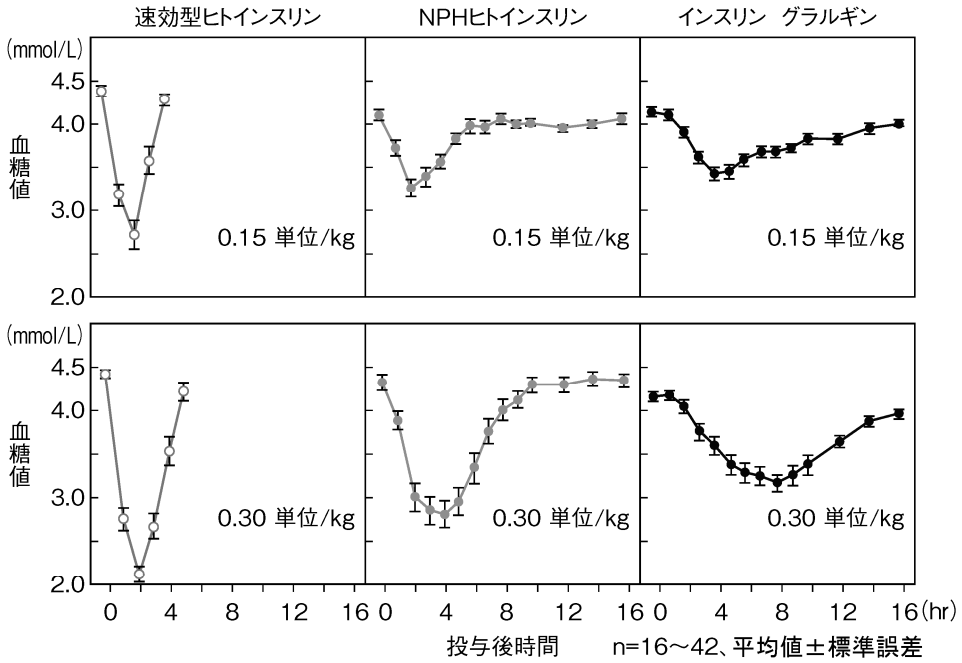
(2) 薬効を裏付ける試験成績

臨床における血糖降下作用については、「Ⅶ－１－(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照

1)イヌを用いた血糖降下作用（*in vivo*）

①皮下投与における血糖値の推移[19)]

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

（ランタス注申請時評価資料）

②持続静脈内注入時の作用[20)]

絶食下ビーグル犬にインスリン　グラルギンあるいは速効型インスリンを3時間にわたり1.2ミリ単位/kg 分の用量を持続静脈内注入したところ、いずれの血糖値もほぼ一定の値に維持された。また、クランプ期間初期、定常期及び終了時のいずれのグルコース注入率においても、両薬剤間に有意差は認められなかった。

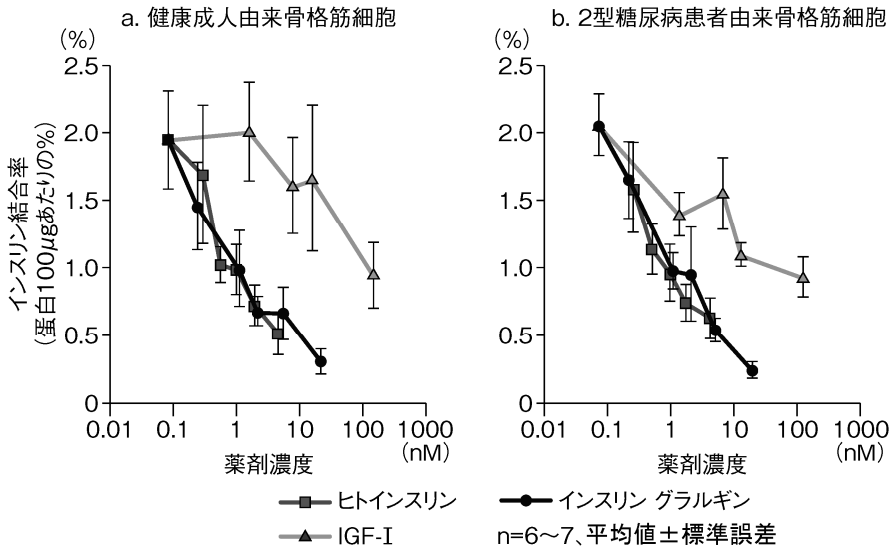
（ランタス注申請時評価資料）

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*）

①ヒト培養骨格筋細胞による検討[21)]

健康成人及び2型糖尿病患者由来の培養骨格筋細胞を用いて、^{125}I-ヒトインスリン及び^{125}I-IGF-Ⅰとの競合によるインスリン　グラルギンのインスリン受容体及び IGF-Ⅰ受容体結合能を検討したところ、インスリン　グラルギンのインスリン受容体結合能はヒトインスリンと同様あるいはそれ以下であり、IGF-Ⅰ受容体結合能はヒトインスリンより高く、IGF-Ⅰより低いことが示された。

方法：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）生検組織より調整した培養骨格筋細胞を用いて、^{125}I-ヒトインスリン（67pM）または ^{125}I-IGF-Ⅰ（13pM）の結合に対するインスリン グラルギン、ヒトインスリン及び IGF-Ⅰ添加時の作用を検討した。

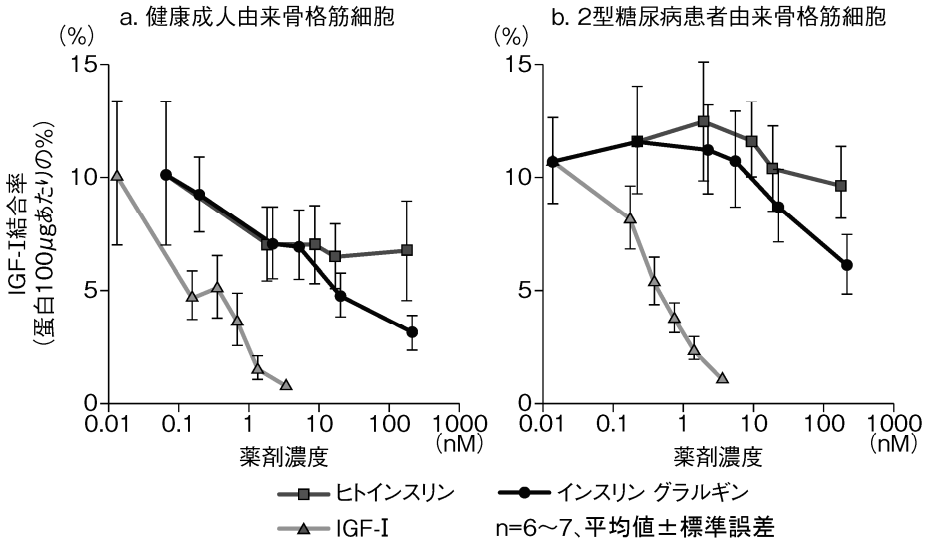


ヒト培養骨格細胞インスリン受容体への結合

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）



ヒト培養骨格細胞 IGF-I 受容体への結合

（ランタス注申請時評価資料）

②ヒト肝がん細胞株による検討[22)]

ヒト肝がん細胞株 Hep G2細胞を用いて、^{125}I-ヒトインスリンとの競合によるインスリン受容体結合能を検討したところ、インスリン　グラルギンのインスリン受容体結合能はヒトインスリンと同程度であることが示された。また、Asp（B10）はいずれと比較しても高い結合能を示した。

方法：ヒト肝がん細胞株 Hep G2 細胞を用いて、^{125}I-ヒトインスリン（約 35pM）の結合に対するインスリン　グラルギン、ヒトインスリン及び Asp（B10）添加時の作用を検討した。

ヒト肝がん細胞株 Hep G2 細胞インスリン受容体への結合能

薬　剤　名	IC_{50}[a]の範囲（nM）	IC_{50}[a] の中央値（nM）
ヒトインスリン	1.1～4.2	1.9
Asp（B10）	0.4～1.3	0.52
インスリン　グラルギン	1.9～5.0	3.3

a：^{125}I-ヒトインスリンの結合を 50%阻害する薬剤濃度 n=4～6

（ランタス注申請時評価資料）

③ヒト骨肉腫細胞株による検討[23)]

ヒト骨肉腫細胞株 B10細胞を用いて、^{125}I-IGF-Ⅰとの競合による IGF-Ⅰ受容体結合能を検討したところ、インスリン　グラルギンの結合能はヒトインスリンより高く、IGF-Ⅰより低いことが示された。

方法：IGF-Ⅰ受容体を発現しているヒト骨肉腫細胞株 B10細胞を用いて、^{125}I-IGF-Ⅰ（81pM）の結合に対するインスリン　グラルギン、ヒトインスリン及び Asp（B10）添加時の作用を検討した。

ヒト骨肉腫細胞株 B10細胞 IGF-Ⅰ受容体への結合能

薬　剤　名	IC_{50}（nM）[a]	相対結合率（%）[b]
ヒトインスリン	1,100	100
IGF-I	0.67	158,600
Asp（B10）	140	760
インスリン　グラルギン	140	760

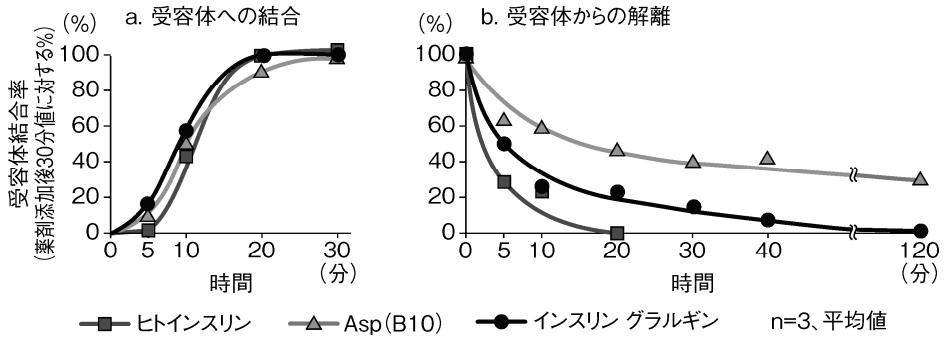
a：^{125}I-IGF-Ⅰの結合を50%阻害する薬剤濃度　　n=2、平均値
b：ヒトインスリンを100とした場合の相対結合率

（ランタス注申請時評価資料）

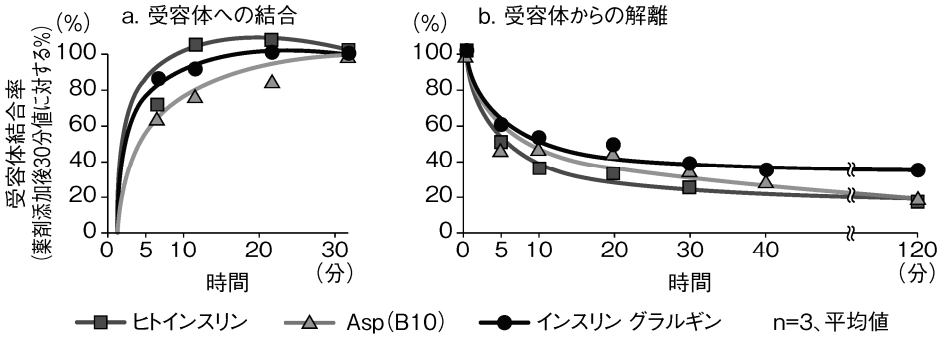
3)インスリン受容体に対する作用（*in vitro*）

①インスリン受容体への結合及び解離[24)]

ラット胎児線維芽細胞株 Rat-1細胞にヒトインスリン受容体アイソフォーム A 及び B を過剰発現させた細胞（HIR A 及び HIR B 細胞）を用いてインスリン受容体への結合及び解離に対する作用を検討したところ、インスリン　グラルギンはヒトインスリンとほぼ同様の作用を示した。一方、Asp(B10)はアイソフォーム A からの解離が遅延する傾向を示した。



HIR A 細胞インスリン受容体アイソフォーム A への結合及び解離



HIR B 細胞インスリン受容体アイソフォーム B への結合及び解離

②インスリン受容体の自己リン酸化及び IRS-1 の脱リン酸化[25)]

ラット胎児線維芽細胞株 Rat-1 細胞にヒトインスリン受容体アイソフォーム A 及び B を過剰発現させた細胞（HIR A 及び HIR B 細胞）を用いてインスリン受容体の自己リン酸化及びインスリン受容体基質-1(IRS-1)の脱リン酸化に対する作用を検討したところ、インスリン　グ

