

再審査報告書

平成 26 年 5 月 19 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ランタス注カート* ②ランタス注オプチック* ③ランタス注100単位/mL* ④ランタス注ソロスター
有 効 成 分 名	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①② 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。 ③④ 通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。
承 認 年 月 日	① 平成15年10月16日* ② 平成16年9月15日* ③ 平成18年7月21日* ④ 平成20年1月30日
再 審 査 期 間	① 8年** ②③④ ①の残余期間
備 考	* 平成20年9月25日に「インスリン製剤販売名命名の取扱いについて」（平成20年3月31日 薬食審査発第0331001号・薬食安発第0331001号）に基づく医療事故防止のため「ランタス注カート300」、「ランタス注オプチック300」、「ランタス注バイアル1000」から「ランタス注カート」、「ランタス注オプチック」、「ランタス注100単位/mL」への販売名変更（代替新規）が承認された。 ** 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成19年4月1日薬食発第0401001号）に基づき再審査期間が6年から8年に延長された。 ※「ランタス注オプチック」は販売中止に伴う経過措置期間が平成26年3月31日に満了した（今後承認整理予定）。 ※平成15年10月16日に承認された「ランタス注キット300」（平成20年9月25日に「ランタス注キット」へ販売名変更）は平成22年10月28日に承認整理された。

1. 製造販売後調査全般

申請者は、使用成績調査1件、特定使用成績調査4件及び製造販売後臨床試験1件を実施した。

使用成績調査 ¹⁾					
目 的	インスリン療法が適応となる2型糖尿病患者を対象に、本剤単独投与又は本剤と他のインスリン製剤併用時の安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握すること。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間 ¹⁾	①2003年12月～2006年11月 ②2007年11月～2009年12月	観 察 期 間	24週間
調査予定症例数	1000例	解 析 対 象	①安全性： 29例、有効性： 29例		
回 収	①29例、②1205例	症 例 数	②安全性：926例、有効性：857例		
特定使用成績調査（経口血糖降下薬との併用に関する調査） ¹⁾					
目 的	インスリン療法が適応となる2型糖尿病患者を対象に、本剤と経口血糖降下薬併用時の安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握すること。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間 ¹⁾	①2003年12月～2006年6月 ②2007年11月～2010年3月	観 察 期 間	24週間
調査予定症例数	5000例	解 析 対 象	①安全性： 40例、有効性： 40例		
回 収	①40例、②5181例	症 例 数	②安全性：4219例、有効性：3954例		
特定使用成績調査（小児1型糖尿病に対する調査）					
目 的	小児1型糖尿病患者を対象に、本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握すること。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	2003年12月～2004年12月	観 察 期 間	24週間
調査予定症例数	30例 ²⁾	解 析 対 象	安全性：73例、有効性：70例		
回 収	107例	症 例 数			
特定使用成績調査（成人1型糖尿病に対する調査）					
目 的	成人1型糖尿病患者を対象に、本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握すること。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	2003年12月～2004年12月	観 察 期 間	24週間
調査予定症例数	200例 ³⁾	解 析 対 象	安全性：116例、有効性：112例		
回 収	137例	症 例 数			
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	インスリン療法が適応となる糖尿病患者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握すること。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	2007年11月～2010年1月	観 察 期 間	60週間
調査予定症例数	300例	解 析 対 象	安全性：801例、有効性：715例		
回 収	823例	症 例 数			
製造販売後臨床試験					
目 的	経口血糖降下薬の治療でコントロール不十分なアジア人2型糖尿病患者を対象に、本剤の用量調整について、被験者主導用量調整群と医師主導用量調整群を比較すること。				
試 験 方 式	非盲検並行群間比較（国際共同試験）	試 験 期 間	2010年8月～2011年12月	投与期間	24週間

- 1) ランタス注キット300の自主回収（2004年2月）及びオプチペンブロ1（ランタス注カート300専用ペン型注入器）の緊急安全性情報発出（2004年3月）に伴い、調査に係る新規の契約及び症例登録を中断した。その後、オプチペンブロ1からオプチクリック（ランタス注オプチクリック専用ペン型注入器）への切り替え活動中に一部製造ロットに不具合が認められ、調査を再開しないまま、2007年10月まで調査が中断した。
- 2) 製造販売開始後6ヵ月間に本剤の投与を開始した全症例。
- 3) 中間型ヒトインスリン製剤1日2回投与からの切り替え症例については、製造販売開始後6ヵ月間に本剤の投与を開始した全症例。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

調査票を回収した1205例のうち、279例（経口血糖降下薬併用261例、初回処方日以降の情報なし6例等）を除く926例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は2.1 %（19/926例）であった。主な副作用は、低血糖症1.1 %（10例）及び体重増加0.4 %（4例）であった。患者背景、投与期間等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの国内臨床試験のうち、2型糖尿病患者を対象とした非盲検並行群間比較試験の本剤投与群における副作用発現症例率7.0 %（11/158例）を上回ることはなかった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子¹別の副作用発現症例率が検討された結果、有意差が認められた因子は「高齢者」(p=0.0095、Fisherの正確確率検定、以下同様)、「アレルギー歴」(p=0.0449)、「剤形」(p=0.0489)、「併用薬(その他)」(p=0.0466)及び「投与前BMI (Body Mass Index)」(p=0.0174)であった。副作用発現症例率は、「アレルギー歴」及び「併用薬(その他)」では「有」層が「無」層より高かった。「剤形」では「カート」層が「オプチック」層、「100単位/mL」層及び「ソロスター」層より高かった。「投与前BMI」では、「25 (kg/m²)未満」層が「25 (kg/m²)以上」層より高かった。しかしながら、これらの因子については「アレルギー歴」、「併用薬(その他)」、「投与前BMI」では一方の層、「剤形」では「ソロスター」層以外の層における副作用発現症例数が10例未満と少なく、層別の比較は困難であった。抗ラントス抗体について、アレルギー症状が認められた場合又は本剤処方量が徐々に増加する(患者の治療不遵守を除く)等の場合にのみ、医師の要望に基づき測定するとされていたが、測定された症例はなかった。抗体による影響が考えられるインスリンアレルギー(過敏反応、アナフィラキシー、注射部位反応等)に関連する副作用として、薬物過敏症が1例に認められたが非重篤であった。なお、「高齢者」については、「特別な背景を有する患者」の項にて記載する。

