

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

持効型溶解インスリンアナログ製剤

**ランタス<sup>®</sup>注ソロスター<sup>®</sup>**    **ランタス<sup>®</sup>注 オプチクリック<sup>®</sup>**  
**ランタス<sup>®</sup>注カート**            **ランタス<sup>®</sup>注100単位/mL**


  
 インスリン グラルギン(遺伝子組換え)注射液

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	ランタス注ソロスター：1キット中 300単位 (3mL) ランタス注カート：1カートリッジ中 300単位 (3mL) ランタス注オプチクリック： 1カートリッジシステム中 300単位 (3mL) ランタス注100単位/mL：1バイアル中 1000単位 (10mL)
一般名	和名(JAN)：インスリン グラルギン (遺伝子組換え) 洋名(JAN)：Insulin Glargine (Genetical Recombination)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	ランタス注ソロスター 承認年月日：2008年(平成20年)1月30日 薬価基準収載年月日：2008年(平成20年)6月20日 発売年月日：2008年(平成20年)6月20日 ランタス注カート 承認年月日：2008年(平成20年)9月25日 薬価基準収載年月日：2008年(平成20年)12月19日 発売年月日：2003年(平成15年)12月12日 ランタス注オプチクリック 承認年月日：2008年(平成20年)9月25日 薬価基準収載年月日：2008年(平成20年)12月19日 発売年月日：2005年(平成17年)1月11日 ランタス注100単位/mL 承認年月日：2008年(平成20年)9月25日 薬価基準収載年月日：2008年(平成20年)12月19日 発売年月日：2006年(平成18年)12月25日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 糖尿病関連医療機器：オプチコール24(1日24時間365日) TEL:0120-49-7010 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR <a href="http://e-mr.sanofi.co.jp/">http://e-mr.sanofi.co.jp/</a>

# IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>			
1. 開発の経緯	1	7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	8. 生物学的試験法	9
<b>II. 名称に関する項目</b>		9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 販売名	2	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
(1) 和名	2	11. 力価	9
(2) 洋名	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
(3) 名称の由来	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情 報	9
2. 一般名	2	14. その他	9
(1) 和名(命名法)	2	<b>V. 治療に関する項目</b>	
(2) 洋名(命名法)	2	1. 効能又は効果	10
(3) ステム	2	2. 用法及び用量	10
3. 構造式又は示性式	2	3. 臨床成績	11
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	11
5. 化学名(命名法)	3	(2) 臨床効果	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	14
7. CAS登録番号	3	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	14
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		(5) 検証的試験	14
1. 物理化学的性質	4	1) 無作為化並行用量反応試験	14
(1) 外観・性状	4	2) 比較試験	15
(2) 溶解性	4	3) 安全性試験	18
(3) 吸湿性	4	4) 患者・病態別試験	19
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(6) 治療的使用	19
(5) 酸塩基解離定数	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	19
(6) 分配係数	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	19
(7) その他の主な示性値	4	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
2. 有効成分の各種条件下における安定 性	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合 物群	20
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 薬理作用	20
4. 有効成分の定量法	5	(1) 作用部位・作用機序	20
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
1. 剤形	6	(3) 作用発現時間・持続時間	24
(1) 剤形の区別、規格及び性状	6	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、 粘度、比重、安定なpH域等	6	1. 血中濃度の推移・測定法	25
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有 無及び種類	6	(1) 治療上有効な血中濃度	25
2. 製剤の組成	6	(2) 最高血中濃度到達時間	25
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(2) 添加物	7	(4) 中毒域	27
(3) 電解質の濃度	7	(5) 食事・併用薬の影響	27
(4) 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) 母集団(ポピュレーション)解析によ り判明した薬物体内動態変動要因	27
(5) その他	7	2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 注射剤の調製法	7	(1) コンパートメントモデル	27
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(2) 吸収速度定数	28
5. 製剤の各種条件下における安定性	8		
6. 溶解後の安定性	8		

(3) バイオアベイラビリティ	28	13. 過量投与	42
(4) 消失速度定数	28	14. 適用上の注意	42
(5) クリアランス	28	15. その他の注意	54
(6) 分布容積	28	16. その他	54
(7) 血漿蛋白結合率	28		
3. 吸収	28	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
4. 分布	30	1. 薬理試験	55
(1) 血液－脳関門通過性	30	(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に 関する項目」参照)	55
(2) 血液－胎盤関門通過性	30	(2) 副次的薬理試験	55
(3) 乳汁への移行性	30	(3) 安全性薬理試験	55
(4) 髄液への移行性	30	(4) その他の薬理試験	56
(5) その他の組織への移行性	30	2. 毒性試験	56
5. 代謝	31	(1) 単回投与毒性試験	56
(1) 代謝部位及び代謝経路	31	(2) 反復投与毒性試験	57
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	31	(3) 生殖発生毒性試験	58
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31	(4) その他の特殊毒性	58
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	31		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	31	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
6. 排泄	31	1. 規制区分	60
(1) 排泄部位及び経路	31	2. 有効期間又は使用期限	60
(2) 排泄率	32	3. 貯法・保存条件	60
(3) 排泄速度	32	4. 薬剤取扱い上の注意点	60
7. 透析等による除去率	32	(1) 薬局での取り扱いについて	60
		(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意 すべき必須事項等)	60
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>		5. 承認条件等	60
1. 警告内容とその理由	33	6. 包装	60
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	33	7. 容器の材質	61
3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	33	8. 同一成分・同効薬	61
4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	33	9. 国際誕生年月日	62
5. 慎重投与内容とその理由	33	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	62
6. 重要な基本的注意とその理由及び処 置方法	35	11. 薬価基準収載年月日	63
7. 相互作用	36	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追 加等の年月日及びその内容	63
(1) 併用禁忌とその理由	36	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	63
(2) 併用注意とその理由	36	14. 再審査期間	63
8. 副作用	38	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	63
(1) 副作用の概要	38	16. 各種コード	64
(2) 重大な副作用と初期症状	38	17. 保険給付上の注意	64
(3) その他の副作用	39		
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検 査値異常一覧	39	<b>XI. 文 献</b>	
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手 術の有無等背景別の副作用発現頻 度	40	1. 引用文献	65
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	40	2. その他の参考文献	65
9. 高齢者への投与	41	<b>XII. 参考資料</b>	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41	1. 主な外国での発売状況	66
11. 小児等への投与	41	2. 海外における臨床支援情報	67
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41	<b>XIII. 備 考</b>	
		その他の関連資料	69

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

糖尿病合併症の発症と進展の防止には厳格な血糖コントロールが重要であることは、さまざまな大規模臨床試験で明らかにされている。

ランタス〔一般名：インスリン グラルギン（遺伝子組換え）〕は、ドイツヘキスト社（現サノフィ社）において、遺伝子組換えにより生合成された持効型溶解インスリンアナログ製剤である。ヒトインスリンの A 鎖21位のアスパラギンをグリシンに置換し、B 鎖 C 末端に2個のアルギニン残基を付加し、結果的に等電点がヒトインスリンの約 pH5.5から約 pH6.7に移行した。これによりランタスは、皮下投与後に生理的 pH で等電点沈殿を起こし、徐々に溶解、吸収されるため、ランタスは1日1回の皮下投与でほぼ1日にわたり明らかなピークがなく、安定した血糖降下作用を示す。

日本では、臨床試験の成績に基づき、ランタス注カート300及びランタス注キット300を2003年10月に「インスリン療法が適応となる糖尿病」を効能・効果として承認を取得した。

その後の承認状況は以下の通り。

- ・ランタス®注カート300とカートリッジホルダーやピストン棒などを一体化したカートリッジシステム製剤であるランタス®注オプチック®300の承認を2004年9月に取得。
- ・ランタスを充填したバイアル製剤であるランタス®注バイアル1000の承認を2006年7月に取得。
- ・キット製剤であるランタス注®ソロスター®の承認を2008年1月に取得。

また、「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）に基づいて、販売名変更申請を行い、2008年9月に承認され、以下のように販売名が変更になった。

- ・ランタス®注オプチック®300は、ランタス®注オプチック®に変更
- ・ランタス®注カート300は、ランタス®注カートに変更
- ・ランタス®注バイアル1000は、ランタス®注100単位/mLに変更

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

特徴

- (1)新しい持続化機序により、ほぼ1日にわたり生理的な基礎インスリン分泌パターンを再現する。（参考：海外データ）
- (2)血糖降下作用のプロファイルは、明らかなピークを示さない。（参考：海外データ）
- (3)国内臨床試験において、朝食前空腹時血糖を低下させ HbA1c（JDS 値）を有意に改善した。（1型及び2型糖尿病患者）
- (4)1日1回\*投与の持効型溶解インスリン製剤である。 \*朝食前または就寝前
- (5)基礎インスリンの補充を目的とした製剤として、はじめての無色澄明な製剤であり、使用時に混和する必要がない。
- (6)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。

重大な副作用として低血糖、ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがある。（承認時）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ランタス<sup>®</sup>注ソロスター<sup>®</sup>

ランタス<sup>®</sup>注カート

ランタス<sup>®</sup>注オプチック<sup>®</sup>

ランタス<sup>®</sup>注100単位/mL

#### (2) 洋名

Lantus<sup>®</sup> Inj. SoloStar<sup>®</sup>

Lantus<sup>®</sup> Inj. Cart

Lantus<sup>®</sup> Inj. OptiClik<sup>®</sup>

Lantus<sup>®</sup> Inj. 100U/mL

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

インスリン グラルギン（遺伝子組換え）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

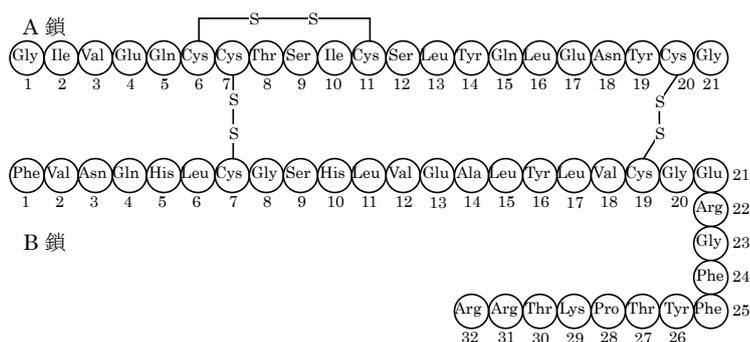
Insulin Glargine (Genetical Recombination) (JAN)

insulin glargine (r-INN)

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式



## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>267</sub>H<sub>404</sub>N<sub>72</sub>O<sub>78</sub>S<sub>6</sub>

分子量：6062.89

### 5. 化学名(命名法)

21<sup>A</sup>-Gly-30<sup>Ba</sup>-L-Arg-30<sup>Bb</sup>-L-Arg-human insulin

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

HOE901

### 7. CAS 登録番号

160337-95-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

希酸によく溶ける。水、エタノール(95)、ジエチルエーテル及びクロロホルムにはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点：約 pH6.7

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1. インスリン グラルギンの各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結 果	
長期保存試験	-20±5℃	無色ガラスアンプル	24ヵ月	顕著な変化は認められなかった。	
加速試験	5±3℃		24ヵ月	顕著な変化は認められなかった。	
苛酷試験	温度		25±2℃/60±5%RH	6ヵ月	高分子量たん白質及び関連たん白質に若干の増加が認められた。
	光		キセノンランプ (120万 lx・hr、 200W・hr/m <sup>2</sup> )	—	高分子量たん白質に若干の増加及び関連たん白質の増加、並びにインスリン グラルギン含量の低下が認められた。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマッピング法により確認する。

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1

販売名	ランタス注ソロスター	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
区 別	溶液（注射剤）			
規 格	1キット3mL中 インスリン グラルギン （遺伝子組換え） 300単位	1カートリッジ3mL中 インスリン グラルギン （遺伝子組換え） 300単位	1カートリッジ システム3mL中 インスリン グラルギン （遺伝子組換え） 300単位	1バイアル10mL中 インスリン グラルギン （遺伝子組換え） 1000単位
性 状	無色澄明の液			

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表IV-2

販売名	ランタス注ソロスター	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
pH	3.5～4.5			
浸透圧比	約0.8（生理食塩液に対する比）			
粘度	該当資料なし			
比重	〃			
安定なpH域	〃			

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

<ランタス注ソロスター>

1キット3mL 中インスリン グラルギン（遺伝子組換え）300単位含有

<ランタス注カート>

1カートリッジ3mL 中インスリン グラルギン（遺伝子組換え）300単位含有

<ランタス注オプチック>

1カートリッジシステム3mL 中インスリン グラルギン（遺伝子組換え）300単位含有

<ランタス注100単位/mL>

1バイアル10mL 中インスリン グラルギン（遺伝子組換え）1000単位含有

## IV. 製剤に関する項目

---

### (2) 添加物

<ランタス注ソロスター、ランタス注カート、ランタス注オプチック>

3mL 中	<i>m</i> -クレゾール	8.1mg
	塩化亜鉛	適量
	グリセリン	60mg
	pH 調節剤	適量

<ランタス注100単位/mL>

10mL 中	<i>m</i> -クレゾール	27mg
	塩化亜鉛	適量
	ポリソルベート20	0.20mg
	グリセリン	200mg
	pH 調節剤	適量

### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

### (5) その他

特になし

## 3. 注射剤の調製法

該当しない

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-3. ランタス注ソロスター、ランタス注カート、ランタス注オプテクリックの各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5±3℃	無色ガラスカートリッジ (一次包装)	36ヵ月	関連たん白質に若干の増加が認められたが、規格に適合した。
加速試験		25±2℃/60±5%RH		36ヵ月	高分子量たん白質及び関連たん白質の増加、並びにインスリン グラルギン含量の低下が認められた。 3ヵ月後までは規格に適合した。
苛酷試験	温度	37±2℃		1ヵ月	高分子量たん白質の若干の増加及び関連たん白質の増加並びにインスリン グラルギン含量の若干の低下が認められた。
	光	キセノンランプ (120万 lx・hr、 200W・hr/m <sup>2</sup> )		—	高分子量たん白質の増加及び関連たん白質の若干の増加並びにインスリン グラルギン含量の若干の低下が認められた。
使用時の安定性試験		5±3℃ 25±2℃/60±5%RH		4週	顕著な変化は認められなかった。