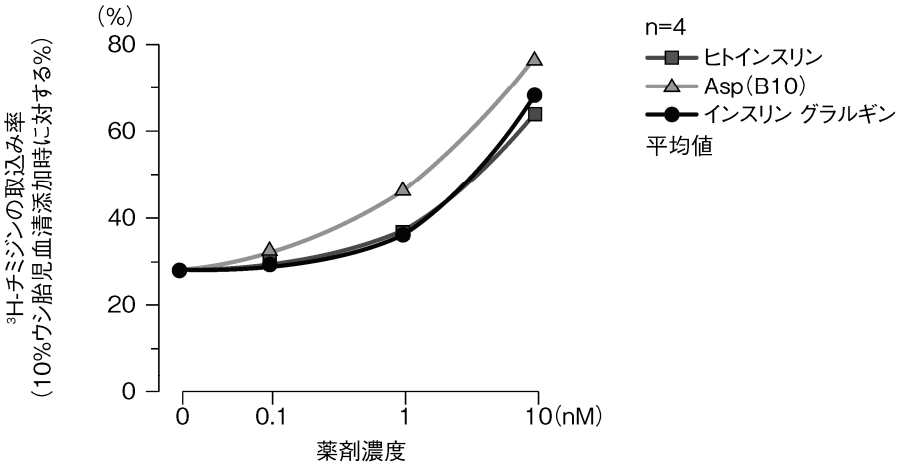
ラルギンはヒトインスリンとほぼ同様の作用を示した。一方、Asp（B10）はいずれも持続性の作用を示した。

（ランタス注申請時評価資料）

4) 細胞増殖活性（*in vitro*）

①ラットを用いた細胞増殖活性

ラット胎児線維芽細胞株 Rat-1細胞[26]、健康成人及び2型糖尿病患者由来の培養骨格筋細胞[21]、ラット心筋細胞株 H9C2細胞[27]を用いて細胞増殖活性を検討したところ、インスリン　グラルギンの細胞増殖活性はヒトインスリンと同等あるいはそれ以下であり、Asp（B10）及び IGF-Ⅰより弱いことが示された。

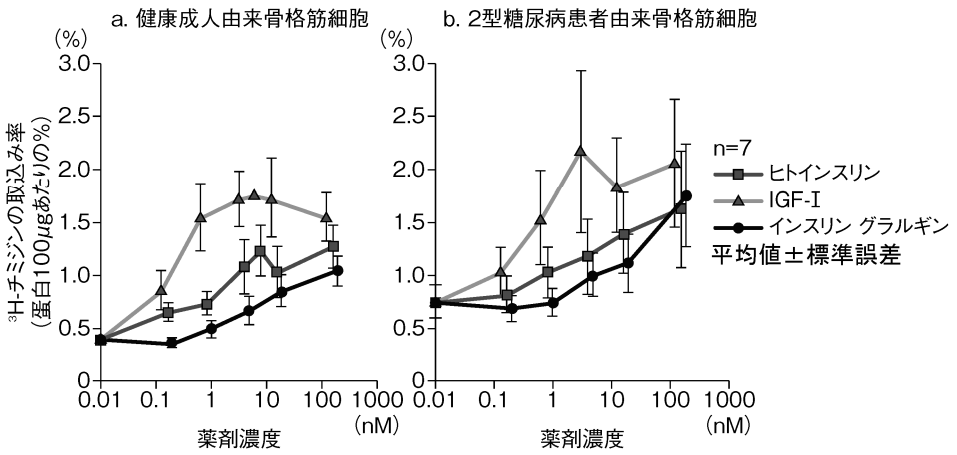


ラット胎児線維芽細胞株 Rat-1細胞による検討

方法：ラット胎児線維芽細胞株 Rat-1細胞にヒトインスリン受容体アイソフォーム B を過剰発現させた細胞（HIR B 細胞）を用いて、^{3}H-チミジンの取込みに対するインスリン グラルギン、ヒトインスリン及び Asp（B10）の作用を検討した。

（ランタス注申請時評価資料）

②ヒト培養骨格筋細胞を用いた細胞増殖活性[21]

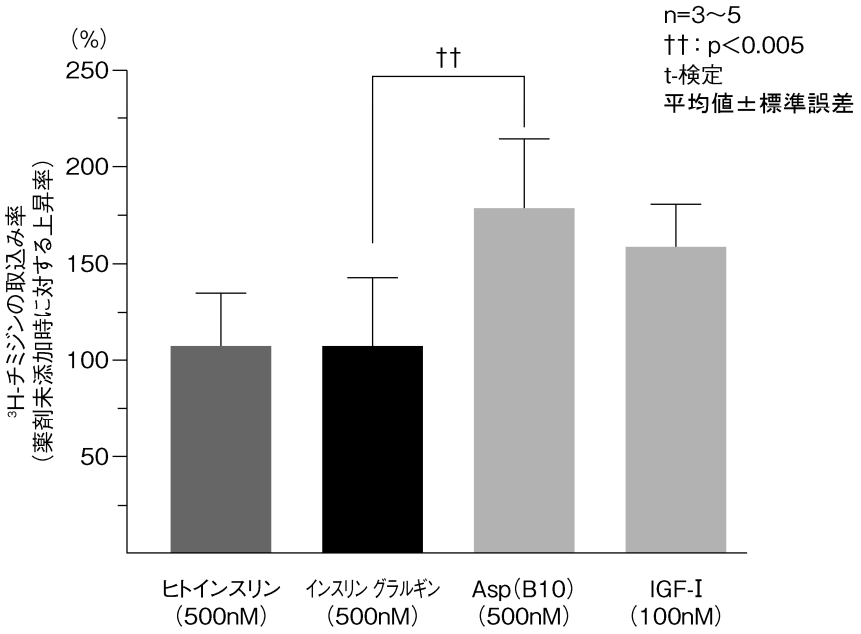


ヒト培養骨格筋細胞による検討

方法：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）生検組織より調整した培養骨格筋細胞を用いて、^{3}H-チミジンの取込みに対するインスリン　グラルギン、ヒトインスリン及びIGF-Ⅰの作用を検討した。

（ランタス注申請時評価資料）

③ラット心筋細胞株H9C2細胞による検討[27]



ラット心筋細胞株H9C2細胞による検討

方法：IGF-Ⅰ受容体を発現しているラット心筋細胞株H9C2細胞を用いて、^{3}H-チミジンの取込みに対するインスリン　グラルギン、ヒトインスリン、10B-Asp-ヒトインスリン〔Asp（B10）〕及びIGF-Ⅰの作用を検討した。

（ランタス注申請時評価資料）

(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅶ－１－(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

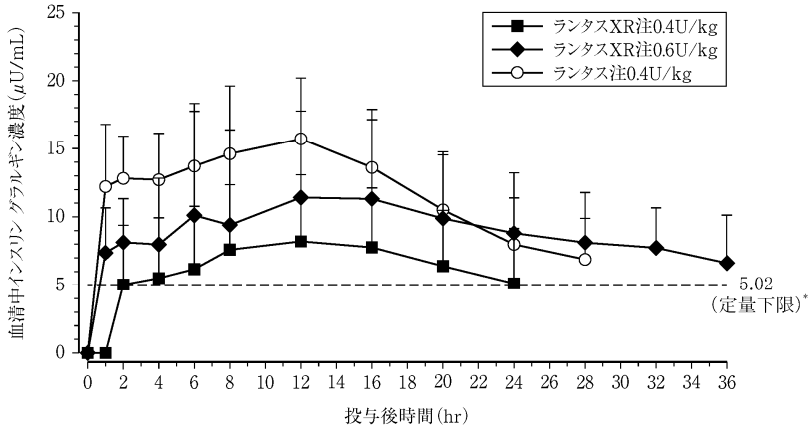
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1)1型糖尿病患者における単回皮下投与後の血清中濃度及び血糖降下作用（PKD12270試験）[8,9]

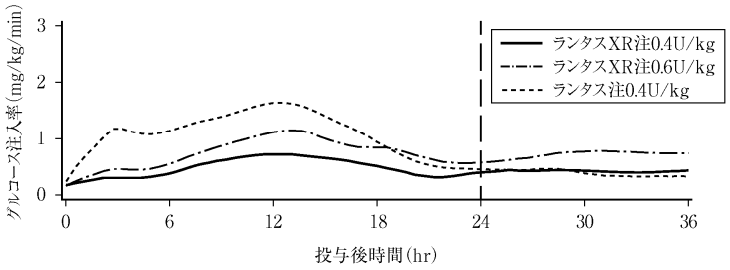
日本人の1型糖尿病患者男女18例に本剤（0.4、0.6単位/kg）及びランタス注（0.4単位/kg）を単回皮下投与した（3期クロスオーバー、正常血糖クランプ試験）。本剤投与後、血清中インスリン グラルギン濃度及び血糖降下作用の指標であるグルコース注入率（GIR）は、ともにランタス注投与時に比べて、より平坦かつ持続的な推移を示した。



*定量が可能な最小濃度

単回皮下投与後36時間の血清中インスリン　グラルギン濃度推移

［平均値（標準偏差）］



単回皮下投与後36時間の正常血糖クランプ下グルコース注入率推移

（体重基準化後の平均値）

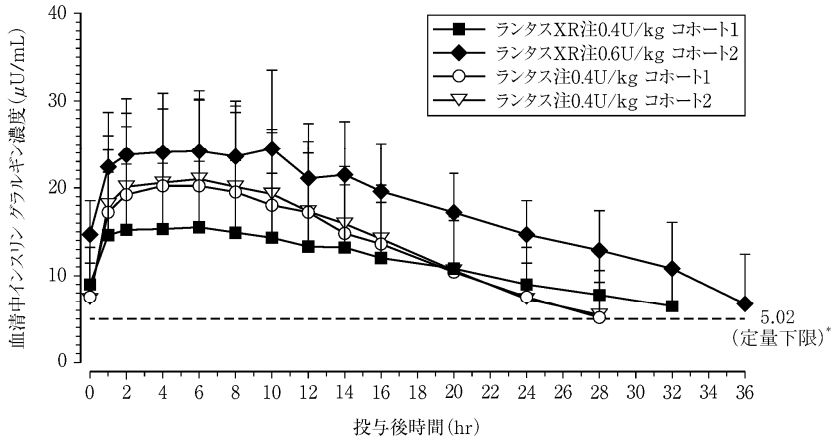
日本人１型糖尿病患者における単回皮下投与時の血清中
インスリン　グラルギン濃度のパラメータ

	対照薬ランタス注 0.4 U/kg	ランタス XR 0.4 U/kg	ランタス XR 0.6 U/kg
n	18	15	18
INS-C_{max}（μU/mL）[a]	17.3±4.8	10.9±3.4*	13.8±7.1*
INS-T_{max}（hr）[b]	8.00 (2-12)	16.0 (12-16) **	14.0 (8-16) **
INS-$AUC_{(0-24hr)}$ [a] (μU·hr/mL)	303±79	190±67*	232±123*
INS-$AUC_{(0-36hr)}$ [a] (μU·hr/mL)	370±101	251±92*	326±156*
$T_{50\%}$ -INS-$AUC_{(0-36\ hr)}$ (hr) [b]	14 (12-15)	17 (13-19) **	18 (16-18) **

a 平均±標準偏差（幾何平均）[CV%]　　*：p<0.05、**：p<0.1
b 中央値（四分位範囲）

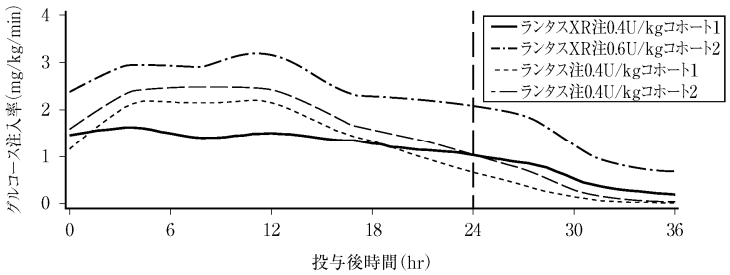
2)1型糖尿病患者における反復皮下投与後の定常状態における血清中濃度及び血糖降下作用（参考：外国人データ）（TDR11626試験）[6,7]

外国人の1型糖尿病患者男女30例に本剤（0.4又は0.6単位/kg）及びランタス注（0.4単位/kg）を1日1回8日間反復皮下投与（2コホート、2期クロスオーバー、正常血糖クランプ試験）したとき、本剤では3～4日、ランタス注では1～2日で定常状態に到達した。定常状態における本剤投与後の血清中インスリン　グラルギン濃度及び血糖降下作用の指標であるグルコース注入率（GIR）は、それぞれ図のとおりであり、本剤はランタス注の投与時に比べて投与後24時間の血清中インスリン　グラルギン濃度及び GIR がより平坦かつ持続的な推移を示した。定常状態における本剤皮下投与後24時間の血清中インスリン　グラルギン曝露量(INS-AUC_{0-24})の変動係数に基づく被験者内変動は17.4%であった[28,29]。