安全性解析対象症例から除外された279例における副作用発現症例率は2.2 % (6/279例)で、主な副作用は低血糖症0.7 % (2例)であった。

2003年12月～2006年11月の調査期間に調査を完了した29例において、副作用が2例に2件(低血糖症及び血中ブドウ糖減少、各1例)認められたが、いずれも非重篤であった。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例から、69例(有効性評価不能66例等)を除く857例が有効性解析対象症例とされた。有効性については、主治医が3段階(「有効」、「やや有効」、「無効」)で判定し、「有効」症例の比率が有効率とされた。有効率は64.9 % (556/857例)であった。また、HbA1c (JDS値)及び空腹時血糖値の変化量は、表1のとおりであった。2型糖尿病患者を対象とした承認時までの国内臨床試験における本剤投与前後のHbA1c変化量は-1.10±0.93 % (n=141)であり、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査におけるHbA1c変化量は当該成績に劣ることはなかった。

表1 HbA1c及び空腹時血糖値の変化量

評価項目	症例数	平均値±標準偏差		
		投与前	最終評価時	変化量
HbA1c (%)	770	8.96±2.33	7.41±1.46	-1.55±2.12
空腹時血糖値 (mg/dL)	274	199.57±96.55	132.04±53.11	-59.97±102.50

2-3. 特別な背景を有する患者

該当症例が抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、小児の症例は収集されなかった。

- **高齢者(65歳以上)**：高齢者(65歳以上)の副作用発現症例率は3.5 % (14/405例)であり、非高齢者(65歳未満)1.0 % (5/521例)と比べ有意に高かった(p=0.0095)。高齢者に2例以上認められた副作用は低血糖症2.0% (8例)及び体重増加1.0 % (4例)であったが、全て非重篤であった。高齢者の有効率は65.3 % (246/377例)であり、非高齢者64.6 % (310/480例)との間に有意差は認められなかった。
- **妊産婦**：該当症例(1例)において、本調査期間終了後に妊娠中の母親に低血糖(非重篤)が認められたが、分娩後の追跡調査において母子の健康状態に異常は認められなかった。当該症例は「有効」症例と判定された。

¹ 性別、妊娠の有無、小児、高齢者、罹病期間、入院・外来、合併症[肝機能障害、腎機能障害(糖尿病性腎症)、肝機能障害・腎機能障害以外(糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、高血圧症、高脂血症、その他)]、既往歴、アレルギー歴、過去の副作用歴、剤形、前治療薬[経口血糖降下薬(ビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア系薬剤、スルホンアミド系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、インスリン抵抗性改善剤、その他)、インスリン製剤(超速効型、速効型、中間型、混合型、持効型溶解)]、併用薬[インスリン製剤(超速効型、速効型、中間型、混合型、持効型溶解)、その他]、投与前BMI、投与前HbA1c

- **腎機能障害**：「有」層の副作用発現症例率は2.5 % (8/321例) であり、「無」層1.8 % (11/605例) との間に有意差は認められなかった。「有」層の有効率は60.0 % (177/295例) であり、「無」層の有効率67.4 % (379/562例) より有意に低かった ($p=0.0349$)。
- **肝機能障害**：「有」層の副作用発現症例率は4.1 % (4/97例) であり、「無」層1.7 % (15/859例) との間に有意差は認められなかった。「有」層の有効率は57.3 % (51/89例) であり、「無」層65.8 % (505/768例) との間に有意差は認められなかった。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1. 経口血糖降下薬との併用に関する調査

3-1-1. 安全性

2007年11月～2010年3月の調査期間に調査票を回収した5181例のうち、962例（投与直前の検査値なし619例、投与直前のHbA1cが登録基準外112例等）を除く4219例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は2.2 % (94/4219例) で、主な副作用は低血糖症1.0 % (41例)、体重増加0.5 % (21例) であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子¹⁾について、有意差が認められた因子は「合併症（肝機能障害・腎機能障害以外（糖尿病性網膜症））」($p=0.0031$)、「既往歴」($p=0.0167$)、「アレルギー歴」($p=0.0259$)、「過去の副作用歴」($p=0.0040$)、「併用薬（経口血糖降下薬（インスリン抵抗性改善剤））」($p=0.0031$)、「併用薬（その他）」($p=0.0239$) であった。いずれの因子も「有」層が「無」層より副作用発現症例率が高かった。

低血糖（低血糖症、無自覚性低血糖、低血糖性意識消失）の有害事象発現症例率は1.1 % (45/4219例) であった。低血糖の有害事象発現症例率に有意差が認められた経口血糖降下薬は「スルホニルウレア系薬剤」($p=0.0372$) であった。「スルホニルウレア系薬剤」併用有無別の低血糖の有害事象発現症例率は、「有」層（1.2%、43/3558例）が「無」層（0.3%、2/661例）より有意に高かった ($p=0.0372$)。

抗ランタス抗体が測定された症例（1例）の測定結果は陽性であり、認められた副作用（血中ブドウ糖増加）の原因は薬効の減弱と考えられた。抗体による影響が考えられるインスリンアレルギー（過敏反応、アナフィラキシー、注射部位反応等）に関連する副作用として、注射部位反応以外ではそう痒症及び蕁麻疹（各1例）が認められたが非重篤であった。

安全性解析対象症例から除外された962例における副作用発現症例率は2.1 % (20/962例) で、主な副作用は低血糖症1.0 % (10例)、無自覚性低血糖症及び体重増加各0.2 % (各2例) であった。

2003年12月～2006年6月の調査期間に調査を完了した40例において副作用が2例に2件（血中ブドウ糖減少及び肝機能異常、各1例）認められたが、いずれも非重篤であった。

3-1-2. 有効性

安全性解析対象症例から、有効性評価不能症例265例を除く3954例が有効性解析対象症例とされた。有効率は65.4 % (2586/3954例) であった（使用成績調査と同様の評価方法）。また、HbA1c及び空腹時血糖値の変化量は、表2のとおりであった。

表2 HbA1c及び空腹時血糖値の変化量

評価項目	症例数	平均値±標準偏差		
		投与前	最終評価時	変化量
HbA1c (%)	3954	9.05±1.15	7.63±1.17	-1.43±1.23
空腹時血糖値 (mg/dL)	1310	196.62±63.44	137.62±46.39	-59.71±65.93

