

# スーグラ錠 25mg スーグラ錠 50mg 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アステラス製薬株式会社に帰属するものであり、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。

アステラス製薬株式会社

## 目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	2
1.5.1	起原又は発見の経緯 .....	2
1.5.2	開発の経緯.....	3
1.5.3	海外における開発状況.....	7
1.5.4	有用性及び特徴.....	8
1.5.5	国内における本剤の臨床的位置付け.....	14
1.5.6	効能・効果（案），用法・用量（案） .....	15
1.5.7	参考文献.....	16

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

糖尿病は、インスリン作用不足により慢性的な高血糖を呈する疾患である。このインスリン作用不足は、膵β細胞からのインスリン分泌の不全と末梢組織のインスリン抵抗性によるもので、これらは遺伝又は環境因子によって引き起こされる[Taylor et al, 1994; DeFronzo et al, 1992]。糖尿病は、成因により大きく1型糖尿病と2型糖尿病及びその他の特定の機序・疾患によるものに分類される[日本糖尿病学会, 2016]。1型糖尿病は膵β細胞の破壊により通常は絶対的インスリン欠乏に至る。一方、2型糖尿病はインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の両因子が関与する。高血糖が持続するとインスリン分泌の低下やインスリン抵抗性の増悪といった悪循環（糖毒性）が形成される[Rossetti et al, 1990]。また、慢性的な高血糖は、大血管症（脳血管障害、虚血性心疾患及び末梢動脈疾患）や細小血管症（糖尿病腎症、神経障害及び網膜症）の糖尿病合併症を引き起こし、生命予後と日常生活の質（QOL）を悪化させる[Stratton et al, 2000]。

糖尿病治療の目標は、大血管症や細小血管症の合併症の発症、進展を阻止し、健康人と同様なQOLを保ち、健康人と変わらない寿命を確保することにある。そのためには、まず血糖コントロールにより血糖値を適正な範囲に維持するべきである。

1型糖尿病患者では、基本治療としてインスリン療法が行われているが、その問題点として、体重増加に注意が必要なことや、インスリン投与量を増加することで低血糖を来す可能性があり、インスリン投与量を十分に増量出来ない患者が存在することが挙げられる。さらに、1型糖尿病患者に投与可能な効能・効果を有する経口血糖降下薬はα-グルコシダーゼ阻害薬のみであり、2型糖尿病と比較して薬物療法の選択肢が限られている。糖尿病データマネジメント研究会による集計では、平均HbA1c値は2型糖尿病患者で7.00%であるのに対し、1型糖尿病患者では7.80%であり、血糖コントロールが十分ではない患者が存在している[糖尿病データマネジメント研究会, 2017]。

イブラグリフロジン L-プロリン（以下、イブラグリフロジン）は、アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社との共同研究において見出されたNa<sup>+</sup>/グルコース共輸送担体（SGLT）2選択的阻害薬である。腎近位尿細管におけるSGLT2によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することで血糖値を低下させる。イブラグリフロジンは、α-グルコシダーゼ阻害薬と同じ糖吸収・排泄調整系の経口血糖降下薬に分類されている[日本糖尿病学会, 2016]。日本では、2006年4月より臨床試験が開始され、2014年1月にイブラグリフロジン（スーグラ<sup>®</sup>錠）は2型糖尿病を効能・効果として製造販売承認を取得した。

イブラグリフロジンは、インスリン抵抗性改善系やインスリン分泌促進系の経口血糖降下薬と異なり、インスリン非依存的に血糖降下作用を発現する。低血糖の発現頻度を増加させることなく血糖降下作用を示し、体重減少作用も示す。また、α-グルコシダーゼ阻害薬投与に伴う消化器症状のリスクが低いことや、1日3回投与が必要なα-グルコシダーゼ阻害薬に対して1日1回投与であるという特徴も有している。

インスリン製剤と作用機序が異なるため、1型糖尿病患者において重篤な低血糖の発現頻度を増加させることなく相加的な血糖降下作用が期待される。さらに、長期のインスリン療法に伴う体重増加を抑制することが期待される。また、1日1回の投与で食直前投与の制限がないイブラグリフロジンは1日3回毎食直前投与のα-グルコシダーゼ阻害薬よりも服薬アドヒアランス向上が期待される。近年、同じくSGLT2選択的阻害薬の1型糖尿病患者を対象とした臨床試験が国内外で実施され、1型糖尿病の治療の選択肢の一つになることが期待されている[Henry et al, 2015; Perkins et al, 2014]。

以上より、イブラグリフロジンが1型糖尿病における血糖管理に大きく寄与することが期待されたことから、臨床開発に着手した。

### 1.5.2 開発の経緯

1型糖尿病に関連するイブラグリフロジンの開発経緯を図1.5-1に示す。

図 1.5- 1 開発の経緯

試験項目		2009年 平成21年	2010年 平成22年	2011~2013年 平成23~25年	2014年 平成26年	2015年 平成27年	2016年 平成28年	2017年 平成29年	2018年 平成30年
臨床 (国内)	2型糖尿病	11	3	T2DM患者血糖日内変動併用試験 (CL-0070)					
	1型糖尿病			T1DM患者PK/PD試験 (CL-6001)		9	3		
				T1DM患者第3相試験 (CL-6002)		8			3

#### 1.5.2.1 非臨床試験の経緯

##### 1.5.2.1.1 品質に関する試験

本申請にあたり、新たに実施した品質に関する試験はない。

##### 1.5.2.1.2 非臨床試験

イブラグリフロジンの薬効薬理プロファイルについては既に明らかになっているため、今回の申請にあたり新たな非臨床試験は実施しなかった。

なお、1型糖尿病に関連した非臨床薬理試験については、イブラグリフロジンの初回申請時に「ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにおける高血糖改善作用(単回経口投与)」の試験結果が提出され評価されている(初回申請時CTD 2.6.2.2.3.2項)。また、イブラグリフロジンの初回申請後、「ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにおけるイブラグリフロジンの効果」が検討され、結果が報告されている[Tahara et al, 2014]。これらにより、イブラグリフロジンの1型糖尿病モデル動物における血糖降下作用は既に明らかにされている。

イブラグリフロジンの効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験、非臨床薬物動態試験及び毒性試験の結果は、初回申請時に既に提出している。

### 1.5.2.2 臨床試験の経緯

本製造販売承認事項一部変更承認申請において、評価資料とした臨床データパッケージを表 1.5-1 に示した。1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験は、2015 年 9 月より開始した。また、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の比較に用いた T2DM 患者血糖日内変動試験 (CL-0070) は、2009 年 11 月から 2010 年 3 月に実施した。

表 1.5- 1 臨床データパッケージ (評価資料)

対象 (地域)	試験又は報告書名 (試験又は報告書番号)	試験デザイン	用法・用量・投与期間 <sup>a</sup>	添付資料番号
T1DM 患者 (日本)	T1DM 患者 PK/PD 試験 (CL-6001)	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間	イブラグリフロジン 25 mg, 50 mg, 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与 (2 週間)	5.3.4.2-1
T1DM 患者 (日本)	T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002)	<u>治療 I 期</u> プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間  <u>治療 II 期</u> 非盲検 非対照	<u>治療 I 期</u> イブラグリフロジン 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与 (24 週間)  <u>治療 II 期</u> イブラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与 (イブラグリフロジンは 32 週時より 100 mg に増量を可とし、増量後に安全性に問題がある場合は減量可) (28 週間)	5.3.5.1-1 5.3.5.1-1.1
T1DM 患者 T2DM 患者 (日本)	PK/PD 比較解析 (PK-0101)	—	1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の比較 (CL-6001, CL-0070)	5.3.4.2-2
T1DM 患者 (日本)	PPK 解析 (PK-0102)	—	母集団薬物動態解析 (CL-6001, CL-6002)	5.3.3.5-1

a : PK-0101 及び PK-0102 は、解析内容を記載

#### 1.5.2.2.1 [redacted] 相談 (オーファン以外) (平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日)

平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) との [redacted] 相談 (オーファン以外) ([redacted]) を実施し、[redacted] の妥当性、[redacted] の妥当性、[redacted] の [redacted] の 3 点について相談した。

#### 1. [redacted] の妥当性

T1DM 患者 PK/PD 試験 (CL-6001) と T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002) を [redacted] する計画であった。しかし、機構より [redacted]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]との助言を得た。

その後検討を重ね、T1DM 患者 PK/PD 試験 (CL-6001) [REDACTED] に T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002) を [REDACTED] した。

## 2. [REDACTED] の妥当性

### (1) T1DM 患者 PK/PD 試験 (CL-6001) 及び T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002) における [REDACTED] [REDACTED] について

機構との相談の結果、第 3 相試験において [REDACTED]  
[REDACTED] について、[REDACTED] こととした。

その後検討を重ね、T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002) の [REDACTED]  
[REDACTED] した。

### (2) T1DM 患者 PK/PD 試験 (CL-6001) の [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] に ついて

機構より [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] との助言を得た。

### (3) T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002) の [REDACTED] について

機構より [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] との助言を得た。

### (4) T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002) の [REDACTED] [REDACTED] について

機構より、『経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン』について (平成 22 年 7 月 9 日付薬食審査発 0709 第 1 号) を参考に、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] との助言を得た。本助言を踏まえ、  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] として実施した。

### (5) T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002) の [REDACTED] について

機構より [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

との助言を得た。本助言を踏まえ、T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) においては、  
に努めた。

#### (6) T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) の

機構より

との助言を得た。本助言を踏まえ、  
を追加することとした。

### 3. の

機構より との助言を得た。

#### 1.5.2.2.2 T2DM 患者血糖日内変動試験 (CL-0070) (初回申請時 CTD 5.3.4.2-1 項)

2009年11月より2型糖尿病患者を対象に、イプラグリフロジン 50 mg 及び 100 mg を反復経口投与したときの薬力学、薬物動態及び安全性を検討する目的で、T2DM 患者血糖日内変動試験 (CL-0070) を実施した。その結果、Day 14 における尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べてイプラグリフロジン投与群で著明に増加した。

#### 1.5.2.2.3 T1DM 患者 PK/PD 試験 (CL-6001)

2015年9月より1型糖尿病患者を対象に、イプラグリフロジン 25 mg, 50 mg 及び 100 mg を反復経口投与したときの薬力学、薬物動態及び安全性を検討する目的で、T1DM 患者 PK/PD 試験 (CL-6001) を実施した。その結果、Day 1 及び Day 14 における尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、投与量に依存した増加が認められた。

#### 1.5.2.2.4 1型糖尿病患者と2型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の比較(PK-0101)

T1DM 患者 PK/PD 試験 (CL-6001) と T2DM 患者血糖日内変動試験 (CL-0070) を用いて、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学を比較した。

イプラグリフロジンを反復投与したときの最終投与日 (Day 14) における  $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$  は、1型糖尿病患者においても2型糖尿病患者と同様に、投与量に依存した増加が認められ、その曝露量は同程度であった。

Day 14における尿中グルコース排泄クリアランスのベースラインからの変化量は、1型糖尿病患者においても2型糖尿病患者と同様に、投与量の増加に従って増大し、大きな差は認められなかった。

プラセボ群、イブラグリフロジン 50 mg 及び 100 mg 群の、Day 14におけるAUC<sub>24h</sub>と尿中グルコース排泄クリアランスの関係は、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者において類似していた。

#### 1.5.2.2.5 T1DM 患者第3相試験 (CL-6002)

2016年8月より、1型糖尿病患者を対象に、T1DM患者第3相試験 (CL-6002) を実施した。本試験は、インスリンとの併用試験であり、24週間の二重盲検期 (治療I期) と28週間の非盲検期 (治療II期) で構成される。インスリン単独にて血糖管理不十分な1型糖尿病患者を対象として、二重盲検下でイブラグリフロジン 50 mg 又はプラセボを1日1回、24週間併用投与したときのイブラグリフロジンの有効性及び安全性を検討した。また、非盲検期では増量基準に基づき1日1回100 mg へ増量することも可能とし、長期併用投与 (52週間) したときのイブラグリフロジンの安全性、効果の持続性及び増量効果を検討した。

イブラグリフロジン 50 mg 群の主要評価項目である治療I期最終時点におけるHbA1c値のベースラインからの変化量は、プラセボ群に対して有意な低下が認められ、インスリン併用下におけるイブラグリフロジンの有効性が検証された。また、1型糖尿病患者に対するイブラグリフロジン 50 mg の効果は、24週間にわたり維持された。さらに、長期併用投与 (52週間) の投与成績により、イブラグリフロジンの効果の持続性及び100 mg への増量効果が示された。

インスリンを併用したイブラグリフロジン 50 mg の1日1回24週間投与では、安全性の懸念は示されなかった。さらに、イブラグリフロジンを長期併用投与 (52週間) したときも、重篤な低血糖及びケトアシドーシスの発現は認められておらず、安全性の懸念は示されなかった。

#### 1.5.2.2.6 母集団薬物動態解析 (PK-0102)

T1DM患者第3相試験 (CL-6002) から得られた血漿中未変化体濃度データから、事前情報を用いた非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を行い、薬物動態の共変量を探索し、その影響を定量的に評価した。

イブラグリフロジン投与後の血漿中濃度推移は、1次吸収過程のある2-コンパートメントモデルにより良く記述することができた。経口クリアランス (CL) に対する共変量探索の結果、GFR (eGFR×体表面積[BSA]) と性別が、有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。

### 1.5.3 海外における開発状況

海外では、1型糖尿病患者に対する開発は行われていない。



## 1.5.4 有用性及び特徴

### 1.5.4.1 ベネフィット

#### 1. 1型糖尿病患者に対して臨床上意義のある血糖降下作用が期待される。

T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) において、イプラグリフロジン 50 mg を1日1回24週間投与したときの治療I期最終時点におけるHbA1c値のベースラインからの変化量のプラセボとの差 (投与群を固定効果、ベースラインのHbA1c値を共変量とした共分散分析による調整済み平均値の差) は-0.36%であった。イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群に対して、統計的に有意なHbA1c値の低下が認められ、イプラグリフロジンのプラセボに対する優越性が検証された (P=0.001: 有意水準両側 0.05)。また、治療I期最終時点におけるHbA1c値が8.0%未満となった患者の割合はプラセボ群 23.7%に対し、イプラグリフロジン 50 mg 群では47.8%、HbA1c値が7.0%未満となった患者の割合はプラセボ群 1.7%に対し、イプラグリフロジン 50 mg 群では6.1%であり、50 mg 群はプラセボ群を全て上回った。

また、T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) において、イプラグリフロジン 50 mg を1日1回24週間投与したときの治療I期最終時点における総インスリン1日投与量のベースラインからの変化量のプラセボとの差 (投与群を固定効果、ベースラインの併用総インスリン1日投与量を共変量とした共分散分析による調整済み平均値の差) は-7.35 IU であり、イプラグリフロジン 50 mg 群では、プラセボ群に比べて、統計的に有意な総インスリン1日投与量の低下がみられた (P<0.001)。したがって、イプラグリフロジンの併用により、インスリン投与量を調整し減量された上でも、血糖降下作用を示すことが示唆された。

T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) において、イプラグリフロジン 50 mg/イプラグリフロジン群のHbA1c値の平均値の低下は投与4週時にみられ、その後変動はあるものの投与52週の治療期を通じてその効果は維持された。また、イプラグリフロジン 50 mg/イプラグリフロジン群の総インスリン1日投与量は投与8週時まで低下し、その後投与52週の治療期を通じてその低下が維持された。したがって、イプラグリフロジンの併用により、インスリン投与量を調整し減量された上でも、血糖降下作用の持続が確認された。

T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) において、投与最終時のHbA1c値の32週時からの変化量は、100 mg 増量群で0.01%であり、50 mg 維持群で0.29%であった。HbA1c値が8.0%未満であった被験者の割合は、100 mg 増量群でベースライン 2.3%及び増量前の32週時 0%から投与最終時 6.8%へ増加した。投与最終時の空腹時血糖値の32週時からの変化量は、100 mg 増量群で-7.6 mg/dL であり、50 mg 維持群で6.5 mg/dL であった。投与最終時の体重の32週時からの変化量は、100 mg 増量群で-0.23 kg であり、50 mg 維持群で0.09 kg であった。このことから、イプラグリフロジンの1日投与量を100 mg へ増量することは有用であると考えられた。

以上より、イプラグリフロジンにより1型糖尿病患者においても血糖降下作用が期待される。

## 2. 1型糖尿病患者においてインスリン製剤と併用しても重篤な低血糖の発現リスクに影響を与えないことが期待される。

低血糖は血糖降下薬に共通したリスクである。特に強化インスリン療法では、血糖コントロールが良好になるにつれて、重症な低血糖が多くなるという報告がある[The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group, 1993]。イブラグリフロジンは、インスリン分泌促進作用がないことから、単独では低血糖の発現リスクは低い。

T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) において、24週間投与したときの低血糖の発現割合は、プラセボ群 93.3%に対し、イブラグリフロジン 50 mg 群では 98.3%であった。また、重篤な低血糖、重度な低血糖及び第三者の介助が必要な低血糖は、プラセボ群で1例 (1.7%) 発現が確認されたが、イブラグリフロジン 50 mg 群では確認されなかった。52週投与したとき、イブラグリフロジン 50 mg/イブラグリフロジン群にて、第三者の介助が必要な低血糖は1例 (0.9%) 発現が確認されたが、重篤な低血糖は確認されなかった。

以上のことから、イブラグリフロジンは1型糖尿病患者においてインスリン製剤と併用して、血糖降下作用を示しても重篤な低血糖の発現リスクに大きな影響はないことが期待される。

## 3. 1型糖尿病患者に対して体重減少作用が期待される。

インスリン療法はインスリンの同化作用により体重増加を来すことがある[United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998]。また近年、日本でも肥満を伴った1型糖尿病患者が増加している[糖尿病データマネジメント研究会, 2017]。体重増加により必要なインスリン量が増加し、さらなる体重増加をもたらす可能性がある。特に内臓脂肪が蓄積すると脂質異常や高血圧を伴いやすく、これらは大血管症のリスクとなるため、血糖コントロールだけでなく、肥満を解消することが重要である。

T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) において、イブラグリフロジン 50 mg を1日1回24週間投与したときの治療1期最終時点における体重のベースラインからの変化量のプラセボとの差は -2.87 kg であり、イブラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群に比べて、統計的に有意な体重の減少がみられた ( $P < 0.001$ )。

T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) において、イブラグリフロジン 50 mg/イブラグリフロジン群の体重の平均値の低下は投与2週時からみられ、その後投与52週の治療期を通じてその低下が維持され、体重減少作用の持続が確認された。

以上のことから、イブラグリフロジンは1型糖尿病患者において、血糖降下作用に加え体重減少作用が期待される。

## 4. 1日1回の経口投与が可能で、利便性及び患者の服薬アドヒアランス向上が期待される。

1型糖尿病患者に投与可能な既存の経口血糖降下薬  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、食後の投与では効果が大きく減弱するため、1日3回毎食直前投与が必要である。

イブラグリフロジンは1日1回の経口投与で血糖降下作用を示し、また、食直前投与の制限がないため食前に服用を忘れても食後に投与可能であることから、服薬アドヒアランス向上が期待される。

## 5. 治療の選択肢が限られている1型糖尿病患者に対して新たな選択肢となることが期待される。

1型糖尿病患者に投与可能な既存の経口血糖降下薬は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬のみであり、2型糖尿病患者と比較して治療の選択肢が限られている。イブラグリフロジンは、血糖コントロールが十分ではない1型糖尿病患者に対して、新たな治療の選択肢の1つになることが期待される。

### 1.5.4.2 リスク

#### 1. インスリン療法の代替にされるリスク

T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) において、イブラグリフロジンの併用により、インスリン投与量を調整し減量された上でも、血糖降下作用を示すことが示唆された。

一方で、インスリンの細胞へのブドウ糖取り込み作用は生命維持に欠かせないことから、1型糖尿病患者において、インスリン療法を欠くことはできない。

したがって、添付文書(案)の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。」を追加記載した。

#### 2. 低血糖に関連するリスク

T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) において、イブラグリフロジンの併用により、インスリン投与量を調整し減量された上でも、血糖降下作用を示すことが示唆されたことから、併用するインスリン製剤を減量しない場合、低血糖発現リスクを増加させる可能性がある。したがって、添付文書(案)の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量は15%減量することが推奨された。」及び重要な基本的注意(1)に「本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。」を記載した。また、医薬品リスク管理計画書にて、重要な特定されたリスクに設定し、安全性監視活動及びリスク最小化活動を行う。

### 3. ケトン体上昇に関連するリスク

イブラグリフロジンの尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進する可能性がある。

T1DM 患者第3相試験 (CL-6002) において、イブラグリフロジン 50 mg を1日1回24週間投与したときのケトン体上昇に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 (3.3%) よりイブラグリフロジン 50 mg (13.0%) 群で高かった。また、治療1期最終時点における血中総ケトン体のベアスラインからの変化量はプラセボ群 $-21.96 \mu\text{mol/L}$ に対し、イブラグリフロジン 50 mg 群では $182.47 \mu\text{mol/L}$ であった。しかし、イブラグリフロジンを52週投与したとき、投与期間の経過に伴って、ケトン体上昇に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。

ケトアシドーシスの発現は認められなかったが、ケトン体上昇が認められた。ケトン体上昇はケトアシドーシス発現に至る可能性がある。したがって、添付文書 (案) の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起るおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。」「本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量は15%減量することが推奨された。」、重要な基本的注意 (1) に「1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。」、重要な基本的注意 (9) に「本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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) 特に、1型糖尿病患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。 3) 患者に対し、以下の点を指導すること。 ・ケトアシドーシスの症状 (悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。 ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。 ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。 特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現リスクが高いことも説明すること。」さらに、相互作用の糖尿病用薬との併用注意に「1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。」を記載した。また、医薬品リスク管理計画書にて、重要な特定されたリスクに設定し、安全性監視活動及びリスク最小化活動を行う。

#### 4. 頻尿・多尿及び体液量減少に関連するリスク

イブラグリフロジンの尿中グルコース排泄促進作用により尿浸透圧が上昇し、浸透圧利尿によって尿量が増加する可能性がある。また、浸透圧利尿による二次的な変化として体液量に影響を及ぼす可能性も考えられる。

T1DM 患者第3相試験（CL-6002）において、24週間投与したときの頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群（3.3%）よりイブラグリフロジン 50 mg 群（6.1%）で高かった。また、体液量減少に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群（5.0%）とイブラグリフロジン 50 mg 群（6.1%）で同程度であった。また、イブラグリフロジンを52週投与したとき、投与期間の経過に伴って、頻尿又は多尿に関連する有害事象及び体液量減少に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。