*定量が可能な最小濃度

定常状態における投与後36時間の血清中インスリン　グラルギン濃度推移
［平均値（標準偏差）］



定常状態における投与後36時間の正常血糖クランプ下グルコース
注入率推移（体重基準化後の平均値）

1型糖尿病患者における反復皮下投与後の定常状態における血清中
インスリン グラルギン濃度のパラメータ

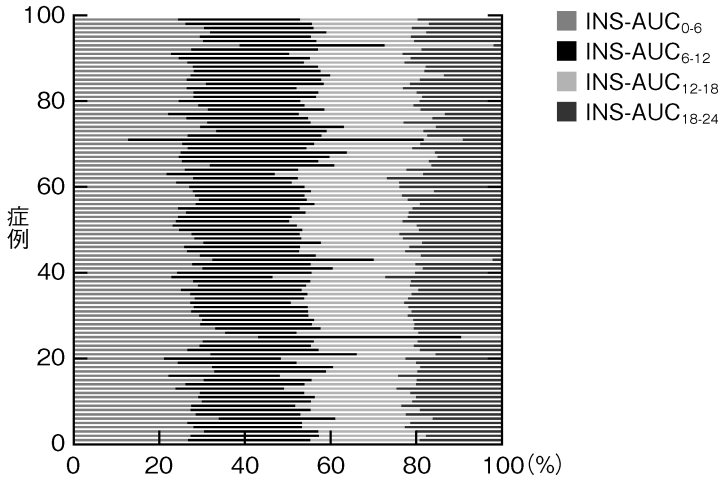
	コホート１		コホート２	
	対照薬ランタス 0.4 U/kg	ランタス XR 0.4 U/kg	対照薬ランタス 0.4 U/kg	ランタス XR 0.6 U/kg
n	17[c]	16[cd]	12	12
INS-C_{max}（μU/mL）[a]	23.4±8.36 （21.7）〔35.7〕	18.1±6.51 （16.8）〔35.9〕	22.8±8.03 （20.8）〔35.2〕	27.2±8.58 （25.4）〔31.6〕
INS-T_{max}（hr）[b]	4.00 （3.00；7.00）	5.00 （1.25；8.00）	6.00 （2.50；8.00）	6.00 （2.00；9.50）
INS-$t_{1/2}$（hr）[a]	13.5±6.91 （12.1）〔51.1〕	19.0±6.35 （18.1）〔33.4〕[e]	10.8±4.27 （9.88）〔39.6〕[f]	17.7±11.4 （14.9）〔64.7〕
INS-$AUC_{(0-24hr)}$ （μU·hr/mL）[a]	389±141 （356）〔36.2〕	331±140 （291）〔42.4〕	380±157 （329）〔41.3〕	500±131 （477）〔26.2〕
INS-$AUC_{(0-36hr)}$ （μU·hr/mL）[a]	438±167 （396）〔38.1〕	418±186 （360）〔44.5〕	436±199 （367）〔45.7〕	638±167 （607）〔26.2〕
$T_{50\%}$ INS-$AUC_{(0-24hr)}$ （hr）[b]	9.6（9.2-10.4）	10.4（9.8-11.3）	10（9.5-10.7）	10.7（10.5-11.1）
$T_{50\%}$ INS-$AUC_{(0-36hr)}$ （hr）[b]	10.9（9.7-11.8）	14.0（11.6-14.8）	12.4（9.8-13.0）	14.0（13.2-14.8）

a 平均値±標準偏差（幾何平均）〔変動係数%〕、*b* 中央値（四分位範囲）、
c 18例中１例でインスリン　グラルギン濃度が定量下限未満、*d* 1例が第2期前に脱落、*e* N=14、*f* N=11

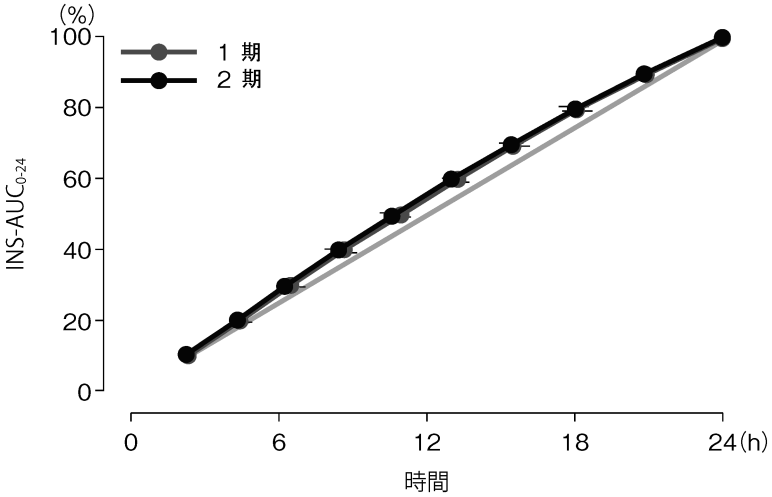
3) 24時間におけるインスリン曝露量（参考：外国人データ）（PKD13560試験）[28, 29]

外国人の1型糖尿病患者男女50例に本剤0.4単位/kg を2つの投与方法（カートリッジ製剤もしくはバイアル製剤）でランダム化クロスオーバー法（ウォッシュアウト期間7～21日）を用いて投与した。両投与方法とも1日1回6日間皮下投与し、定常状態におけるインスリン曝露量とグルコース注入率を、正常血糖クランプ法用いて検討したとき、インスリン　グラルギン曝露量（濃度時間曲線化曲線）は24時間を通じてほぼ一定であった。

6時間ごとの分配率は INS-AUC_{0-24}を100%とした場合、INS-AUC_{0-6}で28%、INS-AUC_{6-12}で27%、INS-AUC_{12-18}で24%、INS-AUC_{18-24}で20%であった。累積比率は、INS-AUC_{0-24}を100%とした場合、INS-AUC_{0-12}で55%、INS-AUC_{12-24}で45%であった。



24時間血清中インスリン　グラルギン曝露量の
6時間ごとの分配比率（症例別・2期合計）



投与後時間とインスリン　グラルギン曝露量の累積比率
（24時間を100%とする）の関係

4)インスリン曝露の日間較差（参考：外国人データ）（PKD13560 試験）[28,29]

外国人の1型糖尿病患者男女50例に本剤0.4単位/kg を2つの投与方法（カートリッジ製剤もしくはバイアル製剤）でランダム化クロスオーバー法（ウォッシュアウト期間7～21日）を用いて投与した。両投与方法とも1日1回6日間皮下投与し、定常状態におけるインスリン曝露量とグルコース注入率を、正常血糖クランプ法用いて検討したとき、血清中インスリン　グラルギン曝露について、日間の再現性は高く、個体内変動は INS-AUC_{0-24}で17.4%、INS-C_{max} で33.4%であった。また、個体間変動は INS-AUC_{0-24}で34.8%、INS-C_{max} で25.6%であった。グルコースの24時間利用量及び最大利用率について、個体内変動は GIR-AUC_{0-24}で34.8%、GIR_{max} で27.9%であった。また、個体間変動は、GIR-AUC_{0-24}で43.2%、GIRmax で23.9%であった。

インスリン曝露（INS-AUC）の日間較差

	個体内変動：CV%（90%信頼区間）	個体間変動：CV%（90%信頼区間）
INS-AUC_{0-24}* 異常値除外後†	17.4(15-21) 15.3(13-19)	34.8(29-43) 34.1(28-43)
INS-C_{max}* 異常値除外後†	33.4(28-41) 19.4(17-24)	25.6(16-35) 23.0(18-30)
GIR-AUC_{0-24}‡	34.8(30-42)	43.2(34-55)
GIR_{max}‡	27.9(24-34)	23.9(16-32)

＊CV%は幾何平均値
† INS-C_{max}＞31.4μU/mL であった３名を除外した
‡ CV%は未変換データを基にした

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

吸収部位：皮下組織

＜参考＞

投与部位における吸収の比較[30,31]

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

（ランタス注申請時評価資料）

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[32]

妊娠18日目の SD 系ラットに^{125}I-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。

方法：妊娠18日目のラットに^{125}I-インスリン　グラルギンを約41単位/kg（1.5mg/kg）皮下投与し、母動物及び胎児の組織内放射能濃度を測定した。

（ランタス注申請時評価資料）

(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[33)]

哺育中の SD 系ラット（分娩後7から14日）に^{125}I-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おいて高かったが、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%以下であり、他は遊離の^{125}I または^{125}I-ペプチドであった。

（ランタス注申請時評価資料）

(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^{125}I-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、膵臓、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[34)]。

（ランタス注申請時評価資料）

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考＞

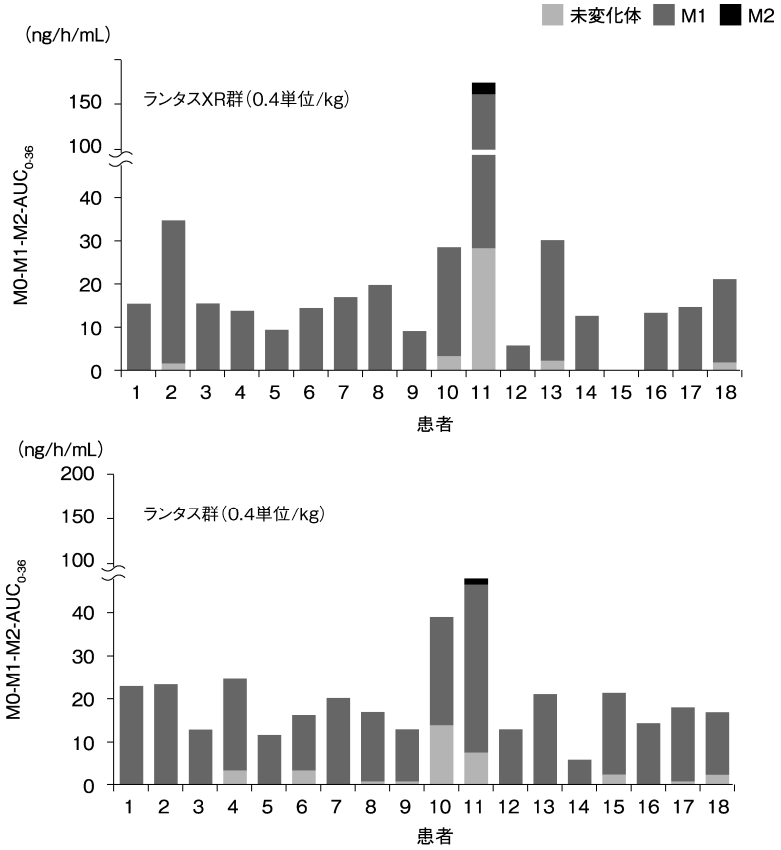
^{125}I-インスリン　グラルギン及び^{125}I-ヒトインスリンのヒト血漿蛋白との結合を、Sephadex G-75カラムにおける放射能の溶出パターンから検討したところ、インスリン　グラルギンはヒトインスリンと同様に、ヒト血漿蛋白との結合をほとんど示さなかった[35)]。

（ランタス注申請時評価資料）

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[36)]

外国人の1型糖尿病患者男女18例を対象に本剤及びランタス各0.4単位/kgをクロスオーバー法により1日1回8日間反復皮下投与し、定常状態における代謝物の推移を検討したとき、本剤の主な代謝物はM1であり、ランタスと同様であった。



未変化体及び各代謝物の累積曝露量

＜参考＞[37)]

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を分析したところ、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　グラルギン及び代謝物（M1又はM2）さらに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^{B}a-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AUC_{0-30}値は、GIR AUC_{0-30}値と正の相関を示した[38]。

＜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[39]。

（ランタス注申請時評価資料）

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[40]。

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[41]。

（ランタス注申請時評価資料）

2）胆汁中排泄[42]

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。

（ランタス注申請時評価資料）

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

ランタス及び本剤の製剤間における特性の違いは、吸収速度に起因するものであり、分布や消失に起因するものではないことから、特別な患者集団（年齢、人種、性別、肥満、腎機能障害及び肝機能障害）における本剤を用いた追加の薬物動態及び薬力学試験は実施していない。

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おそれがある。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）

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、一般的な注意事項として設定した。（平成13年8月21日付の厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡）

