

ランタスXR注ソロスター に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものです。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

トジェオ注ソロスター

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 10

目 次

| | |
|---------------------------|---|
| 略号と用語の定義 | 4 |
| 1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 | 5 |
| 1.1 序文 | 5 |
| 1.2 開発の経緯 | 6 |
| 1.2.1 非臨床試験 | 6 |
| 1.2.2 臨床試験 | 6 |
| 1.2.2.1 主な臨床試験結果の概略 | 7 |
| 1.2.3 開発の経緯図 | 9 |
| 1.3 申請効能・効果、用法・用量 | 9 |

目 次

| | |
|-----------------------------------|----|
| 図 1 - 臨床データパッケージ | 7 |
| 図 2 - HOE901-U300 に係る開発の経緯図 | 10 |

略号と用語の定義

| | |
|--------|--|
| CGM: | continuous glucose monitoring／持続血糖モニタリング |
| GIR: | glucose infusion rate／グルコース注入率 |
| HbA1c: | glycated hemoglobin A1c／ヘモグロビン A1c |
| TEAE: | treatment-emergent adverse event |

1.2 開発の経緯

1.2.1 非臨床試験

本剤（治験成分記号：HOE901-U300）の原薬は既承認品目であるランタスと同じインスリングルゲンであり、非臨床プロファイルは、初回製造販売承認申請時に実施した非臨床試験結果により確認されている。また、臨床での安全性に関する経験も豊富にあることから、HOE901-U300 を用いた追加の非臨床試験としては、XXXXXXXXXXを実施した。

XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX。XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX。XXXXXXXXXX。

1.2.2 臨床試験

HOE901-U300 は世界同時開発を行っている品目であり、これまでに 13 試験（第 I 相試験 6 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 6 試験）を実施した。このうち、第 III 相試験 2 試験（1 型糖尿病患者対象の EFC12456 試験及び 2 型糖尿病患者対象の EFC12347 試験）は日本人患者を含む国際共同治験であり、第 I 相試験 2 試験（1 型糖尿病患者対象の PKD12270 試験及び PDY12335 試験）、第 III 相試験 2 試験（1 型糖尿病患者対象の EFC12449 試験及び 2 型糖尿病患者対象の EFC12512 試験）は日本のみで実施した試験である。

すべての第 III 相試験において、主要投与期間（6 ヶ月）後に、安全性確認のための継続投与期間（6 ヶ月）を設けた（2014 年 5 月 30 日時点で進行中）。本臨床データパッケージには、第 III 相試験の主要投与期間（6 ヶ月）における結果を含め、EFC12449 試験及び EFC12512 試験の持続血糖モニタリング (CGM) サブスタディ並びに EFC11628 試験及び EFC11629 試験の投与時間サブスタディも含めた。

これらの臨床試験の結果から、HOE901-U300 の投与により、良好な血糖コントロールが得られ、かつ低血糖のリスクが低く体重変化（増加）が少ないと考えられた。

本医薬品製造販売承認申請における臨床データパッケージを [図 1](#) に示す。

図 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 |
| | PKD12270 : 1型糖尿病患者、グルコースクランプ試験 | PKD10086 : 健康被験者、グルコースクランプ生物学的同等性試験 PKD11627 : 1型糖尿病患者、グルコースクランプ試験 |
| | 反復投与試験 | 反復投与試験 |
| | PDY12335 : 1型糖尿病患者、持続血糖モニタリング試験 | TDR11626 : 1型糖尿病患者、グルコースクランプ試験 PKD13560 : 1型糖尿病患者、グルコースクランプ生物学的同等性試験 (██████カートリッジ) |
| 第 II 相試験 | | PDY12777 : 1型糖尿病患者、持続血糖モニタリング試験 |
| | | |
| 第 III 相試験 | EFC12449 : 1型糖尿病患者、第III相実薬対照試験、Basal-Bolus療法、主要投与期間 (6ヵ月) 及び持続血糖モニタリングサブスタディ | |
| | EFC12456 : 1型糖尿病患者、第III相実薬対照試験、Basal-Bolus療法、主要投与期間 (6ヵ月) | |
| | EFC12512 : 2型糖尿病患者、第III相実薬対照試験、経口血糖降下薬との併用、主要投与期間 (6ヵ月) 及び持続血糖モニタリングサブスタディ | EFC11628 : 2型糖尿病患者、第III相実薬対照試験、Basal-Bolus療法、主要投与期間 (6ヵ月) 及び投与時間サブスタディ |
| | | EFC11629 : 2型糖尿病患者、第III相実薬対照試験、経口血糖降下薬との併用、主要投与期間 (6ヵ月) 及び投与時間サブスタディ |
| | EFC12347 : 2型糖尿病患者、第III相実薬対照試験、インスリン以外の血糖降下薬併用、主要投与期間 (6ヵ月) | |
| | 評価資料 | |
| | 参考資料 | |

1.2.2.1 主な臨床試験結果の概略

1.2.2.1.1 第 I 相試験

PKD12270 試験、PKD11627 試験において、日本人及び欧米人 1 型糖尿病患者における正常血糖クランプ法を用いた HOE901-U300 及びランタスの比較検討を行った (ランダム化、二重盲検、クロスオーバー、単回投与試験)。また、TDR11626 試験において、欧米人 1 型糖尿病患者における HOE901-U300 の 8 日間反復投与時の安全性及び忍容性、並びに正常血糖クランプ法を用いた薬物動態及び薬力学特性のランタスとの比較検討を行った (ランダム化、2 並行群、クロスオーバー、二重盲検試験)。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 HOE901-U300

いずれの試験においても、血清中濃度及び GIR の推移がランタスに比べてより平坦であったことから、HOE901-U300 では血糖降下作用がより緩やかに発現し、投与後 24 時間以降も持続することが示唆された。

PDY12335 試験において、日本人 1 型糖尿病患者における HOE901-U300 反復投与時の 24 時間血糖プロフィールを探索的にランタスと比較検討した（ランダム化、非盲検、クロスオーバー）。平均 CGM プロファイルは、HOE901-U300 群とランタス群の間で同様の経時的変動を示した。血糖変動に関するパラメーターは、HOE901-U300 群においてランタス群よりもわずかに低値を示したが、有意な差は認められなかった。夜投与の HOE901-U300 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。

1.2.2.1.2 第Ⅲ相試験

EFC12449 試験において、日本人 1 型糖尿病患者を対象に、HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較検討した（ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験）。また、EFC12512 試験において、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、経口血糖降下薬併用時の HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較検討した（ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験）。

国際共同治験としては、EFC12456 試験において、1 型糖尿病患者を対象に、朝又は夜投与時の HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較検討した（ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験）。また、EFC12347 試験において、インスリン以外の血糖降下薬によって十分な血糖コントロールが得られないインスリン未治療の 2 型糖尿病患者を対象に、HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較検討した（ランダム化、非盲検、並行群間比較、多施設共同試験）。

すべての試験において、主要評価項目であるベースラインから投与後 6 ヶ月時までの HbA1c の変化量は両投与群で同程度であり、HOE901-U300 群のランタス群に対する非劣性が示された。有効性に関する副次評価項目についても、両投与群でおおむね同程度であった。

基礎インスリン投与量については、いずれの試験においても、投与後 6 ヶ月時にはランタス群と比較し、HOE901-U300 群において、より増加する傾向が認められた。

低血糖症の発現率は、HOE901-U300 群はランタス群と比べて一貫して低いか同程度であり、低血糖のリスクが低いことが示唆された。特に夜間において、HOE901-U300 群の顕著なリスク低下が確認された。

TEAE 及び重篤な TEAE の発現率は、いずれの試験においても、HOE901-U300 群とランタス群で同程度であり、TEAE の種類も同様であった。HOE901-U300 として投与されたインスリン グランギンは、ランタスと同様に抗インスリン抗体反応を誘発したが、安全性評価項目において抗インスリン抗体の影響は両投与群で同程度であった。臨床検査及びバイタルサインについても両投与群で同様であった。体重の変化は、HOE901-U300 群の方がランタス群に比べ少ない又は同程度であった。

主要投与期間（6 ヶ月）において HOE901-U300 の忍容性は良好であり、安全性プロフィールはランタスと同程度であった。HOE901-U300 に関する特定の安全性に対する懸念は認められなかった。

1.2.3 開発の経緯図

本医薬品製造販売承認申請に係る、品質、非臨床及び臨床の開発の経緯図を図2に示す。

1.3 申請効能・効果、用法・用量

これまでに得られた本剤に関する成績から、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者に対する有用性が確認されたことから、以下の効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

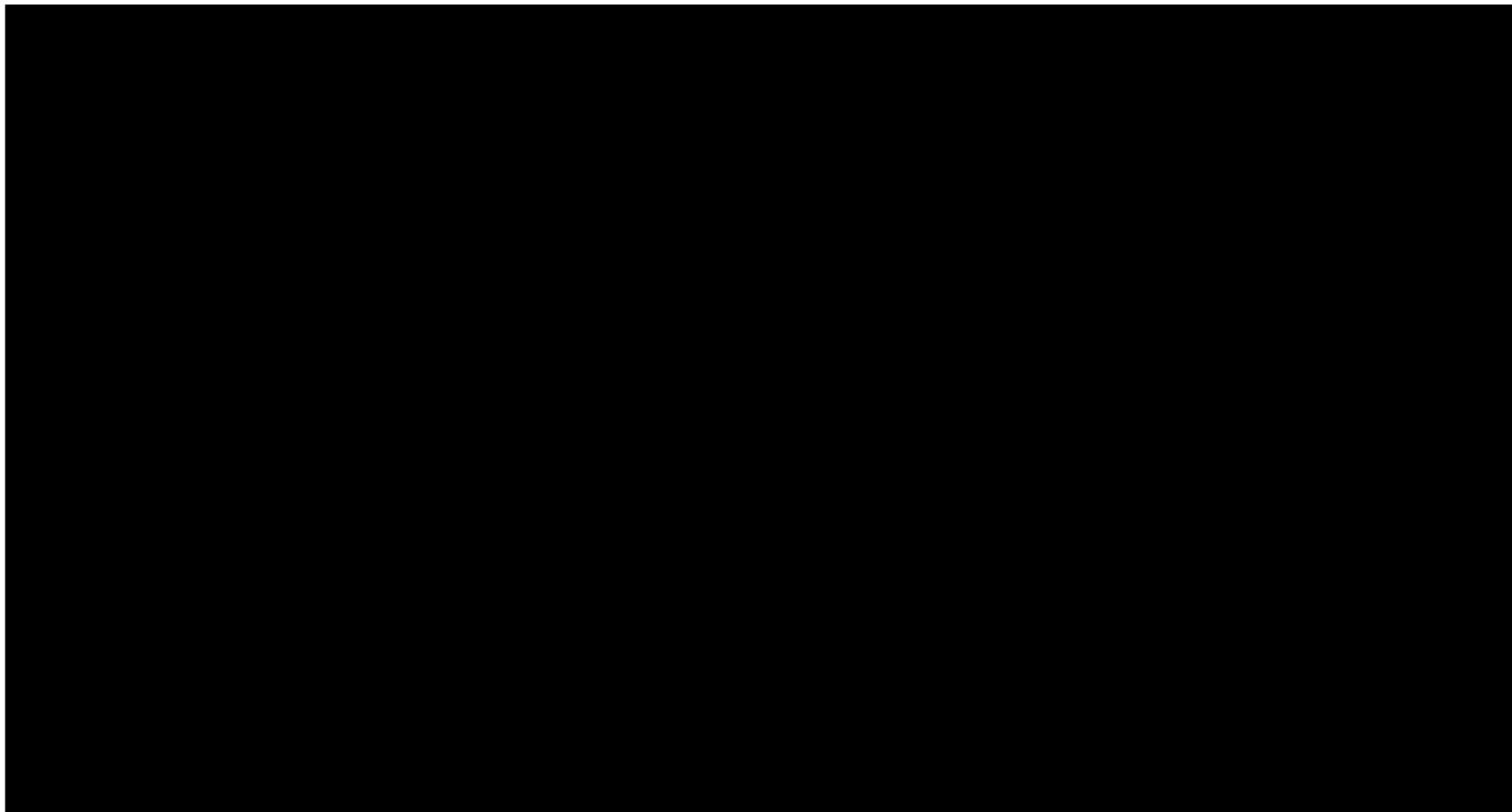
【用法及び用量】

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。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
HOE901-U300

図 2 - HOE901-U300に係る開発の経緯図



..... 海外実施試験 ——— 国内実施試験 - - - 国際共同試験



サノフィ株式会社

ランタス XR 注ソロスター

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 3

目 次

| | | |
|---|-----------------------|---|
| 1 | 外国での承認（許可）及び使用状況..... | 3 |
|---|-----------------------|---|

1 外国での承認（許可）及び使用状況

HOE901-U300（以下、本剤）は、欧州及び米国において20■年■月に承認申請し、20■年■月現在審査中である。2015年5月現在、米国及び欧州で承認されている。

本剤の企業中核データシートを以下に添付する。



INSULIN GLARGINE
HOE901-U300

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

[REDACTED]