イブラグリフロジンを2型糖尿病患者に投与したときの比較試験における、頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群（2.4%）、イブラグリフロジン全投与量群（7.8%）であった（初回申請時CTD2.7.4.2.1.5.4項）。また、体液量減少に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群（1.6%）、イブラグリフロジン全投与量群（4.7%）であった（初回申請時CTD2.7.4.2.1.5.5項）。

以上のとおり、イブラグリフロジンを1型糖尿病患者に投与したときの頻尿又は多尿に関連する有害事象及び体液量減少に関連する有害事象の発現状況は、2型糖尿病患者に投与したときと大きな相違は認められず、イブラグリフロジンを2型糖尿病患者に投与したときと同様に軽度の体液量減少（脱水）が生じている可能性が示唆された。

したがって、添付文書（案）の重要な基本的注意（8）に「本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起ししやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。」を記載した。また、医薬品リスク管理計画書にて、重要な特定されたリスクに設定し、安全性監視活動及びリスク最小化活動を行う。

#### 5. 尿路感染症及び性器感染症に関連するリスク

イブラグリフロジンの尿中グルコース排泄促進作用により尿路感染症及び性器感染症を発現する可能性がある。

T1DM 患者第3相試験（CL-6002）において、24週間投与したときの尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群（10.0%）、イブラグリフロジン 50 mg 群（3.5%）であった。性器感染症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群（0%）、イブラグリフロジン 50 mg 群（5.2%）であった。また、イブラグリフロジンを52週投与したとき、投与期間の経過に伴って、尿路感染症に関連する有害事象及び性器感染症に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。

イブラグリフロジンを2型糖尿病患者に投与したときの比較試験における、尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群（2.7%）、イブラグリフロジン全投与量群（1.4%）であった（初回申請時CTD2.7.4.2.1.5.2項）。また、性器感染症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群（0.8%）、イブラグリフロジン全投与量群（1.9%）であった（初回申請時CTD2.7.4.2.1.5.3項）。

以上のとおり、イブラグリフロジンを1型糖尿病患者に投与したときの尿路感染症及び性器感染症に関連する有害事象の発現状況は、2型糖尿病患者に投与したときと大きな相違は認められず、イブラグリフロジンを2型糖尿病患者に投与したときと同様に尿路感染症及び性器感染症に関連する有害事象が発現する可能性が示唆された。したがって、添付文書（案）の重要な基本的注意（7）に「尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。」を記載した。また、医薬品リスク管理計画書にて、重要な特定されたリスクに設定し、安全性監視活動及びリスク最小化活動を行う。

## 6. 比較的良好にみられる有害事象発現リスク

T1DM患者第3相試験（CL-6002）において、24週間投与したとき、イブラグリフロジン50mg群で2%以上にみられ、かつプラセボ群と比べて2倍以上の発現割合であった有害事象は、発現割合が高い順に血中ケトン体増加、頭痛、体重減少、ケトーシス、陰部そう痒症、便秘、筋痙縮及び湿疹であった。各事象の発現割合はプラセボ群及びイブラグリフロジン50mg群でそれぞれ、血中ケトン体増加が1.7%及び9.6%、頭痛が1.7%及び6.1%、体重減少が0%及び4.3%、ケトーシスが1.7%及び3.5%、陰部そう痒症が0%及び3.5%、便秘が0%及び2.6%、筋痙縮が0%及び2.6%、湿疹が0%及び2.6%であった。

1型糖尿病患者を対象としたT1DM患者PK/PD試験（CL-6001）及びT1DM患者第3相試験（CL-6002）の副作用として発現割合が高かった事象については、添付文書（案）の副作用に、1型糖尿病患者における主な副作用として「承認時までの国内の臨床試験では、201例中197例（98.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖196例（97.5%）、血中ケトン体増加21例（10.4%）、体重減少12例（6.0%）、膀胱炎9例（4.5%）、頻尿8例（4.0%）、口渴7例（3.5%）、ケトーシス6例（3.0%）、陰部そう痒症6例（3.0%）、便秘6例（3.0%）、頭痛4例（2.0%）、細菌尿4例（2.0%）であった。」を記載した。

## 7. イブラグリフロジンの薬理作用に伴う尿糖陽性及び血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）が糖尿病管理の指標とならないリスク

尿糖及び血清1,5-AGは、糖尿病患者にとって、その病状を表す臨床検査項目になり得る。しかし、SGLT2選択的阻害薬であるイブラグリフロジンは、その作用機序に基づく尿中へのグルコー

ス排泄促進作用により、イブラグリフロジン投与中は血糖コントロールが良好であっても尿糖陽性、血清 1,5-AG 低値を示す。

以上のとおり、イブラグリフロジン服用時の尿糖や血清 1,5-AG の検査所見を誤って解釈される懸念がある。したがって、添付文書（案）の臨床検査結果に及ぼす影響に「本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG 低値を示す。尿糖、血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。」を記載した。

#### 1.5.4.3 ベネフィット・リスク評価

イブラグリフロジンは SGLT2 選択的阻害薬であり、インスリン非依存的に血糖降下作用を発現するため、インスリン製剤と併用することにより相加的効果が期待される。イブラグリフロジンはプラセボに対して、併用インスリン投与量を減少させてなお、統計的に有意かつ臨床意義のある HbA1c 値の低下を示した。強化インスリン療法では血糖コントロールが良好になるにつれて重症低血糖が多くなるという報告があるが、イブラグリフロジンとの併用により血糖降下作用を示しても重篤な低血糖の発現リスクに大きな影響は認められなかった。また、インスリン療法はインスリンの同化作用により体重増加を来すことがあり、体重増加により必要なインスリン量が増加し、さらなる体重増加をもたらす可能性があるが、イブラグリフロジンはインスリン製剤との併用投与でも体重減少作用を示した。加えて、SGLT2 選択的阻害薬と同じくインスリン非依存的に血糖降下作用を示す  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、糖の吸収を遅らせることにより食後の高血糖のみを特異的に抑制する薬剤であるため 1 日 3 回毎食直前投与が必要となり煩雑であるが、イブラグリフロジンは 1 日 1 回朝食前又は朝食後投与であるため、服薬アドヒアランス向上が期待される。さらに、1 型糖尿病患者に投与可能な既存の経口血糖降下薬は  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬のみであり、2 型糖尿病患者と比較して治療の選択肢が限られている。イブラグリフロジンは、血糖コントロールが十分ではない 1 型糖尿病患者に対して、新たな治療の選択肢の 1 つになることが期待される。

一方、インスリン療法の代替にされるリスクや、低血糖、尿路感染症、性器感染症、頻尿・多尿、体液量減少及びケトン体上昇に関連する副作用の発現リスク、作用機序から尿糖、血清 1,5-AG を誤って解釈されるリスクが想定されるが、添付文書の使用上の注意の項目にそれぞれ留意点を明記し注意喚起しており、重大な問題は避けられると考えた。

以上より、イブラグリフロジンのベネフィット・リスクバランスは良好であり、1 型糖尿病患者に対する新たな治療の選択肢になると考えられる。

#### 1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け

1 型糖尿病患者では、基本治療としてインスリン療法が行われているが、その問題点として、体重増加に注意が必要なことや、インスリン投与量を増加することで低血糖を来す可能性があり、インスリン投与量を十分に増量出来ない患者が存在することが挙げられる。さらに、1 型糖尿病

患者に投与可能な効能・効果を有する経口血糖降下薬は、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬に限られているが、毎食直前（1日3回）投与が必要なため、服薬コンプライアンスに注意が必要である。このため、平均HbA1c値は2型糖尿病患者で7.00%であるのに対し、1型糖尿病患者では7.80%であり、血糖コントロールが十分ではない患者が存在している[糖尿病データマネジメント研究会、2017]。

イブラグリフロジンはSGLT2選択的阻害薬であり、インスリン非依存的に血糖降下作用を発現するため、1型糖尿病患者においても臨床上意義のある相加的な血糖降下作用が期待される。さらに、インスリン製剤と併用しても重篤な低血糖の発現リスクに影響を与えないこと、体重減少作用とともに、1日1回の経口投与が可能で、利便性及び患者の服薬アドヒアランス向上が期待される。

以上より、イブラグリフロジンは、1型糖尿病患者に対する新たな併用療法薬として位置付けられると考える。

### 1.5.6 効能・効果（案）、用法・用量（案）

これまでに得られた試験成績から、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

#### 効能・効果（案）

2型糖尿病

1型糖尿病

（下線部追加）

#### 用法・用量（案）

##### 2型糖尿病

通常、成人にはイブラグリフロジンとして50 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100 mg 1日1回まで増量することができる。

##### 1型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイブラグリフロジンとして50 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100 mg 1日1回まで増量することができる。

（下線部追加）



### 1.5.7 参考文献

- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*. 1992;15(3):318-68.
- Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor Dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care*. 2015;38(3):412-9.
- 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂;2016.
- Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1480-3.
- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 1990;13(6):610-30.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Pharma Pharmacol*. 2014;66:975-87.
- Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes*. 1994;43:735-40.
- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
- 糖尿病データマネジメント研究会. 基礎集計資料 (2016 年度) . Available from:  
<http://jddm.jp/data/index-2016.html>
- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. United Kingdom, Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med*. 1998;128:165-75

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

2018年10月時点で、本剤は海外において1型糖尿病の適応症の開発を実施していない。

## 1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤を表 1.7-1 に示す。また、同種同効品として、1 型糖尿病を効能・効果とする代表的な薬剤を表 1.7-2 及び表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1 申請する薬剤（その 1）

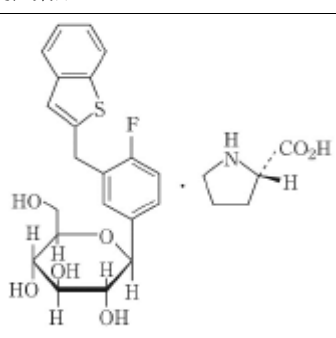
一般的名称	イブラグリフロジン L-プロリン (Ipragliflozin L-Proline)
販売名	スーグラ <sup>®</sup> 錠 25 mg スーグラ <sup>®</sup> 錠 50 mg
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日	2014 年 1 月 17 日
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	スーグラ錠 25 mg / 1 錠中 フィルムコーティング錠 / イブラグリフロジンとして 25 mg スーグラ錠 50 mg / 1 錠中 フィルムコーティング錠 / イブラグリフロジンとして 50 mg
効能・効果	<p>2 型糖尿病</p> <p><u>1 型糖尿病</u></p> <p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</p> <p><u>効能共通</u></p> <p>(1) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。（「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(2) 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p><u>1 型糖尿病</u></p> <p><u>本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。</u></p>
用法・用量	<p>2 型糖尿病</p> <p>通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。</p> <p><u>1 型糖尿病</u></p> <p><u>インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。</u></p> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p><u>効能共通</u></p> <p>重度の肝機能障害のある患者に対しては低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）</p> <p><u>1 型糖尿病</u></p> <p><u>(1) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起るおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。（「重要な基本的注意（9）」及び「副作用」の項参照）</u></p>

表 1.7-1 申請する薬剤（その2）

	(2) 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量は15%減量することが推奨された。（「重要な基本的注意（1）（9）」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）
警告	なし
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡〔輸液、インスリン製剤による速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン製剤による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
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) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 ・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ・ 栄養不良状態、るいそう、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 ・ 激しい筋肉運動 ・ 過度のアルコール摂取者 (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）〕 (3) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕 (4) 尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意（7）」の項参照）〕 (5) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（8）」、「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照） (2) 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・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (4) 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3カ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。 (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養

表 1.7-1 申請する薬剤（その3）

	<p>生、感染症の合併症等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。</p> <p>(7) 尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「副作用」の項参照）</p> <p>(8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(9) 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;及び「副作用」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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。</li> <li>2) 特に、<u>1型糖尿病患者</u>、<u>インスリン分泌能の低下</u>、<u>インスリン製剤の減量や中止</u>、<u>過度な糖質摂取制限</u>、<u>食事摂取不良</u>、<u>感染症</u>、<u>脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので</u>、観察を十分に行うこと。</li> <li>3) 患者に対し、<u>以下の点を指導すること。</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。</u></li> <li>・<u>ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。</u></li> <li>・<u>血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。</u></li> </ul> </li> </ol> <p>特に、<u>1型糖尿病患者</u>に対しては、<u>上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現リスクが高いことも説明すること。</u></p> <p>(10) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。</p> <p>(11) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。</p> <p>(12) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として UGT2B7 によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p>						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">薬剤名等</th> <th style="width: 35%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 35%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤</td> <td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある</td> <td>糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。</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 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。					

表 1.7-1 申請する薬剤（その 4）

	GLP-1 受容体作動薬 DPP-4 阻害剤  等	る。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。 <u>ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。</u> 低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 <u>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、ブドウ糖を投与すること。</u>	
	血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤  等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
	血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン  等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
	利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬  等	左記薬剤と本剤の併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。
4. 副作用  <u>2型糖尿病</u> 承認時までの国内の臨床試験では、1,669 例中 549 例 (32.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿 149 例 (8.9%)、口渇 71 例 (4.3%)、便秘 53 例 (3.2%)、尿中 β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加 41 例 (2.5%)、体重減少 39 例 (2.3%) であった。  (承認時：2014 年 1 月)  <u>1型糖尿病</u> 承認時までの国内の臨床試験では、201 例中 197 例 (98.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖 196 例 (97.5%)、血中ケトン体増加 21 例 (10.4%)、体重減少 12 例 (6.0%)、膀胱炎 9 例 (4.5%)、頻尿 8 例 (4.0%)、口渇 7 例 (3.5%)、ケトosis 6 例 (3.0%)、陰部そう痒症 6 例 (3.0%)、便秘 6 例 (3.0%)、頭痛 4 例 (2.0%)、細菌尿 4 例 (2.0%) であった。  (効能・効果追加時：●●年●月)			

表 1.7-1 申請する薬剤（その 5）

(1) 重大な副作用				
1) 低血糖 (1.0% <sup>注1)</sup> ) : 他の糖尿病用薬 (特にインスリン製剤, スルホニルウレア剤, 速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬) との併用で低血糖があらわれることがある。また, 他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には, 糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし, $\alpha$ -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投与すること。(「重要な基本的注意 (1)」及び「臨床成績」の項参照)				
2) 腎盂腎炎 (0.1%), 敗血症 (頻度不明) : 腎盂腎炎があらわれ, 敗血症 (敗血症性ショックを含む) に至ることがあるので, 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。(「重要な基本的注意 (7)」の項参照)				
3) 脱水 (0.2%) : 脱水があらわれることがあるので, 適度な水分補給を行うよう指導し, 観察を十分に行うこと。口渇, 多尿, 頻尿, 血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には, 休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので, 十分注意すること。(「重要な基本的注意 (8)」及び「高齢者への投与」の項参照)				
4) ケトアシドーシス (頻度不明) : ケトアシドーシス (糖尿病性ケトアシドーシスを含む) 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。(「重要な基本的注意 (9)」の項参照)				
注 1) 承認時までの国内の臨床試験 (他の糖尿病薬と併用しない場合) の試験結果に基づいている。				
(2) その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
胃腸障害		便秘	下痢, 胃炎, 胃食道逆流性疾患, 上腹部痛, 腹部膨満, 齲歯, 悪心	嘔吐
全身障害及び投与局所様態		口渇, 体重減少	空腹, 倦怠感	顔面浮腫, 脱力感
肝胆道系障害			肝機能異常, 脂肪肝	
感染症		膀胱炎	鼻咽頭炎, 外陰部膣カンジダ症, 細菌尿	
代謝及び栄養障害			ケトアシドーシス	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣	筋肉痛, 背部痛
神経系障害			糖尿病性ニューロパチー, 浮動性めまい, 体位性めまい, 頭痛, 感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石, 腎結石症	
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症		
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症	
皮膚及び皮下組織障害 <sup>注2)</sup>			湿疹, 発疹, 蕁麻疹, 薬疹, そう痒症	
血管障害			高血圧	
臨床検査		尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加, 血中ケトン体増加	尿中 $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加, 尿潜血陽性, 尿中アルブミン/クレアチニン比増加, 尿中ケト	



表 1.7-1 申請する薬剤（その6）

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;">ン体陽性, 尿中 <math>\alpha_1</math> ミクログロブリン増加, 尿量増加</td> </tr> </table> <p>注 2) 投与初期に比較的多く発現していることから、投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科専門医と相談して適切な処置を行うこと。</p> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>(2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳婦：授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>10. その他の注意</p> <p>雌雄ラットに本剤 12.5, 40, 125, 250 mg/kg/日（250 mg/kg/日群は雌のみで実施）を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、40 mg/kg/日以上雄及び 125 mg/kg/日以上雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットに本剤 40 mg/kg/日（雄）又は 125 mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC<sub>24h</sub>）は、最大臨床推奨用量（1 日 1 回 100 mg）の約 10 倍又は約 60 倍であった。</p>				ン体陽性, 尿中 $\alpha_1$ ミクログロブリン増加, 尿量増加
			ン体陽性, 尿中 $\alpha_1$ ミクログロブリン増加, 尿量増加		
添付文書の作成日	2018 年 10 月改訂（第 9 版）				
備考	下線部：効能・効果追加承認時変更予定				

表 1.7-2 同種同効品一覧① (その 1)

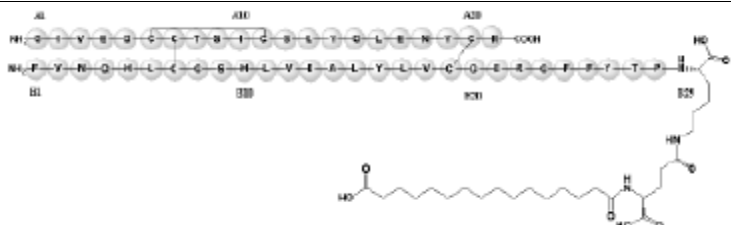
一般的名称	インスリン デグルデク (遺伝子組換え) (Insulin Degludec (Genetical Recombination))
販売名	トレシーバ®注フレックスタッチ® トレシーバ®注ペンフィル®
会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
承認年月日	2012 年 9 月 28 日
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	劇薬 処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	トレシーバ注フレックスタッチ：注射剤/1 筒 (3 mL) 中 インスリン デグルデク (遺伝子組換え) 300 単位 トレシーバ注ペンフィル：注射剤/1 カートリッジ (3 mL) 中 インスリン デグルデク (遺伝子組換え) 300 単位
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt; 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。</p> </div>
用法・用量	<p>通常，成人では，初期は 1 日 1 回 4～20 単位を専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。投与量は患者の状態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。注射時刻は原則として毎日一定とするが，必要な場合は注射時刻を変更できる。</p> <p>通常，小児では，1 日 1 回専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態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 0.5～1.5 単位/kg 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。</p> <p>(下線部はトレシーバ注ペンフィルのみ記載事項)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</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) 成人では，注射時刻は原則として毎日一定とするが，通常の注射時刻から変更する必要がある場合は，血糖値の変動に注意しながら通常の注射時刻の前後 8 時間以内に注射時刻を変更し，その後は通常の注射時刻に戻すよう指導すること。注射時刻の変更に際して投与間隔が短くなる場合は低血糖の発現に注意するよう指導すること（「2. 重要な基本的注意」，【臨床成績】の項参照）。</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> </div>

表 1.7-2 同種同効品一覧①（その2）

	<p>1) 成人では、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する。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること。但し、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、減量が必要な場合もある。</p> <p>2) 小児では、Basal インスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus 療法による治療、持続皮下インスリン注入（CSII）療法及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合は、本剤投与量は前治療で使用していた Basal インスリン相当量を目安とするが、低血糖リスクを回避するため減量を考慮すること。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること（【臨床成績】の項参照）。</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) 小児では、インスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定すること。</p> <p>(7) 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がある。</p>
警告	なし
禁忌	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 低血糖症状を呈している患者</li> <li>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol>
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）       <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) インスリン需要の変動が激しい患者           <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 手術、外傷、感染症等の患者</li> <li>2) 妊婦（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）</li> </ol> </li> <li>(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態           <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 重篤な肝又は腎機能障害</li> <li>2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害</li> <li>4) 飢餓状態、不規則な食事摂取</li> <li>5) 激しい筋肉運動</li> <li>6) 過度のアルコール摂取者</li> <li>7) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</li> <li>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）</li> </ol> </li> <li>(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）</li> </ol> </li> <li>2. 重要な基本的注意       <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> </ol> <p>&lt;フレックスタッチ&gt;</p> <p>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> </li> </ol>

表 1.7-2 同種同効品一覧①（その3）

<p>&lt;ペンフィル&gt;</p> <p>さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の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、その次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の注射時刻に投与するよう指導すること（【臨床成績】の項参照）。</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。</p> <p>高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 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>(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>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> <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> </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 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 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。															

表 1.7-2 同種同効品一覧① (その 4)

	<p>抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物</p>	<p>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）。</p>	<p>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。</p>
<p>β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロロール</p>	<p>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。</p>		
<p>クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム</p>	<p>機序不明</p>		
<p>クロラムフェニコール</p>	<p>機序不明</p>		
<p>ベザフィブラート</p>	<p>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。</p>		
<p>サルファ剤</p>	<p>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。</p>		
<p>シベンズリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物</p>	<p>インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。</p>		
<p>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</p>	<p>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）。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>	
<p>副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン</p>		<p>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。</p>	
<p>ACTH テトラコサクチド酢酸塩</p>		<p>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。</p>	

表 1.7-2 同種同効品一覧① (その5)

	アドレナリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある (「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。	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		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。	
	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 成人：長期投与試験を含む臨床試験における安全性評価対象症例 1098 例（日本人 725 例）中，152 例（13.8%）に 229 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。日本人症例 725 例では 93 例（12.8%）に 120 件の副作用が認められた。全集団における主な副作用は，糖尿病網膜症の顕在化又は増悪 27 例（2.5%），重篤な低血糖 22 例（2.0%），低血糖性意識消失 15 例（1.4%）及び体重増加 15 例（1.4%）であった（一変承認時）。 小児：臨床試験（主要期間 26 週間，延長期間 26 週間）における安全性評価対象症例 174 例（1～18 歳）（日本人 23 例）中，47 例（27.0%）に 112 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。日本人症例 23 例では 9 例（39.1%）に 19 件の副作用が認められた。全集団における主な副作用は，注射			