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意
8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
・投与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 本剤はインスリン　グラルギン300単位/mL製剤専用のペン型注入器を使用しているため、単位数を再計算せず、指示された単位数をそのまま設定して投与するよう、患者に十分指導すること。
8.3 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］

8.4 本剤から他の基礎インスリン製剤への切り替え時には、本剤の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100単位/mL製剤では薬物動態が異なる。本剤から他の基礎インスリン製剤への切り替え時に低血糖の発現が増加した。［11.1.1、16.1.1、16.1.2、17.1.1、17.1.2 参照］

8.5 インスリン　グラルギン100単位/mL製剤又は他の基礎インスリン製剤から本剤への切り替え時に、血糖値の上昇がみられることがあるので留意すること。［7.3 参照］

8.6 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。

8.7 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。

8.8 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。

8.9 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］

8.10 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］
- 注射箇所の腫瘤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。

8.11 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、注射箇所の腫瘤や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

（解説）

8.1 インスリン療法の適応は、大きく分けると以下に示したように絶対的適応と相対的適応があげられる。［糖尿病治療ガイド 2014-2015（日本糖尿病学会編）］

インスリン療法の絶対的適応

①インスリン依存状態

②高血糖性の昏睡（糖尿病ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧症候群、乳酸アシドーシス）

③重症の肝障害、腎障害を合併しているとき

④重症感染症、外傷・中等度以上の外科手術（全身麻酔施行例など）のとき

⑤糖尿病合併妊婦（妊娠糖尿病で、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む）

⑥静脈栄養時の血糖コントロール

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250mg/dL 以上、随時

血糖350mg/dL 以上）を認める場合
②経口薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合（SU 薬の一次無効、二次無効など）
③やせ型で栄養状態が低下している場合
④ステロイド治療時に高血糖を認める場合
⑤糖毒性を積極的に解除する場合
また、インスリン製剤の自己注射を行うにあたっては、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 本剤は他のインスリン製剤と濃度が異なるが、インスリン　グラルギン300単位/ mL 製剤専用に設計されたペン型注入器を使用しているため、既存のインスリン製剤と同様に、1単位刻みで投与単位が設定でき、表示される単位数通りの投与量となる。単位数の再計算はせず、指示通りの単位数を設定して投与すること。

8.3 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進行すると、言葉が出ない、おかしな振る舞いをする、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。

8.4 本剤の臨床試験[1~4]の後観察期間（4週間）において、本剤から他のインスリン製剤に切り替えた際、全体的にランタス前投与群よりも低血糖の発現が多い傾向が認められたことから設定した。
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。

8.5 本剤の臨床試験[1~4]において、他の基礎インスリン製剤から本剤への切り替え後に空腹時自己血糖測定値（空腹時 SMPG 値）が増加する傾向が認められたことから設定した。

8.6 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。

8.7 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。

8.8 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毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するなど患者に十分な指導を行うことが重要である。

8.9 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。

8.10、8.11 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、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に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と判断された。

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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 自律神経障害のある患者

低血糖の自覚症状が明確でないことがある。

9.1.3 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

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

［8.3、11.1.1 参照］

（解説）

9.1.1 手術、外傷、感染症などによるストレスはコルチゾール、カテコラミン等のインスリン拮抗ホルモン分泌増加をもたらし糖代謝に影響を与えることにより、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。

9.1.2 通常は、血糖値が低血糖域にまで低下してくると、カテコールアミンが分泌され、動悸・冷汗・手のふるえ・空腹感などの自覚症状が出現する。しかし、糖尿病性の自律神経障害が存在すると、低血糖に対するカテコールアミン反応の低下～欠乏のため、低血糖を自覚しにくくなる。したがって、何の前駆症状もなく低血糖に陥る（これを無自覚性低血糖という）可能性が高くなる。また、強化インスリン療法を行い、正常に近い血糖値が達成できていればい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、カテコールアミンだけでなく、グルカゴン・コルチゾール・成長ホルモンなどの血糖を上昇させるホルモンの分泌も障害されていることが多い。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、必ずグルカゴンを処方しておいて、患者が低血糖昏睡に陥った場合には、近医でグルコースの静注～点滴をうけるまでのとりあえずの救急処置として、家人がグルカゴン注射をするよう指導しておくこと[43]。

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

・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。

・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、中等度あるいは重度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なので注意が必要である。

(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）

9.2.1 軽度の腎機能障害（GFR＞40mL/min）では、腎臓のインスリンクリアランスに変化を認めないが、GFR が 15～20mL/min 以下になるとインスリンクリアランスが低下、インスリンの血中半減期は延長することが知られている。したがって、重篤な腎機能障害のある患者では、低血糖を起こすおそれがあることから、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）

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者では、肝臓及び末梢組織でのインスリン抵抗性の増加のためにインスリン必要量は通常より多くなる。また、肝障害が進行してくると、血糖調節能力が

低下したり、低血糖が遷延することがある。このため、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変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

（解説）

9.5 妊娠中の糖尿病患者では、インスリン需要量が変化しやすいため、注意が必要である。

(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変化しやすい。

（解説）

9.6 授乳期の糖尿病患者では、インスリン需要量が変化しやすいため、注意が必要である。

(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変化する。［17.2.1 参照］

（解説）

9.7 日本人を含む小児 1 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験が終了し、再審査結果を踏まえ小児の投与に関する注意喚起の文言を変更した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

（解説）

9.8 本剤の臨床試験において、年齢別の比較又は全集団との比較で、安全性プロファイルに臨床的に重要な差はなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起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。

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
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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン 　レボチロキシンナトリウム水和物 　乾燥甲状腺		
成長ホルモン 　ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
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		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。

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
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。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　　等		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩　　等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

（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[44,45]。

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[45]。

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[44]。

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[46]。

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

と考えられている[44]。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[44]。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[47]。

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[48,49]。

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[50,51]。

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[44]。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[52]。

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[44,45]。

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[44]。

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[44]。

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[44]。

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[53]。

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[44]。

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[44]。

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[54)]。

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[55,56)]。

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[44)]。

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[57)]。

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[52)]。

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[58)]。

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[59)]。

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[44)]。

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[60)]。

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[52,61)]。

㉚β−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[44,62)]。

㉛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[63)]、逆に低血糖が発現したとの報告[64)]がある。

㉜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[65)]、逆に血糖値を上昇させたとの報告[66)]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[67)]。

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（2.1%）

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

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

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

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。

［2.1、8.3、8.4、8.9、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。

（解説）

11.1.1 低血糖の諸症状は、既存のインスリン製剤を参考に記載した。日本人が参加した臨床試験[1~4,12~15]では、12ヵ月の観察期間において、安全性評価対象日本人症例291例中、重篤な低血糖症が6例（2.1%）報告された[内訳：低血糖性意識消失及び低血糖痙攣：1例、低血糖性意識消失：4例、低血糖症：1例]。そのうち低血糖により中止に至った症例はいなかった。

11.1.2 本剤の臨床試験では、ショック、アナフィラキシーの副作用の報告はなかったが、同じインスリン　グラルギン（遺伝子組換え）注射液である「ランタス注」の市販後にて報告されている。

＜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

	1%未満	頻度不明
過敏症	全身性そう痒症	蕁麻疹、発疹、そう痒感
肝臓	脂肪肝	肝機能異常（AST、ALT の上昇等）
精神神経系	不眠症、感覚鈍麻	
眼	硝子体出血	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	注射部位反応、腫脹、出血	発赤、蕁麻疹、炎症、疼痛、そう痒感、浮腫、硬結、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

（解説）

11.2 日本人が参加した臨床試験[1~4,12~15]での安全性評価対象日本人症例291例中14例（4.8%）に17件の副作用が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖6例（2.1%）及び不眠症、感覚鈍麻、硝子体出血、脂肪肝、全身性そう痒症、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位出血が各1例（0.3%）であった。

副作用発現状況において本剤で明らかな傾向は見られなかった。

本剤の海外で認められている副作用、国内市販後で認められている副作用及び、インスリングラルギン100単位/mL 製剤（ランタス注）で認められている副作用を頻度不明として記載した。

副作用発現状況一覧

対象症例数	291 例
副作用発現症例数（%）	14 例（4.8）
副作用発現件数	17 件

副作用の種類	発現例数（%）	発現件数
【代謝および栄養障害】	1 （0.3）	1
低血糖症	1 （0.3）	1
【精神障害】	1 （0.3）	1
不眠症	1 （0.3）	1
【神経系障害】	6 （2.1）	7
低血糖性意識消失	5 （1.7）	5
感覚鈍麻	1 （0.3）	1
低血糖性痙攣	1 （0.3）	1
【眼障害】	1 （0.3）	2
硝子体出血	1 （0.3）	2
【肝胆道系障害】	1 （0.3）	1
脂肪肝	1 （0.3）	1
【皮膚および皮下組織障害】	1 （0.3）	1
全身性そう痒症	1 （0.3）	1
【一般・全身障害および投与部位の状態】	3 （1.0）	3
注射部位腫脹	1 （0.3）	1
注射部位出血	1 （0.3）	1
注射部位反応	1 （0.3）	1
【傷害、中毒および処置合併症】	1 （0.3）	1
偶発的過量投与	1 （0.3）	1

（承認時）

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.17.0）の器官別大分類（SOC）および基本語（PT）で集計した。

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

＜参考＞

「Ⅴ－５．（4）1）有効性検証試験①③」、「Ⅷ－８．（1）重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

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

14.1.3 注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。

14.1.4 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ので、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。

14.1.5 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。

14.1.6 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。

14.1.7 本剤のカートリッジを取り外して使用しないこと。また、シリンジを用いてカートリッジから薬液を抜き取らないこと。過少投与や過量投与となるおそれがある。

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2～3 cm離して注射すること。［8.10 参照］

14.2.3 静脈内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖を起こすことがあるので注意すること。

（解説）

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 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 注射針は必ず毎回新しいものを使用すること。針を付けたまま保管すると、薬液が針先から漏れたり、カートリッジ内に気泡ができるおそれや注射針の中で薬液が固まり針詰まりを起こすおそれがある。その結果、正しいインスリン量が注射できないことがある。また、針の再使用により感染の原因となることがある。

14.1.4 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。本剤のカートリッジに他の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。

14.1.5 本剤は無色澄明な溶液だが、高温にさらされる、凍結されるといった保存状態が適切でなかった場合には、液中に粒子の塊が生じるおそれがある。カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片のような浮遊物がみられた場合、あるいは薬液が変色した場合には使用しないこと。

14.1.6 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は、薬液が汚染されている可能性があるので使用しないこと。

14.1.7 本剤は、インスリンを含有するカートリッジが専用のペン型注入器にあらかじめ装填されたインスリン製剤であり、カートリッジだけを取り外して使用しないこと。間違った使用方法で投与された場合、正しいインスリン量が投与できず、過量投与や過少投与になるおそれがある。また、本剤は既存のインスリン製剤よりも濃度が高いインスリン（300単位/mL）である。通常シリンジは100単位/mL 用のため、そのまま投与すると過量投与になる。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 血液による感染症を防止するために、1本を複数の患者に使用しないこと。

14.2.2 同じ場所に繰り返し注射すると、注射局所の皮下脂肪の萎縮・肥厚等を症状とするリポジストロフィー又は、皮膚アミロイドーシスが起こることがある。注射部位を毎回2～3cm ずつ移動させることにより予防することができる。

14.2.3 本剤は皮下注射専用の注射剤である。静脈内に投与すると直ちに血糖降下作用があらわれ、低血糖を起こすおそれがある。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、低血糖があらわれる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

大切な注意です。
ランタス®XR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®XR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きめられたものです。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ついたら、すぐに主治医に相談してください。
◎ランタスXR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XR注ソロスターは1mLあたり300単位のインスリン製剤が1.5mL入ったカートリッジ製剤と、使い捨てのできるインスリンペン型注入器との一体型です。使い捨て注射針を用いて注射します。使い捨て注射針はJIS 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24時間にわたり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。この薬は無色澄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XR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XR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、涼しいところに保存してください。
3)使用中のランタスXR注ソロスターは冷蔵庫に入れないでください。
4)使用開始後6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XR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XR注ソロスター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) 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、4. の(3)に示す点を十分に守ってください。

4. 低血糖症について

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

(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XR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XR注ソロスターは血液中のインスリン濃度を24時間にわたり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できません。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XR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。

(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XR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XR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XR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XR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XR注ソロスターを他の人と共用しないでください。
(9) ランタスXR注ソロスターは、本剤専用のペン型注入器を使用しているため、主治医に指示された単位数をそのまま設定して使用してください。
(10) インスリンカートリッジを取り外して使用しないでください。また、注射器を用いてカートリッジから薬液を抜き取ることはしないでください。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン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[68]。