なお、「高齢者」については、「特別な背景を有する患者」の項にて記載する。

3-1-3. 特別な背景を有する患者

該当症例が抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、小児の症例は収集されなかった。

- **高齢者（65歳以上）**：高齢者（65歳以上）の副作用発現症例率は2.0 % (39/1917例) であり、非高齢者（65歳未満）2.4 % (55/2294例) との間に有意差は認められなかった。高齢者の有効率は68.7 % (1245/1813例) であり、非高齢者62.7 % (1337/2133例) より有意に高かった ($p<0.0001$)。

- **妊産婦**：該当症例（1例）は本剤投与開始2ヵ月弱後に妊娠が判明し（診断時は妊娠第6週）、本剤投与が中止された。なお、分娩後の追跡調査において、母子の健康状態に異常は認められなかった。当該症例は「有効」症例と判定された。
- **腎機能障害**：「有」層の副作用発現症例率は2.7 %（33/1235例）であり、「無」層の副作用発現症例率2.0 %（61/2984例）との間に有意差は認められなかった。「有」層の有効率は63.7 %（737/1157例）であり、「無」層の有効率66.1 %（1849/2797例）との間に有意差は認められなかった。
- **肝機能障害**：「有」層の副作用発現症例率は2.8 %（13/457例）であり、「無」層の2.2 %（81/3762例）との間に有意差は認められなかった。「有」層の有効率は58.5 %（247/422例）であり、「無」層66.2 %（2339/3532例）より有意に低かった（ $p=0.0020$ ）。

3-2. 小児1型糖尿病に対する調査

3-2-1. 安全性

調査票を回収した107例のうち、34例（登録違反23例、登録期間外11例）を除く73例（12歳未満27例、12歳以上16歳未満46例）が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は6.8 %（5/73例）であった。副作用が5例に5件認められ、内訳は低血糖症4.1 %（3例）、無力症及び血中ブドウ糖減少各1.4 %（各1例）であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子¹について、有意差が認められた因子はなかった。

抗ランタス抗体が測定された症例はなかった。抗体による影響が考えられるインスリンアレルギー（過敏反応、アナフィラキシー、注射部位反応等）の副作用は認められなかった。

安全性解析対象症例から除外された34例における副作用発現症例率は20.6 %（7/34例）であり、内訳は低血糖症17.6 %（6例）、意識消失、注射部位硬結及び注射部位疼痛各2.9 %（各1例）であった。重篤な副作用は低血糖症5.9 %（2例）及び意識消失2.9 %（1例）であり、転帰はいずれも回復であった。

3-2-2. 有効性

安全性解析対象症例から、3例（本治療に対する評価不能2例等）を除く70例が有効性解析対象症例とされた。有効性については、臨床経過及び有害事象の発現状況をもとに主治医が3段階（「満足」、「やや満足」、「不満」）で評価し、「満足」症例の比率が有効率とされた。有効率は65.7 %（46/70例）であった。また、HbA1c及び自己測定による朝食前血糖値（以下「朝食前SMBG値」という。）の変化量は、表3のとおりであった。

表3 HbA1c及び朝食前SMBG値の変化量

評価項目	対象症例	症例数	平均値±標準偏差		
			投与前	最終評価時	変化量
HbA1c (%)	中間型ヒトインスリン製剤1日2回投与から本剤への切替え	5	9.96±2.32	8.68±1.93	-1.28±2.03
	上記以外の1型糖尿病	49	8.50±1.64	7.58±1.32	-0.92±1.28
	全症例	54	8.63±1.74	7.68±1.40	-0.95±1.34
朝食前SMBG値 (mg/dL)	中間型ヒトインスリン製剤1日2回投与から本剤への切替え	4	189.50±64.40	144.75±22.10	-44.75±51.84
	上記以外の1型糖尿病	22	185.68±97.39	144.95±67.09	-40.73±88.39
	全症例	26	186.27±92.02	144.92±61.96	-41.35±82.99

3-2-3. 特別な背景を有する患者

該当症例が抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、妊産婦及び肝機能障害を有する症例は収集されなかった。

- **腎機能障害**：「有」層（2例）において、副作用は認められなかった。当該2例は「有効」症例と判定された。

3-3. 成人1型糖尿病患者に対する調査

3-3-1. 安全性

調査票を回収した137例のうち、21例（登録期間外8例、登録違反8例等）を除く116例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は10.3 % (12/116例) で、主な副作用は低血糖症6.9 % (8例) であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子¹⁾について、有意差が認められた因子は「合併症（肝機能障害・腎機能障害以外（その他）」（ $p=0.0037$ ）、「前治療薬（インスリン製剤（超速効型）」（ $p=0.0261$ ）及び「併用薬（インスリン製剤（速効型）」（ $p=0.0288$ ）であった。副作用発現症例率について、「合併症（肝機能障害・腎機能障害以外（その他）」及び「併用薬（インスリン製剤（速効型）」では、「有」層が「無」層より有意に高かった（それぞれ $p=0.0037$ 、 $p=0.0288$ ）。

抗ランタス抗体が測定された症例はなかった。抗体による影響が考えられるインスリンアレルギー（過敏反応、アナフィラキシー、注射部位反応等）に関連する副作用として、抗インスリン抗体陽性が1例に認められた。

なお、安全性解析対象症例から除外された21例において、副作用は認められなかった。

3-3-2. 有効性

安全性解析対象症例から、本治療に対する評価不能症例4例を除く112例が有効性解析対象症例とされた。有効率は46.4 % (52/112例) であった（小児1型糖尿病患者に対する特定使用成績調査と同一の評価方法）。HbA1c及び朝食前SMBG値の変化量は、表4のとおりであった。

表4 HbA1c及び朝食前SMBG値の変化量

評価項目	対象症例	症例数	平均値±標準偏差		
			投与前	最終評価時	変化量
HbA1c (%)	中間型ヒトインスリン製剤1日2回投与から本剤への切替え	68	8.41±1.34	7.79±1.16	-0.62±0.91
	上記以外の1型糖尿病	23	8.67±2.37	7.54±1.38	-1.13±1.64
	全症例	91	8.47±1.65	7.72±1.22	-0.75±1.15
朝食前SMBG値 (mg/dL)	中間型ヒトインスリン製剤1日2回投与から本剤への切替え	34	132.74±57.47	124.53±52.73	-8.21±76.84
	上記以外の1型糖尿病	8	159.63±57.01	138.25±55.25	-21.38±87.53
	全症例	42	137.86±57.68	127.14±52.81	-10.71±78.03