表 1.7-2 同種同効品一覧①（その6）

	<p>部位反応 9 例（5.2%）、血中ケトン体増加 7 例（4.0%）及び重篤な低血糖 5 例（2.9%）であった（小児用法用量承認時）。</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、<math>\beta</math>-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>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、<math>\alpha</math>-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>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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>0.4～5%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>肝 臓</td> <td>肝機能異常<sup>注1)</sup>（AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等）</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></td> <td>注射部位反応<sup>注2)</sup>（疼痛、血腫、結節、熱感等）、 リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）</td> </tr> <tr> <td>そ の 他</td> <td></td> <td>血中ケトン体増加、体重増加</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 自発報告を含む副作用のため頻度不明 注 2) 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> <p>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。</p> <p>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 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、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に変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。</p>		副作用発現頻度		頻度不明	0.4～5%未満	過 敏 症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感		肝 臓	肝機能異常 <sup>注1)</sup> （AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等）		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		注射部位反応 <sup>注2)</sup> （疼痛、血腫、結節、熱感等）、 リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	そ の 他		血中ケトン体増加、体重増加
	副作用発現頻度																							
	頻度不明	0.4～5%未満																						
過 敏 症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感																							
肝 臓	肝機能異常 <sup>注1)</sup> （AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等）																							
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		注射部位反応 <sup>注2)</sup> （疼痛、血腫、結節、熱感等）、 リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）																						
そ の 他		血中ケトン体増加、体重増加																						

表 1.7-2 同種同効品一覧①（その 7）

	<p>7. 小児等への投与</p> <p>寛解期（ハネムーン期）の患者では減量を考慮すること。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加するので、投与量は患者の状態に応じて適宜増減すること。思春期の患者ではインスリン抵抗性が上昇するため、投与量が多くなることもある。</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（4）及び「4. 副作用」の項参照）。</p> <p>(2) 処置</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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 2～3 cm 離して注射すること。</p> <p>(5) その他</p> <p>1) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。</p> <p>[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>(下線部はトレシーバ注ペンフィルのみ記載事項)</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>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。</p> <p>(2) ビ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>
添付文書の作成日	2016 年 9 月改訂（第 4 版）
備考	—



表 1.7-2 同種同効品一覧② (その1)

一般的名称	インスリン グルリジン (遺伝子組換え) (Insulin Glulisine (Genetical Recombination))							
販売名	アピドラ®注 100 単位/mL アピドラ®注カート アピドラ®注ソロスター®							
会社名	サノフィ株式会社							
承認年月日	2009 年 4 月 22 日							
再評価年月日	—							
再審査年月日	2018 年 6 月							
規制区分	劇薬 処方箋医薬品							
化学構造式								
剤形・含量	アピドラ注 100 単位/mL: 注射剤/1 バイアル (10 mL) 中 インスリン グルリジン (遺伝子組換え) 1000 単位 アピドラ注カート, ソロスター: 注射剤/1 カートリッジ又は1 キット (3 mL) 中 インスリン グルリジン (遺伝子組換え) 300 単位							
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;">                     &lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt;                      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。                 </div>							
用法・用量	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">100 単位/mL</td> <td>通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。 必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。</td> </tr> <tr> <td>カート</td> <td>通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。</td> </tr> <tr> <td>ソロスター</td> <td>通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。</td> </tr> </table>	100 単位/mL	通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。 必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。	カート	通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。	ソロスター	通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;">                     &lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;                      (1) 本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが, 作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前 (15 分以内) に投与すること [[薬物動態] の項及び【臨床成績】の項 3. 参照]。                 </div>
100 単位/mL	通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。 必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。							
カート	通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。							
ソロスター	通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。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が, 中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。							

表 1.7-2 同種同効品一覧② (その2)

	<p>(2) 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：                  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】の項及び【臨床成績】の項2. 参照】を考慮の上投与すること。                  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になることがある。                  (3) <u>ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いる場合、本剤を希釈液や他のインスリン製剤と混合しないこと。</u></p> <p>(下線部はアピドラ注 100 単位/mL のみ記載事項)</p>
警告	なし
禁忌	<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 低血糖症状を呈している患者</li> <li>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol>
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)                     <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) インスリン需要の変動が激しい患者                             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 手術, 外傷, 感染症等の患者</li> <li>2) 妊婦 [「6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]</li> </ol> </li> <li>(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態                             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 重篤な肝又は腎機能障害</li> <li>2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>3) 下痢, 嘔吐等の胃腸障害</li> <li>4) 飢餓状態, 不規則な食事摂取</li> <li>5) 激しい筋肉運動</li> <li>6) 過度のアルコール摂取者</li> <li>7) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]</li> <li>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]</li> </ol> </li> <li>(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)</li> <li>(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]</li> </ol> </li> <li>2. 重要な基本的注意                     <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> </ol> <p>&lt;100 単位/mL&gt;</p> <p>さらに、本剤の使用にあたっては、器具 (針等) の安全な廃棄方法について十分指導すること。</p> <p>&lt;カート&gt;</p> <p>さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。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>&lt;ソロスター&gt;</p> <p>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> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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えで適用を考慮すること。</li> </ol> </li> </ol>

表 1.7-2 同種同効品一覧② (その3)

	<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> <p>(5) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>(6) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。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>(7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等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 併用注意（併用に注意すること）</p>																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">薬剤名等</th> <th style="width: 40%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 30%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                     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 rowspan="7">                     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>                     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>                     機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。                 </td> </tr> <tr> <td>                     サリチル酸誘導体                      アスピリン                      エテンザミド                 </td> <td>                     糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。                 </td> </tr> <tr> <td>                     抗腫瘍剤                      シクロホスファミド水和物                 </td> <td>                     インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。                 </td> </tr> <tr> <td>                     クマリン系薬剤                      ワルファリンカリウム                 </td> <td rowspan="2">                     機序不明                 </td> </tr> <tr> <td>クロラムフェニコール</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。	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	
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																			

表 1.7-2 同種同効品一覧② (その 4)

	サルファ剤	<p>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。</p> <p>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]</p>	<p>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。</p>
	シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		<p>インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。</p>
	フィブラート系薬剤 ベザフィブラート		<p>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。</p>
	レセルピン		<p>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。</p>
	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	<p>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]</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>
	副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		<p>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。</p>
	ACTH テトラコサクチド酢酸塩		<p>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。</p>
	アドレナリン		<p>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。</p>
	グルカゴン		
	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		<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>
	成長ホルモン ソマトロピン		<p>抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧② (その5)

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	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。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		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		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		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		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
ダナゾール		インスリン分泌抑制作用を有する。
フェニトイン		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	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。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 等		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩 等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム	機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。	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。

表 1.7-2 同種同効品一覧② (その 6)

	クロニジン	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 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			
国内における臨床試験での安全性評価対象症例 264 例中 20 例 (7.6%) に 34 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, 重篤な低血糖 9 例 (3.4%), 糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪 6 例 (2.3%) であった。			
(1) 重大な副作用			
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。			
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, $\beta$ -遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では, 低血糖の初期の自覚症状 (冷汗, 振戦等) が通常と異なる場合や, 自覚症状があらわれないまま, 低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。			
低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し, $\alpha$ -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ので, 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 <sup>注)</sup> ) …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。			
注) 海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。			
(2) その他の副作用			
		頻度不明 <sup>注)</sup>	0.1~5%未満
眼			糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位		注射部位反応 (発赤, 腫脹, そう痒感等), リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	
過 敏 症		発疹, 全身性そう痒症	
注) 海外又は国内市販後で自発報告されている副作用のため頻度不明。			
5. 高齢者への投与			
一般的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。			

表 1.7-2 同種同効品一覧② (その 7)

	<p>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。</p> <p>7. 小児等への投与 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。[小児の臨床試験成績は【臨床成績】の項 4. 参照]</p> <p>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 (3) 及び「4. 副作用」の項参照] (2) 処置 以下を参考に，速やかに適切な処置を行うこと。[「4. 副作用」の項参照] 1) ショ糖を経口摂取する。ただし，<math>\alpha</math>-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。</p> <p>9. 適用上の注意</p>		
	<p>アビドラ注 100 単位/mL</p> <p>(1) 調製時 本剤と NPH インスリン製剤を混合する場合は，本剤を最初にシリンジに取り，NPH インスリン製剤と混合後，直ちに皮下注射すること。NPH インスリン製剤以外のインスリン製剤と混合しないこと。</p> <p>(2) 投与时 1) 本剤のバイアル中にインスリン製剤を補充したり，他のインスリン製剤を混合しないこと。 2) バイアルの底や壁に付着物がみられたり，液中に塊や薄片がみられた場合，又は液が変色した場合は使用しないこと。</p> <p>(3) 投与部位 皮下注射は，腹部，上腕部，大腿部等に行うが，同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より 2~3 cm 離して注射すること。</p>	<p>アビドラ注カート</p> <p>(1) 投与时 1) 本剤は専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。また，JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。 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) 本剤のカートリッジ中にインスリン製剤を補充したり，他のインスリン製剤を混合しないこと。 4) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり，液中に塊や薄片がみられた場合，又は液が変色した場合は使用しないこと。 5) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 6) 1 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。</p>	<p>アビドラ注ソロスター</p> <p>(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) 本剤のカートリッジ中にインスリン製剤を補充したり，他のインスリン製剤を混合しないこと。 4) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり，液中に塊や薄片がみられた場合，又は液が変色した場合は使用しないこと。 5) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 6) 1 本を複数の患者に使用しないこと。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧②（その 8）

	<p>(4) 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>(5) 保存時 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。なお、使用開始後、冷蔵庫に保存できない場合は、遮光して保存すること。ポータブルインスリン用輸液ポンプを使用する際は、注入セット（シリンジやチューブ等）及びシリンジ内の本剤を 48 時間以内に交換すること。</p>	<p>(2) 投与部位 皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より 2～3 cm 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) 専用のインスリンペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 2) 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。 (5) その他 使用開始後 4 週間は安定である。[使用時の安定性試験 (25℃) に基づく。]</p>	<p>(2) 投与部位 皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より 2～3 cm 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。 (5) その他 使用開始後 4 週間は安定である。[使用時の安定性試験 (25℃) に基づく。]</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、低血糖が起りやすいとの報告がある。</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>添付文書の作成日</p>	<p>2018 年 10 月改訂（第 6 版）</p>		
<p>備考</p>	<p>—</p>		



表 1.7-2 同種同効品一覧③ (その1)

一般的名称	インスリンアスパルト (遺伝子組換え) (Insulin Aspart (Genetical Recombination))
販売名	ノボラピッド®注 100 単位/mL ノボラピッド®注ペンフィル® ノボラピッド®注フレックスタッチ® ノボラピッド®注フレックスペン® ノボラピッド®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
承認年月日	ノボラピッド注 100 単位/mL, ペンフィル, フレックスペン: 2008 年 9 月 25 日 ノボラピッド注イノレット: 2009 年 2 月 13 日 ノボラピッド注フレックスタッチ: 2013 年 2 月 15 日
再評価年月日	—
再審査年月日	2010 年 12 月 24 日
規制区分	劇薬 処方箋医薬品
化学構造式	<p>The diagram illustrates the chemical structure of Insulin Aspart, consisting of two polypeptide chains, A and B, linked by two inter-chain disulfide bridges and one intra-chain disulfide bridge in the A chain. The A chain (A1) contains 21 amino acids, with Asparagine (Asn) at position 21 and Cysteine (Cys) at position 6. The B chain (B1) contains 30 amino acids, with Aspartic acid (Asp) at position 30, Threonine (Thr) at position 28, and Cysteine (Cys) at position 6. The specific substitutions for Aspartic acid at B30 and Threonine at B28 are highlighted in the diagram.</p>
剤形・含量	ノボラピッド注 100 単位/mL: 注射剤/1 バイアル (10 mL) 中 インスリン アスパルト (遺伝子組換え) 1000 単位 ノボラピッド注ペンフィル: 注射剤/1 カートリッジ (3 mL) 中 インスリン アスパルト (遺伝子組換え) 300 単位 ノボラピッド注フレックスタッチ, フレックスペン, イノレット: 注射剤/1 筒 (3 mL) 中 インスリン アスパルト (遺伝子組換え) 300 単位
効能・効果	<p>インスリン療法が適応となる糖尿病</p> <p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt; 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。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧③ (その2)

用法・用量	100 単位/mL	通常，成人では，初期は1回2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが，持続型インスリン製剤と併用することがある。なお，投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが，持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100 単位である。 必要に応じ静脈内注射，持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。
	ペンフィル	本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常，成人では，初期は1回2～20 単位を毎食直前に，専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお，投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが，持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100 単位である。
	フレックスタッチ， フレックスペン， イノレット	本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常，成人では，初期は1回2～20 単位を毎食直前に皮下注射する。なお，投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが，持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100 単位である。
	<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(1) 本剤は，速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため，食直前に投与すること（【薬物動態】の項参照）。</p> <p>(2) 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アスパルト含有単位と患者の病状に留意し，その製剤的特徴に適合する場合に投与すること。</p> <p>(3) 静脈内注射，持続静脈内注入又は筋肉内注射は，医師等の管理下で行うこと。</p> <p>(下線部はノボラピッド注 100 単位/mLのみ記載事項)</p>	
警告	なし	
禁忌	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. 低血糖症状を呈している患者</p> <p>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	
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，軽症胃アトニー等の胃腸障害</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>	

表 1.7-2 同種同効品一覧③（その3）

	<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。</p> <p>&lt;100 単位/mL&gt;</p> <p>さらに、本剤の使用にあたっては、器具（針等）の安全な廃棄方法について十分指導すること。</p> <p>&lt;ペンフィル&gt;</p> <p>さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の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>&lt;フレックスタッチ、フレックスペン、イノレット&gt;</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。</p> <p>(6) 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>(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) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。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>3. 相互作用</p> <p>[併用注意] 併用に注意すること。</p> <table border="1" data-bbox="363 1563 1369 1890"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 1563 724 1599">薬剤名等</th> <th data-bbox="724 1563 1038 1599">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1038 1563 1369 1599">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 1599 724 1890">                     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 等                 </td> <td data-bbox="724 1599 1038 1890">                     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="1038 1599 1369 1890">                     血糖降下作用が増強される。                 </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 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。
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 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。					

表 1.7-2 同種同効品一覧③ (その 4)

モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤	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の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)。	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。
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。
シベンズリンコハク酸塩 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 シクロベンチアジド	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)。 併用する場合は血糖値その他の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。

表 1.7-2 同種同効品一覧③ (その5)

	<p>ACTH テトラコサクチド酢酸塩</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
	<p>アドレナリン</p>		<p>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。</p>
	<p>グルカゴン</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>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</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 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 エチニルエストラジオール 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>蛋白同化ステロイド メスタノロン</p>	<p>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。</p>	<p>機序不明</p>
	<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧③ (その6)

	4. 副作用		
	<p>国内で実施した臨床試験において、総症例 178 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 78 例 573 件（発現症例率 43.8%）認められた。このうち主なものは低血糖で、61 例 417 件（発現症例率 34.3%）であった（承認時）。</p> <p>製造販売後調査において、総症例 2030 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 616 例 3039 件（発現症例率 30.3%）認められた。主なものは低血糖症 578 例（28.5%）、低血糖昏睡 23 例（1.13%）、低血糖痙攣 6 例（0.27%）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（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、<math>\beta</math>-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、<math>\alpha</math>-グルコシタ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。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ので、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（頻度不明）（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> <p>(2) その他の副作用</p>		
	副作用発現頻度		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症	血圧降下、蕁麻疹		アレルギー、発疹、そう痒感
肝 臓			肝機能障害
消 化 器	嘔吐		食欲不振、嘔気、腹痛
神 経 系	治療後神経障害 (主に有痛性)		
眼	屈折異常、白内障		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注 射 部 位	注射部位反応（疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等）、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）		
呼 吸 器 系			呼吸困難
血 液	血小板減少		
そ の 他	発熱、頭痛、浮腫	倦怠感、多汗、めまい、振戦	空腹感、体重増加

表 1.7-2 同種同効品一覧③ (その 7)

	<p>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。</p> <p>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 本剤の妊婦への使用経験は少ない。 妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。</p> <p>7. 小児等への投与 成長及び活動性に依じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。</p> <p>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 (3) 及び「4. 副作用」の項参照）。 (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>100 単位/mL</p> <p>(1) 調製時・調製方法 1) 本剤はリン酸緩衝液を含む製剤である。 本剤と他のインスリン製剤との混合に際しては、各製剤の 1 mL あたりのインスリン含有単位に注意し、混合後直ちに皮下注射すること。その際、各製剤ごとに付された注意を守ること。 2) 本剤を生理食塩水、5%ブドウ糖溶液または 10%ブドウ糖溶液に塩化カリウム 40 mmol/L を加えた溶液に混合し、0.05 単位/mL から 1.0 単位/mL の範囲の濃度に調製し、ポリエチレン製の容器中で放置したとき、24 時間後までは安定である。 インスリン製剤は混合した直後に容器への吸着が起きるので、持続静脈内注入は血糖値を観察しながら行うこと。</p>	<p>ペンフィル</p> <p>(1) 投与時 1) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。 [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。] 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。 (2) 保存時 使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4 週間以内に使用すること。</p>	<p>フレックスタッチ、 フレックスペン、イノレット</p> <p>(1) 保存時 使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4 週間以内に使用すること。 (2) 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。 (3) 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 2~3 cm 離して注射すること。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧③ (その 8)

	<p>(2) 保存時 使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。</p> <p>(3) 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 2~3 cm 離して注射すること。</p> <p>(4) その他 バイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。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>(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 2~3 cm 離して注射すること。</p> <p>(5) その他 1) 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。 2) 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。 3) 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。 4) 1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。</p>	<p>(4) 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。] 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) 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。 4) 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。 5) 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。 6) 1本のフレックスタッチ、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 (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>		
<p>添付文書の作成日</p>	<p>ノボラピット注 100 単位/mL, ノボラピッド注ペンフィル: 2018 年 8 月改訂 (第 12 版) ノボラピッド注フレックスタッチ, ノボラピッド注フレックスペン, ノボラピッド注イノレット: 2018 年 8 月改訂 (第 13 版)</p>		
<p>備考</p>	<p>—</p>		



表 1.7-2 同種同効品一覧④（その 1）

一般的名称	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）（Insulin Glargine（Genetical Recombination））
販売名	ランタス <sup>®</sup> 注 100 単位/mL ランタス <sup>®</sup> 注カート ランタス <sup>®</sup> 注ソロスター <sup>®</sup>
会社名	サノフィ株式会社
承認年月日	ランタス注 100 単位/mL, ランタス注カート：2008 年 9 月 25 日 ランタス注ソロスター：2008 年 1 月 30 日
再評価年月日	—
再審査年月日	2014 年 6 月 27 日
規制区分	劇薬 処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	ランタス注 100 単位/mL：注射剤/1 バイアル（10 mL）中 インスリン グラルギン（遺伝子組換え）1000 単位 ランタス注カート，注ソロスター：注射剤/1 カートリッジ又は 1 キット（3 mL）中 インスリン グラルギン（遺伝子組換え）300 単位
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>&lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt; 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。</p> </div>
用法・用量	通常，成人では，初期は 1 日 1 回 4～20 単位をペン型注入器を用いて皮下注射するが，ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが，毎日一定とする。投与量は，患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお，その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は，通常 1 日 4～80 単位である。 ただし，必要により上記用量を超えて使用することがある。 （下線部はランタス注カートのみの記載事項） <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;                      (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) 中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合，以下を参考に本剤の投与を開始し，その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど，本剤の作用特性【【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 300 単位/mL 製剤から本剤に変更する場合： 通常初期用量は，前治療のインスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤の 1 日投与量と同単位よりも低用量を目安として投与を開始する。                      2) インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤以外の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合：                      ① 1 日 1 回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合，通常初期用量は，前治療の中間型又は持続型インスリン製剤の 1 日投与量と同単位を目安として投与を開始する。</p> </div>

表 1.7-2 同種同効品一覧④（その2）

	<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>3) インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤又は中間型インスリン製剤から本剤への切り替え直後に低血糖があらわれることがあるので 【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： 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>
警告	なし
禁忌	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 低血糖症状を呈している患者</li> <li>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</li> </ol>
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）       <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) インスリン需要の変動が激しい患者           <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 手術, 外傷, 感染症等の患者</li> <li>2) 妊婦 【「6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照】</li> </ol> </li> <li>(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態           <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 重篤な肝又は腎機能障害</li> <li>2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>3) 下痢, 嘔吐等の胃腸障害</li> <li>4) 飢餓状態, 不規則な食事摂取</li> <li>5) 激しい筋肉運動</li> <li>6) 過度のアルコール摂取者</li> <li>7) 高齢者 【「5. 高齢者への投与」の項参照】</li> <li>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】</li> </ol> </li> <li>(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）</li> <li>(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。]</li> </ol> </li> <li>2. 重要な基本的注意       <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> </ol> <p>&lt;100 単位/mL&gt;</p> <p>さらに、本剤の使用にあたっては、器具（針等）の安全な廃棄方法について十分指導すること。</p> <p>&lt;カート&gt;</p> <p>さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。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> </li> </ol>

表 1.7-2 同種同効品一覧④（その3）

<p>&lt;ソロスター&gt;</p> <p>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だ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で続くと重篤な転帰（死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。 [「4. 副作用」の項参照]</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> <p>(5) インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤から本剤への切り替え時には、前治療のインスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤の 1 日投与量よりも低用量での切り替えを考慮するとともに、切り替え時及びその後しばらくの間は血糖モニタリングを慎重に行うこと。[本剤とインスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤では薬物動態が異なる。インスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤から本剤への切り替え時に低血糖の発現が増加した。]</p> <p>(6) 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、呼吸のアセトン臭、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。</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>3. 相互作用 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 rowspan="3">                     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>                     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>                     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。		
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。										

表 1.7-2 同種同効品一覧④（その4）

サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	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]	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。

表 1.7-2 同種同効品一覧④（その5）

ACTH テトラコサクチド酢酸塩	<p>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]</p> <p>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。</p>	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		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
経口避妊薬		
ニコチン酸		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		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		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
ダナゾール		インスリン分泌抑制作用を有する。
フェニトイン		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		

表 1.7-2 同種同効品一覧④（その6）

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〕,	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	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〕	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	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 ビンドロール 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。
<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>		