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

（解説）

15.1.1 アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤にはインスリン抵抗性改善作用があることが示唆されている。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。（平成8年2月21日付の厚生省薬務局安全課事務連絡）

15.1.2 ピオグリタゾンとインスリン製剤を併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候・症状がないか十分観察を行うこと。症状が現れた場合には、ピオグリタゾンの投与を中止すること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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。

（ランタス注申請時評価資料）

①一般症状及び行動に及ぼす影響（マウス）[69)]

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）[70)]

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*）[71)]

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、アンギ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）[72)]

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）[73)]

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。

(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[74)]

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 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
	静脈内	♂♀ 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
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変化 概略致死量：＜10単位/kg

（ランタス注申請時評価資料）

(2) 反復投与毒性試験[75)]

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ヵ月から12ヵ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ヵ月間、並びにイヌの6ヵ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。

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ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	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

（ランタス注申請時評価資料）

(3) 遺伝毒性試験[76)]

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。

（ランタス注申請時評価資料）

(4) がん原性試験[77)]

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ヵ月間皮下投与し、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。

（ランタス注申請時評価資料）

(5) 生殖発生毒性試験[78)]

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

（ランタス注申請時評価資料）

(6) 局所刺激性試験[79)]

インスリン　グラルギン　300単位/mL 製剤（HOE901-U300、本剤）、100単位/mL 製剤（HOE901-U100、ランタス）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、本剤及びランタスはともに、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[80)]

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、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蛋白質（MCP）との交叉性は認められなかった。

マウスー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。

（ランタス注申請時評価資料）

2) 免疫原性試験[81)]

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。

（ランタス注申請時評価資料）

3) 発熱性試験[82)]

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。

（ランタス注申請時評価資料）

4) 不純物の安全性確認（ラット）[83)]

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

有効期間：24箇月

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

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 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、遮光保存すること。
20.3 使用開始後6週間を超えたものは使用しないこと。使用時の安定性試験（25±2℃）に基づく。

５．患者向け資材

＜患者用使用説明書＞

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

下記資料は、医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR にも掲載

https://e-mr.sanofi.co.jp/

患者用注意文書「ランタス XR 注ソロスターを注射される方へ」：

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照

取扱説明書：「Ⅻ．備考　その他の関連資料」項参照

患者用・医療従事者向け使用説明書「ランタス XR　取扱い時の注意について」：「Ⅻ．備考　その他の関連資料」項参照

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：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

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

Ⅹ．管理的事項に関する項目

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

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®XR 注ソロスター®	2015年（平成27年）7月3日	22700AMX00700000	2015年（平成27年）8月31日	2015年（平成27年）9月7日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公示年月日： 2020年12月24日

再審査結果：「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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない」と公示され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

11．再審査期間

4年間：2015年7月3日～2019年7月2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®XR 注ソロスター®	2492416G3020	2492416G3020	124407601	622440701

14．保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

資料請求番号

1) Matsuhisa. M., et al.：Diabetes Obes. Metab. 2016；18(4)：375-383（PMID：26662964）
[LTS1937]

2) 社内資料：1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（EFC12449試験、EDITION JP1試験）（2015年7月3日承認，CTD2.7.3.3）[LTS-27]

3) Terauchi Y., et al.：Diabetes Obes. Metab. 2016；18(4)：366-374（PMID：26662838）
[LTS1936]

4) 社内資料：2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（EFC12512試験、EDITION JP2試験）（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2）[LTS-28]

5) 社内資料：1型糖尿病患者を対象とした海外第1相単回投与試験（PKD11627）（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2、CTD2.7.2.2）[LTS-32]

6) Becker R. H., et al.：Diabetes Care 2015；38(4)：637-643（PMID：25150159）
[LTS1892]

7) 社内資料：1型糖尿病患者を対象とした海外第1相反復投与試験（TDR11626試験）（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2、CTD2.7.2.2）[LTS-33]

8) Shiramoto M., et al.：Diabetes Obes. Metab. 2015；17(3)：254-260（PMID：25425297）
[LTS1887]

9) 社内資料：日本人1型糖尿病患者対象単回投与正常血糖クランプ試験(国内/評価資料)（PKD12270試験）（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2、CTD2.7.2.2）[LTS-54]

10) Jinnouchi H., et al.:Diabetes Ther. 2015；6(2):143-152（PMID：26055218）[LTS1900]

11) 社内資料：1型糖尿病患者対象持続血糖モニタリング試験(国内/評価資料)(PDY12335試験)（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2、CTD2.7.2.2）[LTS-55]

12) Home P. D., et al.：Diabetes Care 2015；38(12)：2217-2225（PMID：26084341）
[LTS1905]

13) 社内資料：1型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC12456試験、EDITION 4試験）（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2）[LTS-29]

14) Bolli G. B., et al.：Diabetes Obes. Metab. 2015；17(4)：386-394（PMID：25641260）
[LTS1890]

15) 社内資料：2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC12347試験、EDITION 3試験）（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2）[LTS-31]

16) Riddle M. C., et al.：Diabetes Technol. Ther. 2016；18(4)：252-257（PMID：26840338）
[LTS1958]

17) 社内資料：投与時間に関するサブスタディ成績（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2）
[LTS-30]

18) Kramer W.:Exp. Endocrinol. Diabetes 1999；107(Suppl 2)：S52-S61 [LTS0011]

19) 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（2008年9月25日承認）[LTS-10]

20) 社内資料：持続静脈内注入時における血糖降下作用（2008年9月25日承認）[LTS-38]

21) 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（2008年9月25日承認） [LTS-11]
22) 社内資料：ヒト肝がん細胞株における受容体結合能（2008年9月25日承認） [LTS-39]
23) 社内資料：ヒト骨肉腫細胞株における受容体結合能（2008年9月25日承認） [LTS-40]
24) 社内資料：インスリン受容体への結合及び解離（2008年9月25日承認） [LTS-41]
25) 社内資料：インスリン受容体の自己リン酸化及び IRS-1の脱リン酸化（2008年9月25日承認） [LTS-42]
26) 社内資料：ラット胎児線維芽細胞株 Rat-1細胞における細胞増殖活性（2008年9月25日承認） [LTS-43]
27) 社内資料：ラット心筋細胞株 H9C2細胞における細胞増殖活性（2008年9月25日承認） [LTS-44]
28) Becker R. H., et al.：Diabetes Obes. Metab. 2015；17(3)：261-267（PMID：25425394） [LTS1888]
29) 社内資料：1型糖尿病患者対象生物学的同等性試験（海外第 I 相試験/参考試験）(PKD13560)（2015年7月3日承認，CTD2.7.2.2） [LTS-56]
30) Owens D., et al.：Diabetes Care 2000；23(6)：813-819（PMID：10841002） [LTS0013]
31) 社内資料：Tinberger J.：腹部、大腿部及び上腕部に^{125}I 標識 HOE901[30]を皮下投与したときの吸収速度の比較(1010試験) （2008年9月25日承認） [LTS-13]
32) 社内資料：Hammerl R.：妊娠18日目のラットに^{125}I-HOE901 を約1.5mg/kg 単回皮下投与後の組織内分布試験（2008年9月25日承認） [LTS-14]
33) 社内資料：高力 豊：^{125}I-HOE901 の薬物動態試験－ラットにおける単回皮下投与後の乳汁中移行－ （2008年9月25日承認） [LTS-15]
34) 社内資料：Maas J.：雄性ラットに^{125}I-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（2008年9月25日承認） [LTS-16]
35) 社内資料：Kuerzel G. U.：^{125}I-HOE901及び^{125}I-ヒトインスリンのヒト血漿蛋白結合試験（2008年9月25日承認） [LTS-12]
36) Steinstraesser A., et al.：Diabetes Obes Metab. 2014；16(9)：873-876（PMID：24571126） [LTS1789]
37) 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（2008年9月25日承認） [LTS-17]
38) Bolli G et al.：Diabetes Care 2012；35(12)：2626-2630（PMID：23093664） [LTS1603]
39) 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（2008年9月25日承認） [LTS-18]
40) 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（2008年9月25日承認） [LTS-19]
41) 社内資料：Kuerzel G. U.：雄イヌに HOE901 を約50μ/kg 単回皮下投与後の薬物動態及び代謝（2008年9月25日承認） [LTS-20]
42) 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（2008年9月25日承認） [LTS-21]
43) 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 [LTS0155]

XI. 文献

44) 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]

45) 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]

46) Hartshorn E. D.: Drug Intelligence 1969；196-197 [LTS0164]

47) Lee A. J., et al.: Ann. Pharmacother 1997；31(6)：727-732（PMID：9184713） [LTS0166]

48) Hayashi S., et al.: Am. J Physiol. 1993, 265(2 Pt1)：C337-C342（PMID：8368263） [LTS0167]

49) Bertrand G., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1992；214(2-3)：159-163（PMID：1516637） [LTS0168]

50) Kobayashi M., et al.: Diabetes Care 1988；11(6)：495-499（PMID：3042317） [LTS0169]

51) Murakami K., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1984；17(1)：89-91（PMID：6362704） [LTS0170]

52) 加来浩平 他：臨牀と研究 1995；**72**(6)：1330-1333 [LTS0171]

53) 木島弘道：medicina 2002；**39**(11)：354-355 [LTS0174]

54) 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]

55) Hurwitz B. J., et al.: Lancet 1975；2(7930)：369（PMID：51177） [LTS0177]

56) Sears E. S.: Neurology 1976；26(1)：89-94（PMID：942774） [LTS0178]

57) Stockley I. H.: Drug Interactions（third edition）1994；557 [LTS0179]

58) Imai A., et al.: Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998；76(1)：121-122（PMID：9481560） [LTS0180]

59) Proakis A. G., et al.: Biochem. Pharmacol. 1974；23(12)：1693-1700（PMID：4152197） [LTS0181]

60) Koop B. L., et al.: Eur. J. Endocrinol. 1994；130(6)：581-586（PMID：8205258） [LTS0183]

61) Osei K., et al.：Am. J. Med. 1984；77(1)：41-46（PMID：6331162） [LTS0184]

62) Jacob S., et al.：J. Hypertens., 1996；14(4)：489-494（PMID：8761899） [LTS0186]

63) Caviezel F., et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1987；25(4)：188-193（PMID：3108170） [LTS0187]

64) Saran A.S.: J. Clin. Psychiatry 1982；43(9)：383-384（PMID：6811566） [LTS0188]

65) Giugliano D., et al.: Am. J. Hypertens. 1998；11(2)：184-189（PMID：9524046） [LTS0189]

66) Okada S., et al.: J. Int. Med. Res. 1986；14(6)：299-302（PMID：3542627） [LTS0192]

67) Stockley I. H.: Drug Interactions（third edition）：1994；555 [LTS0191]

68) Herings R.M.C., et al.：Lancet 1995；345(8959)：1195-1198（PMID：7739305） [LTS0039]

69) 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（2008年9月25日承認） [LTS-22]

70) 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（2008年9月25日承認） [LTS-23]

71) 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（2008年9月25日承認）［LTS-24］
72) 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（2008年9月25日承認）［LTS-25］
73) 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（2008年9月25日承認）［LTS-26］
74) 社内資料：単回投与毒性試験（2008年9月25日承認）［LTS-45］
75) 社内資料：反復投与毒性試験（2008年9月25日承認）［LTS-46］
76) 社内資料：遺伝毒性試験　（2008年9月25日承認）［LTS-51］
77) Stammberger I., et al.：Int. J. Toxicol. 2002；21(3)：171-179（PMID：12055018）［LTS0038］
78) Hofmann T., et al.：Int. J. Toxicol. 2002；21(3)：181-189（PMID：12055019）［LTS0037］
79) 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］
80) 社内資料：抗原性試験（2008年9月25日承認）［LTS-48］
81) 社内資料：免疫原生試験（2008年9月25日承認）［LTS-49］
82) 社内資料：発熱性試験（2008年9月25日承認）［LTS-50］
83) 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］
84) 健康被験者対象単回投与正常血糖クランプ試験（海外）（PKD10086試験）（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2）［LTS-34］
85) Bergenstal R. M. et al.：Diabetologia 2014；57(Suppl.1)：S388［LTS1919］
86) 1型糖尿病患者対象第Ⅱ相持続血糖モニタリング試験（海外）（PDY12777試験）（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2）［LTS-37］
87) Riddle M. C., et al.：Diabetes Care 2014；37(10)：2755-2762（PMID：25078900）［LTS1790］
88) 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験（海外）（EFC11628試験、EDITION 1試験）（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2）［LTS-35］
89) Yki-Järvinen H., et al.：Diabetes Care 2014；37(12)：3235-3243（PMID：25193531）［LTS1889］
90) 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験（海外）（EFC11629試験、EDITION 2試験）（2015年7月3日承認，CTD2.7.6.2）［LTS-36］

