

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

インスリン デグルデク/インスリン アスパルト配合 溶解インスリンアナログ注射液
インスリン デグルデク(遺伝子組換え)/インスリン アスパルト(遺伝子組換え)

ライゾデグ® 配合注 フレックスタッチ®

Ryzodeg® combination Injection FlexTouch®

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1筒中インスリン デグルデク(遺伝子組換え)/日局 インスリン アスパルト(遺伝子組換え)300単位(3mL)
一般名	和名: インスリン デグルデク(遺伝子組換え)(JAN) : インスリン アスパルト(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Insulin Degludec (Genetical Recombination) (JAN) : Insulin Aspart (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2012年12月25日 薬価基準収載年月日: 2015年11月26日 販売開始年月日: 2015年12月1日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp/

本IFは2023年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	31
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	31
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	36
1. 販売名	3	8. 副作用	43
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	46
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	47
5. 化学名（命名法）又は本質	4	12. その他の注意	48
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	49
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	49
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	53
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	53
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	53
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	53
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	53
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	53
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	53
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	53
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	54
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	54
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	54
9. 溶出性	9	11. 再審査期間	54
10. 容器・包装	9	12. 投薬期間制限に関する情報	54
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	54
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	54
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	55
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	55
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	56
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	57
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	57
5. 臨床成績	12	2. 海外における臨床支援情報	60
VI. 薬効薬理に関する項目	19	XIII. 備考	65
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	65
2. 薬理作用	19	2. その他の関連資料	65
VII. 薬物動態に関する項目	23		
1. 血中濃度の推移	23		
2. 薬物速度論的パラメータ	25		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	25		
4. 吸収	26		
5. 分布	27		
6. 代謝	28		
7. 排泄	28		
8. トランスポーターに関する情報	29		
9. 透析等による除去率	29		
10. 特定の背景を有する患者	29		
11. その他	30		

略 語 表

略 語	略 語 内 容
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
CYP	Cytochrome P450 (チトクロム P450)
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
FPG	空腹時血糖値
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Glycated haemoglobin A1c (ヘモグロビン A1c)
JAN	日本における医薬品の一般的名称
MAO	モノアミン酸化酵素
RMP	医薬品リスク管理計画

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ライズデグ配合注フレックスタッチ (以下、本剤) はデンマークのノボルディスク社で開発された持効型インスリンアナログであるインスリン デグルデク (遺伝子組換え) と超速効型インスリンアナログであるインスリン アスパルト (遺伝子組換え) が 7:3 のモル比で配合された注射剤である。本邦では、2012 年 3 月に承認申請を行い、2012 年 12 月に承認された。

有効成分の一つであるインスリン デグルデク (遺伝子組換え) については、2012 年 9 月に本邦で承認されている。

持効性を示す機序は、投与後、皮下組織において可溶性で安定な 6 量体が多数連なった構造 (マルチヘキサマー) を形成して一時的に留まり、その後モノマーへと徐々に解離するため、投与部位から緩徐にかつ持続的に血中に吸収されることによる。また、皮下注射部位及び血中で脂肪酸側鎖を介してアルブミンと結合することも持効性に寄与している。

もう一つの有効成分であるインスリン アスパルト (遺伝子組換え) については、2001 年 10 月に本邦で承認されている。2017 年 12 月、「インスリン アスパルト (遺伝子組換え)」原薬が第十七改正日本薬局方第一追補に記載されている。

速効性を示す機序は、2 量体形成を阻害する性質を有することにより、投与後、皮下組織においてヘキサマーからモノマーへと解離して速やかに血中に移行することによる。

本剤は、2020 年 9 月 27 日に再審査期間を終了し、2022 年 6 月 8 日に「カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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。)」との再審査結果が公示された。

2. 製品の治療学的特性

- ・持効型溶解インスリンのインスリン デグルデク (70%) と超速効型インスリンのインスリン アスパルト (30%) を 1 回の注射で投与できる。
- ・明確なピークを示すインスリン アスパルトと平坦で安定した作用を示すインスリン デグルデクの特徴を併せ持つ製剤である。
(「V. 5. (2). 3) 日本人 1 型糖尿病患者における本剤単回投与後の薬力学的プロファイル (NN5401-1983)」の項参照)
- ・1日1回または1日2回投与を選択できる製剤である。(「V.5.(1) 用法及び用量の解説」の項参照)
- ・Treat to Target 試験において、本剤は低血糖および夜間低血糖の発現頻度を高めずに、対照薬と同程度の HbA1c 低下を示した。(「V. 5. (4). 1) 有効性検証試験」の項参照)
- ・重大な副作用として低血糖、アナフィラキシーショックがあらわれることがある (いずれも頻度不明)。その他の副作用は頭痛、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、注射部位反応 (疼痛、そう痒、硬結等) (以上いずれも 0.5~5%未満)、アレルギー、じん麻疹、そう痒感、血圧低下、発疹、肝機能異常 (AST、ALT の上昇等)、嘔吐、嘔気、腰痛、食欲不振、めまい、治療後神経障害 (主に有痛性)、屈折異常、白内障、リポジストリフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、皮膚アミロイドーシス、呼吸困難、血小板減少、発熱、浮腫、倦怠感、多汗、振戦、空腹感、体重増加、血中ケトン体増加、抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良 (以上いずれも頻度不明) である。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- ・懸濁不要で、基礎と追加の 2 種類のインスリンを 1 本のペン型注入器で投与できる (「IV. 1. 剤型及び 2. 製剤の組成」の項参照)。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ライゾデグ®配合注 フレックスタッチ®

(2) 洋名

Ryzodeg® combination Injection FlexTouch®

(3) 名称の由来

なし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

インスリン デグルデク(遺伝子組換え)(JAN)

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Insulin Degludec (Genetical Recombination)(JAN)

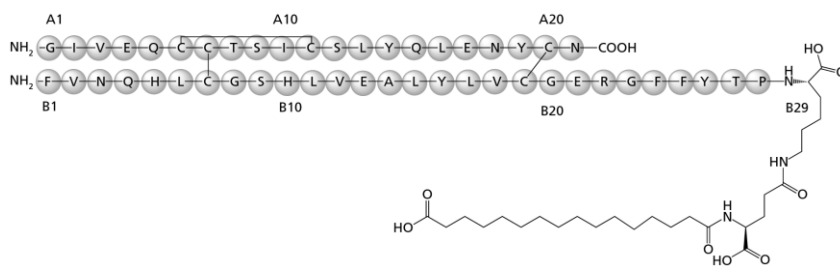
Insulin Aspart (Genetical Recombination)(JAN)

(3) ステム

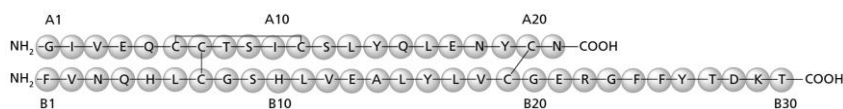
該当しない

3. 構造式又は示性式

インスリン デグルデク



インスリン アスパルト



4. 分子式及び分子量

インスリン デグルデク

分子式: $C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$
分子量: 6,103.97

インスリン アスパルト

分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$
分子量: 5,825.54

5. 化学名(命名法)又は本質

インスリン デグルデク

本 質: インスリン デグルデクは、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、ヒトインスリン B 鎖 30 番目のトレオニン残基が欠損し、グルタミン酸を介して B 鎖 29 位のリジン残基の ϵ -アミノ基がヘキサデカン二酸でアシル化されている。インスリン デグルデクは、21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 29 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成される修飾ペプチドである。

インスリン アスパルト

本 質: ヒトインスリン誘導体の前駆体の化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で産生されるヒトインスリン誘導体の前駆体から得られる B 鎖 28 位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したヒトインスリン誘導体で、51 個のアミノ酸残基 ($C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$; 分子量: 5825.54) からなるポリペプチドである。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号: NN5401

IDegAsp

インスリン デグルデク治験成分記号: NN1250

インスリン アスパルト治験成分記号: NN-X14、NN2000-X14

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

インスリン デグルデク: 白色の粉末である。

インスリン アスパルト: 白色の粉末である。

(2) 溶解性

インスリン デグルデク: メタノールに溶けにくく、エタノールにほとんど溶けない。

インスリン アスパルト: 水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

インスリン デグルデク、インスリン アスパルト: 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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

インスリン デグルデク

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	(非公開) 遮光	(非公開)	プラスチック製 容器	性状、含量、不純物、関連物質、高分子タンパク質、生物活性、乾燥減量	いずれの試験項目においても試験期間を通じて大きな変化は認められず、規格内であった。
加速試験	(非公開)	(非公開)			いずれの試験項目においても試験期間を通じて大きな変化は認められず、規格内であった。

インスリン アスパルト

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	-18℃±2℃、 成り行き湿度	60 箇月	高密度 ポリエチレン容器	純度試験(類縁物質) 純度試験(高分子タンパク質) 乾燥減量 含量(定量法)	評価基準内
加速試験	5℃±3℃、 成り行き湿度	12 箇月	高密度 ポリエチレン容器	純度試験(類縁物質) 純度試験(高分子タンパク質) 乾燥減量 含量(定量法)	高分子タンパク質がわずかに増加した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

インスリン デグルデク: ペプチドマッピング法

インスリン アスパルト: 日局「インスリン アスパルト(遺伝子組換え)」の確認試験法による。

定量法

インスリン デグルデク: 高速液体クロマトグラフィー

インスリン アスパルト: 日局「インスリン アスパルト(遺伝子組換え)」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目


1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤 溶液

薬液が充填・密封された3mLのガラス製カートリッジを使い捨てタイプの専用ペン型注入器(フレックスタッチ®)にあらかじめ装着したコンビネーション製品(キット製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	本剤は無色澄明の液であり、濁りを認めない。
識別(注入ボタンの色)	スカイブルー

(3) 識別コード

なし(「(2)製剤の外観及び性状」の項参照のこと)

(4) 製剤の物性

pH	7.00~7.80
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	0.8~1.2

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1筒(3mL)中

有効成分		インスリン デグルデク(遺伝子組換え) 日局 インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	210 単位(1260nmol) ^{注)} 90 単位(540nmol) ^{注)}
添加剤	防腐剤	フェノール	4.50mg
		m-クレゾール	5.16mg
	等張化剤	濃グリセリン	57.0mg
	安定剤	塩化ナトリウム	1.74mg
		酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	82.2µg
	pH 調節剤	塩酸	適量
水酸化ナトリウム		適量	

注)インスリン デグルデク及びインスリン アスパルトの1単位は6nmolに相当する。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤1mLあたりインスリン デグルデグ70単位とインスリン アスパルト30単位を含有する。インスリン デグルデグ及びインスリン アスパルトの1単位は6nmolに相当する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子たん白質など

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	5±3℃ 遮光	30 ヶ月	密封容器	性状 類縁物質 定量 等	類縁物質の一部については、わずかな増加が認められたが、その他の項目について変化は認められなかった。
加速試験	25±2℃ 遮光	6 ヶ月	密封容器	性状 類縁物質 定量 等	類縁物質については、わずかな増加が認められたが、その他の項目について変化は認められなかった。
光安定性試験	光安定性試験ガイドラインに準じて実施 (総照度 120 万 lx·hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W·hr/m ² で曝光)		密封容器	性状 類縁物質 定量 等	一次包装(カートリッジのみ)においては曝光に対して十分な保護ができなかったが、二次包装(キャップをしたライゾデグ®配合注 フレックスタッチ®)によって光に対する十分な保護が得られることを確認した。

使用時の安定性

5±3℃で保存した製品について、使用時を想定し以下の条件下で一定時間毎にカートリッジの上下置換およびゴム栓の針刺しを行い、試験を実施した。

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
30±2℃ 遮光	28 日	密封容器	性状 類縁物質 定量 等	類縁物質においてわずかな増加傾向が認められたが、十分な物理的、化学的及び微生物学的安定性を示した。

使用開始後の冷蔵庫保管を想定し、5±3℃で保存した製品について、以下の条件下で、一定時間毎に 30±2℃(遮光)に置いた後、カートリッジの反転及びゴム栓の針刺しを行い、試験を実施した。また、米国薬局方及び欧州薬局方に従って、防腐剤の有効性試験を実施した。

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
5±3℃ 遮光	28 日	密封容器	性状 不純物 定量 等	全ての結果が使用時の安定性試験の評価基準に適合した。
			注入量精度	全ての結果が使用時の安定性試験の評価基準に適合した。
			防腐剤の有効性	適合

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 筒 3mL(100 単位/mL):2 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カートリッジ	シリンダ	ガラス
	ゴム栓	臭化ブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	臭化ブチルゴム
	キャップ	アルミニウム
注入器	本体	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、ABS 樹脂、ポリブチレンテレフタレート
	キャップ	ポリプロピレン
	ばね	ばね鋼

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

2型糖尿病患者においては、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。

(解説)

糖尿病治療は、食事療法と運動療法が治療の基本である。食事療法と運動療法で効果不十分の場合に糖尿病用薬を使用するが、薬物療法を行う場合でも、適切な食事療法及び運動療法を継続することが必須である。本剤の臨床試験はこの基本を遵守している患者を対象に行われた。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

本剤は、超速効型インスリン(インスリン アスパルト)と持効型インスリン(インスリン デグルデク)を 3:7 のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。通常、成人では、初期は1回4~20単位を1日1~2回皮下注射する。1日1回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1日2回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の初期用量及び維持用量は、検証的試験(NN5401-3896試験、NN5401-3597試験、NN5401-3594/3645試験)、その他の臨床薬理試験及び市販されている混合型インスリン製剤及び持効型インスリン製剤の推奨用量を考慮して設定した。

NN5401-3896試験により、本剤の初期投与量は市販されている混合型インスリン製剤及び持効型インスリン製剤と同じとした。

NN5401-3597の日本人集団では、大部分の被験者(本剤投与群:93%、ノボラピッド® 30ミックス注:90%)において、1日総インスリン投与量は、80単位以下であったことから、本剤の維持投与量は、市販されている混合型インスリン製剤及び持効型インスリン製剤と同様に4~80単位/日と設定された。

本剤1日1回投与時については、毎日同じ食事の直前に固定して投与した場合(NN5401-3896及びNN5401-3597試験)と、必要に応じて他の主要な食事時にタイミングを変更可能とした場合(NN5401-3594/3645試験)のいずれの場合でも、投与タイミングと確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数に明らかな関連はみられなかった。したがって、本剤の1日1回投与は、1日で最も食事量の多い食事(朝食、昼食又は夕食)の直前に投与でき、日本人を対象としたNN5401-3896試験の結果に基づいて、通常、毎日同じ投与タイミングで投与することとした。ただし、本剤のBasal画分は24時間以上作用が持続することから、基礎インスリン分泌の補充が維持されている間の摂取量の多い食事の直前に本剤を投与するのであれば、投与タイミングの変更は可能である。

なお、1日2回投与に関しては、日本人を含むNN5401-3597試験の結果に基づき、朝食及び夕食直前に投与することとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、作用発現が速いため、食事の直前に投与すること。[16.1.1参照]
- 7.2 適用にあたっては、本剤の作用時間や患者の病状に留意すること。他のインスリン製剤と同様に、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。
- 7.3 1日1回投与の場合には、朝食、昼食又は夕食のうち主たる食事の直前に投与する。いずれの食事の直前に投与するかは毎日一定とすること。
- 7.4 インスリン依存状態にある患者(1型糖尿病患者等)には、他のインスリン製剤と併用して本剤は1日1回投与とすること。
- 7.5 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。

- 7.6 1日1回又は1日2回投与の中間型又は持効型インスリン製剤あるいは混合製剤によるインスリン治療から本剤に変更する場合、患者の状態に応じて用量を決定するなど慎重に本剤の投与を開始すること。目安として1日投与量は前治療におけるインスリン製剤の1日投与量と同単位で投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上行うこと。
- 7.7 インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。
- 7.8 本剤の投与開始時及びその後の数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。併用する他の糖尿病用薬の投与量や投与スケジュールの調整が必要となることがある。

(解説)

- 7.3 第3相臨床試験「インスリン治療歴のない日本人2型糖尿病患者における試験:本剤の1日1回投与(NN5401-3896試験)」の治験実施計画書にて、本剤の投与は1日のうちで摂取量の最も多い食事の直前とした。実際の診療の際には、本剤を「主たる食事」の直前に投与すること。“主たる食事”は、通常の一日の食事量や食事内容を考慮の上決定すること。本剤の投与は、毎日同じ食事の際に投与するのであれば、患者の通常の食習慣を考慮して決定することができる。患者の食習慣が変化した場合は、投与タイミングを見直すこと。(「V. 5.(2)1) ①インスリン治療歴のない日本人2型糖尿病患者における試験(NN5401-3896):本剤の1日1回投与」の項参照)
- 7.4 1型糖尿病患者に対する本剤の投与は、1日1回投与の経験しかなく、それ以外の投与方法での有効性と安全性は確立していない。(「V. 5.(4)検証的試験」の項参照)
1型糖尿病患者及びインスリン分泌が枯渇した2型糖尿病患者には、他のインスリン製剤(速効型及び超速効型インスリン)と併用して本剤は1日1回投与すること。
- 7.6 NN5401-3597試験の結果から、大多数の被験者において、治療開始前のインスリンが、Basalインスリンの1日1回投与又は1日2回投与、混合型インスリン又は自己混合インスリンの1日1回投与又は1日2回投与いずれの場合でも、治療開始前のインスリンから本剤の1日1回又は2回投与に同量の1日総インスリン投与量で切り替えが可能であることが示された「V. 5.(4).1). ②2型糖尿病患者における試験:本剤の1日2回投与(NN5401-3597)」の項参照。1日2回または3回投与の混合製剤によるインスリン治療から本剤に変更する場合は、前治療の1日総インスリン投与量を減量した用量で開始することが推奨されている¹¹⁾。
- 7.7 NN5401-3896試験では、インスリン治療歴のない2型糖尿病患者において本剤1日1回投与を推奨用10単位から開始した結果、安全であることが示された。2型糖尿病患者にインスリン療法を導入する際には、投与量は低用量から開始し、低血糖及び他の症状の発現状況を考慮しながら徐々に投与量を増量していくのが、安全かつ有効な投与方法であると考えられる。開始時用量については、患者の血糖コントロール状態、併用する薬剤、年齢、体重及び低血糖の発現状況などを考慮して、患者個々に設定する必要がある。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

