

**イ．起原又は発見の経緯及び
外国における使用状況等**

イ．の項で使用する名称、略称の一覧表

略号	化合物名又は構造式等	由来
グラルギン	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）、開発コード：HOE901 A 鎖 B 鎖	原薬

名称、略称	内容
GIR	グルコース注入率
HbA _{1c}	ヘモグロビン A _{1c}
HOE901[15]100	μg/mL の を含有するグラルギン製剤
HOE901[30]100	μg/mL の を含有するグラルギン製剤
HOE901[80]100	μg/mL の を含有するグラルギン製剤
IDDM	インスリン依存型糖尿病
IGF-I	インスリン様成長因子- I
¹²⁵ I-HOE901	¹²⁵ I で標識したグラルギン
NPH	ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 （NPH ヒトインスリン、中間型ヒトインスリン製剤）
NIDDM	インスリン非依存型糖尿病

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

目 次

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	イ-1
(1) はじめに	イ-1
(2) 起原又は発見の経緯	イ-2
(3) 開発の経緯	イ-4
1) 海外での状況	イ-4
2) 国内での状況	イ-8
2．特徴及び有用性	イ-17
(1) 非臨床的特徴と有用性	イ-17
(2) 臨床的特徴と有用性	イ-18
(3) グラルギンの臨床的位置付け	イ-21
3．特許状況（添付資料イ-3）	イ-22
4．海外における使用状況等	イ-22
5．一般的名称	イ-31
(1) JAN	イ-31
(2) r-INN	イ-31
6．同種同効品	イ-31

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

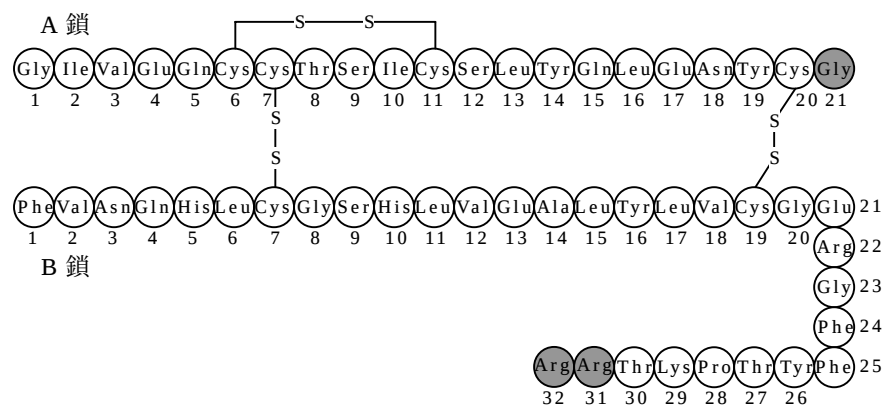
(1) はじめに

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）（開発コード：HOE901、化学名：21^A-Gly-30^{Ba}-L-Arg-30^{Bb}-L-Arg-human insulin、以下グラルギン）は、ドイツ ヘキスト社（現アベンティス ファーマ ドイツェランド GmbH）で遺伝子組換え技術を用いて生合成されたヒトインスリンアナログである。グラルギンのアミノ酸配列は図イ-1に示すとおりである。

グラルギンは、遺伝子組換え技術により、ヒトインスリンの A 鎖 21 番目のアミノ酸をアスパラギンからグリシンに置換し、B 鎖 C 末端に 2 個のアルギニン残基を付加することにより、等電点をヒトインスリンの約 pH5.5 から約 pH6.7 に移行させたインスリンアナログである。これにより、グラルギン製剤は、皮下投与後に生理的 pH で等電点沈殿を起こし、徐々に溶解、吸収されることから、1 日 1 回の皮下投与でほぼ 24 時間にわたりピークが緩やかで安定した血糖降下作用を示す、従来の中間型あるいは持続型インスリン製剤にはない特徴を有する持効型溶解インスリンアナログ製剤である。

また、これらのアミノ酸の置換及び付加により、グラルギン製剤は無色澄明な溶液となった。これにより、従来の基礎インスリン分泌の補填のために使用されている中間型あるいは持続型インスリン製剤のような、血糖降下作用の持続化を目的としてプロタミンあるいは亜鉛を添加することでインスリンを結晶化させた懸濁製剤に必須であった、投与直前の混和操作が不要という高い利便性が得られた。

なお、本申請の製剤としては、グラルギンを 300 単位/3mL 含有するカートリッジ製剤及びこれを予めディスポーザブルペン型注入器に装着したキット製品がある。



図イ-1 インスリン グラルギン（遺伝子組換え）のアミノ酸配列

(2) 起原又は発見の経緯

1997 年 11 月に厚生省が実施した糖尿病実態調査¹⁾の結果によると、本邦における「糖尿病が強く疑われる人」は約 690 万人であり、「糖尿病の可能性を否定できない人」と合わせると、糖尿病有病者は約 1370 万人にのぼることが推計された。また、「糖尿病が強く疑われる人」のうち、糖尿病の検査を含む健診を受けたことのある人は 66.7%であり、そのうち 51.8%の人は治療に結びついているが、健診を受けたことのない人では、93.1%は治療を受けていない実態が明らかとなった。

糖尿病はインスリン作用が十分に発揮されず、高血糖状態が持続する疾患で、絶対的あるいは相対的なインスリン分泌の低下とインスリン作用の低下の両方、あるいはいずれか一方に伴って起こるものと考えられる²⁾。初期の糖尿病は自覚症状がほとんどみられないまま病状が進行し、そのまま十分な血糖の管理を行わない状態が続くことにより糖尿病性腎症、網膜症に代表される細小血管合併症を高頻度に生じるだけでなく、生命や生活の質（クオリティーオブライフ）を脅かす虚血性心疾患や脳血管障害などを惹起すると考えられている³⁾。したがって、これらの合併症の進行を抑制するためにもインスリンの作用不足を補い、十分な血糖コントロールを行うことが重要である。

1993 年に公表された 1441 例にのぼる IDDM（インスリン依存型糖尿病）患者を対象として実施された DCCT（Diabetes Control and Complications Trial）⁴⁾では、従来のインスリン療法群と、外因性インスリンの補填により生理的なインスリン分泌のパターンに近づけた強化インスリン療法群との比較が行われた。その結果、合併症の発生や進展を予防するためには、強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールを早期から実施することが合併症の進展抑制に重要であることが示された。更に NIDDM（インスリン非依存型糖尿病）患者を対象に、本邦において実施された Kumamoto Study⁵⁾の結果においても、強化インスリン療法により長年にわたり良好な血糖コントロールが可能で、合併症の発生や進展を抑制できることが証明されている。

一般的に行われている強化インスリン療法は、健康人の基礎インスリン分泌に相当するインスリン需要を中間型あるいは持続型インスリン製剤で補い、追加分泌に相当するインスリン需要を速効型インスリン製剤により補填する療法である。この療法は、健康人の生理的インスリン分泌パターンを再現することにより、単なる高血糖の是正だけではなく、可能な限り正常血糖に近い範囲で血糖値を維持することを目的としている。

しかしながら、基礎分泌を補う目的で使用されている現在の中間型あるいは持続型インスリン製剤における血中インスリンレベルの推移は、必ずしも好ましいものではなく 6)、持続作用が不十分であることや 7)、皮下組織からの吸収がばらつく 8)等の問題点が知られている。すなわち、中間型インスリン製剤の就寝前投与において、就寝中に血中インスリン濃度がピークに達し、夜間の低血糖を引き起こしたり、作用時間が短いために、早朝の血中インスリン濃度の低下による朝食前高血糖を起こすことが報告されている 7)。また、インスリン複合体形成のために多量の亜鉛が添加された持続型インスリン製剤（ウルトラレンテインスリン製剤）は、患者間での吸収のばらつきが大きいこと等 7,9)、いずれの製剤も基礎インスリンの代用としての問題が指摘されている。

このような現在の中間型あるいは持続型インスリン製剤の問題点を解決し、より生理的なインスリンの基礎分泌パターンを再現し得る製剤の開発を目的として、ドイツヘキスト社（現アベンティス ファーマ ドイツェランド GmbH）において、血中インスリン濃度のピークが緩やかであり、かつ 1 日 1 回の投与で安定した血糖降下作用を示す持効型溶解インスリンアナログ製剤として、グラルギンの開発を開始した。

グラルギンはヒトインスリンの A 鎖 21 番目のアスパラギンをグリシンに置換し、B 鎖 C 末端に 2 個のアルギニン残基を付加することにより、等電点を通常のヒトインスリンの約 pH5.5 から約 pH6.7 に移行させたインスリンアナログである。これにより、グラルギンは弱酸性条件下で溶解性が高く、生理的 pH 条件下では溶解性が極めて低い特性を有する。また、A 鎖 21 番目のアミノ酸の置換により脱アミド化が抑制され、酸性条件下での安定性が改善された。これらの特性を利用しグラルギンの製剤化は、緩衝剤を含まない弱酸性の無色澄明な溶液とし、投与後、皮下の生理的 pH で直ちにグラルギンが等電点沈殿するように設計された。皮下で析出したグラルギンは生理的 pH では溶解性が極めて低いために、この析出したグラルギンの溶解過程が皮下からの吸収の律速となる。

上記のような機序により、グラルギン製剤は無色澄明な溶液でありながら、皮下で析出したグラルギンの緩徐な溶解・吸収により、1 日 1 回の投与で基礎インスリン分泌補填が可能で、中間型インスリン製剤でみられるような血糖降下作用のピークがなく、ほぼ 24 時間にわたり安定した効果が持続するという、これまでのインスリン製剤にない特徴を示すことが期待された。

本邦においては 年 年に開発の開始を決定し、海外での非臨床及び臨床試験の成績に基づいて必要な試験を立案し実施するに至った。

(3) 開発の経緯

海外及び国内での開発状況は以下のとおりである。また、グラルギンの開発の経緯図を図イ-3に示した。

1) 海外での状況

海外におけるグラルギンの開発は、ヨーロッパ及びアメリカを中心に進められた。

① 非臨床試験

非臨床試験は 年 月から薬効薬理試験及び単回投与毒性試験を開始した。その後、反復投与毒性試験あるいは遺伝毒性試験をはじめとする安全性、薬物動態試験並びに薬理作用等について検討を行った。

その中で、薬効薬理試験により NPH に比べ、血糖降下作用の持続時間の延長が認められた。また、インスリン受容体及び IGF-I 受容体への結合能、細胞増殖能及び代謝活性に関する検討が行われた。このうち、インスリン受容体に対する作用については、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るが、インスリン受容体結合後のリン酸化に対しては同様の作用を示すことが示唆された。また、IGF-I 受容体に対する作用については、グラルギンの IGF-I 受容体結合能は、ヒトインスリンよりは高いものの、IGF-I 自体の結合能よりは低く、IGF-I 受容体結合後のリン酸化に対する作用は、ヒトインスリンとほぼ同様であった。

安全性試験において、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、抗原性試験、局所刺激性試験、免疫原性試験及び発熱性試験を実施した。ラットの反復投与毒性試験、ウサギの局所刺激性試験、マウス及びラットのがん原性試験において、酸性溶液に起因したと考えられる、投与部位の炎症反応、痂皮、硬化、悪性線維性組織球腫などがみられた。しかしながら、ヒトに酸性製剤であるブタあるいはウシインスリン製剤（約 pH3）が長年使用されていること、ヒトではラットあるいはマウスと異なり同一部位に繰り返して投与することが避けられることなどから、ヒトではこれらの変化は起こりにくいものと考えられた。また、抗原性試験において大腸菌由来たん白質に抗原性はみられず、更に免疫原性試験においてヒトインスリンのリスクを超えるものではなかったことなどから、ヒトにおいてアレルギー反応が起こる可能性は低いものと考えられた。

② 臨床試験

i) 第 I 相試験

年 月より健康成人を対象として単回皮下投与試験を開始した。試験開始時、グラルギンには 含量の異なる 3 製剤、すなわち HOE901[15]100、HOE901[30]100（本剤）及び HOE901[80]100（それぞれ $\mu\text{g/mL}$ 、 $\mu\text{g/mL}$ 及び $\mu\text{g/mL}$ の を含有）があり、これら 3 製剤の薬理作用及び安全性について検討が行われた。その結果、上記 3 製剤の薬理作用及びインスリンの体内動態に差は認められなかった。安全性においても臨床的に問題となる事象は認められなかった。

また、HOE901[30]100（本剤）を用いて健康成人における静脈内投与あるいは皮下投与による検討及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験を実施した。

健康成人を対象とした正常血糖クランプ試験の成績から、単回静脈内投与時の血糖降下作用は、速効型インスリンと同等であった。

日本人と外国人を対象として、同一の治験実施計画書に基づき、それぞれにグラルギンと NPH を単回皮下投与し、正常血糖クランプ法を用いて両薬剤の比較をおこなった。その結果、グラルギン投与時ではグルコース注入率（GIR）の推移はピークがなく平坦で長時間作用型の特徴を示した。一方、NPH 投与時には GIR の推移に明らかなピークが認められ、その後徐々に低下する推移を示した。更に、日本人と外国人における GIR 並びに血清中インスリン濃度の推移パターンに変わりがないことから、日本人におけるグラルギンの PK/PD を考察するうえで、外国人データは参考にできると考えられた。そこで両試験の薬理作用の比較を行ったが成績はほぼ同じであった。