表 1.7-2 同種同効品一覧④（その7）

<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, <math>\beta</math>-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。</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, <math>\alpha</math>-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。</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<sup>注)</sup>) …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>																											
<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明<sup>注)</sup></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹</td> <td></td> <td>蕁麻疹, そう痒感</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>肝機能異常 (AST (GOT), ALT (GPT) の上昇等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>糖尿病網膜症の顕在化又は増悪</td> <td></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>発赤, 腫脹, 炎症, リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)</td> <td></td> <td>浮腫, 疼痛, そう痒感, 硬結, 蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>ナトリウム貯留</td> <td></td> <td>浮腫</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 自発報告を含む副作用のため頻度不明。</p> <p>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。</p>					頻度不明 <sup>注)</sup>	0.1~5%未満	0.1%未満	過敏症	発疹		蕁麻疹, そう痒感	肝臓		肝機能異常 (AST (GOT), ALT (GPT) の上昇等)		眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪		注射部位	発赤, 腫脹, 炎症, リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)		浮腫, 疼痛, そう痒感, 硬結, 蕁麻疹	その他	ナトリウム貯留		浮腫
	頻度不明 <sup>注)</sup>	0.1~5%未満	0.1%未満																								
過敏症	発疹		蕁麻疹, そう痒感																								
肝臓		肝機能異常 (AST (GOT), ALT (GPT) の上昇等)																									
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪																									
注射部位	発赤, 腫脹, 炎症, リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)		浮腫, 疼痛, そう痒感, 硬結, 蕁麻疹																								
その他	ナトリウム貯留		浮腫																								
<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>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変化しやすいため, 用量に留意し, 定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は, 妊娠初期は減少し, 中期及び後期は増加する。</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変化するので, 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】の項参照]</p>																											

表 1.7-2 同種同効品一覧④ (その 8)

<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 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、<math>\alpha</math>-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>9. 適用上の注意</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ランタス注 100 単位/mL</th> <th>ランタス注カート</th> <th>ランタス注ソロスター</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>(1) 投与時</p> <p>1) 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果に変化する可能性があるため、インスリン皮下投与用注射筒内で、他のインスリン製剤と混合しないこと。</p> <p>2) バイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。</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 2~3 cm 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 凍結を避け、2~8°C で遮光保存すること。なお、使用開始後、冷蔵庫に保存できない場合は、遮光して室温保存すること。</p> </td> <td> <p>(1) 投与時</p> <p>1) 本剤は専用のペン型注入器を用いて使用すること。また、JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。</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。</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 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。</p> </td> <td> <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。</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> <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 2~3 cm 離して注射すること。</p> </td> </tr> </tbody> </table>			ランタス注 100 単位/mL	ランタス注カート	ランタス注ソロスター	<p>(1) 投与時</p> <p>1) 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果に変化する可能性があるため、インスリン皮下投与用注射筒内で、他のインスリン製剤と混合しないこと。</p> <p>2) バイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。</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 2~3 cm 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 凍結を避け、2~8°C で遮光保存すること。なお、使用開始後、冷蔵庫に保存できない場合は、遮光して室温保存すること。</p>	<p>(1) 投与時</p> <p>1) 本剤は専用のペン型注入器を用いて使用すること。また、JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。</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。</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 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。</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。</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> <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 2~3 cm 離して注射すること。</p>
ランタス注 100 単位/mL	ランタス注カート	ランタス注ソロスター						
<p>(1) 投与時</p> <p>1) 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果に変化する可能性があるため、インスリン皮下投与用注射筒内で、他のインスリン製剤と混合しないこと。</p> <p>2) バイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。</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 2~3 cm 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 凍結を避け、2~8°C で遮光保存すること。なお、使用開始後、冷蔵庫に保存できない場合は、遮光して室温保存すること。</p>	<p>(1) 投与時</p> <p>1) 本剤は専用のペン型注入器を用いて使用すること。また、JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。</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。</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 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。</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。</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> <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 2~3 cm 離して注射すること。</p>						



表 1.7-2 同種同効品一覧④（その 9）

	<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>(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 2~3 cm 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) 専用のペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2~8°C で遮光保存すること。 2) 本剤を専用のペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。 3) 使用開始後は、遮光して室温保存すること。</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>(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°C 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</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、低血糖が起りやすいとの報告がある。</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>添付文書の作成日</p>	<p>ランタス注 100 単位/mL, ランタス注ソロスター：2015 年 9 月改訂（第 9 版） ランタス注カート：2015 年 9 月改訂（第 13 版）</p>		
<p>備考</p>	<p>—</p>		

表 1.7-2 同種同効品一覧⑤ (その1)

一般的名称	インスリンリスプロ (遺伝子組換え) (Insulin Lispro (Genetical Recombination))	
販売名	ヒューマログ®注 100 単位/mL ヒューマログ®注カート ヒューマログ®注ミリオペン® ヒューマログ®注ミリオペン HD®	
会社名	日本イーライリリー株式会社	
承認年月日	ヒューマログ注 100 単位/mL : 2008 年 9 月 25 日 ヒューマログ注カート : 2001 年 6 月 20 日 ヒューマログ注ミリオペン : 2008 年 3 月 28 日 ヒューマログ注ミリオペン HD : 2018 年 1 月 29 日	
再評価年月日	—	
再審査年月日	2010 年 10 月 1 日	
規制区分	劇薬 処方箋医薬品	
化学構造式		
剤形・含量	ヒューマログ注 100 単位/mL : 水溶性注射液/1 パイアル (10 mL) 中 インスリン リスプロ (遺伝子組換え) 1000 単位 ヒューマログ注カート, ミリオペン, ミリオペン HD : 水溶性注射液/1 カートリッジ又は 1 キット (3 mL) 中 インスリン リスプロ (遺伝子組換え) 300 単位	
効能・効果	<p>インスリン療法が適応となる糖尿病</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</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。 糖尿病以外にも耐糖能異常, 尿糖陽性等, 糖尿病類似の症状を有する疾患 (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> </div>	
用法・用量	ヒューマログ注 100 単位/mL	通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが, 持続型インスリン製剤を併用したり, ときに投与回数を増やす。投与量は, 患者の症状及び検査所見に応じて増減するが, 持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。 必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。
	ヒューマログ注カート, ミリオペン ミリオペン HD	通常, 成人では 1 回 2~20 単位を毎食直前に皮下注射するが, ときに回数を増やしたり, 持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。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が, 持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4~100 単位である。
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>本剤は, 速効型インスリン製剤に比べ, 皮下からより迅速に吸収され, 血糖降下作用は同等 (本剤 1 モルと速効型インスリン製剤 1 モルは, 同等の血糖降下作用を有する) である。したがって, その作用の発現はより速やかで作用持続の時間が短い (投与後約 5 時間まで) ので, 速効型インスリン製剤 (通常食事の 30 分前に投与) と異なり食直前 (15 分以内) に投与を行うこと。</p> </div>	

表 1.7-2 同種同効品一覧⑤（その2）

	<p>&lt;投与時間&gt;</p> <table border="1" data-bbox="384 421 826 533"> <tr> <td></td> <td>食前</td> </tr> <tr> <td>本剤</td> <td>15分以内</td> </tr> <tr> <td>速効型インスリン製剤</td> <td>30分前</td> </tr> </table> <p>また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態〔「薬物動態」1. 血清中濃度、血糖値の項参照〕を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。持続型インスリン製剤を併用している患者では、持続型インスリン製剤の投与量及び投与スケジュールの調節が必要となる場合があるので注意すること。</p>		食前	本剤	15分以内	速効型インスリン製剤	30分前
	食前						
本剤	15分以内						
速効型インスリン製剤	30分前						
警告	なし						
禁忌	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 低血糖症状を呈している患者</li> <li>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol>						
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) インスリン需要の変動が激しい患者                 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 手術、外傷、感染症等の患者</li> <li>2) 妊婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</li> </ol> </li> <li>(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態                 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 重篤な肝又は腎機能障害</li> <li>2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害</li> <li>4) 飢餓状態、不規則な食事摂取</li> <li>5) 激しい筋肉運動</li> <li>6) 過度のアルコール摂取者</li> <li>7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</li> <li>8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用〔「相互作用」の項参照〕</li> </ol> </li> <li>(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）</li> <li>(4) 自律神経障害の患者〔胃内容排出の遅延がある場合、食前投与により低血糖を引き起こすおそれがある。また、アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。〕</li> </ol> </li> <li>2. 重要な基本的注意             <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> </ol> <p>&lt;カート&gt;</p> <p>本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。 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>&lt;ミリオペン/ミリオペン HD&gt;</p> <p>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> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> </ol> </li></ol>						

表 1.7-2 同種同効品一覧⑤（その3）

<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。[「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> <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、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合は肝機能検査を行うこと。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) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。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>(8) 本剤は無色澄明な液剤であるため、持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>（下線部はヒューマログ注カート、ミリオペン、ミリオペン HD のみ記載事項）</p> <p>3. 相互作用 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>                     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。[「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                      三環系抗うつ剤                      ノルトリプチリン塩酸塩 等                 </td> <td></td> <td>                     インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。                      機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。                 </td> </tr> <tr> <td>                     サリチル酸誘導体                      アスピリン                      エテンザミド                 </td> <td></td> <td>                     β 細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。                      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> </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。[「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 三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。 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		β 細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。 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。		
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。[「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 三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。 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		β 細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。 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。															

表 1.7-2 同種同効品一覧⑤ (その 4)

	<p>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</p>	<p>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。[「副作用」の項参照]</p>	<p>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。</p>
<p>クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム</p>	<p>機序不明</p>		
<p>クロラムフェニコール</p>	<p>機序不明</p>		
<p>バザフィブラート</p>	<p>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。</p>		
<p>サルファ剤</p>	<p>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。</p>		
<p>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</p>	<p>動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。</p>		
<p>チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド</p>	<p>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。 [「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。</p>	<p>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。</p>	
<p>副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン</p>		<p>末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。</p>	
<p>ACTH テトラコサクチド酢酸塩</p>		<p>糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。</p>	
<p>アドレナリン</p>		<p>肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。</p>	
<p>グルカゴン</p>		<p>肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。</p>	
<p>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</p>		<p>肝での糖新生を亢進させる可能性がある。</p>	
<p>成長ホルモン 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>	

表 1.7-2 同種同効品一覧⑤ (その 5)

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	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。 〔「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。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		末梢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し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
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〔「副作用」の項参照〕、又は減弱による高血糖症状〔「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

承認時まで実施された長期試験を含む国内臨床試験の安全性評価対象例 362 例中 105 例 (29.0%) に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応 (88 例 : 24.3%), 低血糖 (9 例 : 2.5%), 血糖値上昇 (3 例 : 0.8%), 高血糖 (3 例 : 0.8%) であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例 362 例中 51 例 (14.1%) で、主なものは AST (GOT) 上昇 (355 例中 9 例 : 2.5%), ALT (GPT) 上昇 (355 例中 8 例 : 2.3%), ALP 上昇 (353 例中 8 例 : 2.3%), LDH 上昇 (354 例中 7 例 : 2.0%),  $\gamma$ -GTP 上昇 (350 例中 5 例 : 1.4%), 中性脂肪上昇 (353 例中 5 例 : 1.4%), 総コレステロール上昇 (354 例中 4 例 : 1.1%), 白血球数増加 (345 例中 4 例 : 1.2%), 好酸球増加 (322 例中 3 例 : 0.9%), リンパ球増加 (323 例中 3 例 : 0.9%), 総ビリルビン上昇 (347 例中 3 例 : 0.9%), 総蛋白減少 (356 例中 3 例 : 0.8%) であった。また、使用成績調査の結果、安全性評価対象症例 3026 症例の副作用発現症例率は 25.8% (782/3026 例) であった。主な副作用は、低血糖症 714 例 (23.6%), 高血糖 14 例 (0.5%), 血中ブドウ糖増加 11 例 (0.4%) であった。(再審査期間終了時)

(1) 重大な副作用

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。

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,  $\beta$ -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。

表 1.7-2 同種同効品一覧⑤（その6）

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、 $\alpha$ -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。  
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ので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2) アナフィラキシーショック，血管神経性浮腫：アナフィラキシーショック（呼吸困難，血圧低下，頻脈，発汗，全身の発疹等），血管神経性浮腫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。

(2) その他の副作用

副作用分類	頻度不明	0.1～5%未満
過 敏 症	アレルギー，発疹，そう痒感	蕁麻疹
代 謝 異 常		高血糖，血糖値上昇
神 経 系	治療後神経障害（主に有痛性）	
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪，屈折異常	
注 射 部 位	局所反応（腫脹，そう痒感，疼痛，硬結，発赤等） <sup>注)</sup> ，リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
肝 臓	肝機能異常	
そ の 他	浮腫	

注) 通常軽微であり，数日から数週間で回復する。

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に指導すること。妊娠中，周産期，授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため，用量に留意し，定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は，妊娠初期は減少し，中期及び後期は増加する。本剤のヒト母乳移行は不明であるが，ヒトインスリンは，ヒト母乳に移行する。

7. 小児等への投与  
成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので，定期的に検査を行うなどして投与すること。[小児の臨床成績は「臨床成績」の項参照]

8. 過量投与  
(1) 徴候・症状  
低血糖は，食事，エネルギー消費又はその両方との関連で，本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また，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，炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。[「副作用」の項参照]  
(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。[「副作用」の項参照]

表 1.7-2 同種同効品一覧⑤ (その 7)

9. 適用上の注意	
ヒューマログ注 100 単位/mL	ヒューマログ注カート, ミリオペン, ミリオペン HD
<p>(1) 調製時 本剤はヒューマリン N 注と混注できる。混合に際しては各製剤の 1 mL 当たりのインスリン含有単位に注意し、混合後、直ちに皮下注射する。なお、異なるインスリン製剤の混合に際しては、各製剤に付された注意を守ること。</p> <p>(2) 投与部位 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間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 2~3 cm 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。 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) 凍結を避け、2~8°C で遮光保存すること。 2) 使用開始後 28 日以内に使用すること。</p>	<p>(1) 交付時 設定できる単位は、ミリオペンは 1 単位刻み、ミリオペン HD は 0.5 単位刻みと異なるため、両製剤の取り違えに注意すること。</p> <p>(2) 投与時 &lt;カート&gt; a 本剤は必ず専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。 また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てはならない。 b 1 本を複数の患者に使用しないこと。 &lt;ミリオペン, ミリオペン HD&gt; a 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てはならない。 b 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。 c 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。 d 1 本を複数の患者に使用しないこと。</p> <p>(3) 投与部位 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間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 2~3 cm 離して注射すること。</p> <p>(4) 投与経路 静脈内に投与しないこと。 皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>(5) 保存時 &lt;カート&gt; a 凍結を避け、2~8°C で遮光保存すること。 b 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。</p>



表 1.7-2 同種同効品一覧⑤（その 8）

	<p>c 使用開始後 28 日以内に使用すること。 &lt;ミリオペン, ミリオペン HD&gt;</p> <p>a 凍結を避け, 2~8°C で遮光保存すること。</p> <p>b 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。</p> <p>c 使用開始後 28 日以内に使用すること。</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。</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>
添付文書の作成日	<p>ヒューマログ注 100 単位/mL : 2018 年 8 月改訂 (第 13 版)</p> <p>ヒューマログ注カート, ヒューマログ注ミリオペン, ヒューマログ注ミリオペン HD : 2018 年 8 月改訂 (第 17 版)</p>
備考	—

表 1.7-3 同種同効品一覧⑥（その1）

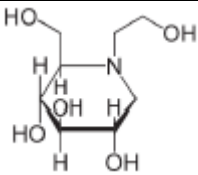
一般的名称	ミグリトール (Miglitol)
販売名	セイブル <sup>®</sup> 錠 25 mg セイブル <sup>®</sup> 錠 50 mg セイブル <sup>®</sup> 錠 75 mg セイブル <sup>®</sup> OD 錠 25 mg セイブル <sup>®</sup> OD 錠 50 mg セイブル <sup>®</sup> OD 錠 75 mg
会社名	株式会社三和化学研究所
承認年月日	セイブル錠 25 mg, 錠 50 mg, 錠 75 mg : 2005 年 10 月 11 日 セイブル OD 錠 25 mg : 2016 年 2 月 8 日 セイブル OD 錠 50 mg, OD 錠 75 mg : 2015 年 3 月 11 日
再評価年月日	—
再審査年月日	セイブル錠 25 mg, 錠 50 mg, 錠 75 mg, OD 錠 50 mg, OD 錠 75 mg : 2018 年 3 月 29 日
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	セイブル錠 25 mg : フィルムコーティング錠 / 1 錠中ミグリトール 25 mg セイブル錠 50 mg : フィルムコーティング錠 / 1 錠中ミグリトール 50 mg セイブル錠 75 mg : フィルムコーティング錠 / 1 錠中ミグリトール 75 mg セイブル OD 錠 25 mg : 口腔内崩壊錠 (素錠) / 1 錠中ミグリトール 25 mg セイブル OD 錠 50 mg : 口腔内崩壊錠 (素錠) / 1 錠中ミグリトール 50 mg セイブル OD 錠 75 mg : 口腔内崩壊錠 (素錠) / 1 錠中ミグリトール 75 mg
効能・効果	糖尿病の食後過血糖の改善 (ただし, 食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合, 又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤, ビグアナイド系薬剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限り)
用法・用量	通常, 成人にはミグリトールとして 1 回 50 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお, 効果不十分な場合には, 経過を十分に観察しながら 1 回量を 75 mg まで増量することができる。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"><p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt; 本剤は口腔内で崩壊するが, 口腔の粘膜から吸収されることはないため, 唾液又は水で飲み込むこと。 (「適用上の注意」の項参照) (下線部はセイブル OD 錠のみ記載事項)</p></div>
警告	なし
禁忌	■禁忌 (次の患者には投与しないこと) ■ (1) 重症ケトーシス, 糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。] (2) 重症感染症, 手術前後, 重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。] (3) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]

表 1.7-3 同種同効品一覧⑥（その2）

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) 他の糖尿病用薬による治療が行われている患者 [併用により低血糖が起こるおそれがある。]（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現するおそれがある。]</p> <p>(3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者 [本剤の作用により病態が悪化するおそれがある。]</p> <p>(4) ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者 [腸内ガス等の増加により症状が悪化するおそれがある。]</p> <p>(5) 重篤な肝機能障害のある患者 [代謝状態が不安定であり、血糖管理状態が大きく変化するおそれがある。]</p> <p>(6) 重篤な腎機能障害のある患者 [外国の臨床試験において重篤な腎障害患者に投与した際に腎機能正常者に比べて血漿中濃度が上昇することが報告されている。]（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(2) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖 1 又は 2 時間値は 200 mg/dL 以上を示す場合に限る。</p> <p>(3) 食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は 140 mg/dL 以上を目安とする。</p> <p>(4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 2～3 カ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 200 mg/dL 以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、食後血糖の十分なコントロール（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL 以下）が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。</p> <p>(5) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(6) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。</p> <p>(7) 本剤の投与により、「腹部膨満」、「鼓腸」、「下痢」等の消化器系副作用が発現することがある。これらの症状が発現するおそれがある場合には、少量から投与を開始し、症状を観察しながら増量することが望ましい。これらは、一般に時間の経過とともに消失することが多いが、症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止すること。</p>
--------	--

表 1.7-3 同種同効品一覧⑥（その3）

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 スルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進薬 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤	左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。また、このような症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	左記糖尿病用薬の血糖降下作用に本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系の高脂血症治療剤 ワルファリン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が増強されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を減弱する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等		左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が減弱されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
プロプラノロール ラニチジン	本剤との併用によりこれらの薬剤の生物学的利用率が低下することがある。	発現機序は不明である。
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度が低下することがある。ジゴキシンの血漿中濃度が低下した場合には、ジゴキシンの投与量を調節するなど適切な処置を行う。	

表 1.7-3 同種同効品一覧⑥ (その 4)

	<p>4. 副作用</p> <p>国内で実施された臨床試験において、1030 例中、副作用が報告されたのは 519 例 (50.4%) であった。主な副作用は鼓腸 197 例 (19.1%)、下痢 188 例 (18.3%)、腹部膨満 153 例 (14.9%)、低血糖 80 例 (7.8%) であった。[セイブル錠効能追加時]</p> <p>国内で実施された製造販売後調査 (使用成績調査及び特定使用成績調査) において、3997 例中、副作用が報告されたのは 552 例 (13.8%) であった。主な副作用は下痢 158 例 (4.0%)、低血糖 117 例 (2.9%)、腹部膨満 89 例 (2.2%)、放屁 46 例 (1.2%) 等であった。[再審査終了時]</p> <p>(下線部はセイブル OD 錠のみ記載事項)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖：他の糖尿病用薬との併用で低血糖 (0.1~5%未満) があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖 (頻度不明) が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 腸閉塞：腹部膨満、鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞 (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、持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) 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> <p>(2) 重大な副作用 (類薬)</p> <p>重篤な肝硬変例での意識障害を伴う高アンモニア血症：類薬 (ボグリボース) で重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 20%;">5%以上</th> <th style="width: 45%;">0.1~5%未満</th> <th style="width: 20%;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>腹部膨満、鼓腸、 下痢</td> <td>便秘、腸雑音異常、腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、消化不良、胃不快感、おくび、胃炎、排便障害、痔核</td> <td>口内炎、味覚異常、腸管囊胞様気腫症</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹、紅斑、蕁麻疹、痒痒</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、<math>\gamma</math>-GTP 上昇、LDH 上昇、AI-P 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>めまい、頭痛</td> <td>しびれ、眠気</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>白血球数減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td>血中アミラーゼ増加、血中カリウム増加、血中尿酸増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>頻尿、咳嗽</td> <td>倦怠感、浮腫</td> </tr> </tbody> </table>				5%以上	0.1~5%未満	頻度不明	消化器	腹部膨満、鼓腸、 下痢	便秘、腸雑音異常、腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、消化不良、胃不快感、おくび、胃炎、排便障害、痔核	口内炎、味覚異常、腸管囊胞様気腫症	過敏症		発疹、紅斑、蕁麻疹、痒痒		肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LDH 上昇、AI-P 上昇		精神神経系		めまい、頭痛	しびれ、眠気	血液		白血球数減少		代謝		血中アミラーゼ増加、血中カリウム増加、血中尿酸増加		その他		頻尿、咳嗽	倦怠感、浮腫
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明																																
消化器	腹部膨満、鼓腸、 下痢	便秘、腸雑音異常、腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、消化不良、胃不快感、おくび、胃炎、排便障害、痔核	口内炎、味覚異常、腸管囊胞様気腫症																																
過敏症		発疹、紅斑、蕁麻疹、痒痒																																	
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LDH 上昇、AI-P 上昇																																	
精神神経系		めまい、頭痛	しびれ、眠気																																
血液		白血球数減少																																	
代謝		血中アミラーゼ増加、血中カリウム増加、血中尿酸増加																																	
その他		頻尿、咳嗽	倦怠感、浮腫																																
	<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ので、低用量 (例えば 1 回量 25 mg) から投与を開始するなど、副作用の発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>																																		

