

|            |                  |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 872492           |
| 承認番号       | 22300AMX01190000 |
| 販売開始       | 2007年12月         |

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

持効型溶解インスリンアナログ注射液  
インスリン デテミル(遺伝子組換え)  
**レベミル® 注 フレックスペン®**  
Levemir® Injection FlexPen®

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

## 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]  
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

1 筒（3mL）中

| 有効成分 | インスリン デテミル（遺伝子組換え） | 300 単位 <sup>(注1)</sup> |
|------|--------------------|------------------------|
| 添加剤  | 酢酸亜鉛               | 19.8μg <sup>(注2)</sup> |
|      | フェノール              | 4.80mg <sup>(注3)</sup> |
|      | 濃グリセリン             | 48.0mg                 |
|      | m-クレゾール            | 6.18mg                 |
|      | リン酸水素二ナトリウム二水和物    | 2.67mg                 |
|      | 塩化ナトリウム            | 3.51mg                 |
|      | 塩酸                 | 適量                     |
|      | 水酸化ナトリウム           | 適量                     |

注 1) 1 単位は 24nmol に相当。本剤の単位はインスリン デテミル単位であるが、インスリン デテミル 1 単位は、インスリン ヒト（遺伝子組換え）の 1 国際単位と同等である。

注 2) 亜鉛含量として

原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、196.2μg である。

注 3) 原薬由来のフェノール量と合わせた一製剤当たりの総フェノール含量は 5.40mg である。

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

|                      |                                   |      |
|----------------------|-----------------------------------|------|
| 剤形・性状                | 注射剤<br>本剤は無色透明の液体であり、濁りや微粒子を認めない。 |      |
| pH                   | 7.20~7.60                         |      |
| 浸透圧比<br>(生理食塩液に対する比) | 0.8~1.1                           |      |
| 識別<br>(注入ボタン)        | 色                                 | グリーン |
|                      | 刻み                                | なし ○ |

## 4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

## 5. 効能又は効果に関する注意

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、運動療法を十分行なううえで適用を考慮すること。

## 6. 用法及び用量

通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

## 7. 用法及び用量に関する注意

- 7.1 適用にあたっては、本剤の作用持続時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、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。
- 7.2 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。
- 7.3 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以

下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。  
小児への投与にあたっても同様とすること。[16.1 参照]

7.3.1 国内の臨床試験では、中間型インスリン製剤から本剤に変更する際、前治療の70%用量より開始したが、試験終了時の用量は前治療と同様であった。

7.3.2 他の持効型インスリン製剤から本剤へ切り替えた国内での使用経験はない。

7.3.3 投与回数及び投与時期は、原則として前治療と同じ用法で切り替えること。

7.3.4 本剤への変更により本剤及び併用している超速効型又は速効型インスリン製剤の用量の調整が必要になることがある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

7.4 経口糖尿病薬から本剤に変更する場合及び経口糖尿病薬と併用する場合：

7.4.1 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。

7.4.2 経口糖尿病薬と併用する場合は、経口糖尿病薬の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがある。

## 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]

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]

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。

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（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

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。

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。

8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所に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。

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、過度に增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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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。

#### 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]

### 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]

### 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]

### 9.5 妊婦

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、周産期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

### 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が変化しやすい。

### 9.7 小児等

定期的に検査を行い投与量を調整すること。成長、思春期及び活動性によりインスリンの需要量が変化する。[17.1.3 参照]

### 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]

## 10. 相互作用

### 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<br>ビグアナイド薬<br>スルホニルウレア薬<br>速効型インスリン分泌促進薬<br>$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬<br>チアゾリジン薬<br>DPP-4 阻害薬<br>GLP-1 受容体作動薬<br>SGLT2 阻害薬 等 | 血糖降下作用の增强による低血糖症状があらわることがある。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。<br>[11.1.1 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。   | 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。  |
| 三環系抗うつ剤<br>ノルトリプチリン塩酸塩 等  | 糖に対する $\beta$ 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。       | 糖に対する $\beta$ 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。   |
| サリチル酸誘導体<br>アスピリン<br>エテンザミド   | 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。                                | インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。                            |
| 抗腫瘍剤<br>シクロホスファミド水和物  | 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。     | 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。 |
| $\beta$ -遮断剤<br>プロプロノロール塩酸塩<br>アテノロール<br>ピンドロール   | 機序不明  | 機序不明  |
| クマリン系薬剤<br>ワルファリンカリウム   | 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。   | 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。   |
| クロラムフェニコール  | 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。       | 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。   |
| ペザフィブリート  | インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。   | インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。   |
| サルファ剤   |   |   |
| シベンズリンコハク酸塩<br>ジソピラミド<br>ビルメノール塩酸塩水和物   |   |   |