	日本	外国
第1相	NN5401-1788 PK/PD 試験 単回投与 健康被験者 32 例 NN5401-1790 PK/PD 試験 反復投与 健康被験者 32 例 NN5401-1983 PK/PD 試験 単回投与 1 型糖尿病患者 21 例	<参考資料> 1 型糖尿病患者 ・NN5401-1982 小児 PK/PD 試験 単回投与 ・NN5401-1981 高齢者 PK/PD 試験 単回投与
	<インスリン デグルデク> NN1250-1996 PK/PD 試験 反復投与 1 型糖尿病患者 22 例	<参考資料:インスリン デグルデク> 1 型糖尿病患者 ・NN1250-1994 高齢者 PK/PD 試験 反復投与 健康被験者 ・NN1250-1990 腎機能障害患者 PK 試験 単回投与 ・NN1250-1989 肝機能障害患者 PK 試験 単回投与
第2相	NN5401-3570 ノボラピッド® 30 ミックス注を対照とした並行群間比較試験 2 型糖尿病患者 66 例	
第3相	NN5401-3896 Treat to Target 試験 インスリン グラルギンを対照とした並行群間比較試験 2 型糖尿病患者 296 例	<参考資料> NN5401-3594/3645 treat-to-target 試験 並行群間比較試験 1 型糖尿病患者
	NN5401-3597 アジア共同治験(日本、香港、台湾、韓国、マレーシア)Treat to Target 試験 2 型糖尿病患者 424 例 ノボラピッド® 30 ミックス注を対照とした並行群間比較試験	

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与試験 (NN5401-1788)²

32 例の健康日本人成人男性に本剤 0.9 単位/kg 又はプラセボを単回皮下投与した。

健康日本人男性被験者における単回投与後の安全性に問題となる報告はなく、忍容性は良好であることが示された。

2) 反復投与試験 (NN5401-1790)³

健康日本人成人男性 32 例を対象として、0.1 単位/kg を 6 日間反復皮下投与した。反復投与後の安全性に問題となる所見はなく、忍容性は良好であることが示された。

3) 日本人 1 型糖尿病患者における本剤単回投与後の薬力学的プロファイル (NN5401-1983)⁴

「VII. 1. (2) 2) ①日本人 1 型糖尿病患者における本剤単回投与後の薬力学的プロファイル」の項参照

4) 日本人 1 型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬力学的プロファイル (NN1250-1996)⁵

「VII. 1.(2)2)②日本人 1 型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬力学的プロファイル」の項参照

(3)用量反応探索試験

2 型糖尿病患者を対象とした探索的試験 (NN5401-3570)⁶

インスリン療法を実施中の日本人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 60 例、各群 30 例) を対象に、本剤を 1 日 2 回、朝食及び夕

食直前に6週間投与したときの安全性を検討するため、ノボラピッド®30ミックス注を対薬とした無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。

治験開始時の1日総インスリン投与量は、開始直前の1日総インスリン投与量と同量とし、朝食及び夕食前投与量は1日総インスリン投与量をおおよそ2等分した量とした。治験責任医師は、治験期間を通して、原則として、被験者より報告された血糖値に基づき「投与量調整のアルゴリズム」に従って投与量の調整を行った。治験薬は可能な限り腹部に皮下投与とした。

有害事象の発現割合は、本剤群 30.3% (10/33 例)、ノボラピッド®30ミックス注群 18.8% (6/32 例)であり、いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎(本剤群 9.1% (3/33 例)、ノボラピッド®30ミックス注群 9.4% (3/32 例))及び上室性期外収縮(本剤群 6.1% (2/33 例))であった。大部分の事象は軽度であり、中等度の事象は本剤群の1例(熱傷)に認められたが、重度の事象はなかった。副作用と判断された事象は上室性期外収縮2例(本剤群)のみであった。重篤な有害事象は本剤群の1例(熱傷)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。低血糖(血糖値が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖、血糖の測定なし又は血糖値が56 mg/dL以上だが、低血糖症状が認められたもの)の患者あたりの年間発現件数は、本剤群で17.1件/人・年及びノボラピッド®30ミックス注群で25.9件/人・年であった。死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

投与後6週の空腹時血糖値の変化量(最小二乗平均値±標準誤差*)は、本剤群 -23.6 ± 5.7 mg/dL、ノボラピッド®30ミックス注群 5.2 ± 6.1 mg/dL、群間差(本剤群-ノボラピッド®30ミックス注群)とその95%信頼区間は $-28.8[-43.7, -13.8]$ mg/dLであった。(*:投与群と前治療のインスリン治療を固定効果、ベースラインの空腹時血糖値を共変量とした分散分析モデルにより算出)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①インスリン治療歴のない日本人2型糖尿病患者における試験(NN5401-3896):本剤の1日1回投与⁷

インスリン治療歴のない日本人2型糖尿病患者296例(本剤群:147例、インスリン グラルギン群:149例)を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤又はインスリン グラルギンを、単独療法又は2剤までの経口糖尿病薬(スルホニル尿素薬、DPP-4阻害薬及びグリニド薬を除く)の併用下で1日1回投与した。本剤は主たる食事(最も食事量の多い食事⁷⁾の直前に、インスリン グラルギンは承認用法・用量に従って投与を行った。試験実施中、本剤及びインスリン グラルギンの投与量は、平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節した。

HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性(非劣性マージン:0.4%)が検証された。(群差(本剤-インスリン グラルギン)の推定値[95%信頼区間]: $-0.28[-0.46; -0.10]$)。空腹時血糖値(FPG)の低下量は両群で同様であった。低血糖(血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖)及び夜間低血糖(0:01から5:59に発現した低血糖)の患者あたりの年間発現件数及び低血糖を発現した患者の割合は、次表のとおりであった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

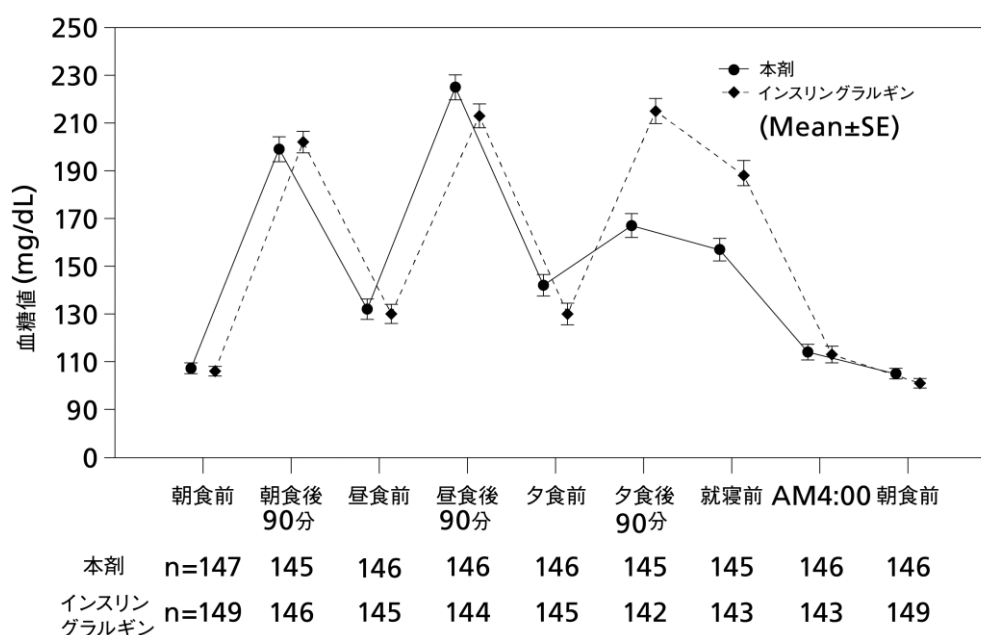
	本剤 (n=147)		インスリン グラルギン (n=149)		差 (本剤-インスリン グラルギン) 推定値 [95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.31 ± 0.8	6.96 ± 0.8	8.51 ± 0.8	7.29 ± 0.9	-0.28 [-0.46; -0.10]
FPG (mg/dL)	161.41 ± 29.0	102.90 ± 38.0	163.67 ± 33.6	100.25 ± 33.6	2.77 [-5.24; 10.77]
低血糖の患者あたりの年間発現件数 (件/人・年) 及び低血糖を発現した患者の割合 (%)					比 (本剤/インスリン グラルギン) 推定値 [95%信頼区間]
低血糖	1.91 (44.2%)		2.71 (44.3%)		0.73 [0.50; 1.08]
夜間低血糖	0.39 (8.2%)		0.53 (16.1%)		0.75 [0.34; 1.64]

HbA1c 及び FPG: Mean ± SD

低血糖: 血糖値が 56mg/dL 未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖

夜間低血糖: 0:01 から 5:59 に発現した低血糖

投与後26週の1日9点血糖測定値プロファイル



注) この臨床試験 (NN5401-3896) では被験者の食習慣に基づきいずれの食事の摂取量が 1 日の中で最も多いかを、治験責任医師及び被験者が判断した。投与タイミングは、治験期間を通して変更していない (例えば、夕食時を選択した場合、治験期間を通して夕食時に投与)。朝食時、昼食時、夕食時又は就寝時に本剤を投与した被験者は、それぞれ 22 例 (15.1%)、6 例 (4.1%)、118 例 (80.8%) 及び 0 例 (0.0%)、インスリン グラルギン群では、それぞれ 49 例 (32.9%)、0 例 (0.0%)、1 例 (80.8%) 及び 99 例 (66.4%) であった。

②2 型糖尿病患者における試験:本剤の 1 日 2 回投与(アジア共同治験; NN5401-3597)⁸

メホルミン併用又は非併用下でのインスリン製剤の 1 日 1 回又は 2 回投与で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者 424 例[本剤群:282 例(日本人 118 例)、ノボラピッド[®]30 ミックス注群:142 例(日本人 60 例)]を対象とし、26 週間投与試験を実施した。無作為割り付け時にメホルミンによる治療を行っていた患者は、メホルミンによる治療を継続した。本剤は前治療インスリンの 1 日投与量と同量で切り替えた。本剤又はノボラピッド[®]30 ミックス注を 1 日 2 回、朝食直前及び夕食直前に投与した。試験実施中、本剤及びノボラピッド[®]30 ミックス注の投与量は、平均朝食前/夕食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節した。

HbA1c を指標とした血糖コントロールについて、本剤のノボラピッド[®]30 ミックス注に対する非劣性(非劣性マージン:0.4%)が検証された(群差(本剤-ノボラピッド[®]30 ミックス注)の推定値[95%信頼区間]:0.05%[-0.10; 0.20])。日本人集団では群差:-0.13%[-0.31; 0.04]であった。

FPG の低下量は、ノボラピッド[®]30 ミックス注と比較して本剤群で大きかった(群差(本剤-ノボラピッド[®]30 ミックス注)の推定値[95%信頼区間]:-19.15mg/dL[-25.69; -12.62]、日本人集団:-26.97mg/dL[-35.71; -18.22])。

低血糖(血糖値が 56mg/dL 未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖)及び夜間低血糖(0:01 から 5:59 に発現した低血糖)の患者あたりの年間発現件数及び低血糖を発現した患者の割合は、次表のとおりであった。日本人集団では、低血糖の年間発現件数及び低血糖を発現した患者の割合は、本剤群で 9.07 件/人・年及び 74.6%、ノボラピッド[®]30 ミックス注群で 9.47 件/人・年及び 68.3%、夜間低血糖発現率は本剤群で 0.77 件/人、17.8%、ノボラピッド[®]30 ミックス注群で 1.62 件/人・年、28.3%であった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

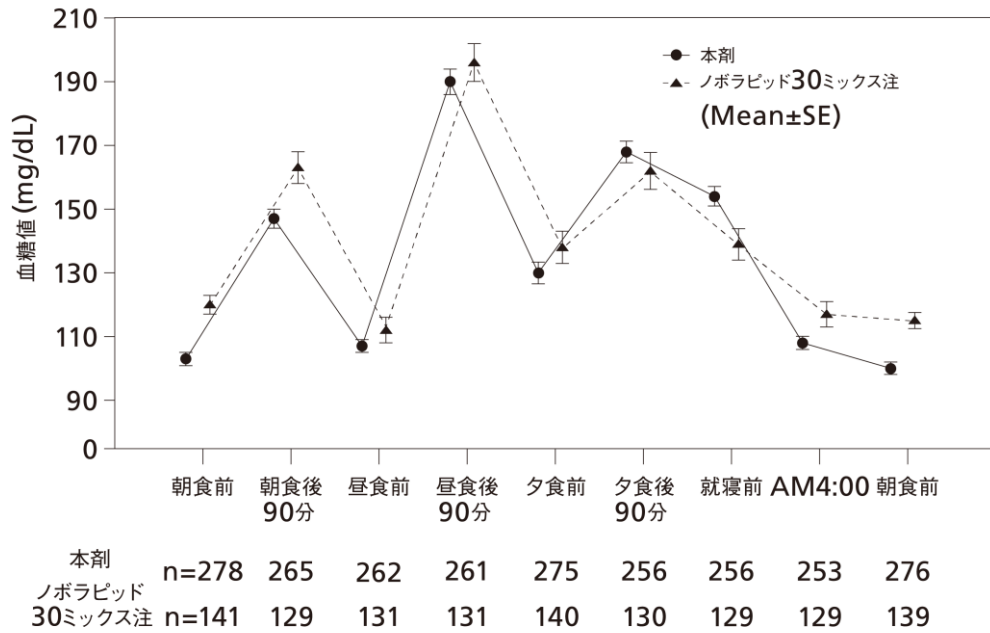
	本剤 (n=280)		ノボラピッド [®] 30 ミックス注 (n=142)		差(本剤-ノボラピッド [®] 30 ミックス注) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.45±0.8	7.07±0.8	8.44±0.9	7.02±0.8	0.05 [-0.10; 0.20]
FPG (mg/dL)	143.08±45.0	97.19±32.7	142.79±45.6	116.30±35.0	-19.15 [-25.69; -12.62]
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年) 及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/ノボラピッド [®] 30 ミックス注) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	9.56 (73.5%)		9.52 (75.9%)		1.00 [0.76; 1.32]
夜間低血糖	1.11 (25.1%)		1.55 (31.2%)		0.67 [0.43; 1.06]

HbA1c 及び FPG:Mean±SD

低血糖:血糖値が 56mg/dL 未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖

夜間低血糖:0:01 から 5:59 に発現した低血糖

投与後26週の1日9点血糖測定値プロファイル



③1 型糖尿病患者における試験(海外臨床試験; NN5401-3594/3645)^{9,10}

1 型糖尿病患者 548 例(本剤群:366 例、インスリン デテムル群:182 例)を対象とし、52 週間(26 週間+26 週間)投与試験を実施した。本剤の 1 日 1 回食直前投与に加え、他の 2 回の食事の直前にノボラピッド® 注を投与する投与方法と、インスリン デテムルの 1 日 1 回投与に加えすべての食事の直前にノボラピッド® 注を投与する投与方法を比較検討した。Basal-Bolus 療法で治療していた患者は、本剤の Basal 画分が前治療の Basal インスリンと同量となる投与量で切り替えた。混合型インスリンで治療していた患者は、前治療の 70%の投与量で本剤を 1 日 1 回、30%の投与量でノボラピッド®注を残りの食事時に投与した。本剤及びインスリン デテムルの投与量は、平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節した。本剤は主たる食事の直前に投与するが、他の食事の直前に変更することを可とした(投与タイミング変更回数別の被験者の割合:投与タイミング変更なし 61%、変更 1 回 14%、変更 2 回 14%、変更 3 回 3%、変更 4 回以上 8%)。インスリン デテムル群ではインスリン デテムルを夕食開始時から就寝前までに投与し、投与後 8 週以降、必要に応じて 1 日 2 回投与を可とした。

HbA1c を指標とした長期血糖コントロールの改善は、投与後 26 週及び 52 週のいずれにおいても両群で同様であり、投与後 26 週において本剤のインスリン デテムルに対する非劣性(非劣性マージン:0.4%)が検証された(群差(本剤-インスリン デテムル)の推定値 [95%信頼区間]:-0.05%[-0.18; 0.08])。FPG の低下量は両群で同様であった。

低血糖(血糖値が 56mg/dL 未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖)及び夜間低血糖(0:01 から 5:59 に発現した低血糖)の患者あたりの年間発現件数及び低血糖を発現した患者の割合は、次表のとおりであった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤 (n=366)		インスリン デテミル (n=182)		差(本剤-インスリン デテミル) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.30±0.8	7.65±0.9	8.28±0.7	7.72±0.9	-0.10 [-0.24; 0.03]
FPG (mg/dL)	185.62±85.2	152.66±72.9	198.15±86.4	154.91±73.5	-1.19 [-14.25; 11.86]
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年) 及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/インスリン デテミル) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	31.83 (95.0%)		36.73 (93.9%)		0.95 [0.79; 1.14]
夜間低血糖	3.09 (61.0%)		5.41 (75.0%)		0.62 [0.48; 0.79]