サノフィ株式会社

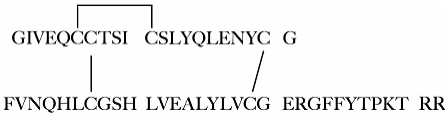

ランタス XR 注ソロスター

1.7 同種同効品一覧

Date: —

Total number of pages: 32

同種同効品一覧表 (1)

| | | |
|-------------------|---|---|
| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| 会社名 | サノフィ株式会社 | サノフィ株式会社 |
| 承認年月日 | — | 2008年1月 |
| 再評価年月 再審査年月 | — — | — — |
| 規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品 | 劇薬、処方箋医薬品 |
| 構造式 |  |  |
| 剤形・含量 | 注射剤 インスリン グラルギン (遺伝子組換え) 450 単位/1.5 mL | 注射剤 インスリン グラルギン (遺伝子組換え) 300 単位/3 mL |
| 効能又は効果 | インスリン療法が適応となる糖尿病 | 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 | <p>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。</p> <p>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、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。</p> | <p>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。</p> <p>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、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。</p> |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
|-------------------|---|--|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| 用法及び用量 | <p>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。</p> <p>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。</p> | <p>通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。</p> <p>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。</p> |
| 用法及び用量に関連する使用上の注意 | <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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【薬物動態】の項参照を考慮の上慎重に行うこと。[「2. 重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>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。</p> | <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。 ① 1日1回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、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。</p> |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
|------------------------------------|--|--|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| <p>用法及び用量 に関連する使 用上の注意</p> | <p>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：</p> <p>①1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。</p> <p>②1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。</p> <p>3) 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。</p> <p>(4) 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：</p> <p>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。</p> <p>(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。</p> | <p>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]</p> <p>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。</p> <p>(4) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合：</p> <p>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。</p> <p>(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。</p> |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
|--------|--|--|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| 禁忌 | 1. 低血糖症状を呈している患者 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 | 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 |
| 使用上の注意 | 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (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) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用 [「3. 相互作用」の項参照] (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。] | 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (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) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用 [「3. 相互作用」の項参照] (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。] |

同種同効品一覧表 (1)

| | | |
|--------|---|--|
| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| 使用上の注意 | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。さらに、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。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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が続くと重篤な転帰（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】</p> <p>(5) 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を起こすことがあるので、基礎インスリン製剤の減量の必要性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。併用している糖尿病用薬の投与量の調整が必要となることがあるので注意すること。【【臨床成績】の項参照】</p> | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。さらに、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。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。</p> <p>(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。</p> <p>(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が続くと重篤な転帰（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】</p> <p>(4) 本剤の作用は皮下に注射することにより、明らかなピークを示さず、ほぼ 24 時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。【【薬物動態】及び【薬効薬理】の項参照】</p> |

同種同効品一覧表 (1)

| | | |
|--------|--|---|
| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| 使用上の注意 | <p>(6) インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤及び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。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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。</p> <p>(9) 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。</p> | <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--|----------------------|-----------|---------|---|---|---------------|---------------------|--|---------------------------------|--------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------|--|---|---|--|--|------|-----------|---------|---|---|---------------|---------------------|--|---------------------------------|--------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------|--|---|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | | | ランタス注ソロスター | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | <p>3. 相互作用</p> <table border="1" data-bbox="288 499 834 1899"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 499 475 562">薬剤名等</th> <th data-bbox="475 499 635 562">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="635 499 834 562">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 562 475 1234"> 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 </td> <td data-bbox="475 562 635 1234"> 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。 [「4. 副作用」の項参照] </td> <td data-bbox="635 562 834 1234"> 血糖降下作用が増強される。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1234 475 1406"> モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 </td> <td data-bbox="475 1234 635 1406"></td> <td data-bbox="635 1234 834 1406"> 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 data-bbox="288 1406 475 1608"> 三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等 </td> <td data-bbox="475 1406 635 1608"></td> <td data-bbox="635 1406 834 1608"> 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 data-bbox="288 1608 475 1899"> サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド </td> <td data-bbox="475 1608 635 1899"></td> <td data-bbox="635 1608 834 1899"> 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> </tbody> </table> | | | 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。 [「4. 副作用」の項参照] | 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。 | <p>3. 相互作用</p> <table border="1" data-bbox="876 499 1422 1899"> <thead> <tr> <th data-bbox="876 499 1062 562">薬剤名等</th> <th data-bbox="1062 499 1222 562">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1222 499 1422 562">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="876 562 1062 1234"> 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 </td> <td data-bbox="1062 562 1222 1234"> 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。 [「4. 副作用」の項参照] </td> <td data-bbox="1222 562 1422 1234"> 血糖降下作用が増強される。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="876 1234 1062 1406"> モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 </td> <td data-bbox="1062 1234 1222 1406"></td> <td data-bbox="1222 1234 1422 1406"> 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 data-bbox="876 1406 1062 1608"> 三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等 </td> <td data-bbox="1062 1406 1222 1608"></td> <td data-bbox="1222 1406 1422 1608"> 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 data-bbox="876 1608 1062 1899"> サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド </td> <td data-bbox="1062 1608 1222 1899"></td> <td data-bbox="1222 1608 1422 1899"> 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> </tbody> </table> | | | 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。 [「4. 副作用」の項参照] | 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。 |
| 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。 [「4. 副作用」の項参照] | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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。 [「4. 副作用」の項参照] | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | |
|--------|-----------------------------------|---|---|-----------------------------------|---|---|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | | | ランタス注ソロスター | | |
| 使用上の注意 | | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| | 抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物 | | 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。 | 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 | | | 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。 | 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。 | 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。 | 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。 | 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。 | |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | |
|--------|---|--|---|---|--|---|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | | | ランタス注ソロスター | | |
| 使用上の注意 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 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。 [「2. 重要な基本的注意」の項参照] | 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。 | 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。 [「2. 重要な基本的注意」の項参照] | 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 トリアムシロン | 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。 | 副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシロン | 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。 |
| | 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。 | 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。 |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | |
|--------|-------------------------------------|-----------|---|-------------------------------------|-----------|---|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | | | ランタス注ソロスター | | |
| 使用上の注意 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| | 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。 | 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。 | 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 | | | 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。 | 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。 | 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 | | | 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。 | 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。 | 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。 | 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。 |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | |
|---------------|------------------------------------|---|---|------------------------------------|---|---|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | | | ランタス注ソロスター | | |
| 使用上の注意 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| | ダナゾール | | インスリン抵抗性を増強するおそれがある。 | 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。 | 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。 | 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。 | 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。 |
| | 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〔「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。 | 機序不明 | 蛋白同化ステロイド メスタノロン | 血糖降下作用の増強による低血糖症状〔「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。 | 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。 | 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。 |
| ペントミジンイセチオン酸塩 | 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起すことがある。 | ペントミジンイセチオン酸塩 | 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起すことがある。 | |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | |
|--------|--|-----------|---|--|-----------|---|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | | | ランタス注ソロスター | | |
| 使用上の注意 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| | β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩 等 | | アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。 | β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩 等 | | 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。 | 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。 | 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。 |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
|--------|---|--|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| 使用上の注意 | <p>4. 副作用</p> <p>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)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖 (2.1%) …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。</p> <p>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うまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。</p> | <p>4. 副作用</p> <p>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)</p> <p>使用成績調査及び特定使用成績調査 (経口血糖降下薬との併用、成人 1 型糖尿病、長期使用、小児 1 型糖尿病) において、安全性解析対象総症例 6,135 例中 160 例 (2.6%) に 180 件の副作用が認められた。主な副作用は、低血糖症 84 例 (1.4%)、体重増加 30 例 (0.5%) 等であった。</p> <p>そのうち小児 1 型糖尿病 (16 歳未満) に対する特定使用成績調査¹⁾ では、24 週間の観察期間において安全性解析対象症例 73 例中 5 例 (6.8%) に 5 件の副作用が認められた。副作用の内訳は低血糖症 3 例 (4.1%)、無力症及び血中ブドウ糖増加が各 1 例 (1.4%) であった。(再審査終了時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>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うまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。</p> |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
|---------------|---|---|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| <p>使用上の注意</p> | <p>(1) 重大な副作用 (つづき)</p> <p>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、ボグリボース等) 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2) ショック、アナフィラキシー (頻度不明^{注)}) …ショック、アナフィラキシー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。</p> | <p>(1) 重大な副作用 (つづき)</p> <p>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、ボグリボース等) 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2) ショック、アナフィラキシー (頻度不明^{注)}) …ショック、アナフィラキシー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。</p> <p>注) 海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。</p> |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | |
|--------|---|---|---|--|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | | ランタス注ソロスター | |
| 使用上の注意 | (2) その他の副作用 | | (2) その他の副作用 | |
| | | 頻度不明 ^{注)} | 1%未満 | |
| | 過敏症 | 蕁麻疹、発疹、 そう痒感 | 全身性そう痒症 | |
| | 肝臓 | 肝機能異常 (AST(GOT)、 ALT(GPT)の上昇等) | 脂肪肝 | |
| | 精神神経系 | | 不眠症、感覚鈍麻 | |
| | 眼 | 糖尿病網膜症の顕在化又は憎悪 | 硝子体出血 | |
| | 注射部位 | 発赤、蕁麻疹、 炎症、疼痛、そう痒感、浮腫、 硬結、リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等) | 注射部位反応、 腫脹、出血 | |
| | その他 | ナトリウム貯留、浮腫 | | |
| | 注) 本剤の海外で認められている副作用、又はインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤で認められている副作用のため頻度不明。 | | 注) 自発報告を含む副作用のため頻度不明。 発現頻度は、承認時までの臨床試験、使用成績調査及び特定使用成績調査の結果を合わせて算出した。 | |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
|--------|--|--|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| 使用上の注意 | <p>5. 高齢者の投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、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。</p> | <p>5. 高齢者の投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、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。</p> |
| | <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。</p> <p>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増加しやすいので、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。</p> | <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。</p> <p>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増加しやすいので、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。</p> |
| | <p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p> | <p>7. 小児等への投与</p> <p>成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。[「4. 副作用」の項及び【臨床成績】の項 4. 参照]</p> |
| | <p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状</p> <p>低血糖が起こることがある。[「2. 重要な基本的注意」の項(4)及び「4. 副作用」の項参照]</p> <p>(2) 処置</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>2) ブドウ糖を静脈内投与する。</p> <p>3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。</p> | <p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状</p> <p>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]</p> <p>(2) 処置</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>2) ブドウ糖を静脈内投与する。</p> <p>3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。</p> |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
|--------|---|---|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| 使用上の注意 | <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与時</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。]</p> <p>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わる可能性があるため、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>7) 1 本を複数の患者に使用しないこと。</p> <p>8) 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。]</p> | <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与時</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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わる可能性があるため、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>6) 1 本を複数の患者に使用しないこと。</p> |

同種同効品一覧表 (1)

| 一般的名称 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) |
|-----------|--|---|
| 販売名 | ランタス XR 注ソロスター | ランタス注ソロスター |
| 使用上の注意 | <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 保存時 1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 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。</p> <p>(5) 使用開始後の使用期限 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。]</p> <p>10. その他の注意 (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、低血糖が起りやすいとの報告がある。 (2) インスリン製剤とピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。</p> | <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 保存時 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。</p> <p>(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。]</p> <p>10. その他の注意 (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。 (2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。</p> |
| 添付文書の作成年月 | — | 2015年2月改訂 (第8版) |
| 備考 | | 対照薬 |

同種同効品一覧表 (2)

| | | |
|------------------|---|---|
| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテミル (遺伝子組換え) |
| 販売名 | トリーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット |
| 会社名 | ノボノルディスクファーマ株式会社 | ノボノルディスクファーマ株式会社 |
| 承認年月日 | 2012年9月 | レベミル注フレックスペン 2011年9月 レベミル注イノレット 2011年9月 |
| 再評価年月 再審査年月 | — — | — — |
| 規制区分 | 劇薬、処方せん医薬品 | 劇薬、処方せん医薬品 |
| 構造式 | | |
| 剤形・含量 | 注射剤 インスリン デグルデク (遺伝子組換え) 300 単位/3 mL | 注射剤 インスリン デテミル (遺伝子組換え) 300 単位/3mL |
| 効能・効果 | インスリン療法が適応となる糖尿病 | 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、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。 | 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、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単位を皮下注射する。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適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、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。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 | 通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、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。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 |