| 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<br>トリクロムチアジド                    | 血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわることがある。<br>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 $\beta$ 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<br>プレドニゾロン<br>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<br>テトラコサチド酢酸塩                       |   | 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<br>レボチロキシンナトリウム水和物               |   | 糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。   |
| 成長ホルモン<br>ソマトロビン                         |   | 抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。   |
| 卵胞ホルモン<br>エチニルエストラジオール<br>結合型エストロゲン      |   | 末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。   |
| 経口避妊薬                                    |   | 末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。  |
| ニコチン酸                                    |   | 代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。   |
| 濃グリセリン                                   |   | 炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。   |
| イソニアジド                                   |   | インスリン抵抗性を増強するおそれがある。  |
| ダナブール                                    |   | インスリン分泌抑制作用を有する。  |
| フェニトイント                                  |   |   |
| 蛋白同化ステロイド<br>メテノロン                       | 血糖降下作用の增强による低血糖症  | 機序不明  |
| ソマトスタチナナログ製剤<br>オクタトレオチド酢酸塩<br>ランレオチド酢酸塩 | 強による低血糖症<br>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。<br>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。   |

## 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。

### 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、 $\beta$ -遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

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。 $\alpha$ -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、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

### 11.1.2 アナフィラキシーショック (0.2%)

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

### 11.2 その他の副作用

|      | 0.1～5%未満   | 頻度不明                    |
|------|--|-------------------------|
| 過敏症  | 発疹、そう痒感  | アレルギー、じん麻疹              |
| 肝臓   | 肝機能障害、ALT 上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇                                       |                         |
| 神経系  |  | 治療後神経障害(主に有痛性)          |
| 眼    | 糖尿病網膜症の顕在化又は増悪   | 屈折異常                    |
| 注射部位 | リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、注射部位反応 <sup>注)</sup> (疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等) | 皮膚アミロイドシス               |
| *その他 | 頭痛、浮腫、血中アミラーゼ上昇、BUN 上昇   | 抗インスリン抗体產生に伴う血糖コントロール不良 |

注) 注射部位反応はヒトインスリンより多くみられている。その症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

## 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ベ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。

#### 14.1.2 投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射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]

#### 14.1.3 投与経路

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

#### 14.1.4 その他

- (1) 本剤と他のインスリン製剤を混合しないこと。本剤は他のインスリン製剤との混合により、本剤や混合するインスリン製剤の作用時間や効果が変化するおそれがある。
- (2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。
- (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) インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

## 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、低血糖が起こりやすいとの報告がある<sup>11)</sup>。

#### 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。

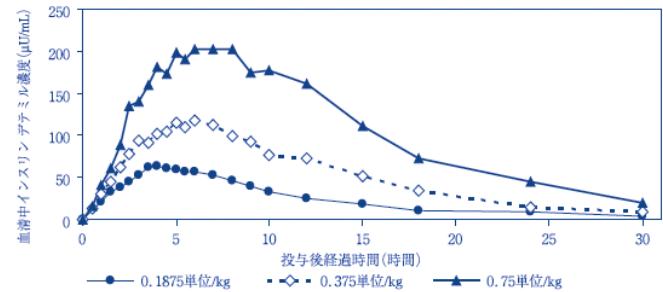
#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

重篤な低アルブミン血症の患者へ投与する場合は注意すること。本剤の作用機序より、血中アルブミン量が本剤の作用動態に影響を及ぼす可能性を完全に否定することはできない。[18.1 参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