２．その他の参考文献

糖尿病治療ガイド2014-2015，日本糖尿病学会編，文光堂, 2014年

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、成人糖尿病患者における血糖コントロールの改善の適応で米国では2015年2月に Toujeo® の販売名で承認され、3月に発売されている。欧州においては2015年4月に承認されている。米国、ドイツ、デンマーク、オランダ、イギリス、カナダ、韓国、クゥエート、スイス、ブルガリア、チリ、クロアチア、チェコ共和国、エストニア、フィンランド、ハンガリー、リトアニア、ルクセンブルク、ノルウェー、ルーマニア、スロベニア、ラトビア、スペイン、オーストリア、ベルギー、ギリシャ、台湾、スロバキア、アラブ首長国連邦、スウェーデン、ブラジル、フランス、オーストラリア、マルダで発売されている。（2016年7月時点）

主な外国における承認状況（2020 年 4 月時点）

地域	米国	欧州
販売名	Toujeo®	Toujeo®
規格・含量	注射剤 TOUJEO SOLOSTAR：450単位/1.5mL TOUJEO MAX SOLOSTAR：900単位/3mL	注射剤 SoloStar pen：450単位/1.5mL DoubleStar pen：900単位/3mL
効能・効果	成人糖尿病患者における血糖コントロールの改善	成人、青年及び6歳以上の小児における糖尿病治療
用法・用量（要約）	糖尿病の病態、検査所見、目標血糖値などに基づき個々の患者について用量を調整する。 1日のうちいずれの時刻に投与しても良いが、毎日一定の時刻に1日1回、腹部、三角筋又は大腿部に皮下投与する。 リポジストロフィー及び限局性皮膚アミロイドーシスのリスクを軽減するため注射部位を変更する。 希釈したり他のインスリンや溶液と混ぜないこと。 Toujeo への変更時及びその後しばらくの間は血糖値モニタリングを慎重に行うこと。 インスリン未治療の1型糖尿病患者では、1日総インスリン投与量の約1/3から1/2の量で開始する。1日総インスリン投与量の残りは、速効型インスリンとして食事ごとに分けて投与される。 一般的に、インスリン未治療の1型糖尿病患者での1日総インスリン投与量は、0.2～0.4単位/kg で計算される。 インスリン未治療の2型糖尿病患者では、1日1回0.2単位/kg から開始することが推奨される。低血糖のリスクを最小限にするため、TOUJEO を開始する際は、他の糖尿病治療薬の投与量の調整が必要となることもある。 1日1回投与の長時間作用型インスリン又は中間型インスリンから TOUJEO に変更する際は、低血糖のリスクを最小限にするため、TOUJEO の開始用量は長時間作用型インスリンと同じ用量とすることができる。ランタス注で血糖コントロールされている患者では、同様の血糖コントロールを維持するためにはより高用量の TOUJEO が必要とされると予想される。 1日2回投与の NPH インスリンから1日1回投与の TOUJEO に変更する際は、低血糖のリスクを最小限にするため、1日総 NPH インスリン投与量の80%で開始することが推奨される。 （2019年11月）	Toujeo は1日1回投与する基礎インスリンである。1日のうちいずれの時刻に投与しても良いが、可能な限り毎日一定とする。 用法・用量は個々の患者の状態に応じて調整すること。 1型糖尿病では、追加インスリンを補うため、速効/超速効型インスリンを併用しなければならない。 2型糖尿病では、他の糖尿病治療薬を併用することができる。 必要に応じて規定の時刻の前後3時間まで投与することができる。 1型糖尿病患者では、追加インスリンと併用の上1日1回投与し、個々の患者について用量調整を行う。 2型糖尿病患者では、推奨される初期用量は0.2単位/kg であり、個々の患者について用量調整を行う。 インスリン グラルギン100単位/ml から Toujeo に変更する際は、同単位で投与することができる。しかし、目標とする血糖値に達するためには、Toujeo の増量（約10-18%）が必要となることもある。 Toujeoからインスリン グラルギン100単位/mlに変更する際は、低血糖のリスクを減らすため、用量は減量すべきである（約20%まで）。 1日1回基礎インスリンから1日1回投与の Toujeo に変更する際は、事前に投与していた基礎インスリンの投与量をもとに投与することができる。 1日2回の基礎インスリンから1日1回投与の Toujeo に変更する際は、Toujeo の開始用量は、中止される基礎インスリンの1日総投与量の80%が推奨される。 （2020年4月）
承認日	2015年2月25日	2015年4月27日

XII. 参考資料

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ある。本邦で承認された内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法及び用量	通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は毎日一定とする。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. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア分類 （An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）	B3（2019 年 11 月オーストラリア添付文書）

＜参考＞

オーストラリア分類：(The Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)

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

米国及び欧州の添付文書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：（2019 年 11 月）

8.1 Pregnancy

<u>Risk Summary</u>

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 unit/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 macrosomiarelated 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). 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 (0.007 mg/kg/day), 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.

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 TOUJEO, and any potential adverse effects on the breastfed child from TOUJEO or from the underlying maternal condition.

XII. 参考資料

欧州添付文書：（2020 年 4 月）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no clinical experience with use of Toujeo in pregnant women.

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 1,000 pregnancy outcomes with a medicinal product containing insulin glargine 100 units/ml) indicate no specific adverse effects on pregnancy and no specific malformative nor feto/neonatal toxicity of insulin glargine.

Animal data do not indicate reproductive toxicity.

The use of Toujeo 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 hyperglycaemia. 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.

本邦の添付文書における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する記載は、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が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

9.6 授乳婦

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

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び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。

出典	記載内容
米国の添付文書 2019年11月	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of TOUJEO have not been established in pediatric patients.
欧州の添付文書 2020年4月	**4.2 Posology and method of administration** *Special populations* *Paediatric population* Toujeo can be used in adolescents and children from the age of 6 years based on the same principles as for adult patients (see sections 5.1and 5.2). When switching basal insulin to Toujeo, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis, in order to mimimize the risk of hypoglycaemia (see section 4.4). The safety and efficacy of Toujeo in children below 6 years of age have not been established. No data are available. **5.1 Pharmacodynamic properties** Pediatric population The efficacy and safety of Toujeo have been studied in a 1:1 randomized controlled open label clinical trial in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus for a period of 26 weeks (n=463). Patients in the Toujeo arm included 73 children aged <12 years and 160 children aged ≥12 years. Toujeo dosed once daily showed similar reduction in HbA1c and FPG from baseline to week 26 compared to insulin glargine 100 units/mL. The dose-response analysis showed that following the initial titration phase, the body weight adjusted doses in pediatric patients are higher than in adult patients at steady state. Overall the incidence of hypoglycaemia in patients in any category was similar in both treatment groups, with 97.9% of patients in the Toujeo group and 98.2% in the insulin glargine 100 units/mL group reporting at least one event. Similarly, nocturnal hypoglycaemia was comparable in the Toujeo and insulin glargine 100 units/mL treatment groups. The percentage of patients reporting severe hypoglycaemia was lower in patients in the Toujeo group as compared to patients in the insulin glargine 100 units/mL group, 6% and 8.8% respectively. The percentage of patients with hyperglycaemic episodes with ketosis was lower for Toujeo versus insulin glargine 100 units/mL, 6.4% and 11.8%, respectively. No safety issues were identified with Toujeo with respect to adverse events and standard safety parameters. Antibody development was sparse and had no clinical impact. Efficacy and safety data for paediatric patients with type 2 diabetes mellitus have been extrapolated from data for adolescent and adult patients with type 1 diabetes mellitus and adult patients with type 2 diabetes mellitus. Results support the use of Toujeo in paediatric patients with type 2 diabetes mellitus. **5.2 Pharmacokinetic properties** Paediatric population Population pharmacokinetic analysis was conducted for Toujeo based on concentration data of its main metabolite M1 using data from 75 pediatric subjects (6 to <18 years of age) with type 1 diabetes. Body weight affects the clearance of Toujeo in a nonlinear way. As a consequence, exposure (AUC) in pediatric patients is slightly lower as compared to adult patients when receiving the same body weight adjusted dose.

XII. 参考資料

本邦の添付文書における小児等への投与に関する記載は、以下のとおりである。

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が変化する。［17.2.1参照］

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2．その他の関連資料

取扱説明書

日本標準商品分類番号：872492
承認番号：22700AMX00700000（薬価基準収載）

持効型溶解インスリンアナログ製剤　450単位/1.5mL
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

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®XR注 ソロスター®

SANOFI

はじめにお読みください

- ●ランタスXR注ソロスターは、濃度が高いインスリン（300単位/mL）です。
- ●注射のたびに毎回新しい注射針を使用してください。針が詰まって正しいインスリン量が注射できない（過少投与や過量投与）おそれがあります。
- ●カートリッジからシリンジでインスリンを抜き取らないでください。通常シリンジは100単位/mL用のため、過量投与になります。

◆ランタスXR注ソロスターは、インスリンが450単位含まれたカートリッジがすでに注入器にセットされている使い捨てタイプのインスリン製剤です。
◆本剤のご使用にあたっては、適切な使用方法（投与量【単位】、注射部位、注射回数、注射時間など）について必ず主治医の指示に従ってください。
◆ランタスXR注ソロスターをご使用になる前に、本書を必ずお読みになり、その指示に従ってください。指示に正しく従わなかった場合、正しいインスリン量が注射されず、血糖コントロールが乱れるおそれがあります。
◆もし本書をお読みになり十分に理解できない場合には、主治医または看護師にご相談いただくか、操作方法の訓練を受けた方の手助けを受けてください。
◆使用時に再度確認できるよう、本書を大切に保管してください。

ご使用にあたってのご注意

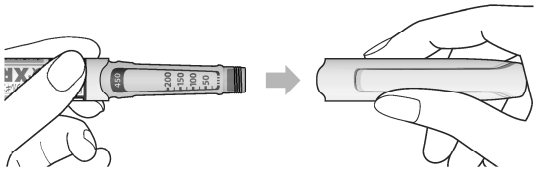
◆注射の前に必ず空打ちを行ってください。
◆本剤は、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いてご使用ください。
◆本剤とA型専用注射針との装着時に液もれ等の不具合が認められた場合には新しい注射針に取り替えてください。
◆ランタスXR注ソロスターは他の人と共有しないでください。
◆病院、または介護施設等、複数の患者がいる環境で本剤を使用する場合は、各々の患者が自身の製剤を認識できるように注意してください。
◆注射の手助けをする場合は、針さし事故や感染に注意してください。
◆破損している場合や正しく機能することが確認できない場合は、決して使用しないでください。
◆万一、紛失したり故障した場合などに備えて、必ず本剤および注射針の予備をお持ちください。
◆残量目盛で注射量を量らないでください。
◆操作の手順ごとに本剤がランタスXR注ソロスターであることを確認してください。

1 インスリン製剤の確認

❶使用する製剤が「ランタスXR注ソロスター」であることを確認します。

※ランタスXR注ソロスターは、ペン本体がオフホワイトで、注入ボタンがみどり色の製剤です。

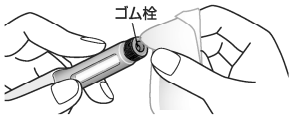
❷キャップをはずし、薬液が残っていることを確認します。



⚠注意
▶注射の際に痛みの原因となることがありますので、新しいランタスXR注ソロスターは室温に戻してお使いください。
（目安:冷蔵庫から出して少なくとも1時間室温下に置く）
▶残量目盛でおおよその残量がわかります。
▶インスリンカートリッジ内を確認し、無色澄明でない場合や浮遊物がみられる場合は、使用を中止してください。
▶使用期限が過ぎていないことを確認してください。

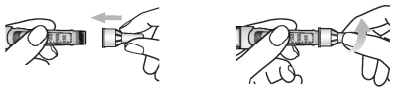
2 注射針の取りつけ

❶インスリンカートリッジ先端のゴム栓を消毒用アルコール綿でていねいにふきます。



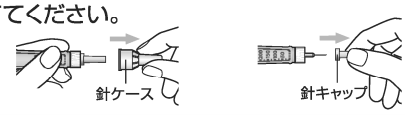
❷新しい注射針の保護シールをはがします。

❸ゴム栓に注射針をまっすぐさし込み、回してしっかり取りつけます。



⚠注意
▶感染症や針づまり、気泡の混入を防ぐために、毎回新しい注射針を使用してください。
▶針を取りつけるとき注入ボタンを押し込まないように注意してください。
▶注射針をななめに取りつけると、針曲がりや針折れの原因となり、液もれや液が出なくなるおそれがあります。