表IV-4. ランタス注100単位/mL (バイアル製剤) の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5±3℃	無色ガラスバイアル及び ゴム栓	24ヵ月	24ヵ月後まで規格に適合した。
加速試験		25±2℃/60±5%RH		12ヵ月	高分子量たん白質及び関連たん白質の増加、並びにインスリン グラルギン含量の低下が認められた。 6ヵ月後までは規格に適合した。
苛酷試験	温度	37±2℃		1ヵ月	規格に適合した。
	光	キセノンランプ (120万 lx・hr、 200W・hr/m <sup>2</sup> )		1日	性状、高分子量たん白質、関連たん白質及びインスリン グラルギン含量について規格に適合しなかった。
使用時の安定性試験		25±2℃/60±5%RH		41～57日	規格に適合した。

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

他剤との配合により、持効性作用が消失するため、他剤と配合しないこと。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィーにより確認する。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 4. 有効成分の定量法」5頁参照

### 11. 力価

本剤1mLあたりインスリン グラルギン100単位を含有する。

インスリン グラルギン1単位は約36.38 $\mu$ gに相当する。

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

高分子量たん白質：インスリン グラルギンの多量体（主に二量体及び四量体）

関連たん白質

### 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

「X. 管理的事項に関する項目 7. 容器の材質」61頁参照

### 14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

#### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

#### <解説>

糖尿病の臨床診断における手順に従い、糖尿病の確定診断がなされた患者にのみ本剤を適用する。

### 2. 用法及び用量

#### <ランタス注ソロスター、ランタス注100単位/mL>

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。

#### <ランタス注カート、ランタス注オプチック>

通常、成人では、初期は1日1回4～20単位をペン型注入器を用いて皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。

ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

(1) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

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

(3) 中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合：

1) 以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性〔「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照〕を考慮の上慎重に行うこと。

① 1日1回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、中間型又は持続型インスリン製剤の1日投与量と同単位を目安として投与を開始する。

② 1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。〔「3-(2) 臨床効果の項3)」参照〕

## V. 治療に関する項目

- 2) 中間型インスリン製剤から本剤への切り替え直後に低血糖があらわれたので [「3-(2) 臨床効果の項1)」参照]、中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。
- (4) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合：  
投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性 [「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照] を考慮の上慎重に行うこと。
- (5) ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。

### <解説>

- (1) インスリン製剤には、濃度、効果発現時間や持続時間、剤形の異なるいろいろな種類のものがあるため、製剤を選択する際にはそれらの製剤的特徴に留意して投与すること。
- (2) 本剤は皮下から徐々に吸収されほぼ24時間にわたり血糖降下作用を示すため、緊急の場合は、速効型インスリン製剤を使用する必要がある。
- (3)、(4) 本剤は、皮下投与後に生理的 pH で等電点沈殿を起こし、徐々に溶解、吸収されることから、1日1回の皮下投与でほぼ24時間にわたりピークが緩やかで安定した血糖降下作用を示し、従来の中間型あるいは持続型インスリン製剤にはない特徴を有する持効型溶解インスリンアナログ製剤である。他のインスリン製剤から本剤への切り替え時又は経口血糖降下剤から本剤への切り替え時など、本剤の持続作用の特性を考慮し、用法及び用量に注意して投与することが必要なため設定した。
- (5) ヒトインスリンに対する獲得抗体を有している患者への投与量に関する注意喚起を、米国及び欧州の添付文書を参考にして設定した。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

臨床成績に記載した HbA1c 値は JDS 値である。

#### 1) 1型糖尿病試験成績<sup>1),\*1)</sup>

国内における1型糖尿病試験（1日4回頻回注射法、就寝前投与、28週間：速効型インスリン製剤との併用）はランタス群：128例、NPH ヒトインスリン群：130例を対象に行われた。ランタスは NPH ヒトインスリンと比べ HbA1c 値(JDS 値) の変化度において非劣性であることが検証された ( $p<0.0001$ )。また、ランタスは NPH ヒトインスリンと比べ FBG 値を有意に低下させた。1日血糖プロファイルでは、投与開始時に比べ28週時で朝食前、夕食前及び夕食後の血糖値を有意に低下させた。症候性低血糖は対照群と比べ切り替え直後（4週間）は増加したが投与期間全体では両群間で差はなかった。夜間低血糖はランタス群で発現件数が少なかった。また、重症低血糖は NPH ヒトインスリン群では就寝時間帯に集中するのに対して、ランタス群では発現が特定の時間帯に集中することはなかった。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に有意差は認められなかった。

表 V-1. HbA1c 及び FBG の変化

評価項目	ランタス				NPH ヒトインスリン				検定 a)
	n	投与開始時	投与終了時	変化度	n	投与開始時	投与終了時	変化度	
HbA1c (JDS 値) (%)	128	7.71	7.57	-0.15	130	7.84	7.83	-0.00	$p<0.0001$
FBG(mg/dL)	126	176.91	139.21	-37.71	126	169.41	173.76	4.35	$p=0.0003^{**}$

a) : HbA1c : t-検定、FBG : Wilcoxon 検定、\*\* :  $p<0.01$

#### 2) 2型糖尿病試験成績<sup>2),\*2)</sup>

国内における2型糖尿病試験（1日1回朝食前投与、28週間：スルホニルウレア剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤及びビグアナイド剤との併用）はランタス群：141例、NPH ヒトインスリン群：134例を対象に行われた。ランタスは NPH ヒトインスリンと比べ HbA1c 値 (JDS 値) の変化度において非劣性であることが検証された ( $p<0.0001$ )。ランタスは NPH ヒトインスリンと比べ FPG 及び FBG 値を有意に低下させ、朝食前投与でも翌日の朝食前血糖値を低下させた。本試験では、NPH ヒトインスリンと比べ昼食前の低血糖発現が少なく、重症低血糖においても1日を通じて特定の時間に集中して発現することはなかった。また、因果関係が否定できない有害事象において両薬剤間で差はなかった。投与28週間後に両薬剤群で抗体上昇が一部で認められたが、臨床症状・検査値には関連する所見はなかった。

表 V-2. HbA1c 及び FPG の変化

評価項目	ランタス				NPH ヒトインスリン				検定 a)
	n	投与開始時	投与終了時	変化度	n	投与開始時	投与終了時	変化度	
HbA1c (JDS 値) (%)	141	9.07	7.97	-1.10	134	9.11	8.06	-1.05	$p<0.0001$
FPG(mg/dL)	132	204.42	158.14	-46.29	128	200.93	173.02	-27.91	$p=0.0052^{**}$

a) : HbA1c : t-検定、FPG : Wilcoxon 検定、\*\* :  $p<0.01$

## V. 治療に関する項目

### 3) 1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ついて（参考：海外臨床試験成績）\*3)

欧州及び米国で実施された成人の試験における NPH ヒトインスリン1日2回投与からの切り替え用量の減量の割合は、それぞれ14%及び21%であった。なお、NPH ヒトインスリン1日1～2回投与を受けていた患者を対象に、海外で実施した主要な1型糖尿病試験の有効性と安全性成績を以下に示す。

表V-3. GHb変化度、空腹時血中グルコース変化度及び副作用

	1型糖尿病試験（成人）・欧州		1型糖尿病試験（成人）・米国	
	ランタス	NPH ヒトインスリン	ランタス	NPH ヒトインスリン
GHb 変化度 (%)	0.21 (283)	0.10 (274)	-0.16 (256)	-0.21 (262)
空腹時血中グルコース 変化度 (mmol/L)	-1.17 (280)	-0.89 (274)	-1.12 (244)	-0.94 (258)
副作用 (%)	12.7 (292)	13.3 (293)	22.0 (264)	18.1 (270)

( ) の数値は評価対象例数

### 4) 小児における臨床試験成績（参考：海外臨床試験成績）\*4)

海外で6～15歳の1型糖尿病患者349例を対象として行われた臨床試験（NPH ヒトインスリン対照、28週間投与）において、ランタスはNPH ヒトインスリンと比べFBG値を有意に低下させた。安全性については、成人と同様に、NPH ヒトインスリンと比べて特に差は認められなかった。

なお、NPH ヒトインスリン1日1回投与からは同単位で切り替えられ、1日2回投与からの切り替え用量の減量の割合は29%であった。

表V-4. GHb変化度、空腹時グルコース変化度及び副作用

	1型糖尿病試験（小児）	
	ランタス	NPH ヒトインスリン
GHb 変化度 (%)	0.28 (155)	0.27 (156)
空腹時血中グルコース 変化度 (mmol/L)	-1.29 (173)	-0.68 (172)
副作用 (%)	7.5 (174)	7.4 (175)

( ) の数値は評価対象例数

## V. 治療に関する項目

---

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

#### 1) 単回投与試験\*<sup>5)</sup>

健康成人男子18例（年齢20-25歳）を対象にランタス0.1, 0.2及び0.3単位/kg（各群6例）を朝食30分前に腹部に単回皮下投与したとき、注射部位の異常及び自他覚症候は認められなかった。また、血圧、脈拍数、体温、標準12誘導心電図、臨床検査において異常所見は認められなかった。これらの結果から、健康成人における忍容性は良好であった。

[承認時資料]

#### 2) 反復投与試験\*<sup>6)</sup>

1型糖尿病患者15例（外国人）を対象にランタス平均23.9単位/日を11日間就寝時に腹部に反復皮下投与したとき、ランタス投与と関連があると判断された有害事象として、注射部位疼痛及び症候性低血糖が認められた。その他の安全性に関する観察及び検査項目に異常は認められず、安全性に問題はなかった。

血清中遊離インスリン濃度の薬物動態パラメータ及びトラフ値から投与2日目には定常状態に達したことが示唆され、蓄積性は認められなかった。

[承認時資料]

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

国内では実施せず。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

単独の第Ⅱ相試験は国内では実施せずに、第Ⅱ相試験の要素を含んだ第Ⅲ相試験を行った。下記2)の比較試験を参照。

## V. 治療に関する項目

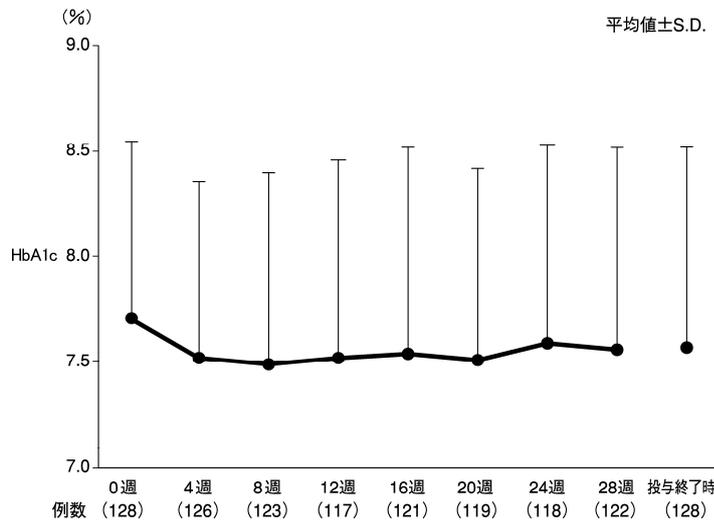
### 2) 比較試験

#### ①1型糖尿病患者を対象とした試験<sup>1),\*1)</sup>

1型糖尿病患者を対象に、1日3回毎食前速効型ヒトインスリン製剤と就寝前にランタスマまたは対照として実薬を28週間投与し非盲検並行群間比較試験を実施した。HbA1c (JDS値) の変化度はランタスマ投与群 (128例) において-0.15%低下した (表V-5)。朝食前空腹時血糖 (FBG) はランタスマ投与前後で-37.7mg/dL 低下した (表V-6)。さらに1日血糖プロファイルとして1日7測定値 (毎食前・後と就寝前) を0週と28週時を比べると、ランタスマ投与で朝食前、夕食前並びに夕食後の血糖値が有意に低下した (図V-3)。因果関係が否定できない有害事象は14例 (10.1%) であった。

[承認時資料]

[河盛隆造 他：臨床医薬 19(5)：423-444, 2003]



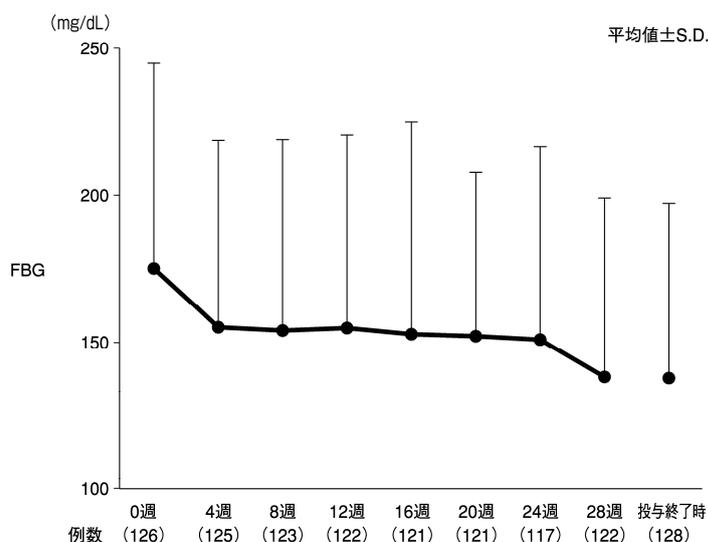
図V-1. HbA1c (JDS値) の推移

表V-5. HbA1c (JDS値) (%) の変化度

投与開始時	投与終了時	変化度	検定 <sup>a)</sup>
7.71±0.84 (128)	7.57±0.95 (128)	-0.15±0.66 (128)	P=0.0061

平均±標準偏差、( )内は例数 a) Signed Rank 検定

## V. 治療に関する項目

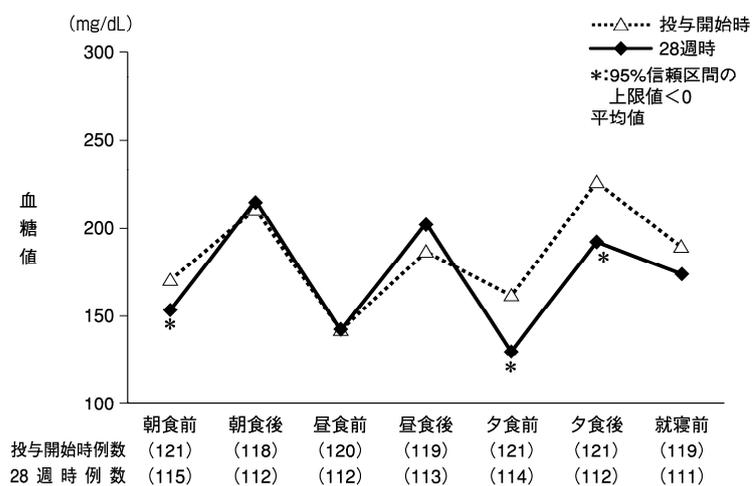


図V-2. FBGの推移

表V-6. FBG (mg/dL) の変化度

投与開始時	投与終了時	変化度	検定 a)
176.91±69.85 (126)	139.21±58.54 (126)	-37.71±83.65 (126)	P<0.0061