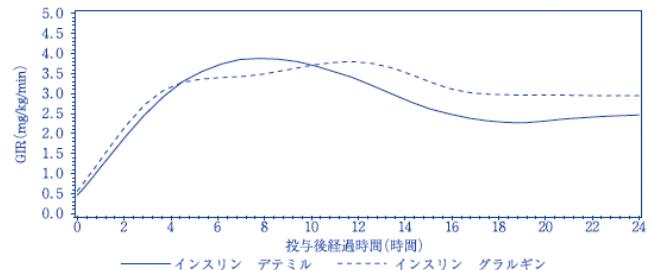
健康日本人 19 例に本剤 0.1875、0.375、0.75 単位/kg を大腿部に単回皮下投与したとき、平均血清中薬物濃度推移は下図の通りであり、最高濃度到達時間は各投与量で投与後 4、5、5、7 時間（中央値）であった<sup>2)</sup>。[7.3 参照]



### 16.8 その他

#### 16.8.1 健康日本人における皮下注射後の GIR プロファイル

健康日本人 40 例に本剤及びインスリン グラルギン 0.4 単位/kg を大腿部に単回皮下投与し、24 時間正常血糖クランプ法により本剤の作用を検討したとき、本剤に対するグルコース注入率 (GIR) は緩徐に増加し、24 時間後においても持続していた。



#### 16.8.2 日本人 1 型糖尿病患者における皮下注射後の GIR プロファイル

日本人 1 型糖尿病患者 23 例に本剤及び NPH ヒトインスリン 0.3 単位/kg を腹部に単回皮下投与したとき、投与後 0-24 時間の GIR 曲線下面積及び最大 GIR に両剤で有意差はなかったが、本剤投与後の最大 GIR 到達時間は中央値で約 6.8 時間と NPH ヒトインスリン投与時（約 2.9 時間）に比して有意に遅く、より緩徐な血糖降下作用プロファイルが認められた<sup>3)</sup>。

#### 16.8.3 1 型糖尿病患者における作用持続時間

1 型糖尿病患者 12 例を対象に本剤 0.4 単位/kg を大腿部に単回皮下投与したとき、本剤投与後の作用開始時間は平均約 1.6 時間、被験者ごとの作用消失時間は約 14～24 時間以上であり、5 例（約 42%）においては 24 時間目でも作用が持続していた<sup>4)</sup>（外国人データ）。

#### 16.8.4 1 型糖尿病患者における皮下注射後の血糖降下作用の個体内変動

1 型糖尿病患者 52 例に本剤、NPH ヒトインスリン及びインスリン グラルギンのいずれか 0.4 単位/kg を計 4 回の投薬日ごとに大腿部に単回皮下投与し、GIR を測定した。投与後 0-12 時間の GIR 曲線下面積、投与後 0-24 時間の GIR 曲線下面積、最大 GIR、25%0-24 時間 GIR 曲線下面積到達時間の各項目について個体内変動係数 (CV%) を薬剤間で比較した。いずれの項目とも NPH ヒトインスリン及びインスリン グラルギンに比べて本剤投与後の CV% は有意に小さく、本剤の投与ごとの血糖降下作用のばらつきが小さいことが示された<sup>5)</sup>（外国人データ）。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 Basal-Bolus 療法（1 型及び 2 型糖尿病患者）試験（国内第 III 相試験）

Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者 294 例（本剤群 196 例、NPH ヒトインスリン投与群 98 例）及び 2 型糖尿病患者 102 例（本剤群 67 例、NPH ヒトインスリン投与群 35 例）を対象とし、48 週投与試験を行った。本剤及び NPH ヒトインスリンの投与回数と投与時期は前治療期の Basal インスリンと同じ（1 日 1 回就寝前又は 1 日 2 回朝食前及び就寝前に投与）とした。本剤の開始用量は前治療期の Basal インスリンの 70%としたが、試験終了時の用量は前治療と同程度であった。1 型糖尿病患者において、本剤は HbA1c を指標とした血糖コントロールに間にし、NPH ヒトインスリンと非劣性であることが検証された。また、投与終了時の空腹時血糖 (FPG) は本剤投与群で有意に低かった。症例数が少なかったが、2 型糖尿病患者においても、1 型糖尿病患者と同様の結果が得られた。FPG の個体内変動（7 日間自己測定による血糖値の SD）は、1 型及び 2 型糖尿病患者いずれにおいても、本剤投与群で NPH ヒトインスリン投与群に比べ有意に小さかった。本剤投与群で特異抗体上