各種インスリン製剤投与時の血糖降下作用の被験者内変動は、NPH インスリンよりは大きいものの、持続型インスリンよりは小さいと判断された。

健康成人男子 12 例に ^{125}I -HOE901 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、投与部位間で放射能の残存率にやや差がみられたが、血清中インスリン及び外因性インスリン濃度の AUC 及び C_{max} 、血糖値の AUC 及び最大降下度に投与部位間で差はなかった。これらのことからグラルギンの薬理作用に投与部位による差はないと考えられた。また、2 型糖尿病患者に ^{125}I -HOE901 及び ^{125}I -NPH を 0.3 単位/kg、腹部に単回皮下投与したとき、放射能が 25%消失するのに要する時間並びに投与部位の放射能残存率は NPH 投与時よりグラルギン投与時で大きく、グラルギンは投与部位からの吸収が遅いことが示された。

1 型糖尿病患者において皮下投与時の作用持続時間を検討した結果、グラルギンでは 22.8 時間、NPH 投与時では 13.8 時間（いずれも中央値）と求められた。

各患者においてグラルギンの至適投与量を求め、その投与量を 11 日間反復投与した結果、グラルギンの体内動態に蓄積性は認められなかった。

健康成人及び 1 型糖尿病患者を対象として、グラルギン及び速効型インスリン静脈内投与による低血糖誘発時の生理的並びに拮抗ホルモンの応答反応に有意な差異は認められなかった。また、健康成人男子を対象として糖代謝動態を検討したところ、静脈内投与時において肝糖放出率抑制の推移並びに全身の糖利用率の刺激にグラルギンと速効型インスリンとの間で有意な差は認められなかった。

これらの第 I 相試験における有害事象として頭痛、腹痛、血栓性静脈炎等が認められたが、これらの症状はクランプ試験においてしばしばみられるものであり、かついずれにおいてもその症状は軽度あるいは中等度であった。一方、グラルギンに起因すると考えられる注射部位の異常、重篤な有害事象及び臨床的に問題となる臨床検査値の異常はいずれの試験においても認められなかった。

以上の結果から、グラルギンは単回静脈内投与において速効型インスリンと同等の血糖降下作用を示すこと、並びに皮下投与時の GIR の推移は、NPH 投与において明らかなピークが認められたのに対し、グラルギンではピークがなく平坦であり、ほぼ 24 時間にわたり作用が持続するという、グラルギンの特徴が示された。

ii) 第 II 相及び第 III 相試験

海外における第 II 相試験では、HOE901[30]100（本剤）及び HOE901[80]100 は 1 日 1 回の注射により良好な安全性及び有効性を有し、かつ長時間持続的な基礎インスリンとして代用し得ることが示唆された。発現頻度の高い有害事象は注射部位の反応、低血糖及び頭痛であった。重篤な有害事象として低血糖が報告された。1 型糖尿病患者において、グラルギンは NPH と比較して、有意に空腹時血糖値を低下させた。

第 III 相試験では、これまでに行われた第 I 相及び第 II 相試験並びに製剤の予備安定性試験の結果を踏まえて、 $\mu\text{g/mL}$ の $\quad$ を含有する HOE901[30]100（本剤）を最終製剤として選択し、この製剤を用いて、NPH を対照薬として、1 型糖尿病患者（成人及び小児）並びに 2 型糖尿病患者を対象とした試験が実施された。

1 型糖尿病患者においては、グリコヘモグロビン（GHb）の変化度の評価よりグラルギンの 1 日 1 回投与は NPH の 1 日 1 回もしくは 2 回投与と同様の有効性があることが示された。また、空腹時血糖の低下に関しては、NPH と同様もしくはより有効であった。症候性低血糖の全体的な頻度は NPH と同程度であ

った。

また、2 型糖尿病患者においても、グリコヘモグロビン（GHb）の変化度の評価よりグラルギンの 1 日 1 回投与は NPH の 1 日 1 回もしくは 2 回投与と同様の有効性が示された。夜間の症候性低血糖の頻度は、NPH よりもグラルギンの方が低かった。

更に、1 型糖尿病小児患者を対象に実施した試験では、有効性において、グリコヘモグロビン（GHb）の変化度は、グラルギン投与群及び NPH 投与群で群間に有意差は認められなかった。しかし、空腹時血糖値（FBG）はグラルギン投与群において NPH 投与群に比べて有意に低下した。症候性低血糖、夜間低血糖及び重症低血糖の発現率にグラルギン投与群及び NPH 投与群間で有意差は認められなかった。

安全性については、有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率はグラルギン及び NPH 投与群間で差はみられなかった。また、重篤な有害事象の発現率はグラルギン投与群が NPH 投与群に比べ低かった。

以上より、グラルギンは成人 1 型糖尿病試験と同様に、小児においても夜間低血糖を増加させることなく空腹時血糖値（FBG）を NPH と比べ低下させることができ、基礎インスリン分泌補填のために用いられるインスリン製剤として、十分な作用を有する薬剤であることが示された。

なお、アメリカ合衆国においては、本試験の成績に基づいて 1 型糖尿病小児に対する適応を取得している。一方、ヨーロッパにおいては、申請後に本試験の報告書が完成したために、申請資料中に当該試験成績を含めることができなかった。そのため、ヨーロッパの添付文書中には小児への使用経験が十分でない旨が記載された。ヨーロッパにおいては、この添付文書中の記載を削除するために、本試験の成績及び本試験を継続して実施した長期安全性試験の成績に基づいて 年 月に承認事項一部変更承認申請を行い、2003 年 3 月に承認を得ている。

また、ヨーロッパ及びアメリカ合衆国においては、承認後、用法に関して本剤の投与時間の制約をなくし、1 日 1 回投与とすることを目的として臨床試験を実施した。この成績に基づいて、 年 月に両地域において承認事項一部変更承認申請を行い、ヨーロッパにおいては 2002 年 12 月に、アメリカ合衆国においても 2003 年 5 月に承認された。

③ 最終製剤決定の経緯

グラルギンの開発当時、
(HOE901[15]100)、
(HOE901[30]100 (本剤)) 及び
(HOE901[80]100) の 3 製剤が製造され、
年 月より予備安定性試験がスタートした。予備安定性試験の結果、
HOE901[15]100 は他の 2 製剤よりも
ことがわかり、その後の開発は HOE901[30]100
(本剤) 及び HOE901[80]100 の 2 製剤に絞られた。

海外で実施された第Ⅱ相試験において、HOE901[30]100 (本剤) 及び
HOE901[80]100 の有効性及び安全性を NPH と比較することで第Ⅲ相試験に用い
る HOE901 製剤の選択が行われた。その結果いずれの製剤も、NPH に比べて同
様もしくはそれ以上の空腹時血糖 (FPG) の降下作用を示し、また、NPH と同様
の安全性を示した。更に、HOE901[30]100 (本剤) と HOE901[80]100 との間に
有効性及び安全性に差は認められなかった。したがって、
を
避けるために、第Ⅲ相試験に用いる最終製剤として HOE901[30]100 (本剤) が選
択された。

2) 国内での状況

① 非臨床試験

海外で実施された非臨床試験に加えて、本邦において必要であると考えられた
非げっ歯類 (イヌ) を用いた単回投与毒性試験をはじめとした安全性試験及び薬
物動態試験を計画し、年 月から順次開始した。

② 臨床試験

国内においては、海外における第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の成績に基づいて試験を
開始した。なお、国内での臨床試験は、海外での非臨床試験あるいは第Ⅰ相及び
第Ⅱ相試験並びに製剤の予備安定性試験の結果から最終製剤として選択された、
μg/ mL の を含有する製剤 (HOE901[30]100 (本剤)) を用いて試験を実施
した。

i) 第Ⅰ相試験

年 月より第Ⅰ相試験を実施した。すなわち、健康成人男子 18 例を対象とし、グラルギン 0.1 単位/kg、0.2 単位/kg 及び 0.3 単位/kg を食事摂取下で単回皮下投与したときの安全性及び薬理作用を検討した。

その結果、血清中インスリン濃度推移に投与量間で有意な差は認められなかった。安全性について、注射部位の異常及び低血糖様症状を含めて、自他覚症候はいずれの被験者においても認められなかった。その他の安全性に関する観察項目においてもグラルギン投与に起因すると考えられる異常変動あるいは異常所見は認められなかった。このことから、健康成人を対象とし、食事を摂取した場合、0.3 単位/kg までにおいてグラルギンの忍容性は良好であると判断した。なお、健康成人での反復投与試験は安全性の観点から実施しなかった。

その後、海外在住の日本人健康成人男子を対象として正常血糖クランプ法を用いて単回皮下投与時の薬理作用の検討を行った。グラルギン投与時においては、GIR は明らかなピークのない平坦な推移を示した。一方、NPH 投与時では GIR に明らかなピークが認められた。

いずれの試験においても安全性に問題は認められなかった。

ii) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

本邦では、先行する海外の臨床試験成績を参考にして、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の実施について検討を行った。その結果、海外の静脈内投与試験（1001 試験）の成績から、グラルギンはヒトインスリン製剤と同等の効力を有すること、及び 1 型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験の結果より、NPH から同単位で切替えてもグラルギンの効果及び安全性に問題がないことが確認された。また、1 型糖尿病及び強化インスリン療法が必要な 2 型糖尿病の病態がインスリン分泌の枯渇によることは、日本人と欧米人において同様であると考えられ、この海外第Ⅱ相試験の成績をもとに日本人の糖尿病患者に対して他剤からグラルギンへの切替え用量を設定できると考えた。更に、本邦で実施予定の臨床試験が製剤上の特性から非盲検となることにより、安全性を評価しながら実施することが可能であると考えられた。これらのことより、本邦における前期第Ⅱ相試験の必要性はないと判断した。また、インスリン治療は患者個々に用量を調整するものであることから、後期第Ⅱ相試験にあたる用量検索試験も必要ないと判断した。

以上の検討結果より、単独の第Ⅱ相試験は実施せずに、本邦におけるグラルギンの基礎インスリン分泌補填のインスリン製剤としての有効性及び安全性を検証する試験は、第Ⅱ相試験の要素を含んだ第Ⅱ/Ⅲ相試験と位置づけて、以下

に述べる 3 試験を計画し実施した。

a) 1 型糖尿病患者対象試験

グラルギンの 1 型糖尿病患者における基礎インスリン分泌補填を目的としたインスリン製剤としての有効性と安全性を検証するために、NPH を対照に速効型インスリン製剤との併用による 28 週間（就寝前）投与で非盲検比較試験を実施した。主要目的は、HbA_{1c} の変化度による非劣性の検証であった。また、副次的目的として空腹時血糖値（FBG）、1 日血糖プロファイル、夜間血糖プロファイル、低血糖及び安全性について検討した。割付け症例数は、グラルギン投与群 145 例、NPH 投与群 148 例であった。

その結果、HbA_{1c} の変化度については、グラルギン投与群は NPH 投与群に対して非劣性であることが検証された。

副次的評価項目では、グラルギンは空腹時血糖値（FBG）を NPH と比べて有意に低下させた。また、自己血糖測定による 7 時点（毎食前後及び就寝前）の 1 日血糖プロファイルにおいて投与開始時に比べ 28 週時で朝食前、夕食前及び夕食後の血糖値を有意に低下させた。これは、グラルギンがほぼ 24 時間にわたる血糖降下作用を有することを示す結果と考えられた。特に、就寝時 11 時から翌朝の 8 時までの夜間血糖プロファイルでは、グラルギンは NPH に比べ血糖降下作用が持続しており、暁現象（Dawn phenomenon）あるいは Somogyi 効果と考えられる朝食前の血糖上昇を抑えることが示された。

一方、症候性低血糖発現率については、グラルギンは就寝前投与において夜間低血糖の発現が少ない傾向を示し、1 型糖尿病患者において心理的負担となっている就寝中の低血糖の発現が少ない薬剤であることが示唆された。

安全性については、有害事象の発現率は両群間で有意差はみられなかった。因果関係が否定できない有害事象の総発現例数は、NPH 投与群 3 例(2.1%) に対しグラルギン投与群で 14 例(10.1%) と多かったが、各々の事象での発現例数は 1 例（0.7%）あるいは 2 例（1.4%）と少なかった。重篤な低血糖の発現例数は両投与群間に有意差はみられなかった。また、抗 HOE901 抗体及び抗ヒトインスリン抗体（%B/T）の前後差においても、群間に有意差はみられなかった。これらのことからグラルギンは NPH と同様な安全性を有する薬剤であることが示された。

また、糖尿病治療満足度質問表を用いた調査においては、グラルギンが NPH に比べて、「患者が望ましくないと思う高血糖の頻度」を患者自身が実感できるほど改善した。それを反映するものとして「継続性」の項目に有意差がみられ、治験終了後もグラルギンによる治療の継続を望んでいる患者が多いと

ということが示された。これらのことは、朝食前血糖値を NPH 投与群に比べ有意に低下させている結果の反映と推測された。グラルギンは、夜間低血糖と早朝高血糖が心理的負担になっている 1 型糖尿病患者において、これらの心理的負担を軽減することを示唆するものと考えられた。

更に、W-BQ（気分と日々の生活状態に関する質問表）を用いた調査では、グラルギンは NPH と比較して、日常生活の気分と生活状態に対する悪い影響を与えないことが示唆され、ウェルビーイングを保持する（気分と日々の生活状態に関する自己評価が高い）ことが示された。