平均±標準偏差、( )内は例数 a) Signed Rank 検定



図V-3. 1日血糖プロファイル (平均値)

## V. 治療に関する項目

### ②2型糖尿病患者を対象とした試験<sup>2),\*2)</sup>

2型糖尿病患者を対象に、下記の経口血糖降下剤とランタスまたは対照として実薬を朝食前に併用して、28週間投与し非盲検並行群間比較試験を実施した。

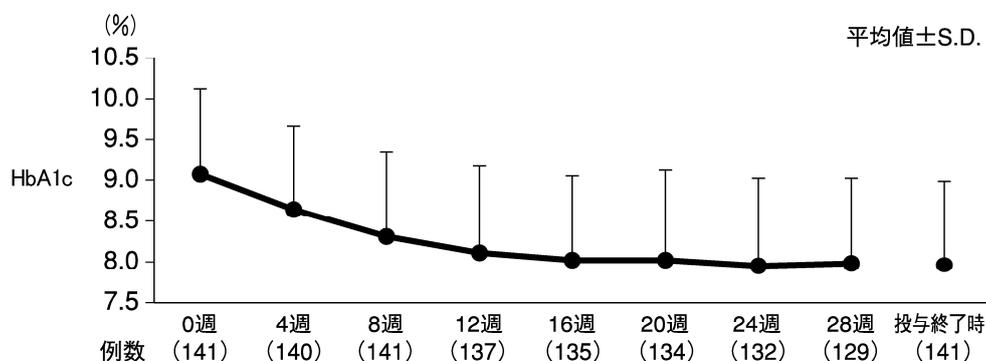
経口血糖降下剤：SU 剤、SU 剤+ $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤、SU 剤+ビグアナイド剤、SU 剤+ $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤+ビグアナイド剤

HbA1c (JDS 値) の変化度はランタス投与で-1.10%低下した (表V-7)。朝食前空腹時血糖 (FPG) はランタス投与前後で-46.29mg/dL 低下した (表V-8)。

因果関係が否定できない有害事象は11例 (7.0%) であった。

[承認時資料]

[河盛隆造 他：臨床医薬 19(5)：445-464, 2003]



図V-4. HbA1c (JDS 値) の推移

表V-7. HbA1c (JDS 値) (%) の変化度

投与開始時	投与終了時	変化度	検定 <sup>a)</sup>
9.07 ± 1.05 (141)	7.97 ± 1.02 (141)	-1.10 ± 0.93 (141)	P < 0.0001

平均±標準偏差、( )内は例数 a) Signed Rank 検定

## V. 治療に関する項目

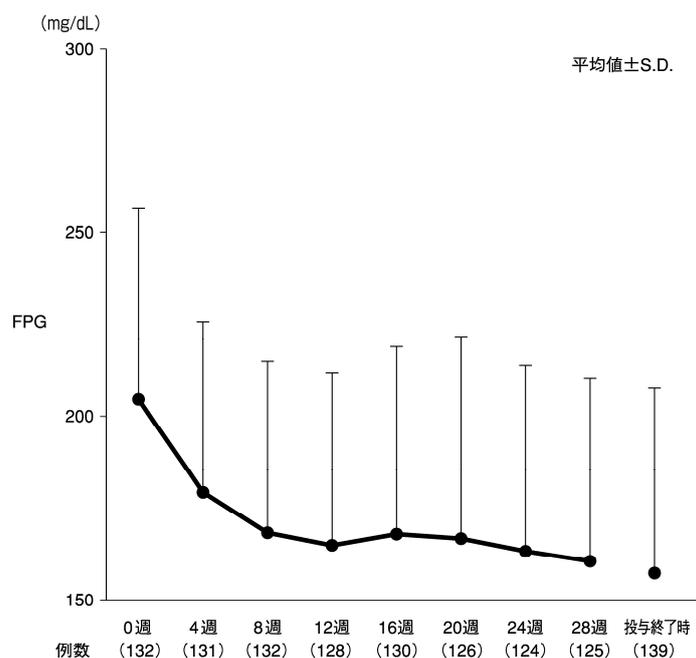


図 V-5. FPG の推移

表 V-8. FPG (mg/dL) の変化度

投与開始時	投与終了時	変化度	検定 <sup>a)</sup>
204.42 ± 52.22 (132)	158.14 ± 51.09 (132)	-46.29 ± 54.72 (132)	P < 0.0001

平均 ± 標準偏差、( ) 内は例数 a) Signed Rank 検定

### 3) 安全性試験

#### ① 長期投与試験<sup>4)</sup>

非盲検比較試験終了後引き続きランタスを投与された1型糖尿病患者73例及び2型糖尿病患者62例計135例を対象に計56週間ランタスを投与し、安全性と有効性を検討した。

因果関係を否定できない有害事象は1型糖尿病10例 (13.7%)、2型糖尿病10例 (16.1%)、計20例 (14.8%) であり、長期投与により増加することはなかった。

抗ヒトインスリン抗体は1型、2型糖尿病とも投与前後で有意な差は見られなかった。抗グルルギン抗体は1型では有意な差はなく、2型糖尿病では有意な増加を示したものの、いずれの抗体価も終了時の値は前試験終了時に比べて減少していた。また、インスリンアレルギーあるいは抗原性が疑われる有害事象も認められなかった。

HbA1c (JDS 値) は投与終了時と投与開始時とを比べた変化度は、1型糖尿病では-0.10%と変化はなかったが、2型糖尿病では-1.12%と有意な低下を示し、28週以降も56週まで同様に維持した。

インスリン投与量は、1型糖尿病では変化せず、2型糖尿病では有意に増加した。

[河盛隆造 他：臨床医薬 19(5)：465-481, 2003]

## V. 治療に関する項目

---

### 4) 患者・病態別試験

#### ①小児1型糖尿病患者を対象とした試験<sup>3),\*4)</sup>

年齢6-15歳の小児1型糖尿病患者（外国人）349例に、NPH ヒトインスリンを対照にして速効型ヒトインスリン製剤との併用による28週間（就寝前）投与で非盲検比較試験を実施した。グリコヘモグロビン（GHb）は投与前後でランタス群では0.28%、NPH ヒトインスリン群では0.27%の増加を示し、両群で有意差を認めなかった。症候性低血糖、夜間低血糖、重症低血糖も両群で差はなく、因果関係を否定できない有害事象はランタス群で7.5%でNPH ヒトインスリンと同様であった。

[承認時資料]

[Schober E., et al. : J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 15(4) : 369-376, 2002]

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

各種インスリン製剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 作用機序

インスリン グラルギンは中性の pH 領域で低い溶解性を示すように設計されたヒトインスリンアナログである。インスリン グラルギンの注射剤であるランタスは約 pH4の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると直ちに生理的 pH により微細な沈殿物を形成する。皮下に滞留したこの沈殿物からインスリン グラルギンが緩徐に溶解し、皮下から血中に移行することから、24時間にわたりほぼ一定の濃度で明らかなピークを示さない血中濃度推移を示す。

インスリン及びインスリン グラルギンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血糖降下作用

##### ①健康成人における正常血糖クランプ試験による血糖降下作用\*7)

健康成人男子15例に、ランタス及び NPH ヒトインスリン0.4単位/kg 及びプラセボを腹部に単回皮下投与し、30時間正常血糖クランプ法によりランタスの薬力学を検討した。血糖降下作用を示すグルコース注入率 (GIR) の推移は、NPH ヒトインスリン投与時では、投与後2～6時間の間に明らかなピークを示したが、ランタス投与時では投与初期に上昇した後、比較的一定に推移した。グルコース注入率の AUC<sub>(0-30hr)</sub>に両製剤間で有意な差は認められなかった。

表VI-1. 健康成人男子を対象としてランタス、NPH ヒトインスリン及びプラセボを単回皮下投与したときのグルコース注入率のパラメータ

パラメータ	ランタス	NPH ヒトインスリン	プラセボ
AUC <sub>(0-30hr)</sub> (mg/kg)	8152 (28%)	8966 (36%)	5331 (50%)
ベースライン (mg/kg/min)	2.1 (50%)	2.5 (73%)	2.1 (62%)
GIRmax (mg/kg/min) <sup>a</sup>	10.8 (25%)	11.8 (31%)	7.7 (31%)
tmax (hr) <sup>a</sup>	10.4 (3.1 ; 29.6) <sup>b</sup>	9.6 (2.8 ; 27.0) <sup>b</sup>	9.3 (1.4 ; 28.3) <sup>b</sup>
Late t <sub>50%</sub> (min) <sup>a,c</sup>	1757 (976 ; 1796) <sup>b</sup>	1408 (755 ; 1787) <sup>b</sup>	1782 (1632 ; 1798) <sup>b</sup>

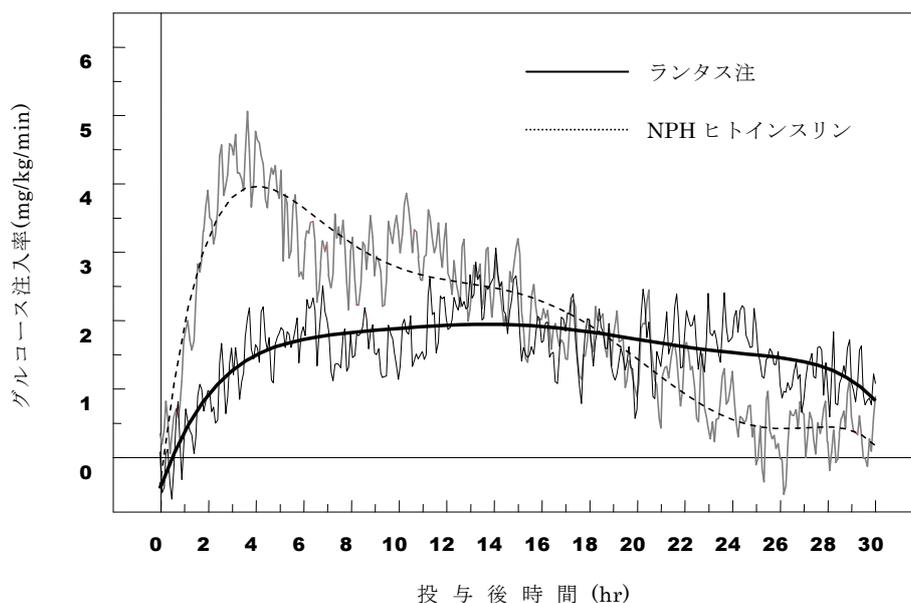
(平均値 (CV) 、n=15)

a : smoothed GIR 推移 (前後の測定値と合わせて3点を平均した値の推移) から求めた

b : 中央値 (最小値 ; 最大値)

c : GIRmax 到達後に GIRmax の50%に低下した時間

## VI. 薬効薬理に関する項目



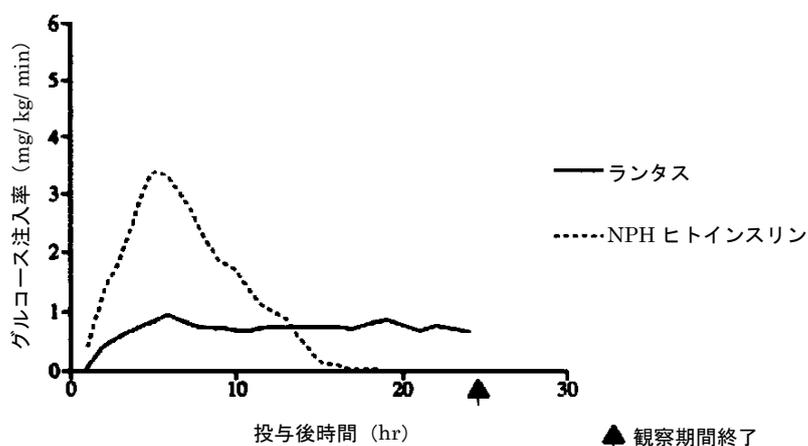
図VI-1. 健康成人にランタス及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移（幾何平均値及びフィットカーブ）

### ②健康成人における静脈内投与時の血糖降下作用\*8)

健康成人20例（外国人）にランタス及び速効型ヒトインスリンを0.1単位/kgを30分間かけて持続静脈内投与し、正常血糖クランプ法を用いて検討したとき、グルコース注入率のAUC(0-6h)の90%信頼区間は同等の許容域の範囲内であり、両剤の血糖降下作用は同等であると判断された。

### ③1型糖尿病患者における正常血糖クランプ試験による血糖降下作用\*9)

1型糖尿病患者20例（外国人）にランタス及びNPHヒトインスリン0.3単位/kgを大腿部に単回皮下投与し、正常血糖クランプ法でランタスの薬力学を検討した。血糖降下作用を示すグルコース注入率の推移は、明らかなピークは認められず、平坦に推移した。また、ランタス投与時における作用持続時間はほぼ24時間であった。

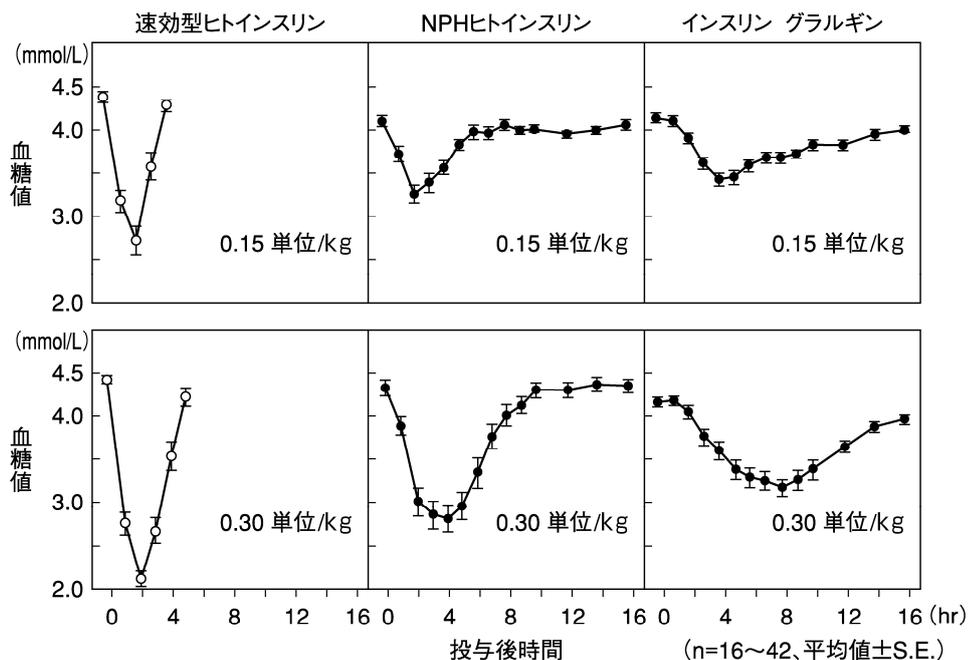


図VI-2. 1型糖尿病患者（外国人）にランタス及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ④ イヌを用いた血糖降下作用 (*in vivo*) \*10)