HbA1c 及び FPG: Mean±SD、52 週投与後の結果

低血糖: 血糖値が 56 mg/dL 未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖

夜間低血糖: 0:01 から 5:59 に発現した低血糖

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査(長期使用に関する調査)(終了)	
目的	インスリン療法が適応となる糖尿病患者における日常診療下での本剤の長期投与の安全性及び有効性を評価する。
重点調査項目	重篤な副作用、重大な低血糖、重篤なアレルギー反応(注射部位反応を含む全身性及び局所性反応)の発現件数
調査方法	中央登録方式
対象患者	インスリン療法が適応となる糖尿病患者のうち、調査担当医師が本剤による治療開始を決定した患者
実施期間	2016年7月から2018年11月
目標症例数	1,000例
観察期間	本剤の投与開始日から12カ月間
実施施設数	157施設
収集症例数	1,331例
安全性解析対象症例数	1,321例
有効性解析対象症例数	1,285例

① 安全性

副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は3.1%(41/1,321例)、副作用発現件数は58件であった。本調査において、MedDRA基本語別の発現割合が0.3%以上の副作用は低血糖(2.3%、31/1,321例)のみであった。

重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は以下のとおりであった。

重点調査項目	発現症例数(発現割合%)
重篤な副作用	9 (0.7)
重大な低血糖 [※]	5 (0.4)
重篤なアレルギー反応(注射部位反応を含む全身性及び局所性反応) ^{※1}	0 (0)

MedDRA/J version 22.0

●
 ※: 糖質やグルカゴンを投与するのに第三者による介助を要する低血糖、又はその他の蘇生処置を要する低血糖とした。

② 有効性

有効性解析対象症例全体並びに 1 型糖尿病症例及び 2 型糖尿病症例における本剤投与開始時からの HbA1c 値の変化量の推移は下表のとおりであった。

評価時期	対象症例全体		1 型糖尿病		2 型糖尿病	
	症例数 ^{※1}	測定値又は 変化量 ^{※2}	症例数	測定値又は 変化量 ^{※2}	症例数	測定値又は 変化量 ^{※2}
開始時	1,240	8.42±1.70	53	8.57±1.65	1,179	8.41±1.70
1 カ月後	958	-0.28±0.90	40	-0.02±0.80	912	-0.29±0.90
3 カ月後	1,084	-0.50±1.45	44	-0.20±0.98	1,033	-0.51±1.46
6 カ月後	1,073	-0.50±1.47	43	-0.17±1.04	1,024	-0.51±1.48
12 カ月後	973	-0.51±1.42	40	-0.27±1.04	930	-0.52±1.43

※1 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病に分類されないその他糖尿病の症例(評価時期によって 3~8 症例の範囲)を含む。

※2 開始時は HbA1c の測定値、開始後は開始時の HbA1c 値からの変化量を、それぞれ平均値±標準偏差で示す。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

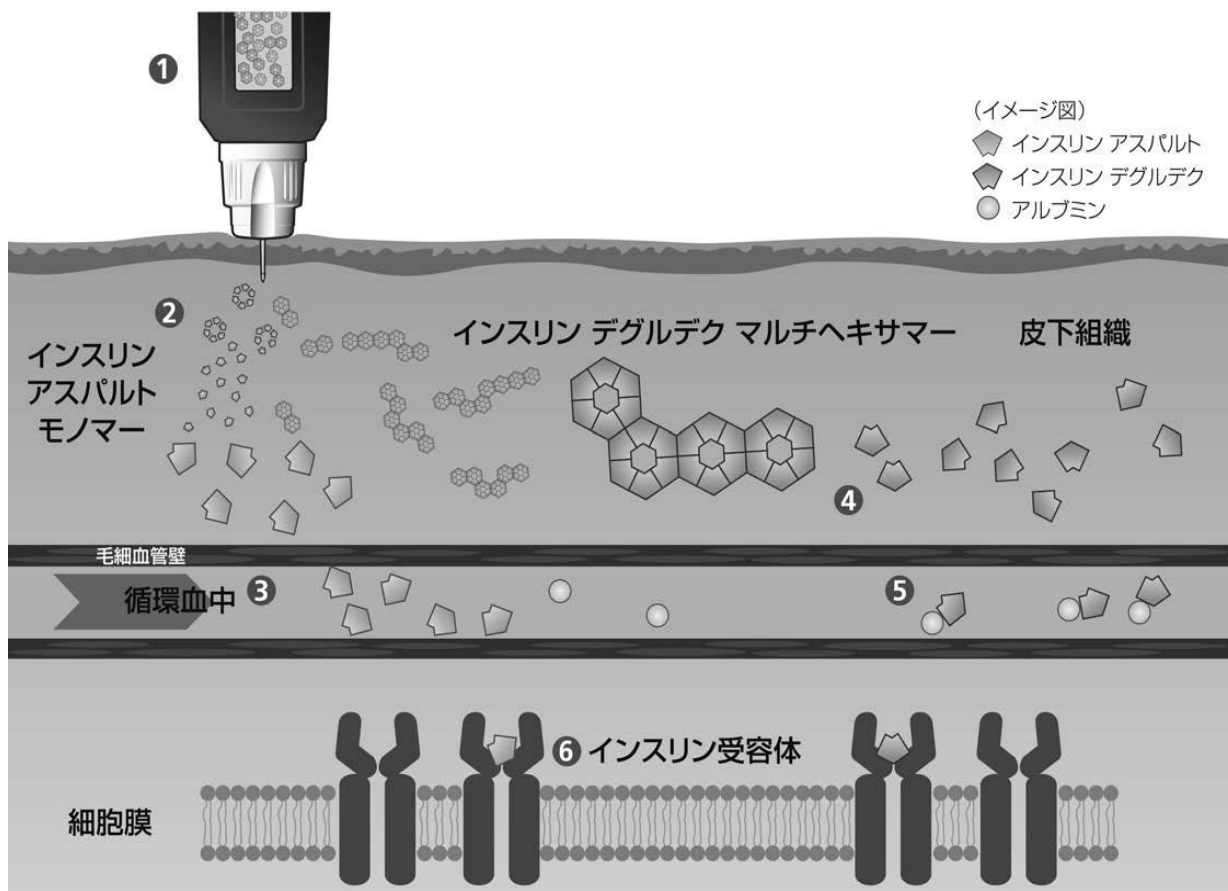
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インスリン製剤

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1, 12}



Havelund S et al. : Pharm Res. 32(7) : 2250-2258, 2015より作図

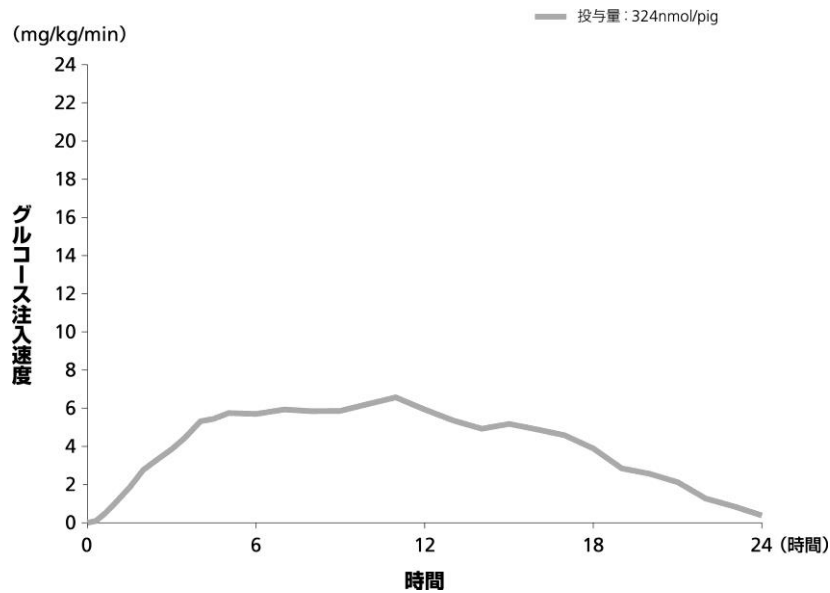
- ①本剤は、製剤中でインスリン デグルデクが可溶性で安定なダイヘキサマー、インスリン アスパルトが可溶性で安定なヘキサマーとして存在するよう最適化されている。
- ②インスリン アスパルト ヘキサマーは、投与後ただちに皮下組織においてモノマーに解離。
- ③インスリン アスパルト モノマーは、速やかに毛細血管に吸収され、血中移行後速やかにインスリン受容体に結合する。
- ④インスリン デグルデク ダイヘキサマーは、投与後毛細血管に吸収されない分子サイズの可溶性マルチヘキサマーを皮下で形成。
- ⑤マルチヘキサマーは一時的に皮下組織にとどまり、そこからインスリン デグルデクモノマーが解離し、緩徐にかつ持続的に皮下組織から循環血中へ移行。
- ⑥循環血中では、アルブミンと結合し、標的組織へと移行。このアルブミンとの結合もまた程度としては小さいものの、作用の持続に寄与している。標的細胞では、モノマーはアルブミンから解離し、インスリン受容体と結合する。これにより、グルコースの取り込みと利用を促進する効果をもたらす。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) インスリン デグルデク 糖代謝作用

<ブタクランプ試験>

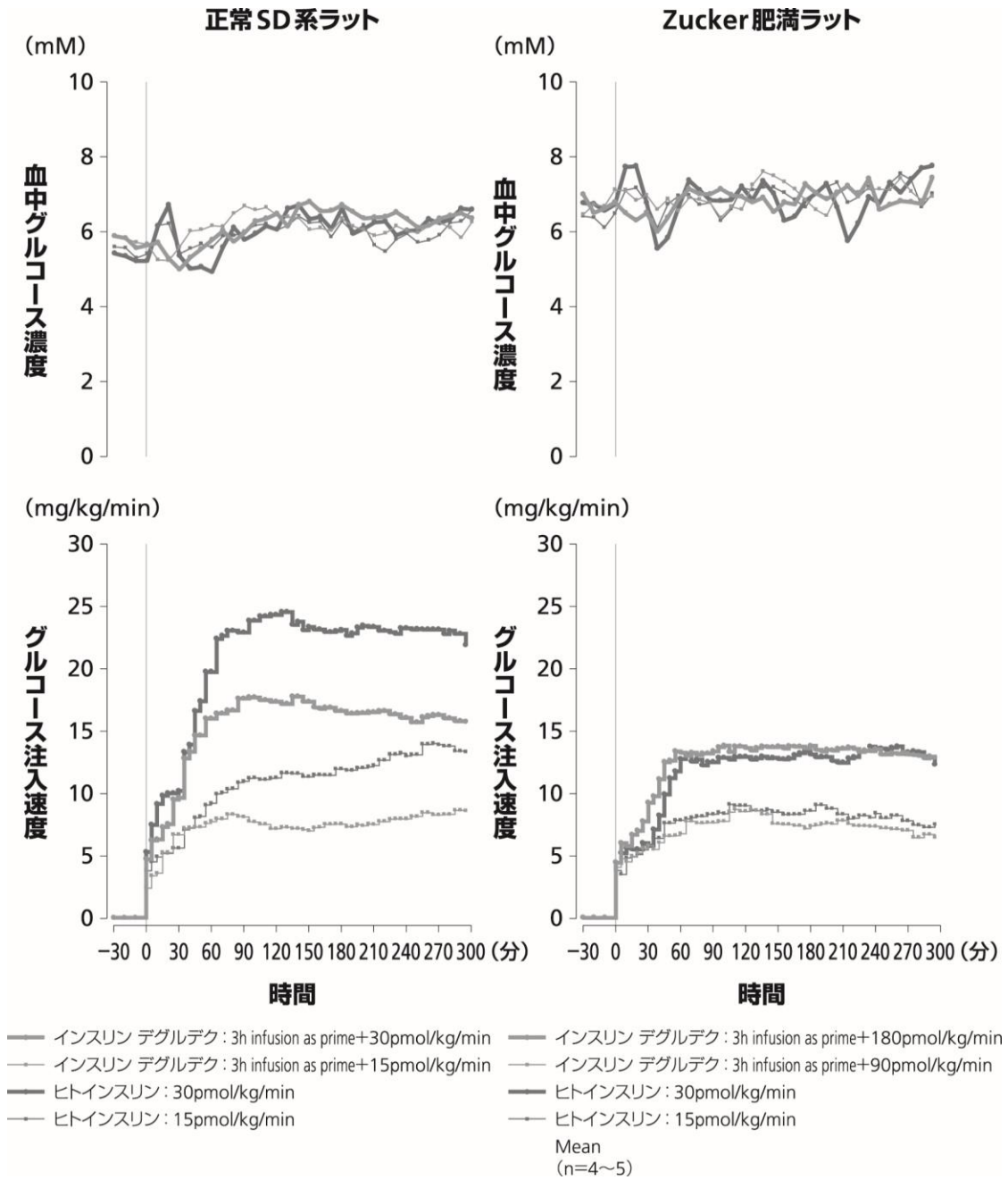
ブタの正常グルコースクランプ試験でインスリン デグルデクの皮下投与(324nmol/pig)により、インスリン デグルデクの作用プロファイル[グルコース注入速度(GIR)]は平坦でより持続性であり、インスリン デグルデクの Basal インスリンとしての特性が確認された。



ブタの正常グルコースクランプにおけるインスリン デグルデク処方の皮下投与による作用プロファイル (GIR)

<ラットクランプ試験>

覚醒ラット（正常 SD 系ラット及び Zucker 肥満ラット）のインスリン負荷ー正常グルコースクランプ試験において、血漿中グルコース濃度 (PG) 及びグルコース注入速度 (GIR) を指標としてインスリン デグルデクの効力を評価した。インスリン デグルデク のモル当たりの効力比は、正常ラットではヒトインスリンの 65%、Zucker 肥満ラットではヒトインスリンの 47% であった。



インスリン負荷ー正常グルコースクランプ施行のSD系ラット及び
Zucker 肥満ラットにおけるPG 及び GIR の時間推移

2) インスリン アスパルト 血糖降下作用^{注)}

正常ブタにインスリン アスパルト又は速効型ヒトインスリン 0.2 単位/kg を単回皮下投与した結果、速効型ヒトインスリンと比較し、血糖降下作用の速やかな発現(図 1)及び血漿中インスリン濃度の速やかな上昇(図 2)が確認された。

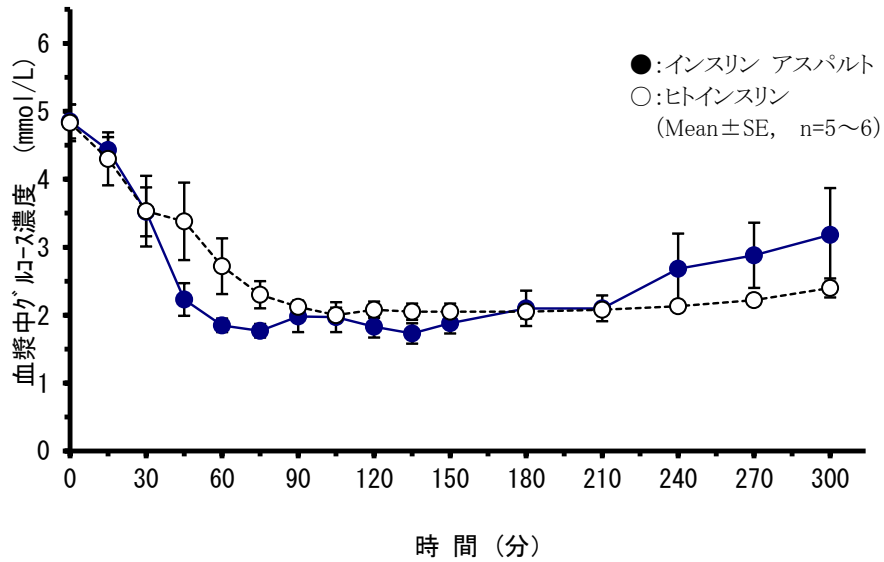


図1 正常ブタにおける血糖降下

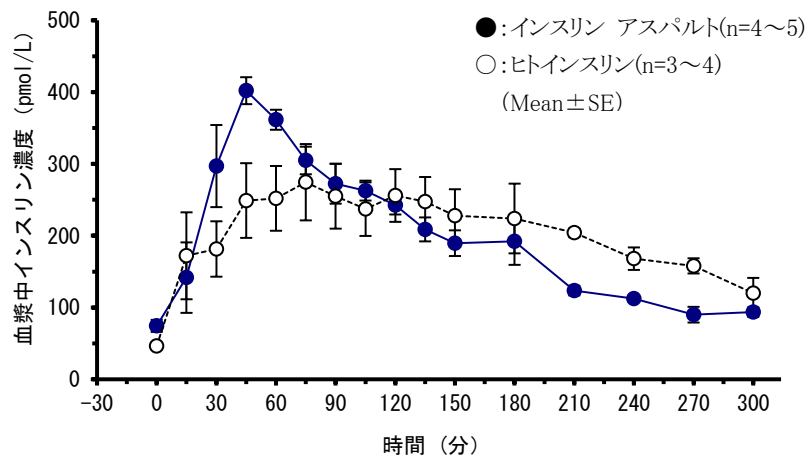


図2 正常ブタにおける血中インスリン濃度

注) 試験実施時、インスリン アスパルトはインスリン濃度として測定

(3)作用発現時間・持続時間

「VII.1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 薬物動態プロファイル

本剤は、2つの画分(インスリン デグルデクとインスリン アスパルト)の作用プロファイルを併せ持つ製剤である。

①日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後のインスリン アスパルトのプロファイル(NN5401-1983)⁴