同種同効品一覧表(2)

| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテミル (遺伝子組換え) |
|-------------------------|--|--|
| 販売名 | トレスリーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット |
| <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> | <p>(1) 適用にあたっては、本剤の作用持続時間や患者の病状に留意し、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。</p> <p>(2) 毎日一定の時刻に投与させること(「2. 重要な基本的注意」の項(2)参照)。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、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。</p> <p>1) Basal インスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus 療法による治療及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合、目安として、前治療で使用していた Basal インスリンと同じ単位数から投与を開始し、その後調整すること。</p> <p>2) Basal-Bolus 療法による治療において、1日2回投与の Basal インスリン製剤から本剤に切り替える場合、患者の状態に応じて用量を決定すること。それぞれの患者の血糖コントロールに基づき減量が必要な場合もある。</p> <p>(5) インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、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。</p> <p>(6) 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。</p> <p>併用する超速効型、速効型インスリン又は他の糖尿病用薬の用量や投与スケジュールの調整が必要となることもある。</p> | <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、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。小児への投与にあたっても同様とすること。</p> <p>1) 国内の臨床試験では、中間型インスリン製剤から本剤に変更する際、前治療の70%用量より開始したが、試験終了時の用量は前治療と同様であった(【臨床成績】の項参照)。</p> <p>2) 他の持効型インスリン製剤から本剤へ切り替えた国内での使用経験はない。</p> <p>3) 投与回数及び投与時期は、原則として前治療と同じ用法で切り替えること。</p> <p>4) 本剤への変更により本剤及び併用している超速効型又は速効型インスリン製剤の用量の調整が必要になることがある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ月間必要になることがある。</p> <p>(4) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合:</p> <p>1) 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。</p> <p>2) 経口血糖降下剤と併用する場合は、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もある。</p> |

同種同効品一覧表(2)

| | | |
|--------|--|--|
| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテムル (遺伝子組換え) |
| 販売名 | トレシーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット |
| 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 | 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 |
| 使用上の注意 | <p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) インスリン需要の変動の激しい患者</p> <p>1) 手術、外傷、感染症等の患者</p> <p>2) 妊婦 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態</p> <p>1) 重篤な肝又は腎機能障害</p> <p>2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害</p> <p>4) 飢餓状態、不規則な食事摂取</p> <p>5) 激しい筋肉運動</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者</p> <p>7) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)</p> <p>8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用 (「3. 相互作用」の項参照)</p> <p>(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)</p> | <p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) インスリン需要の変動が激しい患者</p> <p>1) 手術、外傷、感染症等の患者</p> <p>2) 妊婦 (「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態</p> <p>1) 重篤な肝又は腎機能障害</p> <p>2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害</p> <p>4) 飢餓状態、不規則な食事摂取</p> <p>5) 激しい筋肉運動</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者</p> <p>7) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)</p> <p>8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用 (「3. 相互作用」の項参照)</p> <p>(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)</p> |

同種同効品一覧表(2)

| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテムル (遺伝子組換え) |
|--------|---|--|
| 販売名 | トレスリーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット |
| 使用上の注意 | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。本剤の皮下からの吸収は、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。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。</p> <p>(2) 投与を忘れた場合には、本剤の作用持続時間等の特徴から、気づいた時点で直ちに投与できるが、次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の時刻に投与するよう指導すること(【臨床成績】の項3参照)。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。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)。</p> <p>(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。</p> | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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、投与部位、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。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(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。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)。</p> <p>(4) 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。</p> |

同種同効品一覧表(2)

| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテミル (遺伝子組換え) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|-----------|---------|--|--|---------------|---------------------|--|---------------------------------|-----------------------------|--|----------------------------------|---|------|-----------|---------|--|--|---------------|---------------------|--|---------------------------------|-----------------------------|--|----------------------------------|
| 販売名 | トレシーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | <p>2. 重要な基本的注意 (つづき)</p> <p>(6) 他のインスリン製剤で肝機能障害があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(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。</p> <p>(8) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型及び超速効型インスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。</p> | <p>2. 重要な基本的注意 (つづき)</p> <p>(5) 肝機能障害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はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(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。</p> <p>(7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型及び超速効型インスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>3. 相互作用</p> <p>[併用注意] 併用に注意すること</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 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 等</td> <td>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 (「4. 副作用」の項参照)。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤</td> <td></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 ノルトリプチリン塩酸塩 等</td> <td></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> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 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 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 (「4. 副作用」の項参照)。 | 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。 | <p>3. 相互作用</p> <p>[併用注意] 併用に注意すること</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 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 等</td> <td>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 (「4. 副作用」の項参照)。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤</td> <td></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 ノルトリプチリン塩酸塩 等</td> <td></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> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 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 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 (「4. 副作用」の項参照)。 | 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。 |
| | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 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 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 (「4. 副作用」の項参照)。 | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 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 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 (「4. 副作用」の項参照)。 | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

同種同効品一覧表(2)

| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテムル (遺伝子組換え) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|-----------|-----------------------------|-----------------------------|---|---|----------------------|--|--|--|---|---|---------------------------|------|------------|------------|------|----------|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------|---|---|
| 販売名 | トレシーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | 3. 相互作用 (つづき) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | [併用注意] 併用に注意すること | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド</td> <td></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水和物</td> <td></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>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</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系薬剤 ワルファリン カリウム</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>クロラムフェニコール</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>ベザフィブラート</td> <td></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>サルファ剤</td> <td></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> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド | | 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。 | 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 | | 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。 | 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 | ベザフィブラート | | 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。 | 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。 |
| | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド | | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 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 | | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ベザフィブラート | | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド</td> <td></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水和物</td> <td></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>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</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系薬剤 ワルファリン カリウム</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>クロラムフェニコール</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>ベザフィブラート</td> <td></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>サルファ剤</td> <td></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> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド | | 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。 | 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 | | 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。 | 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 | ベザフィブラート | | 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。 | 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。 | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド | | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ベザフィブラート | | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

同種同効品一覧表(2)

| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテミル (遺伝子組換え) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|------|-----------|---------|---|--|-----------------------|---|--|--|--------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------|--|---|--------|--|---|-------|--|---------------------------------|
| 販売名 | トレシーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | <p>3. 相互作用 (つづき)</p> <p>[併用注意] 併用に注意すること</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td></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>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</td> <td>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)。</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 トリアムシロン</td> <td>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。</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>ACTH テトラコサク チド酢酸塩</td> <td></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>アドレナリン</td> <td></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></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> </tbody> </table> | | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | シベンゾリンコ ハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩 酸塩水和物 | | インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。 | 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 | 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)。 | 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 トリアムシロン | 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。 | 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。 |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シベンゾリンコ ハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩 酸塩水和物 | | インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | 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)。 | 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 トリアムシロン | 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | <p>3. 相互作用 (つづき)</p> <p>[併用注意] 併用に注意すること</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td></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>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</td> <td>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)。</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 トリアムシロン</td> <td>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。</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>ACTH テトラコサク チド酢酸塩</td> <td></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>アドレナリン</td> <td></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></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> </tbody> </table> | | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | シベンゾリンコ ハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩 酸塩水和物 | | インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。 | 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 | 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)。 | 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 トリアムシロン | 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。 | 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。 |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シベンゾリンコ ハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩 酸塩水和物 | | インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | 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)。 | 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 トリアムシロン | 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

同種同効品一覧表(2)

| | | | |
|---|---|----------------------------------|----------------------------------|
| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテミル (遺伝子組換え) | |
| 販売名 | トレシーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット | |
| 使用上の注意 | 3. 相互作用 (つづき) [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 |
| | 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 | | 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。 |
| | 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。 | |
| | 3. 相互作用 (つづき) [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 | |
| 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 | | 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。 | |
| 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。 | |

同種同効品一覧表(2)

| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテミル (遺伝子組換え) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|-----------|---------|---------------------|---|------|--|---|---|------|-----------|---------|---------------------|---|------|--|---|
| 販売名 | トレスリーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | 3. 相互作用 (つづき) [併用注意] 併用に注意すること | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 蛋白同化ステロイド メスタノロン </td> <td rowspan="2"> 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。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。 </td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td> ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩 </td> <td> 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。 </td> </tr> </tbody> </table> | 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(「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。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 ランレオチド酢酸塩 | 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。 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 蛋白同化ステロイド メスタノロン </td> <td rowspan="2"> 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。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。 </td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td> ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩 </td> <td> 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。 </td> </tr> </tbody> </table> | 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(「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。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 ランレオチド酢酸塩 | 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。 |
| | 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(「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。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 ランレオチド酢酸塩 | | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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(「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。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 ランレオチド酢酸塩 | | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. 副作用 日本人が参加した長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例 640 例中 102 例 (15.9%) に 170 件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。当該試験に参加した日本人症例 267 例においては、43 例 (16.1%) に 61 件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。全集団における主な副作用は、重篤な低血糖 19 例 (3.0%)、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪 13 例 (2.0%) 及び体重増加 11 例 (1.7%) であった (承認時)。 | 4. 副作用 国内で実施した臨床試験において、総症例 498 例中、本剤との関連性が疑われる副作用 (臨床検査値異常を含む) が 43 例 66 件 (発現症例率 8.6%) 認められた。このうち主なものは注射部位反応 12 例 13 件 (発現症例率 2.4%)、重篤な低血糖 3 例 3 件 (発現症例率 0.6%) であった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

同種同効品一覧表(2)

| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテミル (遺伝子組換え) |
|--------|--|---|
| 販売名 | トレスリーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット |
| 使用上の注意 | <p>4. 副作用 (つづき)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖：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。</p> <p>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。</p> <p>低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。</p> <p>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。</p> <p>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ので、経過観察を継続して行うことが必要である。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。</p> <p>2) アナフィラキシーショック（頻度不明）：アナフィラキシーショック（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等）を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> | <p>4. 副作用 (つづき)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 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。</p> <p>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。</p> <p>低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。</p> <p>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。</p> <p>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ので、経過観察を継続して行うことが必要である。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。</p> <p>2) アナフィラキシーショック（0.2%）（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等）、血管神経性浮腫（頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。</p> |

同種同効品一覧表(2)

| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテミル (遺伝子組換え) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|---|---|---------|--|------|----------|-------|--------------------|--|-------|--|--------|---|--|--------------------|------|---------------------------------|---|--|--|---------|--|------|----------|-------|---------------|---------|-----|--|--|-------|------------------------|--|---|------|--------------------|------|--|--|-------|--|----------------------------|
| 販売名 | トレシーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | <p>4. 副作用 (つづき) (2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>頻度不明</th> <th>0.5~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過 敏 症</td> <td>アレルギー、蕁麻疹、 そう痒感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神 経 系</td> <td></td> <td>頭痛、めまい</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>糖尿病網膜症の 顕在化又は増悪</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚 等)</td> <td>注射部位反応^(注) (疼痛、血腫、結 節、熱感等)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。</p> | | 副作用発現頻度 | | 頻度不明 | 0.5~5%未満 | 過 敏 症 | アレルギー、蕁麻疹、 そう痒感 | | 神 経 系 | | 頭痛、めまい | 眼 | | 糖尿病網膜症の 顕在化又は増悪 | 注射部位 | リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚 等) | 注射部位反応 ^(注) (疼痛、血腫、結 節、熱感等) | <p>4. 副作用 (つづき) (2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>頻度不明</th> <th>0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過 敏 症</td> <td>アレルギー、蕁 麻疹</td> <td>発疹、そう痒感</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td></td> <td>肝機能障害、ALT(GPT)上 昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇</td> </tr> <tr> <td>神 経 系</td> <td>治療後神経障 害(主に有痛 性)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>屈折異常</td> <td>糖尿病網膜症の顕在化又 は増悪</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td>リポディストロフィー(皮 下脂肪の萎縮・肥厚等)、 注射部位反応^(注)(疼痛、発 赤、腫脹、硬結、発疹、 そう痒感等)</td> </tr> <tr> <td>そ の 他</td> <td></td> <td>頭痛、浮腫、血中アミラ ーゼ上昇、BUN 上昇</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 注射部位反応はヒトインスリンより多くみられている。その症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。</p> | | 副作用発現頻度 | | 頻度不明 | 0.1~5%未満 | 過 敏 症 | アレルギー、蕁 麻疹 | 発疹、そう痒感 | 肝 臓 | | 肝機能障害、ALT(GPT)上 昇、AST(GOT)上昇、 γ -GTP 上昇 | 神 経 系 | 治療後神経障 害(主に有痛 性) | | 眼 | 屈折異常 | 糖尿病網膜症の顕在化又 は増悪 | 注射部位 | | リポディストロフィー(皮 下脂肪の萎縮・肥厚等)、 注射部位反応 ^(注) (疼痛、発 赤、腫脹、硬結、発疹、 そう痒感等) | そ の 他 | | 頭痛、浮腫、血中アミラ ーゼ上昇、BUN 上昇 |
| | | | 副作用発現頻度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 頻度不明 | | 0.5~5%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過 敏 症 | アレルギー、蕁麻疹、 そう痒感 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神 経 系 | | 頭痛、めまい | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼 | | 糖尿病網膜症の 顕在化又は増悪 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 注射部位 | リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚 等) | 注射部位反応 ^(注) (疼痛、血腫、結 節、熱感等) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 副作用発現頻度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 頻度不明 | 0.1~5%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過 敏 症 | アレルギー、蕁 麻疹 | 発疹、そう痒感 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝 臓 | | 肝機能障害、ALT(GPT)上 昇、AST(GOT)上昇、 γ -GTP 上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神 経 系 | 治療後神経障 害(主に有痛 性) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼 | 屈折異常 | 糖尿病網膜症の顕在化又 は増悪 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 注射部位 | | リポディストロフィー(皮 下脂肪の萎縮・肥厚等)、 注射部位反応 ^(注) (疼痛、発 赤、腫脹、硬結、発疹、 そう痒感等) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| そ の 他 | | 頭痛、浮腫、血中アミラ ーゼ上昇、BUN 上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、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。</p> | <p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、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。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合は、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増加しやすいので、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。</p> | <p>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合は、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増加しやすいので、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。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>7. 小児等への投与</p> <p>小児における有効性及び安全性は確立していない。</p> | <p>7. 小児等への投与</p> <p>成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うなどして投与すること(【臨床成績】の項参照)。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