以上より、グラルギンは 1 型糖尿病患者に対しほぼ 24 時間にわたる血糖降下作用を示し、基礎インスリン分泌補填のために用いられるインスリン製剤として、十分な作用を有する薬剤であり、その結果として患者のクオリティオブライフをも改善することが示された。

b) 2 型糖尿病患者対象試験

2 型糖尿病患者における、グラルギンの基礎インスリン補填を目的としたインスリン製剤としての有効性と安全性を検証するために、NPH を対照に経口血糖降下剤と併用して 28 週間（朝食前）投与で非盲検比較試験を実施した。主要目的は、HbA_{1c} の変化度による非劣性の検証であった。また、副次的目的として空腹時血糖値（FPG 及び FBG）、低血糖及び安全性について検討した。割付け症例数は、グラルギン投与群 167 例、NPH 投与群 168 例であった。

その結果、HbA_{1c} の変化度については、グラルギン投与群は NPH 投与群に対して非劣性であることが検証された。

副次的項目では、グラルギンは FPG 及び FBG を NPH と比べて有意に低下させた。この結果は、グラルギンの朝食前投与においても、翌日の朝食前血糖値を NPH より下げることが示しており、グラルギンはほぼ 24 時間にわたるより良好な血糖降下作用を有していることが示唆された。一方、低血糖発現数は、症候性低血糖、夜間低血糖及び重症低血糖のいずれにおいても群間に有意差はなかった。また、両群とも各食事前に低血糖の発現が認められたが、昼食前の低血糖発現がグラルギン投与群で少ない傾向が示され、グラルギンの血糖降下作用プロファイルが平坦であることが示唆された。

安全性については、重篤な低血糖は両群とも認められず、有害事象発現率はグラルギン投与群と NPH 投与群で群間に有意差はみられなかった。また、因果関係が否定できない有害事象はグラルギン投与群で 11 例（7.0%）であり、NPH 投与群は 20 例（12.6%）であったが群間に有意差はみられなかった。また、抗 HOE901 抗体及び抗ヒトインスリン抗体（%B/T）の前後差においても、

群間に有意差はみられなかった。これらのことからグラルギンは NPH と同様な安全性を有する薬剤であることが示された。

以上の結果より、グラルギンは 2 型糖尿病患者に対する経口血糖降下剤併用療法において、1 日 1 回の投与により十分な基礎インスリン補填を行うヒトインスリンアナログ製剤として効果が期待できる薬剤であることが示された。

c) 長期投与試験

上記の 1 型糖尿病患者対象試験並びに 2 型糖尿病患者対象試験においてグラルギンが投与された患者に対し、更に 6 ヶ月間継続投与試験（合計で 1 年間投与）を実施した。

その結果、長期投与(1 年間)により低血糖及び有害事象の発現率の増加は認められなかった。また、抗 HOE901 抗体及び抗ヒトインスリン抗体は 6 ヶ月の継続投与によって増加し続けることはなく、ほとんどが低下傾向を示した。また、インスリンアレルギーあるいは抗原性が疑われる有害事象も認められなかった。更に、グラルギンを就寝前又は朝食前 30 分以内に 1 日 1 回 1 年間投与した結果、良好な血糖コントロール（HbA1c）を維持することが示された。

以上より、グラルギンは糖尿病患者に対する長期投与（1 年間）において、有害事象及び低血糖の発現を増加させずに、良好な血糖コントロールを維持するインスリン製剤であることが示された。

③ 臨床データパッケージ

図イ-2 に臨床試験に関する提出資料の概略を示した。

本申請においては、グラルギンの有効性及び安全性を評価するための臨床データパッケージとして、図イ-2 の左側に示すように、国内外第 I 相試験及び国内第 II/III 相試験よりデータを集積した。また、長期投与時の安全性及び有効性については、国内第 II/III 相試験から継続して実施した長期投与試験からデータを得た。更に、特殊集団におけるデータとして、高齢者については国内第 II/III 相試験からデータを集積した。

一方、グラルギンにおいては海外において多くの臨床試験が実施されている。このうち、図イ-2 の右側に示した第 I 相試験の 11 試験及び第 II 相試験の 3 試験については、国内第 II/III 相試験を開始する際の用量設定の判断材料として参照している。また、海外第 III 相試験については、有効性に関する情報として国内臨床試験成績で得られたグラルギンの有効性を裏付ける有益な情報であると考えられ

ること、更に安全性に関する情報についても国内臨床試験という限定された範囲を超えた情報収集を可能にする点で有益な情報であると考えている。また、これらの海外第Ⅲ相試験の成績は、国内高齢者における安全性及び有効性のデータを補完するためにも利用している。なお、小児 1 型糖尿病患者を対象として実施された試験（3003 試験）については、海外における小児糖尿病患者の有効性及び安全性に関する参考情報として添付した。これらのことを考慮して、海外臨床試験成績を参考資料とした。

**臨床試験データ
パッケージ**

第Ⅰ相試験（国内及び海外）

- ・日本人健康成人を対象とした試験
1101、1019 試験

第Ⅱ/Ⅲ相試験（国内）

3101、3102 試験

長期投与試験（国内）

3103 試験

高齢者における検討（国内）

3101、3102 試験

参考データ

第Ⅰ相試験（海外）

- ・健康成人を対象とした試験
1001、1006、1008、1010、
1011、1012、1013、1018 試験
- ・患者における検討
1011、1015、1017、1020 試験

第Ⅱ相試験（海外）

2002、2003、2004 試験

第Ⅲ相試験（海外）

3001、3002、3004、3005、3006 試験

小児における検討（海外）

3003 試験

図イ-2 グラルギンに係る臨床試験データパッケージ

④ 治験相談

i) 第Ⅱ相試験終了後相談（添付資料イ-1）

、平成 年 月 日に治

験相談を実施した。

ii) 申請前相談（添付資料イ-2）

、平成 年 月 日に治験相談を実施した。

図イ-3 グラルギンに係わる開発の経緯図

2. 特徴及び有用性

グラルギンは以下のような非臨床並びに臨床的特徴及び有用性を示す。

(1) 非臨床的特徴と有用性

1) ユニークな作用持続機序を有する持効型溶解インスリンアナログ製剤

グラルギンは、遺伝子組換え技術により、ヒトインスリンの A 鎖 21 番目のアミノ酸をアスパラギンからグリシンに置換し、B 鎖 C 末端に 2 個のアルギニン残基を付加することにより、等電点をヒトインスリンの約 pH5.5 から約 pH6.7 に移行させ、皮下の生理的 pH で等電点沈殿を起こし、緩徐に溶解、吸収されるように設計された無色澄明な持効型溶解インスリンアナログ製剤である（概要ロ-188 頁）。このユニークな持続化機序は、従来の血糖降下作用の持続化のためにプロタミン及び／あるいは亜鉛を添加し、インスリンを結晶化させた懸濁製剤とは全く異なるものである。この全く新しい持続化機序による血糖降下作用のプロファイルは、従来の基礎インスリン分泌補填に用いられている NPH に比べ明らかなピークを示さず、ほぼ 24 時間にわたり安定した血糖降下作用プロファイルを示す（1019 試験：概要へ-21 頁、1015 試験：概要へ-39 頁）。

2) 無色澄明な持効型溶解インスリンアナログ製剤

従来の基礎インスリン分泌の補填を目的として使用されている中間型あるいは持続型製剤はいずれも懸濁製剤である。グラルギンは上記に示したアミノ酸の置換及び付加により、基礎インスリン分泌の補填を目的とした製剤では初めての無色澄明なヒトインスリンアナログ製剤である。

懸濁製剤の場合、投与時に濃度を一定にするために投与前の混和操作が必須である。もし、十分に混和されず、投与毎のインスリン含量が不均一のまま投与された場合、設定した量の投与は保証できず、期待した薬理効果が得られないばかりか、副作用につながる危険性がある。また、慢性疾患である糖尿病患者において、投与のたびに行わなければならない混和操作は患者にとって大きな負担であると考えられる。

これに対し、グラルギンは無色澄明な製剤であることから、使用時に混和操作を行う必要がなく、常に設定した量を確実に投与することができ、患者の負担を軽減できる。

(2) 臨床的特徴と有用性

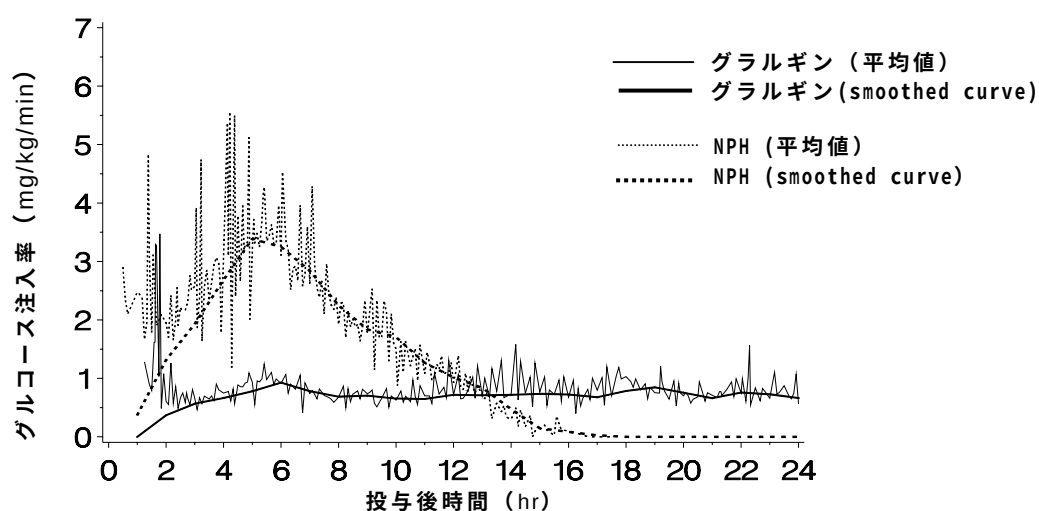
1) 中間型インスリンに比べ、明らかなピークを示さず、ほぼ 24 時間にわたる血糖降下作用プロファイルを有する

日本人健康成人における正常血糖クランプ法を用いた単回皮下投与試験の成績から、グラルギンのグルコース注入率（GIR）は初期に上昇した後、その後比較的一定に推移した。これに対し、NPH 投与時の GIR の推移は投与後 2～6 時間の間に明らかなピークを示した（1019 試験：概要へ-21 頁）。

また、外国人 1 型糖尿病患者における正常血糖クランプ法を用いた単回皮下投与試験の成績からグラルギン投与時の作用持続時間の中央値は 22.8 時間であり、NPH 投与時の 13.8 時間よりも有意に長いことが示された。また、図イ-4 に示すようにグラルギン投与時の GIR は NPH と比べてより平坦な推移を反映していた。更に、血清中遊離インスリン濃度推移では NPH においては明らかなピークが認められたが、グラルギン投与時ではクランプの期間を通じてほぼ平坦な推移であった（1015 試験：概要へ-39 頁）。

更に、1 型糖尿病患者においてグラルギンの至適投与量を求め、その投与量を 11 日間反復投与した結果、グラルギンの体内動態に蓄積性は認められなかった（1020 試験：概要へ-37 頁）。

以上の試験成績が示すように、グラルギンは従来の基礎インスリン分泌の補填を目的として使用されている NPH に比べ、生理的な基礎インスリン分泌パターンにより近い、理想的な血糖降下プロファイルを有している。



図イ-4 1 型糖尿病患者(外国人)にグラルギン及び NPH を単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移（平均値、n=20、概要へ-41 頁）

2) 1 日 1 回の皮下投与で基礎インスリン分泌の補填が可能となり空腹時血糖を低下させる

前述した正常血糖クランプ試験の成績から、グラルギンはほぼ 24 時間にわたる明らかなピークを示さない血糖降下作用の持続が確認された。

更に、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした第 II/III 相試験の成績から、グラルギンの速効型インスリン併用下での 28 週間にわたる就寝前の 1 日 1 回の皮下投与により、NPH に比べて朝食前空腹時血糖値 (FBG) を有意に低下させ、更に自己血糖測定による 7 時点の 1 日血糖プロファイルの変化度において、朝食時、夕食前及び夕食後の血糖値を有意に低下させた。これらのことからグラルギンは 24 時間にわたる血糖降下作用の持続効果を有することが示された。また、夜間血糖プロファイルにおいてもグラルギンは NPH に比べ血糖降下作用が持続していることが示された (3101 試験：概要ト-40 頁参照)。これらの結果は、従来の基礎インスリン分泌補填に用いられていた NPH において、血糖降下作用が朝まで持続しないために起こる、いわゆる暁現象 (Dawn phenomenon) あるいは Somogyi 効果による血糖値の上昇をグラルギンが抑制し得ることを強く示唆している。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 II/III 相試験の成績から、グラルギンの経口血糖降下剤併用下での 28 週間にわたる朝食前の 1 日 1 回の皮下投与により、NPH に比べて朝食前空腹時血糖値 (FPG) 及び 7 日間 (平均値) 朝食前空腹時血糖値 (FBG) を有意に低下させた (3102 試験：概要ト-75 頁)。一方、これらの試験における症候性低血糖発現率はいずれも NPH と同程度あるいはやや少ない傾向を示した。

また、海外における 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした試験においても日本人を対象として実施された試験の成績と同様の結果が得られた。

上記の結果が示すように、グラルギンは、就寝前あるいは朝食前の 1 日 1 回投与により、ほぼ 24 時間にわたる安定した血糖降下作用を示し、更に糖尿病の治療において血糖コントロールの重要な要素である¹⁰⁾、夜間及び朝食前の高血糖を是正することから、理想的な基礎インスリン分泌補填製剤であると考えられる。