表 1.7-3 同種同効品一覧⑥（その5）

	<p>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。器官形成期のウサギに投与した実験で，母動物の摂餌量の低下，体重増加抑制，胎児体重の低下，骨化遅延及び胎児死亡率の増加が報告されている。器官形成期のラットに投与した実験で，胎児体重の低下が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 [外国の臨床試験において，母乳中へ移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。なお，国内で実施された小児を対象とした製造販売後臨床試験において，56 例中，副作用が報告されたのは 37 例（66.1%）であった。主な副作用は低血糖 18 例（32.1%），下痢 14 例（25.0%），腹部膨満 7 例（12.5%），腹痛 7 例（12.5%）であった。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p> <p><u>(2) 服用時：本剤は舌の上へのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし，崩壊後唾液のみで服用可能である。また，水で服用することもできる。</u></p> <p>（下線部はセイブル OD 錠のみ記載事項）</p>
添付文書の作成日	<p>セイブル錠：2018 年 5 月改訂（第 13 版）</p> <p>セイブル OD 錠：2018 年 5 月改訂（第 7 版）</p>
備考	—

表 1.7-3 同種同効品一覧⑦ (その 1)

一般的名称	ボグリボース (Voglibose)
販売名	ベイスン <sup>®</sup> 錠 0.2 ベイスン <sup>®</sup> 錠 0.3 ベイスン <sup>®</sup> OD 錠 0.2 ベイスン <sup>®</sup> OD 錠 0.3
会社名	武田テバ薬品株式会社
承認年月日	ベイスン錠 0.2, 0.3 : 1994 年 7 月 1 日 ベイスン OD 錠 0.2, 0.3 : 2004 年 2 月 25 日
再評価年月日 再審査年月日	— 糖尿病の食後過血糖の改善 : 2004 年 9 月 9 日 耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制 : 2017 年 3 月 30 日
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	ベイスン錠 0.2 : 割線入りの素錠 / 1 錠中 ボグリボース 0.2 mg ベイスン錠 0.3 : 素錠 / 1 錠中 ボグリボース 0.3 mg ベイスン OD 錠 0.2 : 割線入りの素錠 (口腔内崩壊錠) / 1 錠中 ボグリボース 0.2 mg ベイスン OD 錠 0.3 : 素錠 (口腔内崩壊錠) / 1 錠中 ボグリボース 0.3 mg
効能・効果	○糖尿病の食後過血糖の改善 (ただし, 食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合, 又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る) ○耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制 (錠 0.2, OD 錠 0.2 のみ) (ただし, 食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る) <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">         &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;          耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合 (錠 0.2, OD 錠 0.2 のみ)          本剤の適用は, 耐糖能異常 (空腹時血糖が 126 mg/dL 未満かつ 75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値が 140~199 mg/dL) と判断され, 糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を 3~6 ヶ月間行っても改善されず, かつ高血圧症, 脂質異常症 (高トリグリセリド血症, 低 HDL コレステロール血症等), 肥満 (Body Mass Index : BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上), 2 親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定すること。       </div>
用法・用量	○糖尿病の食後過血糖の改善の場合 通常, 成人にはボグリボースとして 1 回 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお, 効果不十分な場合には, 経過を十分に観察しながら 1 回量を 0.3 mg まで増量することができる。 ○耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合 (錠 0.2 / OD 錠 0.2 のみ) 通常, 成人にはボグリボースとして 1 回 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。

表 1.7-3 同種同効品一覧⑦ (その2)

	<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p><u>全効能共通</u></p> <p><u>本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。</u>(「適用上の注意」の項参照)</p> <p>耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(錠0.2, OD錠0.2のみ)</p> <p>本剤投与中は適切な間隔で血糖管理に関する検査を行い、常に投与継続の必要性に注意すること。(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>(下線部はOD錠のみの記載事項)</p>
警告	なし
禁忌	<p><b>【禁忌】</b>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 重症ケトosis, 糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]</p> <p>(2) 重症感染症, 手術前後, 重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]</p> <p>(3) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者</p>
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) 他の糖尿病用薬を投与中の患者[低血糖が起こることがある。](「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者[腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現しやすい。]</p> <p>(3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者[本剤の作用により病態が悪化することがある。]</p> <p>(4) ロエムヘルド症候群, 重度のヘルニア, 大腸の狭窄・潰瘍等の患者[腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。]</p> <p>(5) 重篤な肝障害のある患者[代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。また, 重篤な肝硬変例で, 高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある。]</p> <p>(6) 重篤な腎障害のある患者[代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。]</p> <p>(7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p><u>全効能共通</u></p> <p>(1) 糖尿病の診断が確立した患者又は耐糖能異常を有する者に対してのみ適用を考慮すること。これら以外にも尿糖陽性等の類似症状を呈する疾患(腎性糖尿, 老人性糖代謝異常, 甲状腺機能異常, 慢性膵炎等の膵臓疾患, 薬剤起因性の耐糖能異常等)があることに留意すること。</p> <p>(2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療及び糖尿病発症抑制の基本である食事療法, 運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(3) 本剤は低血糖症状を起こすことがあるので, 糖尿病患者又は耐糖能異常を有する者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。また, 高所作業, 自動車の運転等に従事している糖尿病患者又は耐糖能異常を有する者に投与するときには注意すること。(「重大な副作用」の項参照)</p> <p>糖尿病の食後過血糖の改善の場合</p> <p>(1) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では, 投与の際の食後血糖2時間値は200 mg/dL以上を示す場合に限る。</p> <p>(2) 食事療法, 運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では, 投与の際の空腹時血糖値は140 mg/dL以上を目安とする。</p> <p>(3) 本剤投与中は, 血糖を定期的に検査するとともに, 経過を十分に観察し, 常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2~3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合(静脈血漿で食後血糖2時間値が200 mg/dL以下にコントロールできないなど)には, より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p>



表 1.7-3 同種同効品一覧⑦ (その3)

<p>なお、食後血糖の十分なコントロール（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL 以下）が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。</p> <p>耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合</p> <p>本剤の投与開始後は、1～3 ヶ月毎を目安に空腹時血糖、随時血糖、HbA1c 等の糖代謝関連検査及び体重測定を実施するとともに、6～12 ヶ月毎を目安に 75 g 経口ブドウ糖負荷試験を実施して十分に経過観察し、常に投与継続の必要性に留意すること。また、血糖高値（空腹時血糖、75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値）や糖負荷後初期インスリン分泌低下等を有する場合には、糖尿病発症リスクが高くなるとの報告があるので、十分な観察を行うこと。</p> <p>なお、2 型糖尿病と診断された場合には、適切と考えられる治療への変更を考慮すること。また、本剤投与開始後に耐糖能異常が改善し、食事療法・運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して糖代謝関連検査等による経過観察を行うこと。</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・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>糖尿病用薬</p> <p>スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、</p> <p>ビグアナイド系薬剤、</p> <p>インスリン製剤、</p> <p>インスリン抵抗性改善剤</p> </td> <td> <p>インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</p> </td> </tr> <tr> <td> <p>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p>β-遮断剤、サリチル酸剤、</p> <p>モノアミン酸化酵素阻害剤、</p> <p>フィブラート系の高脂血症治療剤、</p> <p>ワルファリン 等</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p>アドレナリン、副腎皮質ホルモン、</p> <p>甲状腺ホルモン 等</p> </td> <td> <p>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p> </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	<p>糖尿病用薬</p> <p>スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、</p> <p>ビグアナイド系薬剤、</p> <p>インスリン製剤、</p> <p>インスリン抵抗性改善剤</p>	<p>インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</p>	<p>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p>β-遮断剤、サリチル酸剤、</p> <p>モノアミン酸化酵素阻害剤、</p> <p>フィブラート系の高脂血症治療剤、</p> <p>ワルファリン 等</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p>アドレナリン、副腎皮質ホルモン、</p> <p>甲状腺ホルモン 等</p>	<p>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等						
<p>糖尿病用薬</p> <p>スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、</p> <p>ビグアナイド系薬剤、</p> <p>インスリン製剤、</p> <p>インスリン抵抗性改善剤</p>	<p>インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</p>						
<p>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p>β-遮断剤、サリチル酸剤、</p> <p>モノアミン酸化酵素阻害剤、</p> <p>フィブラート系の高脂血症治療剤、</p> <p>ワルファリン 等</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p>アドレナリン、副腎皮質ホルモン、</p> <p>甲状腺ホルモン 等</p>	<p>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p>						
<p>4. 副作用</p> <p>糖尿病の食後過血糖の改善の場合</p> <p>承認時までの試験では 1 日 0.6 mg 又は 0.9 mg を投与した 965 例中 154 例（16.0%）に、製造販売後の使用成績調査（ベイスン錠再審査終了時点）では 4,446 例中 460 例（10.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。承認時までの試験における主な副作用は下痢（4.0%）、放屁増加（4.0%）、腹部膨満（3.5%）等であった。</p> <p>耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合</p> <p>承認時までの試験では 1 日 0.6 mg を投与した 951 例中 452 例（47.5%）に、製造販売後の特定使用成績調査（再審査終了時点）では 713 例中 55 例（7.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。承認時までの試験における主な副作用は鼓腸（17.4%）、腹部膨満（13.1%）、下痢（12.0%）等であった。</p>							

表 1.7-3 同種同効品一覧⑦ (その4)

以下の副作用は上記の試験，調査あるいは自発報告等で認められたものである。				
(1) 重大な副作用				
1) 他の糖尿病用薬との併用で低血糖 (0.1~5%未満) があらわれることがある。また，他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖 (0.1%未満) が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので，低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。				
2) 腹部膨満，鼓腸，放屁増加等があらわれ，腸内ガス等の増加により，腸閉塞 (0.1%未満) があらわれることがあるので，観察を十分に行い，持続する腹痛，嘔吐等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。				
3) 劇症肝炎，AST (GOT)，ALT (GPT) の上昇等を伴う重篤な肝機能障害，黄疸 (いずれも 0.1%未満) 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。				
4) 重篤な肝硬変例に投与した場合，便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し，意識障害 (頻度不明) を伴うことがあるので，排便状況等を十分に観察し，異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
(2) その他の副作用				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 消化器	下痢，放屁，腹部膨満	軟便，腹鳴，腹痛，便秘，食欲不振，悪心，嘔吐，胸やけ，口渇	口内炎，味覚異常，腸管囊胞様気腫症	
2) 過敏症 <sup>注)</sup>			発疹，掻痒，光線過敏症	
3) 肝臓		AST (GOT)，ALT (GPT)，LDH，γ-GTP，AL-P の上昇		
4) 精神神経系		めまい	頭痛，ふらつき，眠気	
5) 血液		貧血	血小板減少	顆粒球減少
6) その他		しびれ，顔面等の浮腫，眼のかすみ，ほてり，倦怠感，脱力感，高カリウム血症，血清アミラーゼ上昇，HDL コレステロール低下，発汗，脱毛		
注) このような場合には投与を中止すること。				
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ので，低用量 (例えば 1 回量 0.1 mg) から投与を開始するとともに，血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。				

表 1.7-3 同種同効品一覧⑦（その5）

	<p>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること。</p> <p>[動物試験（ラット）で，母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>(2) 服用時：本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし，崩壊後唾液のみで服用可能である。 <u>また，水で服用することもできる。</u></p> <p>(下線部はベイスン OD 錠のみ記載事項)</p>
添付文書の作成日	ベイスン錠：2017年9月改訂（第18版） ベイスン OD 錠：2017年9月改訂（第12版）
備考	—

表 1.7-3 同種同効品一覧⑧ (その1)

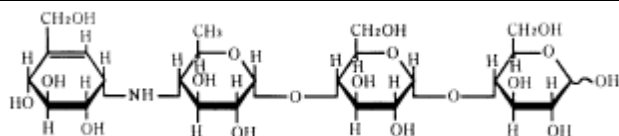
一般的名称	アカルボース (Acarbose)
販売名	グルコバイ <sup>®</sup> 錠 50 mg グルコバイ <sup>®</sup> 錠 100 mg グルコバイ <sup>®</sup> OD錠 50 mg グルコバイ <sup>®</sup> OD錠 100 mg
会社名	バイエル薬品株式会社
承認年月日	グルコバイ錠：1993年10月1日 グルコバイ OD錠：2010年1月15日
再評価年月日	—
再審査年月日	グルコバイ錠：2005年1月13日 グルコバイ OD錠：—
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	グルコバイ錠 50 mg：錠剤（素錠）／1錠中アカルボースとして 50 mg グルコバイ錠 100 mg：錠剤（素錠）／1錠中アカルボースとして 100 mg グルコバイ OD錠 50 mg：口腔内崩壊錠（素錠）／1錠中アカルボースとして 50 mg グルコバイ OD錠 100 mg：口腔内崩壊錠（素錠）／1錠中アカルボースとして 100 mg
効能・効果	糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法によっても十分な血糖コントロールが得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な血糖コントロールが得られない場合に限る）。
用法・用量	アカルボースとして、成人では通常1回100 mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50 mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回100 mgへ増量することもできる。 なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"><u>用法・用量に関連する使用上の注意</u> 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。〔<u>適用上の注意</u>〕の項参照〕 (下線部はグルコバイ OD錠のみ記載事項)</div>
警告	なし
禁忌	<b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> (1) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 (2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕 (3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

表 1.7-3 同種同効品一覧表⑧ (その2)

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) 他の糖尿病用薬を投与されている患者〔併用により低血糖症状が発現することがある。〕</p> <p>(2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸内ガス等の増加により、腸閉塞があらわれることがある。〕</p> <p>(3) 胃腸障害のある患者〔本剤の投与により鼓腸、放屁、下痢等の消化器症状を増強する可能性がある。〕</p> <p>(4) 重篤な肝機能障害のある患者〔代謝状態が不安定であり、血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。〕</p> <p>(5) 重篤な腎機能障害のある患者〔外国においてクレアチニンクリアランス 25 mL/min 未満の患者に投与した際の血中活性物質（本剤及び活性代謝物）濃度は腎機能正常者に比べて約 4～5 倍上昇することが報告されている。〕</p> <p>(6) ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等のある患者〔腸内ガスの発生増加によって、症状が悪化することがある。〕</p> <p>(7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖があらわれることがあるので、これらの薬剤との併用時には低用量から開始する、又は他の糖尿病用薬の用量を調整するなど慎重に投与すること。</p> <p>(2) 患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。</p> <p>(3) 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害があらわれることがある。これらは投与開始後概ね 6 ヶ月以内に認められる場合が多いので、投与開始後 6 ヶ月までは月 1 回、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。</p> <p>(4) 本剤の投与により、「腹部膨満・鼓腸」、「放屁増加」等の消化器系副作用が発現することがある。これらは、一般に時間の経過とともに消失することが多いが、症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止すること。</p> <p>(5) 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・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(6) 本剤の投与は、糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では投与の際、食後血糖 2 時間値が 200 mg/dL 以上を示す場合に限る。</p> <p>(7) 食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は 140 mg/dL 以上を目安とする。</p> <p>(8) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 2～3 ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 200 mg/dL 以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 なお、食後血糖の十分なコントロール（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL 以下）が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤を使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。</p> <p>(9) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。</p>
--------	--

表 1.7-3 同種同効品一覧⑧ (その 3)

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
スルホニルウレア系薬剤 グリベンクラミド, グリクラジド 等 スルホンアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩, ブホルミン塩酸塩 インスリン製剤 インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩 速効型食後血糖降下剤 ナテグリニド, ミチグリニド	低血糖があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与する。	左記糖尿病用薬の血糖降下作用に本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
上記糖尿病用薬とその血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意する。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が増強されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
上記糖尿病用薬とその血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意する。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が減弱されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血中濃度が低下することがある。また、少数例で血中濃度の上昇も認められている。ジゴキシンの血中濃度が変動した場合には、ジゴキシンの投与量を調節するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明である。
ラクツロース ラクチトール水和物	消化器系の副作用が増強される可能性がある。	左記薬剤が、本剤の作用による未消化の他の二糖類とともに下部消化管へと移行し、腸内細菌によって分解を受けることから、併用により腸内ガス等が更に増加する可能性がある。
炭水化物消化酵素製剤 ジアスターゼ等	両剤の薬効に影響を及ぼす可能性がある。	本剤は α-アミラーゼ活性の阻害作用を有し、一方、炭水化物消化酵素製剤は α-アミラーゼ活性を有している。

表 1.7-3 同種同効品一覧⑧ (その 4)

	<p>4. 副作用</p> <p>承認時及び使用成績調査での調査症例 4,543 例中 1,244 例 (27.38%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められ、主な副作用は放屁増加 717 件 (15.78%)、腹部膨満・鼓腸 603 件 (13.27%)、ALT (GPT) 上昇 89 件 (1.96%) 等であった。(グルコバイ錠再審査終了時)</p> <p>(下線部はグルコバイ OD 錠のみ記載事項)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖: 他の糖尿病用薬との併用で低血糖 (0.1~5%未満) があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖 (0.1%未満) が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延させるので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 腸閉塞: 腹部膨満・鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸: AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸 (0.1%未満) があらわれることがある。また、劇症肝炎 (0.1%未満) の報告がある。投与開始後 6 ヶ月までは月 1 回、その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。[「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) 重大な副作用 (類薬)</p> <p>重篤な肝硬変例での意識障害を伴う高アンモニア血症: 類薬 (ボグリボース) で、重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うとの報告があるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 25%;">5%以上</th> <th style="width: 25%;">0.1~5%未満</th> <th style="width: 35%;">0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>腹部膨満・鼓腸、放屁増加</td> <td>排便回数増加、下痢、腹痛、便秘、嘔気、嘔吐、食欲不振、食欲亢進、軟便</td> <td>消化不良、口渇、腸管囊腫状気腫症</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹、痒痒</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛・頭重感、めまい</td> <td>しびれ感</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、<math>\gamma</math>-GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>貧血、白血球減少、血小板減少</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>浮腫、ほてり、胸部圧迫感、味覚異常、頻尿</td> </tr> </tbody> </table>				5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	消化器	腹部膨満・鼓腸、放屁増加	排便回数増加、下痢、腹痛、便秘、嘔気、嘔吐、食欲不振、食欲亢進、軟便	消化不良、口渇、腸管囊腫状気腫症	過敏症		発疹、痒痒		精神神経系		頭痛・頭重感、めまい	しびれ感	肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇		血液			貧血、白血球減少、血小板減少	その他			浮腫、ほてり、胸部圧迫感、味覚異常、頻尿
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満																												
消化器	腹部膨満・鼓腸、放屁増加	排便回数増加、下痢、腹痛、便秘、嘔気、嘔吐、食欲不振、食欲亢進、軟便	消化不良、口渇、腸管囊腫状気腫症																												
過敏症		発疹、痒痒																													
精神神経系		頭痛・頭重感、めまい	しびれ感																												
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇																													
血液			貧血、白血球減少、血小板減少																												
その他			浮腫、ほてり、胸部圧迫感、味覚異常、頻尿																												
	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者等忍容性の低下が懸念される患者に対しては低用量 (1 回 50 mg) から投与を開始し、経過を十分に観察しながら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>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p>																														

表 1.7-3 同種同効品一覧⑧ (その5)

	<p>(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(授乳ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤服用中に血清 1,5-AG (1,5-アンヒドログルシトール) 低値を示すことがある。1,5-AG の検査結果は, 血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。</p> <p>9. 適用上の注意 (1) 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 服用時: 本剤は舌の上で唾液を浸潤させた後, 舌で軽くつぶし, 崩壊後唾液のみで服用可能である。 また, 水で服用することもできる。</p> <p>10. その他の注意 外国での健康成人を対象としたコレステラミン製剤との併用試験において, 本剤の効果(特に食後インスリン値の上昇の抑制)が増強されたとの報告がある。コレステラミン製剤は本剤の作用に影響を及ぼすおそれがあるので併用しないことが望ましい。 (下線部はグルコバイ OD 錠のみ記載事項)</p>
添付文書の作成日	グルコバイ錠: 2018 年 10 月改訂 (第 15 版) グルコバイ OD 錠: 2018 年 10 月改訂 (第 6 版)
備考	—



## 目次

1.8	添付文書（案） .....	2
1.8.1	添付文書（案） .....	2
1.8.2	効能・効果，用法・用量及びその設定根拠 .....	15
1.8.3	使用上の注意及びその設定根拠 .....	17

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 添付文書（案）

次頁以降に、添付文書（案）を示す。

**\* 最新の添付文書を参照してください。**



20●●年●月改訂(第●版)

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により  
使用すること

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により  
使用すること

選択的 SGLT2 阻害剤－糖尿病治療剤－

**スーグラ錠25mg**  
**スーグラ錠50mg**

イブラグリフロジン L-プロリン錠

**Suglat®** Tablets 25mg・50mg

日本標準商品分類番号
873969

	錠 25mg	錠 50mg
承認番号	22600AMX00009	22600AMX00010
薬価収載	2014年4月	
販売開始	2014年4月	
効能追加	20●●年●月	
国際誕生	2014年1月	

貯法:室温保存  
有効期間:3年

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡 [輸液、インスリン製剤による速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン製剤による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

**【組成・性状】**

**1. 組成**

	有効成分(1錠中)	添加物
スーグラ錠 25mg	イブラグリフロジン L-プロリン 32.15mg (イブラグリフロジンとして 25mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄
スーグラ錠 50mg	イブラグリフロジン L-プロリン 64.3mg (イブラグリフロジンとして 50mg)	結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三酸化鉄、黒酸化鉄

**2. 製剤の性状**

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
スーグラ錠 25mg	フィルムコーティング錠	淡黄色			
			直径	厚さ	重量
			約 8.1mm	約 3.6mm	約 186mg
スーグラ錠 50mg	フィルムコーティング錠	淡紫色			
			直径	厚さ	重量
			約 8.6mm	約 3.9mm	約 227mg

**【効能・効果】**

**2 型糖尿病**

**1 型糖尿病**

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

**効能共通**

- (1) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。（「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- (2) 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

**1 型糖尿病**

本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

## 【用法・用量】

**2 型糖尿病**

通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。

**1 型糖尿病**

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

**効能共通**

重度の肝機能障害のある患者に対しては低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）

**1 型糖尿病**

(1) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。

インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。（「重要な基本的注意（9）」及び「副作用」の項参照）

(2) 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の 1 日投与量は 15% 減量することが推奨された。（「重要な基本的注意（1）（9）」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）