3-3-3. 特別な背景を有する患者

該当症例が抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

- **高齢者（65歳以上）**：高齢者（65歳以上）の副作用発現症例率は22.2 % (2/9例) であり、非高齢者（65歳未満）9.3 % (10/107例) との間に有意差は認められなかった。高齢者の有効率は44.4 % (4/9例) であり、非高齢者46.6 % (48/103例) との間に有意差は認められなかった。
- **腎機能障害**：「有」層の副作用発現症例率は13.3 % (2/15例) であり、「無」層9.9 % (10/101例) との間に有意差は認められなかった。「有」層の有効率は20.0 % (3/15例) であり、「無」層50.5 % (49/97例) より有意に低かった（ $p=0.0487$ ）。「有」層は全例糖尿病性腎症を有しており、投与前HbA1c「8.0 %以上」の比率は「無」層47.4 % (46/97例)、「有」層60.0 % (9/15例)、投与前BMI「25 (kg/m²) 以上」の比率は「無」層12.4 % (12/97例)、「有」層33.3 % (5/15例) であった。本剤を含むインスリン製剤の1日平均投与量「30単位未満」の比率は「無」層11.3 % (11/97例)、「有」層33.3 % (5/15例)、「60単位以上」の比率は「無」層33.0 % (32/97例)、「有」層13.3 % (2/15例) であった。高BMIの糖尿病患者では、インスリンの必要量が増加すると考えられるが、本調査の腎機能障害を有する患者では、高BMI患者が多いにもかかわらず1日平均投与量は少なかった（「有」層42.9単位、「無」層51.0単位）。その一因として、腎機能障害患者では投与後のインスリン血中濃度が予測困難なため、体重あたりの必要量のインスリンが投与されていなかった可能性があるとして申請者は考察した。以上より、腎機能障害「有」層の有効率は「無」層より低かったが、投与前HbA1cの高い患者が多く含まれていたこと、インスリンの投与量が不十分であったことが主たる原因として申請者は考察した。

- **肝機能障害**：「有」層（2例）のうち、1例に副作用（血中ブドウ糖減少）が発現した。当該2例はいずれも「有効」症例ではなかった。

3-4. 長期使用に関する調査

3-4-1. 安全性

調査票を回収した823例のうち、22例（登録期間外9例、初回処方日以降の情報がない6例等）を除く801例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は3.7 %（30/801例）で、主な副作用は低血糖症2.7 %（22例）及び体重増加0.5 %（4例）であった。なお、注射部位に関する副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子¹⁾について、有意差が認められた因子は「診断名」（ $p=0.0310$ ）、「合併症（腎機能障害）」（ $p=0.0390$ ）、「合併症（肝機能障害・腎機能障害以外（その他）」（ $p=0.0075$ ）、「既往歴」（ $p=0.0343$ ）及び「併用薬（その他）」（ $p=0.0104$ ）であった。「合併症（腎機能障害）」、「合併症（肝機能障害・腎機能障害以外（その他）」、「既往歴」及び「併用薬（その他）」では、「有」層が「無」層より副作用発現症例率が高かった。「診断名」では、「1型糖尿病」層が「2型糖尿病」層より副作用発現症例率が高かった。なお、「1型糖尿病」層で認められた副作用は低血糖症のみであった。

抗ランタス抗体が測定された症例はなかった。抗体による影響が考えられるインスリンアレルギー（過敏反応、アナフィラキシー、注射部位反応等）に関連する副作用として、蕁麻疹が1例に認められたが、非重篤で転帰は回復であった。

安全性解析対象症例から除外された22例において、副作用は認められなかった。

3-4-2. 有効性

安全性解析対象症例から、有効性評価不能症例86例を除く715例が有効性解析対象症例とされた。有効性について、主治医が3段階（「有効」、「やや有効」、「無効」）で評価し、「有効」症例の比率が有効率とされた。有効率は60.8 %（435/715例）であった。病態別の有効率は、「1型糖尿病」61.2 %（90/147例）、「2型糖尿病」60.7 %（345/568例）であった。また、HbA1c及び空腹時血糖値の変化量は、表5のとおりであった。

表5 HbA1c及び空腹時血糖値の変化量

検査項目	診断名	症例数	平均値±標準偏差		
			投与前	最終評価時	変化量
HbA1c (%)	1型糖尿病	131	8.36±2.03	7.45±1.39	-0.96±1.89
	2型糖尿病	506	8.58±1.90	7.64±3.01	-1.08±1.82
	全症例	637	8.53±1.92	7.60±2.77	-1.06±1.83
空腹時血糖値 (mg/dL)	1型糖尿病	18	198.06±114.22	144.50±55.85	-29.70±87.61
	2型糖尿病	146	184.33±71.23	158.17±74.33	-17.98±74.37
	全症例	164	185.84±76.76	156.40±72.18	-19.21±75.44

なお、「高齢者」については、「特別な背景を有する患者」の項にて記載する。

3-4-3. 特別な背景を有する患者

該当症例が抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

- **小児（16歳未満）**：該当症例（7例）において、副作用は認められなかった。小児（16歳未満）の有効率は57.1 %（4/7例）であり、非小児（16歳以上）60.9 %（431/708例）との間に有意差は認められなかった。
- **高齢者（65歳以上）**：高齢者（65歳以上）の副作用発現症例率は4.2 %（13/308例）であり、非高齢者（65歳未満）3.4 %（17/493例）との間に有意差は認められなかった。高齢者の有効率は67.6 %（188/278例）であり、非高齢者56.5 %（247/437例）と比べ有意に高かった（ $p=0.0036$ ）。
- **腎機能障害**：「有」層の副作用発現症例率は6.0 %（14/232例）であり、「無」層2.8 %（16/569例）と比べ有意に高かった（ $p=0.0390$ ）。「有」層にのみ認められた2例以上の副作用は体重増加1.7 %（4例）であったが、全て非重篤であった。「有」層の有効率は53.5 %（107/200例）であり、「無」層63.7 %（328/515例）と比べ有意に低かった（ $p=0.0134$ ）。

- **肝機能障害**：「有」層の副作用発現症例率は6.1 %（6/98例）であり、「無」層3.4 %（24/703例）との間に有意差は認められなかった。「有」層の有効率は57.5 %（46/80例）であり、「無」層61.3 %（389/635例）との間に有意差は認められなかった。