3) クオリティーオブライフを改善する

日本人 1 型糖尿病患者を対象とした第 II/III 相試験で実施したクオリティーオブライフに関する調査結果（3101 試験、概要ト-71 頁）から、糖尿病治療満足度質問表を用いた調査においては、グラルギンが NPH に比べて、「患者が望ましくないと思う高血糖の頻度」を患者自身が実感できるほど改善した。それを反映するものとして「継続性」の項目に有意差がみられ、治験終了後もグラルギンによる治療の継続を望んでいる患者が多いということが示された。これらのことは、朝食前血糖値を NPH 投与群に比べ有意に低下させている結果の反映と推測された。すなわち、グラルギンは、夜間低血糖と早朝高血糖は心理的負担になっている 1 型糖尿病患者において、これらの心理的負担を軽減することを示唆するものと考えられた。更に、W-BQ（気分と日々の生活状態に関する質問表）を用いた調査では、グラルギンは NPH と比較して、日常生活の気分と生活状態に対する悪い影響がないことが示唆され、ウェルビーイングを保持する（気分と日々の生活状態に関する自己評価が高い）ことが示された。

以上の成績が示すように、グラルギンは患者のクオリティーオブライフを改善する効果を有する。

4) スルホニルウレア剤をはじめとする各種経口血糖降下剤との併用時の有効性及び安全性が確認されている

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 II/III 相試験において、経口血糖降下剤（スルホニルウレア剤、ビグアナイド剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤）との併用試験を実施した（3102 試験、概要ト-75 頁）。その結果 HbA1c は併用前に比べ有意に低下した。また、グラルギンは NPH に比べて朝食前空腹時血糖値（FPG）及び 7 日間（平均値）朝食前空腹時血糖値（FBG）を有意に低下させた。

一方、症候性低血糖発現率はいずれも NPH と同程度あるいはやや少ない傾向を示した。

以上の結果が示すように、グラルギンは経口血糖降下剤との併用時の有効性及び安全性が十分に確認されている。

5) カートリッジ製剤及びキット製品をラインアップ

グラルギンには専用のペン型注入器に装着して使用するカートリッジ製剤とこれを予めディスポーザブルペン型注入器に装着したキット製品（いずれもインスリン グラルギン 300 単位/ 3mL を含有）がある。これにより使用者のニーズに合うよう選択が可能である。

(3) グラルギンの臨床的位置付け

グラルギンは、基礎インスリン分泌の補填を目的として用いられている従来の中間型あるいは持続型インスリン製剤それぞれの欠点を改善した基礎インスリン分泌補填のためのインスリン製剤（基礎インスリン製剤）として臨床的に位置付けられる。すなわち、基礎インスリンの投与による血中インスリンプロファイルを、生理的な基礎インスリン分泌によるパターンに近づけようとするとき、中間型インスリン製剤は、1日1回投与では作用時間が短い（概要へ-40頁）点や、血糖降下作用にピークがみられるため低血糖が危惧される欠点がある。また持続型インスリン製剤には血糖降下作用にバラツキがある（概要へ-31頁）ために予期せぬ高血糖あるいは低血糖が発現するという欠点や、ペン型注入器を使用できない等の不便さがあった。

グラルギンは、非臨床並びに臨床的特徴及び有用性（概要イ-17～20頁）に示したように、中間型インスリン製剤に比べ明らかなピークを示さず、ほぼ24時間にわたる血糖降下作用プロファイルを有している。更に、持続型インスリン製剤と異なり、ペン型注入器で投与する無色澄明なカートリッジ製剤であり、使用時に混和操作を行う必要がないことから、常に設定した量を確実に投与できる等の特徴を有している。

以上に述べたように、グラルギンは、これら従来の中間型及び持続型インスリン製剤が本来の治療目的としながらも達成できていなかった、生理的な基礎インスリン分泌に近い理想的なプロファイルを示す基礎インスリン製剤であると考えられる。

3. 特許状況（添付資料イ-3）

本邦におけるグラルギンに関する特許としては、ドイツ ヘキスト社（現 アベンティス ファーマ ドイツェランド GmbH）が以下のような物質特許を取得している。

特許番号：第 2680145 号

登録日：平成 9 年（1997）8 月 1 日

出願日：平成 1 年（1989）11 月 8 日

件 名：新規インシュリン誘導体、それらの使用及びそれらを含む医薬組成物

4. 海外における使用状況等

グラルギンの海外の主要各国における承認状況を表イ-1 に示した。現在までにこれらの国を含む 60 カ国以上で承認を得ており、アメリカ、ドイツ及びイギリスにおいて販売されている。なお、アメリカ及びヨーロッパにおける添付文書の概略を表イ-2 に示した（添付資料イ-4）。

表イ-1 主要国における審査及び承認状況（2003 年 7 月現在）

国名	販売名	申請年月	承認年月
アメリカ	LANTUS		2000 年 4 月
欧州連合*	LANTUS		2000 年 6 月
アルゼンチン	LANTUS		2000 年 9 月
南アフリカ共和国	LANTUS		2000 年 9 月
アイスランド	LANTUS		2000 年 10 月
ブラジル	LANTUS		2000 年 11 月
ブルガリア	LANTUS		2001 年 1 月
オーストラリア	LANTUS		2001 年 2 月
ノルウェー	LANTUS		2001 年 2 月
ルーマニア	LANTUS		2001 年 2 月
グアテマラ	LANTUS		2001 年 3 月
メキシコ	LANTUS		2001 年 4 月
ハンガリー	LANTUS		2001 年 5 月
ニュージーランド	LANTUS		2001 年 6 月
ポーランド	LANTUS		2001 年 9 月

*中央審査方式により、アイルランド、イギリス、イタリア、オーストリア、オランダ、ギリシャ、スウェーデン、スペイン、デンマーク、ドイツ、フィンランド、フランス、ベルギー、ポルトガル、ルクセンブルクの計 15 カ国において承認された。

表イ-2 海外の添付文書の概略

一般的名称	Insulin Glargine	Insulin Glargine
地域名	アメリカ合衆国	ヨーロッパ
承認	2000 年 4 月	2000 年 6 月
開発コード	HOE901	HOE901
販売名	Lantus	Lantus
組成・性状	ランタス®（インスリン グラルギン [rDNA 由来] 注射液）は、注射用に調製したインスリン グラルギンの滅菌溶液である。インスリン グラルギンは、遺伝子組換えヒトインスリン誘導体で、持続型（24 時間までの作用持続時間）の非経口血糖降下薬である。（「臨床薬理」の項参照）。ランタスは、病原性のない実験株の大腸菌（K 12 株）を産生細菌として用いた遺伝子組換え技術によって産生される。インスリン グラルギンがヒトインスリンと異なるのは、A 鎖 21 位のアミノ酸アスパラギンがグリシンに置換され、B 鎖の C 末端に 2 個のアルギニンが付加されている点である。インスリン グラルギンは、21 ^A -Gly-30 ^B a-L-Arg-30 ^B b-L-Arg-human insulin で示され、化学式は C ₂₆₇ H ₄₀₄ N ₇₂ O ₇₈ S ₆ 、分子量は 6063 である。ランタスは、インスリン グラルギンを澄明な水性液に溶解したものである。ランタス（インスリン グラルギン注射液）1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位（3.6378 mg）、亜鉛 30 µg、m-クレゾール 2.7 mg、85% グリセロール 20 mg、及び注射用水を含有する。pH は、塩酸及び水酸化ナトリウムの水溶液を加えて調整する。ランタスは約 pH 4 である。	成分及び含量： 本剤は、注射液 1 ml 中にインスリン グラルギン 3.64 mg を含有するが、これはヒトインスリン 100 単位に相当する。各カートリッジには、300 単位/ 3 ml が含まれる。 インスリン グラルギンは、大腸菌（K 12 株）を用いた遺伝子組換え技術によって産生されたインスリン誘導体である。 剤形： 注射液 ランタスは無色澄明な溶液である。
効能	ランタスは、高血糖のコントロールに基礎（持続型）インスリンを必要としている、1 型糖尿病の成人及び小児患者あるいは 2 型糖尿病の成人患者に、1 日 1 回皮下投与する。	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法・用量	ランタスは、遺伝子組換えヒトインスリン誘導体である。ランタスの力価は、ヒトインスリンとほぼ同じである。ランタスは、24 時間にわたって比較的一定の血糖降下プロファイルを示し、そのため 1 日 1 回の投与が可能となる。 ランタスは 1 日のうちの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 回皮下投与すること。ランタスの投与時期を調整している患者に対する注意に関しては、警告及び「使用上の注意、低血糖」の項を参照すること。 ランタスは、静脈内投与するようには意図されていない。（「使用上の注意」の項参照）。通常の皮下投与用の用量を静脈内投与すると、重篤な低血糖が起こる可能性がある。目標とする血糖値についても、糖尿病薬物治療の用量及び投与時期と同様に、個々の患者について決定すること。すべての糖尿病患者について、血糖値のモニタリングを実施することが望ましい。ランタスの作用の持続は、皮下に注射することによるものである。すべてのインスリン製剤について言えるように、ある注射領域（腹部、大腿部又は上腕部）内において、注射部位を 1 回毎に交替すること。 臨床試験において、グラルギンを腹部、上腕部あるいは大腿部に皮下投与しても、その吸収に問題となるような差は認められなかった。すべてのインスリン製剤と同様に、吸収率とそれに伴う作用の発現時間及び持続時間は、運動や他の変動要因によって影響されることがある。 ランタスは、糖尿病性ケトアシドーシスの治療に選択すべきインスリン製剤ではない。速効型インスリン製剤の静脈内投与が推奨される。 小児への投与 ランタスは、6 歳以上の小児患者には安全に投与することができる。6 歳未満の小児患者への投与については未検討である。小児患者を用いた試験結果に基づくと、ランタスへの切り換えにおける用量に関する推奨事項は、用法及び用量、ランタスへの切り換えの項に記載した成人に対するものと同じである。 ランタス治療の開始 すでに経口糖尿病治療薬で処置しているがインスリンは未経験の 2 型糖尿病患者を用いた臨床試験において、ランタス治療を平均用量 10 単位、1 日 1 回投与で開始し、その後患者の状態により 1 日あたりの総用量を 2 ～100 単位に調整した。 ランタス治療への切り換え 中間型あるいは持続型のインスリン製剤による治療からランタスによる治療へ切り換える場合、速効型インスリン製剤や超速効型インスリン誘導体の用量及び投与時期、あるいは経口糖尿病治療薬の用量の調整が必要になることがある。臨床試験において、患者を 1 日 1 回の NPH あるいは持続型ヒトインスリンから、1 日 1 回のランタスへ移行させた際、通常、初期用量は変更しなかった。しかし、患者を 1 日 2 回の NPH から 1 日 1 回のランタスへ移行させた際には、低血糖の危険性を低下させるために、初期用量（単位）は通常約 20%減量し（NPH インスリンの 1 日あたりの総用量と比較して）、その後は患者の反応に基づいて調整した。（「使用上の注意、低血糖」の項参照） 治療の移行中、及び移行後の最初の何週間かは、医師の監督の下に緊密な代謝モニタリングを実施することが望ましい。速効型インスリン製剤や超速効型インスリン誘導体の、用量及び投与時期の調整が必要になることがある。このことは特に、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について当てはまることで、すべてのインスリン誘導体について起こることである。ランタス及び他のインスリン製剤あるいは経口糖尿病治療薬の用量調整が必要となることがある；例えば、投与時期の変更あるいは患者の体重や生活様式が変化した場合や、低血糖又は高血糖が起こりやすくなるような他の事態が生じた場合である。（「使用上の注意、低血糖」の項参照） 併発性の疾患がある間も、用量調整が必要となることがある。（「使用上の注意、併発性の疾患」の項参照） 調製及び取り扱い 非経口医薬品は、溶液及び容器が許す限り、投与前に肉眼で調べること。ランタスは、溶液が澄明、無色で目に見える粒子がない場合以外は使用しないこと。	ランタスはインスリン誘導体であるインスリン グラルギンを含み、作用時間が延長されている。1 日 1 回いずれの時刻でも良いが毎日一定の時刻に投与する。 ランタスの用量及び投与時期は個々の患者について調整する。2 型糖尿病の患者では、ランタスを経口糖尿病治療薬と併用してもよい。 他のインスリン製剤からランタスへの切り換え 中間型ないし持続型のインスリン製剤による治療からランタスによる治療へ切り換える場合、基礎インスリン用量の変更や糖尿病治療の併用療法の調整（追加の速効型インスリン製剤や超速効型インスリン誘導体の用量及び投与時期、あるいは経口糖尿病治療薬の用量）が必要になることがある。 基礎インスリン療法を 1 日 2 回の NPH インスリンから 1 日 1 回のランタス療法へ切り換えようとする患者は、夜間及び早朝低血糖の危険性を低くするため、治療の最初の何週間かは基礎インスリンの 1 日量を 20～30 % 減量する必要がある。 最初の何週間かは、インスリン量の減量は少なくとも部分的に食事時間のインスリン量の増量で補い、この期間を過ぎれば個々の患者について治療法を調整する。 他のインスリン誘導体と同様に、ヒトインスリンに対する抗体を有するため高用量のインスリン療法を受けている患者では、ランタスによってインスリン反応が改善されることがある。 治療法の切り換え中及びその後の何週間かは、緊密な代謝モニタリングを実施することが望ましい。 代謝調節が改善されその結果としてインスリン感受性が上昇するにつれて、用量のさらなる調整が必要になることがある。また用量の調整は、例えば低血糖あるいは高血糖の危険性を上昇させるような患者の体重や生活様式の変化、投与時期の変更あるいは他の要因が生じた場合にも必要になることがある（4.4 項参照）。 投与 ランタスは皮下投与すること。 ランタスは静脈内投与してはならない。ランタスの作用時間の持続は、皮下組織への注射によるものである。通常の皮下投与用の用量を静脈内投与すると、重篤な低血糖を起こす可能性がある。 ランタスの投与部位を腹部、上腕部あるいは大腿部としても、血清中インスリン及び血糖値には臨床上問題となる差は認められない。注射部位は、一定の注射領域の中で 1 回毎に交替する必要がある。 ランタスは、他のインスリン製剤と混合したり希釈してはならない。混合あるいは希釈によってその時間・作用プロファイルが変化する可能性があり、また混合によって沈殿を生じる可能性がある。 以下の患者群においては使用経験が十分でないため、ランタスの有効性と安全性について評価できていない：小児、肝機能障害のある患者、及び中等度・重度の腎機能障害のある患者。