絶食下ビーグル犬に速効型ヒトインスリン、NPH ヒトインスリン、インスリン グラルギンの0.15及び0.30単位/kgを単回皮下投与し、血糖降下作用を検討した。インスリン グラルギンは速効型ヒトインスリン、NPH ヒトインスリンに比し、明らかな血糖降下作用の持続時間の延長が認められた。この時、同一用量薬剤間では、血糖降下作用の曲線下面積 (AUC) には有意な差は認めなかった。



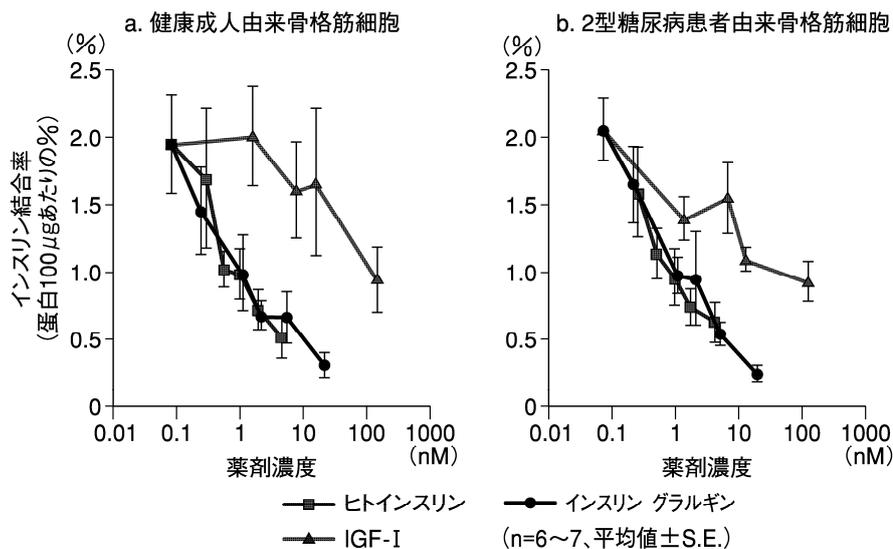
図VI-3. 雄性ビーグル犬に各インスリン製剤を単回皮下投与したときの血糖値

### 2) インスリン受容体及びインスリン様成長因子-I (IGF-I) 受容体への結合能 (*in vitro*) \*11)

#### ① インスリン受容体結合能

健康成人及び2型糖尿病患者から採取したヒト外側広筋 (vastus lateralis muscle) 生検組織より調製した培養骨格筋細胞を用いて、インスリン受容体への結合能を検討した。インスリン グラルギンのインスリン受容体への結合能は、ヒトインスリンと同様あるいはそれ以下であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-4. ヒト培養骨格筋細胞インスリン受容体への結合  
<sup>125</sup>I-ヒトインスリン (67pM) の結合に対するヒトインスリン、  
 IGF-I及びインスリン グラルギン添加時の作用

表VI-2. ヒト培養骨格筋細胞のインスリン受容体への結合

薬剤名	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a)</sup>		
	ヒトインスリン	インスリン グラルギン	IGF-I
健康成人由来骨格筋細胞	0.72±0.26	1.07±0.29	61±26
2型糖尿病患者由来骨格筋細胞	0.71±0.16	1.59±0.62	104±30

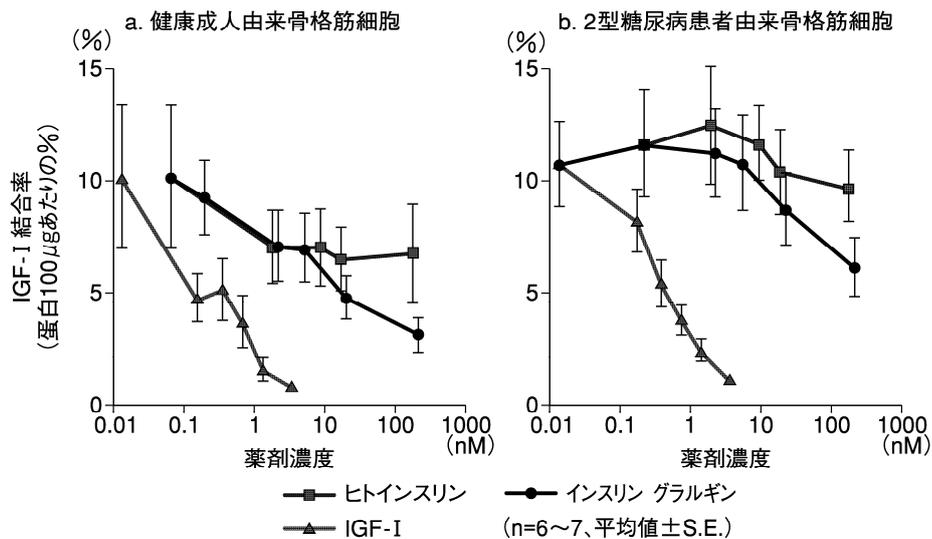
a) : <sup>125</sup>I-インスリンの結合を 50%阻害する薬剤濃度

(平均値±標準誤差、n=6~7)

### ②IGF- I 受容体結合能

上記 (2)-①) と同一の系を用いて、IGF- I 受容体への結合能を検討した。インスリン グラルギンは高濃度ではヒトインスリンより高い IGF-I 受容体結合能を示したが、IGF- I 自体の結合能に比し軽度であった。

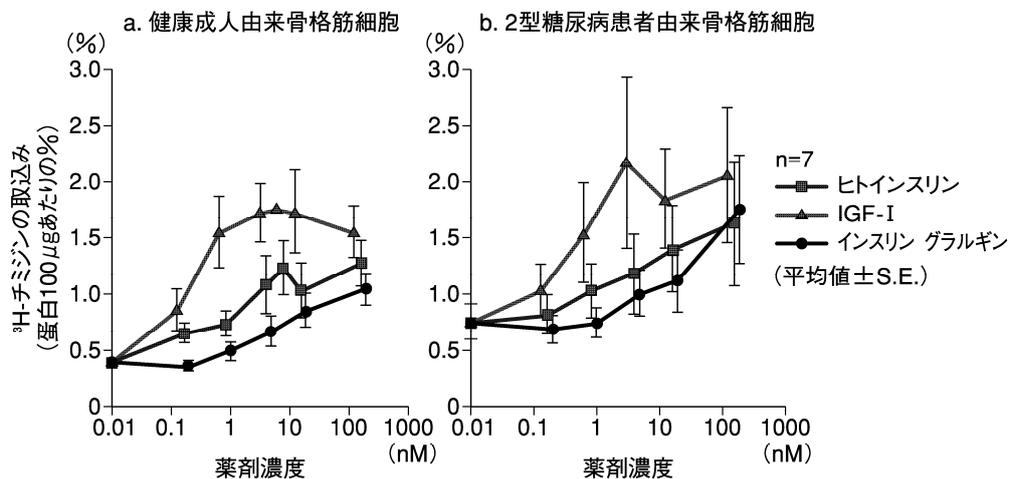
## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-5. ヒト培養骨格筋細胞のIGF-I受容体への結合  
 $^{125}\text{I}$ -IGF-I (13pM) の結合に対するヒトインスリン、  
 IGF-I及びヒトインスリン グラルギン添加時の作用

### 3) 細胞増殖活性 (*in vitro*) \*11)

上記(2)-①)と同一の系を用いて、 $^3\text{H}$ -チミジンの取込みを指標として細胞増殖活性を検討した。インスリン グラルギンはヒトインスリンに比して同等以下の活性をした。



図VI-6. ヒト培養骨格筋細胞の $^3\text{H}$ -チミジンの取込み  
 $^3\text{H}$ -チミジンの取込みに対するヒトインスリン、  
 IGF-I及びヒトインスリン グラルギンの作用

### (3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>\*7)</sup>

健康成人男子15例に、ランタス0.4単位/kg を腹部に単回皮下投与し、30時間正常血糖クランプ法によりランタスの体内動態を検討したとき、ランタス投与後の血清中インスリン濃度は、最初に上昇した後、投与30時間後まで比較的平坦な推移を示し、明らかなピークは示さなかった。

(「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>\*7)</sup>

##### ①健康成人

健康成人男子15例に、ランタス及び NPH インスリン0.4単位/kg 及びプラセボを腹部に単回皮下投与し、30時間正常血糖クランプ法によりランタスの体内動態を検討した。ランタス投与後の血清中インスリン濃度は、最初に上昇した後、投与30時間後まで比較的平坦な推移を示した。なお、インスリン グラルギンに特異的な RIA 法は開発が困難であったため、薬物濃度はインスリン濃度として示す。

尚、血糖降下作用については「VI. 薬効薬理に関する項目 2-(2)-1)」20頁参照。

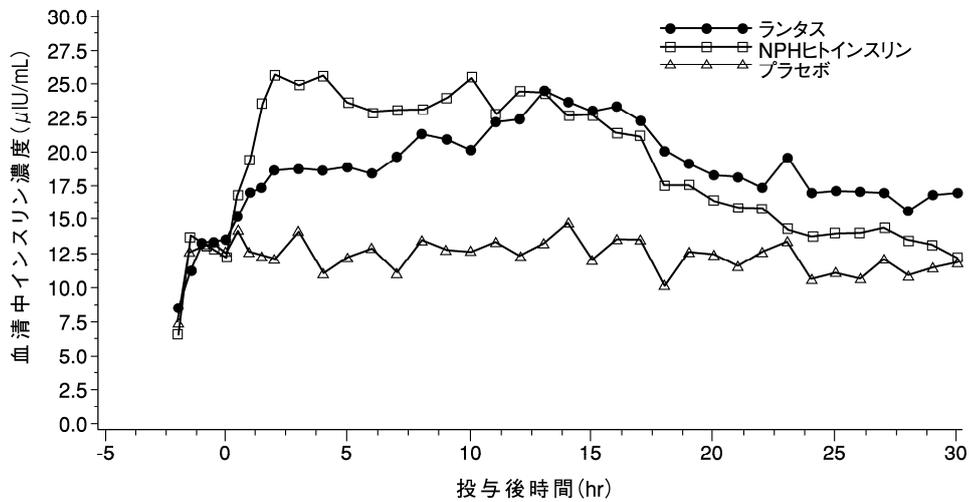
表VII-1. 健康成人男子にランタス及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度のパラメータ

パラメータ	ランタス	NPH ヒトインスリン	プラセボ
ベースライン (μIU/mL)	14.1 (33%)	12.7 (36%)	13.9 (44%)
AUC <sub>(0-30hr)</sub> (μIU・hr/mL)	602.4 (21%)	618.7 (20%)	408.7 (44%)
Cmax (μIU/mL)	31.1 (27%)	34.1 (28%)	26.2 (41%)
tmax (hr)	13 (3 ; 30) <sup>a</sup>	4 (1.5 ; 24) <sup>a</sup>	14 (0.5 ; 30) <sup>a</sup>

a : 中央値 (最小値 ; 最大値)

(平均値 (CV) 、n=15)

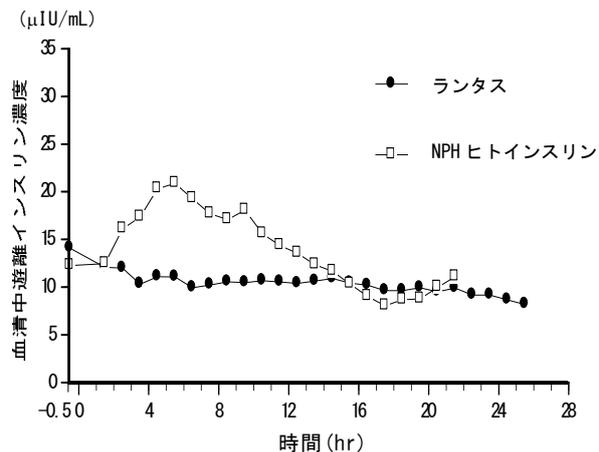
## VII. 薬物動態に関する項目



図VII-1. 健康成人男子にランタス、NPHヒトインスリン及びプラセボを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度推移（幾何平均値、n=15）

### ②1型糖尿病患者\*<sup>9)</sup>

1型糖尿病患者20例（外国人）にランタス及びNPHヒトインスリン0.3単位/kgを大腿部に単回皮下投与し、正常血糖クランプ法でランタスの体内動態を検討した。ランタス投与後の血清中遊離インスリン濃度はクランプの期間を通じてほぼ平坦な推移であった。またグルコース注入率の推移から、ランタス投与時における作用持続時間はほぼ24時間であった。



図VII-2. 1型糖尿病患者（外国人）にランタス及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときの血清中遊離インスリン濃度（幾何平均値）

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-2. 1型糖尿病患者（外国人）を対象としてランタス及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときの血清中遊離インスリン濃度のパラメータ

パラメータ	ランタス	NPH ヒトインスリン
ベースライン (μIU/mL)	16.0 (63%)	14.3 (78%)
AUC <sub>(0-end)</sub> (μIU・hr/mL)	224 (34%)	228 (39%)
C <sub>max</sub> (μIU/mL)	19.3 (49%)	27.4 (51%)
t <sub>max</sub> (hr)	3.0 (0 ; 22.5) <sup>a</sup>	4.5 (2.5 ; 10.5) <sup>a</sup>

a : 中央値 (最小値 ; 最大値) (平均値 (CV) 、n=20)

### 2) 反復投与<sup>5),\*6)</sup>

1型糖尿病患者15例（外国人）に各患者の至適用量（14～34単位）を11日間、腹部に反復皮下投与したとき、インスリン グラルギンで補正した血清中遊離インスリン濃度のパラメータから本剤の蓄積性は認められなかった。