昇がみられたが、HbA1c の悪化を伴わなかった。夜間低血糖の相対リスクは本剤投与群で低い傾向がみられた。投与終了時の体重は本剤投与群で低く、1型糖尿病患者においては群間に統計学的な有意差が認められた。有害事象及びその他の安全性プロファイルは、1型及び2型糖尿病患者とともに、両投与群で同様であった<sup>6)</sup>。

#### 1 型糖尿病患者における結果

| 評価項目        | 本剤  |        |        | NPH ヒトインスリン |        |        | 群差及び<br>95%信頼区間 <sup>注1)</sup> |
|-------------|-----|--------|--------|-------------|--------|--------|--------------------------------|
|             | n   | 開始時    | 終了時    | n           | 開始時    | 終了時    |                                |
| HbA1c (%)   | 195 | 7.80   | 7.73   | 98          | 7.82   | 7.70   | 0.03<br>[-0.14;0.21]           |
| FPG (mg/dL) | 182 | 170.02 | 145.66 | 89          | 176.05 | 158.62 | -10.53<br>[-19.81;-1.25]*      |
| 体重 (kg)     | 196 | 58.49  | 58.35  | 98          | 60.33  | 61.18  | -0.92<br>[-1.51;-0.33]**       |

注1) 分散分析による解析。 \*\*: p<0.01, \*: p<0.05

#### 17.1.2 経口血糖降下剤にて治療中の2型糖尿病患者試験（国内第III相試験）

経口血糖降下剤にて治療中の2型糖尿病患者 363 例（本剤群 180 例、NPH ヒトインスリン投与群 183 例）を対象とし、36 週投与試験を行った。経口血糖降下剤との併用により、本剤及び NPH ヒトインスリンを 1 日 1 回就寝前に投与した。本剤は HbA1c を指標とした血糖コントロールに關し、NPH ヒトインスリンと非劣性であることが検証された。FPG は両投与群で約 40mg/dL 低下し、投与終了時の FPG は両群間で同程度であった。本剤投与群で特異抗体及び交叉抗体の上昇がみられたが、HbA1c の悪化を伴わなかった。24 時間の低血糖及び夜間低血糖の相対リスクは本剤投与群で低い傾向がみられた。体重は両投与群でやや増加したが、本剤投与群で有意に低かった。有害事象及びその他の安全性プロファイルは両投与群で同様であった<sup>7)</sup>。

| 評価項目        | 本剤  |        |        | NPH ヒトインスリン |        |        | 群差及び<br>95%信頼区間 <sup>注2)</sup> |
|-------------|-----|--------|--------|-------------|--------|--------|--------------------------------|
|             | n   | 開始時    | 終了時    | n           | 開始時    | 終了時    |                                |
| HbA1c (%)   | 180 | 8.70   | 8.10   | 183         | 8.72   | 8.05   | 0.07<br>[-0.07;0.21]           |
| FPG (mg/dL) | 175 | 160.24 | 118.36 | 179         | 159.91 | 116.44 | 2.06<br>[-3.95;8.07]           |
| 体重 (kg)     | 180 | 61.19  | 61.97  | 183         | 59.95  | 61.13  | -0.38<br>[-0.74;-0.02]*        |

注2) 分散分析による解析。 \*: p<0.05

#### 17.1.3 小児1型糖尿病患者（Basal-Bolus療法）試験（国内第III相試験）

Basal-Bolus 療法を実施中の小児（7～17 歳）1型糖尿病患者 83 例（本剤群 56 例、NPH ヒトインスリン投与群 27 例）を対象とし、24 週投与試験を行った。本剤及び NPH ヒトインスリンの投与回数と投与時期は前治療期の Basal インスリンと同じ（1 日 1 回就寝前又は 1 日 2 回朝食前及び就寝前に投与）とした。本剤の開始用量は前治療期の Basal インスリンの 70%とした。投与終了時の HbA1c は両投与群ともやや上昇した。投与終了時の FPG は統計学的な有意差はなかったが、本剤投与群で低かった。低血糖の相対リスクは 24 時間及び夜間とも、両投与群で同程度であった。投与終了時の BMI は統計学的な有意差はなかったが、本剤投与群で低かった。有害事象及びその他の安全性プロファイルは両投与群で同様であった。[9.7 参照]