一般的名称 地域名	Insulin Glargine アメリカ合衆国	Insulin Glargine ヨーロッパ
用法・用量	シリンジ内には、他のいかなる医薬品あるいは残留物も混入してはならない。 混合及び希釈。ランタスは、希釈したり他のいかなるインスリン製剤あるいは溶液とも混合してはならない。（「使用上の注意、全般」の項参照）	
使用上の注意	禁忌 ランタスは、グラルギンあるいは賦形剤に対する過敏症のある患者には禁忌である。 警告 低血糖は、ランタスを含むインスリン製剤に最もよくみられる副作用である。すべてのインスリン製剤について言えるように、低血糖の発現する時期は、種々のインスリン製剤によって異なっている。全ての糖尿病患者について、血糖値をモニタリングすることが望ましい。 インスリン製剤の変更はすべて、慎重に、かつ専門医の監督下を実施すること。インスリン製剤の力価、投与時期、製造業者、タイプ（例えば、速効型、NPH、あるいはインスリン誘導体）、動物種（動物、ヒト）、あるいは製造方法（遺伝子組換え、あるいは動物由来のインスリン）の変更によって、用量の変更が必要になることがある。併用している経口糖尿病治療薬の調整が必要な場合もある。 使用上の注意 全般 ランタスは、静脈内投与するようには意図されていない。グラルギンの作用の持続は、皮下組織への注射によるものである。通常の皮下投与用の用量を静脈内投与すると、重篤な低血糖が起こる可能性がある。 ランタスは、希釈したり他のいかなるインスリン製剤あるいは溶液とも混合してはならない。ランタスを希釈したり混合した場合、溶液が濁ることがあり、ランタスないしは混合したインスリン製剤の薬物動態・薬理プロファイル（例えば、作用発現時間、最大効果時間）が予測できない様に変化する可能性がある。ランタスと速効型ヒトインスリンを、イヌに注射する直前に混合した場合、速効型ヒトインスリンの作用発現時間及び最大効果時間の遅延が認められた。また、混合した場合のバイオアベイラビリティも、ランタスと速効型ヒトインスリンを別々に注射した場合と比較して、わずかに減少した。イヌにおけるこれら所見の、ヒトへの適合性については不明である。 すべてのインスリン製剤について言えるように、ランタスの作用の経時変化は異なる個体間において、あるいは同一の個体内で異なる時期において変動することがあり、また吸収率は血液の供給、温度及び肉体運動に依存している。 インスリンによって、特に不十分であった代謝調節が強化インスリン療法で改善された場合に、ナトリウムの貯留及び浮腫が起こることがある。 低血糖 すべてのインスリン製剤について言えるように、ランタスの投与に伴って低血糖反応が起こることがある。低血糖は、インスリン製剤に最もよくみられる副作用である。低血糖の警告となる初期症状は、ある状況下、例えば糖尿病の罹患期間が長い場合や、糖尿病性神経疾患、ベータ遮断薬などの薬物処置、あるいは強化糖尿病コントロール下においては、変化したり弱められたりすることがある。（「使用上の注意、薬物相互作用」の項参照）。このような状況下では、患者が低血糖に気付く前に重篤な低血糖（場合によっては意識消失を伴う）に至る可能性がある。 低血糖が発現する時期は、用いたインスリン製剤の作用プロファイルに依存しており、そのため治療法あるいは投与時期が変更されれば変化することがある。1日2回のNPHインスリン療法から1日1回のランタス療法に切り換えようとしている患者では、ランタスの初期用量をそれまでのNPHインスリンの総1日量から20%減量して、低血糖の危険性を低下させる必要がある。（「用法及び用量、ランタスへの切り換え」の項参照） 皮下投与したランタスの作用は持続的なため、低血糖からの回復が遅くなる可能性がある。 臨床試験において、低血糖症状あるいは拮抗反応は、健康人及び1型糖尿病患者のいずれにおいても、静脈内投与した場合はグラルギンとヒトインスリンで類似していた。 腎障害 糖尿病と腎障害を有する患者における試験は実施されていないが、他のインスリン製剤で認められた所見と同様に、インスリン代謝の低下によってランタスの必要量が減少する可能性がある。 肝障害 糖尿病と肝障害を有する患者における試験は実施されていないが、他のインスリン製剤で認められた所見と同様に、糖新生能の低下及びインスリン代謝の低下によってランタスの必要量が減少する可能性がある。 注射部位及びアレルギー反応 他のインスリン療法と同様に、注射部位にリポジストロフィー（脂肪異栄養症）が起こって局所のインスリン吸収が遅延されることがある。インスリン療法でみられる他の注射部位の反応には、発赤、疼痛、そう痒感、蕁麻疹、腫脹及び炎症などである。一定の領域の中で注射部位を継続的に交替することにより、これらの反応を減弱又は防止する手助けとなると考えられる。インスリンに対する軽度な反応のほとんどは、通常2～3日ないし2～3週間のうちに解消する。	禁忌 グラルギンあるいは賦形剤に対する過敏症。 特別な警告及び特別な使用上の注意 ランタスは、糖尿病性ケトアシドーシスの治療に選択すべきインスリン製剤ではない。そのようなケースでは、代わりに速効型インスリンの静脈内投与が推奨される。 使用経験が十分でないため、ランタスの有効性及び安全性については小児、肝機能障害のある患者、及び中等度・重度の腎機能障害のある患者においては評価できていない。 腎障害のある患者では、インスリン代謝の低下によってインスリン要求量が減少することがある。高齢者では、腎機能の進行性衰退によって、安定したインスリン要求量の減少に至ることがある。 重度の肝障害のある患者では、糖新生能の低下及びインスリン代謝の低下によってインスリン要求量が減少することがある。 血糖コントロールが不十分な場合や、低血糖あるいは高血糖発作を示す傾向がみられる場合は、用量の調整を考慮する前に、患者が処方された治療法、注射部位、適切な注射技術及び他の関連する要因を厳守しているかを検討する必要がある。 低血糖 低血糖が発現する時期は、用いたインスリン製剤の作用プロファイルに依存していることから、治療法が変更されれば変化することがある。ランタスによって基礎インスリン供給の持続が長くなることで、夜間低血糖は少なくなるが早朝低血糖が多くなることが予想される。 低血糖発作が臨床上特に問題となる可能性のある患者、例えば冠動脈や脳の栄養血管に重大な狭窄のある患者（心臓及び脳における低血糖による合併症の恐れ）や、増殖性網膜症のある患者、特に光凝固治療をしていない患者（低血糖に伴う一過性の黒内障の恐れ）では特に注意が必要であり、徹底した血糖値モニタリングを実施することが望ましい。 患者には、低血糖の警告となる症状が減弱する状況について周知させておく必要がある。低血糖の警告となる症状は、ある種の危険因子のある患者群では、変化したり減弱したりあるいは消失することがある。これらの患者群には以下のものが含まれる： - 血糖コントロールが著明に改善された患者 - 低血糖が徐々に発現する患者 - 高齢者 - 自律神経障害のある患者 - 糖尿病の既往歴の長い患者 - 精神病を患っている患者 - ある種の他の医薬品による併用治療を受けている患者 このような状況は、患者が低血糖を自覚する前に、重篤な低血糖（場合によっては意識消失を伴う）を引き起こすことがある。 皮下投与したインスリン グラルギンの作用は持続的なため、低血糖からの回復が遅くなる可能性がある。 糖化ヘモグロビンが正常値もしくは低値の場合は、無意識のうちに（特に夜間に）低血糖発作が繰り返し発現している可能性を考慮する必要がある。 患者が用量や食事療法を厳守すること、正しいインスリン投与及び低血糖症状を自覚していることが、低血糖の危険性を低下させるのに不可欠である。低血糖を引き起こしやすくする要因のある場合は特に緊密なモニタリングが必要となり、場合によっては用量の調節が必要となる。これらの要因には以下のものが含まれる： - 注射部位の変更、 - インスリン感受性の改善（ストレス要因の除去 等） - 異常な運動、あるいは運動の増加や延長 - 併発性の疾患（嘔吐、下痢 等） - 不十分な摂食 - 欠食 - 飲酒 - ある種の非代償性内分泌障害（甲状腺機能低下症、下垂体前葉又は副腎皮質機能低下症 等） - ある種の他の医薬品による併用治療 合併症 合併症がある場合には、徹底した代謝に関するモニタリングが必要になる。多くの場合、ケトン体の尿検査が適用となり、インスリン投与量の調整が必要になることが多い。インスリン要求量はときに増加する。1型糖尿病患者では、たとえほとんど食事を摂れない、又は嘔吐のある状態であっても、少なくとも少量の炭水化物を定期的に摂取し続ける必要があり、決してインスリンを完全に省いてはならない。 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用 多数の物質が糖代謝に影響を及ぼし、グラルギンの用量調整が必要な可能性が考えられる。 血糖降下作用を増強する可能性のある物質及び低血糖を引き起こしやすくする可能性のある物質には、経口糖尿病治療薬、ACE阻害薬、ジソピラミド、フィブラート類、フルオキセチン、MAO阻害薬、ペントキシフィリン、プロボキシフェン、サリチレート類、スルホン