表VII-3. 1型糖尿病患者（外国人）にランタスを反復皮下投与したときの血清中遊離インスリン濃度（インスリン グラルギン換算）のパラメータ

パラメータ	投与 2 日目	投与 5 日目	投与 12 日目
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.38 (78%)	1.24 (55%)	1.62 (69%)
C <sub>24hr</sub> (ng/mL)	0.51 (71%)	0.50 (73%)	0.55 (70%)
AUC <sub>(0-24hr)</sub> (ng・hr/mL)	19.5 (63%)	17.7 (63%)	20.3 (51%)
R_C <sub>max</sub> <sup>a</sup>	—	0.98 (29%)	1.25 (49%)
R_AUC <sup>a</sup>	—	0.92 (26%)	1.14 (37%)
CL <sub>tot</sub> /F (mL/min) <sup>b</sup>	1020.5 (46%)	1172.9 (52%)	905.6 (30%)
t <sub>max</sub> (hr)	4.13 (98%)	2.80 (96%)	3.07 (72%)

a : 5 日目 / 2 日目及び 12 日目 / 2 日目の比

(平均値 (CV) 、n=15)

b : 相対全身クリアランス

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率<sup>\*12)</sup>

<sup>125</sup>I インスリン グラルギンのヒト血漿蛋白との結合を Sephadex G-75カラムにおける放射能の溶出パターンから検討したところ、ヒト血漿蛋白との結合をほとんど示さない (*in vitro*)。

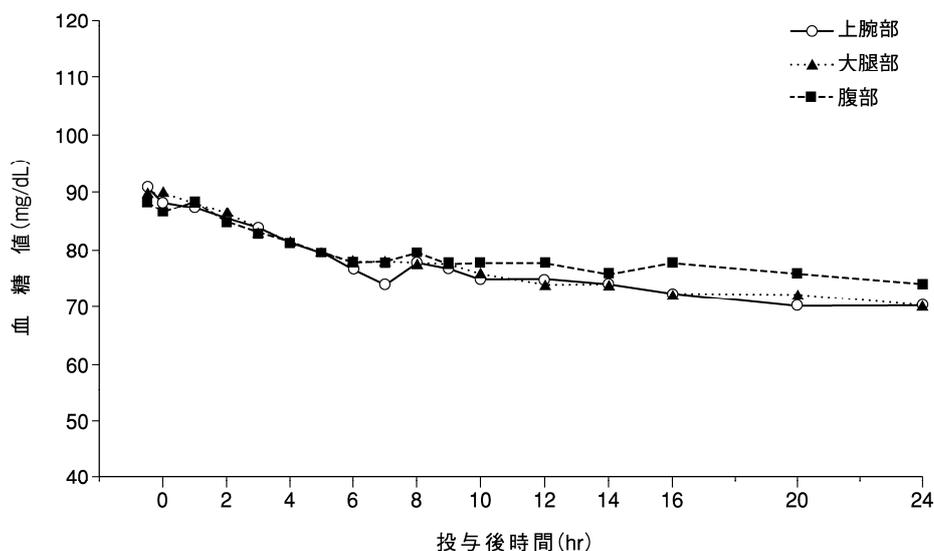
### 3. 吸収

(1) 部位：皮下組織

(2) 投与部位による吸収の比較<sup>7).\*13)</sup>

健康成人男子12例（外国人）に、<sup>125</sup>I-インスリン グラルギン0.2単位/kg を上腕部、大腿部及び腹部に単回皮下投与したとき、血清中インスリン濃度、血清中外因性インスリン濃度並びに血糖値の推移（図VII-3）に差はみられなかった。また、血清中インスリン濃度及び外因性インスリン濃度の AUC 及び C<sub>max</sub>、血糖値の AUC 及び最大降下度に投与部位間で有意な差は認められなかった（表VII-4）。これらのことからランタスの薬理作用は投与部位による差はないと考えられた。

## VII. 薬物動態に関する項目



図VII-3. 健康成人男子（外国人）に<sup>125</sup>I-インスリン グラルギンを単回皮下投与したときの血糖値の推移

表VII-4. 健康成人男子（外国人）に<sup>125</sup>I-インスリン グラルギンを単回皮下投与したときの血清中インスリン、外因性インスリン濃度及び血糖値のパラメータ

注射部位	AUC <sub>(0-24hr)</sub> ( $\mu\text{U}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )
血清中インスリン濃度		
上腕部	10.9 $\pm$ 1.5	19.2 $\pm$ 6.9
大腿部	10.7 $\pm$ 1.4	17.5 $\pm$ 6.7
腹部	10.2 $\pm$ 1.5	15.0 $\pm$ 7.0
注射部位	AUC <sub>(0-24hr)</sub> ( $\mu\text{U}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )
血清中外因性インスリン濃度		
上腕部	4.2 $\pm$ 1.9	11.8 $\pm$ 6.4
大腿部	4.3 $\pm$ 1.8	10.7 $\pm$ 6.4
腹部	3.6 $\pm$ 1.8	8.0 $\pm$ 6.4
注射部位	AUC <sub>(0-24hr)</sub> ( $\text{mg}\cdot\text{hr}/\text{dL}$ )	最大降下度 ( $\text{mg}/\text{dL}$ )
血糖値		
上腕部	74.5 $\pm$ 3.2	23.5 $\pm$ 4.6
大腿部	75.4 $\pm$ 3.1	22.6 $\pm$ 4.4
腹部	75.9 $\pm$ 3.2	20.8 $\pm$ 4.5

a : 共分散分析による調整平均

(平均値<sup>a</sup>  $\pm$  標準偏差、n=12)

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 4. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラット胎児への移行性\*14)

妊娠18日目のSD系ラットに<sup>125</sup>I-インスリン グラルギンを約41単位/kg皮下投与したところ、1、4、24時間のいずれの時点でも羊水への移行は低く、胎児の血漿及び組織内放射能濃度は母動物血漿の18%以下であった。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラット乳汁中への移行性\*15)

哺育中のSD系ラット（分娩後7から14日）に<sup>125</sup>I-インスリン グラルギンを50単位/kg皮下投与したところ、総放射能の移行は血漿に比して乳汁に高かったが、検出されたインスリン グラルギンは乳汁中に移行した放射能の7.8%以下であった。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

Wister系ラットに<sup>125</sup>I-インスリン グラルギンを約41単位/kg皮下投与し、その放射能分布を経時的に全身オートラジオグラフィで検討したところ、投与1時間後には甲状腺、副腎皮質、膀胱、胃、肝臓、膵臓、脾臓及び投与部位に放射能の分布がみられた。放射能濃度は投与4時間後に多くの組織・臓器で最高値を示し、投与24時間後では甲状腺、投与部位、胃、皮膚、消化管及び肝臓において放射能が認められた\*16)。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>\*17)</sup>

健康成人（外国人）にランタスを0.6単位/kg 単回皮下投与し、6時間後に投与部位の皮下組織を採取して HPLC により分析したところ、インスリン グラルギン及び代謝物（M1又はM2）のみが検出された。血漿中にはインスリン グラルギン、代謝物（M1又は M2）及びM3も検出された。

M1：21A-Gly-ヒトインスリン

M2：21A-Gly -des-30<sup>B</sup>-Thr-ヒトインスリン

M3：21A-Gly -30<sup>Ba</sup>-L-Arg-ヒトインスリン

#### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当しない

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

絶食下のラットにおいて、インスリン グラルギン、代謝物 M1及び M2をそれぞれ2単位/kg 単回皮下投与後の血糖降下作用はインスリン グラルギンとほぼ同様の推移を示した<sup>\*18)</sup>。

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

##### 1) 尿中排泄

Wistar 系ラットにインスリン グラルギンを約55単位/kg 皮下投与したとき、尿中にインスリン グラルギンは検出されなかった<sup>\*19)</sup>。

ビーグル犬にインスリン グラルギンを約1.4単位/kg 皮下投与したとき、投与後24時間までに、投与量の0.37%がインスリン グラルギンとして尿中に排泄された<sup>\*20)</sup>。

##### 2) 胆汁中排泄<sup>\*21)</sup>

Wistar 系ラットに<sup>125</sup>I-インスリン グラルギンを約25～44単位/kg 皮下投与したとき、投与後8時間までに投与量の約0.9%の放射能が胆汁中に排泄された。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(2) 排泄率

該当資料なし

「VII-6-(1)排泄部位」参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

### 7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

1. 本剤は血糖降下作用を有するインスリンアナログ製剤である。  
低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、低血糖症状を悪化させ、重篤な低血糖が発現する可能性が考えられるため、このような患者には本剤を投与しないこと。  
「VIII-8. 副作用の項目（2）」38頁低血糖の項参照。
2. 過敏症に対する一般的留意事項として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1」10頁参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2」10頁参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)インスリン需要の変動が激しい患者
  - 1)手術、外傷、感染症等の患者
  - 2)妊婦 [「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
  - 1)重篤な肝又は腎機能障害
  - 2)下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
  - 4)飢餓状態、不規則な食事摂取
  - 5)激しい筋肉運動
  - 6)過度のアルコール摂取者
  - 7)高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]
  - 8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用 [「7. 相互作用」の項参照]
- (3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
- (4)自律神経障害のある患者 [低血糖の自覚症状が明確でないことがある。]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### <解説>

- (1) 以下のような理由によりインスリン需要の変動が激しくなる。
  - 1) 手術、外傷、感染症などによるストレスはコルチゾール、カテコラミン等のインスリン拮抗ホルモン分泌増加をもたらす糖代謝に影響を与える。これらの患者では血糖コントロールに要するインスリンの必要量が変動するおそれがある。
  - 2) 「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項目」41頁参照。
- (2) 以下のような理由により低血糖を起こしやすい傾向にある。
  - 1) 重篤な肝機能障害のある患者では、肝臓及び末梢組織でのインスリン抵抗性の増加のためにインスリン必要量は通常より多くなる。また、肝障害が進行してくると、血糖調節能力が低下したり、低血糖が遷延することがあり、重篤な肝機能障害のある患者では用量の設定を慎重に行う必要がある。

軽度の腎機能障害（GFR > 40mL/min）では、腎臓のインスリンクリアランスに変化を認めないが、GFR が15～20mL/min 以下になるとインスリンクリアランスが低下、インスリンの血中半減期は延長することが知られている。したがって、重篤な腎機能障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。
  - 2) 下垂体からは、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモンが、また副腎からはアドレナリン（エピネフリン）[髄質]、グルココルチコイド[皮質]が分泌されている。これらのホルモンは血糖を上昇させるため、下垂体又は副腎の機能が低下している状態では、低血糖を起こすおそれがある。
  - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、食物の吸収不全、脱水等により低血糖を起こすおそれがある。
  - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者では、低血糖を起こすおそれがある。
  - 5) 筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある。運動により末梢のインスリン感受性の増加がみられるため、運動後数時間経過した後、中等度あるいは重症の低血糖を起こす例が報告されている。運動前の炭水化物の摂取量増加あるいはインスリンの減量の必要性等、遅発性低血糖に関する患者教育を十分に行う必要がある。
  - 6) アルコールは肝グリコーゲンの分解を促進し、糖新生を抑制する作用がある。長時間食事もとらずに飲酒を続けていると、肝グリコーゲンの欠乏をきたし、一方糖新生も抑制されるため、低血糖を起こすことがある。また、アルコールは脳、末梢神経に直接的に作用するため、患者は低血糖状態にあることの自覚が乏しい場合が多く、過度のアルコール摂取は特に危険である。
  - 7) 「VIII-9. 高齢者への投与」の項41頁参照。
  - 8) 「VIII-7-(2)併用注意とその理由」36～38頁参照。
- (3) 低血糖を起こすと、脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等の症状があらわれることがある。高所作業、自動車の運転等の作業中に低血糖が発現した場合、事故につながるおそれがあるので注意する。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 血糖値が低血糖域にまで低下してくると、通常はカテコールアミンが反応性に分泌され、動悸・冷汗・手のふるえ・空腹感などの自覚症状が出現する。しかし、糖尿病性の自律神経障害が存在すると、低血糖に対するカテコールアミン反応の低下～欠乏のため、低血糖を自覚しにくくなり、何の前駆症状もなく低血糖に陥る（無自覚性低血糖）可能性が高くなる。また、強化インスリン療法を行い、正常に近い血糖値が達成できていればいるほど低血糖を自覚しにくいということがあるので、注意が必要である。

このような患者には、グルカゴンを処方し、患者が低血糖昏睡に陥った場合には、近医でグルコースの静注～点滴をうけるまでの救急処置として、家人がグルカゴン注射をするよう指導すること。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと重篤な転帰（死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。[「8. 副作用」の項参照]
- (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。[「VII. 薬物動態に関する項目」及び「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照]
- (5) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。  
高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、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ので、適切な処置を行うこと。
- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型インスリン製剤又は超速効型インスリンアナログ製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### <解説>

(4)本剤は、皮下投与後に生理的 pH で等電点沈殿を起こし、徐々に溶解、吸収されることから、1日1回の皮下投与でほぼ24時間にわたりピークが緩やかで安定した血糖降下作用を示す、従来の中間型あるいは持続型インスリン製剤にはない特徴を有する持効型溶解インスリンアナログ製剤である。本剤の持続作用の特性を考慮し、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が異なる可能性が考えられるため設定した。「V. 治療に関する項目 2 用法及び用量に関する使用上の注意 (3)、(4)」10、11頁参照

(7)本剤は、速効型インスリン製剤及び超速効型インスリンアナログ製剤と同様に無色澄明な液剤であるので、間違えることのないよう患者に十分な指導を行うことが必須である。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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
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。「8. 副作用」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対する β 細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
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	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。	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	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。「8. 副作用」の項参照]	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。 [「6. 重要な基本的注意」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
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 ポチロキシナトリウム水和物 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		
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
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 [「8. 副作用」の項参照]、又は減弱による高血糖症状 [「6. 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
オクトレオチド		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓の $\beta$ 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。
$\beta$ -遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩 等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン	機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。	

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

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）

#### (2) 重大な副作用と初期症状

1) 低血糖（0.7%）…低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、 $\beta$ -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うちに、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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

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

注) 海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

### (3) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注)</sup>	0.1～5%未満
過敏症	蕁麻疹、発疹、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、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	浮腫、疼痛、そう痒感、硬結
その他	ナトリウム貯留、浮腫	

注) 自発報告を含む副作用のため頻度不明。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までに実施された長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-1. 副作用発現状況一覧表