以上の使用成績調査及び特定使用成績調査において、安全性又は有効性に影響を及ぼすと考えられる因子がみられたものの、明確な原因は不明であり、特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は申請者の説明を了承し、本剤の安全性及び有効性について新たな対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用については「5. 副作用及び感染症」の項にて記載する。

4. 製造販売後臨床試験の概要

本試験は、インスリン未治療の2型糖尿病患者²に対する本剤の用量調整法について、医師主導と被験者主導での24週間投与における有効性及び安全性を比較することを目的とした第IV相国際共同試験である（*Diabetes Technol Ther*, 2011; 13: 67-72）。参加国は、日本、中国、ロシア、インド、フィリピン及びパキスタンの6ヵ国で、試験全体の目標登録症例数は554例（うち日本人では160例）であった。被験薬にはランタス注ソロスターが使用された。

用法・用量は、両群とも規定された初回用量（日本：4単位/日、インド：8～10単位/日、その他の国：10単位/日）とし、その後は以下の用量調整アルゴリズム（表6）に従い決定された用量で1日1回就寝前投与とされた。用量調整には、原則として直近3日間連続の自己測定による空腹時血糖値の中央値が用いられ、医師主導用量調整群では来院時³又は電話連絡時⁴に試験責任（分担）医師により用量調整が指示された。一方、被験者主導用量調整群では試験責任（分担）医師の管理下（事前の電話確認）、3日ごとに被験者自らにより用量が調整された。なお、医師の判断や患者の状況に基づき、被験薬の減量は可とされた。

表6 用量調整アルゴリズム

空腹時血糖値（自己測定）		本剤の調整量
単位がmg/dLの場合	単位がmmol/Lの場合	
56以下	3.1以下	医師の医学的判断に基づき減量する
70以下又は症候性低血糖	3.9以下又は症候性低血糖	-2単位
70超110以下	3.9超6.1以下	変更なし
110超160以下	6.1超8.9以下	+2単位
160超	8.9超	+4単位

無作為割り付けされた被験者555例のうち、552例（医師主導用量調整群277例（うち日本人80例）、被験者主導用量調整群275例（うち日本人81例））が有効性解析対象集団（ITT）とされ、このうちの548例（医師主導用量調整群274例（うち日本人80例）、被験者主導用量調整群274例（うち日本人81例））が安全性解析対象集団とされた。投与中止例は45例であり、内訳は医師主導用量調整群23例（同意の撤回7例、観察継続不能、その他、各5例、有害事象4例、治験実施計画書からの逸脱2例）、被験者主導用量調整群22例（同意の撤回7例、観察継続不能5例、その他、治験実施計画書からの逸脱、各4例、有害事象2例）であった。

² 主な選択基準：BMI が 20 以上 40 kg/m² 以下、HbA1c（NGSP 値）が 7.0 以上 11.0 % 以下であり、ランダム化割付前に少なくとも 3 ヶ月を超えて投与量を変更せずに 2 剤の経口血糖降下薬（スルホニルウレア系薬剤、ビッグアニド系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4 阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤のいずれか）による治療を継続している 40 歳以上 75 歳以下の 2 型糖尿病患者。ベースライン時点で併用されていた経口血糖降下薬は、試験実施期間中、投与量を変更しないで投与するとされたが、スルホニルウレア系薬剤又は速効型インスリン分泌促進剤を服用している被験者で低血糖がみられた場合は、試験責任医師等の判断によりそれらの中止又は減量が可とされた。

³ Visit 4（week 2）、Visit 8（week 6）、Visit 11（week 12）、Visit 12（week 16）、Visit 14（week 24）

⁴ Visit 3（week 1）、Visit 5（week 3）、Visit 6（week 4）、Visit 7（week 5）、Visit 9（week 8）、Visit 10（week 10）、Visit 13（week 20）

有効性について、主要評価項目であるITTにおけるベースラインから試験終了時点（投与24週）までのHbA1c変化量（調整済み平均値±標準誤差）は医師主導用量調整群-1.25±0.076 %、被験者主導用量調整群-1.40±0.076 %であり、群間差とその95 %信頼区間は-0.15 [-0.29,-0.00] と、信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値（0.3 %）未満であったことから、被験者主導用量調整群の医師主導用量調整群に対する非劣性が示された（表7）。なお、日本人集団におけるベースラインから試験終了時点までのHbA1c変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、医師主導用量調整群-1.30±0.095 %、被験者主導用量調整群-1.52±0.095 %であった。

表 7 ベースラインから試験終了時点（投与 24 週）までの HbA1c 変化量（ITT）

投与群	ベースライン ^{a)}	投与 24 週時 ^{a)}	変化量 ^{b), c)}	群間差 ^{c)} [95 %信頼区間]	p 値 ^{c), d)}
医師主導用量調整群	8.76±1.053 (277)	7.49±0.982 (254)	-1.25±0.076	-0.15 [-0.29, -0.00]	P=0.043
被験者主導用量調整群	8.70±1.042 (275)	7.32±0.873 (251)	-1.40±0.076		

a) 平均値±標準偏差（評価例数）

b) 調整済み平均値±標準誤差

c) 投与群、国、時点、投与群と時点の交互作用をカテゴリカルな固定効果、ベースライン時の HbA1c、時点とベースライン HbA1c との交互作用を連続量の固定効果、施設を変量効果とした反復測定混合効果モデル。経時測定値間の相関構造として無構造共分散行列が用いられた。

d) 有意水準両側 5 %

また、主な副次評価項目の結果は、表8のとおりであった。

表 8 主な副次評価項目の結果

評価項目	医師主導 用量調整群 (n=277)	被験者主導 用量調整群 (n=275)
重症低血糖を発現せずに HbA1c7.0 %未満を達成した被験者の割合 (%) (投与 24 週時)	26.0 (n=277) 22.5 (n=80)	32.0 (n=275) 42.0 (n=81)
HbA1c7.0 %未満を達成した被験者の割合 (%) (投与 24 週時)	26.0 (n=277) 22.5 (n=80)	32.4 (n=275) 42.0 (n=81)
HbA1c 低下が 0.5 %以上の被験者（該当例数（評価例数））(投与 24 週時)	188 (n=277) 61 (n=80)	210 (n=275) 69 (n=81)
ベースラインからの空腹時血糖値変化量 (mmol/L) ^{a), b)}	-2.48±0.100 (n=253) -2.43±1.984 (n=75)	-2.85±0.100 (n=254) -3.12±2.132 (n=77)
ベースラインからの食後血糖値変化量 (mmol/L) ^{a), b)}	-1.98±0.231 (n=242) -1.57±2.862 (n=73)	-2.04±0.234 (n=234) -2.19±3.321 (n=75)
ベースラインからの体重変化量 (kg) ^{a), b)}	0.74±0.290 (n=255) 1.2±5.12 (n=76)	0.75±0.290 (n=255) 1.1±3.12 (n=78)
本剤の用量（単位/日）(投与 24 週時) ^{a), b)}	22.25±0.890 (n=254) 15.5±9.79 (n=75)	28.92±0.891 (n=256) 17.6±15.67 (n=78)