❹針ケースをまっすぐに引っぱってはずします。注射針の取りはずし時に使用しますので、捨てないでください。針キャップはまっすぐに引っぱってはずし、そのまま捨ててください。



⚠注意
▶針キャップをはずしたとき針先に触れないように注意してください。ケガをするおそれがあります。

XIII. 備考

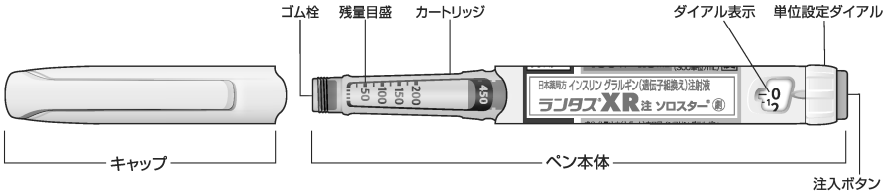
ご使用の際にご不明な点がございましたら、主治医またはサノフィ糖尿病関連医療機器サポートダイアル「オプチコール24」にお問い合わせください。

「オプチコール24」では、サノフィの糖尿病関連医療機器の操作方法に関するご質問に、24時間365日、専任スタッフがいつでもサポートします。

糖尿病の治療やおくすりに関するご質問などは、主治医にご相談ください。

サノフィ 糖尿病関連医療機器サポートダイアル
操作方法を24時間365日サポート
オプチコール24
0120-49-7010

ランタスXR注ソロスター



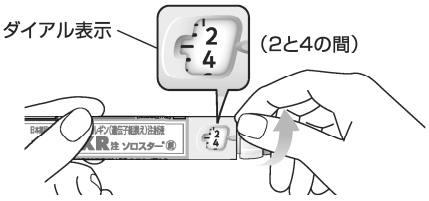
使い捨て注射針

JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針をご使用ください。

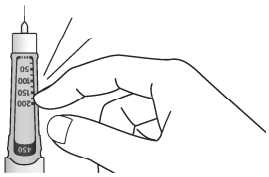
3 空打ち

毎回、注射の前に必ず空打ちを行います。空打ちを行うことにより気泡を除去するとともに、ペン本体と注射針が正しく機能することを確認します。

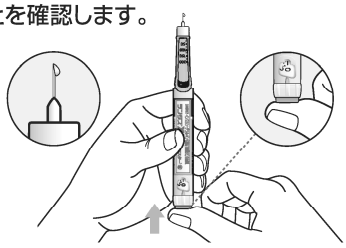
❶単位設定ダイアルを回して、ダイアル表示を2と4の間（3単位）に設定します。



❷針先を上に向けて持ち、インスリンカートリッジの上部を指で軽く数回はじき、気泡を上部に集めます。



❸針先を上に向けたまま注入ボタンを「0になるまで」しっかり押し込み、針先からインスリンが出てくることを確認します。



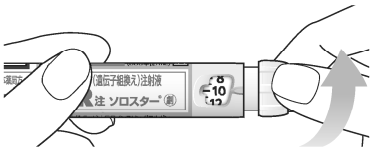
⚠注意
- ▶気泡が入っている場合、空打ちを行ってもインスリンが出てこないことがあります。その場合は空打ちをさらに3回ほど繰り返し、気泡を除去してください。
- ▶空打ちを繰り返してもインスリンが出ない場合は、針づまりの可能性もあるため新しい注射針に交換し、再度空打ちを行ってください。
- ▶注射針を交換してもインスリンが出てこない場合は、故障しているおそれがあるので、そのランタスXR注ソロスターの使用を中止してください。
- ▶空打ちでとり除けない程度の小さな気泡は残っていても問題ありません。

4 単位の設定

❶針が装着されていて、ダイアル表示が「0」になっていることを確認します。
ダイアル表示が「0」でない場合は、「0」になるまで注入ボタンを押し込んでください。

⚠注意
- ▶注射針を取りつけない状態で単位設定ダイアルを回したり、注入ボタンを押さないでください。
- ▶ランタスXR注ソロスターは、1～80単位まで1単位きざみで投与量を設定できます。
- ▶80単位を超えて注射する場合には、2回に分けて注射してください。

❷単位設定ダイアルを回して、注射する単位を設定します。回しすぎてしまった場合には、逆に回して正しい単位に修正してください。



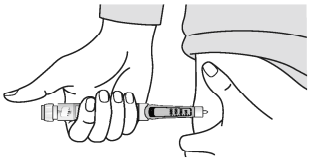
（例:10単位に設定した場合）

（例:9単位に設定した場合）

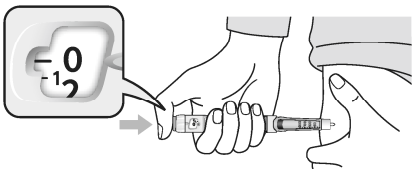
⚠注意
- ▶単位設定ダイアルを回している途中で注入ボタンを押さないでください。針先からインスリンが押し出されてしまうことがあります。
- ▶ランタスXR注ソロスターは残量以上の単位を設定することができません。単位設定ダイアルが回らなくなったら、それ以上は無理に回さないでください。残量が少なく、注射する単位に足りない場合は、以下の①または②のどちらかの方法で対処してください。
  - ①新しいランタスXR注ソロスターに交換し、空打ちを行った後、注射する単位を設定し、注射します。
  - ②残量分を全て注射します（注射した単位は必ず覚えておくこと）。その後、新しいランタスXR注ソロスターに交換し、再度、空打ちを行った後、不足分を追加で注射します。

5 注射

❶注射する部位を消毒用アルコール綿で消毒し、皮膚に注射針をさします。

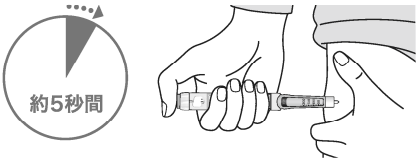


❷注入ボタンを真上からしっかり押し込んで、ダイアル表示が「0」に戻ったことを確認します。

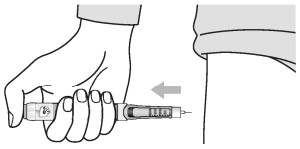


⚠注意
- ▶注入ボタンを押し込むときには、単位設定ダイアルに触れないように注意してください。指がはさまって正しく注射できないおそれがあります。
- ▶注入ボタンが固くて押し込めない場合は、無理に押し込まないでください。注射針を交換しても同じ状態が続く場合は、そのランタスXR注ソロスターの使用は中止して、新しいものをご使用ください。

❸ダイアル表示が「0」に戻ったら、完全にインスリンを注入するため、注入ボタンを押した状態でゆっくりと5秒数えます。注入が完了したことを確認します。

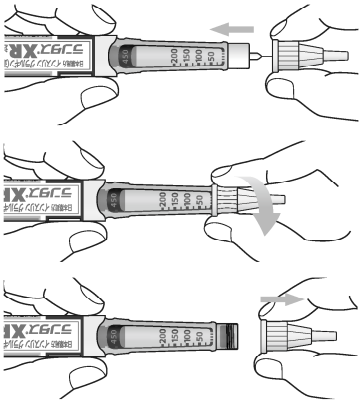


❹注入ボタンを押したまま注射針を抜きます。



6 後かたづけ

❶針ケースをつかみ、注射針にまっすぐ取りつけます。針ケースをしっかり持って回して、注射針を取りはずします。

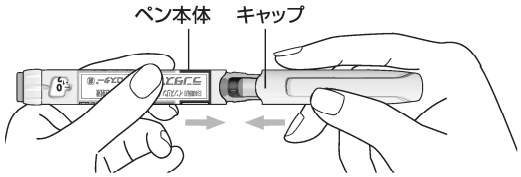


⚠注意
- ▶感染症や針づまり、気泡の混入や液もれを防ぎ、正しいインスリン量を注射するために、注射後は必ず注射針を取りはずしてから保管してください。
- ▶針ケースをななめからつけると、注射針が針ケースを突き抜けて指をさすおそれがあります。
- ▶針キャップは絶対に再度使用しないでください。注射針で指をさすおそれがあります。
- ▶注射の手助けをする場合は、針さし事故や感染に注意してください。

❷使用済みの注射針は、主治医の指示に従い、危険のないように廃棄します。

❸キャップをペン本体に装着し、次回の注射まで保管します。

※使用済みのランタスXR注ソロスターは、主治医の指示に従い、危険のないように廃棄してください。



保管

〈未使用のランタスXR注ソロスターの保管〉

◆冷蔵庫(2～8℃)に保管してください。冷凍庫など凍結する危険性のあるところは避けて、冷蔵庫のドアポケットなど、冷気に直接触れないところに保管してください。

〈使用中のランタスXR注ソロスターの保管〉

◆針を取りつけたまま保管しないでください。

◆キャップをして涼しいところで保管し、冷蔵庫に保管しないでください。

◆使いはじめて6週間を過ぎたものは、使用しないでください。

⚠注意
- ▶小児の手の届かない所に保管してください。
- ▶次のような場所を避けてください。故障の原因となったり、品質に影響を及ぼすことがあります。
  - ・ほこりやゴミが付着しやすい場所
  - ・汚れやすい場所
  - ・直射日光の当たる場所
  - ・極端に低温または高温になる場所
- ▶外箱及びペン本体に表示された使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

お手入れ

◆ペン本体とキャップの汚れは、よく水をしぼった布でふいてください。

◆ペン本体を水につけたり、洗ったり、油をさしたりしないでください。故障の原因となります。

⚠注意
- ▶ランタスXR注ソロスターは、正確かつ安全にお使いいただけるように設計されていますが、取扱いにはご注意ください。落としたり、強い衝撃を与えたりしないでください。
- ▶ランタスXR注ソロスターの破損または異常に気づいた場合は、主治医と相談のうえ、新しいものと交換してください。

ランタス®および**ソロスター**®は、サノフィグループの登録商標です。

ランタス®XR注ソロスター®のペンは、JIS T 3226-1(医療用ペン形注入器-第1部：ペン形注入器-要求事項及びその試験方法)に適合しています。

製造販売：**サノフィ株式会社**
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

ランタス®XRをお使いの患者様へ

医薬品リスク管理計画（RMP）

ランタス®XR 取扱い時の注意について

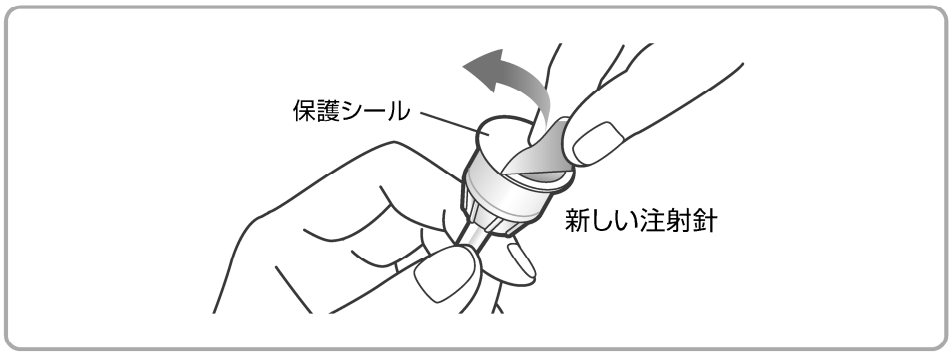
安全にご使用していただくために、必ずお読みください

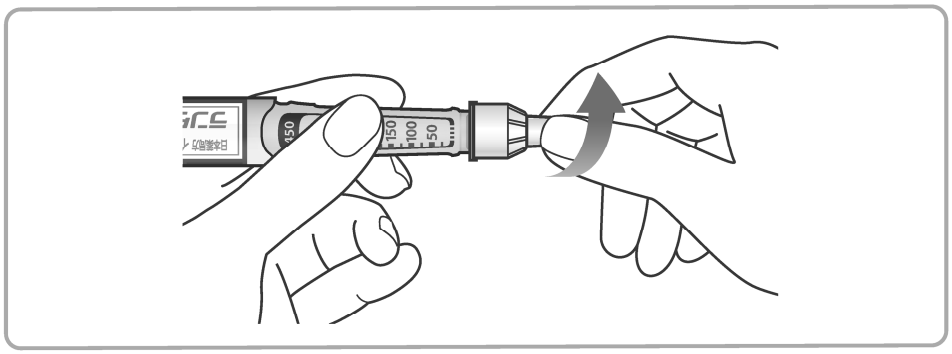
1 適切な使用方法（投与単位など）について必ず主治医の指示に従ってください。

- 自己判断で投与単位を変更すると、健康被害が起こる可能性があります。

2 注射のたびに毎回新しい注射針を使用してください。

- 感染症や針詰まり、気泡の混入を防ぐために、毎回新しい注射針を使用してください。
- 針を再使用すると、針が詰まって正しいインスリン量が注射できないおそれがあります（過少投与や過量投与）。