安全性評価対象例数	296例
副作用発現例数	33例
副作用発現率	11.1%
副作用発現件数	48件

	副作用	発現例数	発現率(%)	発現件数	
血液及びリンパ系障害	小計	1	0.3	2	
	貧血NOS	1	0.3	2	
心臓障害	小計	1	0.3	1	
	心筋虚血	1	0.3	1	
耳及び迷路障害	小計	1	0.3	1	
	耳鳴	1	0.3	1	
内分泌障害	小計	1	0.3	1	
	甲状腺機能亢進症	1	0.3	1	
眼障害	小計	4	1.4	4	
	調節障害	1	0.3	1	
	羞明	1	0.3	1	
	硝子体出血	2	0.7	2	
全身障害及び投与局所様態	小計	7	2.4	7	
	死亡NOS	1	0.3	1	
	注射部位硬結	1	0.3	1	
	注射部位浮腫	1	0.3	1	
	注射部位疼痛	2	0.7	2	
	注射部位そう痒感	1	0.3	1	
	上肢浮腫	1	0.3	1	
感染症及び寄生虫症	小計	1	0.3	2	
	鼻咽頭炎	1	0.3	2	
臨床検査	小計	6	2.0	10	
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 [ALT (GPT) 増加]	3	1.0	3	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [AST (GOT) 増加]	2	0.7	2	
	血中アルカリホスファターゼNOS増加	1	0.3	1	
	血中ビリルビン増加	1	0.3	1	
	血中乳酸脱水素酵素増加 [LDH増加]	1	0.3	1	
	血中尿酸増加	1	0.3	1	
	心電図異常NOS	1	0.3	1	
	代謝及び栄養障害	小計	13	4.4	15
		高コレステロール血症	1	0.3	1
高カリウム血症		2	0.7	2	
高脂血症NOS		1	0.3	1	
高蛋白血症		1	0.3	1	
低血糖症NOS		2	0.7	2	
糖尿病性網膜症		7	2.4	8	
神経系障害		小計	1	0.3	1
腎及び尿路障害	血管迷走神経性発作	1	0.3	1	
	小計	1	0.3	1	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	腰部痛	1	0.3	1	
	小計	1	0.3	2	
	咳嗽	1	0.3	1	
血管障害	喀痰増加	1	0.3	1	
	小計	1	0.3	1	
	高血圧NOS	1	0.3	1	

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

一般にインスリン製剤によってアレルギーが起こった場合の処置としては、下記の方法がとられる。

- ①抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイドの投与（ただし、副腎皮質ステロイドは糖尿病を増悪させることがある）
- ②他のインスリン製剤への切り替え
- ③脱感作療法

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 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。

#### <解説>

本剤の国内及び海外臨床試験において、高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）における副作用発現頻度に大きな違いは認められなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいため注意が必要である。また、患者自身が低血糖を認識するのが困難なことがあるので、家族へ十分な説明を行い、協力を要請するなど高齢者糖尿病の治療にあたっては注意が必要である。

### 10. 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。

#### <解説>

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

### 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔国内では使用経験がない。「V. 3 - (2) 臨床効果の項4」参照〕

#### <解説>

小児等に対する国内における使用経験がないため、小児等に対する安全性は確立していないと設定した。ただし、本剤の海外における小児臨床試験成績を参照のこと。

「V. 治療に関する項目 3 - (2) - 4」13頁参照

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 13. 過量投与

#### (1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある。〔「6. 重要な基本的注意」の項(3)及び「8. 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。〔「8. 副作用」の項参照〕

- 1) ショ糖を経口摂取する。ただし、 $\alpha$ -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。

#### <解説>

(1) (2) 本剤の過量投与により低血糖が発現した場合の症状、処置等については、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の項目」の項(3) 35頁及び「VIII-8. 副作用の項目」の項38頁も参照。

### 14. 適用上の注意

#### <ランタス注ソロスター>

#### (1) 投与時

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。
- 2) 本剤は 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。
- 3) 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。
- 4) 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果が変わる可能性があるため、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。
- 5) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
- 6) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 7) 1本を複数の患者に使用しないこと。

#### (2) 投与部位

皮下注射は、上腕部、大腿部、腹部、腰部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2~3cm 離して注射すること。

#### (3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

#### (4) 保存時

- 1) 使用前は凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。
- 2) 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。
- 3) 使用開始後は、遮光して室温保存すること。

#### (5) 使用開始後の使用期限

使用開始後4週間を超えたものは使用しないこと。〔使用時の安定性試験に基づく。〕

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### <ランタス注カート>

#### (1) 投与時

- 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。
- 2) 本剤と A 型専用注射針との接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) 本剤の使用にあたっては、必ず専用のペン型注入器の取扱説明書を読むこと。
- 4) 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果に変化する可能性があるため、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。
- 5) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
- 6) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 7) 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

#### (2) 投与部位

皮下注射は、上腕部、大腿部、腹部、腰部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3cm 離して注射すること。

#### (3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

#### (4) 保存時

- 1) 専用のペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 2) 本剤を専用のペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。
- 3) 使用開始後は、遮光して室温保存すること。

#### (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。〕

### <ランタス注オプチック>

#### (1) 投与時

- 1) 本カートリッジシステム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。ただし、個装箱又は内袋に「JIS T 3226-2A 型」表示のないペンニードルは使用しないこと。〔適合性が認められていない。〕
- 2) 本カートリッジシステムと 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) 本カートリッジシステムの使用にあたっては、必ず専用のペン型注入器の取扱説明書を読むこと。
- 4) 本カートリッジシステムは他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、作用時間や効果に変化する可能性があるため、本カートリッジシステムにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。
- 5) 本カートリッジシステムの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
- 6) 本カートリッジシステムにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 7) 1本のカートリッジシステムを複数の患者に使用しないこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 投与部位

皮下注射は、上腕部、大腿部、腹部、腰部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3cm 離して注射すること。

### (3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

### (4) 保存時

- 1) 専用のペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 2) 本カートリッジシステム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。

### (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。〕

### <ランタス注 100 単位/mL>

#### (1) 投与时

- 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が変わ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。
- 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。

#### (2) 投与部位

皮下注射は、上腕部、大腿部、腹部、腰部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3cm 離して注射すること。

#### (3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

#### (4) 保存時

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、遮光して室温保存すること。

#### (5) 使用開始後の使用期限

使用開始後4週間を超えたものは使用しないこと。〔使用時の安定性試験に基づく。〕

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（以下にランタス®注ソロスター®、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の患者用注意文書を示す。）

大切な注意です。

ランタス®注ソロスター®の取扱説明書も併せて必ずお読みください。

### ランタス®注ソロスター®を注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。

これはあなたの症状に合わせてきめられたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。

◎何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。

◎ランタス注ソロスター以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

#### 1. 指定されたインスリン製剤をお使いください。

また、使い捨て注射針は必ず JIS T 3226-2に準拠した A 型専用注射針を用いて注射してください。

ランタス注ソロスターは1mL あたり100単位のインスリン製剤が3mL 入ったカートリッジ製剤と、使い捨ての出来るインスリンペン型注入器との一体型です。使い捨て注射針を用いて注射します。使い捨て注射針は JIS T 3226-2に準拠した A 型専用注射針を使用してください。本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替えてください。インスリン製剤には効果の現れる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。本剤は血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように製剤的に工夫をしてあり、他のインスリン製剤とは違った特徴を持っています。あなたの症状に最も適した製剤が処方されていますので自分の使っているインスリンの名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。

毎回使用する前に、必ずラベルを見て薬の名前を確認してください。

この薬は透明な液剤であるため、速効型又は超速効型インスリン製剤と間違えないでください。

#### 2. ランタス注ソロスターの保存方法

##### (1) 使用開始前

1) 未使用のランタス注ソロスターは冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば室温に置いておいてもさしつかえありません。

2) 外箱及びペン本体に表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

##### (2) 使用開始後

1) 直射日光の当たるところ、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないでください。

2) キャップをしっかりと閉めて、室温で保存してください。

3) 使用中のランタス注ソロスターは冷蔵庫に入れしないでください。

4) 使用開始後4週間を超えたものは使用しないでください。

#### 3. 正しい注射方法

(1) 注射時刻、注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。

(2) ランタス注ソロスターの使い方については、取扱説明書をよくお読みください。

(3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。

(4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 注射針をつける前には、ランタス注ソロスターのゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いてください。
- (6) 静脈内に注射しないでください。なお、針が血管内に入ったかどうかを確認することはできませんので、下記の4.(3)に示す点を十分に守ってください。

### 4. 低血糖症について

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

#### (1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、目のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかつたり、わからなかつたりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

#### (2) 低血糖症の予防には

- 1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です
- 2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
- 3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。
- 4) ランタス注ソロスターの投与により低血糖症が起こることがあります。ランタス注ソロスターは血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように製剤的に工夫をしてあるため、低血糖症が起こる時間帯は他のインスリン製剤と異なり特定は出来ません。常日頃から低血糖症に対する対応を心がけてください。

#### (3) 低血糖症が起こったら

- 1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3~4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、アカルボース（商品名：グルコバイ等）、ボグリボース（商品名：ベイスン等）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。
  - 2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
  - 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
  - 4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。
- (4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

### 5. その他の注意事項

#### (1) アレルギー症状

ランタス注ソロスターを注射した部分に発疹、はれ、かゆみが現れることがあります。そのときは主治医に連絡してください。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 感染症

不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出ることがあります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。

### (3) 皮下脂肪の変化

ランタス注ソロスターをいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれてきたりすることがあります。主治医の指示通り注射部位を変えてください。

(4) ランタス注ソロスターのインスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられる場合は使用しないでください。

(5) ランタス注ソロスターの液が変色した場合は使用しないでください。

(6) ランタス注ソロスターのインスリンカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混ぜて使用しないでください。

(7) インスリンカートリッジにひびが入っているランタス注ソロスターは使用しないでください。

(8) 1本のランタス注ソロスターを他の人と共用しないでください。

### 大切な注意です。

本剤専用のインスリンペン型注入器(イタンゴ<sup>®</sup>)の  
取扱説明書も併せて必ずお読みください。

### ランタス<sup>®</sup>注カート注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。

◎何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。

◎ランタス注カート以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

1. ランタス注カートは必ず専用のインスリンペン型注入器であるイタンゴを用いて注射してください。また、使い捨て注射針は必ず JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて注射してください。ランタス注カートは 1mL あたり 100 単位のインスリン製剤が 3mL 入ったカートリッジ製剤で、必ず専用のインスリンペン型注入器であるイタンゴと、使い捨て注射針を用いて注射します。使い捨て注射針は必ず JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を使用してください。

本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替えてください。

インスリン製剤には効果の現れる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。本剤は血液中のインスリン濃度を約 24 時間、ほぼ一定に保つように製剤的に工夫をしてあり、他のインスリン製剤とは違った特徴を持っています。あなたの症状に最も適した製剤が処方されていますので自分の使っているインスリンの名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。

毎回使用する前に、必ずラベルを見て薬の名前を確認してください。

この薬は透明な液剤であるため、速効型又は超速効型インスリン製剤と間違えないでください。

### 2. ランタス注カートの保存方法

#### (1) 使用開始前

1) 未使用のランタス注カートは冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば室温に置いておいてもさしつかえありません。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 外箱及びカートリッジに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

### (2) 使用開始後

- 1) 直射日光の当たるところ、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないでください。
- 2) イタンゴのキャップをしっかりと閉め、ケースに入れて室温で保存してください。
- 3) イタンゴの故障の原因になりますので、ランタス注カートを実際に取りつけたまま冷蔵庫に入れしないでください。
- 4) 使用開始後4週間を超えたものは使用しないでください。

### 3. 正しい注射方法

- (1) 注射時刻、注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。
- (2) イタンゴの取扱説明書をよくお読みください。
- (3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。
- (4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。
- (5) 注射針をつける前には、ランタス注カートのゴム栓を消毒用アルコール綿でていねいに拭いてください。
- (6) 一度イタンゴに取りつけたランタス注カートは、はずさずにそのまま使用してください。
- (7) 静脈内に注射しないでください。なお、針が血管内に入ったかどうかを確認することはできませんので、下記の4.(3)に示す点を十分に守ってください。

### 4. 低血糖症について

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

#### (1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、目のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかつたり、わからなかつたりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

#### (2) 低血糖症の予防には

- 1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。
- 2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
- 3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。
- 4) ランタス注カートの投与により低血糖症が起こることがあります。ランタス注カートは血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように製剤的に工夫をしてあるため、低血糖症が起こる時間帯は他のインスリン製剤と異なり特定は出来ません。常日頃から低血糖症に対する対応を心がけてください。

#### (3) 低血糖症が起こったら

- 1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3~4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、アカルボース（商品名：グルコバイ等）、ボグリボース（商品名：ベイスン等）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。
- 2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつでもどこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
- 4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。
- (4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

### 5. その他の注意事項

#### (1) アレルギー症状

ランタス注カートに注射した部分に発疹、はれ、かゆみが見られることがあります。そのときは主治医に連絡してください。

#### (2) 感染症

不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出ることがあります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。

#### (3) 皮下脂肪の変化

ランタス注カートをいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれてきたりすることがあります。主治医の指示通り注射部位を変えてください。

(4) ランタス注カートの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられる場合は使用しないでください。

(5) ランタス注カートの液が変色した場合は使用しないでください。

(6) ランタス注カートにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混ぜて使用しないでください。

(7) ランタス注カートにひびが入っている場合は使用しないでください。

(8) 1本のランタス注カートを他の人と共用しないでください。

**大切な注意です。**

**本剤専用のインスリンペン型注入器(オプチクリック®)の  
取扱説明書も併せて必ずお読みください。**

**ランタス®注オプチクリック®を注射される方へ**

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。

◎何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。

◎ランタス注オプチクリック以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

1. ランタス注オプチクリックは必ず専用のインスリンペン型注入器であるオプチクリックを用いて注射してください。また、使い捨て注射針は必ず JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて注射してください。

ランタス注オプチクリックは1mL あたり100単位のインスリン製剤が3mL 入ったカートリッジシステム製剤で、必ず専用のインスリンペン型注入器であるオプチクリックと、使い捨て注射針を用いて注射します。使い捨て注射針は必ず JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を使用してください。ただし、内袋に「JIS T 3226-2A 型」表示のないペンニードルとは適合性が認められなかったため、オプチクリックと組み合わせて使用しないでください。

本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替えてください。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

インスリン製剤には効果の現れる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。本剤は血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように製剤的に工夫をしてあり、他のインスリン製剤とは違った特徴を持っています。あなたの症状に最も適した製剤が処方されていますので自分の使っているインスリンの名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。

毎回使用する前に、必ずラベルを見て薬の名前を確認してください。

この薬は透明な液剤であるため、速効型又は超速効型インスリン製剤と間違えないでください。

### 2. ランタス注オペチクリックの保存方法

#### (1) 使用開始前

- 1) 未使用のランタス注オペチクリックは冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば室温に置いておいてもさしつかえありません。
- 2) 外箱及びカートリッジシステムに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