一般的名称	Insulin Glargine	Insulin Glargine
地域名	アメリカ合衆国	ヨーロッパ
使用上の注意	注射部位の疼痛は、NPH よりもランタスの方が高い頻度で報告されている（グラルギンの 2.7% に対し、NPH では 0.7%）。注射部位の疼痛に関する報告の多くは軽度なものであり、治療の中止には至らなかった。 即時型アレルギー反応はまれである。インスリン（グラルギンを含む）あるいは賦形剤に対するそのような反応は、例えば全身性皮膚反応、血管性浮腫、気管支痙攣、低血圧及びショックを伴い、生命にかかわることがある。 併発性の疾患 インスリン要求量は、疾病、感情障害、あるいはストレスなどの併発によって変化することがある。 患者への情報 ランタスは、その溶液が無色澄明で目に見える粒子がない場合以外は、使用しないこと。（「用法及び用量、調製及び取り扱い」の項参照） ランタスは希釈したり他のいかなるインスリン製剤あるいは溶液とも混合してはならない旨、患者に忠告すること。（「使用上の注意、全般」の項参照） 患者に、血糖値モニタリング、正しい注射技術、及び低血糖や高血糖の管理を含む自己管理方法を指導すること。患者に、併発性の疾患（病気、ストレス、あるいは感情障害）や、インスリンを不適切に投与したり省いてしまった場合、不注意で多量のインスリンを投与した場合、食事を不適切にしたりあるいは省いてしまった場合など、特殊な状況の対処方法について指導すること。追加情報については、患者に「ランタスに関する、患者さんへのお知らせ」の小冊子を参照させること。 糖尿病を有する患者すべてについて言えるように、低血糖あるいは高血糖の結果として、患者の集中力ないし反応力が損なわれることがある。 糖尿病患者には、妊娠した場合や妊娠を計画している場合はその旨を主治医等の医療従事者に知らせるよう、指導すること。 薬物相互作用 多数の物質が糖代謝に影響を及ぼし、インスリンの用量調整及び特に緊密なモニタリングが必要な可能性が考えられる。 以下に示す例は、血糖降下作用を増強し低血糖を引き起こしやすくなる可能性のある物質である：経口糖尿病治療薬、ACE 阻害薬、ジソピラミド、フィブラート類、フルオキセチン、MAO 阻害薬、プロポキシフェン、サリチレート類、ソマトスタチン誘導体（例えばオクトレオチド）、スルホンアミド系抗生物質。 以下に示す例は、インスリンの血糖降下作用を減弱する可能性のある物質である：コルチコステロイド類、ダナゾール、利尿薬、交感神経作動薬（例えばエピネフリン、アルブテロール、テルブタリン）、イソニアジド、フェノチアジン誘導体、ソマトロピン、甲状腺ホルモン、エストロゲン類、プロゲステロン類（例えば経口避妊薬に含まれるもの）。 ベータ遮断薬、クロニジン、リチウム塩、及びアルコールは、インスリンの血糖降下作用を増強あるいは減弱することがある。ペンタミジンによって低血糖が起こることがあり、その後高血糖に転じることもある。 更に、ベータ遮断薬、クロニジン、グアネチジン、及びレセルピンのような交感神経遮断薬の影響下では、低血糖の徴候は減弱するか消失することがある。 がん原性、変異原性、生殖障害性 マウス及びラットにおいて、グラルギンの標準的な 2 年間がん原性試験を、0.455 mg/kg までの投与量を用いて実施した。なお、0.455 mg/kg は、ヒトにおける皮下投与で推奨される初期投与量 10 単位 (0.008 mg/kg/日)と mg/m² ベースで比較した場合、ラットで約 10 倍、マウスで約 5 倍に相当する投与量である。雌のマウスにおける所見は、試験中すべての投与量群で死亡率が高すぎたため、結論は得られなかった。組織球腫が、酸溶媒を用いた試験群の雄ラット（統計学的に有意）及び雄マウス（統計学的に有意でない）の注射部位に認められた。これらの腫瘍は雌動物、生理食塩水対照群、あるいは別の溶媒を用いたインスリン比較群では認められなかった。これらの所見の、ヒトへの適合性については不明である。 グラルギンは、細菌及び哺乳類の細胞を用いて遺伝子の突然変異を検出する試験（Ames 試験及び HGPRT 試験）、及び染色体異常を検出する試験（V79 細胞を用いたインビトロ、及びチャイニーズハムスターを用いたインビボにおける細胞遺伝学的試験）において、変異原性を示さなかった。 雌雄ラットを用いて 0.36 mg/kg/日までの投与量を皮下投与した、受胎能試験、周産期及び授乳期投与試験の合併試験において、死亡も含め、用量依存的な低血糖による母動物に対する毒性が認められた。なお、0.36 mg/kg/日は、ヒトにおける皮下投与で推奨される初期投与量 10 単位 (0.008 mg/kg/日)と mg/m² ベースで比較した場合、約 7 倍に相当する投与量である。 結論として、保育率の低下が高用量群にのみ認められた。NPH でも、同様の作用が認められた。 妊娠 催奇形作用：妊娠カテゴリー C。グラルギン及び速効型ヒトインスリンについて、皮下投与による生殖及び奇形学的試験がラット及びヒマラヤウサギを用いて実施されている。薬物は、交配前、交配期間中及び妊娠期間中を通して、0.36 mg/kg/日を最高用量として雌ラットに投与した。なお、0.36 mg/kg/日は、ヒトにおける皮下投与で推奨される初期投与量 10 単位 (0.008 mg/kg/日)と mg/m² ベースで比較した場合、約 7 倍に相当する投与量である。ウサギでは、ヒトにおける皮下投与で推奨される初期投与量 10 単位 (0.008 mg/kg/日)と mg/m² ベースで比較した場合、約 2 倍に相当する投与量である 0.072 mg/kg/日を、器官形成期の期間中に投与した。ラット及びウサ	アミド系抗生物質などがある。 血糖降下作用を減弱する可能性のある物質には、コルチコステロイド類、ダナゾール、ジアゾキシド、利尿薬、グルカゴン、イソニアジド、エストロゲン類及びプロゲステロン類、フェノチアジン誘導体、ソマトロピン、交感神経作動薬（例えばエピネフリン [アドレナリン]、サルブタモール、テルブタリン）、甲状腺ホルモンなどがある。 ベータ遮断薬、クロニジン、リチウム塩あるいはアルコールは、インスリンの血糖降下作用を増強あるいは減弱することがある。ペンタミジンによって低血糖が起こることがあり、その後高血糖に転じることもある。 更に、ベータ遮断薬、クロニジン、グアネチジン及びレセルピンのような交感神経遮断薬の影響下では、低血糖に対する交感神経系の症状は減弱あるいは消失することがある。 妊娠及び授乳 妊婦に対しインスリン グラルギンを曝露した評価できる臨床データはない。動物実験では、妊娠、胚及び胎児発生、分娩及び出生後の発達の点に関して、直接的あるいは間接的な有害作用は示されていない。 妊婦に投与する場合は慎重に投与すること。 以前からの糖尿病あるいは妊娠糖尿病の患者にとって、妊娠期間を通して良好な代謝調節を維持することが不可欠である。インスリン要求量は、妊娠初期の 3 箇月間は減少することがあり、妊娠 6 から 9 ヶ月目では一般に増加する。出産直後、インスリン要求量は急激に減少する（低血糖の危険性が増加する）。血糖コントロールの十分なモニタリングが不可欠である。 授乳中の婦人では、インスリン投与量及び食事の調整が必要になることがある。 自乗車の運転及び機械操作の能力に及ぼす影響 患者の集中力及び反応力は、低血糖又は高血糖の結果として、あるいは例えば視力障害の結果として損なわれることがある。このことは、これらの能力が特に重要となる状況（自乗車の運転や機械の操作 等）においては、危険を与える可能性がある。 自乗車の運転中は低血糖が起こらないように注意するよう患者を指導する必要がある。このことは、低血糖の警告となる症状の自覚が減弱したり消失したりしている患者や、低血糖発作を頻繁に起こす患者においては特に重要である。こういった状況下で、自乗車の運転や機械の操作を勧めてよいかどうかについては考慮する必要がある。 望ましくない作用 低血糖 低血糖は、一般にインスリン治療で最も頻繁に認められる望ましくない作用であり、これはインスリン要求量に対してインスリン投与量が多すぎる場合に起こることがある。重篤な低血糖発作は、特にそれが頻発する場合には、神経学的損傷を引き起こすことがある。低血糖発作が遷延するあるいは重篤な場合は、生命にかかわることがある。 多くの患者において、低血糖に起因する神経障害の他覚的及び自覚的症状に先立って、交感神経による拮抗反応に基づく症状が認められる。一般的に、血糖値の下降が大きく急激である程、拮抗反応及びその症状は著明である。 眼 血糖調節における著明な変動は、水晶体のふくらみ及び屈折率における一時的な変化による、一時的な視力障害を引き起こすことがある。 長期にわたり血糖調節が改善されると、糖尿病性網膜症の進行する危険性が低下する。しかし、血糖調節の急激な改善を伴うインスリン療法の強化によって、糖尿病性網膜症が一時的に悪化することがある。増殖性網膜症の患者において、特に光凝固治療をしていない場合は、重篤な低血糖発作によって一過性の黒内障が起こることがある。 リポジストロフィー（脂肪異栄養症） 他のインスリン療法と同様に、注射部位にリポジストロフィーが起こって局所のインスリン吸収が遅延することがある。臨床試験において、ランタスを含む治療で 1 から 2 %の患者に脂肪組織肥大が認められたが、脂肪組織萎縮症はまれであった。一定の注射領域の中で注射部位を継続的に交替することにより、これらの反応を減弱又は防止する手助けとなることがある。 注射部位及びアレルギー反応 臨床試験において、ランタスを含む治療で 3 から 4 %の患者に注射部位の反応が認められた。認められた反応は、発赤、疼痛、そう痒感、蕁麻疹、腫脹、あるいは炎症などであった。注射部位におけるインスリンに対する軽微な反応のほとんどは、通常 2〜3 日ないし 2 〜3 週間のうちに解消する。 インスリンに対する即時型アレルギー反応はまれである。インスリン（グラルギンを含む）あるいは賦形剤に対するそのような反応は、例えば全身性皮膚反応、血管性浮腫、気管支痙攣、低血圧及びショックを伴い、生命にかかわることがある。 その他の反応 インスリンの投与によって、インスリン抗体が産生されることがある。臨床試験において、NPH インスリン及びグラルギン投与群のいずれでも同じ頻度で、ヒトインスリン及びグラルギンと交差反応を

一般的名称	Insulin Glargine	Insulin Glargine
地域名	アメリカ合衆国	ヨーロッパ
使用上の注意	ギにおいて、グラルギンの作用は概して、速効型ヒトインスリンで認められたものと異なるものではなかった。しかし、ウサギでは、高用量群の二腹のうち 5 例の胎児において、脳室の拡張が認められた。受胎能及び初期胚発生は正常なようであった。 妊婦におけるグラルギンの使用に関する、十分に比較された臨床試験はない。糖尿病患者あるいは妊娠糖尿病の既往歴のある患者にとって、受胎前及び妊娠期間を通じて良好な代謝調節を維持することが不可欠である。インスリン要求量は、妊娠初期の 3 箇月間は減少することがあり、妊娠 6 から 9 箇月目では一般に増加する。出産直後、インスリン要求量は急激に減少する（低血糖の危険性が増加する）。このような患者では、血糖コントロールの十分なモニタリングが不可欠である。動物における生殖試験は必ずしもヒトにおける反応を予見するものではないことから、本薬の妊娠中の使用は、その必要性が明らかな場合のみにとどめること。 <u>授乳婦</u> グラルギンが、母乳中に問題となる量で分泌されるか否かについては、不明である。ヒトインスリンを含む多くの薬物が、母乳中に分泌される。この理由から、ランタスを授乳中の婦人に投与する場合には注意すること。授乳中の婦人では、インスリン用量及び食事の調整が必要となることがある。 <u>小児等への投与</u> ランタスの安全性と有効性は、6～15 歳の年齢群の 1 型糖尿病患者において確立されている。 <u>高齢者への投与</u> グラルギンを NPH と比較した比較臨床試験において、1 型及び 2 型糖尿病の患者 3890 名のうち 593 名が 65 歳以上であった。この亜集団における安全性及び有効性で、試験全体の集団と比較したときの唯一の差は、グラルギン及び NPH 処置患者の両者において、予測されたように循環器系の事象の発現率が高いことであった。高齢の糖尿病患者においては、低血糖反応を避けるために、初期用量、用量の増加量、及び維持用量を控えめにすること。高齢者では、低血糖を認識するのが困難なことがある。（「使用上の注意、低血糖」の項参照）。 <u>副作用</u> ランタスの使用に伴う通常の有害事象には以下のものがある： 全身：アレルギー反応（「使用上の注意」の項参照） 皮膚及び付属器：注射部位の反応、リポジストロフィー、そう痒感、発疹（「使用上の注意」の項参照） その他：低血糖（「警告及び使用上の注意」の項参照） 成人患者を用いた臨床試験において、投与によって惹起された注射部位の疼痛の発現頻度は、ランタス処置患者（2.7％）の方が NPH 処置患者（0.7％）よりも高い値を示した。注射部位の疼痛に関する報告はたいてい軽度なものであり、治療の中止には至らなかった。その他の投与によって惹起された注射部位の反応は、グラルギンと NPH について同様の頻度で発現した。 臨床試験において、報告された網膜の有害事象及び眼底写真によって、網膜症について評価した。ランタス及び NPH 処置患者について報告された網膜の有害事象数は、1 型及び 2 型糖尿病患者において同様であった。網膜症の進行について眼底写真によって、糖尿病性網膜症の初期治療に関する研究（ETDRS）に由来する評価プロトコルを用いて検討した。2 型糖尿病患者を含むある臨床試験において、6 ヶ月の期間中に ETDRS スケールで 3 段階以上の進行を示した患者数の差が、眼底写真によって明らかにされた（ランタス処置群の 7.5％に対し、NPH 処置群では 2.7％）。この単発的な所見の総括的な妥当性については、被験者数が少ないこと、観察期間が短いこと、及びこの所見が他の臨床試験では認められていないことから、明らかでない。 <u>過量投与</u> 摂食量、エネルギー消費、あるいはその両者に対してインスリン量が多すぎた場合、重篤な、時として長期にわたる、生命にかかわる低血糖に至ることがある。軽度の低血糖発作は通常、炭水化物の経口摂取によって処置できる。医薬品の用量、食事パターンあるいは肉体運動の調節が必要な場合もある。 より重篤な発作で昏睡、痙攣、あるいは神経障害を伴うものについては、グルカゴンの筋肉内もしくは皮下投与又は濃縮ブドウ糖液の静脈内投与によって処置する。臨床的には明らかに回復した後でも、低血糖の再発を避けるために、持続的な観察及び炭水化物の追加摂取が必要な場合がある。	示す抗体が認められた。まれなケースでは、このようなインスリン抗体が存在するため、高血糖あるいは低血糖傾向を修正するためにインスリン用量の調整が必要になることがある。 まれに、特に不十分であった代謝調節が強化インスリン療法によって改善された場合に、インスリンによってナトリウムの貯留及び浮腫が起こることがある。 <u>過量投与</u> <u>症状</u> インスリンの過量投与によって、重篤な、また時として長期にわたる、生命にかかわる低血糖が起こることがある。 <u>処置</u> 軽度の低血糖発作は通常、炭水化物の経口摂取によって処置できる。医薬品の投与量、食事パターンあるいは肉体運動の調節が必要な場合もある。 より重篤な発作で昏睡、痙攣、あるいは神経障害を伴うものについては、グルカゴンの筋肉内もしくは皮下投与又は濃縮ブドウ糖液の静脈内投与によって処置する。臨床的には明らかに回復した後でも低血糖が再発することがあるので、持続的な炭水化物の摂取及び観察が必要な場合がある。

5. 一般的名称

(1) JAN

平成 年 月 日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成 13 年 9 月 3 日付医薬審第 1335 号により通知された。

JAN : (英 名) Insulin Glargine (Genetical Recombination)

(日本名) インスリン グラルギン (遺伝子組換え)

化学名 (本質) :

(英 名) Polypeptide consisting of 53 amino acid residues (C₂₆₇H₄₀₄N₇₂O₇₈S₆; molecular weight: 6062.89), which is a human insulin analogue with substitution of Asn at position 21 of the A chain by Gly and addition of two Arg at carboxyl terminal of the B chain, obtained from a human insulin derivative precursor produced from a recombinant cell by expression of a human insulin derivative precursor gene originated from a cDNA derived from mRNA

(日本名) の mRNA に由来する cDNA から誘導されたヒトインスリン誘導体の前駆体遺伝子の発現によって、組換え体で産生されるヒトインスリン誘導体前駆体より得られる、A 鎖 21 位のアスパラギンがグリシンに置換され、B 鎖 C 末端にアルギニンが 2 つ付加されたヒトインスリン誘導体で、53 個のアミノ酸残基 (C₂₆₇H₄₀₄N₇₂O₇₈S₆; 分子量: 6062.89) からなるポリペプチド