同種同効品一覧表(2)

| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテムル (遺伝子組換え) |
|--------|---|--|
| 販売名 | トレスーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット |
| 使用上の注意 | <p>8. 過量投与</p> <p>(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(4)及び「4. 副作用」の項参照）。</p> <p>(2) 処置 低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと（「4. 副作用」の項参照）。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与時 本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の薬剤を混合しないこと。</p> <p>(2) 保存時 使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、8週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。</p> <p>(3) 投与経路 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>(4) 投与部位 皮下注射は、大腿、上腕、腹部に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。</p> <p>(5) その他 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。 [本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]</p> | <p>8. 過量投与</p> <p>(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）。</p> <p>(2) 処置 低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと（「4. 副作用」の項参照）。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与時 本剤は他のインスリン製剤との混合により、本剤や混合するインスリン製剤の作用時間や効果に変化するので、本剤と他のインスリン製剤を混合しないこと。</p> <p>(2) 保存時 使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、6週間以内に使用すること。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 投与部位 皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。</p> <p>(5) その他 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。 [本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]</p> |

同種同効品一覧表(2)

| 一般的名称 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) | インスリン デテミル (遺伝子組換え) |
|---------------|---|--|
| 販売名 | トレシーバ注フレックスタッチ | レベミル注フレックスペン レベミル注イノレット |
| 使用上の注意 | <p>9. 適用上の注意 (つづき)</p> <p>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。</p> <p>3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。</p> <p>4) 注射後、注射針は廃棄すること。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。</p> <p>5) 液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。</p> <p>6) インスリン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。</p> <p>7) 1本のフレックスタッチを複数の患者に使用しないこと。</p> | <p>9. 適用上の注意 (つづき)</p> <p>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。</p> <p>3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。</p> <p>4) 注射後は必ず注射針を外すこと。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。]</p> <p>5) 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ことがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。</p> <p>6) インスリン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。</p> <p>7) 1本のフレックスペン及びイノレットを複数の患者に使用しないこと。</p> |
| | <p>10. その他の注意</p> <p>(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。</p> <p>(2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。</p> | <p>10. その他の注意</p> <p>(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。</p> <p>(2) 本剤の作用機序 (【薬効薬理】の項参照) より、血中アルブミン量が本剤の作用動態に影響を及ぼす可能性を完全に否定することはできないため、重篤な低アルブミン血症の患者へ投与する場合は注意すること。</p> <p>(3) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。</p> |
| 添付文書の 作成年月 | 2013 年 11 月改訂 (第 2 版) | 2013 年 11 月改訂 (第 8 版) |
| 備考 | — | — |

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

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

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 Inj. SoloStar®

| | |
|------|--|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | |

SANOFI 

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
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

【組成・性状】

| 販売名 | ランタスXR注ソロスター | |
|-------|---|---------------------------------|
| 成分 | 1キット(1.5mL)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 | 4.05mg 0.135mg 30mg 適量 |
| 性状・剤形 | 無色澄明の液(注射剤) | |
| pH | 3.5～4.5 | |
| 浸透圧比 | 約0.8(生理食塩液に対する比) | |

【効能又は効果】

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、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【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。

〈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)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〔【薬物動態】の項参照〕を考慮の上慎重に行うこと。

〔【2. 重要な基本的注意】の項参照〕

- 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。
- 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：
①1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。
②1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。
- 3)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。
- (4)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〔【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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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)血糖降下作用を増強する薬剤との併用〔「3. 相互作用」の項参照〕

- (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。〕

2. 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。さらに、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。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
- (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だうで適用を考慮すること。
- (3)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。
- (4)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が続くと重篤な転帰（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〕
- (5)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を起こすことがあるので、基礎インスリン製剤の減量の必要性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。併用している糖尿病用薬の投与量の調整が必要となることがあるので注意すること。〔【臨床成績】の項参照〕
- (6)インスリン グラルギン100単位/mL製剤及び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)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ため、適切な処置を行うこと。
- (8)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。

- (9)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。

3. 相互作用

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。〔「4. 副作用」の項参照〕 | 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 フルボチリン塩酸塩 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。 |
| シベンプリンコハク酸塩 ジソピラミド ビ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。 |

| 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。[[2. 重要な基本的注意]の項参照]の項参照]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 | | 抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。 |
| 成長ホルモン ソマトロピン | | 末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。 |
| 卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン | | |
| 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。 |

| 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 | 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 | [[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。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。 |
| ベンタミジンイセチオン酸塩 | | 腺臓の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。 |

4. 副作用

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)

(1) 重大な副作用

1) 低血糖 (2.1%)…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には、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうまま、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、ボグリボース等)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（頻度不明^{注)}）…ショック、アナフィラキシー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。

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 ^{注)} | 1%未満 |
|-------|---|--------------|
| 過敏症 | 蕁麻疹、発疹、そう痒感 | 全身性そう痒症 |
| 肝臓 | 肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等） | 脂肪肝 |
| 精神神経系 | | 不眠症、感覚鈍麻 |
| 眼 | 糖尿病網膜症の顕在化又は増悪 | 硝子体出血 |
| 注射部位 | 発赤、蕁麻疹、炎症、疼痛、そう痒感、浮腫、硬結、リポデístロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等） | 注射部位反応、腫脹、出血 |
| その他 | ナトリウム貯留、浮腫 | |

注) 本剤の海外で認められている副作用、又はインスリン グラルギン100単位/mL製剤で認められている副作用のため頻度不明。

5. 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。

6. 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増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7. 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。[使用経験がない。]

8. 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(4)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。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

- 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。
- 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。
- 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。]
- 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に変化する可能性があるため、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。
- 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。
- 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。
- 7) 1本を複数の患者に使用しないこと。
- 8) 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。]

(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

- 1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 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。

(5) 使用開始後の使用期限

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。]

10. その他の注意

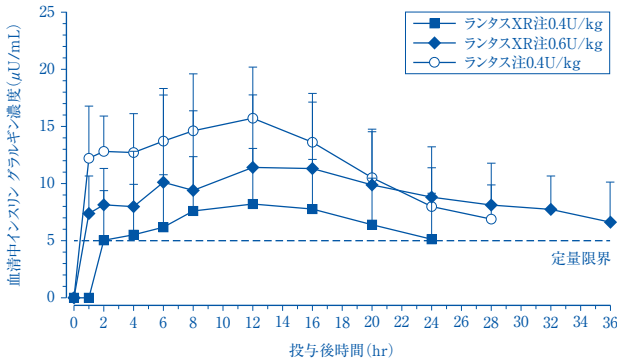
- (1) インスリン製剤又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすくなるとの報告がある¹⁾。
- (2) インスリン製剤とピオグリタゾン併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

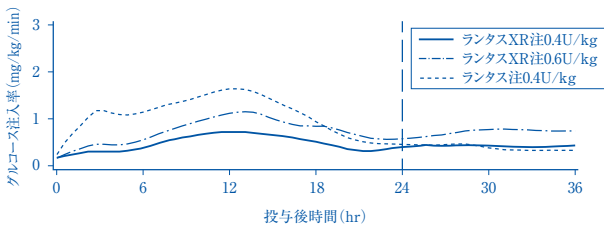
1. 単回皮下投与後の血清中濃度及び血糖降下作用²⁾

日本人の1型糖尿病患者男女18名に本剤（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、それぞれ上図及び下図のとおりであった。



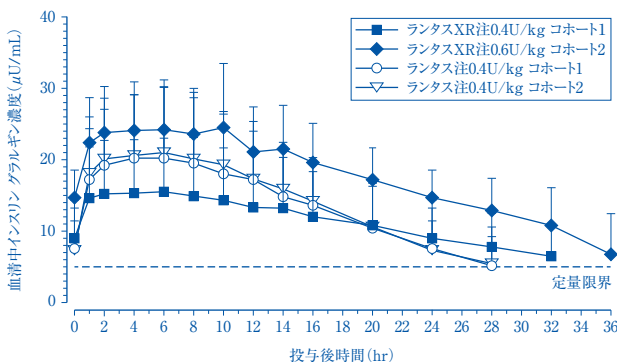
単回皮下投与後36時間の血清中インスリン グラルギン濃度推移 [平均値 (標準偏差)]



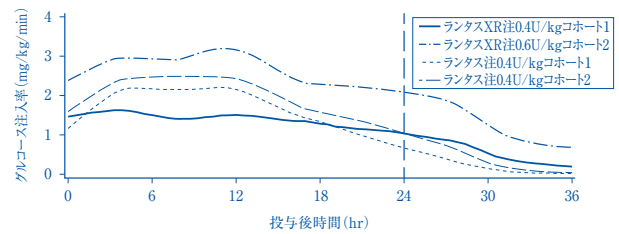
単回皮下投与後36時間の正常血糖クランプ下グルコース注入率推移 (体重基準化後の平均値)

2. 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³⁾ (参考：外国人データ)

外国人の1型糖尿病患者男女30名に本剤（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、それぞれ上図及び下図のとおりであり、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-AUC₀₋₂₄）の変動係数に基づく被験者内変動は17.4%であった⁴⁾。



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)

【臨床成績】

1. 1型糖尿病試験成績（国内試験）⁵⁾：Basal-Bolus療法

国内における1型糖尿病試験（夜投与：夕食直前から就寝前、26週間）は本剤群（122例）、ランタス群（121例）を対象に行われた。試験期間中、本剤及びランタス注の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づいて調節した。本剤はランタス注と比べ、HbA1cの変化量において非劣性であることが検証された（非劣性限界値：0.4%）。基礎インスリン投与量はランタス群に比べ本剤群で増加した。追加インスリン投与量は本剤群に比べランタス群で増加した。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、血糖値54mg/dL未満又は他者の介助を必要とした低血糖）の患者あたりの年間発現件数は、夜間（0：00～5：59）において本剤群で少なかった。本剤投与終了後に体重の増加は認められなかった。有害事象、抗体産生において、群間に注目すべき差は認められなかった。

| | 本剤 (n=122) | | ランタス注 (n=121) | | 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 (%) | 8.06 (0.64) | 7.76 (0.85) | 8.07 (0.74) | 7.64 (0.72) | 0.13 [-0.029 ; 0.291] |
| | -0.30 (0.68) | | -0.43 (0.66) | | |
| FPG (mg/dL) | 186.94 (72.53) | 171.94 (73.94) | 181.73 (84.03) | 163.10 (71.02) | 7.33 (9.007) [-10.415 ; 25.075] |
| | -15.00 (93.00) | | -18.63 (84.09) | | |
| 基礎インスリン 投与量 (単位/日) | 17.37 (8.89) | 23.03 (10.73) | 17.69 (8.91) | 18.21 (9.06) | 5.12 [3.878 ; 6.372] |
| | 5.66 (5.58) | | 0.53 (4.22) | | |
| 追加インスリン 投与量 (単位/日) | 26.05 (13.21) | 27.99 (12.86) | 24.05 (11.57) | 27.75 (11.61) | -1.35 [-3.208 ; 0.511] |
| | 1.95 (7.96) | | 3.69 (7.50) | | |
| 総インスリン 投与量 (単位/日) | 43.21 (19.00) | 50.73 (20.35) | 41.74 (17.77) | 45.96 (17.60) | 3.42 [1.160 ; 5.689] |
| | 7.52 (9.77) | | 4.22 (8.24) | | |
| 体重 (kg) | 63.89 (11.64) | 63.78 (11.56) | 60.76 (11.22) | 61.22 (11.50) | -0.55 [-1.055 ; -0.040] |
| | -0.11 (2.21) | | 0.46 (1.73) | | |

平均値 (標準偏差)、解析方法：ANCOVA

| | 本剤 (n=122) | ランタス注 (n=121) | 相対リスク [95%信頼区間] |
|------------------------------|---------------|---------------|--------------------|
| 血糖値70mg/dL以下又は他者の介助を必要とした低血糖 | | | |
| 低血糖 | 75.31 (96.7%) | 94.76 (97.5%) | 0.80 [0.65 ; 0.98] |
| 夜間低血糖 | 7.46 (68.9%) | 11.24 (81.0%) | 0.66 [0.48 ; 0.92] |
| 血糖値54mg/dL未満又は他者の介助を必要とした低血糖 | | | |
| 低血糖 | 18.91 (78.7%) | 23.28 (90.9%) | 0.81 [0.60 ; 1.11] |
| 夜間低血糖 | 2.00 (36.9%) | 4.07 (53.7%) | 0.49 [0.31 ; 0.76] |