## 【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) 次に掲げる患者又は状態 [低血糖を起こすおそれがある。]
  - ・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - ・ 栄養不良状態、るいそう、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
  - ・ 激しい筋肉運動
  - ・ 過度のアルコール摂取者
- (2) 重度の肝機能障害のある患者 [使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）]
- (3) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌

促進剤又は GLP-1 受容体作動薬）を投与中の患者 [併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）]

- (4) 尿路感染、性器感染のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意（7）」の項参照）]
- (5) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等） [本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（8）」、「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）]

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、1 型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）
- (2) 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・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3 カ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併症等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖

- 値に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。
- (7) 尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「副作用」の項参照）
- (8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）
- (9) 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（用法・用量に関連する使用上の注意及び「副作用」の項参照）
- 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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) 特に、1 型糖尿病患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
  - 3) 患者に対し、以下の点を指導すること。

- ・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
- ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
- ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

特に、1 型糖尿病患者に対しては、上記 3 点に加えて、ケトアシドーシス発現リスクが高いことも説明すること。

- (10) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (11) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- (12) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。

### 3. 相互作用

本剤は主として UGT2B7 によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。（「薬物動態」の項参照）

#### 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 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 DPP-4 阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、 <u>1 型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。</u> 低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。

	糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。	
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤 等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	左記薬剤と本剤の併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

2 型糖尿病

承認時までの国内の臨床試験では、1,669 例中 549 例 (32.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿 149 例 (8.9%)、口渇 71 例 (4.3%)、便秘 53 例 (3.2%)、尿中 β<sub>2</sub> ミクログロブリン増加 41 例 (2.5%)、体重減少 39 例 (2.3%) であった。

(承認時：2014 年 1 月)

1 型糖尿病

承認時までの国内の臨床試験では、201 例中 197 例 (98.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖 196 例 (97.5%)、血中ケトン体増加 21 例 (10.4%)、体重減少 12 例 (6.0%)、膀胱炎 9 例 (4.5%)、頻尿 8 例 (4.0%)、口渇 7 例 (3.5%)、ケトアシドーシス 6 例 (3.0%)、陰部そう痒症 6 例 (3.0%)、便秘 6 例 (3.0%)、頭痛 4 例 (2.0%)、細菌尿 4 例 (2.0%) であった。

(効能・効果追加時：●●年●月)

(1) 重大な副作用

- 1) 低血糖 (1.0%<sup>注1</sup>): 他の糖尿病用薬 (特にインスリン製剤、スルホニルウレア

剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬) との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、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投与すること。(「重要な基本的注意(1)」及び「臨床成績」の項参照)

- 2) 腎盂腎炎 (0.1%)、敗血症 (頻度不明): 腎盂腎炎があらわれ、敗血症 (敗血症性ショックを含む) に至ることがあるので、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。(「重要な基本的注意(7)」の項参照)

- 3) 脱水 (0.2%): 脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。(「重要な基本的注意(8)」及び「高齢者への投与」の項参照)

- 4) ケトアシドーシス (頻度不明): ケトアシドーシス (糖尿病性ケトアシドーシスを含む) 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。(「重要な基本的注意(9)」の項参照)

注 1) 承認時までの国内の臨床試験 (他の糖尿病薬と併用しない場合) の試験結果に基づいている。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部膨満、嘔吐	

			菌、悪心	
全身障害及び投与局所様態		口渇、体重減少	空腹、倦怠感	顔面浮腫、脱力感
肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝	
感染症		膀胱炎	鼻咽頭炎、外陰部腫カンジダ症、細菌尿	
代謝及び栄養障害			ケトーシス	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣	筋肉痛、背部痛
神経系障害			糖尿病性ニューロパチー、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石、腎結石症	
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症	
皮膚及び皮下組織障害 注2)			湿疹、発疹、蕁麻疹、薬疹、そう痒症	
血管障害			高血圧	
臨床検査		尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加、血中ケトン体増加	尿中β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿中α <sub>1</sub> ミクログロブリン増加、尿量増加	

注2) 投与初期に比較的多く発現していることから、投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科専門医と相談して適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。[妊娠中の投与に関する

安全性は確立されていない。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。]

- (2) 授乳婦：授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。  
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

雌雄ラットに本剤12.5、40、125、250mg/kg/日（250mg/kg/日群は雌のみで実施）を104週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上雄及び125mg/kg/日以上雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットに本剤40mg/kg/日（雄）又は125mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC<sub>24h</sub>）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約10倍又は約60倍であった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

- 1) 健康成人男性に本剤1~300mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後1~3時間でC<sub>max</sub>に達し、その後速やかに消失した<sup>1)</sup>。

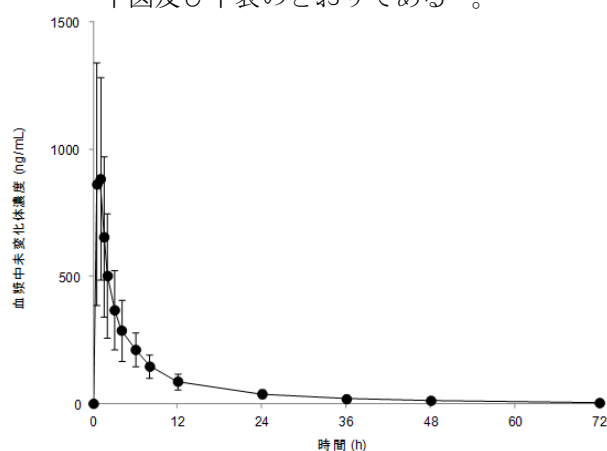
(注) 本剤の承認された1回用量は50mg（効果不十分な場合は100mgまで）である。

単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng・h/mL)
1mg	6	18±4	0.75±0.27	4.35±1.05	59±11
3mg	6	54±16	0.92±0.20	10.01±2.28	245±35
10mg	6	174±14	0.92±0.20	13.34±4.99	855±168
30mg	6	524±103	1.58±1.11	12.43±5.05	2896±363
100mg	6	1392±423	2.33±1.21	11.71±2.00	9696±2242
300mg	5	3421±690	2.60±1.34	10.34±1.59	27299±4622

(平均値±標準偏差)

- 2) 2型糖尿病患者（8例）に、本剤 50mg を食前単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりである<sup>2)</sup>。



本剤 50mg 単回投与時の血漿中未変化体濃度推移

本剤 50mg 単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng・h/mL)
50mg	1045±348	1.43±1.86	14.97±4.58	4821±1558

(平均値±標準偏差、n=8)

- (2) 反復投与

2型糖尿病患者（各群 9例）に本剤 50 または 100mg を 1日 1回 14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後の C<sub>max</sub> は 1225 及び 2030ng/mL、AUC<sub>24h</sub> は 4808 及び 9213ng・h/mL であった<sup>3)</sup>。1型糖尿病患者（各群 10、12 または 10例）に本剤 25、50 または 100mg を 1日 1回 14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後の C<sub>max</sub> は 694、1400 及び 2680ng/mL、AUC<sub>24h</sub> は 2510、5790 及び 10600ng・h/mL であった<sup>4)</sup>。

- (3) 食事の影響

健康成人男性（30例）に本剤 50mg を空腹時、食前又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食前投与の C<sub>max</sub> 及び

AUC<sub>last</sub> の幾何平均比（90%信頼区間）は 1.23（1.14～1.33）及び 1.04（1.01～1.07）、空腹時投与に対する食後投与の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の幾何平均比（90%信頼区間）は 0.82（0.76～0.89）及び 1.00（0.97～1.03）であった<sup>2)</sup>。

2. 吸収（外国人データ）

健康成人男女（14例）に本剤 25mg を空腹時 1時間持続静脈内投与又は 100mg を空腹時単回経口投与したとき、イブラグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティは 90.2%と高く、本剤の吸収は良好と考えられた<sup>5)</sup>。

3. 分布

イブラグリフロジンの血漿蛋白結合率は 94.6%～96.5%であり、主要結合蛋白質はアルブミンであった（*in vitro* 試験）<sup>6)7)</sup>。

4. 代謝

イブラグリフロジンは主にグルクロン酸抱合代謝を受け、ヒト血漿中には 4種のグルクロン酸抱合代謝物が認められた<sup>8)</sup>。また、1種の硫酸抱合代謝物が少量認められた。イブラグリフロジンの主代謝酵素は UGT2B7 であり、UGT2B4、UGT1A8 及び UGT1A9 も寄与することが示された（*in vitro* 試験）<sup>9)</sup>。

イブラグリフロジンの各種 CYP 及び UGT 分子種に対する阻害作用は弱く、CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用もほとんど示さなかった（*in vitro* 試験）<sup>10)~12)</sup>。

5. 排泄

イブラグリフロジンは P-gp の基質であった（*in vitro* 試験）<sup>13)</sup>。

健康成人男性に本剤 1～300mg を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約 1%であった<sup>1)</sup>。

外国人健康成人男性（6例）に <sup>14</sup>C-イブラグリフロジン 100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 48時間までに大部分（84.4%）の放射能が排泄された。投与後 144時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 67.9%及び 32.7%（合計 100.6%）であり、投与した放射能のほとんどは尿中又は糞中に排泄された。呼気中には放射能は検出されなかった<sup>14)</sup>。

（注）本剤の承認された 1回用量は 50mg（効果不十分な場合は 100mg まで）である。

6. 腎機能低下患者

腎機能の程度が異なる 2型糖尿病患者（25例）に、本剤 50mg を食前単回経口投与したとき、腎機能正常患者（8例）に対する軽度腎機能低下患者（eGFR：60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上



90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、9例)のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均比(90%信頼区間)は1.12(0.83~1.52)及び0.94(0.69~1.26)、中等度腎機能低下患者(eGFR:30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、8例)のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均比(90%信頼区間)は1.17(0.85~1.60)及び1.21(0.89~1.65)であった。1日あたりの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、腎機能正常患者で約71g、軽度腎機能低下患者で約61g、中等度腎機能低下患者で約38gであり、腎機能低下患者で低かった<sup>2)</sup>。一方、腎機能の程度が異なる外国人2型糖尿病患者に本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、腎機能正常患者(8例)に対する重度腎機能低下患者(8例)のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均比(90%信頼区間)は1.05(0.85~1.31)及び1.47(1.12~1.92)であった。20時間あたりの尿中グルコース排泄量は、腎機能正常患者で約49g(ベースライン値:約1g)であったのに対し、重度腎機能低下患者では約12g(ベースライン値:約2g)であった<sup>2)</sup>。

7. 肝機能低下患者 (外国人データ)

中等度(Child-Pugh分類B、スコア7~9)の肝機能低下患者(8例)に本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、健康成人(8例)に対する中等度肝機能低下患者のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均比(90%信頼区間)は1.27(0.93~1.73)及び1.25(0.94~1.66)であった<sup>15)</sup>。

8. 高齢者 (外国人データ)

健康な高齢(25例)及び非高齢(24例)男女に本剤100mgを食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24h</sub>の幾何平均比(90%信頼区間)は0.99(0.84~1.16)及び1.21(1.06~1.38)であった。一方、非高齢女性に対する高齢女性のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24h</sub>の幾何平均比(90%信頼区間)は1.25(1.06~1.49)及び1.45(1.27~1.67)であった<sup>2)</sup>。

9. 相互作用

(1) イプラグリフロジンが及ぼす影響

イプラグリフロジンは以下の薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。  
シタグリプチン<sup>17)</sup>、メトホルミン<sup>16)</sup>、ミグリトール<sup>註2)</sup>、ピオグリタゾン<sup>17)</sup>、グリメピリド<sup>17)</sup>、ミチグリニド<sup>註2)</sup>、フロセミド<sup>2)</sup>

(2) イプラグリフロジンが受ける影響

以下の薬物はイプラグリフロジンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。  
シタグリプチン<sup>17)</sup>、ミグリトール<sup>註2)</sup>、ピオグ

リタゾン<sup>17)</sup>、グリメピリド<sup>17)</sup>、ミチグリニド<sup>註2)</sup>

注) 日本人データ

【臨床成績】

いずれの試験もLOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。

2型糖尿病

1. 単独療法

(1) 第II相二重盲検比較試験<sup>18)</sup>

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤(12.5、25、50、100mg)又はプラセボを1日1回12週間投与した。HbA1c値(NGSP値)のベースラインから最終評価時までの変化量について、プラセボ(69例)との調整済み平均値の差[95%信頼区間]は25mg(74例)で-0.97%[-1.210,-0.721]、50mg(72例)で-1.29%[-1.536,-1.041]、100mg(72例)で-1.31%[-1.554,-1.060]であった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤100mgで1.4%(72例中1例)、本剤12.5mg、25mg、50mg、プラセボは0%(74例、74例、72例、69例中0例)であった。

(注) 本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

(2) 第III相二重盲検比較試験<sup>19)</sup>

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。結果は次表のとおりであった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ0%(62例中0例)及び0%(67例中0例)であった。

第III相二重盲検比較試験の結果(最終評価時)

投与群	HbA1c(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	ベースラインの平均値(標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差[95%信頼区間] <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差[95%信頼区間] <sup>b)</sup>
プラセボ(n=67)	8.25(0.678)	0.54(1.003)	-	6.3(30.05)	-
本剤50mg(n=62)	8.40(0.857)	-0.76(0.697)	-1.24* [-1.537,-0.950]	-40.2(33.34)	-45.8* [-55.50,-36.10]

a: 共分散分析(投与群、スクリーニング期開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

b: 共分散分析(投与群、スクリーニング期開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースライン

の空腹時血糖値をモデルに含む)

\* : P<0.001

(3) 長期投与試験 (24 週)<sup>20)</sup>

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (174 例) を対象に、本剤 50mg を 1 日 1 回 24 週間投与した結果、HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースライン (7.65±0.663%) から最終評価時までの変化量は-0.32±0.671%であった。低血糖症状の副作用発現割合は 1.7% (174 例中 3 例) であった。

(4) 長期投与試験 (52 週)<sup>21)</sup>

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (182 例) を対象に、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した結果、HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースライン (7.93±0.791%) から最終評価時までの変化量は-0.51±0.806%であった。また、朝食前及び朝食後投与における検討において、食前・食後の投与による効果に影響はみられなかった。低血糖症状の副作用発現割合は 1.1% (182 例中 2 例) であった。

2. 併用療法

(1) メトホルミン<sup>22)</sup>、ピオグリタゾン<sup>23)</sup>、スルホニルウレア剤<sup>24)</sup>との併用試験

1) 二重盲検比較試験

食事療法、運動療法に加えてメトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した。結果は次表のとおりであった。併用療法における低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 及びプラセボでそれぞれメトホルミン併用時 0% (112 例中 0 例) 及び 0% (56 例中 0 例)、ピオグリタゾン併用時 1.0% (97 例中 1 例) 及び 0% (54 例中 0 例)、スルホニルウレア剤併用時 0.6% (166 例中 1 例) 及び 1.3% (76 例中 1 例) であった。

メトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤との併用試験の結果 (最終評価時)

試験名 投与群	HbA1c (%)		
	ベースラインの 平均値 (標準偏差)	ベースラインか らの変化量の平 均値 (標準偏差)	プラセボとの調 整済み平均値の 差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
メトホルミン併用試験			
メトホルミン単 独投与 (n=56)	8.38 (0.738)	0.38 (0.708)	—

本剤 50mg 併用投与 (n=112)	8.25 (0.719)	-0.87 (0.655)	-1.30* [-1.501, -1.095]
ピオグリタゾン併用試験			
ピオグリタゾン 単独投与 (n=54)	8.39 (0.644)	0.22 (0.811)	—
本剤 50mg 併用投与 (n=97)	8.24 (0.670)	-0.64 (0.609)	-0.88* [-1.108, -0.648]
スルホニルウレア剤併用試験			
スルホニルウレ ア剤 単独投与 (n=75)	8.34 (0.727)	0.32 (0.963)	—
本剤 50mg 併用投与 (n=165)	8.38 (0.641)	-0.83 (0.717)	-1.14* [-1.348, -0.936]

a: 共分散分析 (投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む)

\* : P<0.001

2) 長期継続投与試験

上記 1) の二重盲検比較試験終了後、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 28 週間 (合計 52 週間) 継続投与した。HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量はメトホルミンを併用した群 (112 例) で-0.95±0.671%、ピオグリタゾンを併用した群 (97 例) で-0.74±0.694%、スルホニルウレア剤を投与した群 (165 例) で-0.84±0.714%であった<sup>22)~24)</sup>。低血糖症状の副作用発現割合はメトホルミン併用時 0% (112 例中 0 例)、ピオグリタゾン併用時 1.0% (97 例中 1 例)、スルホニルウレア剤併用時 3.0% (166 例中 5 例) であった。

(2) α-グルコシダーゼ阻害剤<sup>25)</sup>、DPP-4 阻害剤<sup>26)</sup>、ナテグリニド<sup>27)</sup>との併用試験

食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4 阻害剤、ナテグリニドで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した。HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量はα-グルコシダーゼ阻害剤を併用した群 (109 例) で-0.82±0.712%、DPP-4 阻害剤を併用した群 (105 例) で-0.81±0.617%、ナテグリニドを併用した群 (118 例) で-0.75±0.720%であった (ベースラインはそれぞれ、7.96±0.820%、7.84±0.767%、7.99±0.801%であった)。低血糖症状の副作用発現割合はα-グルコシダーゼ阻害剤併用時 0% (113

例中 0 例)、DPP-4 阻害剤併用時 0.9% (106 例中 1 例)、ナテグリニド併用時 2.5% (122 例中 3 例) であった。

(3) インスリン製剤との併用試験

1) 二重盲検比較試験<sup>28)</sup>

インスリン製剤単独療法又はインスリン製剤と DPP-4 阻害剤との併用 (インスリン製剤: 中間型、持効型溶解、混合型のいずれか単剤を使用、1 日投与量は 8 単位以上 40 単位以下) で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間投与した。結果は次表のとおりであった。併用療法における低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 及びプラセボでそれぞれ 29.1% (175 例中 51 例)、14.9% (87 例中 13 例) であった。

インスリン製剤との併用試験の結果 (最終評価時)

投与群	HbA1c (%)		
	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
インスリン単独投与 (n=87)	8.62 (0.86)	0.27 (0.65)	—
本剤 50mg 併用投与 (n=168)	8.67 (0.77)	-0.79 (0.66)	-1.07* [-1.24, -0.91]

a : 共分散分析 (投与群、ベースラインの HbA1c 値、DPP-4 阻害剤使用の有無をモデルに含む)

\* : P<0.001

2) 長期継続投与試験<sup>29)</sup>

上記 1) の二重盲検比較試験終了後、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 36 週間 (合計 52 週間) 継続投与した。HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量は -0.83±0.72% (168 例) であった。低血糖症状の副作用発現割合は 36.0% (175 例中 63 例) であった。

(4) GLP-1 受容体作動薬との併用試験<sup>30)</sup>

GLP-1 受容体作動薬単独療法又は GLP-1 受容体作動薬とスルホニルウレア剤との併用療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (103 例) を対象に、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した結果、HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースライン (8.81±0.89%) から最終評価時までの変化量は -0.92±0.80% であった。低血糖症状の副作用発現割合は 8.7% (103 例中 9 例) であった。

3. 腎機能低下患者での効果

(1) 二重盲検比較試験<sup>31)</sup>

食事療法、運動療法もしくは α-グルコシダーゼ阻害剤、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分かつ軽度 (eGFR : 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) から中等度 (eGFR : 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) の腎機能低下を伴う 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した。結果は次表のとおりであった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 及びプラセボでそれぞれ軽度腎機能低下患者で 0% (61 例中 0 例) 及び 0% (23 例中 0 例)、中等度腎機能低下患者で 1.7% (58 例中 1 例) 及び 0% (23 例中 0 例) であった。

腎機能低下患者での二重盲検比較試験の結果 (最終評価時)

HbA1c (%)	全体 (軽度~中等度) 腎機能低下患者		軽度 腎機能低下患者		中等度 腎機能低下患者	
	プラセボ (n=46)	本剤 50mg (n=118)	プラセボ (n=23)	本剤 50mg (n=60)	プラセボ (n=23)	本剤 50mg (n=58)
ベースラインの平均値 (標準偏差)	7.52 (0.536)	7.52 (0.550)	7.57 (0.523)	7.45 (0.485)	7.47 (0.554)	7.59 (0.605)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	-0.17 (0.516)	-0.42 (0.514)	-0.26 (0.522)	-0.56 (0.397)	-0.09 (0.507)	-0.28 (0.581)
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間]	—	-0.25 <sup>a</sup> [-0.415, -0.080]	—	-0.35 <sup>b</sup> [-0.545, -0.153]	—	-0.17 <sup>b</sup> [-0.449, 0.103]
P 値	—	P=0.004 <sup>a</sup>	—	P<0.001 <sup>b</sup>	—	P=0.215 <sup>b</sup>

a : 共分散分析 (投与群、ベースラインの HbA1c 値及び eGFR のカテゴリーをモデルに含む)

b : 共分散分析 (投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む)

(2) 長期継続投与試験<sup>31)</sup>

上記 (1) の二重盲検比較試験終了後、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 28 週間 (合計 52 週間) 継続投与した。HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量は -0.44±0.595% であった。腎機能別にサブグループ解析した結果、

軽度腎機能低下患者では $-0.54 \pm 0.478\%$ 、中等度腎機能低下患者では $-0.33 \pm 0.684\%$ であった。低血糖症状の副作用発現割合は軽度腎機能低下患者で6.6%（61例中4例）、中等度腎機能低下患者で3.4%（58例中2例）であった。

### 1 型糖尿病（併用療法）

#### (1) 第 III 相二重盲検比較試験<sup>32)</sup>

インスリン製剤で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、併用開始時に、ベースラインから6週間前の時点におけるインスリン製剤の1日投与量から15%減量することが推奨された。結果は次表のとおりであった。低血糖の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ97.4%（115例中112例）及び85.0%（60例中51例）であった。また、第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ0%（115例中0例）及び1.7%（60例中1例）であった。

#### 第 III 相二重盲検比較試験の結果（最終評価時）

投与群	HbA1c (%)			総インスリン1日投与量 (IU)		
	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間] <sup>b</sup>
プラセボ (n=59)	8.67 (0.79)	-0.11 (0.64)	二	50.48 (24.95)	0.63 (4.52)	二
本剤 50mg (n=115)	8.68 (0.81)	-0.47 (0.74)	-0.36* [-0.57, -0.14]	49.24 (22.58)	-6.64 (6.22)	-7.35** [-9.09, -5.61]

a: 共分散分析（投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む）

b: 共分散分析（投与群、ベースラインの総インスリン投与量をモデルに含む）

\*:  $P=0.001$ ; \*\*:  $P<0.001$

#### (2) 長期継続投与試験<sup>32)</sup>

上記(1)の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回28週間（合計52週間）継続投与した。HbA1c値（NGSP値：平均値±標準偏差）のベースラインから最終評価時までの変化量は $-0.33 \pm 0.72\%$ であった。低血糖の副作用発現割合は100%（115例中115例）であった。第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用発現割合は0.9%（115例中1例）であった。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