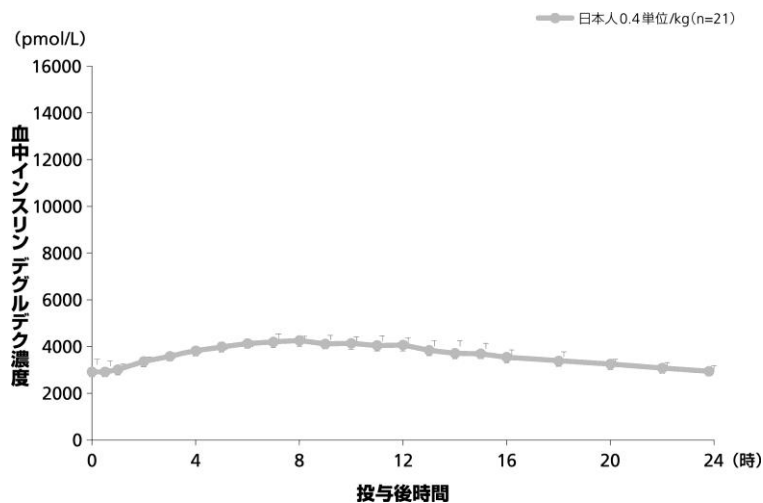
1型糖尿病患者21例に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。

インスリン アスパルトの速やかに血中に吸収される特性は本剤においても認められた。インスリン アスパルトは投与後10分に血中に認められ、投与後72分に最高血中濃度に達した。

②日本人1型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクのプロファイル(NN1250-1996)⁵

1型糖尿病患者22例にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。

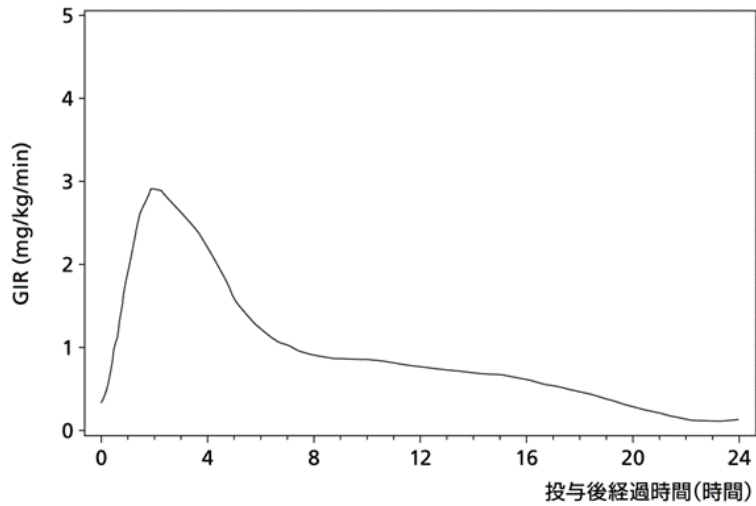
インスリン デグルデクの血中濃度は投与後2~3日で定常状態に達した。定常状態のインスリン デグルデクの半減期は約18時間であった。日本人1型糖尿病患者の定常状態における24時間平均血中インスリン デグルデク濃度推移を以下に示す。



2) 薬力学的プロファイル

①日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後の薬力学的プロファイル(NN5401-1983)⁴

1型糖尿病患者21例に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、本剤の薬力学的プロファイル[24時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおけるGIR)推移プロファイル]を検討した。本剤の血糖降下作用は、インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)とインスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の作用プロファイルを反映した2つの画分に区別された(図参照)。本剤は、投与後速やかに作用を発現し、約2時間後にGIRが最大に達した。本剤の単回投与後の作用持続時間は24時間を超えていた。



単回投与後の26時間グルコースクランプ実施時のデータ

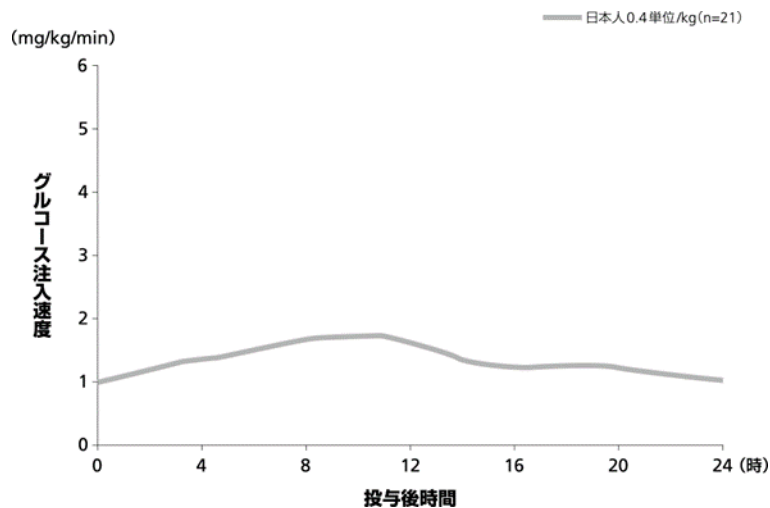
本剤0.5単位/kg：インスリン アスパルト0.15単位/kg及びインスリン デグルデク0.35単位/kgに相当

②日本人 1 型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬力学的プロファイル(NN1250-1996)⁵

1 型糖尿病患者 1 型糖尿病患者 22 例にインスリン デグルデク 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬力学的プロファイルを検討した。

定常状態におけるインスリン デグルデクの 24 時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおける GIR)推移プロファイルから、インスリン デグルデクの血糖降下作用は一定であり、平坦で安定していることが示された。

1 回の投与間隔(24 時間)でのインスリン デグルデクの血糖降下作用は、投与開始後～12 時間及び投与後 12 時間以降で同様であった。インスリン デグルデク的作用持続時間は長く、検討したすべての患者において 26 時間を超えていた。



反復投与後の定常状態での26時間グルコースクランプ実施時のデータ

(3) 中毒域

該当資料なし

- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

- (1) 解析方法

インスリン デグルデク

アジア人 2 型糖尿病を対象とした試験(NN1250-3586)¹³において、690 点の血漿中本薬濃度の測定値を用いて、1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル(ソフトウェア:NONMEM7.1.2)による PPK 解析が実施された。解析対象は 259 例(男性 119 例、女性 140 例:日本 84 例、香港 16 例、韓国 81 例、マレーシア 39 例、タイ 21 例、台湾 20 例)であり、平均体重は 65.3kg(最小値～最大値:37.4～99.8 kg、以下同様)、平均年齢は 58.9 歳(20～83.1 歳)、BMI は 24.8kg/m²(15.5～34.9 kg/m²)であった。

- (2) パラメータ変動要因

インスリン デグルデク

アジア人 2 型糖尿病を対象とした試験(NN1250-3586)¹³において、CL/F に対する共変量の影響の検討がステップワイズ法を用いて行われ、アジア地域内の異なる民族間の CL/F の比の推定値及び信頼区間を示すために、最終モデルには共変量として体重及び国が組み込まれた。

その結果、日本人 2 型糖尿病患者に対するアジア人 2 型糖尿病患者の CL/F 及び投与量で補正した AUC の幾何平均の比の推定値は以下のとおりで、定常状態における本剤の総曝露量はアジア地域の異なる民族間で同様であることが確認された。

	CL/F	投与量で補正した AUC
香港/日本	0.994[0.916, 1.078]	1.006[0.927, 1.091]
韓国/日本	1.005[0.948, 1.066]	0.995[0.938, 1.055]
マレーシア/日本	0.968[0.903, 1.039]	1.033[0.963, 1.108]
タイ/日本	1.009[0.928, 1.097]	0.991[0.912, 1.077]
台湾/日本	1.052[0.942, 1.176]	0.950[0.850, 1.062]

幾何平均の比の推定値とその 90%信頼区間

インスリン アスパルト

該当資料なし

4. 吸収

(1)ライゾデグ®配合注の単回皮下投与(ラット、ブタ)＜参考＞

両動物種において、インスリン デグルデクとインスリン アスパルトの薬物動態プロファイルは配合により影響されないことが示され、配合剤として投与可能であることが示された。

(2)インスリン デグルデクの反復皮下投与(ラット、イヌ、ブタ)＜参考＞

インスリン デグルデクの皮下注射部位からの吸収は良好で、ラット、イヌおよびブタでの生物学的利用率は 60%を超えた。インスリン デグルデクの薬物動態は用量比例的であり、経時的な変化および性差は認められなかった。循環血中への累積は低く、1 日 1 回の投与レジメおよび各動物種でみられた終末相 $t_{1/2}$ からの予想と同程度であった。ラットを用いた試験ならびに他の動物種での試験では、概して累積は認められなかった。なお、ヒトの累積率は約 2 倍と算出されており、ヒトでみられる比較的長い半減期(25 時間)と投与間隔(24 時間)と一致するものであった。

全動物種を通じて用量に対する AUC および C_{max} は用量比例的に増大し、体重に対する CL/f に概して良好な相関が認められた。用量補正した曝露がウサギでは高かったが、インスリン デグルデクの血漿たん白質(アルブミン)結合率がこの動物種では高いことによるものと考えられる。みかけの分布容積は比較的小さく、インスリン デグルデクが高率で血中を循環していることが示唆された。全身クリアランスは低くラット、イヌ、ブタおよびヒトで同程度であった。このことは、インスリン デグルデクの血漿たん白質結合率が高いことと一致する。

(3)インスリン アスパルトの単回皮下投与(ラット、イヌ、ブタ)＜参考＞

ラット、イヌ及びブタにインスリン アスパルト又は 125 I-インスリン アスパルトを皮下投与したときの T_{max} は、それぞれ 10～20 分、30～48 分及び 73 分、 $t_{1/2}$ は 15～24 分、67～114 分及び 77 分で、ラット及びイヌでは薬物動態に差異は認められなかった。

ブタではインスリン アスパルトはヒトインスリンよりも速やかに吸収され、その血漿中薬物動態はヒトインスリンよりも T_{max} が速く、 C_{max} が高値を示す傾向が認められた。

ラットでは約 80～90%、イヌではほぼ完全に吸収され、インスリン アスパルト皮下投与時のバイオアベイラビリティは高いことが示された。

インスリン アスパルト及びヒトインスリンを反復投与(ラット 7 日間、イヌ 8 日間)したときの薬物動態に蓄積性は認められなかった。また、反復投与時において投与量依存性が認められた。

(4)インスリン デグルデクの投与部位別薬物動態プロファイル及び血糖降下作用(NN1250-1992)＜外国人データ＞

健康被験者 20 例に本剤 0.4 単位/kg を大腿部、腹部、上腕部に単回皮下投与し、24 時間グルコースクランプ下において、薬物動態プロファイル及び血糖降下作用を検討した。他のインスリン製剤投与後でもみられるように、本剤の総曝露量($AUC_{0-120h,SD}$)は、大腿部への皮下投与と比較し、腹部又は上腕部への皮下投与で 6～7%大きかった。腹部又は上腕部と大腿部での本剤の曝露量の違いは血糖降下作用の差をもたらすものではなかった¹⁴。

5. 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

インスリン デグルデク

＜参考＞インスリン デグルデク(125nmol/kg/日)を、妊娠雌ラットに交配後 6 日目から 20 日目まで投与し、最終投与後 3 及び 9 時間目に妊娠雌及び胎児から血液を採取した。胎児の血清中曝露量は妊娠雌の血清中曝露量の 247 分の 1(投与後 3 時間目)及び 124 分の 1(9 時間目)であり、インスリン デグルデクの胎盤通過の程度は極めて低いことが示された(<1%)。

インスリン アスパルト

＜参考＞^[125]インスリン アスパルト 1.0 単位/kg を妊娠 15 日目の雌性ラットに単回皮下投与したとき、投与後 0.5 時間の母動物の腎臓を除き、胎児、母動物の臓器及び組織内放射能濃度は母動物の血漿中濃度より低く、母動物の脳、羊水及び胎児では著しく低い値を示した。

(3) 乳汁への移行性

インスリン デグルデク

＜参考＞^[3H]インスリン デグルデク 25nmol/kg を授乳期ラットに単回皮下投与したところ、乳汁中に放射能が検出されたが、乳汁中放射能濃度は血漿中より低く、乳汁/血漿濃度比は 0.07(投与後 1 時間目)から 0.67(投与後 8 時間目)の範囲であった。インスリン デグルデクの血漿中曝露量(AUC_{0-8h})は乳汁中曝露量の約 3 倍高かった。

HPLC 分析の結果、投与後 1～8 時間までの乳汁中に、インスリン デグルデク未変化体、2 種の代謝物、及びトリチウム水(³H₂O)から成る 4 種の放射能成分が検出された。曝露量換算(AUC_{0-8h})では、トリチウム水が乳汁中主要な成分(46%)であり、次いでインスリン デグルデク未変化体(26%)と 2 種の代謝物(それぞれ 26%及び 2%)の順であった。

インスリン アスパルト

＜参考＞^[125]インスリン アスパルト 1.0 単位/kg を分娩後 7 日以内の雌性ラットに単回皮下投与したとき、投与後 0.5 時間では乳汁中濃度は血漿中濃度より低く、投与後 4 時間で最高となり、血漿中濃度の約 50 倍の値を示した。AUC_{0-24h}の乳汁/血漿比は約 30 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

インスリン デグルデク

＜参考＞^[3H]インスリン デグルデク 25nmol/kg をラットに単回皮下投与したところ、各組織中の放射能の最高値は投与後 2～5 時間後に得られた。腎及び肝(組織/血漿比:>1)、次いで血漿、歯髄及び肺に最も高い放射能が検出された。他の組織の大部分では組織/血漿中濃度比は<0.2 と低かった。以上から、吸収されたインスリン デグルデクの相当部分が血漿タンパク質に結合しており、続いて消失に関わる主要な器官である腎及び肝に受容体を介して取り込まれると考えられた。

^[125]インスリン デグルデク 6nmol/kg をラットに単回静脈内投与したときも、同様の結果が認められた。

インスリン アスパルト

＜参考＞^[125]インスリン アスパルト 1.0 単位/kg をイヌ及びラットに単回皮下投与したとき、多くの組織で投与後 0.5 時間又は 2 時間で最高濃度に達し、投与後イヌでは 72 時間、ラットでは 168 時間までに大きく減衰した。血漿よりも高い放射能を示した臓器及び組織は、甲状腺、投与部位、消化管壁(特に胃)及び内容物、大動脈(ラット)、大静脈(ラット)であった。

(6) 血漿蛋白結合率

インスリン デグルデク

インスリン デグルデクは血漿蛋白結合率が 99%以上と高く、アルブミンが主たる結合たん白質であった。インスリン デグルデクのヒト血清アルブミンとの解離定数(Kd)は、0.46～0.56 であった。

インスリン アスパルト

ラット、イヌ、ブタ、ウサギ及びヒトにおいて、 $[^{125}\text{I}]$ -インスリン アスパルトの *in vitro* における血漿たん白結合率(非結合型薬物濃度と総薬物濃度の比)は、それぞれ 0.71～1.21, 0.98～1.07, 0.77～0.89, 0.74～0.82 及び 0.90～1.01 であり、高いたん白結合は認められなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

インスリン デグルデク

<参考>非臨床試験の結果からは、インスリン デグルデクとヒトインスリンの代謝経路は同じであると考えられた。

インスリン デグルデクはヒトインスリンと同様に主として受容体を介した細胞内取り込み後に細胞内で分解されることが示唆された。

インスリン アスパルト

<参考>ラット及びイヌに $[^{125}\text{I}]$ -インスリン アスパルト 1.0 単位/kg を単回皮下投与したときの血漿、尿、糞(イヌのみ)、臓器及び組織中の代謝物をラジオクロマトグラフィーにて検討した結果、主要な放射能ピークは、遊離 ^{125}I 又は $[^{125}\text{I}]$ -インスリン アスパルト、さらに遊離 ^{125}I を取り込んだ内因性たん白が異化されたペプチド又はアミノ酸と考えられ、ラット及びイヌにおいてはインスリン アスパルトが速やかに代謝されることが示された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

インスリン デグルデク

<参考>ラットにおける主な排泄経路は尿中であった。

インスリン アスパルト

<参考>主排泄経路は、ラット、イヌでは尿中であった。

(2) 排泄率

インスリン デグルデク

<参考> $[^3\text{H}]$ -インスリン デグルデクをラットに単回皮下投与したとき、尿中排泄率は 37.4%、糞中排泄率は 22.3%であった。

インスリン アスパルト

<参考> $[^{125}\text{I}]$ -インスリン アスパルト 1.0 単位/kg をラット及びイヌに単回皮下投与したとき、尿中排泄率はラットでは 77～88%、

イヌでは 76～77%であった。糞中排泄率はラットでは 9～10%、イヌでは 11～12%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者における薬物動態プロファイル (外国人データ)

1) 単回投与後のインスリン アスパルトの薬物動態プロファイル (NN5401-1981)¹⁵

若年 (19～33 歳:平均年齢 25.4 歳) 及び高齢 (65～79 歳:平均年齢 68.2 歳) の 1 型糖尿病患者に本剤 0.5 単位/kg を単回投与し、本剤投与後の薬物動態を検討した。インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の速やかに血中に吸収される特性は、高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