患者あたりの年間発現件数 (件/人・年)、低血糖を発現した患者の割合 (%)、患者あたりの年間発現件数の相対リスク

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、血糖コントロールが52週まで維持され、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。本剤から他の基礎インスリン製剤へ切り替えた患者における後観察期間（4週間）での低血糖の患者あたりの月間発現件数は本剤群で多く、基礎インスリン投与量が減少した。

| | 本剤 (n=108) | ランタス注 (n=107) |
|---|--------------------|--------------------|
| 血糖値70mg/dL以下又は他者の介助を必要とした低血糖 (後観察期間4週間) ^{*1} | | |
| 低血糖 | 8.90 (84.3%) | 6.28 (78.5%) |
| 夜間低血糖 | 0.88 (35.2%) | 0.46 (23.4%) |
| 血糖値54mg/dL未満又は他者の介助を必要とした低血糖 (後観察期間4週間) ^{*1} | | |
| 低血糖 | 2.88 (59.3%) | 1.80 (54.2%) |
| 夜間低血糖 | 0.29 (20.4%) | 0.23 (12.1%) |
| 基礎インスリン投与量 (単位/日、切り替え時からの変化量) ^{*2} | | |
| 切り替え後1週時 | -2.88 (4.51) n=107 | -0.20 (2.06) n=107 |
| 切り替え後4週時 | -3.32 (4.76) n=103 | -0.20 (2.12) n=104 |
| 追加インスリン投与量 (単位/日、切り替え時からの変化量) ^{*2} | | |
| 切り替え後1週時 | -0.35 (3.10) n=106 | -0.93 (3.48) n=106 |
| 切り替え後4週時 | 0.16 (3.33) n=102 | -0.60 (4.12) n=103 |

※1：患者あたりの月間発現件数 (件/人・月)、低血糖を発現した患者の割合 (%)、※2：平均値 (標準偏差)

2. 2型糖尿病試験成績 (国内試験)⁶⁾：経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法

国内における2型糖尿病試験 (夜投与：夕食直前から就寝前、26週間) は本剤群 (121例)、ランタス群 (120例) を対象に行われた。試験期間中、本剤及びランタス注の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づいて調節した。本剤はランタス注と比べ、HbA1cの変化量において、非劣性であることが検証された (非劣性限界値：0.4%)。基礎インスリン投与量はランタス群に比べ本剤群で増加した。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) の患者あたりの年間発現件数は、本剤群で少なかった。この傾向は夜間低血糖 (0：00～5：59に発現した低血糖) において顕著に認められた。本剤投与終了後に体重の増加は認められなかった。有害事象、抗体産生において、群間に注目すべき差は認められなかった。

| | 本剤 (n=120) | | ランタス注 (n=120) | | 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 (%) | 7.99 (0.72) | 7.56 (0.93) | 8.06 (0.77) | 7.52 (0.83) | 0.10 [-0.075 ; 0.272] |
| | -0.43 (0.73) | | -0.54 (0.70) | | |
| FPG (mg/dL) | 138.52 (38.05) | 115.51 (33.71) | 133.84 (34.73) | 113.66 (31.58) | 0.76 (4.075) [-7.267 ; 8.792] |
| | -23.01 (38.61) | | -20.18 (43.30) | | |
| 基礎インスリン投与量 (単位/日) | 16.11 (10.72) | 24.20 (13.76) | 15.80 (8.86) | 20.20 (11.05) | 3.72 [1.819 ; 5.612] |
| | 8.09 (8.54) | | 4.40 (6.23) | | |
| 体重 (kg) | 67.42 (13.69) | 66.80 (13.92) | 65.95 (12.76) | 66.29 (13.59) | -1.00 [-1.528 ; -0.467] |
| | -0.61 (1.93) | | 0.34 (2.26) | | |

平均値 (標準偏差)、解析方法：ANCOVA

| | 本剤 (n=120) | ランタス注 (n=120) | 相対リスク [95%信頼区間] |
|------------------------------|---------------|---------------|--------------------|
| 血糖値70mg/dL以下又は他者の介助を必要とした低血糖 | | | |
| 低血糖 | 10.48 (65.0%) | 16.52 (76.7%) | 0.64 [0.43 ; 0.96] |
| 夜間低血糖 | 2.18 (28.3%) | 4.98 (45.8%) | 0.45 [0.21 ; 0.96] |
| 血糖値54mg/dL未満又は他者の介助を必要とした低血糖 | | | |
| 低血糖 | 0.61 (16.7%) | 0.64 (19.2%) | 0.97 [0.47 ; 2.00] |
| 夜間低血糖 | 0.24 (10.0%) | 0.35 (10.8%) | 0.67 [0.29 ; 1.54] |

患者あたりの年間発現件数 (件/人・年)、低血糖を発現した患者の割合 (%)、患者あたりの年間発現件数の相対リスク

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、血糖コントロールが52週まで維持され、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。本剤から他の基礎インスリン製剤へ切り替えた患者における後観察期間（4週間）での低血糖の患者あたりの月間発現件数は本剤群で多く、基礎インスリン投与量が減少した。

| | 本剤 (n=112) | ランタス注 (n=114) |
|---|--------------------|--------------------|
| 血糖値70mg/dL以下又は他者の介助を必要とした低血糖 (後観察期間4週間) ^{*1} | | |
| 低血糖 | 2.51 (58.0%) | 1.48 (40.4%) |
| 夜間低血糖 | 0.36 (16.1%) | 0.31 (9.6%) |
| 血糖値54mg/dL未満又は他者の介助を必要とした低血糖 (後観察期間4週間) ^{*1} | | |
| 低血糖 | 0.30 (11.6%) | 0.05 (3.5%) |
| 夜間低血糖 | 0.07 (2.7%) | 0.01 (0.9%) |
| 基礎インスリン投与量 (単位/日、切り替え時からの変化量) ^{*2} | | |
| 切り替え後1週時 | -1.38 (2.92) n=110 | -0.46 (2.20) n=114 |
| 切り替え後4週時 | -1.31 (3.33) n=107 | -0.49 (2.71) n=113 |

※1：患者あたりの月間発現件数 (件/人・月)、低血糖を発現した患者の割合 (%)、※2：平均値 (標準偏差)

3. 1型糖尿病試験成績 (国際共同試験)⁷⁾：Basal-Bolus療法

国内、海外における1型糖尿病試験 (朝投与：朝食前から昼食前又は夜投与：夕食直前から就寝前、26週間) は本剤群 (274例：朝投与136例、夜投与138例)、ランタス群 (275例：朝投与137例、夜投与138例) を対象に行われた。このうち日本人は本剤群24例 (朝投与11例、夜投与13例)、ランタス群22例 (朝投与11例、夜投与11例) であった。試験期間中、本剤及びランタス注の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づいて調節した。本剤はランタス注と比べ、HbA1cの変化量において、非劣性であることが検証された (調整平均の群間差 [95%信頼区間]：0.04 [-0.098 ; 0.185]、非劣性限界値：0.4%)。基礎インスリン投与量はランタス群に比べ本剤群で増加した。投与期間全体 (26週間) 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、両群で同程度であった。有害事象において、群間 (本剤群全体及びランタス群全体、本剤朝投与群及び夜投与群、本剤朝投与群及びランタス朝投与群、本剤夜投与群及びランタス夜投与群) に注目すべき差は認められなかった。抗体産生において、本剤群全体及びランタス群全体で注目すべき差は認められなかった。

4. 2型糖尿病試験成績 (国際共同試験)⁸⁾：経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法

国内、海外における2型糖尿病試験 (インスリン未治療例対象、夜投与：夕食直前から就寝前、26週間) は本剤群 (439例)、ランタス群 (439例) を対象に行われた。このうち日本人は本剤群25例、ランタス群25例であ

2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

2.1 「効能又は効果」（案）

インスリン療法が適応となる糖尿病

[設定根拠]

HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤）（以下、本剤）は持効型インスリンアナログ製剤であり、その主要な活性はインスリンと同様で、グルコース代謝の調節にある。

本剤の【効能又は効果】は、インスリン療法が必要な糖尿病患者を対象に実施した、国内及び海外における本剤の臨床試験成績に基づいて設定した。

Basal-Bolus 療法による治療を受けている 1 型糖尿病患者を対象とした国内及び海外の第Ⅲ相比較試験（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）において、本剤と超速効型インスリン製剤（インスリン グルリジン、インスリン アスパルト及びインスリン リスプロ）との併用は、有効性の主要評価項目である HbA1c の変化量において、対照薬のランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤）に対して、非劣性を示すことが検証された。

また、経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法を受けている 2 型糖尿病患者、非インスリン血糖降下薬による治療中でインスリン治療を行っていない 2 型糖尿病患者及び Basal-Bolus 療法による治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象とした国内及び海外のすべての第Ⅲ相比較試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験）においても、本剤と経口血糖降下薬又は超速効型インスリン製剤との併用は、有効性の主要評価項目である HbA1c の変化量において、対照薬のランタスに対して、非劣性を示すことが検証された（第二部 2.7.3 臨床的有効性の概要、第二部 2.7.6 個々の試験のまとめ）。

更に、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を対象としたすべての臨床試験において、本剤の忍容性は良好であり、安全性が確認された。1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（PDY12777 試験、EFC12449 試験及び EFC12456 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験）を併合解析した結果、いずれの患者群においても、併合本剤群の TEAE の事象及び発現頻度は併合対照群と類似していた。低血糖に関しては、各低血糖分類での併合本剤群と併合対照群の発現頻度は、両群で同程度か併合本剤群で低かった（第二部 2.7.4 臨床的安全性の概要、第二部 2.7.6 個々の試験のまとめ）。

以上より、本剤はインスリン療法を必要とする糖尿病患者に対して有用であることが示された。このことから、本剤の【効能又は効果】は、既承認の他のインスリン製剤と同様に「インスリン療法が適応となる糖尿病」とした。

2.2 「用法及び用量」 (案)

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。

[設定根拠]

2.2.1 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、HOE901-U300 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 ([第二部 2.7.2 臨床薬理の概要内 2.8.1 項])。

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、HOE901-U300 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 HOE901-U300 群の TEAE の事象及び発現頻度は、ランタス群と同様であった (第二部 2.7.3 臨床的有効性の概要、第二部 2.7.4 臨床的安全性の概要、第二部 2.7.6 個々の試験のまとめ)。

EFC12449 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験では、HOE901-U300 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、HOE901-U300 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た。

2.2.2 用量設定根拠

2.2.2.1 他の基礎インスリンから HOE901-U300 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 デテムルを 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 HOE901-U300 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 デテムルを 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 HOE901-U300 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、表 1 に示す (第二部 2.7.3 臨床的有効性の概要より再掲)。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 HOE901-U300 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 ([第二部 2.7.4 臨床的安全性の概要 2.5 項]) 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 ヶ月 (26 週) 時における HOE901-U300 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 ヶ月 (26 週) 時における HOE901-U300 群の 1 日の HOE901-U300 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 (表 1)。

表 1 - HOE901-U300 群における治験薬への切替え前後のインスリン投与量（単位）－mITT 集団
（EFC12449 試験、EFC12456 試験、及び EFC12512 試験の日本人集団）

| | EFC12449 試験 | | | EFC12456 試験の日本人集団 | | | EFC12512 試験 | | |
|----------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | 切替え前 ^a | 切替え後 ^b | 26 週時 ^c | 切替え前 ^a | 切替え後 ^b | 26 週時 ^c | 切替え前 ^a | 切替え後 ^b | 26 週時 ^c |
| 1 日の基礎インスリン投与量 | | | | | | | | | |
| 解析対象例数 | 122 | 122 | 122 | 24 | 24 | 23 | 120 | 120 | 120 |
| 平均値 | 17.37 | 17.65 | 23.03 | 14.94 | 16.51 | 21.20 | 16.11 | 16.23 | 24.20 |
| 標準偏差 | 8.89 | 8.73 | 10.73 | 7.83 | 6.61 | 6.86 | 10.72 | 10.71 | 13.76 |
| 中央値 | 15.75 | 16.50 | 21.00 | 15.00 | 16.50 | 19.50 | 13.50 | 13.50 | 21.00 |
| 最大値 | 49.5 | 49.5 | 60.0 | 30.0 | 30.0 | 39.0 | 60.0 | 60.0 | 72.2 |
| 最小値 | 3.0 | 3.0 | 6.0 | 3.0 | 6.9 | 12.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 1 日の総インスリン投与量 | | | | | | | | | |
| 解析対象例数 | 121 | 121 | 121 | 24 | 24 | 23 | - | - | - |
| 平均値 | 43.21 | 46.92 | 50.73 | 36.02 | 42.64 | 47.33 | - | - | - |
| 標準偏差 | 19.00 | 19.88 | 20.35 | 18.90 | 17.57 | 16.26 | - | - | - |
| 中央値 | 41.00 | 42.93 | 48.93 | 29.75 | 38.43 | 41.00 | - | - | - |
| 最大値 | 125.0 | 120.9 | 125.7 | 87.0 | 93.6 | 96.1 | - | - | - |
| 最小値 | 12.0 | 15.7 | 17.1 | 15.0 | 20.5 | 25.4 | - | - | - |