上段：全集団、下段：日本人集団

a) 全集団：調整済み平均値±標準誤差（評価例数）、日本人集団：平均値±標準偏差（評価例数）

b) 投与群、国、時点、投与群と時点の交互作用をカテゴリカルな固定効果、ベースライン時の HbA1c、時点とベースライン HbA1c との交互作用を連続量の固定効果、施設を変量効果とした反復測定混合効果モデル。経時測定値間の相関構造として無構造共分散行列が用いられた。

安全性について、有害事象の発現状況は表9のとおりであった。死亡例が医師主導用量調整群の日本人1例に認められた⁵が、被験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、医師主導用量調整群の5例（突発難聴、肝炎/E型肝炎/進行性高血圧/胸水、転倒/骨折/頭蓋内出血/多臓器不全（日本人）、手根管症候群/肘部管症候群（日本人）、高血圧、各1例）、被験者主導用量調整群の9例（切開部位出血（日本人）、四肢損傷、熱傷（日本人）、三叉神経痛、閉塞性動脈硬化症、筋骨格系胸痛、乳癌、肺の悪性新生物（日本人）、子宮ポリープ、各1例）に認められたが、いずれも

⁵ 登山中に転落し（被験薬投与開始後 34 日目）、多臓器不全で死亡した（被験薬投与開始後 45 日目）。

被験薬との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象は医師主導用量調整群の3例（手根管症候群/肘部管症候群（日本人）、転倒/骨折/頭蓋内出血/多臓器不全（日本人）、てんかん精神病（日本人）、各1例）、被験者主導用量調整群の3例（乳癌、肺の悪性新生物（日本人）、子宮ポリープ、各1例）に認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

表9 有害事象の発現状況

	医師主導用量調整群 (全集団 n=274、日本人集団 n=80)	被験者主導用量調整群 (全集団 n=274、日本人集団 n=81)
有害事象 ^{a)}	32.1(88/274) 53.8(43/80)	35.0(96/274) 44.4(36/81)
副作用 ^{a)}	2.9(8/274) 6.3(5/80)	1.1(3/274) 2.5 (2/81)
重篤な有害事象 ^{a)}	1.8(5/274) 2.5(2/80)	3.3(9/274) 3.7 (3/81)
試験中止に至った有害事象 ^{a)}	1.1(3/274) 3.8(3/80)	1.1(3/274) 1.2 (1/81)
低血糖 ^{b)}	27.1(75/277) 36.3(29/80)	38.2(105/275) 43.2(35/81)
症候性低血糖 ^{b)、c)}	25.6(71/277) 33.8(27/80)	36.0(99/275) 40.7(33/81)
夜間症候性低血糖 ^{b)、d)}	6.5(18/277) 6.3(5/80)	16.4(45/275) 18.5(15/81)
無症候性低血糖 ^{b)、e)}	3.6(10/277) 6.3(5/80)	5.8(16/275) 7.4(6/81)
重症低血糖 ^{b)、f)}	0.7(2/277) 2.5(2/80)	0.7(2/275) 1.2(1/81)

発現割合（%）（発現例数/評価例数）、上段：全集団、下段：日本人集団

a) 低血糖に関連する有害事象は除く。

b) 低血糖に関する有害事象の解析には ITT が用いられた。

c) 炭水化物の経口摂取により症状が回復する低血糖又は血糖値が ≤ 56 mg/dL (≤ 3.1 mmol/L) により確認される低血糖

d) 被験者が眠っている間に発現する、炭水化物の摂取によって回復する低血糖又は血糖値が ≤ 56 mg/dL (≤ 3.1 mmol/L) により確認される低血糖

e) 臨床症状を伴わず、血糖値が ≤ 56 mg/dL (≤ 3.1 mmol/L) により確認される低血糖

f) 他人の介護が必要であり、かつ血糖値が < 36 mg/dL (< 2 mmol/L) であるか、炭水化物摂取、ブドウ糖又はグルカゴン注射により症状が回復した症候性低血糖

本試験の結果、被験者主導又は医師主導のいずれにおいても、インスリン用量を厳密に調整することで安全かつ効果的な血糖コントロールが可能であったと申請者は考察した。

機構は、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断するものの、本試験の被験者主導用量調整群では医師主導用量調整群と比べて低血糖の発現割合が高い傾向がみられていることから、本剤の使用に際しては他のインスリン製剤と同様に、低血糖の発現に留意した上で患者の状態に応じて医師の管理下で適切に用量調整する旨を引き続き医療現場に情報提供すべきと考える。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に報告又は申請者が入手した情報の内容は、以下のとおりであった。添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は522件（457例）で、主な内訳は低血糖症（272件）、高血糖（46件）及び低血糖昏睡（44件）であった。そのうち、転帰が死亡の症例は4例であり、内訳は低血糖症及び低血糖昏睡（各2件）であった。この点については、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「低血糖が無処置の状態が続くと重篤な転帰（死亡等）をとるおそれがある」と既に記載している。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は86件（77例）で、再審査期間中に類似の事象を含め3件以上集積されたものは抗インスリン抗体に関する事象（11件）、乳癌、新生児低血糖症、死亡（各5件）及び意識レベルの低下（3件）であった。また、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用のうち、転帰が死亡の症例は8例であり、内訳は死亡（3件）、突然死（2件）、誤嚥、悪性新生物及び誤嚥性肺炎（各1件）であった。3件以上集積した副作用について検討したところ、抗インスリン抗体に関する事象では本剤投与前、投与中、投与後の抗インスリン抗体測定値がないこと、インスリン グラルギンはヒトインスリンと交差反応性を示すこと等により、測定

された抗インスリン グラルギン抗体が本剤によって誘導された抗体か否かの判断は困難であり、その他を含めたいずれの事象についても本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積が少ないことから、現時点で安全確保措置を講じる必要はないと申請者は考察した。