本剤 0.5 単位/kg
AUC _{0-12h,SD} 比(高齢者/若年者) [95%信頼区間]
1.27[0.97; 1.65]

若年者 n=13、高齢者 n=14

本剤 0.5 単位/kg:インスリン アスパルト 0.15 単位/kg 及びインスリン デグルデク 0.35 単位/kg に相当

2) インスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬物動態プロファイル (NN1250-1994)¹⁶

若年 (19～34 歳:平均年齢 27.1 歳) 及び高齢 (65～78 歳:平均年齢 67.8 歳) の 1 型糖尿病患者にインスリン デグルデク 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の定常状態における本剤の薬物動態を検討した。

インスリン デグルデクの平坦で安定した薬物動態プロファイルは高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	AUC _{τ,SS} 比[95%信頼区間]	C _{max,SS} 比[95%信頼区間]
高齢者/若年者	1.04[0.73; 1.47]	1.02[0.74; 1.39]

高齢者 n=13、若年者 n=13

(2) 小児における本剤単回投与後のインスリン アスパルト及びインスリン デグルデクの薬物動態プロファイル (NN5401-1982) (外国人データ)¹⁷

小児 (8～11 歳:平均年齢 10.3 歳)、青年期 (12～17 歳:平均年齢 14.7 歳) 及び成人 (18～57 歳:平均年齢 25.1 歳) の 1 型糖尿病患者に本剤 0.5 単位/kg を単回皮下投与し、本剤投与後の薬物動態を検討した。成人患者において認められたインスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の速やかに血中に吸収される特性は、小児及び青年期患者においても認められた。インスリン アスパルトの曝露量及び最高血中濃度は成人患者より小児患者において大きく、成人患者と青年期

患者で同様であった。また、成人患者で認められたインスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の長い薬物動態プロファイルは小児及び青年期患者においても認められた。単回投与後のインスリン デグルデクの総曝露量は成人患者より小児及び青年期患者において大きかった。

インスリン アスパルト画分	AUC _{0-12h,SD} 比[95%信頼区間]	C _{max,SD} 比[95%信頼区間]
小児/成人	1.69[1.02; 2.80]	1.66[1.10; 2.51]
青年/成人	1.14[0.76; 1.69]	1.16[0.84; 1.61]
インスリン デグルデク画分	AUC _{0-∞,SD} 比[95%信頼区間]	C _{max,SD} 比[95%信頼区間]
小児/成人	1.42[0.94; 2.16]	1.38[1.09; 1.76]
青年/成人	1.23[0.96; 1.58]	1.16[0.95; 1.42]

本剤 0.5 単位/kg: インスリン アスパルト 0.15 単位/kg 及びインスリン デグルデク 0.35 単位/kg に相当
小児 n=12、青年 n=13、成人 n=13

(3) 腎機能障害患者におけるインスリン デグルデク単回投与後のインスリン デグルデクの薬物動態 (NN1250-1990) (外国人データ)¹⁸

腎機能障害の程度の異なる患者[クレアチニンクリアランス(mL/min)に基づく分類。軽度(50 以上 80 以下)、中等度(30 以上 50 未満)、重度(30 未満)、末期(血液透析を必要とする患者)]にインスリン デグルデク 0.4 単位/kg を単回投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態を比較した。腎機能障害患者と健康成人の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	AUC _{0-120h,SD} 比[90%信頼区間]
軽度/正常	1.12[0.77; 1.63]
中等度/正常	1.12[0.78; 1.60]
重度/正常	1.20[0.83; 1.74]
末期/正常 ^{注)}	1.02[0.74; 1.40]

注) 末期腎疾患を有する患者については、投与後 68 時間までの測定に基づき算出した
AUC_{0-∞,SD}
正常 n=6、軽度 n=6、中等度 n=6、重度 n=6、末期 n=6

(4) 肝機能障害患者におけるインスリン デグルデク単回投与後のインスリン デグルデクの薬物動態 (NN1250-1989) (外国人データ)¹⁹

肝機能障害の程度の異なる患者[Child-Pugh scores に基づく分類。軽度: Grade A(5~6 ポイント)、中等度: Grade B(7~9 ポイント)、重度: Grade C(10~15 ポイント)]にインスリン デグルデク 0.4 単位/kg を単回投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態を比較した。肝機能障害患者と健康成人のインスリン デグルデクの薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	AUC _{0-120h,SD} 比[90%信頼区間]
軽度/正常	0.95[0.77; 1.16]
中等度/正常	1.00[0.82; 1.22]
重度/正常	0.92[0.74; 1.14]

正常 n=6、軽度 n=6、中等度 n=6、重度 n=6

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 低血糖症状を呈している患者[11.1.1 参照]

(解説)

低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、低血糖の重症化または遷延が起きるおそれがあるので、低血糖症状を呈している患者に対しては投与を避ける必要がある。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に対しては重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられるため、投与を避ける必要がある。本剤の成分であるインスリン アスパルトを含むノボラピッドではアナフィラキシーショックの報告がある(「11.1.2の解説」参照)。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[9. 1. 2、11. 1. 1 参照]

(解説)

本剤の投与により低血糖を起こすことがある。低血糖に関する注意及びその対処法について、患者及びその家族に十分指導すること。

8.2 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]

(解説)

低血糖を起こすと、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、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生した場合、事故につながるおそれがあるので注意すること。

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

インスリン治療中の糖尿病患者において、インスリンアレルギー、肝へのグリコーゲンの蓄積等による、肝機能異常があらわれることがある²⁰。

観察を十分に行い、異常が認められた場合は他の糖尿病用薬へ変更するなどの処置を行うこと。

8.4 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(主として疼痛性)があらわれることがあるので注意すること。

(解説)

血糖コントロールの長期不良例では、急激な血糖降下により、網膜症、眼の屈折異常や神経障害が悪化する可能性がある。なお、これは平成13年8月21日付のインスリン製剤に対する厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により指示された注意である。

8.5 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

自己注射を行う場合は、患者さんのお住まいの地域における廃棄ルールに従って適切に器具を廃棄されるよう、指導すること。

8.6 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

(解説)

インスリン製剤間の取り違い防止のための注意である。毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう、指導すること。

8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。

- ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm 離すこと。[14.1.2 参照]
- ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

(解説)

令和2年5月19日付の厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により指示された注意である。

国内において、インスリン含有製剤との関連性が否定できない皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーが報告されている。これらの報告において、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーに続発して血糖コントロール不良に至った症例や、血糖コントロール不良の結果増量されたインスリン製剤が正常な箇所へ投与されたことにより低血糖に至った症例も確認された。また、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーの血糖コントロールへの影響に関しては、国内外での公表文献でも同様の報告が確認されている。これらの副作用報告及び公表文献から、インスリン含有製剤の投与により皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーを引き起こし、血糖コントロール不良や低血糖が続発する可能性があるかと判断された。

上記を踏まえ、インスリン含有製剤投与時における患者指導事項として、本注意が設定された。

8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所には本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘍や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

(解説)

令和2年5月19日付の厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により指示されたもので、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーが発現した際の措置に関する周知を行うための注意である。上記「8.7」の解説を参照のこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

(解説)

外科手術に際し、糖尿病患者では糖、蛋白、脂質代謝異常とともに侵襲に対する生体反応が重なり、しかも全身的な血管性病変に基づく臓器障害も併存することがあるため、常にこれらの併存病変や合併症の存在を念頭においた管理が必要となる。術前、術中、術後にわたりインスリンを用いた適切な血糖管理を行いつつ、高カロリー輸液等により手術侵襲と全身状態の回復・維持に必要なエネルギー投与を行うことが重要である。特に術前インスリン治療例では、術後は外科的侵襲のため同じブドウ糖投与量であってもインスリン必要量が増加するといわれている。なお、糖尿病患者においては、手術侵襲、肺炎や腹腔内膿瘍等の感染、高カロリー輸液等を契機として糖尿病性昏睡等の術後合併症を発生しやすいための確な血糖管理が必要である。また外傷等のストレスによりストレスホルモン(コルチゾール、グルカゴン等)が分泌され、血糖を上昇させることが知られている。感染症で食事が摂れない場合でもストレスホルモンの上昇により糖新生が促進され、また発熱によりインスリン抵抗性が増すために高血糖傾向となる。さらに、脂肪分解も促進されケトosisとなることがある。したがってインスリンを中断してはならず、水分を十分に補給しながら的確な血糖管理が必要である。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・下痢、嘔吐等の胃腸障害
- ・飢餓状態、不規則な食事摂取
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

- ・脳下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモンや成長ホルモン、副腎皮質から分泌されるコルチゾールなどに血糖を上昇させる作用があるため、これらの分泌不全により低血糖が起こりやすくなる。
- ・下痢、嘔吐のような急性疾患の場合、食事摂取量の減少により低血糖が起こりやすくなる。
- ・食事摂取量の減少や食事時間の遅れは、相対的なインスリンの過剰をもたらす、低血糖を起こすおそれがある。
- ・筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると、低血糖を起こすおそれがある。
- ・アルコールの過度の摂取は単独でも低血糖を引き起こし、また低血糖の回復を遷延させることもある。アルコールは肝臓におけるグリコーゲン生成及び糖新生を抑制する作用がある。一方、アルコールはカテコールアミンの血中濃度を上昇させ、肝臓

のグリコーゲン分解を促進する。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.3 食物の吸収遅延が予測される疾患を有する患者又は食物の吸収を遅延させる薬剤を服用中の患者
本剤は作用発現が速いことから、低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

胃アトニー等により胃運動機能が低下していると、胃から栄養吸収の主な場である小腸への栄養物の流入低下が起こる。したがって、胃排出遅延のある患者では食後の血糖上昇の割合が少なく、胃から少量ずつの排出が続くことになる。胃排出遅延の極端な患者では、食後 2 時間以上経っても胃から排出が起こらないこともあり、食事開始時に投与したインスリンが相対的に過剰となって食後であっても血糖が低下することがある。

α -グルコシダーゼ阻害剤は、十二指腸や小腸粘膜上に局在する α -グルコシダーゼの活性を阻害することにより、糖質の吸収を遅らせ、食後の血糖上昇を抑制する。

本剤の作用発現時間は速いため、胃排出遅延を有する患者や α -グルコシダーゼ阻害剤等を投与中の患者への適用にあたっては、十分注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 重度の腎機能障害患者
低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

重度の腎機能障害患者では一般的に、インスリンクリアランスの減少、半減期の延長などにより、インスリン製剤の血糖降下作用が増強され、低血糖を起こしやすい状況になる。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 重度の肝機能障害患者
低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

肝臓は糖代謝に重要な役割を果たしている。重度な肝機能障害の患者では一般的に、インスリンの分解能が低下し、インスリンの作用が遷延しやすくなるなど、インスリン製剤の血糖降下作用が増強され、低血糖を起こしやすい状況になる。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を妊婦に投与した臨床試験成績は得られていない。

(解説)

妊娠中の糖尿病患者では、インスリン需要量に変化しやすいため、注意することが必要である。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。インスリンの需要量に変化しやすい。

(解説)

母体のインスリン必要量に変化しやすいため、患者個々の状態にあわせた用量の調節が望まれる。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は国内で実施していない。

(解説)

小児のインスリン必要量は年齢、体重、思春期の状態、糖尿病の罹病期間及び段階、注射部位の状態、栄養摂取量及びその組成、運動のパターン、毎日の行動、血糖モニタリングの結果及び糖化ヘモグロビン、併発疾患などの多数の因子に影響される²¹ことから、個々の患者の状態に応じて投与量の調節を行うこと。

思春期にある患者では、生理的なインスリン抵抗性の増大により、インスリン必要量が増加することが知られている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、低血糖が発現しやすい。[11.1.1 参照]

(解説)

一般的に高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることが多いことから医薬品の副作用が発現しやすくなる。また神経障害等の合併症により低血糖症状の発見が遅れる危険性が高いことから、注意喚起が必要なため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 チアゾリジン薬 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害薬 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。[11.1.1 参照]	血糖降下作用が増強される。

(解説)

本剤と糖尿病用薬との併用により、それぞれの薬剤の血糖降下作用が相加的に作用する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。

(解説)

うつ病患者 6 名、スルホニルウレア系薬剤 (SU 剤) で治療中の糖尿病患者 5 名に MAO 阻害剤を投与したところ、インスリン感受性を亢進させたとの報告がある²²。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 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。[11.1.1 参照]	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。

(解説)

ノルトリプチリンとクロルプロバミドとの併用及びドキシセピンとトラザミドの併用による低血糖の発現が報告されている²³。またイミプラミン単独での低血糖の発現も報告されている²⁴。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	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。[11.1.1参照]	糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。

(解説)

大量のサリチル酸系製剤投与では、その血糖降下作用によりインスリンの作用が増強される可能性がある。一般的な鎮痛目的での少量のサリチル酸系製剤投与ではインスリン作用に与える影響は軽微だと考えられるが、経静脈的に多量に投与する場合は血糖値に対する注意が必要である²⁵。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	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。[11.1.1参照]	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。

(解説)

インスリン及びカルブタミド投与中の糖尿病患者にシクロホスファミドを投与したところ急激な低血糖がみられたとの報告がある²⁶。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール	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。[11.1.1参照]	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。

(解説)

低血糖では頻脈、動悸、発汗、不安、低体温、飢餓感、振戦、収縮期血圧上昇、拡張期血圧低下等の症状が出現するが、β-遮断剤はこれらの随伴症状を隠蔽することがある。例えばプロプラノロールはこのうち頻脈、動悸の発現を抑制する。β₁選択性、非選択性に関わらずβ-遮断剤は発汗をむしろ増強するとの報告もある一方、振戦、飢餓感、不安等の症状には影響しないといわれている。β-遮断剤により血糖の回復が遅れ、低血糖が遷延したとの報告が多くみられる。また低血糖で出現する反応性高血圧の程度もβ-遮断剤服用患者では増強され、この作用は非選択性β-遮断剤の方がβ₁-選択性β-遮断剤より強いとされている²⁵。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	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。[11.1.1 参照]	機序不明

(解説)

動物実験(ラット)において、高用量のワルファリンは血漿グルコース及びインスリン濃度をわずかに上昇させたが、膵β細胞からのインスリン分泌に対する直接作用ははっきりと認められなかったとの報告がある²⁷。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロラムフェニコール	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。[11.1.1 参照]	機序不明

(解説)

クロラムフェニコールの肝代謝酵素阻害作用により、経口血糖降下剤や血糖降下作用を有するサルファ剤、サリチル酸誘導体等の半減期が延長するため、血糖降下作用も延長されると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベザフィブラート	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。[11.1.1 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。

(解説)

ベザフィブラートとインスリンの併用により、低血糖症状が発現する可能性がある²⁸。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルファ剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	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。

(解説)

SU 剤はサルファ剤が血糖値を下げることから誘導された薬剤である。ST 合剤(スルファメキサゾールとトリメプリムの配合剤)による低血糖の発現が報告されており²⁹、サルファ剤が低血糖を起こす機序は SU 剤と同様に膵インスリン分泌を増加するためと考えられている。低血糖を起こすリスクとして、腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が挙げられるとの報告があり²⁹、サルファ剤の使用上の注意にも化学構造の類似している SU 剤との併用によりこれらの血糖降下作用を増強する旨の記載がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シベンズリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	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。[11.1.1参照]	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。

(解説)

シベンズリンやジソピラミドの使用により低血糖を発現したとの報告がある。これらの薬剤は、動物実験において ATP 感受性 K⁺ チャンネルをブロックし、インスリン分泌を促進することが認められている³⁰。特に高齢者や腎機能の低下した患者では、これらの抗不整脈薬が体内に蓄積し、低血糖を助長するとの報告がある^{31,32}。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	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。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。

(解説)

高血圧を合併している糖尿病患者にチアジド系利尿剤を投与すると低カリウム血症を起し、インスリン分泌が低下することが報告されている³³。これらチアジド系利尿剤の影響は軽症からインスリン治療患者までみられることから、チアジド系利尿剤の使用、原因不明の血糖コントロール不良になった場合は特に低カリウム血症の有無を評価し、カリウムの補充又はカリウム保持作用のあるアルドステロン拮抗薬の併用等を考慮すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシロン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。

(解説)

副腎皮質から分泌される糖質コルチコイド(コルチゾール)は、血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつであるステロイド様化合物である。コルチゾールの分泌は、視床下部から放出される ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)によって刺激される。副腎皮質ステロイドは大部分がコルチゾール誘導体で、投与期間や投与量によっても異なるが、2~18%に耐糖能異常を起こすといわれている(ステロイド糖尿病)。ステロイドによる耐糖能低下の初期では、空腹時血糖は必ずしも高くなく、ブドウ糖負荷試験で血中インスリンの過剰反応がみられるという、インスリン抵抗性の状態が認められる。ステロイドの耐糖能に対する作用は短時間的なものと考えられており、通常ステロイドの投与を中止すれば耐糖能異常も軽快する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。

(解説)

アドレナリンは末梢でのグルコースの取り込み抑制、肝での糖新生を促進し、血糖値を上昇させると考えられている。また、インスリン分泌抑制作用も考えられる³⁴。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グルカゴン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物	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。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。甲状腺機能亢進症患者では、比較的高率に耐糖能異常が認められる。また健康な人への甲状腺ホルモン投与は肝での糖新生を増加させ³⁵、インスリン非依存型糖尿病患者における肝の糖新生も甲状腺ホルモン投与によって増加し、インスリンによる糖新生抑制作用は減弱する³⁶などの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
成長ホルモン ソマトロピン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 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。	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		