^a ベースライン（Visit 前 1 週間の平均値）

^b Week1（Visit 前 1 週間の平均値）

^c 投与後 6 ヶ月（26 週）時（EFC12449 試験及び EFC12512 試験では LOCF を、EFC12456 試験の日本人集団では Observed case を用いた。）

Source: EFC12449, CSR No 5.3.5.1-2, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/eff_insu_desc_allvisit_m_t_m6.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_insub_desc_allvisit_m_t_m6_x.rtf (24DEC2013 - 17:01),

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/eff_insu_desc_allvisit_m_t_m6.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_insub_desc_allvisit_m_t_m6_x.rtf (24DEC2013 - 17:02);

EFC12456, 添付資料番号 5.3.5.4-1, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_desc_allvisitm6_m_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_basam_desc_allvisitm6_m_t_4_x.rtf (06FEB2014 - 9:40),

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_desc_allvisitm6ins_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_totalm_desc_allvisitm6_m_t_4_x.rtf (06FEB2014 - 9:48);

EFC12512, CSR No 5.3.5.1-4, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/eff_insu_desc_allvisit_m_t_m6.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff_insub_desc_allvisit_m_t_m6_x.rtf (09JAN2014 - 4:46)

2.2.2.2 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、HOE901-U300 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 ヶ月（26 週）時における HOE901-U300 群の 1 日の HOE901-U300 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（[\[第五部 5.3.5.4-2 内 5.3.5.4.2.5.1.3.5.1\]](#)）。

以上より、ランタスと同様に、HOE901-U300 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。

3. 添付文書（案）の「使用上の注意」の設定根拠

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 低血糖症状を呈している患者
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

[設定根拠]

1. 既存のインスリン製剤を参考に設定した。
2. 本剤の CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核製品情報）及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

< 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、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

[設定根拠]

既存のインスリン製剤を参考に設定した。

< 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、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。
- (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) 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 [【薬物動態】の項参照] を考慮の上慎重に行うこと。 [「2.重要な基本的注意」の項参照]
 - 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。
 - 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：

- ①1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。
- ②1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。
- 3)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。
- (4)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 [【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。

[設定根拠]

- (1) (2)既存のインスリン製剤を参考に一般的な注意事項として設定した。
- (3) 本剤の国内臨床試験に基づき設定した。
- (4) 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。
- (5) 本剤の CCDS に基づき設定した。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用 [「3. 相互作用」の項参照]
- (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。]

[設定根拠]

本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考にインスリン療法における一般的な注意事項として設定した。

2. 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。さらに、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。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
- (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) 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。
- (4) 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が続くと重篤な転帰（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〕
- (5) 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を起こすことがあるので、基礎インスリン製剤の減量の必要性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。併用している糖尿病用薬の投与量の調整が必要となることがあるので注意すること。〔【臨床成績】の項参照〕
- (6) インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤及び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) 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。
- (8) 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。
- (9) 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。

[設定根拠]

- (1) (2) (4) (7) 既存のインスリン製剤を参考に一般的な注意事項として設定した。

1.8 添付文書（案）
HOE901-U300

- (3) 本剤には、インスリン グラルギン 300 単位/ mL 製剤専用設計されたペン型注入器が組み込まれているため、表示される単位数通りの投与量にて投与することが重要であることから本剤の CCDS に基づき設定した。
- (5) (6) 本剤の臨床薬理試験及び臨床試験結果に基づき設定した。
- (8) 本剤の CCDS 及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。
- (9) 本剤は、速効型インスリン製剤及び超速効型インスリンアナログ製剤と同様に無色澄明な液剤であるので、間違えることのないよう患者に十分な指導を行うことが必要と考え、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

3. 相互作用

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。[「4. 副作用」の項参照] | 血糖降下作用が増強される。 |
| モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 | | インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。 |
| 三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等 | | 機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。 |
| サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド | | 糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。 |
| 抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物 | | インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。 |
| クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム | | 機序不明 |
| クロラムフェニコール | | |

| | | |
|---|--|---|
| サルファ剤 | | 膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。 |
| シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物 | | インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。 |
| フィブラート系薬剤 | | インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。 |
| レセルピン | | 低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。 |
| チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド | 血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「2. 重要な基本的注意」の項参照] 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。 |

1.8 添付文書（案）
HOE901-U300

| | | |
|---|--|--|
| <p>グルカゴン</p> <p>甲状腺ホルモン</p> <p>レボチロキシンナトリウム水和物</p> <p>乾燥甲状腺</p> | | <p>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。</p> |
| <p>成長ホルモン</p> <p>ソマトロピン</p> | | <p>抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。</p> |
| <p>卵胞ホルモン</p> <p>エチニルエストラジオール</p> <p>結合型エストロゲン</p> | | <p>末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。</p> |
| <p>経口避妊薬</p> | | |
| <p>ニコチン酸</p> | | <p>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。</p> |
| <p>濃グリセリン</p> | | <p>代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。</p> |
| <p>イソニアジド</p> | | <p>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。</p> |
| <p>ダナゾール</p> | | <p>インスリン抵抗性を増強するおそれがある。</p> |
| <p>フェニトイン</p> | | <p>インスリン分泌抑制作用を有する。</p> |
| <p>ブセレリン酢酸塩</p> | | <p>機序不明</p> <p>耐糖能を悪化させることがある。</p> |
| <p>フェノチアジン誘導体</p> | | <p>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。</p> |

| | | |
|--|---|---|
| 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〔「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。 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。 |

[設定根拠]

本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

4. 副作用

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）

[設定根拠]

日本人が参加した本剤の臨床試験における副作用の概要を記載した。

(1) 重大な副作用

1) 低血糖（2.1%）…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うまま、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、ボグリボース等）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（頻度不明^注）…ショック、アナフィラキシー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。

[設定根拠]

1) 低血糖の発現は、糖尿病治療において特有のリスクである。低血糖の症状及び処置については既存のインスリン製剤を参考に一般的な注意事項として記載した。また、低血糖回復後の経過観察については本剤の持続作用の特性を考慮し設定した。

2) 本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 ^{注)} | 1%未満 |
|-------|---|--------------|
| 過敏症 | 蕁麻疹、発疹、そう痒感 | 全身性そう痒症 |
| 肝臓 | 肝機能異常（AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等） | 脂肪肝 |
| 精神神経系 | | 不眠症、感覚鈍麻 |
| 眼 | 糖尿病網膜症の顕在化又は増悪 | 硝子体出血 |
| 注射部位 | 発赤、蕁麻疹、炎症、疼痛、そう痒感、浮腫、硬結、リポディストロフィー（皮下脂肪の委縮・肥厚等） | 注射部位反応、腫脹、出血 |
| その他 | ナトリウム貯留、浮腫 | |

注) 本剤の海外で認められている副作用、又はインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤で認められている副作用のため頻度不明。

[設定根拠]

本剤の臨床試験における副作用、インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤で報告されている副作用及び本剤の CCDS に基づき設定した。

5. 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。

[設定根拠]

本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に一般的な注意事項として設定した。

6. 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増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

[設定根拠]

妊婦における使用経験がなく、安全性は確立していないので、本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。

7. 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。 [使用経験がない。]

[設定根拠]

小児における使用経験がなく、安全性は確立されていないことから設定した。

8. 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(4)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。

[設定根拠]

本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に一般的注意事項として設定した。

9. 適用上の注意

(1) 投与时

- 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。
- 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。

- 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。]
- 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わる可能性があるため、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。
- 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。
- 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。
- 7) 1本を複数の患者に使用しないこと。
- 8) 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。]

(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

- 1) 使用前は凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。
- 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。

(5) 使用開始後の使用期限

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。]

[設定根拠]

(1)

- 1) 2)、4)~7) 既存のインスリン製剤を参考に一般的な注意事項として設定した。
- 3) 一般的にインスリン製剤では、注射針の再使用により針が詰まることがある。また、感染症のリスクとなる。特にインスリン濃度が高くなると、針が詰まるリスクがより高くなる可能性があることから、より注意喚起が必要と考え設定した。

- 8) ペン本体からカートリッジを取り外すことは、破損したり正しく機能しないおそれがある。また、通常使用されている 100 単位/mL 用のシリンジを用いて抜き取った場合、本剤は濃度が高いインスリン製剤（300 単位/mL）であるため過量投与となるおそれがあることから、本剤の CCDS に基づき設定した。
- (2) (3)本剤の CCDS に基づき、既存のインスリン製剤を参考に設定した。
- (4) (5)本剤の安定性試験、使用時の安定性試験結果に基づき設定した。

10. その他の注意

- (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、低血糖が起りやすいとの報告がある¹⁾。
- (2) インスリン製剤とピオグリタゾン併用した場合、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。

[設定根拠]

既存のインスリン製剤を参考に設定した。



サノフィ株式会社

ランタス XR 注ソロスター

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 3

1 JAN

平成 13 年 6 月 6 日の医薬品名称調査会において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: (日本名) インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
(英名) Insulin Glargine (Genetical Recombination)

化学名: (日本名)
サルの膵島組織の 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 ($C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$; 分子量: 6062.89) からなるポリペプチド

(英名)

Polypeptide consisting of 53 amino acid residues ($C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$; 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 monkey islet tissue-mRNA

1.9 一般的名称に係る文書
HOE901-U300

2 INN

insulin glargine

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



サノフィ株式会社

ランタス XR 注ソロスター

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現行

| 化学名・別名 | インスリン グラルギン (遺伝子組換え) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---|----------------|--------------------------------------|--------------|------------------------------------|-----|------|----------------|------|-------|----|-------|---------------------|-------|----|-------|--------------------------------------|-------|-----|---------|------|-----|----|---------|---------------------------------|-----|------|------|-------------|--------------|------|-----|-----|----|---------------------|-------|-----------------------|-----|-----|----|--------------|---|-----------------------|-----|-----|----|---------------------|-------|------------------------------------|
| 構造式 | <pre> GIVEQCCTSI CSLYQLENYC G / FVNQHLCGSH LVEALYLVCG ERGFFYTPKT RR </pre> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | インスリン療法が適応となる糖尿病 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | 通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 劇薬等の指定 | インスリン グラルギン及びその製剤を対象に劇薬指定済み（平成15年10月16日） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 市販名及び有効成分・分量 | ランタス注ソロスター他 (1キット中にインスリン グラルギン (遺伝子組換え) 300単位/3 mL含有) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 毒性 | <p>単回投与試験</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス♂♀</td> <td>皮下</td> <td>36.38</td> <td>呼吸不整、異常呼吸音、一過性の体重減少</td> </tr> <tr> <td>ラット♂♀</td> <td>皮下</td> <td>36.38</td> <td>腹臥、振戦、流涙、歩行失調、一過性の体重増加、一過性の摂餌量の増加/減少</td> </tr> <tr> <td>ラット♂♀</td> <td>静脈内</td> <td>36.38 <</td> <td>歩行失調</td> </tr> <tr> <td>イヌ♂</td> <td>皮下</td> <td>< 0.364</td> <td>自発運動減少、低血糖（投与前の1/2）、低血糖による二次的変化</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与試験</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>無毒性量 (mg/kg)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>3箇月</td> <td>皮下</td> <td>0.182, 0.364, 0.728</td> <td>0.182</td> <td>投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数減少</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>1箇月</td> <td>皮下</td> <td>3.638/1.819*</td> <td>—</td> <td>投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数減少</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>3箇月</td> <td>皮下</td> <td>0.146, 0.455, 1.455</td> <td>0.146</td> <td>投与部位に炎症細胞浸潤、β細胞内顆粒数減少、神経細胞壊死及び梗塞形成</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | 動物種 | 投与経路 | 概略の致死量 (mg/kg) | 主な所見 | マウス♂♀ | 皮下 | 36.38 | 呼吸不整、異常呼吸音、一過性の体重減少 | ラット♂♀ | 皮下 | 36.38 | 腹臥、振戦、流涙、歩行失調、一過性の体重増加、一過性の摂餌量の増加/減少 | ラット♂♀ | 静脈内 | 36.38 < | 歩行失調 | イヌ♂ | 皮下 | < 0.364 | 自発運動減少、低血糖（投与前の1/2）、低血糖による二次的変化 | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 無毒性量 (mg/kg) | 主な所見 | マウス | 3箇月 | 皮下 | 0.182, 0.364, 0.728 | 0.182 | 投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数減少 | ラット | 1箇月 | 皮下 | 3.638/1.819* | — | 投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数減少 | ラット | 3箇月 | 皮下 | 0.146, 0.455, 1.455 | 0.146 | 投与部位に炎症細胞浸潤、β細胞内顆粒数減少、神経細胞壊死及び梗塞形成 |
| 動物種 | 投与経路 | 概略の致死量 (mg/kg) | 主な所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| マウス♂♀ | 皮下 | 36.38 | 呼吸不整、異常呼吸音、一過性の体重減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット♂♀ | 皮下 | 36.38 | 腹臥、振戦、流涙、歩行失調、一過性の体重増加、一過性の摂餌量の増加/減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット♂♀ | 静脈内 | 36.38 < | 歩行失調 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| イヌ♂ | 皮下 | < 0.364 | 自発運動減少、低血糖（投与前の1/2）、低血糖による二次的変化 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 無毒性量 (mg/kg) | 主な所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| マウス | 3箇月 | 皮下 | 0.182, 0.364, 0.728 | 0.182 | 投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 1箇月 | 皮下 | 3.638/1.819* | — | 投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 3箇月 | 皮下 | 0.146, 0.455, 1.455 | 0.146 | 投与部位に炎症細胞浸潤、β細胞内顆粒数減少、神経細胞壊死及び梗塞形成 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
HOE901-U300

| | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 無毒性量 (mg/kg) | 主な所見 |
|------------|--|-------|------|------------------------|-----------------|---|
| | ラット | 6 箇月 | 皮下 | 0.073, 0.230, 0.730 | 0.073 | 投与部位に炎症細胞浸潤、β 細胞内顆粒数減少、神経細胞 壊死、大脳皮質の海綿状変化 |
| | ラット | 12 箇月 | 皮下 | 1.455/0.728* | — | 投与部位に円形細胞浸潤、β 細胞内顆粒数減少 |
| | イヌ | 3 箇月 | 皮下 | 0.036, 0.182 | 0.036 | ALP の高値、投与部位に円形 細胞浸潤 |
| | イヌ | 6 箇月 | 皮下 | 0.036, 0.109 | < 0.036 | 投与部位に炎症細胞浸潤、β 細胞内顆粒数減少、大脳皮質 の海綿状変化 |
| | *試験期間中に投与用量変更 | | | | | |
| 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) | | | | | |
| 会社 | サノフィ株式会社 | | | | | |