「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は883件（684例）で、主な内訳は注射部位出血、注射部位変色、注射部位血腫、適用部位血腫（合計155件）、体重増加（60件）、無力症（43件）及び抗インスリン抗体、抗インスリン抗体陽性、抗インスリン抗体増加（合計42件）であった。「使用上の注意」から予測できない重篤及び非重篤な副作用のうち、10件以上集積した副作用について検討したところ、本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積が少ないことから、現時点で安全確保措置を講じる必要はないと申請者は考察した。

再審査期間終了後⁶に申請者が厚生労働省/機構に報告した「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は197件（162例）で、主な内訳は低血糖症（109件）、低血糖性意識消失（19件）及び低血糖昏睡（13件）であった。そのうち、転帰が死亡の症例は1例であり、死亡に至った事象は低血糖症であった。以上より、新たな注意喚起が必要な変化は認められないと申請者は考察した。

再審査期間終了後⁶に申請者が厚生労働省/機構に報告した「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は59件（52例）であった。転帰が死亡の症例は4例であり、その内訳は肺の悪性新生物（2例）、卵巣癌、死亡⁷（各1例）であった。再審査期間中及び再審査期間終了後⁶を合わせた期間に類似の重篤な副作用が3件以上集積されたもので、再審査期間終了後⁶に報告があったものは、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（9件）、新生児低血糖、死亡⁷（各1件）、低体温（2件）、抗インスリン抗体陽性及び抗インスリン抗体増加（合計21件）であった。いずれの事象も本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積は少ないことから、現時点で安全確保措置を講じる必要はないと申請者は考察した。

再審査期間終了後⁶に申請者が収集した「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は437件（343例）で、主な内訳は注射部位出血、注射部位内出血、注射部位変色（合計93件）、抗インスリン抗体増加、抗インスリン抗体陽性（合計33件）であった。これらのうち、再審査期間中と再審査期間終了後⁶を合わせて10件以上集積された副作用について検討したところ、本剤との因果関係を強く示唆する症例の集積は少ないことから、現時点で安全確保措置を講じる必要はないと申請者は考察した。なお、再審査期間終了後⁶に感染症症例の報告はなかった。

機構は、再審査期間中に国内において未知・重篤な副作用として「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」が14件（13例）報告されていることについて、海外情報も含めて本剤投与による良性又は悪性新生物発生の可能性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。14件（13例）の内訳は、乳癌（5件）、甲状腺癌（2件）、グルカゴン産生腫瘍、肝転移、悪性新生物、卵巣癌、分泌型下垂体腺腫、肺の悪性新生物及び乳房の良性新生物（各1件）であった。分泌型下垂体腺腫及び乳房の良性新生物は良性腫瘍であり、情報不足により医学的評価が困難な症例であった。1件の乳癌は、1型糖尿病患者で他剤が長期に使用されており、本剤が関与した可能性は低いと考えられた。2件の乳癌は、本剤投与から悪性新生物発現発生までの期間がそれぞれ11ヵ月、約2ヵ月と短く、本剤との因果関係関連性は否定的と考えられた。2件の甲状腺癌は、本剤投与から発生発現までの期間がそれぞれ1年、1年2ヵ月と短いことから、本剤との因果関係関連性は否定的と考えられた。2件の乳癌は入手した情報が極めて限られており、因果関係は評価不能であった。1件の肺の悪性新生物は、患者が当該副作用発現前に3つの異なる悪性新生物又は腫瘍の既往を有しており、原因として患者素因が疑われた。残り4件のうち、グルカゴン産生腫瘍、肝転移（以上、同一患者）及び卵巣癌は糖尿病歴20年以上の患者、悪性新生物は本剤の投与を受けた母親から生まれた新生児で発生したものであった。これら4件について時間的関連性は否定できないが、因果関係を裏付けるデータはなく、1件の卵巣癌については高齢者であることが一因と考えられた。集積された良性・悪性新生物の発生に一定のパターンは認められておらず、乳癌は日本女性において比較的罹患率の高い悪性新生物と考えられており⁸、糖尿病患者は非糖尿病患者より高い発癌リスクを有していると言われている⁹。

⁶ 2011年10月16日～2014年1月24日

⁷ 特定使用成績調査からの報告。担当医師により、「本剤との因果関係はないと考えるが、死因は不明」と判断された。

⁸ Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan (Estimates based on population-based cancer registry, <http://ganjoho.jp/data/public/statistics/backnumber/2010/files/data05.pdf>, 2012/03/28)

⁹ J. Diabet. Its Complications 2010; 24:345–353

また、2009年11月に発行された医薬品・医療機器等安全性情報 No.263 に「ヒトインスリン及びインスリンアナログ製剤と悪性腫瘍のリスクとの関連について」が掲載され、2009年7月までに集積された安全性情報に基づき、インスリン製剤が悪性腫瘍のリスクを増大させる可能性について検討した結果が公表された。すなわち、インスリン グラルギンを含むいずれのインスリン製剤も悪性腫瘍のリスク増大との関連性は明らかではないことから、現時点での注意喚起は不要と考えるが、今後も新たな報告を注視し、必要な対応を引き続き検討するとの内容であった。2009年8月以降に副作用・感染症症例報告を行った9例9件（乳癌4例、甲状腺癌2例、卵巣癌、分泌型下垂体腺腫、乳房の良性新生物、各1例）を精査しても、前述したとおり、医薬品・医療機器等安全性情報 No.263 の結論に影響するような医学的に意義のある傾向は認められなかった。

海外本社が欧州医薬品庁/ヒト医薬品委員会（EMA/CHMP）に提出した疫学研究報告書「糖尿病患者における本剤と癌リスクのコホート研究：カイザーパーマネンテ、カリフォルニア北部および南部地域」における結果は、以下のとおりであった。本研究では18歳以上の男女の糖尿病患者115514例が組み入れられ、このコホートの中から、追跡期間中に合計5851例が癌と診断された。癌の部位別症例数は、乳癌910例、前立腺癌753例、結腸直腸癌700例であった。全コホートを対象とした主要解析によって、本剤と乳癌、前立腺癌、結腸直腸癌又は全癌種を統合した癌リスクの増加との関連性を示す証拠はないと結論付けた。本剤の使用期間に伴って、いずれかのエンドポイントのリスクが増加することはなかった。新たなインスリン使用者に限定して解析した結果でも、本剤と前立腺癌、直腸結腸癌又は全癌種を統合した癌リスクの増加が関連しないことが明らかとなった。本剤の使用期間もこれらのエンドポイントのリスク増加には関連しなかった。2年以上の本剤使用に関しては、乳癌リスクが1.5～2倍高くなった。しかし、これは層別化した結果、乳癌症例数が少なくなったためで、これらの信頼区間は広範だったうえ、この結果は全コホート及び中間型インスリン使用者について解析した結果とも矛盾することから、偶発的と考えられた。