#### (2) 使用開始後

- 1) 直射日光の当たるところ、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないでください。
- 2) オペチクリックのキャップをしっかりと閉め、ケースに入れて室温で保存してください。
- 3) オペチクリックの故障の原因になりますので、ランタス注オペチクリックをオペチクリックに取りつけたまま冷蔵庫に入れしないでください。
- 4) 使用開始後4週間を超えたものは使用しないでください。

### 3. 正しい注射方法

- (1) 注射時刻、注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。
- (2) オペチクリックの取扱説明書をよくお読みください。
- (3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。
- (4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。
- (5) 注射針をつける前には、ランタス注オペチクリックのゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いてください。
- (6) 一度オペチクリックに取りつけたランタス注オペチクリックは、はずさずにそのまま使用してください。
- (7) 静脈内に注射しないでください。なお、針が血管内に入ったかどうかを確認することはできませんので、下記の4.(3)に示す点を十分に守ってください。

### 4. 低血糖症について

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

#### (1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、眼のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかつたり、わからなかつたりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

#### (2) 低血糖症の予防には

- 1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
- 3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。
- 4) ランタス注オプチックの投与により低血糖症が起こることがあります。ランタス注オプチックは血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように製剤的に工夫をしているため、低血糖症が起こる時間帯は他のインスリン製剤と異なり特定は出来ません。常日頃から低血糖症に対する対応を心がけてください。

### (3) 低血糖症が起こったら

- 1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3～4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、アカルボース（商品名：グルコバイ等）、ボグリボース（商品名：ベイスン等）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。
  - 2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
  - 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
  - 4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。
- (4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

## 5. その他の注意事項

### (1) アレルギー症状

ランタス注オプチックを注射した部分に発疹、はれ、かゆみが現れることがあります。そのときは主治医に連絡してください。

### (2) 感染症

不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出ることがあります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。

### (3) 皮下脂肪の変化

ランタス注オプチックをいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれてきたりすることがあります。主治医の指示通り注射部位を変えてください。

(4) ランタス注オプチックの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられる場合は使用しないでください。

(5) ランタス注オプチックの液が変色した場合は使用しないでください。

(6) ランタス注オプチックにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混ぜて使用しないでください。

(7) ランタス注オプチックにひびが入っている場合は使用しないでください。

(8) 1本のランタス注オプチックを他の人と共用しないでください。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

大切な注意です。必ずお読みください。

ランタス<sup>®</sup>注 100 単位/mL を注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。

◎何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。

◎ランタス注100単位/mL以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

1. ランタス注100単位/mL は1mLあたり100単位のインスリン製剤が10mL 入ったバイアル製剤です。インスリン製剤には効果の現れる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。本剤は血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように製剤的に工夫をしてあり、他のインスリン製剤とは違った特徴を持っています。あなたの症状に最も適した製剤が処方されていますので自分の使っているインスリンの名前と自分に必要な量は何単位で何 mL であるとはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。毎回使用する前に、必ずラベルを見て薬の名前を確認してください。この薬は透明な液剤であるため、速効型又は超速効型インスリン製剤と間違えないでください。

### 2. ランタス注100単位/mL の保存方法

- (1) 冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には入れないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば室温に置いておいてもさしつかえありません。
- (2) 直射日光の当たるところ、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないでください。
- (3) 外箱及びバイアルに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
- (4) 使用開始後4週間を超えたものは使用しないでください。

### 3. 指定された注射器をお使いください。

注射器も、いろいろな種類のもので市販されています。主治医から指定された注射器を使用してください。勝手に変更すると危険です。

### 4. 正しい注射方法

- (1) 注射時刻、注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。
- (2) 注射する前には手指を石けんでよく洗い、使用前にランタス注100単位/mL のゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いてください。
- (3) 静脈内に注射しないでください。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。

### 5. 低血糖症について

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

#### (1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、目のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こった

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかつたり、わからなかつたりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

### (2) 低血糖症の予防には

- 1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。
- 2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
- 3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。
- 4) ランタス注100単位/mLの投与により低血糖症が起こることがあります。ランタス注100単位/mLは血液中のインスリン濃度を約24時間、ほぼ一定に保つように製剤的に工夫をしてあるため、低血糖症が起こる時間帯は他のインスリン製剤と異なり特定は出来ません。常日頃から低血糖症に対する対応を心がけてください。

### (3) 低血糖症が起こったら

- 1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3～4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、アカルボース（商品名：グルコバイ等）、ボグリボース（商品名：ベイスン等）、ミグリトール（商品名：セイブル）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせるので、必ずブドウ糖をとってください。
  - 2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
  - 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
  - 4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。
- (4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

## 6. その他の注意事項

### (1) アレルギー症状

ランタス注100単位/mLを注射した部分に発疹、はれ、かゆみが現れることがあります。そのときは主治医に連絡してください。

### (2) 感染症

不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出ることがあります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。

### (3) 皮下脂肪の変化

ランタス注100単位/mLをいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれてきたりすることがあります。主治医の指示通り注射部位を変えてください。

- (4) ランタス注100単位/mL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場合は使用しないでください。
- (5) ランタス注100単位/mLの液が変色した場合は使用しないでください。
- (6) ランタス注100単位/mLにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混ぜて使用しないでください。
- (7) ランタス注100単位/mLは澄明な注射液で、懸濁注射液ではありません。使用前にバイアルを振る必要はありません。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 15. 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、低血糖が起こりやすいとの報告がある<sup>6)</sup>。
- (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。

#### <解説>

- (1) 平成8年2月21日付の厚生省薬務局安全課事務連絡及び既存のインスリン製剤の添付文書に従い設定した。

インスリンあるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者でアンジオテンシン変換酵素阻害剤を服用している症例では低血糖で入院する率が高かったとの報告がある<sup>6)</sup>。

- (2) ピオグリタゾンの添付文書において、インスリン製剤とピオグリタゾンを併用した場合に浮腫の発現が多いと報告されている。また、2011年1月に欧州においてピオグリタゾンとインスリン製剤を併用する場合に、心不全、体重増加、浮腫の徴候・症状がないか観察を行う旨をインスリン製剤の添付文書等に追記し注意喚起を行うことが勧告された。国内においてもインスリン製剤に共通してピオグリタゾンとインスリンの併用時における注意喚起として追記した。

### 16. その他

特になし

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸及び循環器系、並びに水及び電解質代謝に及ぼす影響について検討した結果、一般症状、心血管系及び尿排泄に変化がみられたが、これらの原因はインスリン グラルギン投与による低血糖に起因しているものと考えられる。

##### ①一般症状及び行動に及ぼす影響（マウス）\*22)

3～30単位/kg のインスリン グラルギンをマウスに皮下投与したとき、鎮静、呼吸抑制、伏臥姿勢などの症状が認められ、30単位/kg 投与群では更に6例中1例に強い呼吸抑制を伴って死亡がみられた。これら一般症状は、インスリン グラルギンの血糖降下作用による二次的な作用と推察された。

##### ②中枢神経系に及ぼす影響（マウス）\*23)

0.3～3単位/kg のインスリン グラルギンをマウスに皮下投与したときのペントバルビタール睡眠時間が、0.3及び1単位/kg 投与群で短縮したが、3単位/kg 投与群では睡眠時間の短縮はみられず、投与用量との関連性がなかったことから影響ないものと判断した。

また、0.3～3単位/kg のインスリン グラルギンをマウスに皮下投与したときのエチルアルコール睡眠時間が、3単位/kg 投与群で短縮したが、睡眠時間の延長はみられなかった。

##### ③自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響（in vitro）\*24)

回腸、輸精管あるいは気管の摘出臓器にインスリン グラルギンを曝露させたとき、ヒスタミン作用に対して摘出回腸でのみ拮抗したが、カルバコール、アンギオテンシン及びアドレナリン作用に対してはいずれの臓器も特異的な作用は認められなかった。

##### ④呼吸及び循環器系に及ぼす影響（モルモット、ラット、イヌ）\*25)

0.3～3単位/kg のインスリン グラルギンを麻酔モルモットに静脈内投与したとき、呼吸に対しては特に影響を及ぼさなかった。また3～30単位/kg のインスリン グラルギンを麻酔ラットに皮下投与したとき、投与後30～60分以降の血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）はほぼ用量に依存して下降した。このとき、心拍数に影響は認められなかった。0.3～3単位/kg のインスリン グラルギンを麻酔イヌに静脈内投与したとき、血糖値の低下に伴って、末梢血管抵抗の減少、血圧（収縮期血圧・拡張期血圧・平均血圧）の低下、更に心拍数、心収縮力（dp/dt max）及び拍出量の増加をもたらした。

これら循環器系の異常は低血糖に起因しているものと考えられた。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### ⑤水及び電解質代謝に及ぼす影響（ラット）\*26)

1～10単位/kg のインスリン グラルギンをラットに皮下投与したとき、10単位/kg 投与時に尿 Na<sup>+</sup>及び Cl<sup>-</sup>の排泄増加、尿浸透圧及び Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比の増大をもたらした。

これは低血糖に起因した変化と考えられる。

### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-1. 単回投与毒性試験成績

動物種	投与経路	性 投与量 (単位/kg)	死亡数	成績
マウス	皮下	♂♀ 1000	♂0/2 ♀0/2	異常所見なし 概略致死量：>1000 単位/kg
		♂♀ 1000	♂1/2 ♀1/2	呼吸不整、異常呼吸音、一過性の体重減少 概略致死量：1000 単位/kg
ラット	皮下	♂♀ 1000	♂1/2 ♀1/2	腹臥、振戦、流涙 概略致死量：1000 単位/kg
		♂♀ 1000	♂0/2 ♀0/2	異常所見なし 概略致死量：>1000 単位/kg
		♂♀ 1000	♂0/2 ♀0/2	歩行失調 概略致死量：>1000 単位/kg
		♂♀ 500、1000	♂0/5 ♀0/5	軟便（1000 単位/kg）、一過性の体重増加（投与後 1 日目）、一過性の摂餌量増加（投与後 1 日目）及び一過性の摂餌量減少（投与後 2～3 日目） 概略致死量：>1000 単位/kg
イヌ	皮下	♂ 10、20	10：2/2 20：2/2	全例死亡（投与翌日）、自発運動減少、投与前の血糖値の 1/3 まで低下（投与後 3～8 時間）、低血糖による二次的変化 概略致死量：<10 単位/kg

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験

表Ⅷ-2. 反復投与毒性試験成績

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (単位/kg/日)	成績
マウス	皮下 3 ヶ月	5、10、20	投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数の減少 無毒性量：5 単位/kg/日
ラット	皮下 1 ヶ月	100/50	プロラクチン及び成長ホルモンに影響なし 投与部位に巨核細胞出現、β細胞内顆粒数の減少
ラット	皮下 3 ヶ月	4、12.5、40	投与部位に炎症性細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少 脳に神経細胞壊死及び梗塞形成 無毒性量：4 単位/kg/日
ラット	皮下 6 ヶ月	2、6.3、20	投与部位に炎症性細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少 脳神経細胞壊死、大脳皮質の海綿状変化 無毒性量：2 単位/kg/日
ラット	皮下 12 ヶ月	40/20	体重増加の亢進 投与部位に円形細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少
イヌ	皮下 3 ヶ月	1、5	アルカリフォスファターゼの高値、投与部位に円形細胞あるいは顆粒球浸潤 無毒性量：1 単位/kg/日
イヌ	皮下 6 ヶ月	1、3	投与部位に炎症性細胞浸潤、β細胞内顆粒数の減少、大脳皮質の海綿状変化 無毒性量：1 単位/kg/日未満

インスリン グラルギンをマウス、ラットあるいはイヌに1ヵ月から12ヵ月間反復皮下投与したときの毒性発現について検討した。動物種及び投与期間のいずれにおいても、膵臓のβ細胞内顆粒数の減少が認められ、また、ラットの3及び6ヵ月間、並びにイヌの6ヵ月間反復皮下投与毒性試験において、脳に神経細胞壊死あるいは海綿状変化が認められた。これらの変化は、インスリン グラルギン投与による低血糖に起因したものと考えられた。これらの所見以外に、溶媒に起因した投与部位の炎症性反応あるいは円形細胞の浸潤などが認められた。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>8)</sup>

表Ⅷ-3. 生殖・発生毒性試験成績

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (単位/kg)	成績
ラット	皮下 雄：交配前4週間～ 交配期間中 雌：交配前2週間～ 出産21日目	1、3、10	痂皮、低血糖、死亡 無毒性量：（雄親動物）10単位/kg、 （雌親動物）3単位/kg （次世代児）10単位/kg
	皮下 妊娠7～18日目	2、6.3、20	異常所見なし 無毒性量：（母動物）20単位/kg （胎児）20単位/kg
ウサギ	皮下 妊娠6～18日目	0.5、1.0、2.0	死亡、流産、胎児奇形（脳室拡張） 無毒性量：（母動物）0.5単位/kg （胎児）0.5単位/kg

雌雄のラットにインスリン グラルギンを投与した単一試験計画法において、雌雄ともに低血糖がみられ、10単位/kg 投与群の母動物に低血糖による死亡が認められた。しかしながら、親動物の生殖能、次世代の発育、行動及び生殖能に影響は認められなかった。また雄親ラットの精子運動能にも影響はみられなかった。

ラット胎児の器官形成期にインスリン グラルギンを投与したとき、一過性の低血糖がみられたが、母動物の妊娠状態、胎児の発育に影響は認められず、また奇形もみられなかった。ウサギ胎児の器官形成期にインスリン グラルギンを投与したとき、低血糖に起因した所見（低血糖症状、流産増加、奇形）が母動物及び胎児に認められた。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 局所刺激性試験

ウサギを用いて、皮下、筋肉内、静脈内及び静脈周囲投与による局所刺激性を検討した結果、皮下、静脈内及び静脈周囲投与による局所刺激性は認められず、筋肉内投与時のみに軽度な刺激性が認められた。

#### 2) 抗原性試験

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー反応試験において、インスリン グラルギン、プレ-グラルギン、21A-Gly-ヒトインスリン及び21A-Gly-des-30<sup>B</sup>-Thr-ヒトインスリン投与群では、いずれも陽性を示した。しかしながら、インスリン グラルギンと大腸菌由来たん白質（MCP）との交叉性は認められなかった。

マウスラットの系を用いた受身皮膚アナフィラキシー反応試験は陰性であった。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### 3) 免疫原性試験