追加

| | |
|---------------------|--|
| 化学名・別名 | |
| 構造式 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | <p>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。</p> <p>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。</p> |
| 劇薬等の指定 | |
| 市販名及び有効成分・分量 | <p>ランタス XR 注ソロスター</p> <p>(1キット中にインスリン グラルギン (遺伝子組換え) 450 単位/1.5 mL 含有)</p> |
| 毒性 | |
| 副作用 | <p>HOE901-U300 の臨床試験成績より</p> <p>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。</p> |
| 会社 | |



サノフィ株式会社

ランタスXR注ソロスター

1.12 添付資料一覧

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|---------|--------|--------|--------|-----------|
| 9 | Pharmaceutical Development: Compatibility | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|--------------|---------|--------|--------|--------|-----------|
| 10 | Manufacturer | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.3.2 製造処方

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---------------|---------|--------|--------|--------|-----------|
| 11 | Batch Formula | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|---------|--------|--------|--------|-----------|
| 12 | Manufacturing Process and Process Controls | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 13 | Description of Manufacturing Process and Process Controls: ■■■■ process | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|--|---------|--------|--------|--------|-----------|
| 14 | Controls of Critical Steps and Intermediates | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|--|---------|--------|--------------------------------------|--------|-----------|
| 15 | Process Validation and/or Evaluation | ■■■■■ | ~20■■■ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 生産部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 16 | Process Validation and/or Evaluation: ■■■■ | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4 添加剤の管理 [compendial]

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|-------------------------------|---------|--------|--------|--------|-----------|
| 17 | List of Compendial Excipients | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（該当資料なし）

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（該当資料なし）

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（該当資料なし）

3.2.P.4 添加剤の管理 [REDACTED]

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|------------|--------|--------|--------|-----------|
| 18 | List of Non-Compendial Excipients: [REDACTED] | [REDACTED] | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|-----------------------------------|------------|--------|--------|--------|-----------|
| 19 | Analytical Procedures: [REDACTED] | [REDACTED] | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|------------|--------|--------|--------|-----------|
| 20 | Validation of Analytical Procedures: [REDACTED] | [REDACTED] | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|------------|--------|--------|--------|-----------|
| 21 | Justification of Specifications: [REDACTED] | [REDACTED] | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4 添加剤の管理 [REDACTED]

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|------------|--------|--------|--------|-----------|
| 22 | List of Non-Compendial Excipients: [REDACTED] | [REDACTED] | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|-----------------------------------|------------|--------|--------|--------|-----------|
| 23 | Analytical Procedures: [REDACTED] | [REDACTED] | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|------------|--------|--------|--------|-----------|
| 24 | Validation of Analytical Procedures: [REDACTED] | [REDACTED] | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|------------|--------|--------|--------|-----------|
| 25 | Justification of Specifications: [REDACTED] | [REDACTED] | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|--|------------|--------|--------|--------|-----------|
| 26 | Adventitious Agents Safety Information | [REDACTED] | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.4.6 新規添加剤（該当資料なし）

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|--------------------|---------|--------|--------|--------|-----------|
| 27 | Specifications (s) | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|--|---------|--------|--------|--------|-----------|
| 28 | Introduction to Analytical Procedures | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 29 | Analytical Procedure: Appearance | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 30 | Analytical Procedure: ■■■■■ assay and ■■■■■ determination by HPLC for insulin glargine and ■■■■■ | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 31 | Analytical Procedure: ■■■■■ and determination of High Molecular Weight Proteins (HMWP) by HPSEC | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 32 | Analytical Procedure: pH (potentiometry) | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 33 | Analytical Procedure: Sterility | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 34 | Analytical Procedure: Bacterial endotoxins | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 35 | Analytical Procedure: Particulate matter (visual) | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 36 | Analytical Procedure: Particulate matter (subvisible particles) | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 37 | Analytical Procedure: Assay zinc - Atomic Absorption Spectrometry | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 38 | Analytical Procedure: Extractable volume | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|---------|--------|--|--------|-----------|
| 39 | Introduction to Validation of Analytical Procedures | ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 40 | Validation of Analytical Procedure: HPLC | ■■■■■ | ~20■■■ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | | | | | | |
|----|---|------------|----------------|--|------|------|
| 41 | P.5.3 Analytical Validation Report: Insulin glargine - solution for injection 300 U/mL in cartridges Validation of [REDACTED] assay and [REDACTED] determination by HPLC for insulin glargine and [REDACTED] - [REDACTED] (Japanese NDA) | [REDACTED] | ~20 [REDACTED] | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 42 | Validation of Analytical Procedure: HPLC - Robustness | [REDACTED] | ~20 [REDACTED] | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 43 | Validation of Analytical Procedure: HPSEC-HMWP | [REDACTED] | ~20 [REDACTED] | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 44 | P.5.3 Validation of Analytical Procedures: Insulin glargine - solution for injection 300 U/mL in cartridges Validation of [REDACTED] and determination of HMWP content by HPSEC for insulin glargine - [REDACTED] (Japanese NDA) | [REDACTED] | ~20 [REDACTED] | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 45 | Validation of Analytical Procedure: HPSEC - Robustness | [REDACTED] | ~20 [REDACTED] | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 46 | Validation of Analytical Procedure: Sterility | [REDACTED] | ~20 [REDACTED] | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 47 | Validation of Analytical Procedure: Bacterial Endotoxins | [REDACTED] | ~20 [REDACTED] | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 48 | Validation of Analytical Procedure: Assay zinc | [REDACTED] | ~20 [REDACTED] | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.5.4 ロット分析

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|----------------|----------------|-------------|--|--------|-----------|
| 49 | Batch Analyses | ■■■■■ ■■■■■ | ~20■■■ ■ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.5.5 不純物の特性

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|--------------------------------|----------------|-------------|--|--------|-----------|
| 50 | Characterisation of Impurities | ■■■■■ ■■■■■ | ~20■■■ ■ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---------------------------------|----------------|-------------|--|--------|-----------|
| 51 | Justification of Specifications | ■■■■■ ■■■■■ | ~20■■■ ■ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.6 標準品又は標準物質

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|--|----------------|--------|--------|--------|-----------|
| 52 | Reference Standards or Materials: Insulin glargine | ■■■■■ ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 53 | Reference Standards or Materials: ■■■■■-insulin glargine | ■■■■■ ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 54 | Reference Standards or Materials: ■■■■■ | ■■■■■ ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.7 容器及び施栓系

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|--------------------------|----------------|--------|--------|--------|-----------|
| 55 | Container Closure System | ■■■■■ ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|----------------------------------|----------------|--------|--------|--------|-----------|
| 56 | Stability Summary and Conclusion | ■■■■■ ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|----------------|--------|--------|--------|-----------|
| 57 | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment | ■■■■■ ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.P.8.3 安定性データ

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---|----------------|--------|--------|--------|-----------|
| 58 | Insulin glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges Introduction to Stability data | ■■■■■ ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | | | | | | |
|----|--|--------------------------|--------------|--|------|------|
| 59 | Insulin glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges Stability data: Primary stability and photostability | ██████████ ██████████ | ~ ██████████ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 60 | Insulin glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges Stability data: Primary stability: In-use stability | ██████████ ██████████ | ~ ██████████ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 61 | Insulin glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges Stability data: Primary stability: ██████████ ██████████ | ██████████ ██████████ | ~ ██████████ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 62 | Insulin glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges Stability data: Primary stability: ██████████ ██████████ | ██████████ ██████████ | ~ ██████████ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 63 | Insulin glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges ██████████ ██████████ Stability data: Primary stability and photostability | ██████████ ██████████ | ~ ██████████ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 64 | Insulin glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges ██████████ ██████████ Stability data: Primary stability: In-use | ██████████ ██████████ | ~ ██████████ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 65 | Insulin glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges ██████████ Stability data: Primary stability: ██████████ ██████████ | ██████████ ██████████ | ~ ██████████ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 66 | Insulin glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges ██████████ Stability data: Primary stability and photostability | ██████████ ██████████ | ~ ██████████ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | | | | | | |
|----|--|----------------|--------|--|------|------|
| 67 | Insulin glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges Stability data: Primary stability: In-use | ■■■■■ ■■■■■ | ~■■■■■ | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 研究開発部門 | 社内資料 | 評価資料 |
| 68 | Insulin Glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges Stability data: Analytical procedure - | ■■■■■ ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |
| 69 | Insulin Glargine - solution for injection - 300 U/mL 1.5 mL cartridges Stability data: Analytical procedure - | ■■■■■ ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|--|----------------|--------|--------|--------|-----------|
| 70 | Facilities and equipment: Detailed flow diagram of manufacturing process and process controls | ■■■■■ ■■■■■ | - | - | 社内資料 | 評価資料 |

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（該当資料なし）

3.2.A.3 添加剤（該当資料なし）

3.2.R 各種の要求資料（該当資料なし）

3.3 参考文献（該当資料なし）

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|------|---------|---------|--------|--------|--------|-----------|
| 5.2 | 臨床試験一覧表 | — | — | — | 社内資料 | — |

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 (該当資料なし)

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|-----------|--|---------|-----------------|---------|--------|-----------|
| 5.3.1.2-1 | Bioequivalence (bioavailability and bioefficacy) of Lantus® U100 and Lantus U300 in healthy subjects receiving two replicate single subcutaneous doses of 0.4 U/kg using the euglycemic clamp technique (PKD10086試験) | | 2007.07-2007.10 | ドイツ、1施設 | 社内資料 | 参考資料 |
| 5.3.1.2-2 | A double-blind, randomized, two-treatment crossover bioequivalence study comparing two new insulin glargine formulations using the euglycemic clamp technique in subjects with type 1 diabetes mellitus (PKD13560試験) | | 2013.04-2013.08 | ドイツ、1施設 | 社内資料 | 参考資料 |

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 (該当資料なし)

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|-----------|---|---------|-----------|--------|--------|-----------|
| 5.3.1.4-1 | VAL030-01: Validation of a Radioimmunoassay Method for the Determination of Free Insulin Glargine (LANTUS) in Human Serum using a Human Insulin RIA Kit (Linco HI-4K) | | 2007.2007 | 南アフリカ | | 評価資料 |
| 5.3.1.4-2 | SPH0296: Validation of a Radioimmunoassay Method for the Determination of Free Insulin Glargine (LANTUS) in Human Serum using a Human Insulin RIA Kit (Linco HI-14K) | | 2007.2007 | 南アフリカ | | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | | | | | | |
|-----------|---|--------------|------------------------|-------|--|------|
| 5.3.1.4-3 | DOH1006: Validation of an LC-MS/MS assay for the quantitation of HOE901, HOE901-M1 and HOE901-M2 in Human Plasma-Amendment 2 | ■■■■ ■■■■ | ■■■■ 20■■ ■■■■ 20■■ | ドイツ | | 評価資料 |
| 5.3.1.4-4 | VAL028-01: Validation of a Radioimmunoassay Method for the Determination of C-Peptide in Human Serum using a Human C-Peptide RIA Kit from Adaltis | ■■■■ | ■■■■ 20■■ ■■■■ 20■■ | 南アフリカ | | 評価資料 |
| 5.3.1.4-5 | DOH1298: Validation of a Radioimmunoprecipitation Assay for the determination of Insulin Antibodies in Human EDTA Plasma | ■■■■ ■■■■ | ■■■■ 20■■ ■■■■ 20■■ | ドイツ | | 評価資料 |

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書（該当資料なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書（該当資料なし）