(解説)

卵胞ホルモンは耐糖能を低下させるといわれている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニコチン酸	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。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織で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。

(解説)

ニコチン酸は末梢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といわれている。健康な人ではインスリン分泌が増加するため耐糖能障害にまでは至らないが、 β 細胞の予備能が低下している患者や既に糖尿病である患者では、著明な高血糖と耐糖能の悪化を起こすといわれている³⁷。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
濃グリセリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 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。	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

(解説)

糖尿病患者にグリセロールを投与したところ、高血糖を発現したとの報告がある³⁸。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 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。	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。

(解説)

糖尿病を合併する結核患者にイソニアジド 5mg/kg を投与したところ、インスリン投与量が増加し、イソニアジド投与前、併用 3 日、6 日後の空腹時血糖値の平均はそれぞれ 255mg/dL、357mg/dL、307mg/dL と上昇していたとの報告がある³⁹。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダナゾール	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。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。

(解説)

患者6名にダナゾールを3ヵ月間投与したところ、慢性のグルカゴン過剰状態となり、末梢及び肝でのインスリン作用が減弱し、インスリン分泌が増加した⁴⁰、ダナゾールはグルコースに対する膵臓からのインスリンやグルカゴン分泌の感受性を増大させることから、インスリンやグルカゴンの過剰分泌を起こし、受容体のダウンレギュレーションによりダナゾール誘発性インスリン/グルカゴン抵抗性が起こる⁴¹などの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン分泌抑制作用を有する。

(解説)

フェニトインの使用により高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスを起こした症例が報告されている^{42,43}。*in vivo*の実験結果から膵β細胞におけるカルシウムの透過性を低下させ、これがインスリン分泌の低下を起こすものと考えられている⁴⁴。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
蛋白同化ステロイド メテノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[11.1.1 参照]、又は減弱による高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。	機序不明

(解説)

一部の糖尿病患者は蛋白同化ステロイド剤のみで血糖降下を起こすことがある³⁴。また蛋白同化ステロイド剤は経口血糖降下剤の代謝を抑制する可能性があるといわれている³⁴。フェニルプロピオン酸ナンドロロン 25mg/週を筋注されている20名とデカン酸ナンドロロン 50mgを週3回筋注されている34名の糖尿病患者ではインスリン投与量を平均36%(平均11.7単位、4～56単位)減量しなければならなかったとの報告がある⁴⁵。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	血糖降下作用の増強による低血糖症状[11.1.1 参照]、又は減弱による高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。	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。

(解説)

グリベンクラミドでコントロールされている糖尿病患者において、オクトレオチド投与前後で 75gOGTT を施行したところ、オクトレオチド投与時には血糖値が高く、インスリンレベルは低くなったとの報告がある⁴⁶。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

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、視覚異常、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。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、 β -遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうちに、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

本剤の作用は持続的であるため、回復が遅延するおそれがある。低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.1、8.2、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

(解説)

日本人が参加した臨床試験^{2,3,8,11}において、安全性評価対象症例 480 例中 2 例(0.4%)に 2 件の低血糖性意識障害、2 例(0.4%)に 3 件の低血糖症が認められた。当該試験に参加した日本人症例 319 例においては低血糖は認められなかった。

11.1.2 アナフィラキシーショック（頻度不明）

呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。

（解説）

本剤は、他のインスリン製剤と同様にタンパク質製剤であるため、免疫原性に関連する副作用（アレルギー反応）の潜在的リスクがある。アレルギー反応は、局所性反応及び全身性反応が考えられ、アナフィラキシー反応を含む過敏症反応は、死に至ることもあるため設定した。

本剤の有効成分であるインスリン デテムルを含むトレシーバ®製剤及びインスリン アスパルトを含むノボラピッド®ではアナフィラキシー反応が報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.5～5%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー、じん麻疹、そう痒感、血圧降下 ^{注1)} 、発疹 ^{注1)}
肝臓		肝機能異常 ^{注1)} (AST、ALTの上昇等)
消化器		嘔吐 ^{注1)} 、嘔気 ^{注1)} 、腹痛 ^{注1)} 、食欲不振 ^{注1)}
神経系	頭痛	めまい ^{注1)} 、治療後神経障害 ^{注1)} (主に有痛性)
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	屈折異常 ^{注1)} 、白内障 ^{注1)}
注射部位	注射部位反応 ^{注2)} (疼痛、そう痒、硬結等)	リポジストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、皮膚アミロイドーシス
呼吸器系		呼吸困難 ^{注1)}
血液		血小板減少 ^{注1)}
その他		発熱 ^{注1)} 、浮腫 ^{注1)} 、倦怠感 ^{注1)} 、多汗 ^{注1)} 、振戦 ^{注1)} 、空腹感 ^{注1)} 、体重増加 ^{注1)} 、血中ケトン体増加 ^{注1)} 、抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良

注1) インスリン デグルデクもしくはインスリン アスパルトで認められている副作用。
注2) 注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

（解説）

日本人が参加した本剤の臨床試験^{2,3,8,11}でみられた臨床検査値異常を含む副作用発現頻度（「◆副作用頻度一覧表等項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照）及び各国の添付文書を作成する際に基準としている CCDS (Company Core Data Sheet: 企業中核データシート) をもとに設定した。CCDS に記載されている副作用で国内の臨床試験では報告のなかった副作用は「頻度不明」に記載している。令和 2 年 5 月 19 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により皮膚アミロイドーシスを追記した。インスリン製剤の投与により発現した抗インスリン抗体は、高血糖又は低血糖を引き起こす可能性があるため、抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良を追記した。

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 全症例^{2,3,8,11}

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用発現件数
480 例	45 例	9.4%	56 件

副作用 MedDRA/J(Ver.13.1)			
SOC	PT	例数 (%)	件数
心臓障害	上室性期外収縮	2(0.4)	2
眼障害	白内障	1(0.2)	1
眼障害	結膜炎	1(0.2)	1
眼障害	糖尿病性網膜症	7(1.5)	7
眼障害	眼出血	1(0.2)	1
眼障害	黄斑症	1(0.2)	1
眼障害	網膜出血	2(0.4)	2
胃腸障害	下痢	1(0.2)	1
胃腸障害	嘔吐	2(0.4)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	熱感	1(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位硬結	1(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	1(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位そう痒感	1(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	1(0.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	1(0.2)	1
肝胆道系障害	脂肪肝	1(0.2)	1
感染症および寄生虫症	気管支炎	1(0.2)	1
感染症および寄生虫症	足部白癬	1(0.2)	1
感染症および寄生虫症	上気道感染	1(0.2)	1
感染症および寄生虫症	前庭神経炎	1(0.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	誤用量投与	1(0.2)	2
臨床検査	尿中血陽性	1(0.2)	1
臨床検査	体重増加	6(1.3)	6
代謝および栄養障害	高血糖	2(0.4)	2
代謝および栄養障害	低血糖症	2(0.4)	3
代謝および栄養障害	低血糖性意識消失	2(0.4)	2
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1(0.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	1(0.2)	1
神経系障害	浮動性めまい	1(0.2)	1
神経系障害	頭痛	3(0.6)	3
腎および尿路障害	糖尿病性腎症	1(0.2)	1
生殖系および乳房障害	前立腺腫大	1(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	冷汗	1(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	手掌紅斑	1(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	発疹	1(0.2)	1

2) 日本人^{2,3,8,11}

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用発現件数
319 例	29 例	9.1%	37 件

副作用 MedDRA/J(Ver.13.1)			
SOC	PT	例数 (%)	件数
心臓障害	上室性期外収縮	2(0.6)	2
眼障害	白内障	1(0.3)	1
眼障害	結膜炎	1(0.3)	1
眼障害	糖尿病性網膜症	5(1.6)	5
眼障害	黄斑症	1(0.3)	1
眼障害	網膜出血	2(0.6)	2
胃腸障害	嘔吐	2(0.6)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	熱感	1(0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位硬結	1(0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	1(0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	1(0.3)	1
肝胆道系障害	脂肪肝	1(0.3)	1
感染症および寄生虫症	気管支炎	1(0.3)	1
感染症および寄生虫症	足部白癬	1(0.3)	1
臨床検査	尿中血陽性	1(0.3)	1
臨床検査	体重増加	6(1.9)	6
代謝および栄養障害	高血糖	1(0.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1(0.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	1(0.3)	1
神経系障害	浮動性めまい	1(0.3)	1
神経系障害	頭痛	1(0.3)	1
腎および尿路障害	糖尿病性腎症	1(0.3)	1
生殖系および乳房障害	前立腺腫大	1(0.3)	1
皮膚および皮下組織障害	冷汗	1(0.3)	1
皮膚および皮下組織障害	手掌紅斑	1(0.3)	1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

- (1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。
- (2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- (3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(解説)

- (1) 本剤は、JIS A 型専用注射針との組み合わせで使用すること。
- (3) 注射時にカートリッジ内へ血液などが逆流することがある。感染のリスクがあるため、1 本の製剤を複数の患者で共用しないこと。

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、上腕、大腿に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より 2～3cm 離して注射すること。[8.7 参照]

(解説)

インスリン製剤において同じ箇所を繰り返し注射すると、注射局所の皮下脂肪の萎縮(リポアτροφイー)もしくは肥厚(リポハイパートロフィー)を症状とするリポジストロフィー又は皮膚アミロイドーシスが起これるとの報告がある(「VIII. 5. 重要な基本的注意 8.7 の項参照」)。

14.1.3 投与経路

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

(解説)

本剤は皮下注射専用である。静脈内に投与すると血糖降下作用が直ちにあらわれ低血糖を起こすおそれがある。

14.1.4 その他

- (1) 本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の薬剤を混合しないこと。
- (2) 注射後、注射針は廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。
- (3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- (4) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- (5) 液に濁りが生じていたり、変色している場合は、使用しないこと。

(解説)

- (1) 他の薬剤との混合により、本剤の成分が分解し、持効性が損なわれる可能性があるため、他の薬剤と混合しないこと。
- (2) 注射針を本剤に装着したままの状態、携帯もしくは保管した場合や、注射針を複数回使用した場合、以下のような事象がおこる可能性がある。
 - ◆ 薬液が針先から漏れる。そのために、
 - ・“ゴムピストン”と“ピストン棒”の間に隙間が生じる。
 - ・“ワッシャー(円盤)”が外れる。
 - ・カートリッジ内に気泡ができる。

この結果、設定単位量の薬液が出ないことがある。また、薬液が漏れることにより、薬液濃度が変化する場合がある。

- ◆ 注射針の中で薬液が固まり、針詰まりをおこすことがある。
- ◆ 感染の原因となることがある。
- ◆ 注射針の複数回使用により針の強度が低下し、破損のおそれがある。また針先が変形し、痛みの原因となることがある。

(3) 本剤に薬液を補充したり、他の目的で使用しないこと。

(4) カートリッジにひびが入っていると、注射操作の際に薬液が漏れる可能性がある。使用前に必ずカートリッジにひびが入っていないことを確認すること。特に、落としたり衝撃を与えてしまった場合には、必ず確認すること。

(5) 本剤は無色澄明で濁りのない製剤であるが、高温にさらす、凍結させるなど適切に保管されなかった場合に、液中に固まりが生じたり、変色したりすることがある。また、インスリンカートリッジ内に血液が逆流し、変色する場合もある。液に濁りが生じる、変色しているなどの事象が認められた場合は、使用せず、新しい製品に交換すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある⁴⁷。

(解説)

平成8年2月21日付の厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき設定した。

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⁴⁸がある。

15.1.2 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)

海外で実施された Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events Study においては、インスリン単独群[18.2%(163/896 例)]に比べてインスリンとピオグリタゾンの併用群[30.8%(266/864 例)]において「浮腫」の有害事象発現率が高いことが報告されている⁴⁹。ピオグリタゾンの日本の添付文書でも、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。インスリン製剤共通の注意喚起として設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

インスリン デグルデク

試験項目	試験方法または測定項目	動物種	適用経路	投与量 (nmol/kg)	結果
中枢神経系	Irwin 試験	ラット	皮下	0(溶媒)、3、30、300	影響なし
心血管系	摘出心プルキンエ線維	ウサギ	<i>in vitro</i>	0(溶媒)、10、100、1000 (nmol/L)	影響なし
	覚醒イヌの心血管機能	イヌ	皮下	0(溶媒)、24	影響なし
	麻酔イヌの心血管機能	イヌ	静脈内	0(溶媒、60分間隔で3回投与)、4/8/12 (60分間隔で漸増投与)	影響なし
呼吸器系	プレチスモグラフィチャンバーに収容(無給餌):呼吸数、一回換気量、毎分換気量	ラット	皮下	0(溶媒)、3、30、300	3、30 nmol/kg: 影響なし 300 nmol/kg: 重度の低血糖との関連が考えられる呼吸数及び毎分換気量の減少ならびに一回換気量の増加

インスリン アスパルト

項目	試験方法または測定項目	動物種	適用経路	投与量 (nmol/kg)	結果	
一般症状および行動	Irwin 試験	マウス	静脈内	6, 60, 600	自発運動量の軽度低下が 600 nmol/kg 群で認められた。	
中枢神経系	自発運動量	運動量測定器	ラット	静脈内	6, 60, 600	影響なし
	協調運動	回転棒法	マウス	静脈内	6, 60, 600	影響なし
	麻酔作用	ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス	静脈内	6, 60, 600	睡眠時間の延長が 60、600 nmol/kg 群で認められた。
		エタノール誘発睡眠	マウス	静脈内	6, 60, 600	全投与群で睡眠時間の延長傾向及び死亡率の上昇が認められた。
	抗痙攣作用	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス	静脈内	6, 60, 600	影響なし
	痙攣協力作用	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス	静脈内	6, 60, 600	影響なし
	鎮痛作用	酢酸ライジング法	マウス	静脈内	6, 60, 600	影響なし
	体温	直腸温	マウス	静脈内	6, 60, 600	影響なし

項目		試験方法または測定項目	動物種	適用経路	投与量 (nmol/kg)	結果
自律神経系	摘出回腸	インスリン アスパルト単独	モルモット	<i>in vitro</i>	21.6, 216, 2160 (pmol/mL)	影響なし
		アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウムによる収縮				影響なし
呼吸・循環器系		血圧、心拍数、心電図、呼吸深度、呼吸数	ラット	静脈内	6, 60, 600	影響なし
		血圧、心拍数、心電図、呼吸量、呼吸数、血液ガス、両側総頸動脈閉塞及びノルアドレナリン投与に対する応答	ネコ	静脈内	2.4, 6, 24	影響なし
		血圧、肺動脈圧、肺動脈抵抗、中心静脈圧、心拍数、心拍出量、心電図、頸動脈血流量、頸動脈抵抗、血液ガス	ブタ	静脈内	2.4, 6, 24	心拍数の軽度減少が 6 nmol/kg 群で、血圧の軽度低下が 24 nmol/kg 群で認められた。
消化器系	腸管内輸送能	炭末輸送	マウス	静脈内	6, 60, 600	影響なし
水及び電解質代謝		尿量、尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 、総タンパク量、クレアチニン、pH、尿比重、潜血	ラット	静脈内	6, 60, 600	総タンパク、クレアチニン排泄量増加が 60 及び 600 nmol/kg 群で、Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄量増加及び投与後 4、5、24 時間に尿量の増加が 600 nmol/kg 群で認められた。

(3) 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

インスリン デグルデク

動物種	投与経路	投与量(nmol/kg)	概略の致死量(nmol/kg)
ラット(Wistar 系)	皮下	3000、9000、18000、24000	雄、雌:>24,000
イヌ(ビーグル) ^{注)}	皮下	1.5、3、6、12、30	雄、雌:>30

注) 最大耐量設定試験の初回投与後データから評価

インスリン アスパルト

動物種	投与経路	投与量(nmol/kg)	概略の致死量(nmol/kg)
マウス(NMRI 系)	皮下	0(溶媒)、375、1500、6000、24000	雄:>24000、雌:6000
ラット(SD 系)	皮下	0(溶媒)、375、1500、6000、24000	雌雄:>24000
イヌ(ビーグル)	皮下	0(溶媒)、24、48、96、192、384	雌雄:>384

(2) 反復投与毒性試験

ライゾデグ®配合注

動物種	投与期間	投与経路	投与量(nmol/kg/日)	無毒性量(nmol/kg/日)
ラット (Wistar 系)	13 週間 (4 週間休薬)	皮下	0(溶媒)、36、71、107	雄、雌:107

インスリン デグルデク

動物種	投与期間	投与経路	投与量(nmol/kg/日)	無毒性量(nmol/kg/日)
ラット (Wistar 系)	4 週間	皮下	0(溶媒)、25、150、250	雄、雌:250
	26 週間 (4 週間回復)	皮下	0(溶媒)、20、50、125	雄、雌:125
ラット (SD 系)	52 週間	皮下	0(溶媒)、20、65/50/40 ^{注)} 、100/80/60 ^{注)}	雄、雌:60
イヌ (ビーグル)	4 週間	皮下	0(溶媒)、4、8、12	雄、雌:12
	26 週間 (4 週間回復)	皮下	0(溶媒)、4、8、12/10/8 ^{注)}	雄、雌:8