Na<sup>+</sup>/グルコース共輸送担体 (SGLT: Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter) は、Na<sup>+</sup>の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。ヒトにおけるSGLT1とSGLT2の機能について、消化管におけるグルコース吸収はSGLT1が、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収はSGLT2が、それぞれ主たる役割を担っていることが明らかになっている<sup>33)</sup>。イブラグリフロジンは腎近位尿細管に発現するSGLT2を阻害し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。

#### 2. 薬理作用

##### (1) ヒト SGLT2 阻害作用

イブラグリフロジンは、ヒトSGLT2に対して選択的な阻害作用を示し、その50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) は、7.38nmol/Lであった。SGLT1に対するIC<sub>50</sub> 値は、1880nmol/Lであった<sup>34)</sup>。

##### (2) 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖降下作用

イブラグリフロジンは、正常マウス、ニコチンアミド/ストレプトゾトシン誘発軽症2型糖尿病マウス及び2型糖尿病KK-A<sup>y</sup>マウスにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた<sup>35)</sup>。また、イブラグリフロジンは、それらのマウスにおいて単回経口投与により液体栄養剤負荷後の血糖値上昇を抑制した<sup>36)</sup>。更に、イブラグリフロジンは2型糖尿病KK-A<sup>y</sup>マウス並びにdb/dbマウスにおいて、1日1回28日間の反復経口投与によりHbA1c低下作用を示した<sup>37) 38)</sup>。

イブラグリフロジンは、ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させ、グルコース溶液負荷後の血糖値上昇を抑制した。更に1日1回28日間の反復経口投与によりHbA1c低下作用を示した<sup>39)</sup>。

2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、本剤投与群において最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量が増加した。また、空腹時血糖値のベースラインからの変化量も

増加した<sup>3)</sup>。

1型糖尿病患者を対象に、本剤 25mg、50mg、100mg 又はプラセボを 1日1回 14日間投与したところ、本剤投与群において初回投与後及び最終投与後 24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量が増加した。また、空腹時血糖値のベースラインからの変化量も増加した<sup>4)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

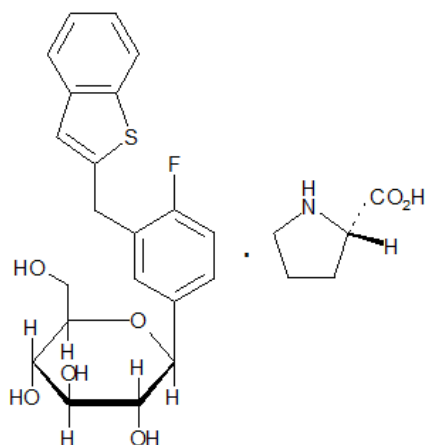
一般名：イプラグリフロジン L-プロリン  
(Ipragliflozin L-Proline)

化学名：

(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-*D*-glucitol-

(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)

構造式：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>5</sub>S · C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：519.58

融点：約 205°C（分解）

性状：イプラグリフロジン L-プロリンは白色～微帯褐色の結晶又は粉末である。ジメチルスルホキシドに溶解やすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

#### 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 【包装】

錠 25mg：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）  
錠 50mg：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、  
300錠（バラ）、500錠（10錠×50）

#### 【主要文献及び文献請求先】

##### 1. 主要文献

- 1) Kadokura, T. et al. : Diabetol. Int. 2 (4) : 172, 2011 [SGL-00020]
- 2) Kadokura, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 53 (11) : 975, 2014 [SGL-00170]
- 3) Kadokura, T. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 106 (1) : 50, 2014 [SGL-00089]
- 4) 社内報告書（1型糖尿病患者・PK/PD試験）（DIR180297）
- 5) 社内報告書（健康成人・絶対バイオアベイラビリティ試験）（DIR130185）
- 6) 社内報告書（血漿蛋白結合率・薬物動態）（DIR130172）
- 7) 社内報告書（血漿中主要結合蛋白の推定・薬物動態）（DIR130173）
- 8) 社内報告書（代謝物の検索及び同定・薬物動態）（DIR130174）
- 9) 社内報告書（UGT 分子種同定・薬物動態）（DIR130175）
- 10) 社内報告書（CYP 阻害作用・薬物動態）（DIR130176）
- 11) 社内報告書（UGT 阻害作用・薬物動態）（DIR130177）
- 12) 社内報告書（CYP 誘導作用・薬物動態）（DIR130178）
- 13) 社内報告書（P-gp 基質性・薬物動態）（DIR130212）
- 14) 社内報告書（健康成人・マスバランス試験）（DIR130187）
- 15) Zhang, W. et al. : Clin. Drug Investig. 33 (7) : 489, 2013 [SGL-00015]
- 16) Veltkamp, S.A. et al. : Clin. Ther. 34 (8) : 1761, 2012 [MED-01740]
- 17) Smulders, R.A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 14 (10) : 937, 2012 [SGL-00018]
- 18) Kashiwagi, A. et al. : J. Diabetes Investig. 5 (4) : 382, 2014 [SGL-00073]
- 19) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 6 (1) : 8, 2015 [SGL-00224]
- 20) 社内報告書（2型糖尿病患者・長期投与試験）（DIR130210）
- 21) 柏木厚典 他：薬理と治療 43 (1) : 85, 2015 [SGL-00173]
- 22) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 17 (3) : 304, 2015 [SGL-00176]
- 23) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 6 (2) : 104, 2015 [SGL-00348]

- 24) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 6 (2) : 125, 2015 [SGL-00345]
- 25) 柏木厚典 他：薬理と治療 42 (12) : 923, 2014 [SGL-00165]
- 26) 柏木厚典 他：薬理と治療 42 (12) : 941, 2014 [SGL-00167]
- 27) 柏木厚典 他：薬理と治療 42 (12) : 959, 2014 [SGL-00166]
- 28) Ishihara, H. et al.: Diabetes Obes. Metab. 18(12):1207, 2016 [SGL-00611]
- 29) 社内報告書（2型糖尿病患者・インスリン併用試験）(DIR170022)
- 30) Ishihara, H. et al. : Diabetes Ther. 9(4):1549, 2018 [SGL-00833]
- 31) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 17 (2) : 152, 2015 [SGL-00204]
- 32) 社内報告書（1型糖尿病患者・第Ⅲ相試験）(DIR180298)
- 33) Wright, E.M. et al. : J. Intern. Med. 261 (1) : 32, 2007 [SGL-00028]
- 34) Tahara, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 385 (4) : 423, 2012 [SGL-00019]
- 35) 社内報告書（尿中グルコース排泄促進作用・薬理試験）(DIR130161)
- 36) 社内報告書（液体栄養剤負荷後高血糖の改善作用・薬理試験）(DIR130162)
- 37) 社内報告書（KK-A<sup>y</sup>マウス反復投与試験・薬理試験）(DIR130163)
- 38) 社内報告書（db/dbマウス反復投与試験・薬理試験）(DIR130164)
- 39) Tahara, A. et al.: J. Pharma. Pharmacol. 66: 975, 2014 [SGL-00061]

## 2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきまして  
も下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルイン  
フォメーションセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目  
5番1号

☎ 0120-189-371

---

## 1.8.2 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果及び用法・用量

効能・効果

2 型糖尿病
1 型糖尿病

用法・用量

<p><b>2 型糖尿病</b></p> <p>通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。</p> <p><b>1 型糖尿病</b></p> <p>インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。</p>
---

### 1.8.2.2 効能・効果及び用法・用量の設定理由

#### (1) 効能・効果の設定理由

本剤は、アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社との共同研究において見出された SGLT2 選択的阻害薬である。腎近位尿細管における SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することで血糖値を低下させる経口血糖降下薬である。日本では、2006 年 4 月より臨床試験が開始され、2014 年 1 月に「2 型糖尿病」を効能・効果として、製造販売承認を取得した。本剤は、インスリン非依存性に血糖降下作用を発現するため、1 型糖尿病患者に対しても血糖降下作用が期待される。

1 型糖尿病患者においては本剤を 2 週間投与したときの薬力学、薬物動態及び安全性を検討する T1DM 患者 PK/PD 試験 (CL-6001) を実施した。1 型糖尿病患者においても、2 型糖尿病患者と同じく本剤 50 mg 以上で十分な血糖降下作用と忍容性が期待されたことから、インスリン療法にて血糖管理が不十分な 1 型糖尿病患者を対象として、本剤 50 mg (32 週以降は増量基準に基づき 100 mg へ増量することも可能とする) を 1 日 1 回、24 週間及び 52 週間投与したときの、有効性 (プラセボに対する優越性) 及び安全性を検討する、T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002) を実施した。

#### 【T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002)】

インスリン療法にて血糖管理が不十分な 1 型糖尿病患者を対象として、二重盲検下で本剤 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、24 週間併用投与したときの、HbA1c 値のベースラインからの変化量に

基づく本剤の有効性（プラセボに対する優越性）及び安全性を検討した（治療Ⅰ期）。更に、本剤を1日1回、インスリン製剤と長期併用投与（52週間）した際の安全性、HbA1c値の変化量に基づく効果の持続性及び効果不十分な患者に対する本剤100mgへの増量効果を検討した（治療Ⅱ期）。

#### 治療Ⅰ期終了時の結果

24週間併用投与した際の最終時点におけるHbA1c値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-0.11%、本剤50mg群で-0.47%であった。また、投与群を固定効果、ベースラインのHbA1c値を共変量とした共分散分析の結果、本剤50mg群とプラセボ群との差の平均値は-0.36%であり、本剤50mg群はプラセボ群に対して、統計的に有意なHbA1c値の低下が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（ $P=0.001$ ：有意水準両側0.05）。

24週間投与したときの有害事象の発現割合は、プラセボ群で98.3%（59/60例）、本剤50mg群で99.1%（114/115例）であった。副作用の発現割合は、プラセボ群86.7%（52/60例）、本剤50mg群で98.3%（113/115例）であった。低血糖の副作用の発現割合は、プラセボ群85.0%（51/60例）、本剤50mg群で97.4%（112/115例）であった。また、第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用の発現割合は、プラセボ群で1.7%（1/60例）、本剤50mg群で0%（0/115例）であった。

#### 治療Ⅱ期終了時（試験終了後）の結果

本剤50mg/本剤群のHbA1c値は4週時に低下し、変動はあるものの52週時までその効果は維持された。投与終了時のHbA1c値のベースラインからの変化量は-0.33%であった。

本剤50mg/本剤群の有害事象の発現割合は、100%（115/115例）であった。副作用の発現割合も100%（115/115例）であった。低血糖の副作用の発現割合は、100%（115/115例）であった。また、第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用の発現割合は、0.9%（1/115例）であった。

以上の成績から、1型糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことより、本剤の効能・効果を前項のように設定した。

#### (2) 用法・用量の設定根拠

T1DM患者PK/PD試験（CL-6001）において、1型糖尿病患者に本剤25、50又は100mgを1日1回14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後の $C_{max}$ （平均±標準偏差）は $694 \pm 174$ 、 $1400 \pm 273$ 及び $2680 \pm 346$  ng/mL、 $AUC_{24h}$ は $2510 \pm 495$ 、 $5790 \pm 1130$ 及び $10600 \pm 2050$  ng·h/mLであった。T2DM患者血糖日内変動試験（CL-0070）において、2型糖尿病患者に本剤50又は100mgを1日1回14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後の $C_{max}$ は $1230 \pm 255$ 及び $2030 \pm 654$  ng/mL、 $AUC_{24h}$ は $4810 \pm 1460$ 及び $9210 \pm 3940$  ng·h/mLであった。2型糖尿病患者と同様に1型糖尿病患者に本剤を食前反復投与したときの曝露量はほぼ同程度であった。（CTD2.7.2.3.1.1項）

T1DM患者PK/PD試験（CL-6001）において、血糖変動の影響を考慮した尿中グルコース排泄クリアランスを用いて、本剤の尿中グルコース排泄機能への作用を評価した。投与開始2週間後の尿中グルコース排泄クリアランスのDay -1からの変化量（平均値±標準偏差）は25mg群で $23.5 \pm 7.35$  mL/min、50mg群で $32.6 \pm 13.3$  mL/min、100mg群で $41.5 \pm 13.6$  mL/minであった。T2DM



患者血糖日内変動試験（CL-0070）と比較すると、投与開始2週間後の尿中グルコース排泄クリアランスの Day -1 からの変化量の平均値は 50 mg 群で  $32.9 \pm 6.97$  mL/min, 100 mg 群で  $37.8 \pm 6.08$  mL/min であり、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者間で尿中グルコース排泄クリアランス増加の程度に大きな差は認められなかった。（CTD2.7.2.3.1.1 項）

以上の結果より、本剤の薬物動態及び薬力学プロファイルに 1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者間で大きな差異はなく、1 型糖尿病患者においても 2 型糖尿病患者と同じ投与量で同程度の尿中グルコース排泄機能への作用が期待できると考えられた。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）における治療 I 期（24 週）最終時点での HbA1c 値のベースラインからの変化量はプラセボ群-0.11%, 50 mg 群-0.47%であり、プラセボとの変化量の差は -0.36%で有意な低下が認められた。また、50 mg 群において安全性に大きな問題はなかったことから、本剤の用量を 1 日 50 mg とすることが適切であることが確認された。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）治療 II 期終了時（試験終了時）における本剤 50 mg/本剤群の HbA1c 値のベースラインからの変化量は-0.33%であった。HbA1c 値は 4 週時に低下し、変動はあるものの 52 週時までその効果は維持された。増量の有無別では、ベースラインの HbA1c 値は 50 mg 維持群 8.41%, 100 mg 増量群 9.13%であり、100 mg 増量群で高かった。投与終了時での HbA1c 値のベースラインからの変化量は 50 mg 維持群-0.43%, 100 mg 増量群-0.20%であった。32 週時からの HbA1c 値の変化量は、50 mg 維持群では 0.29%, 100 mg 増量群で 0.01%であった。また、投与終了時での空腹時血糖値の 32 週時からの変化量は、50 mg 維持群では 6.5 mg/dL, 100 mg 増量群で-7.6 mg/dL であり、100 mg 増量群では増量前からの空腹時血糖値の低下がみられた。さらに投与終了時の体重の 32 週時からの変化量は、50 mg 維持群では 0.09 kg, 100 mg 増量群で-0.23 kg であった。これらの成績から、本剤 100 mg 投与での増量効果が示されたと考える。また、安全性の懸念は示されなかった。

以上の結果より、1 型糖尿病における本剤の用法・用量を「インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。」と設定した。

### 1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）

変更なし

#### 1.8.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意

変更前

- (1) 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- (2) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。（「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- (3) 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

#### 変更後

##### 効能共通

- (1) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。（「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）
- (2) 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

##### 1型糖尿病

本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

#### 変更理由

T1DM 患者第3相試験（CL-6002）において、1型糖尿病患者における有効性及び安全性が確認されたため、「本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。」の記載を削除した。

また、T1DM 患者第3相試験（CL-6002）において、インスリン療法にて血糖管理が不十分な1型糖尿病患者を対象として、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから設定した。

#### 1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意

##### 変更前

重度の肝機能障害のある患者に対しては低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）

##### 変更後

##### 効能共通

重度の肝機能障害のある患者に対しては低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）

### 1 型糖尿病

- (1) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。（「重要な基本的注意（9）」及び「副作用」の項参照）
- (2) 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量は15%減量することが推奨された。（「重要な基本的注意（1）（9）」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）

### 変更理由

1 型糖尿病のようなインスリン依存状態の患者では、インスリンから本剤への切り替えや併用するインスリンの過度な減量により、急激な高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスが発現する可能性があることから設定した。また、インスリンとの併用により、低血糖が発現する可能性があることから設定した。

### 1.8.3.4 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）

変更なし

#### 2. 重要な基本的注意

変更前

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。（「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）
- (2) ～ (8) 記載省略
- (9) 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至

ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（「副作用」の項参照）

- 1) 記載省略
- 2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
- 3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。

(10) ～ (12) 記載省略

## 変更後

(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）

(2) ～ (8) 変更なし

(9) 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「副作用」の項参照）

1) 変更なし

2) 特に、1型糖尿病患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

3) 患者に対し、以下の点を指導すること。

- ・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
- ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
- ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現

リスクが高いことも説明すること。

(10) ~ (12) 変更なし

**変更理由**

1型糖尿病のようなインスリン依存状態の患者では、急激な高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスが発現する可能性があることから設定した。

**3. 相互作用**

**変更前**

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 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 DPP-4 阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1 受容体作動薬）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。

**変更後**

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 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 DPP-4 阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。 <u>ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。</u> 低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1 受容体作動薬）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。

	認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。	
--	------------------------	--

**変更理由**

1型糖尿病のようなインスリン依存状態の患者では、急激な高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスが発現する可能性があることから設定した。

**4. 副作用**

**変更前**

承認時までの国内の臨床試験では、1,669例中549例（32.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿149例（8.9%）、口渇71例（4.3%）、便秘53例（3.2%）、尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリン増加41例（2.5%）、体重減少39例（2.3%）であった。（承認時：2014年1月）

**(1) 重大な副作用**

1) 2) 記載省略

3) **脱水（頻度不明）**：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。（「重要な基本的注意（8）」及び「高齢者への投与」の項参照）

4) 記載省略

**(2) その他の副作用**

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部膨満	悪心、嘔吐
全身障害及び投与局所様態		口渇、体重減少	空腹、倦怠感	顔面浮腫、脱力感
肝胆道系障害			肝機能異常	
感染症		膀胱炎、外陰部腫 カンジダ症	鼻咽頭炎	
筋骨格系及び結合組織障害				筋肉痛、背部痛

神経系障害			糖尿病性ニューロパチー, 浮動性めまい, 体位性めまい, 頭痛, 感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石, 腎結石症	
生殖系及び乳房障害			陰部そう痒症	
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症	
皮膚及び皮下組織障害 注2)			湿疹, 発疹, 蕁麻疹	そう痒症
血管障害			高血圧	
臨床検査		尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加	尿中 $\beta$ -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加, 尿潜血陽性, 尿中アルブミン/クレアチニン比増加, 尿中ケトン体陽性, 血中ケトン体増加, 尿中 $\alpha_1$ ミクログロブリン増加	

## 変更後

**2 型糖尿病**

承認時までの国内の臨床試験では, 1,669 例中 549 例 (32.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿 149 例 (8.9%), 口渇 71 例 (4.3%), 便秘 53 例 (3.2%), 尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン増加 41 例 (2.5%), 体重減少 39 例 (2.3%) であった。(承認時: 2014 年 1 月)

**1 型糖尿病**

承認時までの国内の臨床試験では, 201 例中 197 例 (98.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖 196 例 (97.5%), 血中ケトン体増加 21 例 (10.4%), 体重減少 12 例 (6.0%), 膀胱炎 9 例 (4.5%), 頻尿 8 例 (4.0%), 口渇 7 例 (3.5%), ケトosis 6 例 (3.0%), 陰部そう痒症 6 例 (3.0%), 便秘 6 例 (3.0%), 頭痛 4 例 (2.0%), 細菌尿 4 例 (2.0%) であった。(効能・効果追加時: ●●年●月)

**(1) 重大な副作用**

1) 2) 変更なし

3) **脱水 (0.2%)**: 脱水があらわれることがあるので, 適度な水分補給を行うよう指導し, 観察を十分に行うこと。口渇, 多尿, 頻尿, 血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には, 休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので, 十分注意すること。「重要な基本的注意 (8)」及び「高

「年齢者への投与」の項参照)

4) 変更なし

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
胃腸障害		便秘	下痢, 胃炎, 胃食道逆流性疾患, 上腹部痛, 腹部膨満, <u>齲歯</u> , <u>悪心</u>	嘔吐
全身障害及び投与局所様態		口渇, 体重減少	空腹, 倦怠感	顔面浮腫, 脱力感
肝胆道系障害			肝機能異常, <u>脂肪肝</u>	
感染症		膀胱炎	鼻咽頭炎, <u>外陰部膣カンジダ症</u> , <u>細菌尿</u>	
<u>代謝及び栄養障害</u>			<u>ケトーシス</u>	
筋骨格系及び結合組織障害			<u>筋痙縮</u>	筋肉痛, 背部痛
神経系障害			糖尿病性ニューロパチー, 浮動性めまい, 体位性めまい, 頭痛, 感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石, 腎結石症	
生殖系及び乳房障害		<u>陰部そう痒症</u>		
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症	
皮膚及び皮下組織障害 <sup>注2)</sup>			湿疹, 発疹, 蕁麻疹, <u>薬疹</u> , <u>そう痒症</u>	
血管障害			高血圧	
臨床検査		尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加, <u>血中ケトン体増加</u>	尿中 $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加, 尿潜血陽性, 尿中アルブミン/クレアチニン比増加, 尿中ケトン体陽性, 尿中 $\alpha_1$ ミクログロブリン増加, <u>尿量増加</u>	

変更理由



初回申請時及び本申請時に実施した国内臨床試験の結果に基づき設定した。

**5. 高齢者への投与**

変更なし

**6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与**

変更なし

**7. 小児等への投与**

変更なし

**8. 臨床検査結果に及ぼす影響**

変更なし

**9. 適用上の注意**

変更なし

**10. その他の注意**

変更なし

## 1.9 一般的名称に係る文書

## 1.9.1 JAN

平成24年3月7日開催の医薬品名称専門協議において医薬品一般的名称届出事項として審議され、平成24年5月17日付薬食審査発0517第1号にて通知された。次頁に本通知を示す。

JAN :

(日本名) イプラグリフロジン L-プロリン

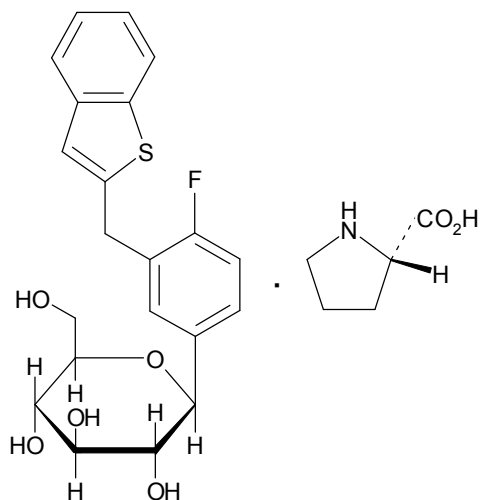
(英名) Ipragliflozin L-Proline

化学名 :