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書（該当資料なし）

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|-----------|---|------------------------------|---------------------|--------|--------|--------------|
| 5.3.4.2-1 | A randomized, double-blind, 3-sequence, 3-period cross-over, single-dose study of a new formulation of insulin glargine compared to the marketed Lantus® in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus using the euglycemic clamp technique (PKD12270試験) | ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ | 2011.11- 2012.04 | 日本、1施設 | 社内資料 | 評価資料 評価資料 |
| 5.3.4.2-2 | A randomized, open-label, 2-treatment crossover study of a new formulation of insulin glargine comparing to Lantus® on 24-hour glucose profile in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus on treatment with basal-bolus insulin (PDY12335試験) | ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ | 2012.09- 2013.08 | 日本、1施設 | 社内資料 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | | | | | | |
|-----------|--|--|-----------------|---------|------|------|
| 5.3.4.2-3 | A randomized, 4-sequence, cross-over, double-blind, dose response study of 0.4, 0.6 and 0.9 U/kg Insulin Glargine U300 compared to 0.4 U/kg Lantus® U100 in patients with diabetes mellitus type 1 using the euglycemic clamp technique (PKD11627試験) | ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ | 2010.08-2010.12 | ドイツ、1施設 | 社内資料 | 評価資料 |
| 5.3.4.2-4 | A randomized, double-blind, 2x2 cross-over euglycemic clamp study in two parallel cohorts to assess the safety and tolerability of two dose levels of a new formulation of insulin glargine and to compare its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties with 0.4 U/kg/day Lantus® in an 8-days multiple dosing regimen in patients with diabetes mellitus type 1 (T1DM) (TDR11626試験) | ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ | 2011.03-2011.05 | ドイツ、1施設 | 社内資料 | 評価資料 |

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|-----------|---|--|-----------------|--------|--------|-----------|
| 5.3.5.1-1 | A 16-week, randomized, open-label, controlled study comparing the efficacy and safety of a new formulation of insulin glargine versus Lantus in patients with type 1 diabetes mellitus (PDY12777試験) | ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ | 2012.08-2013.05 | 米国、3施設 | 社内資料 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | | | | | | |
|------------|---|------------|-----------------|-------------------------|---|------|
| 5.3.5.1-2 | A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Japanese Patients with Type 1 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period [EFC12449 試験 - 主要投与期間 (6ヵ月)、持続血糖モニタリングサブスタディ] | [REDACTED] | 2012.10-2013.10 | 日本、22施設 | 社内資料 | 評価資料 |
| 5.3.5.1-2b | A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Japanese Patients with Type 1 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period [EFC12449 試験 - 全投与期間 (12ヵ月)] | [REDACTED] | 2012.10-2014.04 | 日本、22施設 | American Diabetes Association's 74th Scientific Sessions. 2014 June: Abstract 88-LB | 評価資料 |
| 5.3.5.1-3 | A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Injected in the Morning or Evening in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period [EFC12456 試験 - 主要投与期間 (6ヵ月)] | [REDACTED] | 2012.09-2013.09 | 12カ国 (日本、米国、欧州、他)、147施設 | 社内資料 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | | | | | | |
|------------|---|---|-----------------|-------------------------|---|------|
| 5.3.5.1-4 | <p>A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination with Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period [EFC12512 試験 - 主要投与期間 (6ヵ月)、持続血糖モニタリングサブスタディ]</p> | <p>■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■</p> | 2012.09-2013.11 | 日本、31施設 | 社内資料 | 評価資料 |
| 5.3.5.1-4b | <p>A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination with Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period [EFC12512 試験 - 全投与期間 (12ヵ月)]</p> | <p>■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■</p> | 2012.09-2014.06 | 日本、31施設 | American Diabetes Association's 74th Scientific Sessions. 2014 June: Abstract 94-LB | 評価資料 |
| 5.3.5.1-5 | <p>6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Adequately Controlled with Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs with a 6-month Safety Extension Period [EFC12347 試験 - 主要投与期間 (6ヵ月)]</p> | <p>■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■</p> | 2012.08-2013.09 | 15カ国 (日本、米国、欧州、他)、249施設 | 社内資料 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | | | | | | |
|------------|---|---|-----------------|-----------------------|---|------|
| 5.3.5.1-6 | 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® both plus Mealtime Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period [EFC11628 試験 - 主要投与期間 (6 ヶ月)] | ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ | 2011.12-2013.01 | 13 カ国 (米国、欧州、他)、180施設 | Diabetes 2013; 62(Suppl 1A):LB12 Diabetologia 2013; 56 (Suppl 1):A220 | 参考資料 |
| 5.3.5.1-6b | 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® both plus Mealtime Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period Administration Substudy Comparing Adaptable Dosing Intervals with Fixed Dosing Intervals (EFC11628 試験 - 投与時間サブスタディ) | ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ | 2012.10-2013.04 | 11 カ国 (米国、欧州、他)、62施設 | 社内資料 | 参考資料 |
| 5.3.5.1-7 | 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® both in combination with oral antihyperglycemic drug(s) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period [EFC11629 試験 - 主要投与期間 (6 ヶ月)] | ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ | 2011.12-2013.04 | 13 カ国 (米国、欧州、他)、213施設 | 社内資料 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | | | | | | |
|------------|--|--|-----------------|-------------------|------|------|
| 5.3.5.1-7b | 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination with Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-month Safety Extension Period Administration Substudy Comparing Adaptable Dosing Intervals with Fixed Dosing Intervals (EFC11629 試験 - 投与時間サブスタディ) | | 2012.11-2013.07 | 8カ国（米国、欧州、他）、56施設 | 社内資料 | 参考資料 |
|------------|--|--|-----------------|-------------------|------|------|

5.3.5.2 非対照試験報告書（該当資料なし）

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書（該当資料なし）

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|-----------|---|---------|--------|--------|--------|-----------|
| 5.3.5.4-1 | EFC12456 Japanese patients | — | — | — | 社内資料 | — |
| 5.3.5.4-2 | EFC12347 Japanese patients | — | — | — | 社内資料 | — |
| 5.3.5.4-3 | EFC12512 Ad-hoc analyses on hypoglycemia data (Main 6-month treatment period) | — | — | — | 社内資料 | — |

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

| 資料番号 | 標題 | 著者又は責任者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 掲載雑誌名等 | 評価資料／参考資料 |
|---------|---|---------|---------------------|--------|--------|-----------|
| 5.3.6-1 | PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(22-Apr-2012 to 21-Apr-2013) | | 2012/4/22~2013/4/21 | — | 社内資料 | 参考資料 |

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

| 資料番号 | 症例一覧表 |
|---------|----------------|
| 5.3.7-1 | 試験症例一覧表 |
| 5.3.7-2 | 副作用一覧表 |
| 5.3.7-3 | 重篤な有害事象一覧表 |
| 5.3.7-4 | 臨床検査値異常変動症例一覧表 |

5.4 参考文献

| 資料番号 | 第五部参考文献 |
|--------|---|
| 5.4-1 | American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care. 2005;28:1245-9. |
| 5.4-2 | Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2008;25:245-54. |
| 5.4-3 | Bolli GB, Hahn AD, Schmidt R, Eisenlaetter T, Dahmen R, Heise T, et al. Plasma exposure to insulin glargine and its metabolites M1 and M2 after subcutaneous injection of therapeutic and supratherapeutic doses of glargine in subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2012; 35:2626-30. |
| 5.4-4 | Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am.1999;28(3):467-93. |
| 5.4-5 | Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Bota M, Robertson C, Pizot C, et al. Safety of glucose-lowering medications: the Diabetes Adverse Event Monitor (DIABAMON) Project: II Cardiovascular Disease [Abstract 1405-P]. American Diabetes Association 73rd Scientific Session, 2013. |
| 5.4-6 | Boyle P, Koechlin A, Robertson C, Bota M, Boniol M, Leroith D, et al. Diabetes, diabetes risk factors and treatments, and breast cancer [Abstract 1574-P]. American Diabetes Association 73rd Scientific Session, 2013. |
| 5.4-7 | Colhoun HM. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia. 2009; 52(9):1755-65. |
| 5.4-8 | Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia. 2002;45:937-48. |
| 5.4-9 | Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; 52(9):1766-77. |
| 5.4-10 | Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. Diabetes.1997;46(8):1328-35. |

| | |
|--------|---|
| 5.4-11 | Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med. 1993; 329(14): 977-86. |
| 5.4-12 | Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005;353(25):2643-53. |
| 5.4-13 | European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev.1). 2010 Jan 20. |
| 5.4-14 | Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F, et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. Diabetologia.1994;37(8):797-807. |
| 5.4-15 | U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Draft guidance. 2008 Feb. |
| 5.4-16 | Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24:87-92. |
| 5.4-17 | European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev.1). 2012 May 14. |
| 5.4-18 | Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia. 2009; 52(9):1732-44. |
| 5.4-19 | Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. Diabetologia. 2009;52(12):2499-506. |
| 5.4-20 | Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012 ; 55(6) :1577-96. |
| 5.4-21 | Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia. 2009; 52(9): 1745-54. |
| 5.4-22 | Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. Diabetes Care.1999;22(3):468-77. |
| 5.4-23 | Lucidi P, Porcellati F, Rossetti P, Candeloro P, Andreolli AM, Cioli P, et al. Metabolism of insulin glargine after repeated daily subcutaneous injections in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012; 35:2647-9. |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | |
|--------|--|
| 5.4-24 | Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Moka M, Jenssen T, Kiss I, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. <i>Am J Physiol.</i> 1991;260(1 Pt 1):E67-74. |
| 5.4-25 | ORIGIN Trial Investigators. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Jul 26;367(4):319-28. |
| 5.4-26 | Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Venter C, Potgieter MA, Becker RH. Equipotency of insulin glargine and regular human insulin on glucose disposal in healthy subjects following intravenous infusion. <i>Acta Diabetol.</i> 2003;40(4):156-62. |
| 5.4-27 | Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. <i>Diabetes Care.</i> 2013; 36:1384-95. |
| 5.4-28 | Singh S, Singh H, Singh PP, Murad MH, Limburg PJ. Anti-diabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2013 Dec;22(12):2258-68. |
| 5.4-29 | Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, McWilliams RR, Chari ST. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2013 Apr, 108(4): 510-9. |
| 5.4-30 | UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). <i>Lancet.</i> 1998;352:837-53. |
| 5.4-31 | 日本糖尿病学会編. 糖尿病疾患の考え方. In: 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 東京: 文光堂; 2013. p. 8-15. |
| 5.4-32 | 加来浩平編. 糖尿病治療の基礎と実践. 東京: 医薬ジャーナル社; 2011. p. 37-50. |
| 5.4-33 | 日本糖尿病学会編. 治療. In: 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 東京: 文光堂; 2013. p. 24-36. |
| 5.4-34 | 加来浩平編. 糖尿病治療の基礎と実践. 東京: 医薬ジャーナル社; 2011. p. 118-148. |
| 5.4-35 | 健康局がん対策・健康増進課. 平成24年国民健康・栄養調査結果の概要. 2012:1-31. |
| 5.4-36 | 加来浩平編. インスリン療法指導Q&A. 日本医学出版; 2004. p. 79. |

1.12 添付資料一覧
HOE901-U300

| | |
|--------|--|
| 5.4-37 | 日本糖尿病学会編. 薬物療法. In: 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 東京: 文光堂; 2013. p. 46-68. |
|--------|--|

添付すべき資料がない項目リスト

第2部 CTDの概要（サマリー）

| CTD番号 | 項目名 |
|-------|---------|
| 2.3 R | 各極の要求資料 |
| 2.6.2 | 薬理試験概要文 |
| 2.6.3 | 薬理試験概要表 |
| 2.6.5 | 薬物動態概要表 |

第3部 品質に関する文書

| CTD番号 | 項目名 |
|-----------|---------------------------------|
| 3.2S | 原薬（インスリン グラルギン（遺伝子組換え）） |
| 3.2.P.4.2 | 試験方法（分析方法） [compendial] |
| 3.2.P.4.3 | 試験方法（分析方法）のバリデーション [compendial] |
| 3.2.P.4.4 | 規格及び試験方法の妥当性 [compendial] |
| 3.2.P.4.6 | 新規添加剤 |
| 3.2.A.2 | 外来性感染性物質の安全性評価 |
| 3.2.A.3 | 添加剤 |
| 3.2R | 各極の要求資料 |
| 3.3 | 参考文献 |

第4部 非臨床試験報告書

| CTD番号 | 項目名 |
|-------|--|
| 4.2.1 | 薬理試験 |
| 4.2.2 | 薬物動態試験 |
| 4.2.3 | 毒性試験（4.2.3.6 局所刺激性試験及び4.2.3.7 その他の毒性試験を除く） |

第5部 臨床試験報告書

| CTD番号 | 項目名 |
|---------|-------------------------------|
| 5.3.1.1 | バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 |
| 5.3.1.3 | In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 |
| 5.3.2 | ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 |
| 5.3.3 | 臨床薬物動態（PK）試験報告書 |
| 5.3.4.1 | 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 |
| 5.3.5.2 | 非対照試験報告書 |
| 5.3.5.3 | 複数の試験成績を併せて解析した報告書 |