(2) r-INN

insulin glargine

(rec. INN: List 38, WHO Drug Information, Vol. 11, No.3, 1997)

6. 同種同効品

同種同効品として、現在本邦において販売されているヒトインスリン (遺伝子組換え) の中間型及び持続型製剤の一覧表を表イ-3 に示した。

(もともと空白)

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）																				
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300																				
使用上の注意	慎重投与	(1) インスリン需要の変動が激しい患者 1) 手術、外傷、感染症等の患者 2) 妊婦 [「 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 」の項参照] (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態 1) 重篤な肝又は腎機能障害 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取 5) 激しい筋肉運動 6) 過度のアルコール摂取者 7) 高齢者 [「 5. 高齢者への投与 」の項参照] 8) 「 3. 相互作用 」の(1)、(3)に示す薬剤との併用 (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等） (4) 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。]																				
	重要な基本的注意	(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分に指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。 (2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。 (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと重篤な転帰（死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。（「 4. 副作用 」の項参照） (4) 本剤の作用は明らかなピークを示さず、ほぼ 24 時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。[薬物動態]の項参照] (5) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。 (6) 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。 (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、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と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。																				
	相互作用	併用注意（併用に注意すること） (1) 血糖降下作用を増強する薬剤 1) 臨床症状 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。[「 4. 副作用 」の項参照] 2) 措置方法 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。[「 4. 副作用 」の項参照] 3) 薬剤名等・機序																				
		<table><tr><th>薬剤名等</th><th>機 序</th></tr><tr><td>ピグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン</td><td>糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。</td></tr><tr><td>スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド 等</td><td rowspan="3">インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。</td></tr><tr><td>スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール</td></tr><tr><td>ナテグリニド</td></tr><tr><td>α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース</td><td>腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。</td></tr><tr><td>インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン</td><td>インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。</td></tr><tr><td>モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤</td><td>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。</td></tr><tr><td>三環系抗うつ剤 塩酸ノルトリプチリン 等</td><td>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。</td></tr><tr><td>サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド</td><td>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。</td></tr><tr><td>抗腫瘍剤 シクロホスファミド</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	機 序	ピグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。	スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド 等	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。	スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	ナテグリニド	α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。	インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。	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 塩酸ノルトリプチリン 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	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。
薬剤名等	機 序																					
ピグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。																					
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド 等	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。																					
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール																						
ナテグリニド																						
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。																					
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。																					
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 塩酸ノルトリプチリン 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	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。																					

一般的な名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）																																		
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300																																		
使用上の注意	相互作用	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>機 序</th></tr><tr><td>クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>クロラムフェニコール</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>硫酸グアネチジン</td><td>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。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。</td></tr><tr><td>サルファ剤</td><td>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。</td></tr><tr><td>コハク酸シベンズリン ジソピラミド 塩酸ビルメノール</td><td>インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。</td></tr><tr><td>フィブラート系薬剤</td><td>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。</td></tr><tr><td>レセルピン</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	機 序	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	機序不明	硫酸グアネチジン	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。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。	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。	コハク酸シベンズリン ジソピラミド 塩酸ビルメノール	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。																		
		薬剤名等	機 序																																	
		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	機序不明																																	
		硫酸グアネチジン	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。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。																																	
		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。																																	
		コハク酸シベンズリン ジソピラミド 塩酸ビルメノール	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。																																	
		(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤																																		
		1) 臨床症状 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。[「 2. 重要な基本的注意 」の項参照]																																		
		2) 措置方法 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。																																		
		3) 薬剤名等・機序																																		
		<table><tr><th>薬剤名等</th><th>機 序</th></tr><tr><td>チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド ループ利尿剤 フロセミド</td><td>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。</td></tr><tr><td>副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン</td><td>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、末梢組織でインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。</td></tr><tr><td>ACTH 酢酸テトラコサクチド</td><td>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。</td></tr><tr><td>エピネフリン</td><td>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。</td></tr><tr><td>グルカゴン</td><td rowspan="3">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。</td></tr><tr><td>甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム 乾燥甲状腺</td></tr><tr><td>成長ホルモン ソマトロピン</td></tr><tr><td>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</td><td rowspan="2">末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。</td></tr><tr><td>経口避妊薬</td></tr><tr><td>ニコチン酸</td><td>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。</td></tr><tr><td>濃グリセリン</td><td>代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。</td></tr><tr><td>フェニルプロパノールアミン</td><td>交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。</td></tr><tr><td>イソニアジド</td><td>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。</td></tr><tr><td>ダナゾール</td><td>インスリン抵抗性を増強するおそれがある。</td></tr><tr><td>フェニトイン</td><td>インスリン分泌抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>酢酸ブセレリン</td><td>機序不明 耐糖能を悪化させることがある。</td></tr><tr><td>フェノチアジン誘導体</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	機 序	チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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 酢酸テトラコサクチド	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。	エピネフリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。	グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム 乾燥甲状腺	成長ホルモン ソマトロピン	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。	フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。	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。	酢酸ブセレリン	機序不明 耐糖能を悪化させることがある。	フェノチアジン誘導体	機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。	
		薬剤名等	機 序																																	
		チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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 酢酸テトラコサクチド	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。																																	
		エピネフリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。																																	
		グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。																																	
		甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム 乾燥甲状腺																																		
		成長ホルモン ソマトロピン																																		
		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。																																	
		フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。																																	
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。																																			
酢酸ブセレリン	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。																																			

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）	
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300	
使用上の注意	相互作用	(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤	
		1) 臨床症状 血糖降下作用の増強による低血糖症状[「 4. 副作用 」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「 2. 重要な基本的注意 」の項参照]があらわれることがある。	
		2) 措置方法 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。[「 4. 副作用 」の項参照]	
		3) 薬剤名等・機序	
		薬剤名等	機 序
		蛋白同化ステロイド オキシメトロソ	機序不明。
		オクトレオチド	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。
		イセチオン酸ペンタミジン	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 塩酸プロプラノロール アテノロール ピンドロール 塩酸セリプロロール 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。		
副作用	国内における長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例296例中33例(11.1%)に48件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪7例(2.4%)、重篤な低血糖2例(0.7%)、注射部位疼痛2例(0.7%)であった。 副作用の発現頻度は比較試験対照薬群と同程度であった。 （承認時）		
	(1) 重大な副作用		

1) 低血糖（0.7%）…低血糖（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）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、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。

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

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがある。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。

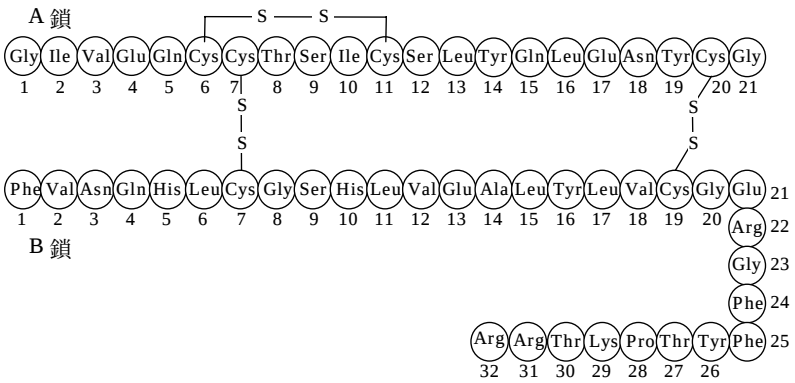
2) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注1)}）…ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）		
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300		
使用上の注意	副作用	(2) その他の副作用		
			頻度不明 ^{注)}	0.1～5%未満
		眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
		注射部位	発赤、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	浮腫、疼痛、そう痒感、硬結
		その他	ナトリウム貯留	
		注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。		
	高齢者への投与	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ので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。		
	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 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、授乳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。		
	小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない。[国内では使用経験がない。【臨床成績】の項 4. 参照]		
	過量投与	(1) 徴候・症状 低血糖が起こることがある。[「 2. 重要な基本的注意 」の項(3)及び「 4. 副作用 」の項参照] (2) 処置 以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「 4. 副作用 」の項参照] 1) ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。 2) ブドウ糖を静脈内投与する。 3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。		

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300
使 用 上 の 注 意	適用上の 注意	(1) 投与時 <u>カートリッジ</u> 1) 本剤は専用のペン型注入器を用いて使用すること。 2) 本剤の使用にあたっては、必ず専用のペン型注入器の取扱説明書を読むこと。 3) 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果 が変化する可能性があるので、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。 4) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、 又は液が変色した場合は使用しないこと。 5) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 6) 1 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。 <u>キット</u> 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。 2) 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。 3) 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。 4) 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。 5) 1 本を複数の患者に使用しないこと。 (2) 投与部位 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 前回の注射場所より 2～3cm 離して注射すること。 (3) 投与経路 静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、 注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。 (4) 保存時 <u>カートリッジ</u> 1) 専用のペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 2) 本剤を専用のペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。 3) 使用開始後は、遮光して室温保存すること。 <u>キット</u> 1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 2) 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。 3) 使用開始後は、遮光して室温保存すること。 (5) 使用開始後の使用期限 使用開始後 4 週間を超えたものは使用しないこと。[使用時の安定性試験に基づく。]
	その他の 注意	インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与するこ とにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
添付文書の作成 及び改訂		
備 考		

表イ-3（2） 同種同効品一覧表

一般の名称	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
販 売 名	ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300
会 社 名	アベンティス ファーマ株式会社
承認年月日	承認申請中
再評価年月日	－
再審査年月日	－
規 制 区 分	劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
構 造 式	
規格・単位	3mL（300 単位 / 3mL）
禁忌	1. 低血糖症状を呈している患者 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病 【効能・効果に関連する使用上の注意】 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、老年性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
用法・用量	通常、成人では、初期は1日1回4～20単位をペン型注入器を用いて皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。 【用法及び用量に関連する使用上の注意】 (1) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。 (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。 (3) 中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合： 1) 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【薬物動態】の項参照]を考慮の上慎重に行うこと。 ①1日1回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、中間型又は持続型インスリン製剤の1日投与量と同単位を目安として投与を開始する。 ②1日2回投与の中間型インスリン製剤から本剤への切り替えに関しては、国内では使用経験がない。【臨床成績】の項3.参照] 2) 中間型インスリン製剤から本剤への切り替え直後に低血糖があらわれたので【臨床成績】の項1.参照】、中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となるがあるので注意すること。 (4) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合： 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【薬物動態】の項参照]を考慮の上慎重に行うこと。 (5) 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。

一般の名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）																				
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300																				
使用上の注意	慎重投与	(1) インスリン需要の変動が激しい患者 1) 手術、外傷、感染症等の患者 2) 妊婦〔「 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 」の項参照〕 (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態 1) 重篤な肝又は腎機能障害 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取 5) 激しい筋肉運動 6) 過度のアルコール摂取者 7) 高齢者〔「 5. 高齢者への投与 」の項参照〕 8) 「 3. 相互作用 」の(1)、(3)に示す薬剤との併用 (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等） (4) 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。]																				
	重要な基本的注意	(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。 (2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。 (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと重篤な転帰（死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。（「4. 副作用」の項参照） (4) 本剤の作用は明らかなピークを示さず、ほぼ 24 時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。〔 薬物動態 〕の項参照〕 (5) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。 (6) 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。 (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、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と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。																				
	相互作用	併用注意（併用に注意すること） (1) 血糖降下作用を増強する薬剤 1) 臨床症状 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。〔「 4. 副作用 」の項参照〕 2) 措置方法 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。〔「 4. 副作用 」の項参照〕 3) 薬剤名等・機序 <table><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>機 序</th></tr></thead><tbody><tr><td>ビッグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン</td><td>糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。</td></tr><tr><td>スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド 等</td><td rowspan="3">インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。</td></tr><tr><td>スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール</td></tr><tr><td>ナテグリニド</td></tr><tr><td>α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース</td><td>腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。</td></tr><tr><td>インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン</td><td>インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。</td></tr><tr><td>モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤</td><td>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。</td></tr><tr><td>三環系抗うつ剤 塩酸ノルトリプチリン 等</td><td>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。</td></tr><tr><td>サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド</td><td>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。</td></tr><tr><td>抗腫瘍剤 シクロホスファミド</td><td>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。</td></tr></tbody></table>	薬剤名等	機 序	ビッグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。	スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド 等	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。	スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	ナテグリニド	α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。	インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。	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 塩酸ノルトリプチリン 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	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。
薬剤名等	機 序																					
ビッグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。																					
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド 等	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。																					
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール																						
ナテグリニド																						
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。																					
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。																					
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 塩酸ノルトリプチリン 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	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。																					

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）	
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300	
使 用 上 の 注 意	相互作用		
		薬剤名等	機 序
		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	機序不明
		硫酸グアネチジン	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。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。
		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。
		コハク酸シベンゾリン ジソピラミド 塩酸ピルメノール	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。
		(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤	
		1) 臨床症状	
		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。[「 2. 重要な基本的注意 」の項参照]	
		2) 措置方法	
		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。	
		3) 薬剤名等・機序	
		薬剤名等	機 序
		チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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 酢酸テトラコサクチド	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。
		エビネフリン	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 乾燥甲状腺	
		成長ホルモン ソマトロピン	
		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。
		フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。
		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。
		酢酸ブセレリン	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。