(日本名) (1*S*)-1,5-アンヒドロ-1-*C*-{3-[(1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]-4-フルオロフェニル}-*D*-グルシトール-(2*S*)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1:1)

(英名) (1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-*D*-glucitol—(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)

構造式 :



## 1.9.2 INN

r-INN : ipragliflozin

本薬は、WHO Drug Information 2011年25巻1号、rINN List: 65に掲載されている。

薬食審査発 0517 第 1 号  
平成 24 年 5 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

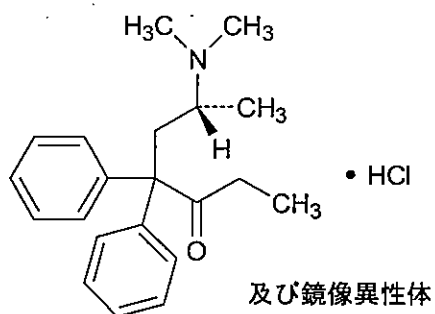
別表1 INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号： 23-4-A2

JAN (日本名)：メサドン塩酸塩

JAN (英名)：Methadone Hydrochloride



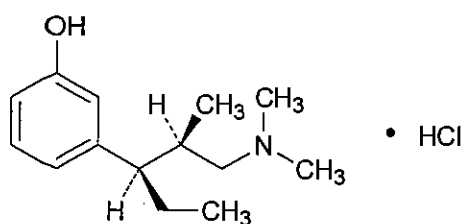
## 別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知  
に示す別表2)

登録番号： 23-4-B7

JAN (日本名)：タペンタドール塩酸塩

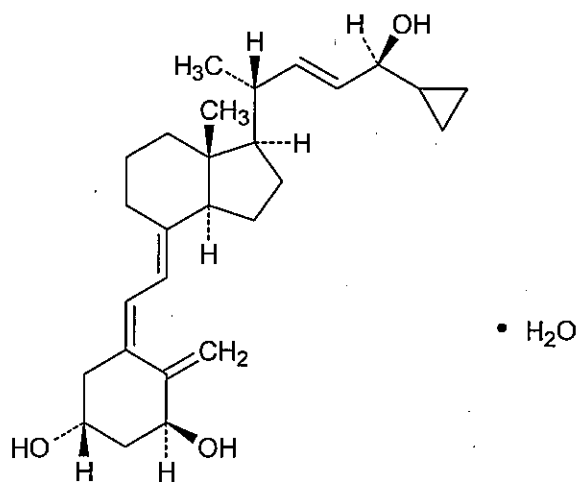
JAN (英名)：Tapentadol Hydrochloride



登録番号： 23-4-B8

JAN (日本名)：カルシポトリオール水和物

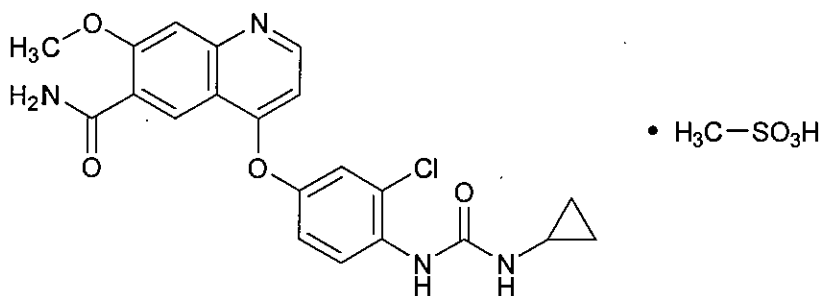
JAN (英名)：Calcipotriol Hydrate



登録番号： 23-4-B9

JAN (日本名)：レンバチニブメシル酸塩

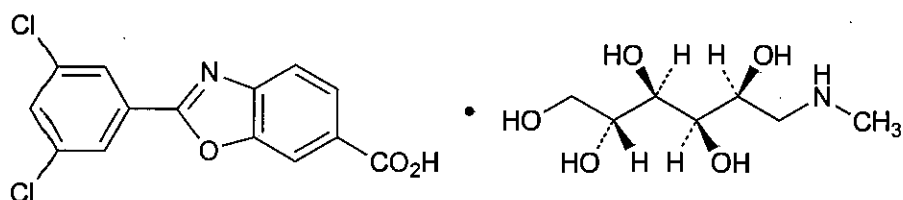
JAN (英名)：Lenvatinib Mesilate



登録番号： 23-4-B10

JAN (日本名)：タファミジスメグルミン

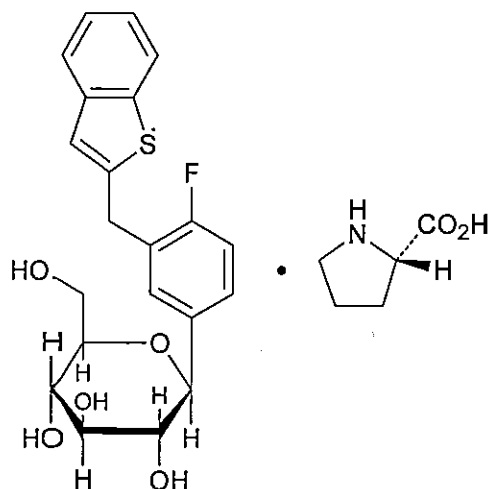
JAN (英名)：Tafamidis Meglumine



登録番号： 23-5-B1

JAN (日本名)：イプラグリフロジン L-プロリン

JAN (英名)：Ipragliflozin L-Proline



登録番号： 23-5-B3

JAN（日本名）：アテムツズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Alemtuzumab (Genetical Recombination)

## 【本質記載】

英名：

Alemtuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human CD52 antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Alemtuzumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alemtuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) consisting of two light chains ( $\kappa$ -chain) with 214 amino acid residues and two heavy chains ( $\gamma$ 1-chain) with 450 amino acid residues.

日本名：

アテムツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒト CD52 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。アテムツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アテムツズマブは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$ 鎖）2 分子と 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 1 鎖）2 分子からなる糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。

【アミノ酸配列等】

Alemtuzumab のアミノ酸配列

L 鎖

1-50 DJQMTQSPSS SASVGDRVT LITCKASQNIK KYLNWYQQKP GKAPKLLIYN  
 51-100 TNNLQTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISLQP EDIATYYCLQ HISRPRTFGQ  
 101-150 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  
 151-200 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
 201-214 LSSPVTKSFN RGEK

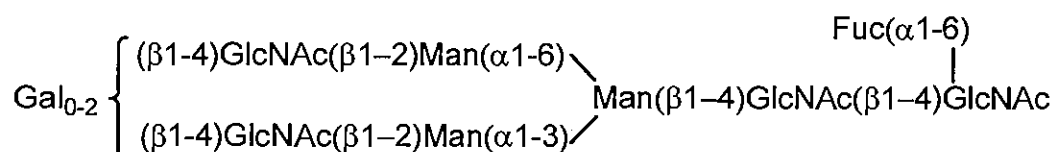
H 鎖

1-50 <QVQLQESGPG LVRPSQTLISL TCTVSGFTFT DFYMNWVRQP PGRGLEWIGF  
 51-100 IRDKAKGYTT EYNPSVKGRV TMLVDTSKNQ FSLRLSSVTA ADTAVYYCAR  
 101-150 EGHTAAPFDY WGQGSLLTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV  
 151-200 KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ  
 201-250 TYICNVNHKP SNTKVDKKE PKSCDKHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK  
 251-300 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY  
 301-350 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP  
 351-400 QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP  
 401-450 VLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

H 鎖 Q1 : ピログルタミン酸

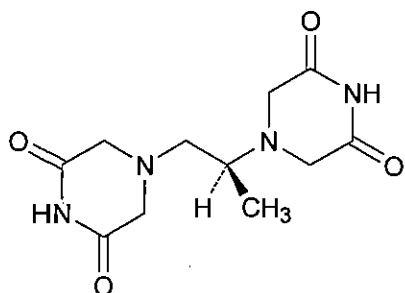
L 鎖 C214-H 鎖 C224, H 鎖 C230-H 鎖 C230, H 鎖 C233-H 鎖 C233 : ジスルフィド結合

Alemtuzumab の推定主要糖鎖構造

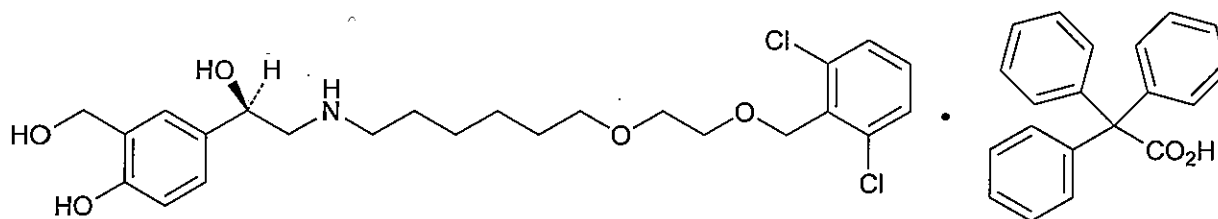




登録番号： 23-5-B4  
JAN (日本名)：デクスラゾキサン  
JAN (英名)：Dexrazoxane

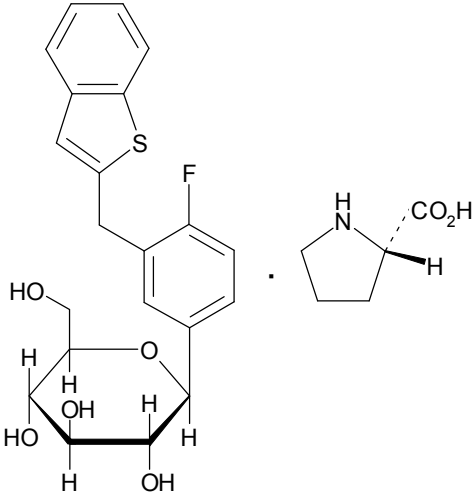


登録番号： 23-5-B5  
JAN (日本名)：ビランテロールトリフェニル酢酸塩  
JAN (英名)：Vilanterol Trifenatate



## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

## 現行

化学名・別名	(1 <i>S</i> )-1,5-Anhydro-1- <i>C</i> -{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}- <i>D</i> -glucitol—(2 <i>S</i> )-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1) (別名：イプラグリフロジン L-プロリン) 及びその製剤
構造式	
効能・効果	2 型糖尿病
用法・用量	通常，成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：イプラグリフロジン L-プロリン 製剤：スーグラ錠 25 mg (1 錠中イプラグリフロジンとして 25 mg 含有) スーグラ錠 50 mg (1 錠中イプラグリフロジンとして 50 mg 含有)

毒性	単回投与毒性					
	動物種		性別	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	
	ラット		♂	経口	>2000	
			♀		1000	
	カニクイザル		♂	経口	>2000	
♀			>2000			
反復投与毒性 (その1)						
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	2週	経口	1, 10, 100, 1000	1	<p>≥10 mg/kg/日：血中グルコース及び BUN の上昇，腎臓重量の増加，遠位尿細管及び集合管の拡張，ヘンレ係蹄上行脚細胞の肥大，AST の上昇，胃底部及び幽門部のびらんあるいは出血</p> <p>≥100 mg/kg/日：腎臓集合管細胞の肥大，腎盂移行上皮の過形成，ALT の上昇，十二指腸粘膜のびらん及び肥厚</p> <p>1000 mg/kg/日：死亡（衰弱死），摂餌量の減少及び体重の増加抑制，腎臓近位尿細管の拡張及び細胞の肥大・壊死，集合管の単細胞壊死・好塩基性変化，腎乳頭部の壊死，尿管漿膜への細胞浸潤，ALP の上昇，肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大，胃底部及び幽門部上皮の単細胞壊死，胃底部粘膜固有層の石灰化，盲腸・回腸・空腸の粘膜肥厚</p>
	ラット	13週	経口	0.1, 1, 10, 100	0.1	<p>≥1 mg/kg/日：尿中 NAG 排泄量の増加</p> <p>≥10 mg/kg/日：体重の増加抑制，尿中 β2 ミクログロブリン排泄量の増加，BUN の上昇，腎臓重量の増加，近位尿細管（曲部及び直部）の拡張，ヘンレ係蹄上行太脚の拡張，血中タンパク，グロブリン，グルコース，クレアチニン，塩素の低下</p> <p>100 mg/kg/日：遠位尿細管及び集合管の拡張，近位尿細管（直部）上皮細胞の肥大，AST</p>

						及び ALT の上昇, 腺胃粘膜上皮の限局性壊死及び粘膜固有層のうっ血・出血, 赤血球数, ヘマトクリット, ヘモグロビン及びアルブミンの低下
	ラット	26週	経口	0.1, 1, 10, 100	0.1	<p>≥1 mg/kg/日: 尿中 NAG 排泄量及び尿中 β2 ミクログロブリン排泄量の増加, 腎臓重量の増加</p> <p>≥10 mg/kg/日: BUN の上昇, 近位尿細管 (曲部及び直部) の拡張, ヘンレ係蹄上行太脚の拡張, 遠位尿細管及び集合管の拡張, ALT の上昇, 十二指腸粘膜上皮の限局性壊死, 血中グルコース, アルブミン, A/G 比及びカルシウムの低下</p> <p>100 mg/kg/日: 体重の増加抑制, 胃底腺の拡張, 腺胃粘膜上皮の限局性壊死, 粘膜固有層のうっ血・出血, 腺胃粘膜の再生及び炎症細胞浸潤, 赤血球数, ヘマトクリット, ヘモグロビン, 血中タンパク及びコレステロールの低下</p>
反復投与毒性 (その 2)						
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	カニクイザル	2週	経口	10, 100, 1000	100	1000 mg/kg/日: 死亡 (雌 1/6 例, 胃の穿孔及び循環障害), 嘔吐, 軟便, 水様便, 摂餌量及び体重の減少, 削瘦, 赤血球数, ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加, 網赤血球数の減少, 血中タンパク, アルブミン, BUN 及びトリグリセライドの上昇
	カニクイザル	13週	経口	10, 100, 300	10	≥100 mg/kg/日: 尿中 NAG 排泄量及び尿中 β2 ミクログロブリン排泄量の増加
	カニクイザル	52週	経口	1, 10, 300	10 (雄) 1 (雌)	<p>≥10 mg/kg/日: 尿中 NAG 排泄量及び尿中 β2 ミクログロブリン排泄量の増加, 血中グルコースの低下, トリグリセライドの上昇</p> <p>300 mg/kg/日: BUN, AST 及</p>

					び ALT の上昇
副作用	副作用発現率 549/1669 例 (32.9%)	副作用の種類 頻尿 口渇 便秘 多尿 膀胱炎 外陰部膣カンジダ症 等	例数 149 71 53 31 19 17	臨床検査値異常変動 <sup>1)</sup> 発現率 133/1669 例 (8.0%)	臨床検査値異常の種類 尿中 β2 ミクログロブリン増加 体重減少 尿中アルブミン/クレアチニン比増加 尿中 α1 ミクログロブリン増加 尿中ケトン体陽性 尿潜血陽性 尿中 β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 等
	1) : 本剤との関連性の否定されなかったもの				
会社	アステラス製薬株式会社 製剤：製造				

変更

化学名・別名																																									
構造式																																									
効能・効果	2型糖尿病 1型糖尿病																																								
用法・用量	2型糖尿病 通常，成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。 1型糖尿病 インスリン製剤との併用において，通常，成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。																																								
劇薬等の指定																																									
市販名及び有効成分・分量																																									
毒性																																									
副作用	<p>・2型糖尿病及び1型糖尿病</p> <table border="0"> <tr> <td>副作用発現割合</td> <td>746/1870 例</td> <td>臨床検査値異常変動<sup>1)</sup>発現割合</td> <td>170/1870 例</td> </tr> <tr> <td>(39.9%)</td> <td></td> <td>(9.1%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>例数</td> <td>臨床検査値異常の種類</td> <td>例数</td> </tr> <tr> <td>低血糖</td> <td>205</td> <td>体重減少</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>頻尿</td> <td>157</td> <td>尿中β2ミクログロブリン増加</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>口渇</td> <td>78</td> <td>血中ケトン体増加</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>59</td> <td>尿中アルブミン/クレアチニン比増加</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>多尿</td> <td>32</td> <td>尿中ケトン体陽性</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>膀胱炎</td> <td>29</td> <td>尿中α1ミクログロブリン増加</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>等</td> <td></td> <td>等</td> <td></td> </tr> </table> <p>1)：本剤との関連性の否定されなかったもの</p>	副作用発現割合	746/1870 例	臨床検査値異常変動 <sup>1)</sup> 発現割合	170/1870 例	(39.9%)		(9.1%)		副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数	低血糖	205	体重減少	51	頻尿	157	尿中β2ミクログロブリン増加	41	口渇	78	血中ケトン体増加	25	便秘	59	尿中アルブミン/クレアチニン比増加	12	多尿	32	尿中ケトン体陽性	10	膀胱炎	29	尿中α1ミクログロブリン増加	8	等		等	
副作用発現割合	746/1870 例	臨床検査値異常変動 <sup>1)</sup> 発現割合	170/1870 例																																						
(39.9%)		(9.1%)																																							
副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数																																						
低血糖	205	体重減少	51																																						
頻尿	157	尿中β2ミクログロブリン増加	41																																						
口渇	78	血中ケトン体増加	25																																						
便秘	59	尿中アルブミン/クレアチニン比増加	12																																						
多尿	32	尿中ケトン体陽性	10																																						
膀胱炎	29	尿中α1ミクログロブリン増加	8																																						
等		等																																							
会社																																									

下線部：変更箇所

## 第4部 非臨床試験報告書

### 4.3 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁
Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. <i>Kidney Int.</i> 2009;75:1272-7.
Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. <i>Diabetes Care.</i> 1990;13:610-30.
Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. <i>BMJ.</i> 2000;321:405-12.
Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Pharmacological profile of ipragliflozin (ASP1941), a novel selective SGLT2 inhibitor, in vitro and in vivo. <i>Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.</i> 2012;385:423-36.
Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. <i>J Pharma Pharmacol.</i> 2014;66:975-87.
Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. <i>J Intern Med.</i> 2007;261:32-43.

## 第5部 臨床試験報告書

### 5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	評価資料	-

### 5.3 臨床試験報告書

#### 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

##### 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.5-1	1941-PK-0102	1941-PK-0102 Population Pharmacokinetic Analysis of ASP1941 in Type 1 Diabetes Mellitus Patients	Astellas Phama Inc.	-	-	-	-	評価資料	有

#### 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

##### 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.4.2-1	1941-CL-6001	A Phase 2, Clinical Pharmacology Study of ASP1941 in Japanese Patients with Type 1 Diabetes Mellitus	Astellas Phama Inc.	2015年9月～ 2016年3月	日本	国内	-	評価資料	有
5.3.4.2-2	1941-PK-0101	1941-PK-0101 Comparison of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters in type 1 diabetes and type 2 diabetes	Astellas Phama Inc.	-	-	-	-	評価資料	無

### 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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.1-1	1941-CL-6002	ASP1941 第3相試験 —1型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用二重盲検並行群間比較試験—	アステラス製薬株式会社	2016年8月～ 2017年7月	日本	国内	-	評価資料	有
5.3.5.1-1.1	1941-CL-6002	ASP1941 第3相試験 —1型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用二重盲検並行群間比較試験—	アステラス製薬株式会社	2016年8月～ 2018年3月	日本	国内	-	評価資料	有

### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.6-1	-	第5回安全性定期報告書 (平成28年1月17日～平成29年1月16日)	アステラス製薬株式会社	-	-	国内	-	評価資料	-

### 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.7-1	-	患者データ一覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	-	-	国内	-	評価資料	-



## 5.4 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁
Arakawa K, Ishihara T, Oku A, Nawano M, Ueta K, Kitamura K, et al. Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice by oral administration of the Na <sup>+</sup> -glucose cotransporter inhibitor T-1095. <i>Br J Pharmacol</i> . 2001;132(2):578-86.
Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. <i>Ann Intern Med</i> . 1994;121:928-35.
DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. <i>Diabetes Care</i> . 1992;15(3):318-68.
Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor Dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. <i>Diabetes Care</i> . 2015;38(3):412-9.
厚生労働省. 平成28年国民健康・栄養調査結果の概要. Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html</a> . 2017.
Nawano M, Oku A, Ueta K, Umebayashi I, Ishirahara T, Arakawa K, et al. Hyperglycemia contributes insulin resistance in hepatic and adipose tissue but not skeletal muscle of ZDF rats. <i>Am J Physiol Endocrinol Metab</i> . 2000;278:535-43.
日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2016. 南江堂;2016.
日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド2016-2017. 文光堂;2016.
日本糖尿病学会. 糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第7版. 診断と治療社;2017.
Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. <i>Diabetes Care</i> . 2014;37(5):1480-3.
Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. <i>Diabetes Care</i> . 1990;13(6):610-30.
Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2003;14:2873-82.
Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. <i>BMJ</i> . 2000;321:405-12.
Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. <i>J Pharma Pharmacol</i> . 2014;66:975-87.
高橋良当, 高山真一郎, 伊藤威之, 井上幸子, 大森安恵. 糖尿病における治療後痛性神経障害86例の病態. <i>糖尿病</i> . 1998;41:165-70.
Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? <i>Diabetes</i> . 1994;43:735-40.
The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2008;358(24):2545-59.
The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> . 1993;329:977-86
The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. <i>Arch Ophthalmol</i> . 1998;116:874-86.
Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: The Funagata Diabetes Study. <i>Diabetes Care</i> . 1999;22(6):920-4.
糖尿病データベース構築委員会. 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究. <i>糖尿病</i> . 2015;58(6):426-36.
糖尿病データマネジメント研究会. 基礎集計資料 (2016年度). Available from: <a href="http://jddm.jp/data/index-2016.html">http://jddm.jp/data/index-2016.html</a>

Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J, Wright EM. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na <sup>+</sup> /glucose cotransporter. Nature. 1991;350:354-6.
United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Intern Med. 1998;128(3):165-75.
Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005;18(2).
Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med. 2007;261:32-43.

## 添付すべき資料がない項目リスト

### 第3部 品質に関する文書

#### 全項目

### 第4部 非臨床試験報告書

#### 4.2 試験報告書

### 第5部 臨床試験報告書

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

#### 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

##### 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

##### 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

##### 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

##### 5.3.3.4 外因性要因を検討した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

##### 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書