注) 低血糖症状及び低血糖に関連する死亡が認められたことから用量の減量を行った。

インスリン アスパルト

動物種	投与期間	投与経路	投与量(nmol/kg/日)	無毒性量(単位/kg/日)
ラット (SD 系)	4 週間	皮下	60、300、1200	雄:300、雌:1200
	52 週間	皮下	60、300、1200	雌雄:<60
ラット (Wister 系)	13 週間	皮下	75、300、1200	雄:<75、雌:75
イヌ (ビーグル)	4 週間	皮下	3、6、12	雌雄:12
イヌ (ビーグル)	13 週間	皮下	6、24	雄:26、雌:6
	52 週間	皮下	3、6、12	雄:6、雌:12

(3) 遺伝毒性試験

インスリン デグルデク

インスリン デグルデクの各構成要素 (desB30 ヒトインスリン、グルタミン酸、1,16-ヘキサデカン二酸) は DNA や他の染色体成分に直接作用するとは考えにくいことから遺伝毒性試験は実施しなかった。なお、グルタミン酸は食品添加物に広く使用されており、変異原性は評価済みで Ames 試験、*in vitro* 染色体異常試験の結果は陰性である。ヘキサデカン二酸は長鎖ジカルボン酸 (脂肪酸) であり、一般的に脂肪酸は変異原性を有さないと考えられている。

インスリン アスパルト

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及び不定期 DNA 合成試験結果は陰性であった。

(4) がん原性試験

がん原性の評価

インスリン デグルデク

インスリン受容体及び IGF-1 受容体に対する特性解析、受容体下流のシグナル伝達、主要な標的組織における代謝への影響ならびに腫瘍細胞及び非腫瘍細胞における細胞増殖誘発能といった *in vitro* 特性解析に基づくと、インスリン デグルデクの分子薬理学的特性に安全性上の懸念は認められなかった。インスリン デグルデクの細胞増殖誘発能/代謝能比はヒトインスリンと同様であり、これら 2 つの主要な生物活性のバランスはインスリン デグルデクとヒトインスリンで類似していることが示された。

SD 系ラットを用いた 52 週間反復投与毒性試験では全動物の病理組織学的検査を実施したが、インスリン デグルデクのがん原性を示唆する所見は認められなかった。BrdU の細胞内取り込みを指標とした時に雌動物で投与に関連した乳腺細胞増殖は認められなかった。インスリン デグルデクをイヌ及びラットでそれぞれ 26 及び 52 週間までの期間投与したが、過形成病変及び腫瘍性病変の発現頻度に投与による影響は認められなかった。

これらの *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床評価の結果は、インスリン デグルデクのがん原性リスクがヒトインスリンと同程度であることを示唆するものであった。

インスリン アスパルト

遺伝毒性の結果はすべて陰性であった。各種 *in vitro* の試験からインスリン アスパルトの細胞増殖誘発能、インスリン受容体親和性、IGF-1 受容体親和性及びチロシンキナーゼ活性化能はヒトインスリンと同等であった。インスリン アスパルトのラット 52 週間反復投与毒性試験においてみられた乳腺腫瘍の発生率は、ヒトインスリンと比較して同等又は同等以下であった。なお、疫学的調査において女性の乳がんとインスリンとの関係についての一貫した成績は得られていない。

(5) 生殖発生毒性試験

ライゾデグ®配合注

試験項目	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量(nmol/kg/日)	
					親動物	(胚)胎児
胚・胎児発生	ラット (Wistar 系)	雌:妊娠 6~17 日	皮下	0(溶媒)、29、114、179	一般毒性:179 生殖能:179	179

インスリン デグルデク

試験項目	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量(nmol/kg/日)	
					親動物	(胚)胎児
受胎能及び 胚・胎児発生	ラット (Wistar 系)	雄:交配 4 週間前~ 雌剖検 雌:交配 2 週間前~ 妊娠 17 日	皮下	0(溶媒)、20、80、125	一般毒性:125 生殖能:125	125
胚・胎児発生	ウサギ (NZW 系)	妊娠 6~19 日	皮下	0(溶媒)、5、10、20	一般毒性:20 生殖能:20	20
出生前及び 出生後の発生	ラット (Wistar 系)	妊娠 6~哺育 20 日 (妊娠 21 日~哺育 2 日は休業)	皮下	0(溶媒)、20、80、125	一般毒性:125 生殖能:125	125

インスリン アスパルト

試験項目	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量(nmol/kg/日)	
					親動物	(胚)胎児
受胎能及び 胚・胎児発生	ラット (SD 系)	雄:交配 4 週間前~ 雌剖検 雌:交配 2 週間前~ 妊娠 15 日	皮下	60、300、1200	一般毒性:300 生殖能:1200	<60
胚・胎児発生	ウサギ (NZW 系)	妊娠 6~18 日	皮下	6、18、60	一般毒性:18 生殖能:18	60
出生前及び出生 後の発生ならび に母動物の機能	ラット (SD 系)	妊娠 6~哺育 21 日	皮下	60、300、1200	一般毒性:60 生殖能:1200	1200

(6) 局所刺激性試験

ライゾデグ®配合注

本剤をミニブタに対し皮下投与した時、ならびに本剤をウサギに対し筋肉内、静脈内又は動脈内へ投与した時の投与部位局所の組織反応はいずれも軽度であり、溶媒及び NPH インスリン投与部位と同程度であった。したがって、臨床投与経路である皮下への投与時ならびに筋肉内、静脈内又は動脈内への誤投与時のいずれの場合も、安全性上の懸念はないものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分:劇薬

2. 有効期間

30 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存する。

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

使用中は室温にキャップ等により遮光して保管し、4週間以内に使用すること。冷蔵庫保管（2～8℃）も可能であるが、凍結を避けること。残った場合は廃棄すること。

(解説)

使用開始後の保管に関しては、最初に開発されたカートリッジ交換型のペンデバイス(ノボペン等)には多数の金属部品や電池が含まれ、冷蔵庫の出し入れによる結露などが、故障の原因となる可能性があるため、冷蔵保管を不可としていた。その後、大半がプラスチック部品で構成されるフレックスタッチ等のプレフィルドデバイスが開発されたが、臨床現場での混乱を避けるため、弊社ではすべての製剤で同一の保管方法を推奨している。しかしながら、使用開始後の安定性データより使用開始後の冷蔵庫保管に問題ないことは確認されている(「IV.6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:患者用注意文書(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一配合成分単剤製品名

インスリン デグルデク(遺伝子組換え):トレスーバ[®]注 フレックスタッチ[®]及びトレスーバ[®]注 ペンフィル[®]

インスリン アスパルト(遺伝子組換え):ノボラピッド[®]注 フレックスタッチ[®]、ノボラピッド[®]注 フレックスペン[®]、ノボラピッド[®]注ペンフィル[®]、ノボラピッド[®]注 100 単位/mL、フィアスプ[®]注フレックスタッチ[®]、フィアスプ[®]注 フレックスペン[®]、フィアスプ[®]注ペンフィル[®]、フィアスプ[®]注 100 単位/mL、インスリン アスパルト BS 注カート NR「サノフィ」、インスリン アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」

7. 国際誕生年月日

2012年10月25日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ライゾデグ®配合注 フレックスタッチ®	2012年12月25日	22400AMX01498000	2015年11月26日	2015年12月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日:2022年6月8日

カテゴリー1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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。)

11. 再審査期間

トレンシーバ®注の残余期間:2012年12月25日~2020年9月27日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ライゾデグ®配合注 フレックスタッチ®	2492500G1025	2492500G1025	124510301	622451001

14. 保険給付上の注意

平成27年11月25日付保医発1125第1号厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。

- ① 本剤は、インスリン製剤であり、本剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② ライゾデグ®配合注フレックスタッチ®については、注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

X I . 文 献

1. 引 用 文 献

- 1) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ライゾデグ®配合注投与ガイド
- 2) 社内資料：ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1788) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.13)
- 3) 社内資料：ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1790) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.14)
- 4) Haahr H. et al. : J Diabetes Investig, 2016; 7: 574-80 (PMID : 27181070)
社内資料：ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1983) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.15)
- 5) Ikushima I. et al. : J Diabetes Investig, 2016; 7: 270-5 (PMID : 27042281)
社内資料：トレスリーバ注 第1相試験 (NN1250-1996) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.16)
- 6) Onishi Y. et al. : J Diabetes Investig, 2017; 8: 210-7 (PMID : 27560769)
社内資料：ライゾデグ配合注 第2相試験 (NN5401-3570) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.34)
- 7) Onishi Y. et al. : Diabetes Obes Metab, 2013; 15: 826-32 (PMID : 23557077)
社内資料：ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3896) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.36)
- 8) Kaneko S. et al. : Diabetes Res Clin Pract, 2015; 107: 139-47 (PMID : 25498130)
Taneda S. et al. : J Diabetes, 2017; 9: 243-7 (PMID : 27059529)
社内資料：ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3597) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.35)
- 9) Hirsch I. et al. : Diabetes Care, 2012; 35: 2174-81 (PMID : 22933438)
社内資料：ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3594) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.42)
- 10) Hirsch I. et al. : Diabet Med, 2017; 34: 167-73 (PMID : 26773446)
社内資料：ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3645) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.43)
- 11) Jonassen I. et al. : Pharm Res, 2012; 29: 2104-14 (PMID : 22485010)
- 12) Rhodes C.J. et al. : Eur J Clin Invest, 2002; 32 Suppl 3: 3-13 (PMID : 12028370)
- 13) Onishi Y. et al. : J Diabetes Investig, 2013; 4: 605-12 (PMID : 24843715)
社内資料：トレスリーバ注 第3相試験 (NN1250-3586) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.53)
- 14) Nosek L. et al. : Clin Drug Investig, 2014; 34: 673-9 (PMID : 25124362)
社内資料：トレスリーバ®注 第1相試験 (NN1250-1992) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.1)
- 15) Brunner M. et al. : Drugs Aging, 2015; 32: 583-90 (PMID : 26088815)
社内資料：ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1981) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.6)
- 16) Korsatko S. et al. : Drugs Aging, 2014; 31: 47-53 (PMID : 24263619)
社内資料：トレスリーバ注 第1相試験 (NN1250-1994) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.10)
- 17) Biester T. et al. : Pediatr Diabetes, 2016; 17: 642-9 (PMID : 26782928)
社内資料：ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1982) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.7)
- 18) Kiss I. et al. : Clin Pharmacokinet, 2014; 53: 175-83 (PMID : 24163264)
社内資料：トレスリーバ注 第1相試験 (NN1250-1990) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.9)
- 19) Kupcová V. et al. : Clin Drug Investig, 2014; 34: 127-33 (PMID : 24277680)
社内資料：トレスリーバ注 第1相試験 (NN1250-1989) (2012年12月25日承認、CTD 2.7.6.8)
- 20) Van den Brand M. et al. : Neth J Med, 2009; 67: 394-6 (PMID : 20009116)
- 21) ISPAD : Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: 127
- 22) Adnitt P. I. : Diabetes, 1968; 17: 628-33 (PMID : 5681080)
- 23) True B. L. et al. : Am J Psychiatry, 1987; 144: 1220-1 (PMID : 3631324)
- 24) Shrivastava R. K. et al. : Biol Psychiatry, 1983; 18: 1509-10 (PMID : 6661479)
- 25) この薬の多剤併用副作用 : 医歯薬出版 : 第1版: 6-11
- 26) Stockley I. H. : Drug Interactions, Blackwell Scientific Publications: 557
- 27) Bailey C. J. et al. : Gen Pharmacol, 1976; 7: 63-5 (PMID : 971800)

- 28) Zambrana J. L. et al. : Am J Cardiol, 1997; 80: 836-40 (PMID : 9381994)
- 29) Lee A. J. et al. : Ann Pharmacother, 1997; 31: 727-32 (PMID : 9184713)
- 30) Bertrand G. et al. : Eur J Pharmacol, 1992; 214: 159-63 (PMID : 1516637)
- 31) Gachot B. A. et al. : Lancet, 1988, 2: 280 (PMID : 2899265)
- 32) Croxson M.S. et al. : N Z Medical J, 1987; 100: 407-8 (PMID : 2899265)
- 33) Conn J. W. : N Engl J Med, 1965; 273: 1135-43 (PMID : 5841677) (PMID : 2537842)
- 34) 医薬品相互作用：医薬ジャーナル社：第2版：632-7
- 35) Karlander S. G. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 1989; 68: 780-6 (PMID : 2537842)
- 36) Bratusch-Marrain P.R. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 1985; 60: 1063-8 (PMID : 3889028)
- 37) ジョスリン糖尿病学：メディカル・サイエンス・インターナショナル：第27章：545
- 38) Hurwitz B. J. et al. : Lancet, 1975; 2: 369 (PMID : 51177)
- 39) Luntz G. R. W. N. et al. : BMJ, 1953; 1: 296-9 (PMID : 13009181)
- 40) Kotzmann H. et al. : Eur J Clin Invest, 1995; 25: 942-7 (PMID : 8719935)
- 41) Bruce R. et al. : Clinical Science, 1992; 82: 211-7 (PMID : 1311660)
- 42) Britton H. L. et al. : Drug Intell Clin Pharm, 1980; 14: 544-7
- 43) Carter B. L. et al. : Am J Hosp Pharm, 1981; 38: 1508-12 (PMID : 7294047)
- 44) Pace C. S. et al. : Diabetes, 1979; 28: 1077-82 (PMID : 389714)
- 45) Houtsmuller A. J. : Acta Endocrinol, 1961; 39: 154-74 (PMID : 14449334)
- 46) Lee P.E. et al. : Diabetes Metabolism (Paris), 1999; 25: 347-9 (PMID : 10566126)
- 47) Herings R. M. C. et al. : Lancet, 1995; 345: 1195-8 (PMID : 7739305)
- 48) Heise T., et al. : Diabetes Obes Metab, 2007; 9: 746-53 (PMID : 17593235)
- 49) Bernard Charbonnel et al. : J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95: 2163-71 (PMID : 20237169)

2. その他の参考文献

該当なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023 年 8 月現在、デンマーク、オランダ、スイス、オーストラリア、韓国をはじめとする 45 カ国で販売されている。米国及び EU で承認されているが、米国、英国、独国、仏国及びカナダでは発売されていない。

(1) オーストラリアの添付文書（2023 年 4 月）

会社名	Novo Nordisk Pharmaceuticals Pty Ltd	発売年	2018 年 7 月
販売名	RYZODEG [®] 70/30 FlexTouch [®] solution for injection RYZODEG [®] 70/30 Penfill [®] solution for injection	剤形規格	1 mL of the solution contains 100 U insulin degludec/insulin aspart (70% soluble insulin degludec and 30% soluble insulin aspart) equivalent to 2.56 mg salt-free anhydrous insulin degludec and 1.05 mg salt-free anhydrous insulin aspart. One pre-filled pen or cartridge contains 3 mL, equivalent to 300 U of insulin degludec/insulin aspart.
効能・効果	For use in diabetes mellitus in patients aged 6 years and older.		
用法・用量	<p><u>Dosage</u></p> <p>RYZODEG 70/30 is a soluble insulin product consisting of the ultra-long acting basal insulin degludec and the rapid acting prandial insulin aspart in a ratio of 70:30.</p> <p>RYZODEG 70/30 can be administered once- or twice-daily with the main meal(s). However, if advised by a healthcare professional, when needed, the patient can change the time of administration as long as RYZODEG 70/30 is dosed with the main meal when taken once daily.</p> <p>The potency of insulin analogues, including RYZODEG 70/30 is expressed in units (U). 1 unit (U) of RYZODEG 70/30 corresponds to 1 international unit (IU) of human insulin and one unit of most other insulin analogues.</p> <p>In patients with type 2 diabetes mellitus, RYZODEG 70/30 can be administered alone, in combination with oral antidiabetic products approved for use with insulin, and in combination with bolus insulin.</p> <p>In type 1 diabetes mellitus, RYZODEG 70/30 is combined with short-/rapid-acting insulin at the remaining meals.</p> <p>RYZODEG 70/30 is to be dosed in accordance with individual patients' needs. Pre-meal plasma glucose levels should be used to evaluate the adequacy of the preceding dose.</p> <p><i>Initiation</i></p> <p><i>Adults with type 2 diabetes:</i></p> <p>The recommended total daily starting dose of RYZODEG 70/30 is 10 units with meal(s) followed by individual dosage adjustments.</p> <p><i>Patients with type 1 diabetes:</i></p> <p>The recommended starting dose of RYZODEG 70/30 is 60-70% of the total daily insulin requirements.</p> <p>RYZODEG 70/30 is to be used once daily at mealtime in combination with short-/rapidacting insulin at the remaining meals followed by individual dosage adjustments.</p> <p><i>Transfer from other insulin medicinal products</i></p> <p>As with all insulin products, close glucose monitoring is recommended during transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant anti-diabetic treatment may need to be adjusted.</p> <p><i>Patients with type 2 diabetes:</i></p> <p>Patients switching from once daily basal or premix insulin therapy can be converted unit-to-unit to once daily RYZODEG 70/30 at the same total insulin dose as the patient's previous total daily insulin dose, or twice-daily RYZODEG 70/30 using half the total daily dose twice daily.</p> <p>Patients switching from more than once daily basal or premix insulin therapy can be converted unit-to-unit to once daily or twice-daily RYZODEG 70/30 at the same total insulin dose as the patient's previous total daily insulin dose. Patients switching from basal-bolus insulin therapy to RYZODEG 70/30 will need to convert their dose based on individual needs. In general, patients are initiated on the same number of basal units.</p>		
	<p><i>Patients with type 1 diabetes:</i></p> <p>The recommended starting dose of RYZODEG 70/30 is 60-70% of the total daily insulin requirements in combination with short-/rapid-acting insulin at the remaining meals followed by individual dosage adjustments.</p>		

Flexibility in dosing time

RYZODEG 70/30 allows for some flexibility in the timing of insulin administration as long as it is dosed with the main meal(s). Patients should not take an extra dose to make up for a missed dose. If a dose of RYZODEG 70/30 is missed, the patient can take the missed dose with the next main meal of that day and thereafter resume the usual dosing schedule.