ブタ、ウサギ及びモルモットを用いて、インスリン グラルギンに対する抗体産生を検討した結果、インスリン グラルギンの免疫原性はヒトインスリンと同等もしくはそれより弱いことが示唆された。

### 4) 発熱性試験

ウサギを用いて、インスリン グラルギン製剤の50及び100単位/kg を静脈内投与し、発熱性物質の有無を検討した結果、発熱性は認められなかった。

### 5) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来細胞 V79を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験 (*in vitro*)、チャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験 (*in vivo*) を実施した結果、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

### 6) がん原性試験<sup>9)</sup>

マウス及びラットに、生理食塩液 (pH7.0)、溶媒 (pH4.0)、インスリン グラルギン (pH4.0) 2、5、12.5単位/kg、HOE36H (NPH ヒトインスリン、pH7.3) を24ヵ月間皮下投与し、発がん性の有無について検討した。マウスにおいて、インスリン グラルギン投与群で投与部位での悪性線維性組織球腫 (MFH) 及び肝細胞腺腫の発生頻度が高値であったが、用量に依存した変化ではなかったこと、雄のみに認められたこと、また溶媒投与群にも発生していたことから、インスリン グラルギンによる影響とは考えられなかった。一方、ラットにおいて、溶媒、インスリン グラルギン及び NPH ヒトインスリン投与群の生存率が雄で低下した。投与部位の MFH が、インスリン グラルギン投与群の雄に高頻度でみられたが、溶媒投与群にも高頻度に発生していた。これらのことから、マウス及びラットにみられた MFH の発生原因は、pH の低い溶媒を長期間にわたりほぼ同一部位に皮下投与したことによるものと考えられた。MFH 以外には、腫瘍発現頻度の増加はみられなかった。

以上のことから、インスリン グラルギンはがん原性を有する可能性は少ないと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

<原薬>

劇薬

<製剤>

劇薬

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

<ランタス注ソロスター、ランタス注カート、ランタス注オプチクリック>

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

<ランタス注100単位/mL>

有効期間：2年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

特になし

#### (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

〔「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」42～44頁参照〕

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ランタス注ソロスター：300単位/3mL×2本

ランタス注カート：300単位/3mL×2本

ランタス注オプチクリック：300単位/3mL×2本

ランタス注100単位/mL：1000単位/10mL×1バイアル

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 7. 容器の材質

<ランタス注ソロスター>

カートリッジ容器：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソプレンゴム

キャップ：アルミニウム

注入器部分：ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、  
ポリブチレンテレフタレート、ステンレス鋼

ラベル：ポリプロピレン

袋：ポリエチレン、ポリプロピレン

<ランタス注カート>

カートリッジ容器：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソプレンゴム

キャップ：アルミニウム

ラベル：ポリエチレンテレフタレート

ブリスター底材：ポリエチレンテレフタレート

ブリスター蓋材：アルミニウム

<ランタス注オブチクリック>

カートリッジ容器：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソプレンゴム

アルミキャップ：アルミニウム

カートリッジホルダー：ポリエステル

コネクター：ポリオキシメチレン

スレッドナット：ポリオキシメチレン

スレッドロッド：ポリアミド

ラベル：ポリエチレンテレフタレート

ブリスター底材：ポリエチレンテレフタレート

ブリスター蓋材：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン

<ランタス注100単位/mL>

瓶：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソプレンゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

ラベル：紙

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：ランタス注ソロスター、ランタス注カート、ランタス注オブチクリック、  
ランタス注100単位/mL

同効薬：各種インスリン製剤

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 9. 国際誕生年月日

2000年4月21日（米国承認日）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

<ランタス注ソロスター>

承認年月日：2008年（平成20年）1月30日

承認番号：ランタス注ソロスター：22000AMX00029000

<参考>

医療機器部分の承認番号：21900BZX00812

<ランタス注カート>

承認年月日：2008年（平成20年）9月25日

承認番号：22000AMX02121000

<参考：旧販売名>

ランタス注カート300：承認年月日：2003年（平成15年）10月16日

承認番号：21500AMY00131000

<ランタス注オプチック>

承認年月日：2008年（平成20年）9月25日

承認番号：22000AMX02120000

<参考：旧販売名>

ランタス注オプチック300：承認年月日：2004年（平成16年）9月15日

承認番号：21600AMY00123000

<ランタス注100単位/mL>

承認年月日：2008年（平成20年）9月25日

承認番号：22000AMX02119000

<参考：旧販売名>

ランタス注バイアル1000：承認年月日：2006年（平成18年）7月21日

承認番号：21800AMY10103000

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 11. 薬価基準収載年月日

<ランタス注ソロスター>

2008年（平成20年）6月20日

<ランタス注カート>

2008年（平成20年）12月19日

<参考：旧販売名>

ランタス注カート300：2003年（平成15年）12月12日

<ランタス注オブチクリック>

2008年（平成20年）12月19日

<参考：旧販売名>

ランタス注オブチクリック300：2004年（平成16年）12月15日

<ランタス注100単位/mL>

2008年（平成20年）12月19日

<参考：旧販売名>

ランタス注バイアル1000：2006年（平成18年）12月8日

### 12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14. 再審査期間

ランタス注ソロスター：2008年 1月30日～2011年10月15日

ランタス注カート：2003年10月16日～2011年10月15日

ランタス注オブチクリック：2004年 9月15日～2011年10月15日

ランタス注100単位/mL：2006年 7月21日～2011年10月15日

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## X. 管理的事項に関する項目

### 16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ランタス注ソロスター	118345001	2492416G2024	620007536
ランタス注カート	115696601	2492416A1033	620008943
ランタス注オプチック	116599901	2492416A2030	620008942
ランタス注100単位/mL	117710701	2492416A3036	620008945

### 17. 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 河盛隆造 他 : 臨床医薬 **19**(5) : 423-444, 2003 [LTS0001]
- 2) 河盛隆造 他 : 臨床医薬 **19**(5) : 445-464, 2003 [LTS0002]
- 3) Schober E., et al. : J. Pediatr. Endocrinol. Metab. **15**(4) : 369-376, 2002 [LTS0009]
- 4) 河盛隆造 他 : 臨床医薬 **19**(5) : 465-481, 2003 [LTS0003]
- 5) Heise T., et al. : Diabet. Med. **19**(6) : 490-495, 2002 [LTS0014]
- 6) Herings R. M. C., et al. : Lancet **345**(8959) : 1195-1198, 1995 [LTS0039]
- 7) Owens D., et al. : Diabetes Care **23**(6) : 813-819, 2000 [LTS0013]
- 8) Hofmann T., et al. : Int. J. Toxicol. **21**(3) : 181-189, 2002 [LTS0037]
- 9) Stammberger I., et al. : Int. J. Toxicol. **21**(3) : 171-179, 2002 [LTS0038]

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2008年3月現在、ランタス注は下記の国を含む90ヵ国以上で発売されている。

#### 米国の添付文書（2010年4月）抄訳

販売名	Lantus
承認年月日	2000年4月
効能・効果	1型糖尿病の成人及び小児患者あるいは2型糖尿病の成人患者における血糖コントロールの改善
用法・用量	1日のうちのいずれの時刻に投与しても良いが、毎日一定の時刻に1日1回皮下投与する。 ランタス治療の開始：1型糖尿病患者では1日総インスリン必要量の約1/3から投与を開始する。インスリン未経験の2型糖尿病患者では用量10単位（もしくは0.2U/kg）1日1回投与で開始する。 ランタス治療への切り換え：1日1回の NPH からランタスに切り換える際は初期用量は変更しないが、1日2回の NPH からランタスへ変更する際は、初期用量を NPH の総投与量の80%にする。

#### 欧州の添付文書（2012年4月）抄訳

販売名	Lantus
承認年月日	2000年6月
効能・効果	インスリン療法が適応となる成人、青少年及び6歳以上の小児における糖尿病治療
用法・用量	1日1回いずれの時刻でも良いが毎日一定の時刻に投与する。用量及び投与時期は個々の患者について調整する。2型糖尿病の患者では経口糖尿病薬と併用してもよい。 基礎インスリン療法を1日2回の NPH インスリンから1日1回のランタスに切り換える場合、最初の何週間かは基礎インスリンの1日量を20～30%減量する。

#### 本邦における効能・効果、用法・用量

効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法・用量	<p>&lt;ランタス注ソロスター、ランタス注100単位/mL&gt;</p> <p>通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。</p> <p>ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。</p> <p>&lt;ランタス注カート、ランタス注オプチック&gt;</p> <p>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。</p> <p>ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。</p>

## XII. 参考資料

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

FDA: Pregnancy Category	C（2010年4月米国添付文書）
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3（2010年8月オーストラリア添付文書）

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C : Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類：（The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）

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

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

#### 【使用上の注意】 抜粋

##### 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。

## XII. 参考資料

### (2) 小児等への投与に関する情報

米国、欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国の添付文書 (2010年4月)	<p><b>Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of subcutaneous injections of LANTUS have been established in pediatric patients (age 6 to 15 years) with type 1 diabetes. LANTUS has not been studied in pediatric patients younger than 6 years of age with type 1 diabetes.</p> <p>LANTUS has not been studied in pediatric patients with type 2 diabetes.</p> <p>Based on the results of a study in pediatric patients, the dose recommendation when switching to LANTUS is the same as that described for adults. As in adults, the dosage of LANTUS must be individualized in pediatric patients based on metabolic needs and frequent monitoring of blood glucose.</p>
欧州の添付文書 (2012年4月)	<p><b>Paediatric population</b></p> <p>Safety and efficacy of Lantus have been established in adolescents and children of 6 years and above.</p> <p>In children, efficacy and safety of Lantus have only been demonstrated when given in the evening.</p> <p>Due to limited experience on the efficacy and safety of Lantus in children below the age of 6 years, Lantus should only be used in this age group under careful medical supervision.</p>

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】 抜粋**

**小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立していない。〔国内では使用経験がない。「V. 3 - (2) 臨床効果の項4)」参照]

## XII. 備 考

### その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- \* 1) 井出洋一：インスリン依存型糖尿病(IDDM)患者に対する 1 日 4 回頻回(中間型ヒトインスリン製剤 1 日 1 回就寝前と速効型ヒトインスリン製剤 1 日 3 回毎食前)注射法におけるヒトインスリンアナログ HOE901(Insulin glargine)注射剤の有効性と安全性の検討(3101 試験)
- \* 2) 大河内悦子：インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者に対する経口血糖降下剤併用時のヒトインスリンアナログ HOE901 (Insulin glargine)注射剤の有効性と安全性の検討(3102 試験)
- \* 3) 海外 1 型糖尿病患者における前治療 1 日 2 回 NPH 投与群からの切替え投与量
- \* 4) Wernicke-Panten K.：小児 1 型糖尿病患者を対象とした HOE901 と NPH を比較する 28 週間、多施設共同、無作為化割付け、非盲検臨床試験(3003 試験)
- \* 5) 鈴木比紅江：健康成人男子における HOE901 単回皮下投与時の安全性及び薬理作用の検討(1101 試験)
- \* 6) Shukla U.：1 型糖尿病被験者における HOE901 反復投与時の薬物動態(1020 試験)
- \* 7) Rosenkranz B.：健康日本人被験者における二重盲検、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験によるオイグリセミックグルコースクランプ法を用いた HOE901 及び NPH ヒトインスリン 0.4 単位/kg 皮下投与時の経時的作用プロファイルの比較検討(1019 試験)
- \* 8) Sha X.：オイグリセミックグルコースクランプ法を用いて健康被験者を対象とした血糖降下作用に関する速効型ヒトインスリン持続静脈内投与に対する HOE901[30]の等モル力価の検討(1008 試験)
- \* 9) Sha X.：オイグリセミックグルコースクランプ法を用いた 1 型糖尿病患者における HOE901 と NPH ヒトインスリンの経時的作用プロファイルの比較(1015 試験)
- \* 10) Geisen K.：絶食イヌ皮下投与時における HOE901 の作用持続性について
- \* 11) Henry R. R.：ヒト培養骨格筋細胞におけるヒトインスリン、HOE901 及び IGF-1 の比較
- \* 12) Kuerzel G. U.：<sup>125</sup>I-HOE901 及び <sup>125</sup>I-ヒトインスリンのヒト血漿蛋白結合試験
- \* 13) Tinberger J.：腹部、大腿部及び上腕部に <sup>125</sup>I 標識 HOE901[30]を皮下投与したときの吸収速度の比較(1010 試験)
- \* 14) Hammerl R.：妊娠 18 日目のラットに <sup>125</sup>I-HOE901 を約 1.5mg/kg 単回皮下投与後の組織内分布試験
- \* 15) 高力 豊：<sup>125</sup>I-HOE901 の薬物動態試験ーラットにおける単回皮下投与後の乳汁中移行ー
- \* 16) Maas J.：雄性ラットに <sup>125</sup>I-HOE901 を約 1.5mg/kg 単回静脈内又は皮下投与後のラジオルミノグラフを用いた分布試験
- \* 17) Kuerzel G. U.：健康成人男子に HOE901 を 0.6IU/kg 皮下投与後の血漿中及び投与部位での代謝パターン
- \* 18) Herling A. W.：絶食雄ウィスターラットの血糖値に対する HOE901 とその代謝産物 M1 及び M2 の薬力学効果
- \* 19) Kuerzel G. U.：雄性ラットに HOE901 を約 2mg/kg 単回皮下投与後の薬物動態及び代謝
- \* 20) Kuerzel G. U.：雄イヌに HOE901 を約 50  $\mu$ /kg 単回皮下投与後の薬物動態及び代謝

## XII. 備 考

---

- \*21) Krone V. : 雄性ラットに  $^{125}\text{I}$ -HOE901 を約 1.5mg/kg 単回皮下投与後の胆汁排泄
- \*22) Hock F. J. : HOE901 をマウスに皮下投与したときの一般行動
- \*23) Hock F. J. : HOE901 をマウスに皮下投与したときのペントバルビタール睡眠への影響  
: HOE901 をマウスに皮下投与したときのエタノール睡眠への影響
- \*24) Hock F. J. : HOE901 のモルモット摘出回腸への影響  
: HOE901 のラット摘出輸精管への影響  
: HOE901 のモルモット摘出気管への影響
- \*25) Gueniau C. : HOE901 を麻酔下のモルモットに静脈内投与したときの呼吸系への影響  
Hock F. J. : HOE901 を麻酔下のラットに皮下投与したときの血圧への影響  
: HOE901 を麻酔下のイヌに静脈内投与したときの心血管系への影響
- \*26) Hropot M. : HOE901 をラットに皮下投与したときの尿への影響