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）	
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300	
使用上の注意	相互作用	(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤	
		1) 臨床症状 血糖降下作用の増強による低血糖症状[「 4. 副作用 」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「 2. 重要な基本的注意 」の項参照]があらわれることがある。	
		2) 措置方法 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。[「 4. 副作用 」の項参照]	
		3) 薬剤名等・機序	
		薬剤名等	機 序
		蛋白同化ステロイド オキシメトロン	機序不明。
		オクトレオチド	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。
		イセチオン酸ペンタミジン	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 塩酸プロプラノロール アテノロール ビンドロール 塩酸セリプロロール 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。		
注 意	国内における長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例296例中33例(11.1%)に48件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪7例(2.4%)、重篤な低血糖2例(0.7%)、注射部位疼痛2例(0.7%)であった。 副作用の発現頻度は比較試験対照薬群と同程度であった。 (承認時)		
	(1) 重大な副作用		
副作用	1)低血糖（0.7%）…低血糖（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）があらわれることがある。 なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、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。 低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。 経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。 低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがある。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。		
	2) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明 ^{注3)} ）…ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。 注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。		

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）		
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300		
使 用 上 の 注 意	副 作 用	(2) その他の副作用		
			頻度不明 ^{注)}	0.1～5%未満
		眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
		注射部位	発赤、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	浮腫、疼痛、そう痒感、硬結
		その他	ナトリウム貯留	
		注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。		
	高齢者への投与	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ので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。		
	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 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、授乳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。		
	小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない。[国内では使用経験がない。【 臨床成績 】の項4.参照]		
	過量投与	(1) 徴候・症状 低血糖が起こることがある。[「 2. 重要な基本的注意 」の項(3)及び「 4. 副作用 」の項参照] (2) 処置 以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「 4. 副作用 」の項参照] 1) ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。 2) ブドウ糖を静脈内投与する。 3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。		

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
販 売 名		ランタス [®] 注カート 300 ランタス [®] 注キット 300
使 用 上 の 注 意	適用上の 注意	(1) 投与時 <u>カートリッジ</u> 1) 本剤は専用のペン型注入器を用いて使用すること。 2) 本剤の使用にあたっては、必ず専用のペン型注入器の取扱説明書を読むこと。 3) 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果 が変化する可能性があるので、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。 4) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、 又は液が変色した場合は使用しないこと。 5) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 6) 1 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。 <u>キット</u> 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。 2) 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。 3) 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。 4) 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。 5) 1 本を複数の患者に使用しないこと。 (2) 投与部位 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 前回の注射場所より 2～3cm 離して注射すること。 (3) 投与経路 静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、 注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。 (4) 保存時 <u>カートリッジ</u> 1) 専用のペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 2) 本剤を専用のペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。 3) 使用開始後は、遮光して室温保存すること。 <u>キット</u> 1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 2) 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。 3) 使用開始後は、遮光して室温保存すること。 (5) 使用開始後の使用期限 使用開始後 4 週間を超えたものは使用しないこと。[使用時の安定性試験に基づく。]
	その他の 注意	インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与するこ とにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
添付文書の作成 及び改訂		
備 考		

一般的名称	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
販 売 名	ランタス [®] 注カート 300 ランタス [®] 注キット 300
会 社 名	アベンティス ファーマ株式会社
承認年月日	承認申請中
再評価年月日	－
再審査年月日	－
規 制 区 分	劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
構 造 式	
規格・単位	3mL（300単位 / 3mL）
禁 忌	1. 低血糖症状を呈している患者 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病 【効能又は効果に関連する使用上の注意】 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
用法・用量	通常、成人では、初期は1日1回4～20単位をペン型注入器を用いて皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。 【用法及び用量に関連する使用上の注意】 (1) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。 (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。 (3) 中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合： 1) 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[【薬物動態】の項参照]を考慮の上慎重に行うこと。 ①1日1回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、中間型又は持続型インスリン製剤の1日投与量と同単位を目安として投与を開始する。 ②1日2回投与の中間型インスリン製剤から本剤への切り替えに関しては、国内では使用経験がない。[【臨床成績】の項3.参照] 2) 中間型インスリン製剤から本剤への切り替え直後に低血糖があらわれたので[【臨床成績】の項1.参照]、中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。 (4) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合： 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[【薬物動態】の項参照]を考慮の上慎重に行うこと。 (5) 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。

表イ-3（3） 同種同効品一覧表

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）																	
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300																	
使用上の注意	慎重投与	(1) インスリン需要の変動が激しい患者 1) 手術、外傷、感染症等の患者 2) 妊婦 [「 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 」の項参照] (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態 1) 重篤な肝又は腎機能障害 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取 5) 激しい筋肉運動 6) 過度のアルコール摂取者 7) 高齢者 [「 5. 高齢者への投与 」の項参照] 8) 「 3. 相互作用 」の(1)、(3)に示す薬剤との併用 (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等） (4) 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。]																	
	重要な基本的注意	(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。 (2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。 (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと重篤な転帰（死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。（「 4. 副作用 」の項参照） (4) 本剤の作用は明らかなピークを示さず、ほぼ 24 時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。[【薬物動態】 の項参照] (5) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。 (6) 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。 (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、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と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。																	
	相互作用	併用注意（併用に注意すること） (1) 血糖降下作用を増強する薬剤 1) 臨床症状 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。[「 4. 副作用 」の項参照] 2) 措置方法 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。[「 4. 副作用 」の項参照] 3) 薬剤名等・機序																	
		<table><tr><th>薬剤名等</th><th>機 序</th></tr><tr><td>ビグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン</td><td>糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。</td></tr><tr><td>スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド 等</td><td rowspan="3">インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。</td></tr><tr><td>スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール</td></tr><tr><td>ナテグリニド</td></tr><tr><td>α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース</td><td>腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。</td></tr><tr><td>インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン</td><td>インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。</td></tr><tr><td>モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤</td><td>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。</td></tr><tr><td>三環系抗うつ剤 塩酸ノルトリプチリン 等</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	機 序	ビグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。	スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド 等	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。	スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	ナテグリニド	α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。	インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。	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 塩酸ノルトリプチリン 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。	
薬剤名等	機 序																		
ビグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。																		
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド 等	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。																		
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール																			
ナテグリニド																			
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。																		
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。																		
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 塩酸ノルトリプチリン 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。																		

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）																																					
販 売 名		ランタス®注カート 300 ランタス®注キット 300																																					
使用上の注意	相互作用	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>機 序</th></tr><tr><td>サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド</td><td>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。</td></tr><tr><td>抗腫瘍剤 シクロホスファミド</td><td>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。</td></tr><tr><td>クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>クロラムフェニコール</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>硫酸グアナネチジン</td><td>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。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。</td></tr><tr><td>サルファ剤</td><td>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。</td></tr><tr><td>コハク酸シベンゾリン ジソピラミド 塩酸ビルメノール</td><td>インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。</td></tr><tr><td>フィブラート系薬剤</td><td>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。</td></tr><tr><td>レセルピン</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	機 序	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	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	機序不明	硫酸グアナネチジン	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。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。	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。	コハク酸シベンゾリン ジソピラミド 塩酸ビルメノール	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。																	
		薬剤名等	機 序																																				
		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	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	機序不明																																				
		硫酸グアナネチジン	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。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。																																				
		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。																																				
		コハク酸シベンゾリン ジソピラミド 塩酸ビルメノール	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。																																				
		(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤																																					
		1) 臨床症状 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。[「 2. 重要な基本的注意 」の項参照]																																					
		2) 措置方法 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。																																					
		3) 薬剤名等・機序																																					
		<table><tr><th>薬剤名等</th><th>機 序</th></tr><tr><td>チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロベンチアジド ループ利尿剤 フロセミド</td><td>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。</td></tr><tr><td>副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン</td><td>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、末梢組織でインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。</td></tr><tr><td>ACTH 酢酸テトラコサクチド</td><td>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。</td></tr><tr><td>エピネフリン</td><td>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。</td></tr><tr><td>グルカゴン</td><td>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。</td></tr><tr><td>甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム 乾燥甲状腺</td><td></td></tr><tr><td>成長ホルモン ソマトロピン</td><td>抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。</td></tr><tr><td>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</td><td>末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。</td></tr><tr><td>経口避妊薬</td><td></td></tr><tr><td>ニコチン酸</td><td>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。</td></tr><tr><td>濃グリセリン</td><td>代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。</td></tr><tr><td>フェニルプロパノールアミン</td><td>交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。</td></tr><tr><td>イソニアジド</td><td>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。</td></tr><tr><td>ダナゾール</td><td>インスリン抵抗性を増強するおそれがある。</td></tr><tr><td>フェニトイン</td><td>インスリン分泌抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>酢酸ブセレリン</td><td>機序不明 耐糖能を悪化させることがある。</td></tr><tr><td>フェノチアジン誘導体</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	機 序	チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロベンチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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 酢酸テトラコサクチド	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。	エピネフリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。	グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム 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。	フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。	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。	酢酸ブセレリン	機序不明 耐糖能を悪化させることがある。	フェノチアジン誘導体	機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。	
		薬剤名等	機 序																																				
		チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロベンチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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 酢酸テトラコサクチド	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。																																				
		エピネフリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。																																				
		グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。																																				
		甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム 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。																																						
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。																																						
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。																																						
酢酸ブセレリン	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。																																						

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）	
販 売 名		ランタス [®] 注カート 300 ランタス [®] 注キット 300	
使 用 上 の 注 意	相 互 作 用	(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤 1) 臨床症状 血糖降下作用の増強による低血糖症状[「 4. 副作用 」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「 2. 重要な基本的注意 」の項参照]があらわれることがある。 2) 措置方法 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。[「 4. 副作用 」の項参照] 3) 薬剤名等・機序	
		薬 剤 名 等	機 序
		蛋白同化ステロイド オキシメトロソ	機序不明。
		オクトレオチド	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。
		イセチオン酸ベンタミジン	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 塩酸プロプラノロール アテノロール ビンドロール 塩酸セリプロロール 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。
	副 作 用	国内における長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例296例中33例(11.1%)に48件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪7例(2.4%)、重篤な低血糖2例(0.7%)、注射部位疼痛2例(0.7%)であった。 副作用の発現頻度は比較試験対照薬群と同程度であった。 （承認時） (1) 重大な副作用 1) 低血糖（0.7%）…低血糖（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）があらわれることがある。 なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、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。 低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。 経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。 低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがある。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。 2) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明 ^(注) ）…ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。 注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。	

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）		
販 売 名		ランタス [®] 注カート 300 ランタス [®] 注キット 300		
使用上の注意	副作用	(2) その他の副作用		
			頻度不明 ^{注)}	0.1～5%未満
		眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
		注射部位	発赤、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	浮腫、疼痛、そう痒感、硬結
		その他	ナトリウム貯留	
	注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。			
	高齢者への投与	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ので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。		
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 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、授乳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。			
小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない。[国内では使用経験がない。【臨床成績】の項 4. 参照]			
過量投与	(1) 徴候・症状 低血糖が起こることがある。[「 2. 重要な基本的注意 」の項(3)及び「 4. 副作用 」の項参照] (2) 処置 以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「 4. 副作用 」の項参照] 1) ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。 2) ブドウ糖を静脈内投与する。 3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。			

一般的名称		インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
販 売 名		ランタス [®] 注カート 300 ランタス [®] 注キット 300
使 用 上 の 注 意	適用上の 注意	(1) 投与時 <u>カートリッジ</u> 1) 本剤は専用のペン型注入器を用いて使用すること。 2) 本剤の使用にあたっては、必ず専用のペン型注入器の取扱説明書を読むこと。 3) 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果 が変化する可能性があるので、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。 4) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、 又は液が変色した場合は使用しないこと。 5) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 6) 1 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。 <u>キット</u> 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。 2) 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。 3) 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。 4) 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。 5) 1 本を複数の患者に使用しないこと。 (2) 投与部位 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 前回の注射場所より 2～3cm 離して注射すること。 (3) 投与経路 静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、 注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。 (4) 保存時 <u>カートリッジ</u> 1) 専用のペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 2) 本剤を専用のペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。 3) 使用開始後は、遮光して室温保存すること。 <u>キット</u> 1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 2) 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。 3) 使用開始後は、遮光して室温保存すること。 (5) 使用開始後の使用期限 使用開始後 4 週間を超えたものは使用しないこと。[使用時の安定性試験に基づく。]
	その他の 注意	インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与するこ とにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
添付文書の作成 及び改訂		
備 考		

引用文献

- 1) 糖尿病実態調査の概要（速報分），糖尿病 41, 325 (1998)
- 2) Gordon C. Weir et al., ジョスリン糖尿病学, 医学書院 (1995)
- 3) Pyorala K. et al., Diabetes 43, 960 (1994)
- 4) The diabetes control and complication trial research group Maryland et al., N. Engl. J. Med. 329, 977 (1993)
- 5) Ohkubo K. et al., Diabetes Res. Clin. Pract. 28, 103 (1995)
- 6) Agramonte RF et al., Diab Nutr Metab 4, 267 (1991)
- 7) Richter B. et al., Diabetes Care 16 (Suppl.3), 90 (1993)
- 8) Faber O. et al., Diabetes Care 7, 188 (1984)
- 9) Service FJ. et al., Diabetes Care 9, 120 (1986)
- 10) 難波光義, 糖尿病 UP-DATE 16, 医歯薬出版株式会社, 90 (2000)