以上より、現時点において集積された情報からは本剤と悪性新生物発生との因果関係は確立されていないと考えるが、今後も安全性に注視していく。

機構は、本剤の安全性に関して現時点で対応が必要な問題点はないと考えるが、引き続き関連する研究報告や海外規制当局の対応に注視し、状況に応じて適切な対応策を検討する必要があると考える。

申請者は、添付文書における注意喚起の改訂について、以下のように説明している。小児1型糖尿病に対する特定使用成績調査により使用実態下での小児に対する本剤の安全性を評価した結果、安全性解析対象症例（73例）における副作用発現症例率は6.9%（5/73例）であり、成人1型糖尿病患者に対する特定使用成績調査の副作用発現症例率10.3%（12/116例）より低く、承認時の国内での1型糖尿病患者を対象とした非盲検並行群間比較試験（3101試験）の本剤投与群における副作用発現症例率10.1%（14/138例）と比べても低かった。また、注射部位の異常所見と考えられる副作用や本剤に対する抗体の影響が考えられる副作用は認められず、副作用の発現に有意差が認められた患者の背景因子はなく、新たな安全確保措置を講じるべき懸念は認められなかったことから、添付文書の「7.小児等への投与」の項における「小児等に対する安全性は確立していない。[国内では使用経験がない。【臨床成績】の項4.参照]」の記載を「小児等に対する使用経験は少ない。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量に変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること【【臨床成績】の項4.参照]」に改訂したい。

機構は、以下の理由により国内の小児患者における安全性は許容可能と考えることから、添付文書の「7.小児等への投与」の項における改訂内容に問題はないと判断した。

- 安全性：小児1型糖尿病に対する特定使用成績調査と3101試験及び成人1型糖尿病に対する特定使用成績調査との間で、小児患者と成人患者との間に本剤の安全性プロファイルの大きな違いは認められていないこと。また、長期使用に関する特定使用成績調査において、小児患者と非小児患者との間に本剤の安全性プロファイルの大きな違いは認められていないこと。
- 有効性：小児1型糖尿病に対する特定使用成績調査と3101試験及び成人1型糖尿病に対する特定使用成績調査との間で、小児患者と成人患者との間に本剤の有効性に大きな違いは認めら

れていないこと。また、長期使用に関する特定使用成績調査において、小児患者と非小児患者との間に本剤の有効性に大きな違いは認められていないこと。

6. 相互作用

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に副作用・感染症症例報告を行った相互作用は、イミプラミン塩酸塩との併用で低血糖症を発現した症例（1例1件）で、「使用上の注意」の相互作用の項に記載済みの相互作用であった。

再審査期間終了後⁶に申請者が厚生労働省/機構に副作用・感染症症例報告を行った相互作用は、ヒアルロン酸ナトリウムとの併用で血中ブドウ糖増加を発現した症例（1例1件）で、「使用上の注意」の相互作用の項に未記載の相互作用であったが、詳細情報が得られず評価が困難なため、現時点では「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと申請者は説明した。

機構は、再審査期間終了後⁶の副作用報告を含めて検討した結果、現時点で新たな対応は不要と判断した。

7. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に行った措置報告は、国内及び海外からの安全性に関するもの（各1件）であった。国内の報告は既に対応済みであり、現時点で安全確保措置は不要と申請者は考察した。なお、海外からの報告は、製剤の無菌性の保証が十分ではなかった旨の内容であるが、当該ロットは日本に輸入されていない。

再審査期間終了後⁶に申請者が厚生労働省/機構に行った措置報告は、海外からの安全性に関するもの（1件）で、製剤の無菌性の保証が十分ではなかった旨の内容であるが、当該ロットは日本に輸入されていない。

また、再審査期間中にランタス注キット300の自主回収（2004年2月）、オプチペンプロ1（ランタス注カート300専用ペン型注入器）の過量投与防止に関する緊急安全性情報の発出（2004年3月）及びオプチクリック（ランタス注オプチクリック専用ペン型注入器）の液漏れに伴う過小投与や一部製造ロットで認められたディスプレイの表示不具合に伴う過量投与の防止に関する厚生労働省による注意喚起（2005年9月）が行われた。

機構は、再審査期間終了後⁶の措置報告や、専用注入器に関する不具合の報告状況を含めて検討した結果、現時点で新たな対応は不要と判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構に行った研究報告は安全性に関するもの（12報）であった。主な報告は癌に関連した7報であり、本剤と癌との関連を論じた報告が5報、インスリン療法と結腸直腸癌との関連を論じた文献及びインスリン又はインスリン分泌促進薬と固形癌との関連を論じた文献が各1報であった。このうち、2報はインスリン製剤全般についてのものであり、残り5報は本剤と癌との関連が検討されたものである。いずれも交絡因子の回避が十分ではなく、各報告が本剤の癌リスクについて一定の仮説を支持しているわけでもないことから、現段階で本剤と癌の関連性を示すものではないと申請者は考察した。なお、有効性に関する研究報告はなかった。

再審査期間終了後⁶に厚生労働省/機構に行った研究報告は安全性に関するもの（3報）であった。そのうち2報は本剤と癌との関連を論じたものであった。いずれも交絡因子の回避が十分ではなく、各報告が本剤の癌リスクについて一定の仮説を支持しているわけでもないことから、現段階で本剤と癌の関連性を示すものではないと申請者は考察した。残りの1報は、ラットにおける低血糖と催奇形性との関連を論じたものであったが、ラットにおける本剤の体重当たりの投与量がヒトに対する投与量と比べて著しく高用量であることから、ヒトにおいて母親の低血糖により胎児の無・小眼球症や中軸骨格の異常といった催奇形性や胚胎児死亡を惹起すると結論付けることは困難であると申請者は考察した。

機構は、本剤の再審査期間終了後⁶の研究報告を含む関連文献及び副作用報告も含めて検討した結果、現時点で新たな対応は不要と判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。

以上