Avoidance of accidental mix-ups

Patients must be instructed to always check the insulin label before each injection to avoid accidental mix-ups between RYZODEG 70/30 and other insulin products.

Special populations

Elderly (≥ 65 years old)

RYZODEG 70/30 can be used in elderly patients. As with all insulin products, glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis.

Renal impairment

RYZODEG 70/30 can be used in renal impaired patients. As with all insulin products, glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis.

Hepatic impairment

RYZODEG 70/30 can be used in hepatic impaired patients. As with all insulin products, glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis.

Paediatric population

RYZODEG 70/30 can be used in children and adolescents from the age of 6 years (see section 5.1 Clinical trials). When changing from another insulin regimen to RYZODEG 70/30, dose reduction of total insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

RYZODEG 70/30 should be used with special caution in paediatric patients because data from the clinical trial indicate that there may be a higher risk for severe hypoglycaemia (see sections 4.4 Special Warnings and Precautions for Use, 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects) and 5.1 Clinical trials).

Method of Administration

RYZODEG 70/30 combines the ultra-long acting basal insulin degludec and the rapid acting prandial insulin aspart in one injection.

RYZODEG 70/30 is for subcutaneous administration only. RYZODEG 70/30 must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia. RYZODEG 70/30 must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. RYZODEG 70/30 must not be used in insulin infusion pumps.

RYZODEG 70/30 is administered subcutaneously by injection in the abdominal wall, the upper arm or the thigh. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see sections 4.4 Special Warnings and Precautions for Use and 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)).

RYZODEG 70/30 FlexTouch® is a pre-filled pen designed to be used with NovoFine® disposable needles. FlexTouch delivers 1-80 units in increments of 1 unit. RYZODEG 70/30 Penfill® is designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine disposable needles.

Dosage Adjustment

As with all insulin products adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness.

(2) 欧州の添付文書 (SPC) (2021 年 9 月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2013 年(デンマーク)
販売名	Ryzodeg	剤形規格	100units/mL 3mL PenFill, 100units/mL 3mL FlexTouch
効能・効果	Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 2 years.		
用法・用量	<p><u>Posology</u></p> <p>This medicinal product is a soluble insulin product consisting of the basal insulin degludec and the rapid-acting prandial insulin aspart.</p> <p>The potency of insulin analogues, including Ryzodeg, is expressed in units. One (1) unit of this insulin corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine, 1 unit of insulin detemir or 1 unit of biphasic insulin aspart.</p> <p>Ryzodeg is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. Dose-adjustments are recommended to be based on fasting plasma glucose measurements.</p> <p>Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness.</p> <p><i>Patients with type 2 diabetes mellitus</i></p> <p>Ryzodeg can be administered once or twice daily with the main meal(s) alone, in combination with oral antidiabetic medicinal products, and in combination with bolus insulin (see section 5.1). When using Ryzodeg once-daily, changing to twice daily should be considered when higher doses are needed, e.g. to avoid hypoglycaemia. Split the dose based on individual patient's needs and administer with main meals.</p> <p><i>Patients with type 1 diabetes mellitus</i></p> <p>Ryzodeg can be administered once daily at mealtime in combination with short-/rapid-acting insulin at the remaining meals.</p> <p><u>Flexibility in dosing time</u></p> <p>Ryzodeg allows for flexibility in the timing of insulin administration as long as it is dosed with the main meal(s). If a dose of this medicinal product is missed, the patient can take the missed dose with the next main meal of that day and thereafter resume the usual dosing schedule. Patients should not take an extra dose to make up for a missed dose.</p> <p><u>Initiation</u></p> <p><i>Patients with type 2 diabetes mellitus</i></p> <p>The recommended total daily starting dose is 10 units with meal(s) followed by individual dosage adjustments.</p> <p><u>Transfer from other insulin medicinal products</u></p> <p>Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.</p> <p><i>Patients with type 2 diabetes mellitus</i></p> <p>Patients switching from once-daily basal or premix insulin therapy can be converted unit-to-unit to once- or twice-daily Ryzodeg at the same total insulin dose as the patient's previous total daily insulin dose. Patients switching from more than once-daily basal or premix insulin therapy can be converted unit-to-unit to once- or twice-daily Ryzodeg at the same total insulin dose as the patient's previous total daily insulin dose. Patients switching from basal/bolus insulin therapy to Ryzodeg will need to convert their dose based on individual needs. In general, patients are initiated on the same number of basal units.</p> <p><i>Patients with type 1 diabetes mellitus</i></p> <p>The recommended starting dose of Ryzodeg is 60-70% of the total daily insulin requirements in combination with short-/rapid-acting insulin at the remaining meals followed by individual dosage adjustments.</p>		
	<p><u>Special populations</u></p> <p><u>Elderly (≥ 65 years old)</u></p> <p>Ryzodeg can be used in the elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis (see section 5.2).</p> <p><u>Renal and hepatic impairment</u></p> <p>Ryzodeg can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis (see section 5.2).</p>		

<p><u>Paediatric population</u></p> <p>There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 2 years. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 2 years (see section 5.1). When changing from another insulin regimen to Ryzodeg, dose reduction of total insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia (see section 4.4). Ryzodeg should be used with special caution in children 2 to 5 years old because data from the clinical trial indicate that there may be a higher risk for severe hypoglycaemia in children in this age group (see sections 4.4, 4.8 and 5.1).</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Subcutaneous use only.</p> <p>This medicinal product must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps.</p> <p>This medicinal product must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe (see section 4.4).</p> <p>Ryzodeg is administered subcutaneously by injection in the abdominal wall, the upper arm or the thigh. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see sections 4.4 and 4.8).</p> <p>Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet (see section 6.6).</p> <p><u>Ryzodeg 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen</u></p> <p>Ryzodeg comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine or NovoTwist injection needles. The pre-filled pen delivers 1-80 units in steps of 1 unit.</p> <p><u>Ryzodeg 100 units/mL solution for injection in cartridge</u></p> <p>Ryzodeg comes in a cartridge (Penfill) designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist injection needles.</p>

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法及び用量	本剤は、超速効型インスリン(インスリン アスパルト)と持効型インスリン(インスリン デグルデク)を3:7のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。通常、成人では、初期は1回4~20単位を1日1~2回皮下注射する。1日1回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1日2回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

オーストラリア 添付文書 (2023年4月)	<p>4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation</p> <p><u>Effects on fertility</u></p> <p>Animal reproduction studies with insulin degludec have not revealed any adverse effects on fertility. In a combined fertility and embryofetal study in male and female rats, treatment with subcutaneous doses of insulin degludec up to 21 U/kg/day (yielding 5-6 times the AUC in humans at a clinical dose of 0.8 U/kg/day) prior to mating and in female rats during gestation had no effect on mating performance or fertility.</p> <p>In reproductive toxicity studies, insulin aspart did not affect the fertility of male and female rats but caused a slight increase in pre-implantation loss at subcutaneous doses greater than 10 U/kg/day. Similar effects were seen with human insulin.</p>
------------------------------	--

	<p><u>Use in pregnancy</u> Pregnancy Category: B3 There is no clinical experience with RYZODEG 70/30 in pregnant women. In rats, decreased fetal weight was observed following treatment with insulin degludec and insulin aspart in combination at a subcutaneous dose of 30 U/kg/day (resulting in 8 and 24 times the AUC in humans for the respective insulins at a dose of 1.08 U/kg RYZODEG 70/30). In addition, an increase in fetal skeletal abnormalities was found in a rat embryofetal study conducted with insulin degludec alone. In both cases, similar effects were seen with human insulin, and are probably secondary to maternal hypoglycaemia. Animal reproduction studies have not revealed any differences between insulin degludec and human insulin regarding embryotoxicity and teratogenicity. In general, intensified blood glucose control and monitoring of pregnant women with diabetes mellitus are recommended throughout pregnancy and when contemplating pregnancy. Insulin requirements usually decrease in the first trimester and increase subsequently during the second and third trimester. After delivery, insulin requirements usually return rapidly to pre-pregnancy values.</p> <p><u>Use in lactation</u> There is no clinical experience with RYZODEG 70/30 during breast-feeding. In rats, insulin degludec and its metabolites were secreted in milk; the peak concentration of insulin degludec in milk was less than half of that in plasma. It is unknown whether RYZODEG 70/30 is excreted in human milk. No metabolic effects of RYZODEG 70/30 are anticipated in the breast-fed newborn/infant.</p>
<p>欧州添付文書 (SPC) (2021年9月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There is no clinical experience with the use of this medicinal product in pregnant women. Animal reproduction studies have not revealed any difference between insulin degludec and human insulin regarding embryotoxicity and teratogenicity. In general, intensified blood glucose control and monitoring of pregnant women with diabetes are recommended throughout pregnancy and when contemplating pregnancy. Insulin requirements usually decrease in the first trimester and increase subsequently during the second and third trimesters. After delivery, insulin requirements usually return rapidly to pre-pregnancy values.</p> <p><u>Breast-feeding</u> There is no clinical experience with Ryzodeg during breast-feeding. In rats, insulin degludec was secreted in milk; the concentration in milk was lower than in plasma. It is unknown whether insulin degludec/insulin aspart is excreted in human milk. No metabolic effects are anticipated in the breast-fed newborn/infant.</p> <p><u>Fertility</u> Animal reproduction studies with insulin degludec have not revealed any adverse effects on fertility.</p>

本邦における妊婦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。

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤を妊婦に投与した臨床試験成績は得られていない。

9.6 授乳婦

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。インスリンの需要量に変化しやすい。

(2) 小児等への投与に関する情報

オーストラリア
添付文書
(2023年4月)

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

Paediatric use

Safety and efficacy of RYZODEG 70/30 in children less than 2 years have not been established.

4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)

Description of selected adverse reactions

Paediatric population

RYZODEG 70/30 has been administered to children (6-11 years) and adolescents (12-18 years) for the investigation of pharmacokinetic properties (see section 5.2 Pharmacokinetic Properties). Clinical trials have been performed in children aged 2 to 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population with the exception of a signal of higher occurrence of severe hypoglycaemia compared to a basal-bolus regimen in the paediatric population (see sections 4.2 Dose and Method of Administration, 4.4 Special Warnings and Precautions for Use' and 'Clinical trials').

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

Clinical trials

Paediatric population

The efficacy and safety of RYZODEG 70/30 have been studied in a randomised, controlled clinical trial in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 for a period of 16 weeks (n=362). Patients in the RYZODEG 70/30 arm included 40 exposed children aged 2-5 years, 61 children aged 6-11 years and 80 adolescents aged 12-17 years. RYZODEG 70/30 dosed once daily with the main meal plus insulin aspart for the remaining meals showed similar reduction in HbA_{1c} at week 16 and no differences in FPG and SMPG compared to comparator insulin detemir dosed once or twice daily plus mealtime insulin aspart. At week 16, the mean total daily insulin dose was 0.88 vs 1.01 units/kg in the RYZODEG 70/30 and insulin detemir arms, respectively.

Table 9: Mean change in HbA_{1c} at week 16 for RYZODEG 70/30 versus insulin detemir in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus

	Trial 3816			
	RYZODEG 70/30 once daily + IAsp		IDet once daily/twice daily + IAsp	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
1-5 years	40	-0.4 (1.0)	41	-0.5 (0.8)
6-11 years	61	-0.1 (1.0)	61	-0.3 (0.9)
12-17 years	80	-0.3 (1.0)	77	-0.1 (1.0)

Table 10: Hypoglycaemia rates in a 16 week trial with RYZODEG 70/30 versus insulin detemir in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus

	Trial 3816									
	RYZODEG 70/30 once daily + IAsp					IDet once daily/twice daily + IAsp				
	N	n	%	E	R	N	n	%	E	R
Confirmed Hypoglycaemia										
1-5 years	40	39	97.5	520	4335	41	37	90.2	559	4564
6-11 years	61	56	91.8	960	5140	61	58	95.1	1065	5809
12-17 years	80	73	91.3	1052	4366	77	69	89.6	1048	4490
Severe Hypoglycaemia										
1-5 years	40	4	10.0	5	42	41	2	4.9	2	16
6-11 years	61	3	4.9	4	21	61	0	0.0	0	0
12-17 years	80	4	5.0	5	21	77	1	1.3	2	9
Nocturnal Confirmed Hypoglycaemia										
1-5 years	40	18	45.0	55	459	41	21	51.2	52	425
6-11 years	61	38	62.3	108	578	61	34	55.7	85	464
12-17 years	80	45	56.3	153	635	77	51	66.2	154	660

N = Number of patients

n = number of patients experiencing an event

%: Percentage of Subjects with the Event

E: Number of Events

R: Event Rate per 100 Patient Year(s) of Exposure

Efficacy and safety evaluation for adolescent patients with type 2 diabetes mellitus has been made using data from adolescent and adult patients with type 1 diabetes mellitus and adult patients with type 2 diabetes mellitus. This assessment supports the use of RYZODEG 70/30 in adolescent patients with type 2 diabetes mellitus.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Paediatric population

The pharmacokinetic properties of RYZODEG 70/30 in type 1 diabetes mellitus were investigated in children (6-11 years) and adolescents (12-18 years) and compared to adults after single dose administration.

The steady state pharmacokinetics properties of the insulin degludec component of RYZODEG 70/30 were investigated using population pharmacokinetic analysis in children down to 1 year of age.

Total exposure and peak concentration of insulin aspart were higher in children than in adults and were similar for adolescents and adults.

At steady state, the pharmacokinetic properties of insulin degludec in children (1-11 years) and adolescents (12-18 years) were comparable to those observed in adults with type 1 diabetes mellitus. Total exposure of insulin degludec after single dose administration was, however, higher in children and adolescents than in adults with type 1 diabetes mellitus.

欧州添付文書 (SPC)
(2021年9月)

4.8 Undesirable effects

Paediatric population

Ryzodeg has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties (see section 5.2). Safety and efficacy have been demonstrated in a trial in children aged 2 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population with the exception of a signal of higher occurrence of severe hypoglycaemia compared to a basal-bolus regimen in the paediatric population, particularly in children 2 to 5 years old (see section 4.2, 4.4 and 5.1).

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of trials with Ryzodeg in:

- Neonates and infants from birth to less than 12 months of age with type 1 diabetes mellitus.
- In all subsets of the paediatric population in type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

The efficacy and safety of Ryzodeg have been studied in a randomised controlled clinical trial in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 for a period of 16 weeks (n=362). Patients in the Ryzodeg arm included 40 exposed children aged 2-5 years, 61 children aged 6-11 years and 80 adolescents aged 12-17 years. Ryzodeg dosed once daily with the main meal plus insulin aspart for the remaining meals showed similar reduction in HbA1c at week 16 and no differences in FPG and SMPG compared to comparator insulin detemir dosed once or twice daily plus mealtime insulin aspart. At week 16, the mean total daily insulin dose was 0.88 vs 1.01 units/kg in the Ryzodeg and insulin detemir arms, respectively. The rates (events per patient-year of exposure) of confirmed hypoglycaemia (ISPAD 2009 definition: 46.23 vs 49.55) and nocturnal confirmed hypoglycaemia (5.77 vs 5.40) were comparable with Ryzodeg vs insulin detemir whereas the rate of severe hypoglycaemia (0.26 vs 0.07) was higher in the Ryzodeg arm although the difference was not statistically significant. Few severe hypoglycaemic episodes were reported in each group; the observed rate of severe hypoglycaemia within the Ryzodeg arm was higher for subjects aged 2-5 years compared to subjects aged 6-11 years or 12-17 years (0.42 vs 0.21 and 0.21 respectively). An efficacy and safety evaluation for adolescent patients with type 2 diabetes mellitus has been made using data from adolescent and adult patients with type 1 diabetes mellitus and adult patients with type 2 diabetes mellitus. This assessment supports the use of Ryzodeg in adolescent patients with type 2 diabetes mellitus.

5.2 Pharmacokinetic properties

Paediatric population

The pharmacokinetic properties of Ryzodeg in type 1 diabetes mellitus were investigated in children (6-11 years) and adolescents (12-18 years) and compared to adults after single dose administration.

The steady-state pharmacokinetic properties of the insulin degludec component of Ryzodeg were investigated using a population pharmacokinetic analysis in children down to 1 year of age.

Total exposure and peak concentration of insulin aspart were higher in children than in adults and were similar for adolescents and adults.

The pharmacokinetic properties of insulin degludec in children (1-11 years) and adolescents (12-18 years) were at steady state comparable to those observed in adults with type 1 diabetes mellitus. Total exposure of insulin degludec after single dose administration was, however, higher in children and adolescents than in adults with type 1 diabetes mellitus.

本邦における小児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。

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は国内で実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

・患者用注意文書

<https://pro.novonordisk.co.jp/products.html>

(取扱説明書を含む)「ライゾデグ®配合注」→「添付文書等の製品基本情報」→「製品基本情報」

注)「取扱説明書」に含まれている。

・フレックスタッチ®の使い方

<https://pro.novonordisk.co.jp/products.html>

「ライゾデグ®配合注」→「添付文書等の製品基本情報」→「関連資材」→「患者向け資材」

MOS000153

製造販売元
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp



ライゾデグ®、RYZODEG®、フレックスタッチ®、FlexTouch®、Penfill®、トレシーバ®、ノボラピッド®、及びペンニードル®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。