| 評価項目                     | 本剤 |        |        | NPH ヒトインスリン |        |        | 群差及び<br>95%信頼区間 <sup>注3)</sup> |
|--------------------------|----|--------|--------|-------------|--------|--------|--------------------------------|
|                          | n  | 開始時    | 終了時    | n           | 開始時    | 終了時    |                                |
| HbA1c (%)                | 55 | 7.61   | 7.94   | 27          | 7.94   | 8.07   | 0.10<br>[-0.24;0.45]           |
| FPG (mg/dL)              | 50 | 171.20 | 144.16 | 25          | 165.47 | 162.98 | -20.34<br>[-46.31;5.64]        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 55 | 20.5   | 20.9   | 27          | 21.0   | 21.7   | -0.32<br>[-0.71;0.08]          |

注3) 分散分析による解析。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

インスリン デテミルは、ヒトインスリン B 鎮 29 位のリジンに C14 脂肪酸側鎖を結合させ、アルブミンと親和性を示すように設計されたインスリンアナログである。この脂肪酸側鎖が、インスリン デテミル六量体間の自己会合を促す<sup>8)</sup>ことと、皮下注射部位においてアルブミンと結合する<sup>9)</sup>ことから、投与部位からの吸収は緩徐となる。また、血中においては、インスリン デテミルの 98%以上がアルブミンと結合し平衡状態となるため、組織への拡散及び毛細血管壁の透過が可能な非結合型インスリン デテミルの濃度は低く保たれ、インスリン デテミルの末梢の標的組織への分布は緩徐である。これらのメカニズムにより、インスリン デテミルはヒトにおいて NPH ヒトインスリンと比較し緩徐な薬物動態及び代謝作用を示す<sup>10)</sup>。

インスリン デテミルは血中に移行後、インスリンレセプターに結合し<sup>11)</sup>インスリンで認められる次の作用により血糖降下作用を発現する。[15.2 参照]

(1) 筋肉・脂肪組織における糖の取り込み促進

(2) 肝臓における糖新生の抑制

(3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進

(4) 肝臓における解糖系の促進

(5) 脂肪組織における脂肪合成促進

#### 19. 有効成分に関する理化学的知見

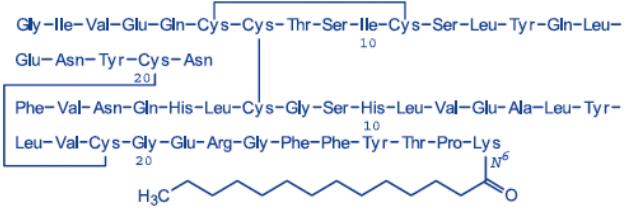
一般名：インスリン デテミル（遺伝子組換え） (JAN)

Insulin Detemir (Genetical Recombination) (JAN)

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

分子量：5916.82

構造式：



性状：白色の結晶性粉末である。

#### \*\*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、6 週間以内に使用すること。冷蔵庫保管（2～8°C）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。

#### \*\*22. 包装

1 筒 3mL : 2 本

#### 23. 主要文献

- Herings RMC, et al. : Lancet. 1995 ; 345 : 1195-8
- Jhee SS, et al. : J Clin Pharmacol. 2004 ; 44 : 258-64
- 入江 伸ほか：臨床医薬. 2007 ; 23 : 349-56
- Plank J, et al. : Diabetes Care. 2005 ; 28 : 1107-12
- Heise T, et al. : Diabetes. 2004 ; 53 : 1614-20
- 小林 正ほか：糖尿病. 2007 ; 50 : 649-63
- 小林 正ほか：糖尿病. 2007 ; 50 : 665-77
- Kurtzhals P, et al. : Biochem J. 1995 ; 312 : 725-31
- Whittingham JL, et al. : Biochemistry. 1997 ; 36 : 2826-31
- Heinemann L, et al. : Diabet Med. 1999 ; 16 : 332-8
- Kurtzhals P, et al. : Diabetes. 2000 ; 49 : 999-1005

#### \*\*24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 カスタマーセンター  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1  
Tel 0120-180363 (フリーダイアル)

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 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

レベミル<sup>®</sup>、Levemir<sup>®</sup>、フレックスペン<sup>®</sup>、FlexPen<sup>®</sup>及びベンニードル<sup>®</sup>は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