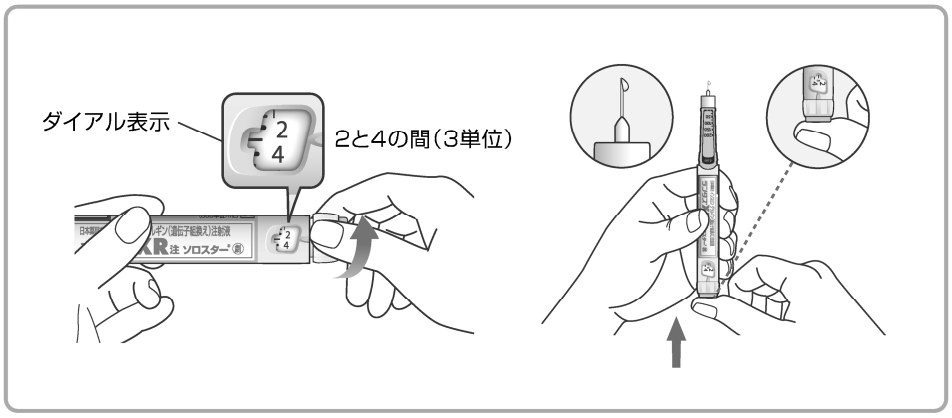


サノフィ株式会社

SANOFI

3 毎回、注射の前に必ず空打ちを行ってください。また、空打ちは2と4の間（3単位）にダイアルを設定してください。

●ランタス®XR注ソロスター®は1単位あたりの投与液量が少ないため、空打ちの際の排出量は従来に比べ少なくなりますが、インスリンが出ていることが確認できれば、問題ありません。



4 インスリンを注射する際には、必ずインスリンの名前を確認してください。

●インスリンを取り違えると、低血糖や高血糖などの健康被害が起こる可能性があります。

5 カートリッジからインスリンを抜き取らないでください。

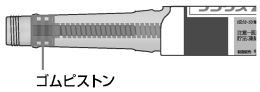
- ランタス®XR注ソロスター®は、濃度が高いインスリン（300単位/mL）です。インスリン注射器（インスリンバイアル専用のシリンジ）は100単位/mL用に設計されているため、100単位/mL製剤と同じ注射液量を投与すると、過量投与になります。

低血糖に注意しましょう

- のみ薬やインスリンによる薬物治療中は、薬が効きすぎると低血糖になることがありますので、対処と予防の方法を知っておきましょう。
- 低血糖は普段より食べる量が少ない、食べる時間が遅れる、運動のしすぎ、のみ薬やインスリンの量が多すぎると起こります。低血糖の予防のために、生活のリズムを守りましょう。

血糖値	症状	低血糖時の対処
60 mg/dL	空腹感、眠気、脱力感・冷汗、手足のふるえ、動悸・頻脈	補食 ●ブドウ糖5～10g程度をとることが効果的。ない場合はブドウ糖や砂糖を含む甘い物（食品例参照）をとる。ただし、α-グルコシダーゼ阻害薬服用中の場合は必ずブドウ糖を選択する。 食品例 ●砂糖10～20g（コーヒーのスティックシュガーやガムシロップも可。ノンカロリーやカロリーオフのものは不可） ●清涼飲料水 ●ジュース ●クッキー ●まんじゅう　等
50 mg/dL	集中力低下、落ち着かない、目のかすみ・頭痛、生あくび	
40 mg/dL	顔面蒼白、何をしているかわからない、意識を失う	
30 mg/dL 以下	けいれん、低血糖昏睡	グルカゴン筋肉注射 または ブドウ糖静脈注射

こんなときは？

	トラブル	考えられる理由	対処方法
1	注射針を装着できない。	注射針(ゴム栓にささる側の針)が曲がっていませんか?	新しい注射針に交換し、正しく取りつけてください。
2	インスリンカートリッジのゴム栓がふくらんでいる。	注射針をつけずに、単位設定して注入ボタンを押しませんでしたか?	注射針を正しく取りつけた後、空打ちを行い、針先からインスリンが出てくることを確認してください。
3	単位設定ダイアルが固くて動きにくい、あるいは動かない。	注射針をつけずに単位設定を行い、注入ボタンを押しませんでしたか?	注射針を正しく取りつけた後、空打ちを行い、針先からインスリンが出てくることを確認してください。
4	注射する単位が設定できない。	インスリンカートリッジ内のインスリンが不足していませんか?  ゴムピストン ※インスリンの残量が少なくなるとゴムピストンが図のように出てきます	ソロスターは残量以上の単位を設定することができません。 下記の①または②のいずれかで対処してください。 ①ソロスターを新しいものに交換し、空打ちした後、注射する単位を設定し、注射してください。 ②残量分を注射した後、ソロスターを新しいものに交換し、空打ちした後、不足分を追加で注射してください。
5	注入ボタンが押しにくい（押せない）。	注入ボタンを斜めから押していませんか? 	注入ボタンを上からまっすぐに押し込んでください。
		注入ボタンを押し込む際に、単位設定ダイアルの側面に指が触れていませんか? 	注入ボタンを押し込む際に、単位設定ダイアルの側面に指が触れないようにしてください。
6	インスリンが出ない。	注射針がつまったり、曲がったりしていませんか?	新しい注射針に交換し、正しく取りつけてください。
		インスリンカートリッジの中に気泡がはいっていませんか?	気泡がなくなり、インスリンが出てくるまで、繰り返し空打ちを行ってください。 空打ちの操作を行っても小さな気泡が残ることがありますが、インスリンが出ることを確認できれば、わずかに気泡が残っていても、インスリンの注射量に影響はありません。
7	注射して皮膚から注射針を抜いたとき、針先からインスリンがもれる。	注射針を抜くのが早すぎませんか?	注射した後、注入ボタンを押したままゆっくり5秒待ってから注射針を抜いてください。
8	インスリンカートリッジ内の気泡が多い。	注射針を装着したまま保管していませんか?	注射が終わったら、必ず注射針を取りはずしてください。注射針を毎回取りはずしているにもかかわらず、インスリンカートリッジ内に気泡が多くある場合には、インスリンカートリッジがひび割れしている可能性がありますので、新しいソロスターに交換してください。

製造販売：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

医療従事者向け

医薬品リスク管理計画（RMP）

ランタス®XR 取扱い時の注意について

安全にご使用していただくために、必ずお読みください

1 本剤は高濃度300単位製剤です。本剤の使用にあたって再計算は不要なので、投与単位を再計算しないでください。

- ランタス®XR注ソロスター®は濃度が高いインスリン（300単位/mL）ですが、投与単位を再計算（例:投与単位を3倍にする又は1/3を乗する等）する必要はありません。
- 注入器は既存品と同様に1単位刻みで投与単位を設定できるように設計されています。

2 血糖値の変動に注意してください。

1.ランタス®からランタス®XRへの切り替え時

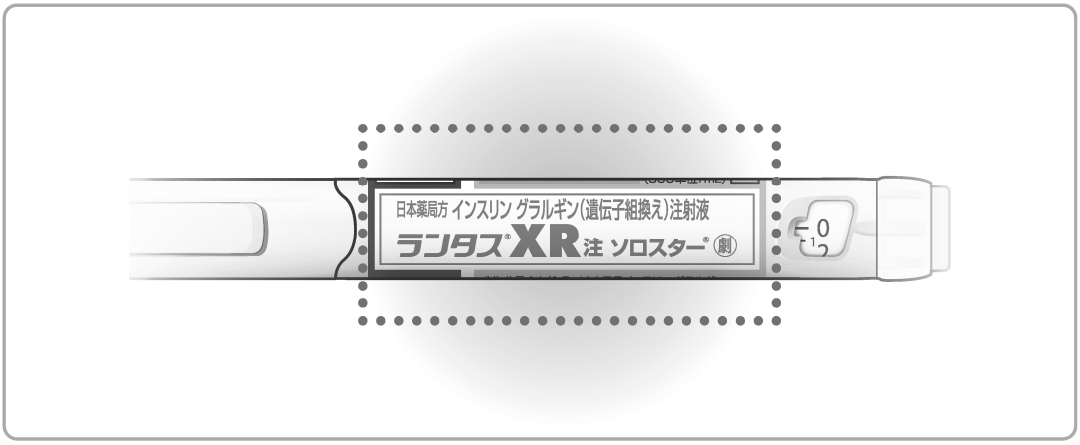
- 血糖値の上昇がみられることがあります。

2.ランタス®XRからランタス®への切り替え時

- 低血糖を起こすことがあります。
  ランタス®の減量の必要性を検討するとともに、切り替え時やその後しばらくの間は血糖モニタリングを慎重に行ってください。

3 インスリン（ランタス®XR）を処方/投与する際には、必ずインスリン（ランタス®XR）の名前を確認してください。

- インスリンを取り違えると、低血糖や高血糖などの健康被害が起こる可能性があります。



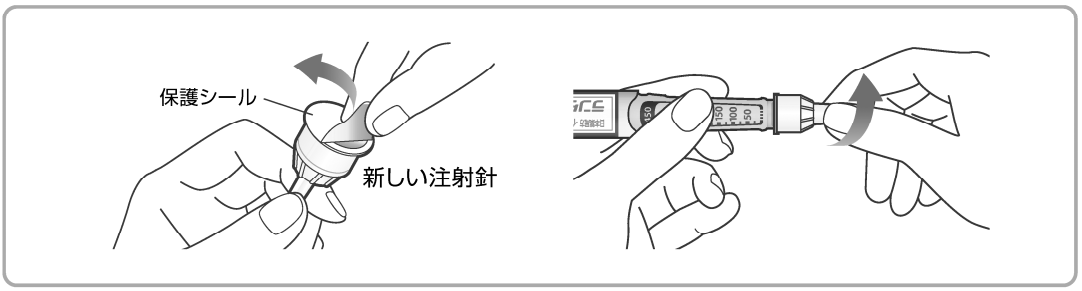
SANOFI

ランタス®XR 取扱い時の注意について

安全にご使用していただくために、必ずお読みください

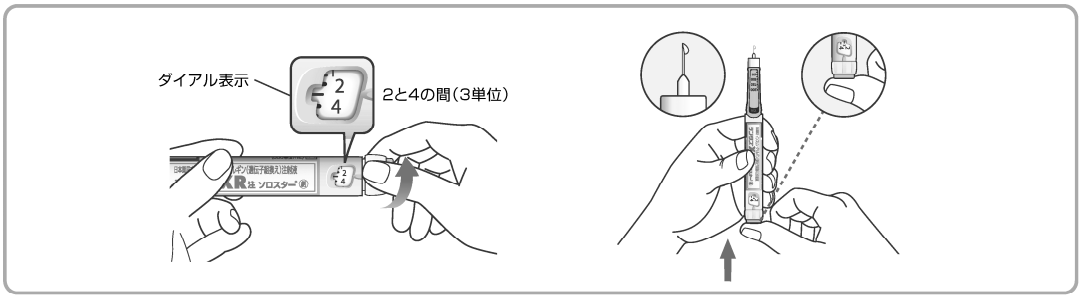
4 注射のたびに毎回新しい注射針を使用してください。

- 感染症や針詰まり、気泡の混入を防ぐために、毎回新しい注射針を使用してください。
- 針を再使用すると、針が詰まって正しいインスリン量が注射できないおそれがあります（過少投与や過量投与）。



5 毎回、注射の前に必ず空打ちを行ってください。また、空打ちは2と4の間（3単位）にダイアルを設定してください。

- ランタス®XR注ソロスター®は1単位あたりの投与液量が少ないため、空打ちの際の排出量は従来に比べ少なくなりますが、インスリンが出ていることが確認できれば、問題ありません。



6 カートリッジからインスリンを抜き取らないでください。

- ランタス®XR注ソロスター®は、濃度が高いインスリン（300単位/mL）です。インスリン注射器（インスリンバイアル専用のシリンジ）は100単位/mL用に設計されているため、100単位/mL製剤と同じ注射液量を投与すると、過量投与になります。

製造販売：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号